

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

На правах рукописи



**Виноградова
Екатерина Евгеньевна**

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

(1.4.3 — Органическая химия)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

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

Москва — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
1 ВВЕДЕНИЕ	5
2 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
2.1 Взаимодействие циклических тиомочевин с α -галогенкарбонильными соединениями ..	9
2.2 Взаимодействие циклических тиомочевин с α -галогенкарбоновыми кислотами и их производными	19
2.3 Взаимодействие циклических тиомочевин с галогенангидридами кислот	27
2.4 Взаимодействие циклических тиомочевин с алкенил(алкинил)галогенидами	29
2.5 Взаимодействие циклических тиомочевин с алкил(арил)галогенидами	46
2.6 Взаимодействие циклических тиомочевин с другими электрофильными реагентами ..	49
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	53
3.1 Синтез исходных 1,3-дизамещенных имидазо[4,5- <i>e</i>]-1,2,4-триазин-3-тионов	53
3.2 Синтез исходных замещенных N-аминогликолырилов	54
3.3 Перегруппировка типа Димрота N-аминогликолырилов в синтезе 2-гидразоимидазо[4,5- <i>d</i>]тиазолонов	56
3.4 Региоселективный синтез новых имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>][1,2,4]триазинов реакцией имидазотриазинов с пропаргилбромидами	62
3.5 S-Алкилирование производных N-аминогликолырилов α -бромкетонами с последующей реакцией сочетания по Эшенмозеру	68
3.6 Каскадная реакция тиогликолырилов с α -бромкетонами в синтезе новой гетероциклической системы – имидазо[4,5- <i>d</i>]тиазоло[4,3- <i>b</i>]оксазолов	79
3.7 Синтез S-алкилзамещенных производных N-аминогликолырилов	86
3.8 Исследование биологической активности синтезированных соединений	88
3.8.1 Исследование антипролиферативной активности гидразоновых производных имидазо[4,5- <i>d</i>]тиазолов	88
3.8.2 Исследование биологической активности S-алкилзамещенных тиогликолырилов ...	91
4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	96
4.1 Синтез 1,3-дизамещенных 4,5-дигидроксиимидазоилидин-2-онов(тионов) 2a-f	97
4.2 Синтез 5,7-дизамещенных пергидроимидазо[4,5- <i>e</i>][1,2,4]триазин-6-онов(тионов) 3a-f	97
4.3 Синтез производных 5-тиоксогексагидроимидазо[4,5- <i>d</i>]имидазол-2(1 <i>H</i>)-онов 5a-u	98
4.4 Синтез гидразонопроизводных тетрагидро-2 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>d</i>]-тиазоло-5(3 <i>H</i>)-онов 6a-o	98

4.5 Синтез 5,7-дизамещенных 3-(проп-2-ин-1-илтио)тетрагидроимидазо[4,5- <i>e</i>][1,2,4] триазин-6-онов(тионов) 7a-f	105
4.6 Синтез 1,3-дизамещенных тетрагидроимидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>][1,2,4]триазин-2(1 <i>H</i>)- он(тионов) 8a-h	107
4.7 Синтез алкилирующих агентов 9a-j, 12a-c	110
4.8 Синтез S-алкилированных производных имидазо[4,5- <i>d</i>]имидазол-2(1 <i>H</i>)-онов 10a-x	113
4.9 Синтез 1,3-дизамещенных 5-(2-оксо-2-арилэтилиден)гексагидроимидазо[4,5- <i>d</i>] имидазол-2(1 <i>H</i>)-онов 11a-l	123
4.10 Синтез производных гексагидроимидазо[4,5- <i>d</i>]имидазолов с 1,2,5-оксадиазольным фрагментом 13a-k	129
4.11 Синтез 1,3-дизамещенных 7-(арилиденгидразоно)гексагидроимидазо- [4,5- <i>d</i>]тиазоло[4,3- <i>b</i>]оксазол-2-онов 14a-x	137
4.12 S-Пропил, S-аллил, S-бутилпроизводные имидазо[4,5- <i>d</i>]- имидазол-2(1 <i>H</i>)-онов 19-21	149
5 ВЫВОДЫ	159
6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	161

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

[BMIM]BF₄/OTf/Br - 1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторборат/трифлат/бромид

TMSOTf – триметилсилил трифторметансульфонат

BSA – N,O-бис(триметилсилил)ацетамид

ПФК – полифосфорная кислота

MW – микроволновое излучение

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – N,N-диметилформаид

Pu – пиридин

ТГФ – тетрагидрофуран

ЛСР – лантаноидный сдвигающий реагент

ДМЭ – диметоксиэтан

ТБАБ – тетрабутиламмоний бромистый

ДАВСО – 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан

DBN – 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5

DIPEA – N,N-диизопропилэтиламин

1 ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Гетероциклические соединения широко используются в современном органическом синтезе, химии материалов, агрохимии и медицинской химии [1-5]. Особое место занимают азот- и серосодержащие гетероциклические структуры, обладающие рядом практически полезных свойств, прежде всего биологической активностью, включая антибактериальную [6], противовирусную [7], противогрибковую [8] и антипролиферативную [9] активность.

Производные циклических тиомочевин применяются в качестве средств защиты растений [10], ингибиторов коррозии [11], лекарственных препаратов [12]. Ранее в лаборатории азотсодержащих соединений №19 ИОХ РАН на основе некоторых представителей данного класса - имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и производных N-аминотиогликольурилов - были получены соединения, обладающие высокой биологической активностью. Так, например, имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазины и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазины показали высокую антипролиферативную активность [13], а S-алкилпроизводные тиогликольурилов эффективно ингибировали рост мицелия грибов-патогенов [14]. Поэтому циклические тиомочевины являются перспективными субстратами в синтезе новых фармакологически активных соединений. Стоит также отметить, что, с точки зрения молекулярной структуры, данный класс соединений обладает несколькими нуклеофильными центрами и может служить перспективным объектом для исследования региоселективности реакций с электрофильными реагентами

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

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

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

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

3. Исследовать биологическую активность синтезированных соединений.

Научная новизна и практическая значимость работы.

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

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

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

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

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработка метода синтеза 2-гидразоноимидазо[4,5-*d*]тиазолонов из N-аминотиогликольурилов на основе кислотно-прототируемой перегруппировки типа Димрота.
2. Разработка региоселективного метода получения ранее неизвестных производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазина, основанного на

тандеме реакций алкилирования и 5-экзо-диг-циклизации имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и пропаргилбромидов.

3. Синтез неизвестных ранее производных имидазо[4,5-*d*]имидазола с экзоциклической C=C связью на основе реакции сочетания по Эшенмозеру N-аминотиогликольбурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами.
4. Разработка метода синтеза производных новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазола – на основе новой каскадной реакции N-аминотиогликольбурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами.
5. Антипролиферативная активность 2-гидразоноимидазо[4,5-*d*]тиазолонов в отношении линий опухолевых клеток человека.
6. Фунгицидная и антипролиферативная активность S-пропил-, S-аллил- и S-бутилпроизводных N-аминотиогликольбурилов.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , в том числе с применением методов двумерной ЯМР-спектроскопии (HMBC, HSQC, NOESY), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на российских и международных конференциях, среди которых XXVIII, XXIX Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021» и «Ломоносов-2022» (МГУ, Москва, 2021, 2022), Всероссийская научная конференция Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (Сочи, 2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений KOST-2021 (Сочи, 2021), XXV, Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (ННГУ им. Лобачевского, Нижний Новгород, 2022), The Sixth International Scientific Conference: «Advances in Synthesis and Complexing» (РУДН, Москва, 2022), Научная конференция-школа «Лучшие катализаторы для органического синтеза» (ИОХ РАН, Москва, 2023), IX, X Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021, 2023).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 11 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

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

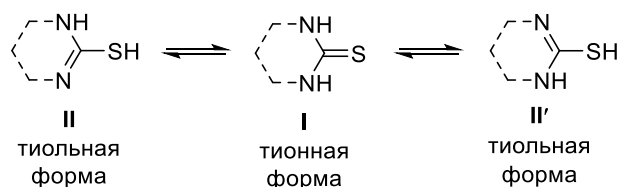
Структура и объем работы. Представленная работа состоит из списка сокращений; введения; литературного обзора, посвященного синтезу конденсированных гетероциклических структур взаимодействием циклических тиомочевин с электрофильными реагентами; обсуждения результатов; экспериментальной части; выводов;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

2 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В данном литературном обзоре рассмотрен синтез конденсированных гетероциклических структур взаимодействием циклического тиомочевинного фрагмента с различными электрофильными реагентами. Литературный обзор структурирован по типу используемых электрофильных реагентов, а также для некоторых гетероциклических систем рассмотрены исследования их биологической активности.

Циклические тиомочевины представляют собой удобные синтоны, часто используемые в органическом синтезе. Такие молекулы имеют несколько реакционных центров, что открывает широкие возможности для синтеза множества различных соединений. В частности, благодаря бифункциональности тиомочевин они могут претерпевать в растворе таутомерные превращения и находятся как в виде тионной формы **I**, так и в тиольной форме **II** или **II'** (схема 1) [15]. Поэтому синтез конденсированных производных осложняется возможным образованием различных региоизомерных продуктов в зависимости от используемых условий реакции, что подробно рассмотрено в этом разделе диссертационной работы.

Схема 1

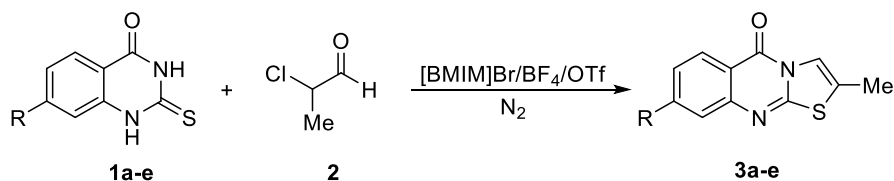


2.1 Взаимодействие циклических тиомочевин с α -галогенкарбонильными соединениями

Одним из самых распространенных методов создания конденсированных гетероциклических структур на основе циклических тиомочевин является их взаимодействие с α -галогенкарбонильными соединениями.

В качестве примера использования α -галогенальдегидов в реакции с хиназолинтионами авторами [16] была разработана экологически безопасная методология получения тиазоло[2,3-*b*]хиназолинонов **3** с использованием ионных жидкостей (схема 2).

Схема 2



R = H (a), Cl (b), Br (c), Me (d), OMe (e)

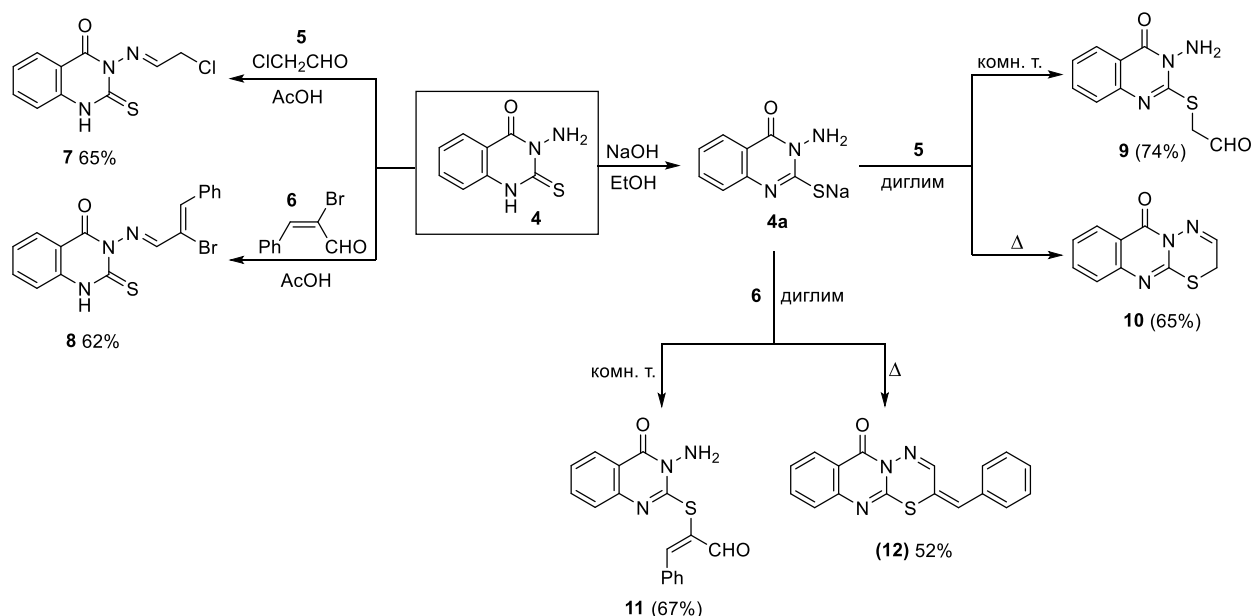
Циклизацию исходных хиназолинонов **1** с 2-хлорпропаналем **2** проводили в 3-х различных ионных жидкостях [BMIM]Br/BF₄/OTf в атмосфере N₂ при температуре 60°C. Как видно из таблицы 1, наибольшего выхода удалось достичь, проводя реакции в [BMIM]BF₄ и [BMIM]OTf.

Таблица 1

№	R	Выход (%) / Время реакции (мин.)		
		[BMIM]Br	[BMIM]BF ₄	[BMIM]OTf
1	H	64/150	89/120	91/120
2	Cl	61/150	90/120	90/120
3	Br	62/150	85/120	87/120
4	Me	61/150	80/120	82/120
5	OMe	55/150	83/120	86/120

При использовании α-галогенальдегидов в зависимости от строения исходных реагентов могут происходить процессы, не приводящие к образованию конденсированных структур. Например, в реакции 3-аминохиназолинона **4** с хлорацетальдегидом **5** или 2-бром-3-фенилпропеналем **6** в уксусной кислоте обнаруживаются только основания Шиффа **7** и **8**. Однако при введении в реакцию хиназолинона в виде натриевой соли **4a** и смене растворителя на диглим удается выделить либо продукты S-алкилирования **9** и **11** при комнатной температуре, либо продукты конденсации 1,3,4-тиадиазино[2,3-*b*]хиназолины **10** и **12** при кипячении (схема 3) [17].

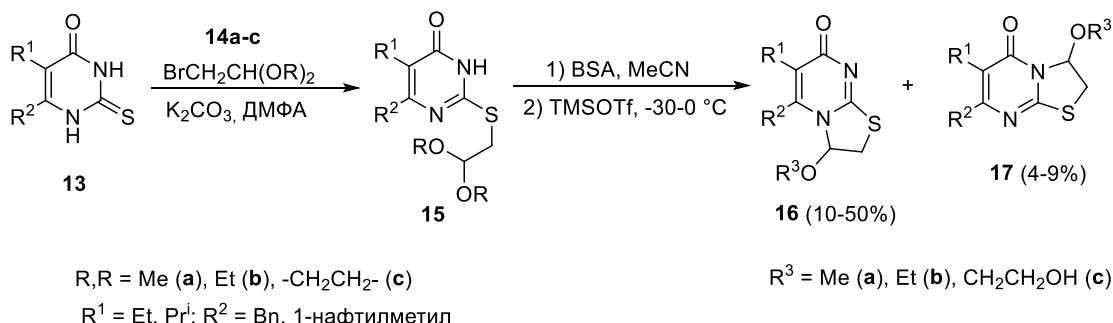
Схема 3



Авторами работы [18] в качестве алкилирующего агента использован бромацетальдегид, защищенный различными ацетальными защитами **14a-c**, который при

взаимодействии с тиоксопиримидинами **13** образует S-алкилированный интермедиат **15**. Опираясь на результаты более ранней работы [19], авторы решили провести не основно-катализируемую внутримолекулярную циклизацию, а с добавлением TMSOTf в качестве катализатора с целью получить селективно продукт N(1)-циклизации (схема 4).

Схема 4

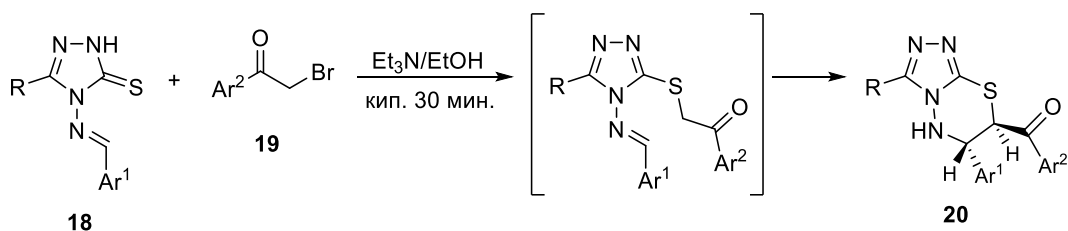


В этих условиях действительно удалось выделить продукт **16** в качестве основного изомера 10-50 % с небольшой примесью минорного изомера **17** 4-9 %. Наблюдаемая региоселективность показывает, что атом N(1) более нуклеофилен, чем N(3). Также было выявлено, что реакционная способность соединений **14** падает в ряду **14a** > **14b** > **14c**.

Для определения строения полученных соединений использовался редко применяемый метод - одномерный NOE эксперимент. Кроме того, были использованы спектроскопические данные аналогичных структур [19-21] для подтверждения полученных результатов. Некоторые из синтезированных соединений проявили противовирусную активность против ВИЧ-1 в клетках МТ-4. Их биологическая активность, как полагают авторы, связана со структурными особенностями, объединяющими их с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы [22].

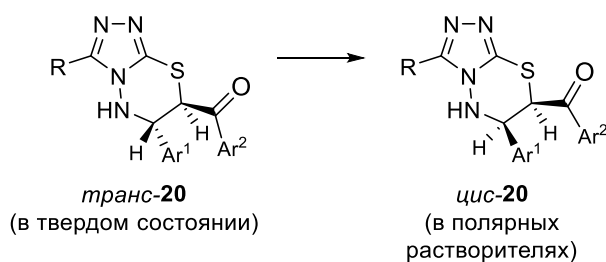
Взаимодействие тиомочевинного фрагмента с галогенкетонами уже позволяет получать более широкий спектр аннелированных гетероциклических структур. В результате основно-катализируемой реакции 1,2,4-триазол-3-тионов **18** с замещенными α-бромацетофенонами **19** были получены диастереомерно чистые *транс*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины **20** с хорошими выходами 40-80% (схема 5) [23]. Стереохимия соединений **20** была определена с помощью рентгеноструктурного анализа.

Схема 5



Важно отметить, что в спектрах ^1H ЯМР соединений **20** в CDCl_3 авторами были обнаружены широкие неразрешенные сигналы для N-5(H), C-6(H), C-7(H), которые со временем меняют положение и становятся хорошо разрешенными дублетами для N-5(H) и C-6(H), триплетом для C-7(H) с $^3J = 4-6$ Hz. Такая константа характерна для *цис*-стереохимии соединений **20**, описанных в литературе [24]. Это указывает на изомеризацию *транс*-триазолотиадиазинов в соответствующие *цис*-продукты (схема 6). Авторами также было отмечено, что данная изомеризация протекает гораздо быстрее в $\text{DMSO-}d_6$.

Схема 6



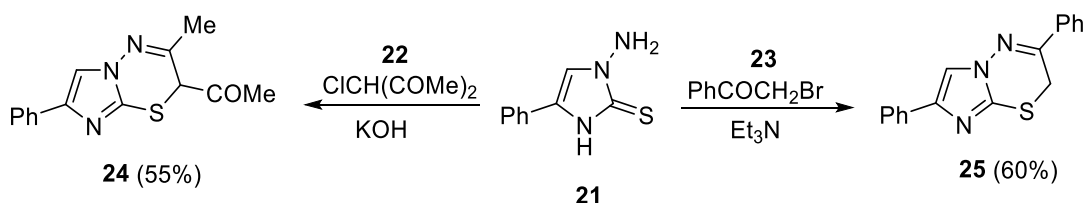
По аналогичной методике были получены и другие типы гетероциклических систем – 1,3,4-тиадиазино[2,3-*b*]хиназолины и 1,2,4-триазино[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины. Стереохимические исследования данных соединений подтвердили наличие изомеризации, описанной выше.

В аналогичных условиях были синтезированы триазолотиадиазины с гетероароматическими заместителями [25], а также новые спирогетероциклические гибриды, включающие оксиндольный и триазолотиадиазинный фрагменты [26]. В этой работе были получены диастереомерно чистые *транс*-спироконденсированные 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины. Несмотря на наличие в структуре объемного оксиндольного фрагмента, авторы наблюдали явление изомеризации *транс*-триазолотиадиазинов в соответствующие *цис*-стереоизомеры, описанное выше.

1,2,4-Триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазиновая система была получена с использованием двухступенчатой *one-pot* методики с выходами 83-94% [27]. Данные соединения были исследованы на противовирусную и противораковую активность. Среди синтезированных соединений ряд производных проявляют многообещающую противовирусную активность против коронавируса hCoV-229E, тогда как другие производные проявляют цитотоксичность в отношении различных линий раковых клеток. Кроме того, показано, что противоопухолевая активность этих соединений обусловлена ингибированием полимеризации тубулина.

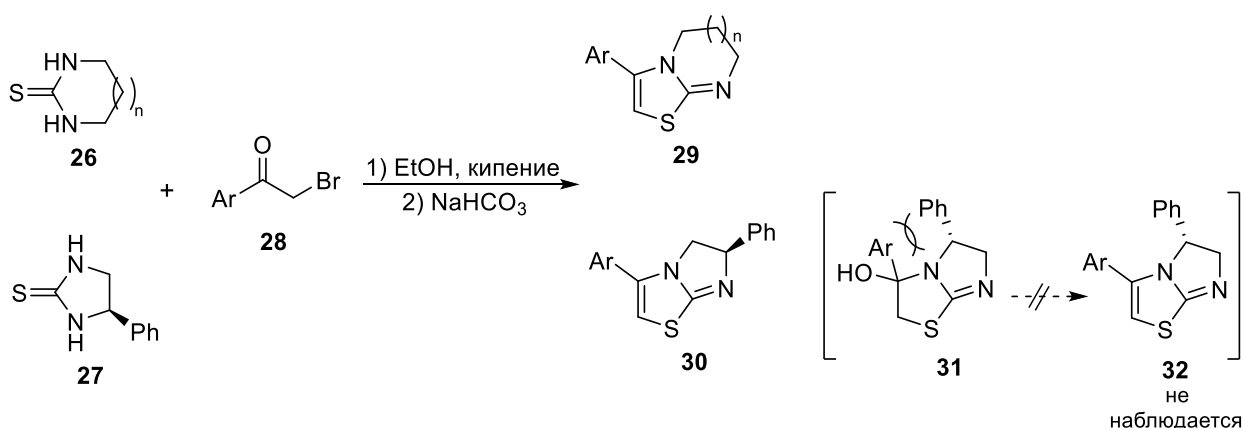
При наличии NH₂-группы в исходном гетероцикле с тиомочевинным фрагментом взаимодействие с α-галогенкетонами также приводит к образованию тиадиазинового цикла. На схеме 7 представлено взаимодействие в основных условиях 1-амино-имидазол-2-тиона **21** с 3-хлорпентан-2,4-дионом **22** и фенацилбромидом **23**, что дает соответствующие замещенные имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазины **24** и **25** с хорошими выходами [28].

Схема 7



При взаимодействии циклических тиомочевин **26** с производными α-бромацетофенона **28** авторами [29] были получены с хорошими выходами 30-53% различные бициклические структуры с тиазольным фрагментом **29**. Также были получены хиральные 6-фенилзамещенные имидазо[2,1-*b*]тиазолы **30** исходя из (R)-4-фенилимидазолидин-2-тиона **27** и **28** с выходами 38-47%. Образование другого региоизомера **32** не наблюдалось, вероятно, ввиду стерических отталкиваний в интермедиате **31** (схема 8).

Схема 8

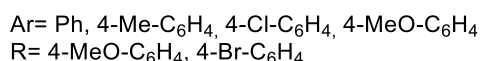
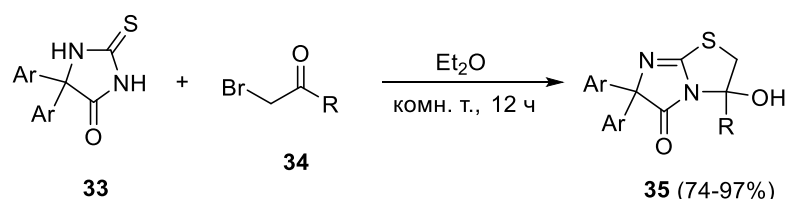


Соединения подобной структуры в последние годы привлекают значительное внимание в исследованиях органических катализаторов и асимметрического синтеза [30]. Для полученных соединений была проведена оценка их относительной каталитической активности в реакции ацилирования 1-фенилэтанола ангидридом кислоты. Среди соединений **29** с Ar=Ph, имеющих различный аннелированный цикл, 6-членное

производное оказалось более активным, чем 5- и 7-членные. Также сравнивали каталитическую активность соединений **29**, имеющих различно замещенную фенильную группу. Оказалось, что введение электроно-донорных заместителей увеличивает каталитическую способность. В частности, введение NMe₂-группы в пара-положение значительно увеличило скорость реакции. Для хиральных имидазотиазолов **30** (в качестве хирального катализатора) было исследовано кинетическое разделение 1-фенилэтанола изомасляным ангидридом. Было выяснено, что введение электроно-донорных заместителей в фенильную группу приводит к увеличению селективности.

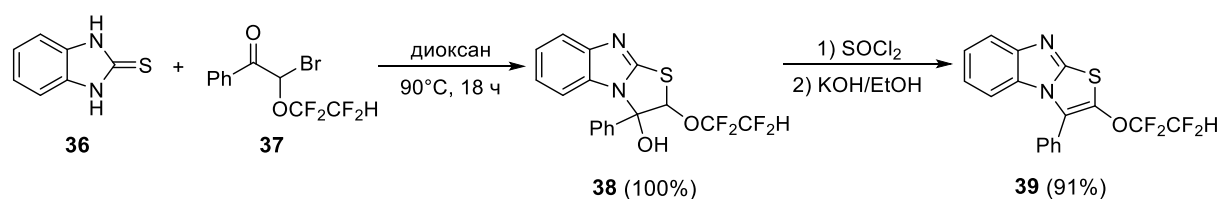
Авторами [31] было обнаружено, что взаимодействие тиогидантоинов **33** с α -бромкетонами **34** происходит спонтанно в Et₂O без добавления каких-либо активаторов. В результате образуются 3-гидрокси-имидазо[2,1-*b*]тиазолы **35** (схема 9). Подобные продукты обычно являются промежуточными соединениями, которые затем дегидратируются с образованием эндо-циклической кратной связи.

Схема 9



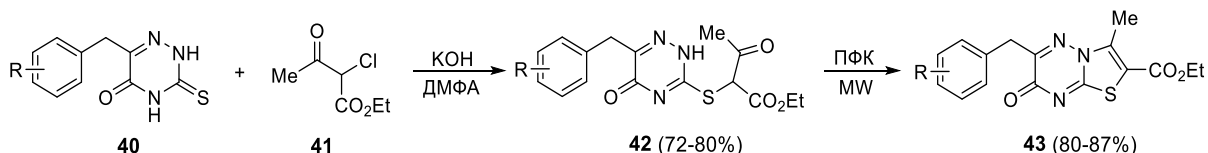
Еще одним примером получения 3-гидроксипроизводных – интермедиатов при проведении внутримолекулярной циклизации – может служить взаимодействие бензимидазол-2-тиона **36** с α -бром- α -фторалкоксиацетофеноном **37** в диоксане [32]. В этих условиях получено 3-гидроксипроизводное **38** с количественным выходом, которое можно превратить в бензимидазотиазол **39** последовательностью реакций галогенирования-дегидрогалогенирования (схема 10).

Схема 10



Был разработан ряд новых тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинонов на основе биоизостерического замещения биологически активной тиено[2,3-*d*]пиримидиноновой структуры [33]. Так, исходные соединения **40** подвергались селективному S-алкилированию с использованием этил 2-хлорацетата **41** с последующей внутримолекулярной циклизацией полученного интермедиата **42** в условиях ПФК (полифосфорная кислота) и микроволнового излучения для получения необходимой конденсированной структуры **43** (схема 11).

Схема 11



R = 2-Cl, 4-Cl, 4-F, 4-CF₃, 4-OMe,

Авторами были выбраны именно эти условия конденсации, поскольку использование H₂SO₄ приводило к протеканию побочных реакций, а при использовании ПФК для полной конверсии исходных соединений требовалась температура не ниже 110 °С, что лучше всего обеспечивалось при микроволновом облучении. В процессе реакции был получен только один региоизомер **43**, что однозначно подтверждается рентгеноструктурным анализом. Стоит также отметить, что поскольку данный α -галогенкетон содержит функциональную группу в своей структуре, то это может быть успешно использовано для дальнейших превращений.

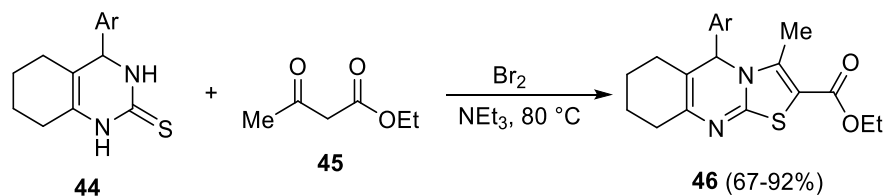
По результатам проведенного антибактериального скрининга, полученные производные **43** со сложноэфирной группой, а также их карбоксильные аналоги проявляют очень низкую активность. При этом дальнейшая функционализация до амидной группы приводила к значительному росту антибактериальной активности.

Интересной представляется работа [34], где авторы разработали экологичный метод синтеза поликонденсированных производных тиазоло[2,3-*b*]хиназолинов по реакции тиомочевинного фрагмента с замещенными фенацилбромидами. Использование нанопорошка ZnAl₂O₄ в качестве катализатора вместе с высокоскоростной шаровой мельницей обеспечивает такие преимущества метода как его простота, низкие энергозатраты и минимальное количество растворителя.

Иногда α -галогенкетоны, используемые для построения конденсированных гетероциклов, генерируются *in situ*. Так, например, для получения тиазоло[2,3-*b*]хиназолинов **46** требовалось использование этилового эфира 2-бром-3-оксобутановой

кислоты в качестве алкилирующего агента, который и был получен *in situ* из ацетоуксусного эфира **45** с Br₂ (схема 12). В результате его дальнейшей реакции с хиनाзолинтеном **44** были получены необходимые соединения с высокими выходами 67-92% [35].

Схема 12

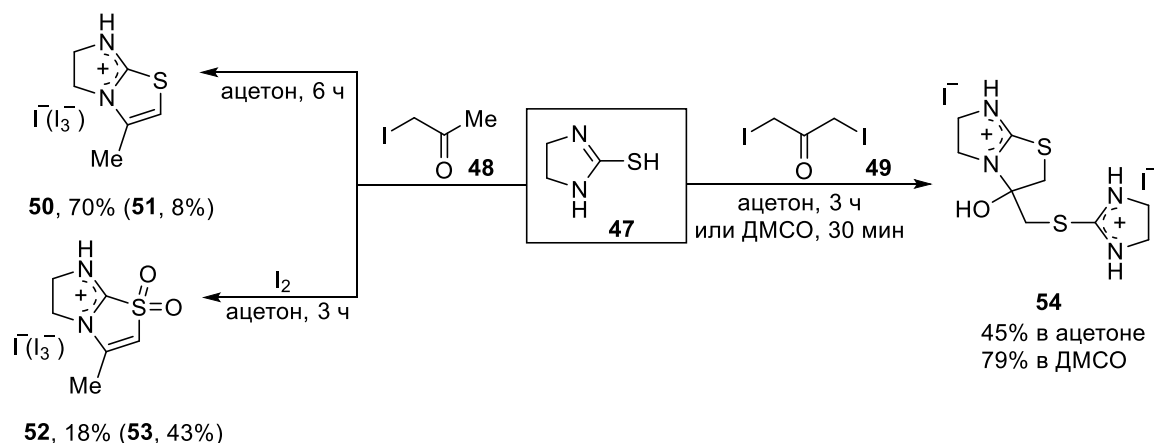


Синтезированные соединения обладают значительной антибактериальной и противогрибковой активностью при сравнении со стандартными препаратами (ципрофлоксацин и кетоконазол). Также было выявлено, что повышению активности способствует наличие в арильном заместителе как акцепторных, так и донорных групп.

В ряду α -галогенкетонов наиболее реакционноспособными реагентами являются α -йодкетоны, но в большинстве случаев используют α -хлор- и α -бромпроизводные ввиду их более простого получения и большей стабильности. Однако существуют примеры использования α -йодкетонов в реакциях с циклическими тиомочевинами, которые имеют свои особенности в реакционной способности ввиду наличия лабильной йодметильной группы. Так, например, при взаимодействии 2-меркаптоимидазолина **47** с 1-йодацетоном **48** в ацетоне при комнатной температуре сразу образуются продукты конденсации моно- и трийодиды имидазо[2,1-*b*]тиазолия **50** и **51** с выходами 70 % и 8 % соответственно [36]. Образованию трийодид-аниона способствует взаимодействие йодид-аниона соли **50** с молекулярным I₂, который образуется *in situ* при частичном восстановлении йодметильной группы **48** неизрасходованным на солеобразование HI (схема 13).

При попытках повысить выход желаемой соли **51** авторы провели реакцию исходного соединения **47** с 1-йодацетоном **48** с введением дополнительного количества I₂. При этом были получены неожиданные продукты - моно- и трийодид имидазо[2,1-*b*]тиазолия **52** и **53**, содержащие серу в окисленной форме. Такие продукты были классифицированы авторами как новый тип ионных жидкостей (схема 13).

Схема 13



Основываясь на результатах взаимодействия азолов с 1,3-дихлорацетоном [37], авторы также исследовали взаимодействие 2-меркаптоимидазолина **47** с 1,3-дийодацетоном **49** в ацетоне, в результате которого был получен конденсированный продукт **54** с выходом 45 % (схема 13). Также было обнаружено присутствие йодида **50**, который образуется из-за частичного восстановления реагента **49** йодоводородной кислотой. Удалось увеличить выход соли **54** до 79 %, проведя реакцию в ДМСО. Замена растворителя позволила подавить дейодирование 1,3-дийодацетоном **49** благодаря частичному расходу HI на восстановление ДМСО.

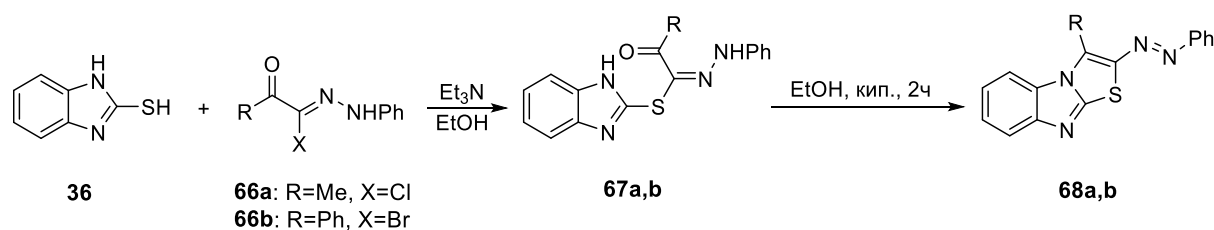
Опубликована работа по генерации α -йодкетонов *in situ* в реакциях конденсации [38]. Для получения 3-арилпроизводных имидазо[2,1-*b*]тиазолов были использованы арилметилкетоны и 2-имидазолидинтион в присутствии 2-х кратного избытка I_2 в EtOH. Так были получены необходимые конденсированные производные с хорошими выходами 48-91%.

В отличие от вышеописанных примеров взаимодействия тиомочевинного фрагмента с α -галогенкетонами авторам работы [39] в стандартных условиях реакции не удалось получить конденсированный продукт. В этом случае реакция замещенного пиримидин-2-тиона **55** с фенацилбромидами **56** приводит к образованию моноциклического тиазола **57**, вероятно, происходящему через разрыв циклического амида (схема 14).

Авторами был предложен механизм исходя из структуры конечного соединения **65**, которая указывает на то, что промежуточные тиогидразонаты **63** претерпевают перегруппировку Смэйлса с образованием соответствующих тиогидразидов **64**, которые *in situ* подвергаются циклизации с одновременным удалением газообразного H₂S с образованием 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидиновой системы с высокими выходами 86-96% [41]. Аналогичная гетероциклическая система была получена и другими авторами [42] также с реагентами типа **62**, но с использованием каталитических количеств основания в условиях микроволнового излучения с выходом 92-95%. Очевидно, использование данного метода не дает преимуществ в выходе конечных соединений, но уменьшает время реакции. Исследования биологической активности таких гетероциклических систем показало, что некоторые производные оказывают высокое цитотоксическое действие на клеточные линии HepG2 и MCF-7 в сравнении с препаратом сравнения доксорубицином. Также обнаруживается антимикробная активность против грамположительных бактерий и противогрибковая активность против некоторых штаммов грибов [43].

В литературе описаны также примеры, в которых гидразоноилгалогениды могут реагировать с тиомочевинным фрагментом и без элиминирования серы. Так, например, при взаимодействии 2-меркаптобензимидазола **36** с гидразоноилгалогенидами **66a,b** в этаноле в присутствии триэтиламина образуются интермедиаты **67a,b**, которые успешно циклизуются в триазоло[3,2-*a*]имидазолы **68a,b** при термической обработке (схема 17) без необходимости использования кислот [44].

Схема 17



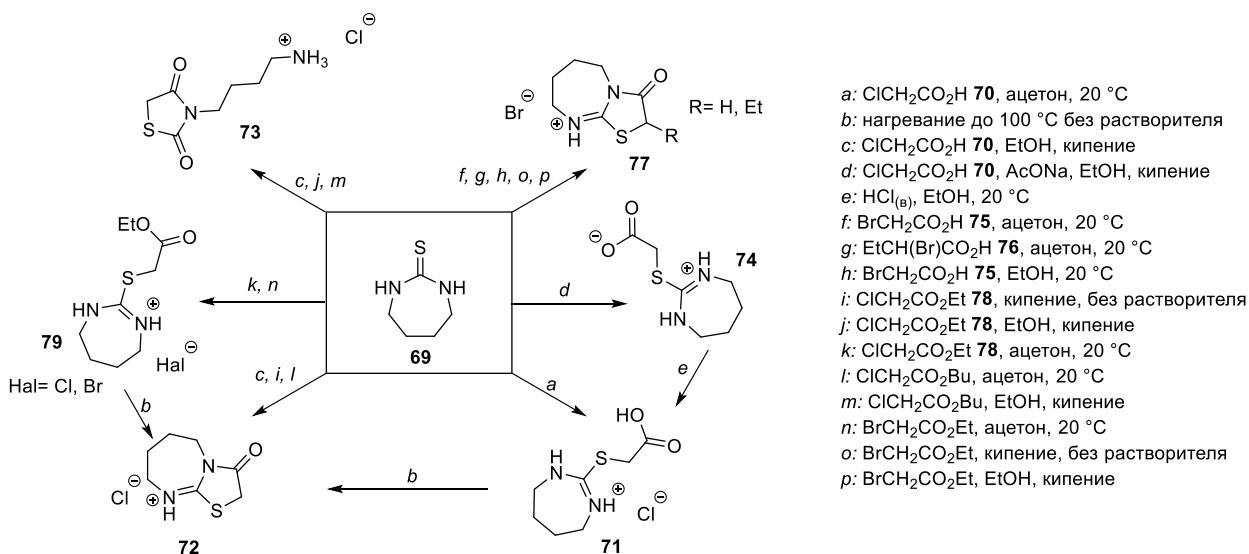
2.2 Взаимодействие циклических тиомочевин с α -галогенкарбонными кислотами и их производными

Наряду с α -галогенкарбонильными соединениями в литературе также широко представлены примеры реакций циклических тиомочевин с α -галогенкарбонными кислотами и их производными. Их использование предоставляет более широкие возможности дальнейшей функционализации образующихся соединений.

Проведено исследование взаимодействия бутилентиомочевины **69** с α -галогенкислотами и их производными в различных условиях [45]. Опираясь на более

раннюю работу [46], авторам удалось подобрать условия как для получения бициклических производных, так и для образования только S-алкилированных продуктов (схема 18).

Схема 18



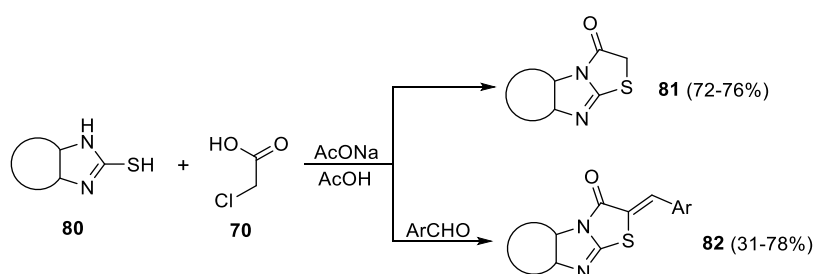
При взаимодействии **69** с монохлоруксусной кислотой **70** в ацетоне образуется только S-карбоксиметилпроизводное **71** (условия *a*), нагревание которого в вакууме без растворителя позволяет получить конденсированный гидрохлорид тиазоло[3,2-*a*]дiazепина **72** с количественным выходом (условия *b*). При замене растворителя на EtOH только при относительно большой концентрации исходного циклического субстрата **69** (~1 моль/л) образуется циклический продукт **72**, тогда как при низкой концентрации **69** ~0.15 моль/л образуется тиазолидиндион **73**. Вероятно, этот продукт является результатом гидролитического расщепления бутилентиомочевины. Но уже при добавлении AcONa удается выделить алкилированное производное **74** в цвиттерионной форме (условия *d*). Выделение этого соединения в индивидуальном виде стало возможно, как полагают авторы, в результате более трудной циклизации из-за напряженности цикла по отношению к 5- и 6-членным циклам [47,48].

Попытки получить S-алкилированное производное с использованием бромуксусной **75** или 2-бромбутановой **76** кислот привели сразу к образованию тиазольного цикла **77** (условия *f-h*). Оказалось, что замена галогена в алкилирующем агенте сильно влияет на тип образующегося соединения. На это оказывает влияние скорость алкилирования и растворимость. Так, в случае использования бромсодержащих кислот скорость алкилирования выше и быстро образующийся алкилированный продукт циклизуется, что приводит к его осаждению из реакционной массы, а медленно образующийся и менее растворимый продукт **71** осаждается сразу после его образования.

Взаимодействие этилхлорацетата **78** с исходным соединением **69** в условиях отсутствия растворителя сразу приводит к образованию бициклического гидрохлорида тиазоло[3,2-*a*]дiazепина **72** (условия *i*), при этом если реакцию проводить в кипящем EtOH, то образуется тиазолидинон **73** (условия *j*), а при замене растворителя на ацетон образуется только алкилированный продукт **79** (условия *k*).

Авторы [49] синтезировали серию конденсированных имидазо[2,1-*b*]тиазолов **81**, **82**. Путем конденсации тиомочевины **80** с монохлоруксусной кислотой **70** в присутствии безводного AcONa и AcOH были получены производные **81**, а одновременное введение ароматических альдегидов приводило к 5-арилиденпроизводным **82** (схема 19).

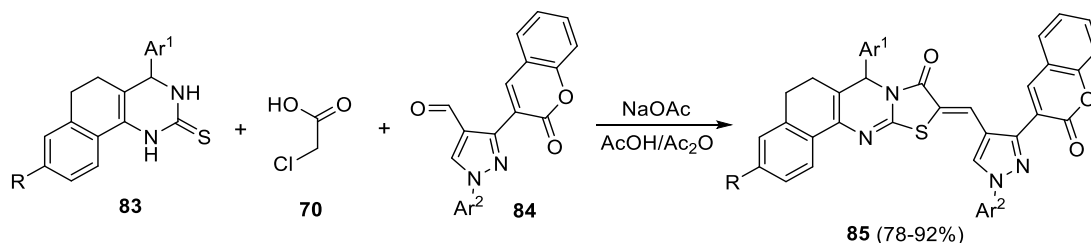
Схема 19



Установлено, что на выход 5-арилиденпроизводных **82** в значительной степени оказывает влияние природа и положение заместителей в бензольном кольце альдегида. Так, наличие электронодонорных заместителей (в особенности в *para*-положении) приводит к существенному снижению выходов конечных продуктов.

Конденсированные гибриды тиазоло[2,3-*b*]пиримидинона и пиразолилкумарина **85** были получены одnoreакторной трех-компонентной конденсацией пиримидинтиона **83**, монохлоруксусной кислоты **70** и пиразолилкарбальдегида **84** в кипящей AcOH в присутствии Ac₂O и NaOAc (схема 20) [50].

Схема 20

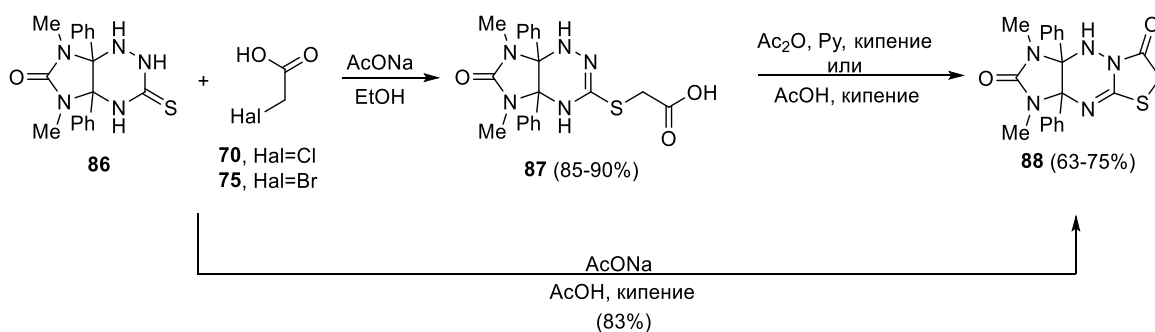


Синтезированные соединения были исследованы на антипролиферативную и антибактериальную активность. Установлено, что большая часть соединений обладает

выраженной антибактериальной активностью как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных штаммов в сравнении с пенициллином и стрептомицином. Проведенный молекулярный докинг для соединений **85** позволил выделить соединения-лидеры с донорными мезомерными группами в фенильном кольце, что в целом согласуется с результатами биологических испытаний.

Взаимодействие тиомочевинного фрагмента с α -галогенкислотами было исследовано на имидазотриазин-3-тионе **86** [51]. При этом получали имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиновую гетероциклическую систему **88** как с выделением промежуточного *S*-алкилированного производного **87**, так и в одnoreакторном варианте. Использование монохлоруксусной **70** и монобромуксусной **75** кислот происходит региоспецифично и практически не влияет на выход, однако при Hal=Br время реакции сокращается в 2-3 раза.

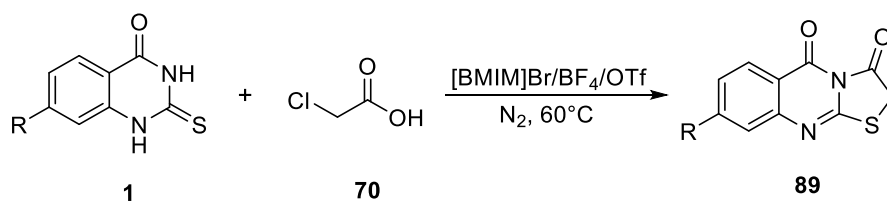
Схема 21



Стоит отметить, что в данной работе образуется только один линейный региоизомер, что однозначно подтверждается большим набором 2D ЯМР экспериментов (NOESY, TOCSY, HSQCED, HMBC), а также результатами квантово-химических расчетов и рентгеноструктурного анализа.

Разработана эффективная и экологически безопасная методология синтеза тиазоло[2,3-*b*]хиназолиндионов **89** с использованием ионных жидкостей (схема 22) [16].

Схема 22



Проведено исследование циклизации 2-тиоксохинозалинона **1** с 2-хлоруксусной кислотой **70** в трех различных ионных жидкостях [BMIM]Br/BF₄/OTf (таблица 2). В случае [BMIM]BF₄ и [BMIM]OTf был получен более высокий выход при умеренной температуре по сравнению с [BMIM]Br. Вероятно это связано с координационными связями между катионом [BMIM]⁺ и анионами Br⁻/BF₄⁻/OTf⁻. Координация ослабевает в ряду Br⁻ > BF₄⁻ > OTf⁻, поэтому циклизация проходит легче с [BMIM]BF₄/OTf.

Таблица 2

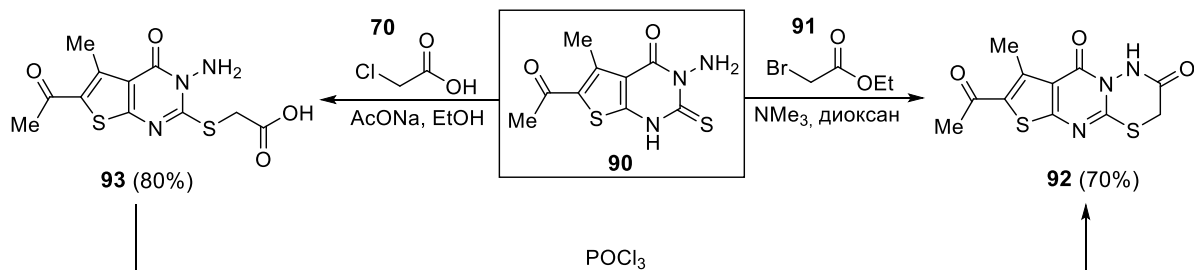
№	R	Выход 89 (%) / Время реакции (мин.)		
		[BMIM]Br	[BMIM]BF ₄	[BMIM]OTf
1	H	62/150	87/120	92/120
2	Cl	60/150	88/120	89/120
3	Br	58/150	83/120	86/120
4	Me	63/150	81/120	83/120
5	OMe	54/150	85/120	87/120

Также авторами была изучена возможность вторичного использования регенерированных ионных жидкостей. Было показано, что хотя выход конечных соединений немного падает при последующих циклах, но ионная жидкость в данной реакции может быть с успехом регенерирована.

Тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновый фрагмент был также получен в реакции с этилхлорацетатом в AcOH в присутствии AcONa с использованием обычного нагрева или микроволнового облучения под давлением [52]. Процесс с использованием микроволн дает желаемые продукты с более высоким выходом (88-91%) за более короткое время реакции (8 минут), поскольку более высокая температура реакции увеличивает ее скорость.

При наличии в циклическом тиомочевинном фрагменте какой-либо экзоциклической нуклеофильной группы появляется возможность конденсации с участием этой группы. Так, в реакции этилбромацетата **91** с производным пиримидинона **90**, содержащим экзо-NH₂-группу, внутримолекулярная циклизация происходит по более нуклеофильной амино-группе с образованием пиримидо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазиновой системы **92** [53]. Аналогичного результата удалось добиться и при использовании монохлоруксусной кислоты **70**. При этом сначала селективно образуется S-алкилированный продукт **93**, при действии на который POCl₃ образуется *in situ* хлорангидрид с последующей циклизацией в **92** (схема 23).

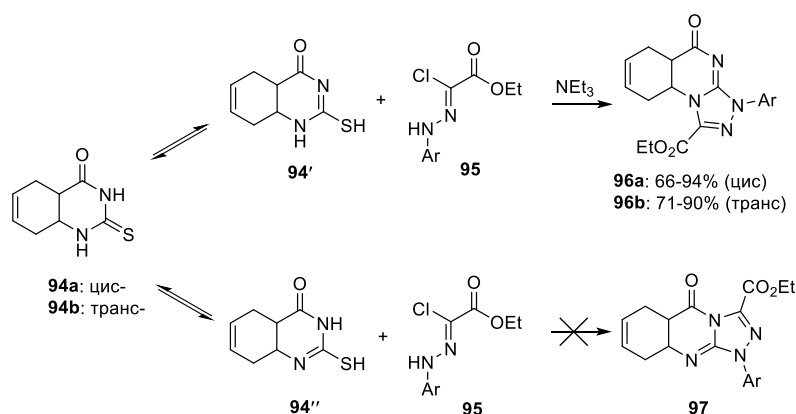
Схема 23



Интересно отметить, что 3-амино-пиримидинон, аннелированный с бензольным кольцом, при взаимодействии с различными α -галогенэфирами кислот даже в более жестких условиях образует только S-алкилированные производные [54].

В качестве α -галогенэфиров можно рассмотреть такие реагенты, как гидразоилгалогениды, аналогично рассмотренным в разделе 2.1 α -галогенкетонам. Реакцию стереоизомеров тиоксопиримидинов **94a,b** с различными гидразоилхлоридами **95** проводили в диоксане с использованием NEt₃ в качестве основания (схема 24). В зависимости от таутомерной структуры реакция протекает с образованием триазоло[4,3-*a*]хиназолинона либо линейного **97**, либо ангулярного строения **96** через стадию S-алкилирования с последующей перегруппировкой Смайлса. Однако авторы наблюдали образование только ангулярного региоизомера, что подтверждается данными рентгеноструктурного анализа. Региоселективность реакции можно объяснить сопряжением связей C=N и C=O, которая делает предпочтительной таутомерную форму **94'** [55].

Схема 24

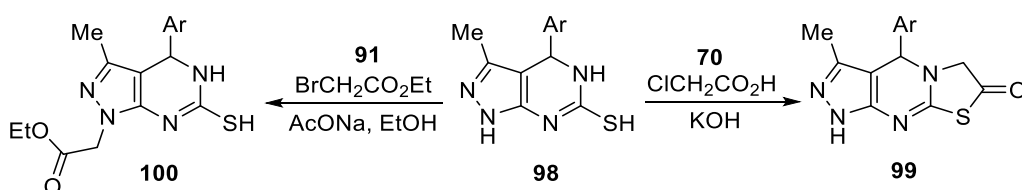


Описанная методика применима и для получения более сложных гетероциклических систем. Так, взаимодействие тетра-конденсированных соединений, содержащих тиоксопиримидиновый фрагмент с гидразоилхлоридами **95** в основных условиях при

обычном нагреве или микроволновом облучении позволило получить пентаконденсированные 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидиноны с высокими выходами при любом режиме проведения реакции [52].

Как можно заметить во всех примерах, рассмотренных в этом разделе, при взаимодействии тиомочевинного фрагмента с α -галогенкислотами(эфирами) на первой стадии происходит образование S-алкилированного продукта. Однако авторам [56] удалось достичь иного результата. При взаимодействии исходного пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-тиола **98** с монохлоруксусной кислотой **70** в основной среде был получен пиразоло[3,4-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-7-он **99**, вероятно, через стадию образования N-алкилированного производного (схема 25).

Схема 25



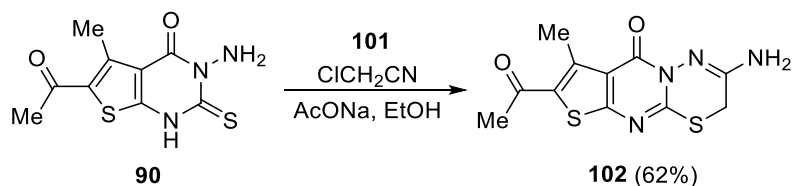
Структура полученного соединения **99** была подтверждена с помощью ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Но главным доказательством данной структуры, отличающей ее от изомерного соединения, является положение карбонильной группы (C=O) в ^{13}C ЯМР спектре. В данном случае сигнал группы S-C=O наблюдается при 188.86 м.д., тогда как сигнал группы N-C=O наблюдалась бы в более сильном поле.

Также необычным в данной работе является и взаимодействие **98** с этилбромацетатом **91**, в результате чего происходит N-алкилирование (продукт **100**) по атому азота пиразольного кольца. К сожалению, причины таких нестандартных направлений реакций и образование соединений **99** и **100** авторами не были объяснены.

При попытках использовать N-замещенные тиомочевинные фрагменты и/или замещенные стерически затрудненными заместителями в α -галогенкислоты(эфиры) в общем случае не происходит образование конденсированных структур. Реакции останавливаются на стадии N- или S-алкилирования [57,58].

В качестве производных α -галогенкарбоновых кислот часто используют нитрильные производные. Наиболее простым и доступным реагентом является хлорацетонитрил **101**, который успешно взаимодействует с тиомочевинным фрагментом 3-амино-пиримидинона **90** с образованием тиадиазинового цикла **102** (схема 26) [53].

Схема 26

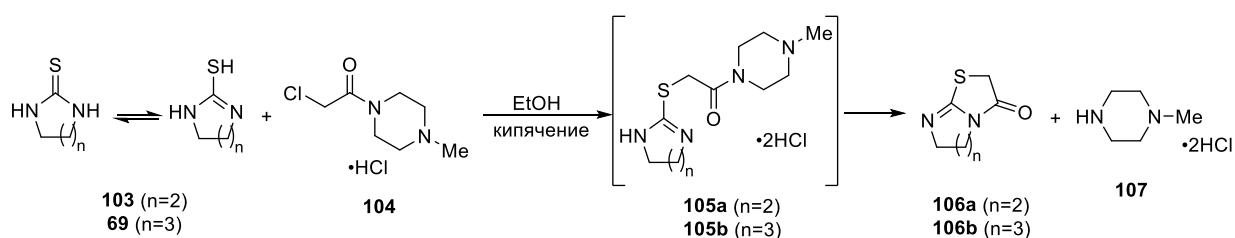


Подобная циклизация наблюдается и в работе [56] с пиримидиновыми производными. Однако в данной работе, как уже было отмечено на схеме 25, наблюдается нестандартная регионаправленность реакции алкилирования, а именно N-алкилирования, в результате чего дальнейшая циклизация происходит по атому серы с образованием тиазольного цикла. Исходя из особенностей нитрильных производных, продукты, получаемые при их использовании, содержат экзоциклическую NH₂-группу, что является перспективной группой для дальнейших модификаций структуры [59-61].

Использование аналогичного реагента броммалонитрила позволяет получать конденсированные тиазольные циклы, содержащие в своем составе одновременно две функциональные группы – NH₂- и CN-группы, которые в свою очередь также могут быть использованы для образования аннелированных структур [62].

Как можно видеть в примерах этого раздела, в качестве производных α-галогенкислот для получения конденсированных структур чаще используют сложные эфиры. В литературе редко встречается использование для этих целей таких производных карбоновых кислот, как амиды. Одним из таких примеров является взаимодействие пиримидин-2-тиона **103** и diaзепин-2-тиона **69** с гидрохлоридом хлорацетилпиперазина **104** (схема 27).

Схема 27



На первой стадии образуется гидрохлорид S-алкилированного производного **105a,b**, который в условиях кипячения в EtOH не выделяется. В индивидуальном виде этот интермедиат можно выделить, если провести реакцию в условиях безводного ДМФА при комнатной температуре. Затем интермедиат **105a,b** подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-она **106a** и тиазоло[3,2-а]дiazепин-3-она **106b**.

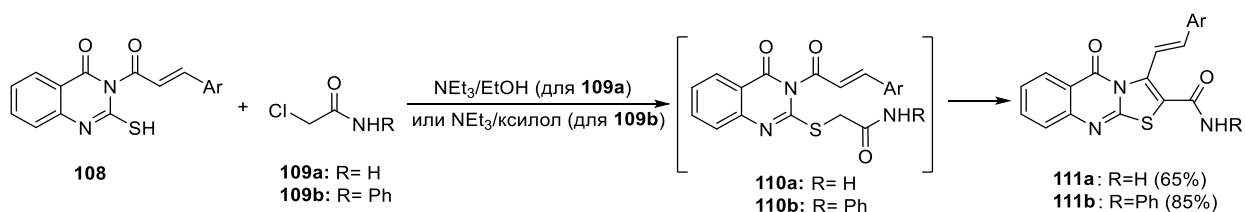
3-она **106b**, а также соответствующего гидрохлорида амина **107**. Образованию такого продукта способствует HCl, присутствующий в реакционной массе, который катализирует этанолиз амидной связи. Это приводит к образованию соли и сложного эфира, который и подвергается циклизации с образованием конденсированного соединения [63].

Образования тиазольного цикла удалось достичь и при конденсации α -хлорацетамида с производными 1,3,5-бензоксадиазоцина [64]. В данной работе циклизацию проводили еще и с алкилхлорацетатами, но как утверждают авторы, именно использование α -хлорацетамида привело к более высоким выходам (85-95 %) и чистоте конденсированных продуктов, а также к более легкому выделению продуктов из реакционной смеси.

Исходя из рассмотренных примеров очевидно, что редкое использование α -галогенамидов обусловлено лабильностью амидной связи и образованием более реакционноспособного сложного эфира, который и участвует в дальнейшей циклизации.

Конденсированный цикл с сохранением амидного фрагмента удалось получить благодаря заместителю при N(3) в пиримидиноновом цикле соединения **108** [65]. При взаимодействии исходного 2-меркаптохиназолинона **108** с хлорацетамидом **109a** или 2-хлор-N-фенилацетамидом **109b** на первой стадии образуется S-алкилированный интермедиат **110a,b**, который в случае R=Ph можно выделить. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация происходит с участием электронодефицитной метиленовой группы и карбонильной группы, в результате чего амидная группа не задействуется в циклизации и остается в экзоциклическом положении (схема 28).

Схема 28



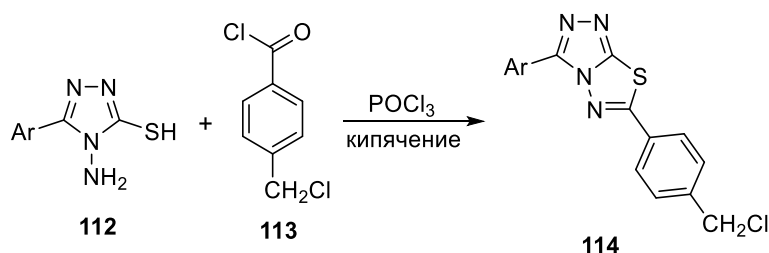
2.3 Взаимодействие циклических тиомочевин с галогенангидридами кислот

Галогенангидриды кислот, в отличие от, например, галогенкарбонильных или галогенкарбокисильных соединений, не содержат метиленовый компонент, поэтому субстрат с тиомочевинным фрагментом должен содержать в своем составе какие-либо нуклеофильные функциональные группы для образования нового цикла.

При взаимодействии 1,2,4-триазол-3-тиола **112**, содержащего NH₂-группу, с 4-(хлорметил)бензоилхоридом **113** в условиях кипячения в POCl₃ образуется 1,2,4-

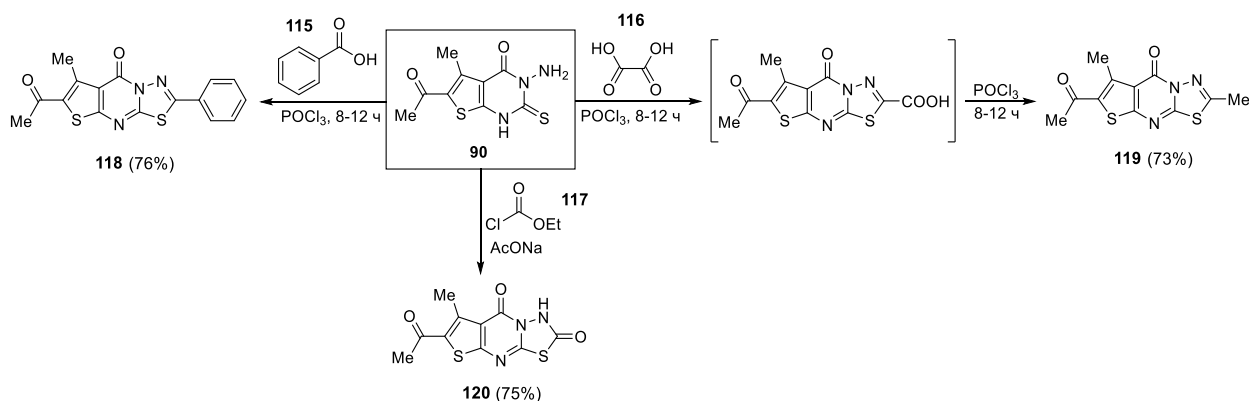
триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазольная гетероциклическая система **114** (схема 29). К сожалению, авторами не были указаны выходы целевых соединений [66].

Схема 29



Зачастую использование галогенангидридов кислот может быть ограничено ввиду нестабильности, чувствительности к различным средам и в особенности токсичности. Поэтому они генерируются *in situ* с использованием менее реакционноспособных и менее токсичных предшественников – соответствующих кислот. Авторы [53] использовали этот подход в реакциях конденсации с пиримидином **90**. В реакцию вводили бензойную **115** и двухосновную щавелевую **116** кислоты с добавлением POCl_3 для генерации хлорангидридов, в результате чего получали 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидиновую гетероциклическую систему **118** и **119** с хорошими выходами (схема 30). Также авторами был использован такой реагент как этилхлорформиат **117**, который можно рассматривать в качестве хлорангидрида угольной кислоты. При этом образуется аналогичная 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидиновая система, но содержащая карбонильную группу **120**, которая может успешно использоваться для дальнейших структурных трансформаций [67-71].

Схема 30



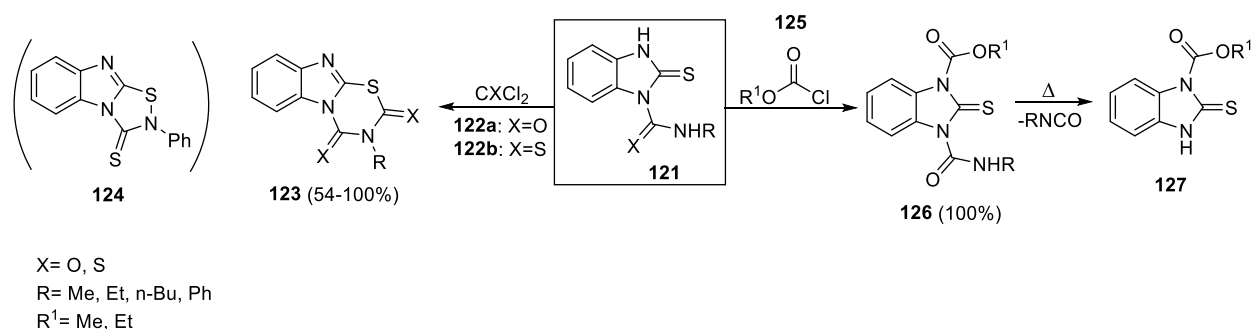
Однако предпринятые другими авторами попытки использовать хлорформиаты для получения конденсированных систем на основе 3-амино-хиназолинонов в ТГФ и толуоле с

избытком алкилхлорформиатов привели лишь к образованию N, S-диацилированных продуктов. Даже дополнительное введение различных аминов не позволило получить продукты аннелирования [72].

Если в тиомочевинном фрагменте пиримидинового цикла в 3 положении заменить нуклеофильную NH₂-группу на OH-группу, то при взаимодействии, например, с хлорангидридом уксусной кислоты удастся выделить лишь продукт O-ацилирования без следов конденсированного соединения [73].

Изучено взаимодействие бензимидазол-2-тиона **121**, содержащего амидный фрагмент, с дихлорангидридом угольной кислоты **122a** и его серным аналогом **122b** (т.е. фосгеном и тиофосгеном) [74]. В случае N-алкильных производных (R= Me, Et, *n*-Bu, X= O, S) в процессе реакции происходит внутримолекулярная циклизация при участии атома N амидного фрагмента с образованием имидазо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазиновой гетероциклической системы **123** (схема 31). В случае же R=Ph и X=S происходит окисление до имидазо[1,2-*d*][1,2,4]тиадиазольной структуры **124**.

Схема 31



Авторы также отметили, что для получения конденсированных структур из исходных соединений **121** нельзя использовать алкилхлорформиаты **125**, поскольку они приводят к дизамещенным производным **126** вероятно за счет S-N миграции карбоксильной группы. При термической обработке соединений **126** происходит отщепление изоцианатов и образуются N-карбоксилатбензимидазол-2-тионы **127** (схема 31).

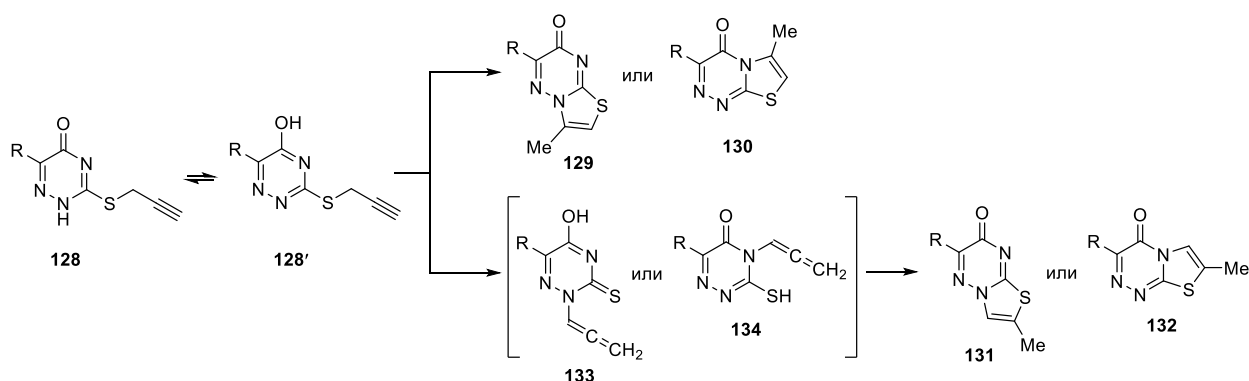
2.4 Взаимодействие циклических тиомочевин с алкенил(алкинил)галогенидами

Образование конденсированных гетероциклических систем при взаимодействии тиомочевинного фрагмента с алкенил(алкинил)галогенидами обычно происходит через стадию образования S-алкилированного интермедиата (часто без выделения), который затем претерпевает внутримолекулярную циклизацию. Характерной особенностью S-

алкенил(алкинил)производных является возможность получения различных региоизомеров в зависимости от используемых условий конденсации.

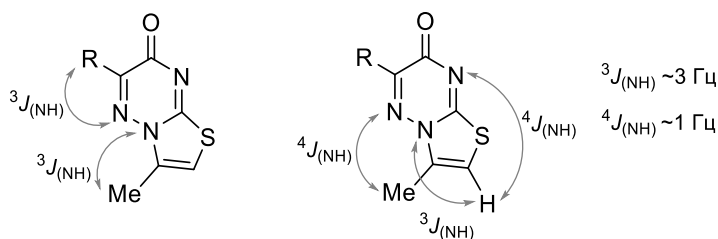
В качестве циклической тиомочевинной компоненты были исследованы S-пропаргилпроизводные 3-тиоксо-1,2,4-триазинона в реакции внутримолекулярной циклизации в основных условиях (9% водный раствор NaOH или KOH). Главная задача данной работы [75] заключалась в изучении последовательности процесса циклизации в бициклическую структуру. С учетом структуры исходных соединений **128** было предложено 4 теоретически возможных путей изомеризации, которые заключаются либо в электрофильной атаке и миграции кратной связи, либо в перегруппировке типа Кляйзена с образованием алленового интермедиата **133** или **134** с последующей циклизацией (схема 32). Соединения **129-132** являются региоизомерами, отличающимися как положением Me-группы, так и протона тиазольного кольца относительно каждого атома N триазинового кольца. Здесь стоит уточнить, что авторы рассматривали только образование тиазольного цикла, а не триазинового, поскольку спектральные данные однозначно подтверждают образование пятичленного цикла.

Схема 32



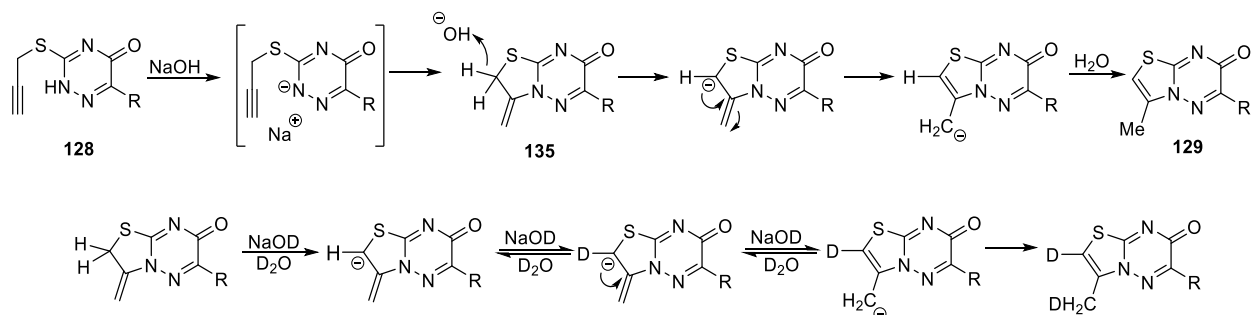
Авторы решили проблему установления структуры полученных соединений с помощью ^1H - ^{15}N НМВС спектроскопии [76]. Основываясь на литературных данных констант спин-спинового взаимодействия $^3J_{(\text{NH})}$ и $^4J_{(\text{NH})}$ [77] удалось однозначно отдать предпочтение тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиновой структуре **129** (схема 33).

Схема 33



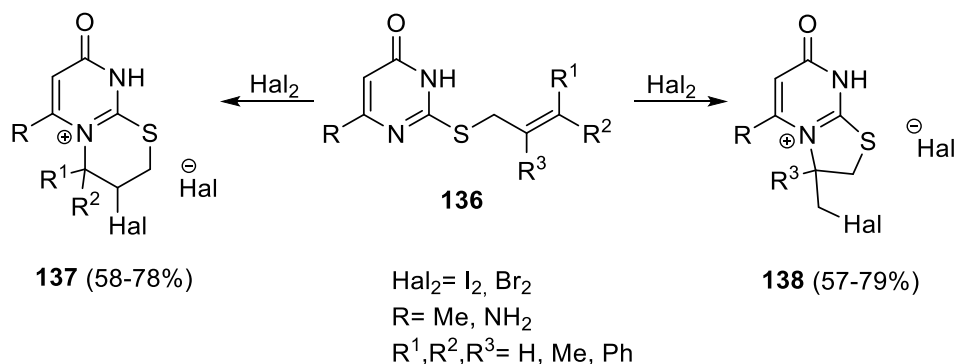
Аналогичные структуры **129** были получены также основно-индуцируемой циклизацией соответствующих S-пропаргилпроизводных **128** [78]. Однако при попытках использования в качестве основания NEt₃ авторам удалось получить тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиную систему с экзо-циклической кратной связью **135**, которая при кипячении в 5% водном растворе NaOH количественно изомеризуется в соединение в эндо-циклической связью **129**. Основываясь на данном факте, авторы предложили механизм циклизации, который был дополнительно подтвержден экспериментом с дейтериевой меткой (схема 34).

Схема 34



Для изучения галоциклизации замещенных S-алкенильных пиримидинонов были получены исходные соединения **136** [79]. При взаимодействии с Br₂ или I₂ в хлороформе или уксусной кислоте селективно получали замещенные соли тиазопиримидиния **138** либо соли пиримидотиазиния **137**. Оказалось, что селективность циклизации определяется природой и положением заместителей в аллильном фрагменте (схема 35). Так, из соединений **136**, имеющих аллильные и метилаллильные заместители образуются только соли **138**, а из соединений **136** с циннамилльной и 3-метилбутенильной группой – только соли **137**.

Схема 35

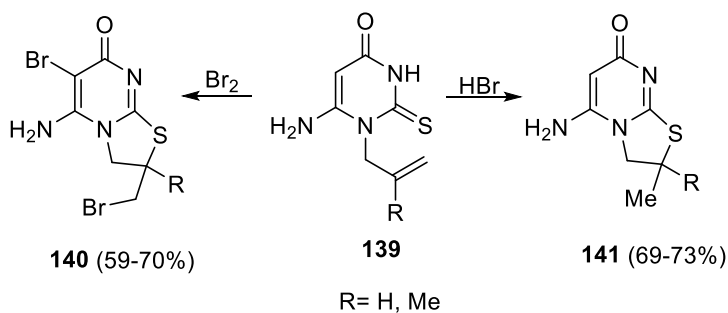


Циклизация соединений **136** происходит, как и следовало ожидать, с участием более основного атома N(1). Однако при обработке пиримидинона **136** ($R=Me$, $R^1=R^2=R^3=H$) серной кислотой циклизация происходит по атому N(3) с образованием тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновой системы. В этом случае изменение направления циклизации, по-видимому, связано с высокой степенью протонирования более основного атома N(1) в исходном соединении. Также была проведена оценка влияния заместителя R в пиримидиновом цикле с помощью сравнения относительных скоростей йодирования выбранных соединений в одинаковых условиях. Было определено, что конверсия исходного соединения, содержащего NH₂-группу значительно выше, вероятно, вследствие увеличения основности атома N(1), что повышает реакционную способность.

В более поздней работе [80] получены аналогичные соединения **138** (с $R=NH_2$, $R^1=R^2=R^3=H$). Однако они обнаружили, что в реакции с молекулярным бромом при тех же условиях и с тем же соотношением реагентов процесс сопровождался заменой водорода в пиримидиновом кольце на бром.

Как видно в вышеописанных работах, в условиях галоциклизации на примере S-алкенилпроизводных пиримидинона были получены исключительно продукты циклизации по атому N(1). Аналогичную гетероциклическую систему в схожих условиях можно получить, если использовать и N(1)-алкенилпроизводные пиримидинона **139** [81] (схема 36).

Схема 36



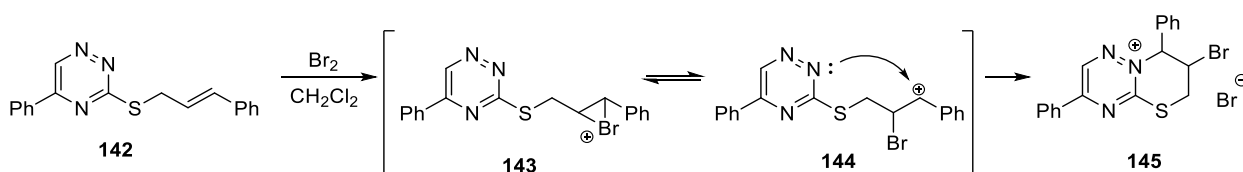
Как и в предыдущем примере [80], при взаимодействии исходного субстрата **139** с Br₂ происходит не только образование тиазольного цикла **140**, но и бромирование 5-положения пиримидинового цикла. Однако при использовании 48% HBr вместо молекулярного брома побочного процесса не происходит (соединение **141**).

Подобный результат был достигнут и при использовании 5,6-диалкилзамещенного N(3)-аллилпроизводного пиримидинона [82], который при взаимодействии с Br₂ и I₂ образует тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он. В этом случае очевидно, что побочного процесса

бромирования по пиримидиновому кольцу не происходит ввиду наличия алкильных заместителей.

Из литературных данных известно, что гетероциклизация *S*-алкенилпроизводных 1,2,4-триазинов при действии Hal_2 протекает при участии атома N(2) триазинового цикла. Так, например, взаимодействие *S*-циннамилпроизводного 1,2,4-триазина **142** с Br_2 протекает с образованием 6-членного тиазинового цикла, т.е. тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазиний бромида **145** [83]. Вероятно, образование такого типа продукта обусловлено циклизацией фенолстабилизированного карбокатиона **144** (схема 37). Если бы реакция протекала через ион бромония **143**, то в силу стерических ограничений было бы возможным образование 5-членного тиазольного цикла.

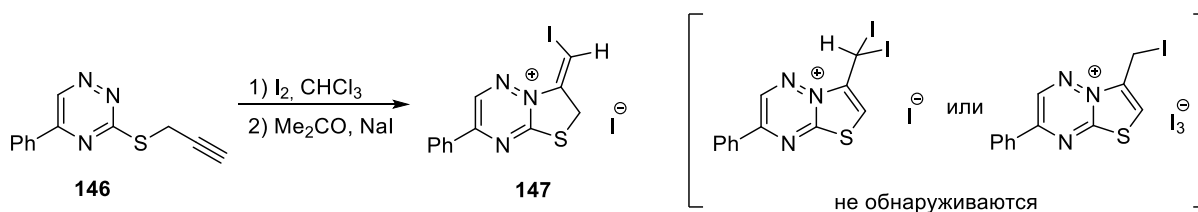
Схема 37



Взаимодействие исходного **142** с I_2 протекает аналогичным образом с получением тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазиний трийодида. При его последующей обработке NaI в ацетоне неожиданно не было получено монойодидного производного, которые вероятно является нестабильным соединением и сразу распадается на исходный сульфид **142**.

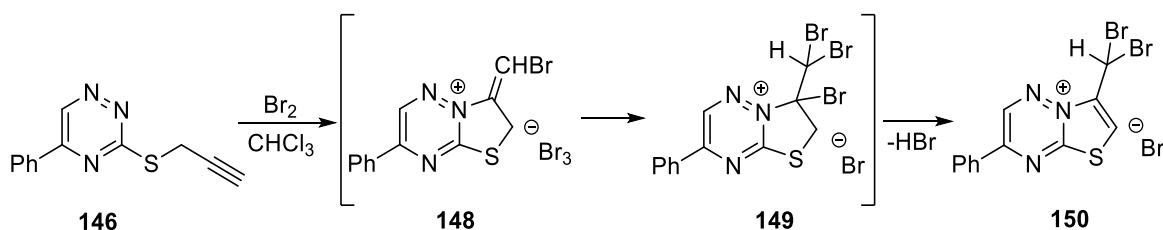
Подобное *S*-пропаргилпроизводное 1,2,4-триазина **146** также было исследовано в реакции электрофильной гетероциклизации с Hal_2 [84]. При взаимодействии исходного **146** с I_2 на первой стадии образуется трийодид тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния, структуру которого подтвердили спектральными данными (^1H -, ^{13}C -спектроскопией, ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC, ^1H - ^1H NOESY экспериментами), что позволило отвергнуть структуры некоторых возможных изомерных продуктов (схема 38). *Z*-Конфигурация экзоциклической кратной связи была подтверждена наличием кросс-пика протонов метиленовой группы тиазольного цикла и двойной связи с $J_{\text{HH}} = 3.2$ Гц в ^1H - ^1H NOESY эксперименте.

Схема 38



Однако при изучении взаимодействия соединения **146** с Br_2 было неожиданно обнаружено образование дибромпроизводного тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиний бромида **150**. Авторы предполагают, что изначально образующийся трибромид **148** превращается в соединение **149**, элиминирование HBr в котором приводит к целевому соединению **150** с ароматической структурой (схема 39). Подобные превращения не реализуются при взаимодействии с I_2 , вероятно, ввиду того что йод является более слабым электрофилом и не может присоединиться к кратной связи трийодида.

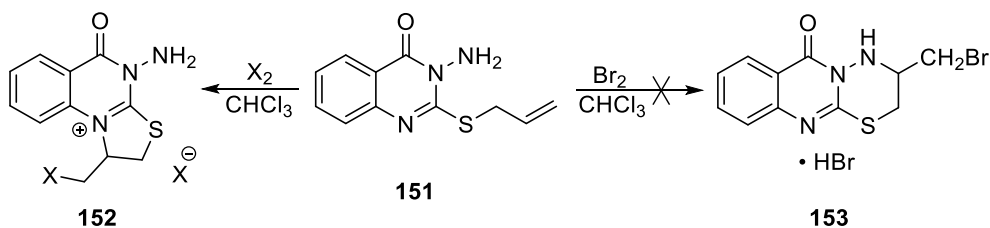
Схема 39



По заявлениям авторов, описанная цепочка превращений является первым примером ранее неизвестной домино (каскадной) реакции. Действительно, в выше описанной работе [79] *S*-пропаргилпроизводное пиримидинона при взаимодействии с Br_2 образуется только тиазоло[3,2-*a*]пиримидин с экзоциклической бромированной кратной связью.

При изучении галоциклизации *S*-алкенилпроизводных циклических тиомочевин, содержащих дополнительные экзоциклические нуклеофильные группы также встает вопрос региоселективности. Так, например, авторы работы [85] в 1982 году при обработке Br_2 в CHCl_3 *S*-аллилпроизводного хиназолинона со свободной NH_2 -группой **151** получили гидробромид 1,3,4-тиадиазин[2,3-*b*]хиназолина **153**. Однако позднее в 2005 году группа ученых опровергла строение полученной структуры. Как утверждают авторы [86], при проведении реакции в тех же условиях галоциклизация соединения **151** происходит не по NH_2 -группе, а по эндоциклическому атому N приводя к образованию галогенидов тиазоло[3,2-*a*]хиназолиния **152** (схема 40).

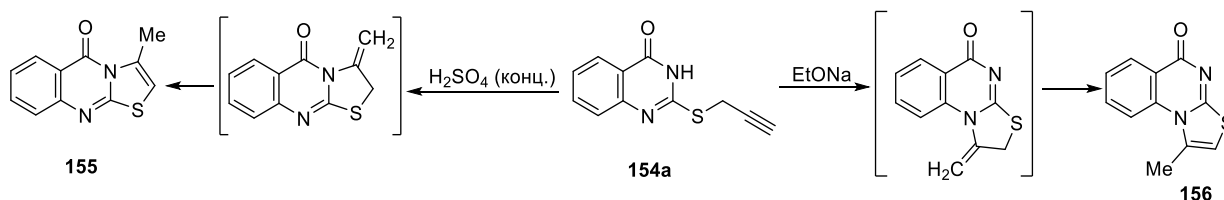
Схема 40



Такая ошибка в определении структуры соединения может заключаться в неправильной интерпретации ^1H ЯМР спектра, поскольку спектр снимали в CF_3COOD , что не позволило увидеть сигнал аминогруппы. Доказательство структуры полученных соединений **152** в работе [86] представлено более убедительно. В ^1H ЯМР спектре ($\text{DMCO-}d_6$) присутствуют характерные сигналы протонов аминогруппы и тиазольного цикла, а в ^{13}C ЯМР спектре, записанном без спин-спиновой развязки, сигнал экзоциклического атома C(1) проявляется в виде дублета ($J = 152 \text{ Hz}$), что указывает на образование именно 5-членного цикла.

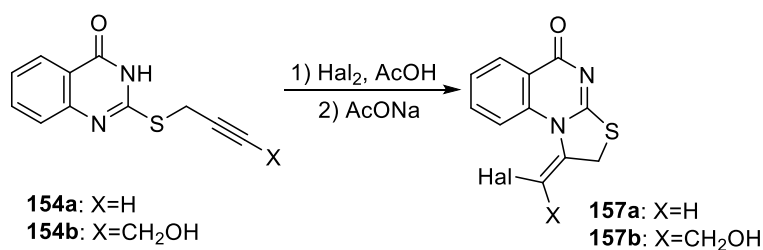
Была изучена циклизация S-пропаргилхиназолинона **154a** с различными электрофильными и нуклеофильными реагентами [87]. При использовании концентрированной серной кислоты образуется исключительно тиазоло[2,3-*b*]хиназолин **155** вследствие блокирования более основного атома N(1) и циклизации в продукт линейного строения. Однако обработка соединения **154** нуклеофильным EtONa приводит к продукту изомерного строения – тиазоло[3,2-*a*]хиназолина **156**. Такое направление циклизации связано с депротонированием положения N(3), что способствует получению продукта ангулярного строения (схема 41).

Схема 41



Если же для циклизации **154a,b** использовать I_2 или Br_2 в AcOH, то происходит образование ангулярных продуктов с экзоциклической кратной связью **157a,b** (схема 42). Для галоциклизации авторы предполагают синхронный донорно-акцепторный механизм, согласно которому в циклизации участвует более нуклеофильный атом N(1), а молекула HNal не может повлиять на направление процесса, поскольку отделяется только на последней стадии процесса.

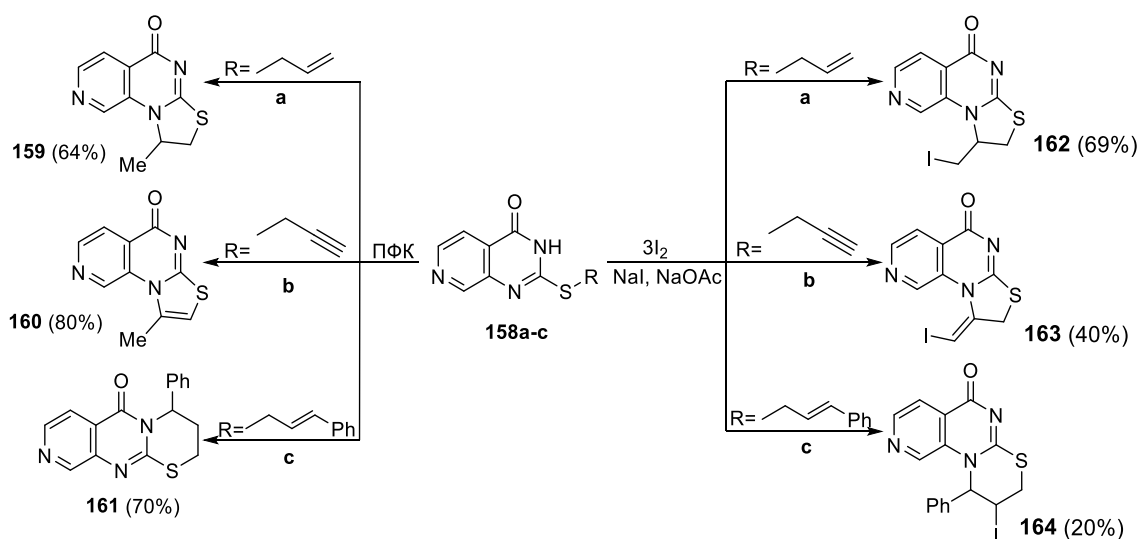
Схема 42



Здесь также стоит заметить, что соединения **157b** было получено только при обработке NaI_2 . Другие варианты циклизации, разработанные для **157a** в данной работе, оказались неприменимы, так как использование EtONa и H_2SO_4 либо приводило к гидролизу **154b** до исходных соединений, либо приводило к его разложению.

В данной работе [88] главными объектами исследования стали S-аллил, пропаргил, циннамил производные пиридо[3,4-d]пиримидинона **158a-c**, полученные по реакции S-алкилирования соответствующими галогенидами в основных условиях. Были проведены попытки циклизации в кислых условиях в присутствии H_2SO_4 , однако данный реагент оказался неэффективным. Поэтому авторы в качестве протондонорного реагента и реакционной среды использовали полифосфорную кислоту (ПФК). Было установлено, что S-аллил и S-пропаргилпроизводные при действии ПФК подвергаются внутримолекулярной циклизации при 110°C образуя ангулярные тиазоло[3,2-a]пиримидиноны **159** и **160** с выходами 64% и 80% соответственно. Однако в случае S-циннамил производного циклизация пошла по другому пути, ведущему к образованию линейного пиридино[2,1-b][1,3]тиазинона **161** с выходом 70% (схема 43).

Схема 43

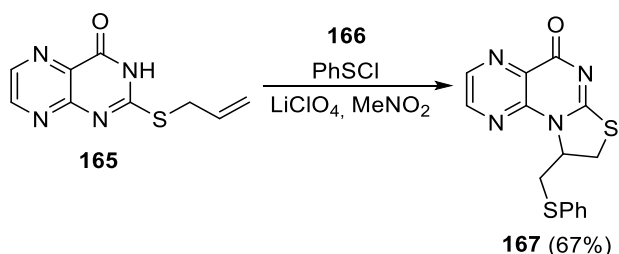


Йодциклизацию S-алкилированных производных **158a-c** проводили в условиях 3-кратного избытка I_2 в CHCl_3 с последующей обработкой полученных продуктов NaI и AcONa . При этом варианте циклизации все полученные продукты **162-164** оказались ангулярного строения (выходы 69, 40, 20%). Также авторы отдельно отметили характерную особенность соединения **164**, состоящую в сужении тиазинового цикла до тиазольного при высокой температуре.

Позднее этими же авторами описанные выше условия внутримолекулярной циклизации были использованы для получения конденсированных производных птеридина

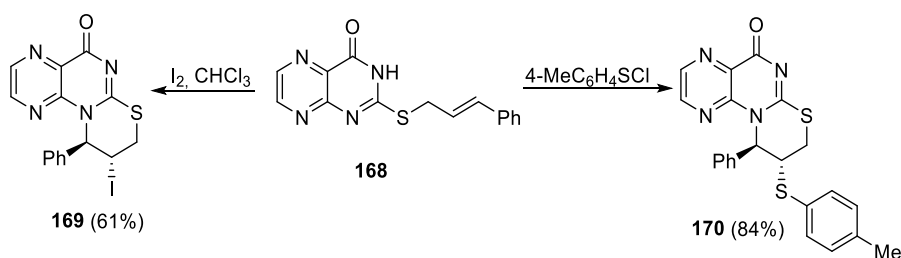
[89]. В данной работе исследовались только S-алкенилпроизводные пиазино[2,3-*d*]пиримидинона. В случае циклизации S-аллилпроизводного **165** в условиях ПФК и 3-кратного избытка I₂ аналогично образовывались исключительно ангулярные тиазоло[3,2-*a*]птеридиноны. Однако было замечено, что использование 1 эквивалента I₂ приводит к смеси региоизомеров в соотношении 1:1. Авторы предполагают, что к снижению селективности реакции может приводить влияние конденсированного диазинового кольца на стабильность промежуточного катиона йодония. Также в качестве электрофильного реагента для внутримолекулярной циклизации был изучен фенилсульфенил хлорид **166** (схема 44), реакция с которым приводит к аналогичному результату (соединение **167**, выход 67%).

Схема 44



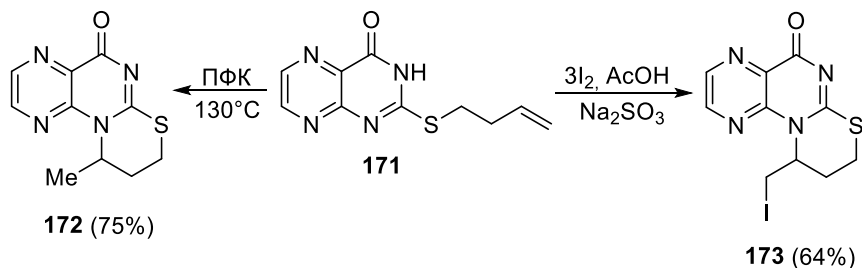
Попытки проведения циклизации S-циннамилпроизводного **168** в ПФК не привели к желаемому результату, поскольку, основываясь на данных ГХ-МС, происходит неселективная конверсия и образуется сложная смесь различных соединений. Однако использование более мягких условий циклизации (I₂ и 4-MeC₆H₄SCl) приводит к регио- и стереоселективному процессу давая продукты ангулярного строения **169** и **170** (схема 45).

Схема 45



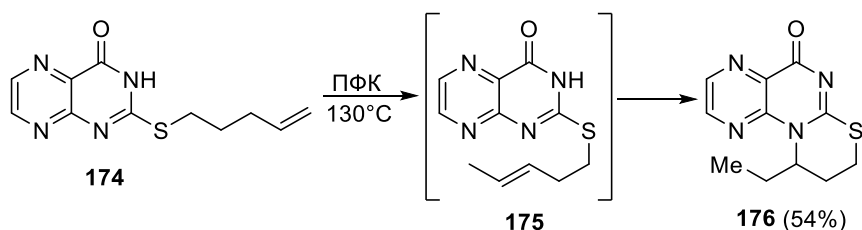
Изучено влияние положения кратной связи в боковой цепи на природу образующегося конденсированного цикла на примере гомологов S-аллилптеридинона **165**, где кратная связь удалена от атома S двумя и тремя метиленовыми группами. Так, S-бутенильное производное **171** подвергается циклизации с образованием тиазинового цикла как в условиях ПФК (**172**), так и 3-кратного избытка I₂ (**173**) с хорошими выходами (схема 46). Однако результаты реакции с 4-MeC₆H₄SCl, по словам авторов, оказались неоднозначными, и продукт циклизации выделить не удалось.

Схема 46



Циклизацию S-пентенильного гомолога **174** удалось провести только в жестких условиях с ПФК, в то время как другие условия обеспечивали лишь образование трудноразделимой смеси веществ (схема 47). Однако циклизация **174** происходит с образованием тиазинового производного **176** вместо ожидаемого тиазепинового цикла, вероятно, через образование интермедиата **175**. Также стоит отметить, что все циклические соединения получены исключительно в виде единственных региоизомеров ангулярного строения.

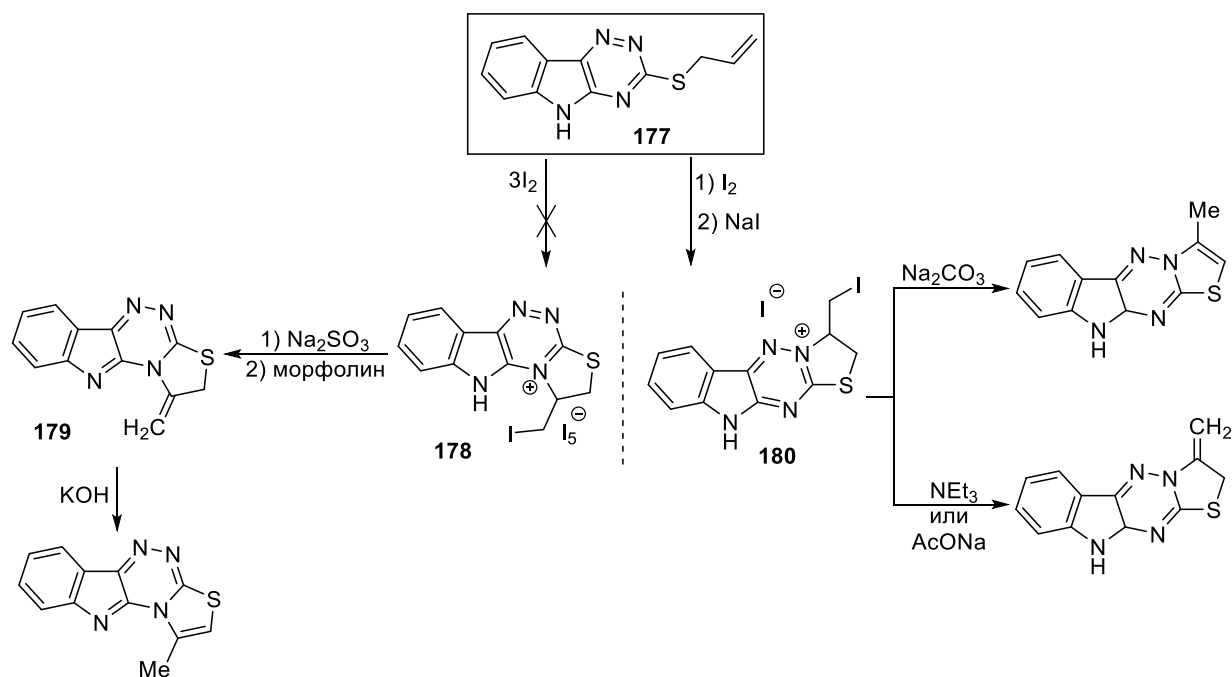
Схема 47



Для S-алкинил(алкинил)производных циклических тиомочевин, для которых возможно образование нескольких региоизомеров, важно безошибочно проводить исследование структуры полученных соединений. Неправильная интерпретация полученных данных может повлечь за собой неточности в результатах исследований. Так, например, в литературе описаны противоречивые данные о направлении циклизации S-аллил(пропаргил)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола.

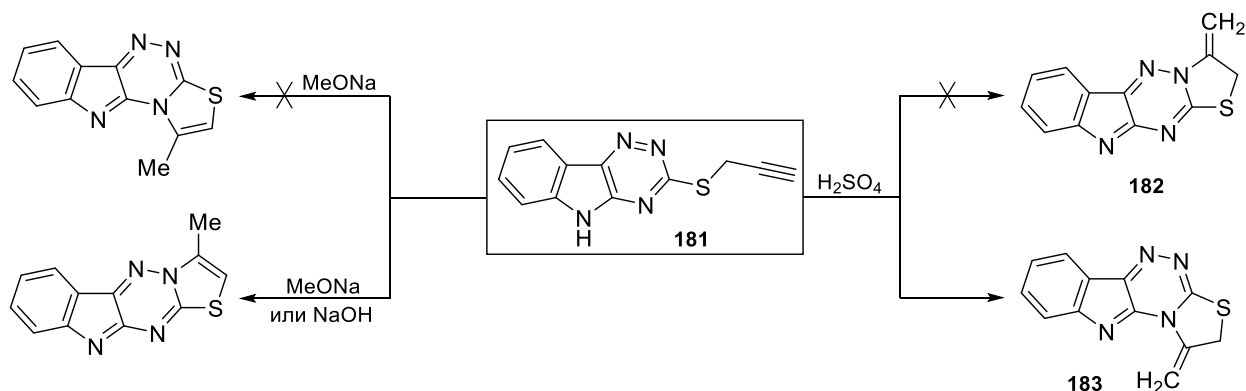
Авторы в работе [90] утверждают, что при йодциклизации S-аллилпроизводного **177** образуется исключительно продукт **178** ангулярного строения. Для подтверждения полученной структуры соединение **178** путем некоторых преобразований было превращено в соединение **179** с целью упрощения идентификации структуры (схема 48).

Схема 48



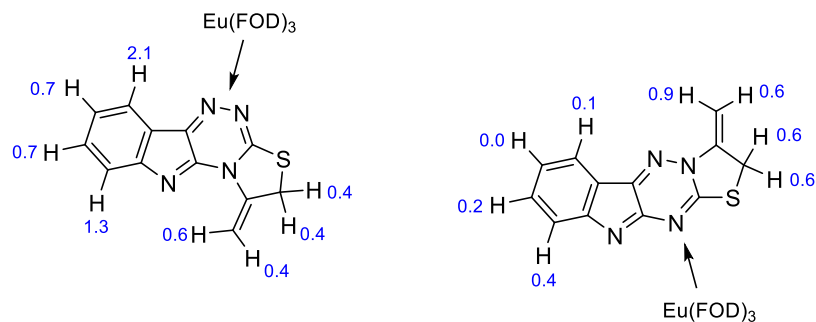
Также авторы настаивают, что циклизация *S*-пропаргилпроизводного **181** под действием концентрированной H_2SO_4 , наоборот, приводит к продукту линейного строения **182** с экзоциклической метиленовой группой (схема 49).

Схема 49



Строение соединений **179** и **182** авторы подтверждали с помощью 1H ЯМР спектроскопии с использованием лантаноидного сдвигающего реагента (ЛСР) $Eu(FOD)_3$. Сравнивая полученные данные от двух изомерных структур они сделали вывод, что триазиновое кольцо в соединении **179** имеет 2 гидразиновых атома N достаточно близких для координации с ЛСР. И наоборот, в молекуле соединения **182** обе стороны пиридинового атома N содержат заместители, препятствующие координации с ЛСР. Наиболее сильно сдвигается сигнал ароматического протона в присутствии ЛСР, ближайшего к координированной части молекулы (схема 50).

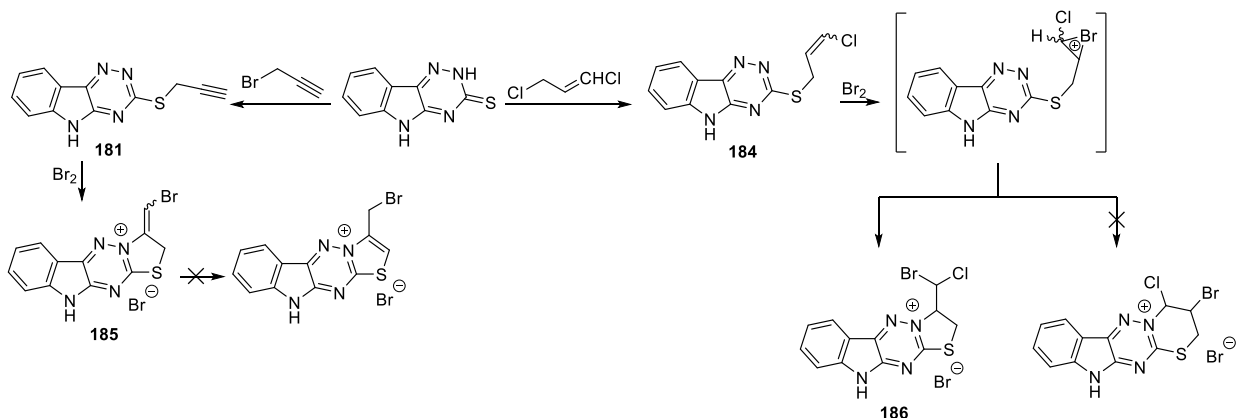
Схема 50



Однако другие авторы совершенно не согласны с результатами исследований. Они полагают, что в данном случае использование метода ^1H ЯМР со сдвигающим реагентом не является уместным, поскольку полученные соединения имеют более трех координационных центров и сопряженную систему [91]. Соответственно в своей работе авторы приводят противоположные результаты, то есть при галоциклизации *S*-аллильного производного **177** образуется линейный продукт **180**, а при действии концентрированной H_2SO_4 на *S*-пропаргильное производное **181** - ангулярный продукт **183**. В данной работе уже удалось однозначно определить структуру одного из изомеров посредством проведения рентгеноструктурного анализа перхлората 3-йодометил-тиазоло[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола, полученного путем обработки соединения **180** хлорной кислотой (схемы 48, 49).

Позднее этими же авторами были проведены дополнительные исследования направления циклизации *S*-алкенил(пропаргил)производных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола с использованием Br_2 [92,93]. Для этого были получены *S*-пропаргил- и *S*-хлорпропенилпроизводные **181** и **184** соответственно. Соединение **181** взаимодействовало с Br_2 , образуя бромид 3-(бромметилен)-тиазоло[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **185** линейного строения. Взаимодействие *S*-алкенильного реагента **184** с Br_2 также привело к образованию линейной структуры **186** (схема 51). Строение полученных соединений было подтверждено комплексом спектральных методов, в том числе 2D-экспериментами (HSQC, HMBC, NOESY), которые позволили определить *Z*-конфигурацию экзометиленовой группы. Также строение некоторых соединений было подтверждено методом рентгеноструктурного анализа. Таким образом, полученные в этих работах данные полностью подтверждают выводы о направлении галоциклизации в производных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола, сделанные в работе [91].

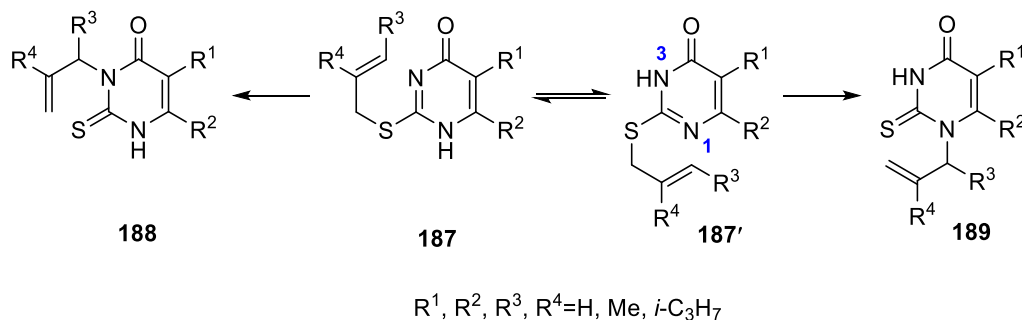
Схема 51



Гидроталькиты привлекли значительное внимание из-за своих структурных свойств, легкого восстановления после реакции и модифицируемых свойств в качестве оснований Льюиса или Бренстеда. Они уже показали свою эффективность в качестве катализаторов в различных реакциях [94-96]. Авторы работы [97] использовали гидроталькиты в реакции бензимидазол-2-тиона с пропаргилбромидом в качестве гетерогенного основания в условиях микроволнового излучения. Так был получен продукт с имидазо[2,1-*b*]тиазольной системой с выходом 95% по механизму ацетилен-алленовой изомеризации *S*-пропаргилпроизводного с последующей внутримолекулярной циклизацией [98]. В качестве преимуществ метода авторами отмечены эффективность и возможность многократного использования гетерогенного основания, а также простота процесса.

В этом разделе необходимо упомянуть палладий катализируемое аннелирование как важный способ внутримолекулярной циклизации *S*-алкенил(алкинил)производных циклических тиомочевин. В работе [99] использовали катализ солями Pd(II) только для стадии *S*-*N* аллильной перегруппировки в производных тиюрацила **187**. При попытках провести указанную перегруппировку термически выделяли лишь исходный реагент. Но уже в присутствии каталитических количеств $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (2-10 мол. %) удалось получить продукты перегруппировки **188** и/или **189** с высокими выходами (63-97 %) и высокой селективностью (схема 52). Хотя селективность и высокая, но она, как оказалось, сильно зависит от заместителей R^2 и R^3 .

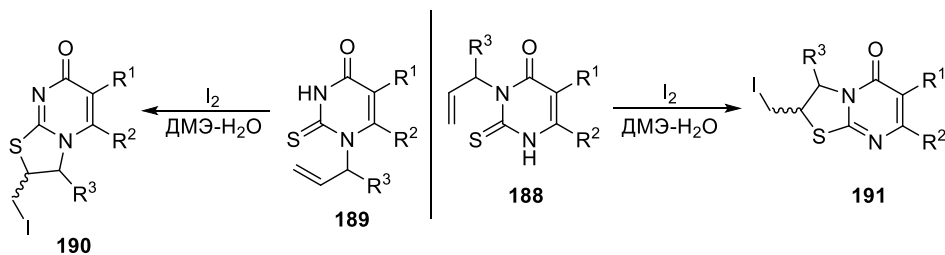
Схема 52



При $R^2=R^3=\text{H}$ перегруппировка проходит селективно ($189:188=97:3$) по N(1) вне зависимости от других заместителей, образуя продукты **189**. При $R^2=\text{Me}$ и $R^3=\text{H}$ селективность уже ниже и составляет $189:188=80:20$, а с другой стороны, когда $R^2=\text{H}$ и $R^3=\text{Me}$ реакция дает исключительно алкилированный продукт по N(1). Возможно это связано с взаимодействием карбонильного атома кислорода с концевой Me-группой, предполагая переходное состояние типа кресла при алкилировании атома N(3). Полностью обратная селективность наблюдается при $R^2=R^3=\text{Me}$, которая может быть объяснена стерическим отталкиванием двух метильных групп, что заставляет реакцию идти по положению N(3).

Дальнейшая реакция внутримолекулярной йодциклизации протекала уже без использования солей Pd(II) как катализатора. Как для N(1)-алкенил **189**, так и N(3)-алкенилпроизводного тиоурацила **188** реакция протекала легко с высокими выходами (72-98%) с образованием тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновой гетероциклической системы ангулярного (**190**) и линейного (**191**) строения соответственно (схема 53).

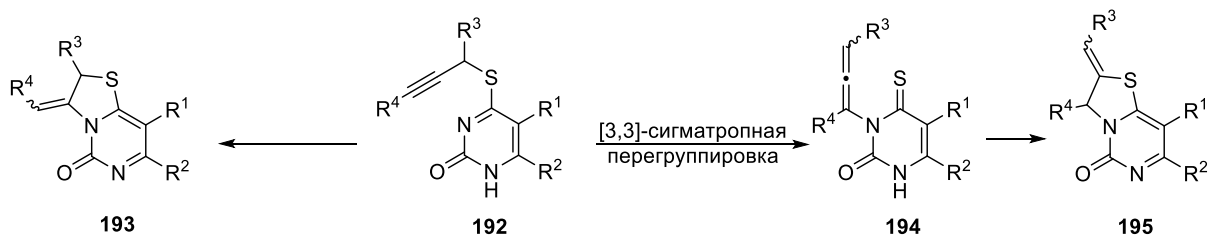
Схема 53



Немного позднее этими же авторами были проведены попытки использования Pd-катализируемой внутримолекулярной циклизации S-алкенилпроизводных тиоурацила **192** [100]. Изначально авторы предполагали 2 возможных пути протекания процесса: либо прямое нуклеофильное присоединение амида к ацетилену, либо [3,3]-сигматропная перегруппировка с образованием N-алленового производного **194** и его последующая

циклизация. В обоих случаях образуются тиазоло[3,2-с]пиримидины с экзоциклической метиленовой группой **193** и **195** (схема 54).

Схема 54



Для проведения данных превращений использовались протонные и апротонные растворители с добавлением 1-10 мол. % катализатора $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$. Наиболее используемыми оказались условия реакции, указанные в строках 3-5 (таблица 3), в которых наблюдалось образование исключительно продуктов типа **193**.

Таблица 3

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, (мол. %)	Условия реакции	Выход 193 , %
1	H	H	H	H	5	ДМЭ, 5 ч	88
2	H	H	H	H	-	MeOH, 18 ч	0
3	Me	H	H	H	5	MeCN, 2 ч	78
4	Me	H	H	H	5	MeOH, 2 ч	76
5	Me	H	H	H	5	ДМЭ, 8 ч	57
6	Me	H	H	H	-	MeOH, 30 ч	39
7	F	H	H	H	10	MeCN, 7 ч	35
8	H	Me	H	H	2	MeOH, 1 ч	93
9	Br	Me	H	H	5	MeCN, 3 ч	80
10	H	H	Me	H	1	MeOH, 1 ч	82
11	H	H	Me	H	-	MeOH, 48 ч	88
12	Me	H	Me	H	2	MeOH, 1 ч	75
13	Me	H	Me	H	-	MeOH, 37 ч	75
14	H	H	H	Me	5	Диоксан, 37 ч	-

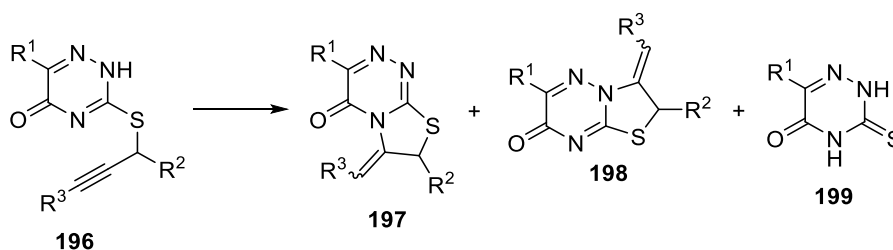
Как видно из таблицы 3, наличие в структуре $\text{R}^1=\text{Me}$ и $\text{R}^3=\text{Me}$ способствует ускорению реакции, вероятно, ввиду стерических причин происходит ориентация пропаргильной группы в непосредственной близости с атомом N(3). Циклизация соединения **192** с $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ и $\text{R}^4=\text{Me}$ проходила медленно и давала смесь многих продуктов.

Также интересно заметить, что даже в отсутствие солей Pd(II) наиболее реакционноспособные соединения могут подвергаться циклизации при температуре кипения MeOH. Однако эти реакции протекают очень медленно и не достигают полной

конверсии. Для оптимизации условий термической циклизации были использованы различные условия реакции, но все попытки привели либо к разложению исходных реагентов (MeONa, *p*-MeC₆H₄SO₃H, BF₃·Et₂O в MeOH), либо к их выделению в неизменном виде (BF₃·Et₂O в ТГФ).

Авторы [100] также распространили вышеописанные условия Pd-катализируемой циклизации на *S*-алкинилпроизводные 1,2,4-триазинона **196**. Помимо уже описанных ранее вариантов регионаправленности возникают другие возможные пути циклизации ввиду наличия в структуре исходных соединений дополнительного нуклеофильного центра. Однако, как и для соединений **192** в этом случае также реализуется только прямое нуклеофильное присоединение (схема 55).

Схема 55



Главным образом, Pd-катализируемая циклизация соединений **196** обеспечивает образование тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина **197** в качестве основного продукта, а также небольшие количества изомерного тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина **198** и депропаргилированного продукта **199** (таблица 4).

Таблица 4

№	R ¹	R ²	R ³	PdCl ₂ (PhCN) ₂ , (мол. %)	1N NaOH (мол. %)	Условия реакции	Выход, %		
							197	198	199
1	H	H	H	5	-	MeCN, 6 ч	56	0	14
2	H	H	H	-	50	MeOH, 4 ч	0	76	0
3	Me	H	H	2	-	ДМЭ, 2 ч	64	26	4
4	Me	H	H	1	-	ТГФ, 3 ч	44	6	-
5	Me	H	H	2	-	MeOH, 10 ч	58	11	-
6	Me	H	H	-	20	MeOH, 4 ч	0	74	0
7	Ph	H	H	5	-	ДМЭ, 6 ч	43	8	25
8	Ph	H	H	-	10	MeOH, 9 ч	23	73	0
9	Me	Me	H	2	-	MeOH, 2 ч	70	10	5
10	Me	Me	H	-	10	MeOH, 4.5 ч	0	87	0
11	Me	Me	H	-	10	ДМФА, 3 ч	0	54	0
12	Ph	Me	H	2	-	ДМЭ, 2 ч	70	15	3
13	Me	H	Me	5	-	MeCN, 2 ч	-	-	-
14	Me	H	Me	-	160	MeOH, 22 ч	-	-	-

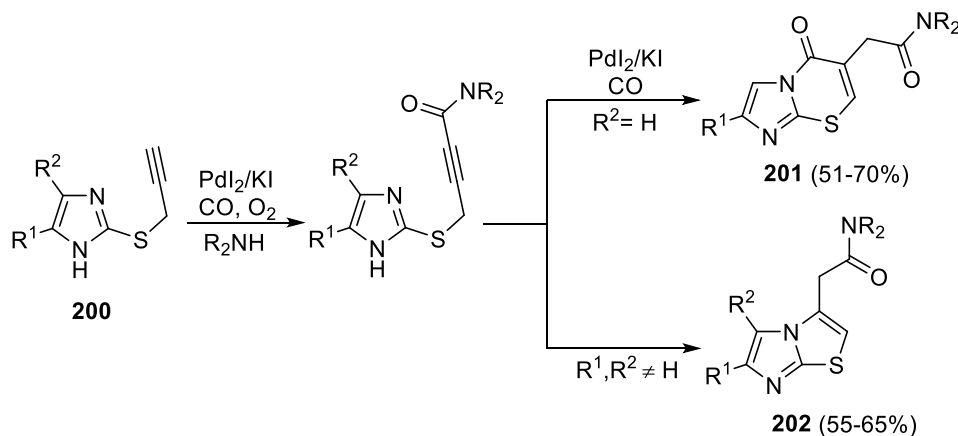
Как видно из таблицы 4, наблюдается общая тенденция, заключающаяся в том, что большое количество побочного продукта **199** образуется в неохотно идущих реакциях (таблица 4, строки 1 и 7). Метильный заместитель в R^2 способствует ускорению реакции и уменьшению образования **199**, что, вероятно, объясняется стерическим эффектом группы R^2 (таблица 4, строки 9 и 12). При $R^1=R^3=Me$ и $R^2=H$ в результате реакции образовалось много различных продуктов, в которых не было обнаружено даже следов желаемых конденсированных бициклов (таблица 4, строка 13).

В противоположность *S*-алкенилпроизводным тиаурацила **192**, для субстратов **196** была подобрана методика циклизации, не предполагающая использования солей Pd в качестве катализатора. Оказалось, что использование небольшого количества основания NaOH позволяет получать исключительно тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазины **198** с хорошими выходами.

Также авторами была проделана огромная работа по определению структуры всех полученных соединений. Строение соединений было доказано с применением 1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, в том числе экспериментами с использованием $Eu(dpm)_3$, а также УФ спектрофотометрии. С помощью дейтериевых меток был исследован механизм реакции на основании структуры полученных соединений. Полученные данные позволили исключить возможность протекания внутримолекулярной циклизации через [3,3]-сигматропную перегруппировку.

Палладиевый катализ был также успешно применен для окислительного аминокарбонилирования *S*-пропаргильных производных имидазола **200**. Разработанная методика позволяет получать функционализированные конденсированные гетероциклы с хорошими выходами (схема 56).

Схема 56



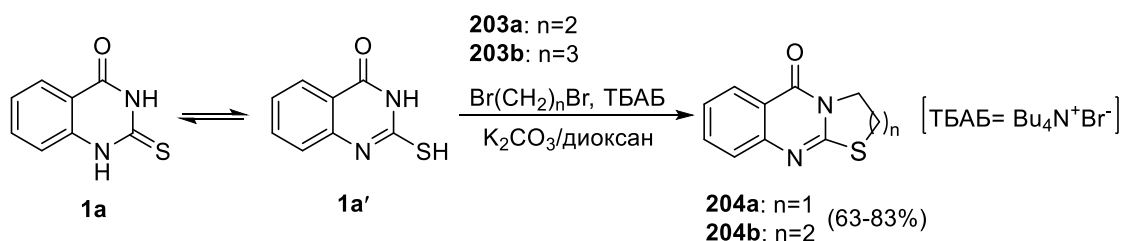
Авторы обнаружили, что незамещенные по имидазольному кольцу субстраты или содержащие один заместитель селективно циклизируются с образованием имидазотиазинов **201** посредством нового каталитического цикла. Циклизация дизамещенных субстраты предпочтительно приводила к производным имидазотиазола **202** [101].

2.5 Взаимодействие циклических тиомочевин с алкил(арил)галогенидами

Использование алкил(арил)галогенидов накладывает некоторые ограничения на их строение, поскольку неактивированный S-алкильный(арильный) заместитель не может выступать в качестве диэлектрофила для образования конденсированного цикла. Поэтому чаще всего используются дигалогеналканы и дигалогенарены.

Был разработан метод получения аннелированных гетероциклических систем с использованием алкилгалогенидов (схема 57). Обработка 2-меркаптохиназолин-4(3H)-она **1a** эквимолярным количеством дигалогеналкана, а именно 1,2-дибромэтаном **203a** и 1,3-дибромпропаном **203b**, с использованием ТБАБ в качестве катализатора межфазного переноса приводит к S- и N-циклоалкилированию (согласно авторской терминологии) давая тиазоло[2,3-*b*]хиназолиновую и 1,3-тиазино[2,3-*b*]хиназолиновую системы **204a,b** [102].

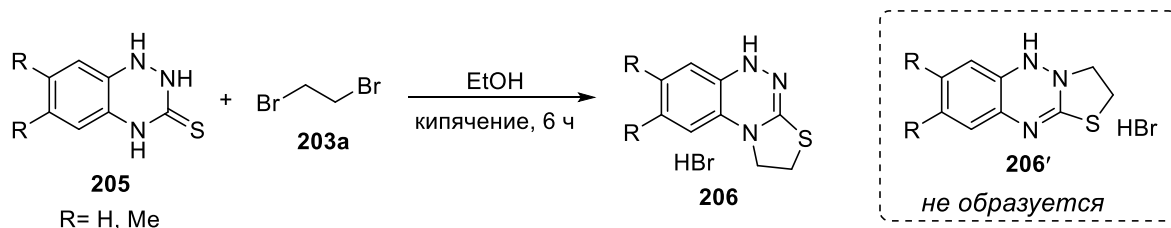
Схема 57



2-Меркаптохиназолин-4(3H)-он **1a** в соответствии с опубликованными данными [103] существует преимущественно в форме 2-меркаптолактама **1a'**. Автор данной работы исследовал реакционную способность S-алкилирования по сравнению с N-алкилированием моногалогеналканами в условиях межфазного катализа. Обнаружено, что в зависимости от типа алкилирующего агента может осуществляться как селективное S-алкилирование, так и неселективное S, N-диалкилирование.

Взаимодействие несимметричной тиомочевины бензотриазинтиона **205** с 1,2-дибромэтаном **203a** может происходить с образованием тиазоло[2,3-*c*]триазина **206** либо тиазоло[3,2-*b*]триазина **206'** в зависимости от направления циклизации. Однако в данных условиях образуется единственный продукт ангулярного строения **206** (схема 58).

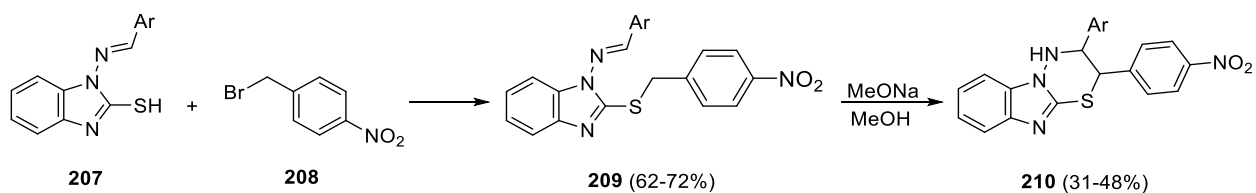
Схема 58



Структура полученных соединений определялась сравнением спектроскопических данных ^1H ЯМР спектров подобных соединений, описанных в разделе 2.2 [104].

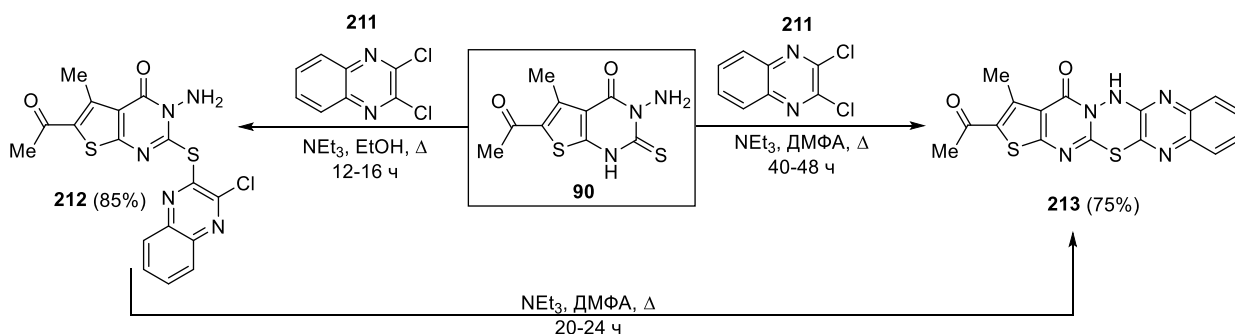
В редких случаях возможно использование моногалогеналканов только при подходящей комбинации заместителей как в реагенте, так и в субстрате. Бензимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазины **210** были получены внутримолекулярной циклизацией *S*-алкилированного производного **209**, полученного путем алкилирования соответствующих *N*-бензимидазолиминов **207** *n*-нитробензилбромидом **208** (схема 59). В процессе реакции при действии сильного основания MeONa образуется карбанион, который нуклеофильно атакует азометиновый фрагмент с образованием тиадиазинового цикла. Стоит заметить, что авторы также предложили альтернативный способ получения конденсированных продуктов **210**. На первой стадии образуется *S*-алкилированное производное 1-аминобензимидазол-2-тиона, которое конденсируется с производными бензальдегида с последующей циклизацией в основных условиях [105].

Схема 59



Производное 3-аминопиримидинона **90** реагирует с 2,3-дихлорхинаксолином **211** в присутствии каталитических количеств основания NEt_3 при кипячении в ДМФА с образованием тиадиазинового цикла **213** (схема 60). Также при замене растворителя на EtOH удается выделить *S*-алкилированный интермедиат **212** [53].

Схема 60

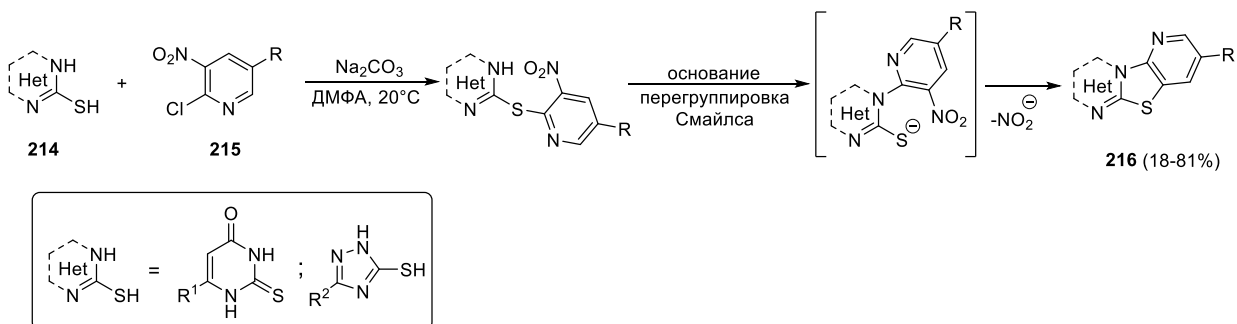


Пентациклическое производное **213**, как и интермедиат **212** показали высокую антимикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а **213** проявил значительную противогрибковую активность.

Этот метод был применен и для получения бензимидазотиазоло[5,4-*b*]пиридиновой системы из бензимидазол-2-тиона и 2,3-дихлорпиридина в качестве исходных реагентов в условиях Cs₂CO₃ в ДМСО при 130°C (выход 64 %) [106].

Использование моногалогенаренов, как и в случае моногалогеналканов, требует наличия определенных заместителей как в структуре реагента, так и субстрата. В литературе скудно представлено взаимодействие циклических тиомочевин с нитроароматическими галогенпроизводными. Этот метод основан на образовании тиазольного цикла в результате последовательности ароматических нуклеофильных замещений в основных условиях. Именно этим методом были синтезированы тиазоло[4,5-*b*]пиридины **216**, аннелированные с 1,2,4-триазольным и пиримидиновым кольцами, труднодоступные другими методами [107]. Опираясь на предыдущие работы [108], авторы предположили, что последовательность превращений включает в себя замещение атома Cl в пиридиновом кольце соединения **215**, за которым следует перегруппировка Смайлса, а на последней стадии происходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение нитрогруппы тиолят-анионом (схема 61). Структура полученных трициклических продуктов **216** была подтверждена рентгеноструктурным анализом, а также различными методами 2D ЯМР спектроскопии, где наиболее информативным оказался ¹H-¹⁵N НМВС эксперимент.

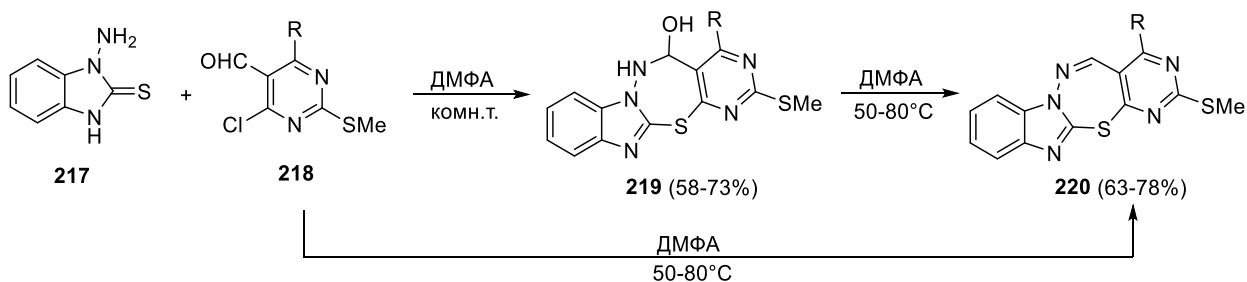
Схема 61



Данная методика успешно применяется для моноциклических гетероциклов триазол-2-тиолов [109], 2-тиоксоимидазолидинонов [110] и 1,2,4-триазин-3-тионов [111] с хорошими выходами 21-75%. И даже с большими выходами (59-84%) были получены продукты конденсации би- и трициклических гетероциклов [112,113].

Разработан простой и удобный метод образования 1,3,4-тиадиазепинового цикла внутримолекулярной циклизацией 1-амино-бензимидазол-2-тиона **217** с производным 6-хлорпиримидин-5-карбальдегида **218** [114]. Оказалось, что данный процесс происходит уже при комнатной температуре в ДМФА, давая 5-гидрокси интермедиат **219**. Авторам удалось выделить соединения **219** в индивидуальном виде, хотя они являются неустойчивыми, и уже в условиях кристаллизации происходит частичное отщепление H₂O с образованием продуктов **220**, а полная дегидратация достигается при нагревании до 50-80°C в ДМФА. Тиадиазепины **220** могут быть также получены *one-pot* методом при нагревании эквимольных количеств **217** и **218** в ДМФА (схема 62).

Схема 62



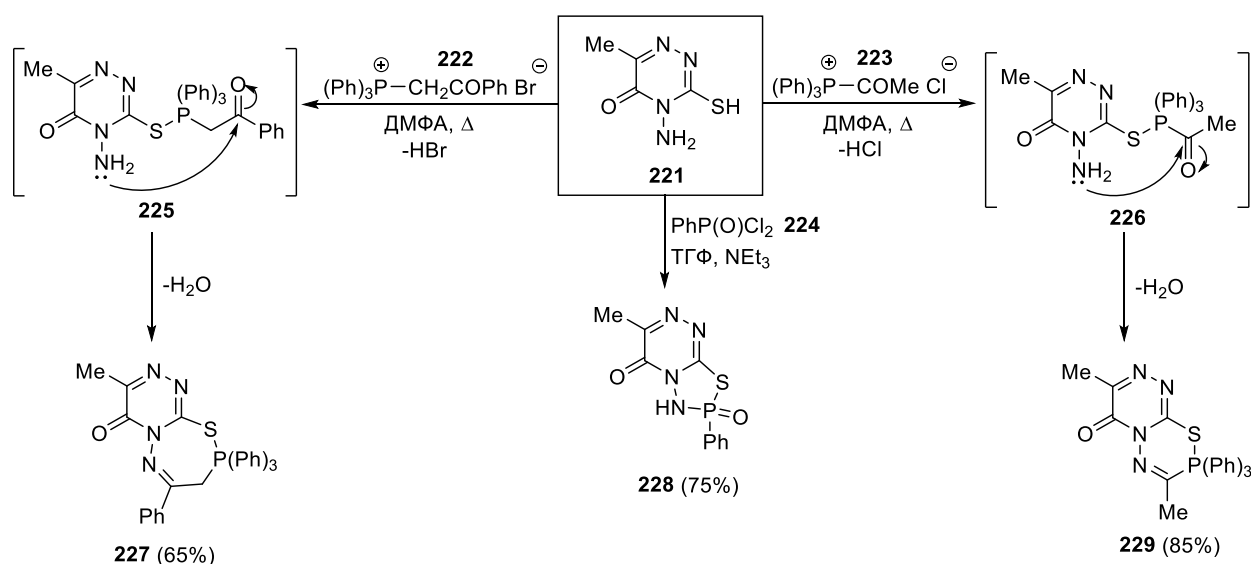
2.6 Взаимодействие циклических тиомочевин с другими электрофильными реагентами

В данном разделе рассмотрены реакции циклических тиомочевин с некоторыми электрофильными реагентами, не подходящими под вышеперечисленные категории.

Синтезирован ряд фосфорсодержащих гетероциклических систем, содержащих 1,2,4-триазиновый фрагмент [115]. 1,3,4,2-Тиадиазафосфоло[5,4-*c*][1,2,4]триазин **228**

был получен из 4-амино-1,2,4-триазина **221** и дихлорида фенилфосфоновой кислоты **224** в ТГФ, содержащем избыток NEt_3 для связывания выделяющегося HCl . Взаимодействие **221** с хлоридом ацетилтрифенилфосфония **223** и бромидом фенацетилтрифенилфосфония **222** в кипящем ДМФА, содержащем каталитическое количество пиперидина, дает 1,2,4-триазино[4,3-*e*][1,4,5,2]тиадиазафосфинин **229** и 1,2,4-триазино[4,3-*f*][1,5,6,2]тиадиазафосфепин **227** соответственно (схема 63). Образование соединений **227** и **229** может происходить за счет нуклеофильной атаки SH-группы на атом фосфора соли фосфония с удалением галогеноводорода, который может давать интермедиаты **225** и **226** соответственно, с последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой NH_2 -группы на карбонильную группу с удалением воды.

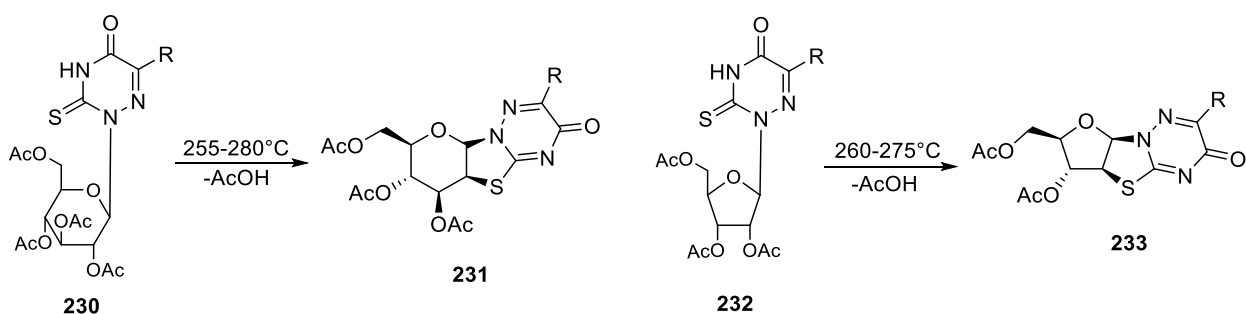
Схема 63



Исследования антибактериальной активности полученных фосфорсодержащих соединений показали более слабую ингибирующую активность семичленных производных по сравнению с пяти- и шестичленными.

Интересной представляется работа [116], в которой при исследовании пиролиза производных 2-гликозил-1,2,4-триазин-3-тионов **230** и **232** были обнаружены ангидрогликозилпроизводные **231** и **233** с высокими выходами (схема 64). Предполагаемый механизм образования конденсированных продуктов включает внутримолекулярную нуклеофильную атаку атома S по $\text{S}_{\text{N}}2$ механизму (*5-экзо-тет*) на C(2)-гликозидный фрагмент с последующим удалением AcO^- и H^+ , что в конечном итоге приводит к образованию уксусной кислоты. Структура и стереохимия полученных соединений определялась по данным рентгеноструктурного анализа, а также с помощью спектральных методов ^1H и ^{13}C -спектроскопии, ^1H - ^1H COSY, HMQC, HMBC экспериментов.

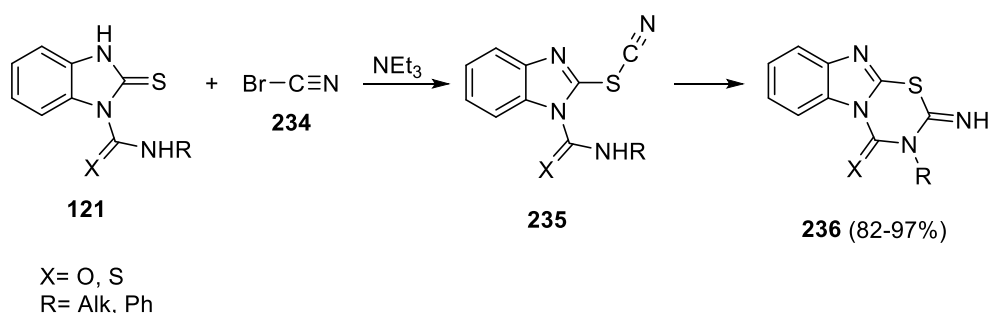
Схема 64



Авторы ожидают, что такой простой метод позволит получать различные ангидронуклеозиды (например, соединение **233**), которые являются исходными реагентами для синтеза модифицированных нуклеозидов с потенциальной биологической активностью.

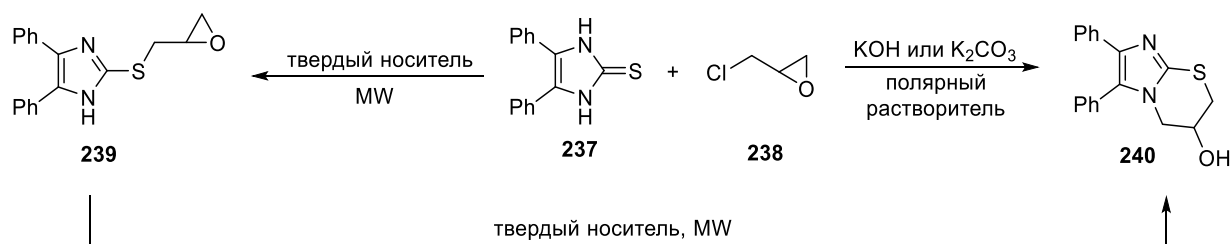
Бромциан **234** в реакциях с циклическими тиомочевинами является аналогом бромацетонитрила, не имеющим метиленового звена. Поэтому при его взаимодействии с производным бензимидазол-2-тиона **121** в основных условиях образуются 2-иминопроизводные имидазо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов **236** с отличными выходами через стадию образования *S*-алкилированного производного **235** [74]. Если избегать избытка используемого NEt_3 , как утверждают авторы, можно сразу получать конденсированные продукты **236** без выделения интермедиатов (схема 65).

Схема 65



Использование таких электрофильных реагентов как производные оксиранов позволяет получать гетероциклические системы, содержащие OH-группу, которую достаточно сложно ввести в молекулу другими методами. Так, авторы [117] предложили синтез имидаз[2,1-*b*][1,3]тиазиновой системы **240** исходя из дифенилимидазол-2-тиона **237** с использованием эпихлоргидрина **238** (схема 66).

Схема 66



Применение микроволнового излучения позволило получить продукт конденсации **240** только через промежуточное выделение S-алкилированного продукта **239**, в то время как с использованием традиционного метода (основание, растворитель) удалось в одnoreакторном варианте получить необходимый продукт **240** с высоким выходом.

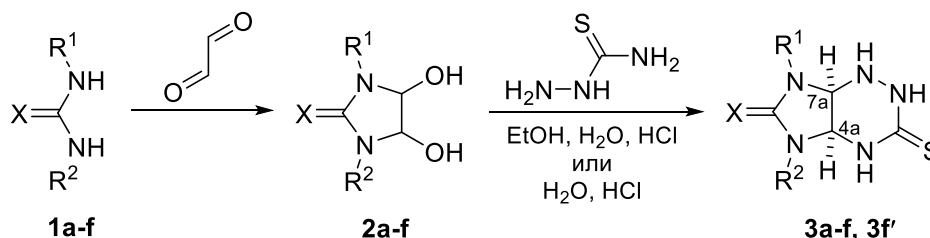
Таким образом, взаимодействие циклического тиомочевинного фрагмента с разнообразными электрофильными реагентами показывает себя как эффективный и универсальный инструмент для получения различных типов конденсированных полигетероциклических систем. Данный подход к синтезу циклических структур позволяет синтезировать соединения, содержащие различные функциональные группы, которые могут быть использованы для дальнейших трансформаций или как фармакофорные сайты.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

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

В соответствии с поставленными в работе задачами по изучению реакций имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов с электрофильными реагентами на первом этапе исследования было необходимо синтезировать соответствующие бициклические исходные соединения **3a-f**, ранее описанные в литературе [118-121]. Последовательность реакций (схема 1) их получения включает в себя синтез 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-(ти)онов **2a-f** по реакциям симметричных и несимметричных (тио)мочевин **1a-f** либо с 40%-ым водным раствором глиоксаля (для **2a,d,f**), либо с его тример дигидратной формой (для **2b,c,e**). Полученные с практически количественными выходами диолы **2a-f** представляли собой смеси *цис*- и *транс*-изомеров, в которых преобладающим является *транс*-изомер. Данные смеси в последующих реакциях использовались без разделения. Полученные таким образом диолы вводили в реакции с тиосемикарбазидом в кислых условиях при нагревании в водных спиртах (для **3a-c,f**) или в воде (для **3d,e**) с образованием пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов(тионов) с различными заместителями в мочевином фрагменте с выходами 54-80%.

Схема 1



1-3: X=O, R¹,R²= Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**); X=S, R¹,R²= Me (**d**), Et (**e**); X=O, R¹=Me, R²=Ph (**f**)
3f': X=O, R¹=Ph, R²=Me

Побочными продуктами при конденсации диолов **2a-f** с тиосемикарбазидом являются 1,3-диалкил-4,5-бис(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-оны и тиосемикарбазон глиоксаля. Стоит отметить также, что проведение реакции несимметричного диола **2f** с тиосемикарбазидом осложняется образованием региоизомерного бициклического продукта **3f'**.

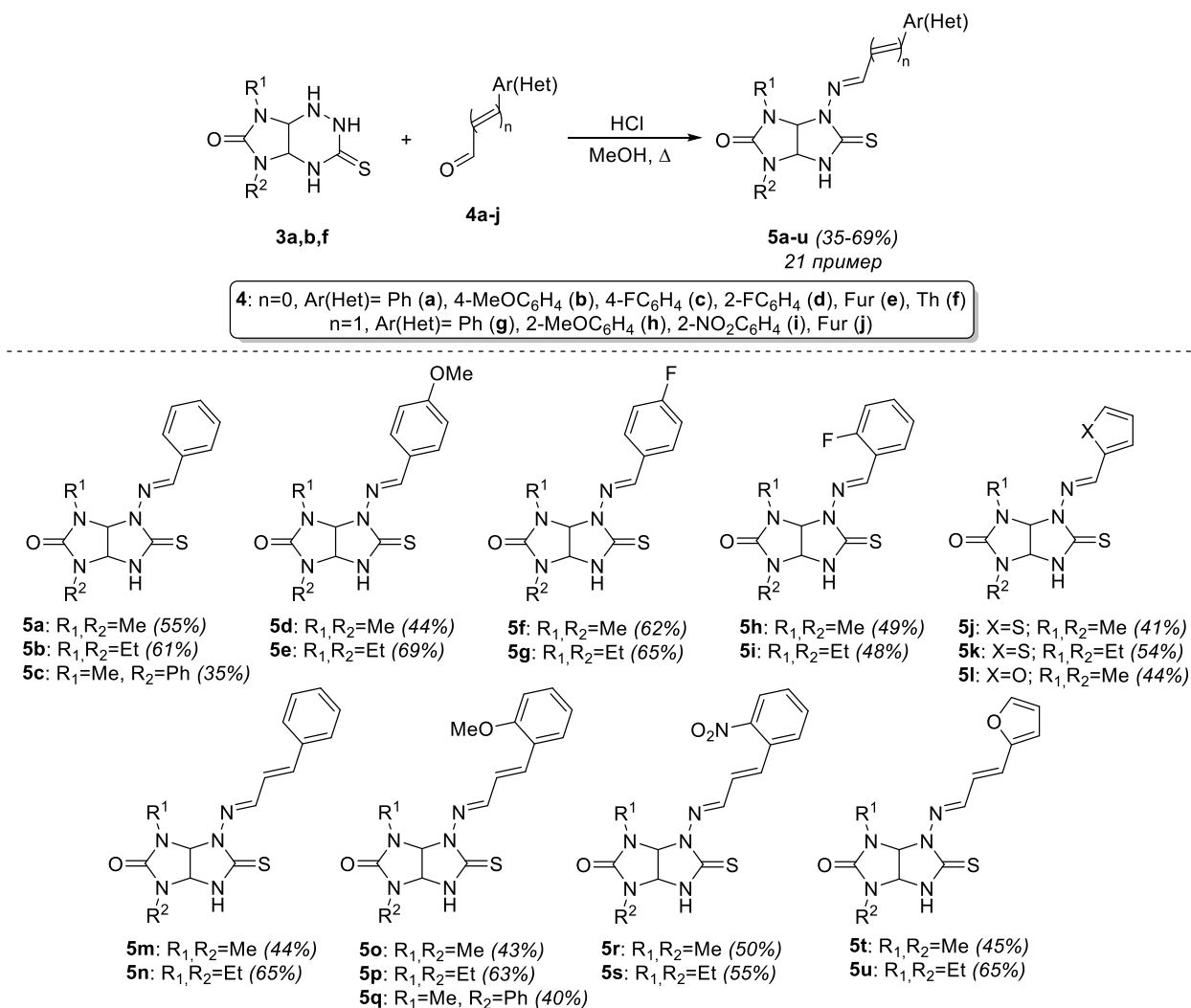
Полученные пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазины **3** содержат асимметрические атомы углерода C(4a), C(7a) и имеют *цис*-конфигурацию, ввиду чего все образующиеся из них продукты представляют собой рацемические смеси.

¹ В данной главе используется независимая нумерация схем, соединений, таблиц и рисунков

3.2 Синтез исходных замещенных N-аминотиогликольурилов

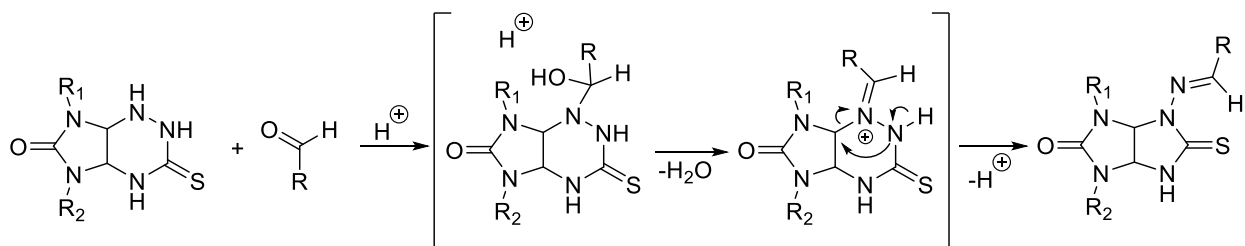
В качестве ключевых исходных соединений в данной работе использовали также замещенные N-аминотиогликольурилы **5**. Эти производные были синтезированы по ранее разработанной методике [14,122-125] из имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов **3a,b,f** и (гетеро)ароматических альдегидов **4a-f**, а также производных 3-фенилакролеина **4g-j** (схема 2). Реакцию проводили в кипящем метаноле с использованием каталитических количеств HCl. Соответствующие производные тиогликольурилов **5a-u** получены с выходами 35-69%, что подробно представлено на схеме 2.

Схема 2



Возможный механизм образования соединений **5** изображен на схеме 3 и включает тандемную последовательность образования гидразона (гетеро)ароматического альдегида и стадию рециклизации, которая приводит к сужению триазианового цикла с образованием имидазолидинового.

Схема 3



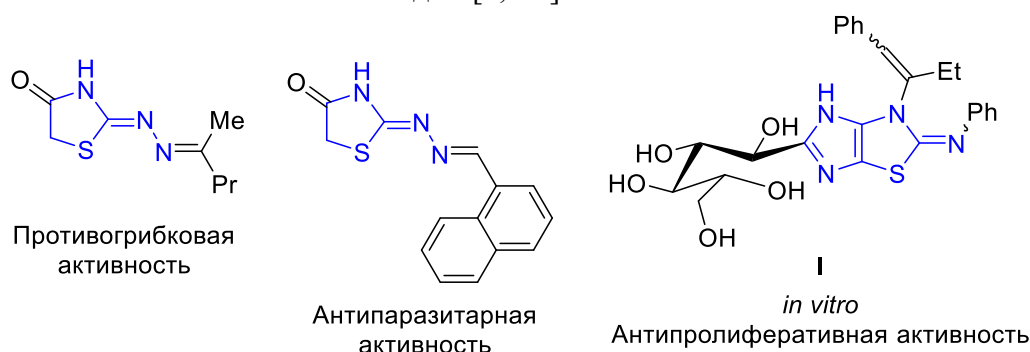
Предполагается, что сужение цикла происходит именно после образования гидразона, поскольку в отсутствие альдегида в аналогичных условиях не наблюдалось образования целевых тиогликольурилов. При этом полученные невысокие выходы тиогликольурилов **5a-t** можно объяснить протеканием побочного процесса: вместо стадии рециклизации может происходить отщепление тиосемикарбазона (гетеро)ароматического альдегида.

Все полученные производные N-аминотиогликольурилов **5** имеют *E*-конфигурацию N=CH и C=C связей, что подтверждается данными ЯМР спектроскопии [126], а также данными рентгеноструктурного анализа.

3.3 Перегруппировка типа Димрота N-аминотиогликольурилов в синтезе 2-гидразоноимидазо[4,5-d]тиазолонов²

Имидазолы и тиазолы представляют собой важные фармакофорные фрагменты, часто встречающиеся в фармацевтических и терапевтических средствах. Производные 2-гидразонотиазолидин-4-она обладают противогрибковой [127] и антипаразитарной [128] активностью, в то время как биологическая активность их аналогов с конденсированным имидазолидиновым циклом, то есть 2-гидразоноимидазо[4,5-d]тиазолов, не изучалась. Среди производных имидазо[4,5-d]тиазола только 3,4-дигидро-2-фенилимино-2*H*-имидазо[4,5-d]тиазол **I** недавно был описан как противоопухолевое средство против колоректальной карциномы человека (HCT-116), линии клеток аденокарциномы предстательной железы человека (PC-3) и гепатоцеллюлярной карциномы печени человека (HepG-2) [129] (рис. 1). Вероятно, это связано с низкой доступностью данных соединений. Нами предложен оригинальный метод синтеза производных 2-гидразоноимидазо[4,5-d]тиазолона, основанный на внутримолекулярной перегруппировке типа Димрота производных N-аминотиогликольурилов.

Рисунок 1. Биологически активные производные 2-гидразонотиазолидин-4-онов и имидазо[4,5-d]тиазолов



Согласно литературным источникам, перегруппировка Димрота представляет собой реакцию, происходящую в различных гетероциклах, и включает процесс обмена местами двух гетероатомов посредством раскрытия и замыкания кольца. Наиболее используемыми условиями для проведения подобной перегруппировки являются основные условия [130,131]. Для оптимизации перегруппировки тиогликольурилов **5** в качестве модельного субстрата было выбрано соединение **5a** (схема 4). Варьировались такие условия, как растворитель, кислоты/основания, время и температура реакции. Основные результаты представлены в таблице 1.

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

При использовании MeONa или KOH в MeOH в качестве оснований не удалось обнаружить продукта перегруппировки (табл. 1, строки 1, 2). Проведение же реакции в концентрированной HCl позволило получить желаемый продукт с выходом 47% (табл. 1, строка 3). Добавление метанола к соляной кислоте (в объемном соотношении 1:10) позволило увеличить выход целевого продукта **6a** до 70% (табл. 1, строка 4). Нагревание реакционной смеси до 60°C в течение того же времени (2 ч) снижает выход продукта перегруппировки почти в четыре раза (табл. 1, строка 5). Увеличение доли метанола (1:1) в реакционной смеси при комнатной температуре увеличивало выход **6a** до 80% (табл. 1, строка 6). Увеличение времени реакции до 3 ч не привело к увеличению выхода целевого соединения **6a** (табл. 1, строка 7). При проведении реакции в органической кислоте (уксусной и муравьиной) соединение **6a** не образовывалось вовсе (табл. 1, строки 8–11). В этих случаях выделяли либо исходный тиогликольурил **5a**, либо известный N-{4,6-диметил-5-оксо-2-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2*H*)-ил}формамид [120]. Таким образом, наилучший результат достигается при проведении перегруппировки в смеси равных объемов метанола и концентрированной соляной кислоты при комнатной температуре в течение 2 часов (метод А).

Схема 4

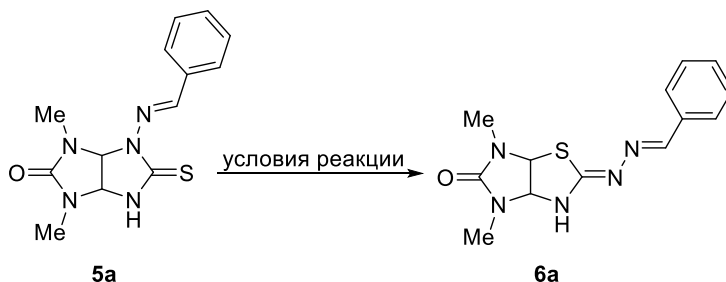


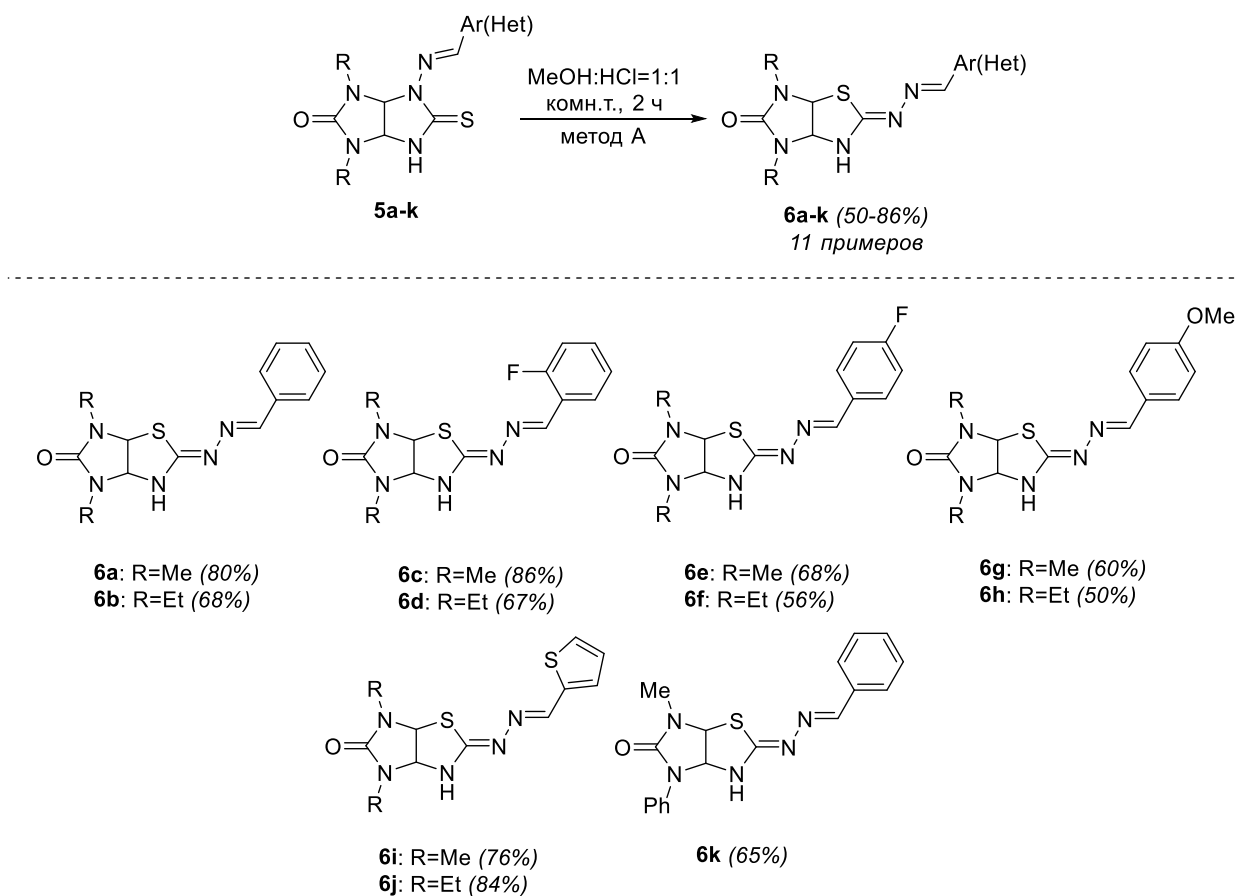
Таблица 1. Оптимизация условий перегруппировки тиогликольурила **5a**

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

^a выделенный выход; ^b $d = 1.170$, $C = 34.18\%$; ^c [120]

В оптимизированных условиях были исследованы реакции с другими 1,3-дизамещенными 4-[(арилметилен)амино]тиогликолурилами **5**. Установлено, что помимо модельного субстрата **5a**, 1,3-диэтил- и 3-метил-1-фенилзамещенные тиогликольурилы, содержащие 4-бензилиденаминовый фрагмент (**5b,c**), 1,3-диметил- и 1,3-диэтилзамещенные соединения с электрооакцепторными (**5f-i**) и электронодонорными (**5d,e**) заместителями в арилметиленаминовых фрагментах, а также с 4-(тиофен-2-илметилен)аминовым фрагментом (**5j,k**) подвергаются перегруппировке с образованием целевых продуктов **6a-k** с выходами 50-86% (схема 5).

Схема 5



Далее мы изучили поведение [(*E*)-((*E*)-3-фенилаллилиден)амино]тиогликольурилов **5m,o-q** в оптимизированных условиях (метод А). Перегруппировка соединений **5m,o-q** также успешно протекает с образованием имидазо[4,5-*d*]тиазолов **6l-o** с выходами 53–80% (схема 6, таблица 2).

Схема 6

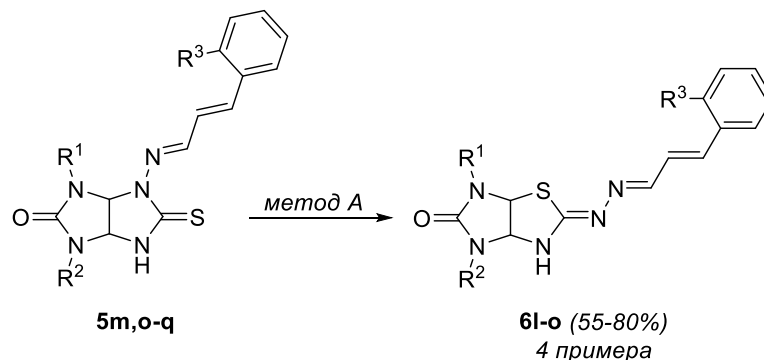
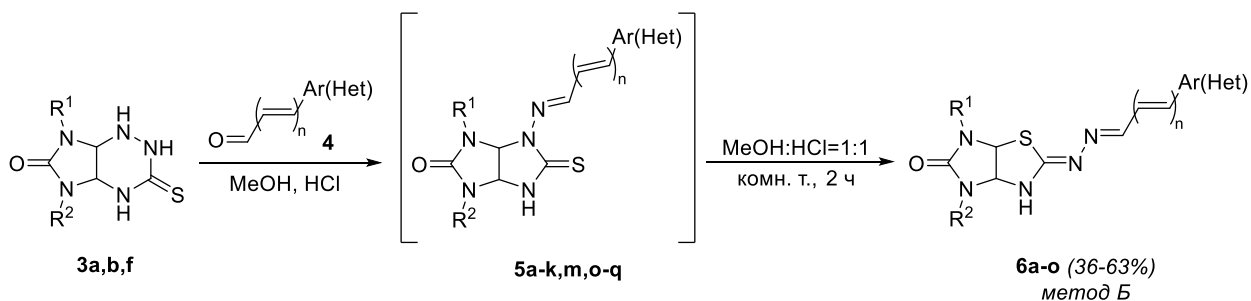


Таблица 2. Примеры имидазо[4,5-*d*]тиазолонов **6l-o**

№ соединения	R ¹	R ²	R ³	Выход 6 (%)
6l	Me	Me	H	55
6m	Me	Me	OMe	53
6n	Et	Et	OMe	80
6o	Me	Ph	OMe	60

Поскольку как синтез тиогликольурилов **5**, так и их перегруппировка в производные имидазотиазола **6** протекают в метаноле с соляной кислотой эти реакции были проведены в одnoreакторном варианте исходя из имидазотриазинов **3a,b,f** и альдегидов (схема 7, метод Б). Смесь имидазотриазина **3**, соответствующего альдегида **4** в метаноле в присутствии соляной кислоты (кат. количества) кипятили при перемешивании 1.5 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли соляной кислотой в объемном соотношении 1:1 и перемешивали в течение 2 часов. Выходы имидазотиазолов **6a-o**, полученных одnoreакторным методом, оказались выше (36-63%) по сравнению с выходами 23-45%, полученными двухстадийным методом (схемы 5) в расчете на исходный имидазотриазин **3**.

Схема 7



Строение полученных соединений **6** установлено методами ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР и HRMS анализа. На примере соединений **5d** и **6g** показано, что в спектрах ¹H ЯМР имидазотиазолов **6** по сравнению со спектрами тиогликольурилов **5** наблюдаются сдвиги в

сильное поле сигналов NH-, N=CH-групп, а также одного мостикового СН-протона и одной NMe-групп (рис. 2). Структуры **6a** и **6g** также были подтверждены с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 3). Конфигурации двойных связей C=N и N=CH были определены как *Z* и *E* соответственно. Атомы водорода при атомах C(3a) и C(6a) находятся в *цис*-расположении, аналогичном таковому в тиогликольурилах **5**. Таким образом, соединения **6** образуются в виде рацемата. Другие диастереомеры соединений **6** в спектрах реакционных смесей не наблюдаются.

Рисунок 2. Сравнение ^1H ЯМР спектров тиогликольурила **5d** и имидазотиазола **6g** в ДМСО- d_6

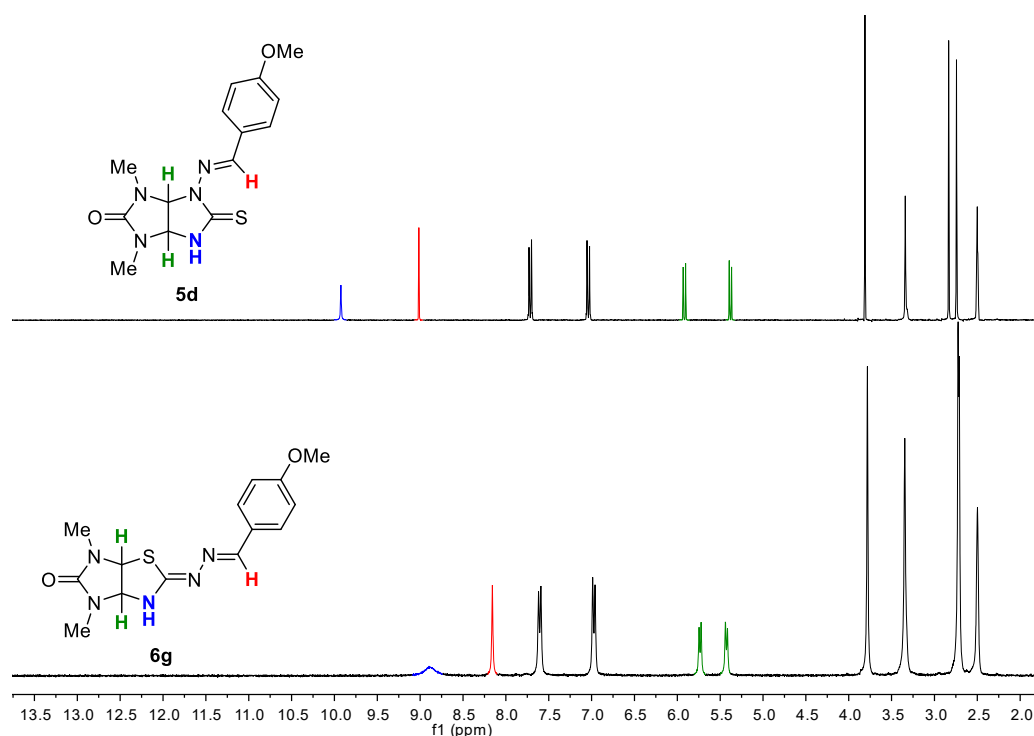
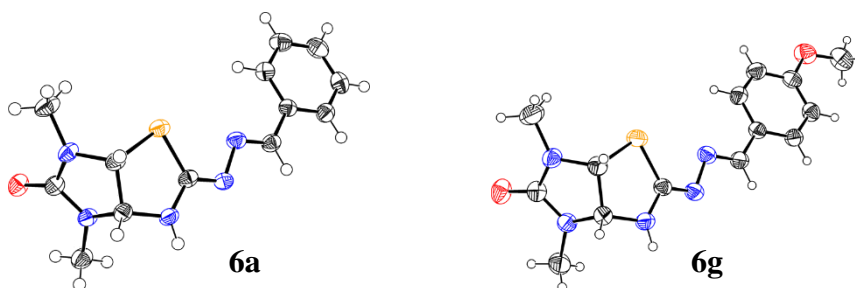


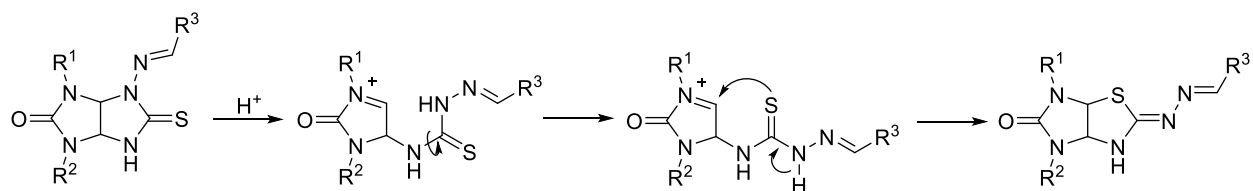
Рисунок 3. Молекулярное строение соединений **6a** и **6g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний



Предполагаемый механизм перегруппировки представлен на схеме 8. Вероятно, перегруппировка является результатом раскрытия имидазолидинтионового цикла и рециклизации тиазолидинового цикла с участием другого нуклеофильного центра, а

именно атома серы. Реакция протекает с образованием продукта с объемным заместителем, расположенном при экзоциклическом атоме, в котором формируется цепочка сопряженных двойных связей.

Схема 8



3.4 Региоселективный синтез новых имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов реакцией имидазотриазинов с пропаргилбромидами³

Среди большого разнообразия азот- и серосодержащих гетероциклических соединений первостепенное значение имеют конденсированные тиазолы из-за их широкого спектра биологической активности [132]. Поэтому необходима разработка прямых и простых синтетических путей сборки конденсированных производных тиазола.

Поскольку из литературы известно (см. раздел 2.4), что при взаимодействии циклических несимметричных тиомочевин с алкенил(алкинил)галогенидами возможно образование нескольких региоизомеров, важно разрабатывать способы региоселективного построения конденсированных тиазольных структур. Поэтому нами предложен региоселективный метод синтеза ряда новых имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов по реакции имидазотриазинов с пропаргилбромидами.

На первом этапе были оптимизированы условия модельной реакции *S*-алкилирования имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тиона **3a** (схема 9). Проварьированы такие основные параметры, как растворитель, основание и температура реакции (таблица 3). Обнаружено, что наиболее оптимальными условиями получения *S*-пропаргилпроизводных имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона **3a** является кипячение в ацетонитриле в течение 4 часов с использованием K₂CO₃ в качестве основания (табл. 3, строка 3). Использование более сильных оснований приводит к снижению выхода целевого соединения **7a** (табл. 3, строки 1 и 2). А при проведении реакции в условиях комнатной температуры как в MeCN, так и в ДМФА не удавалось достичь полной конверсии исходного **3a**, даже увеличив время реакции в 2 раза (табл. 3, строки 4 и 5).



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

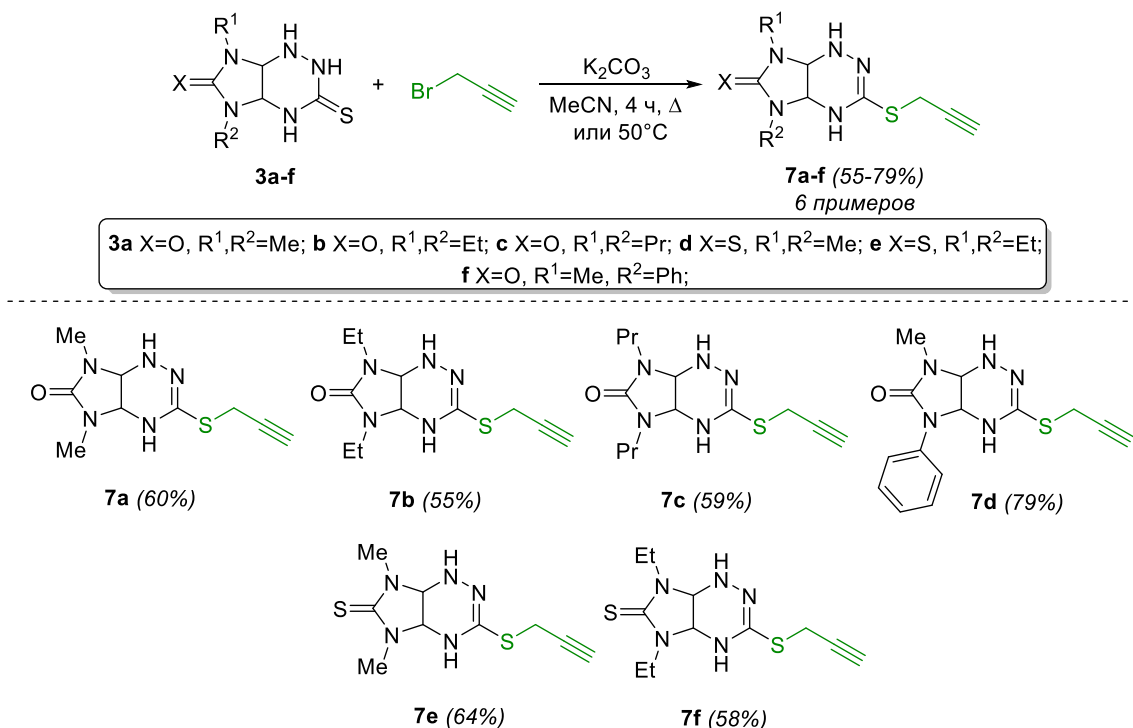
№	Растворитель	Основание	Температура, °С	Время, ч	Выход 7a ^a , %
1	MeCN	KOH	81	4	42
2	MeCN	Et ₃ N	81	4	45
3	MeCN	K₂CO₃	81	4	60
4	MeCN	K ₂ CO ₃	25	8	20 ^b
5	ДМФА	K ₂ CO ₃	25	8	35 ^b

^a выделенный выход; ^b неполная конверсия имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазина **3a**

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

В оптимизированных условиях S-пропаргиллирование успешно протекает и с другими имидазотриазинтионами **3b,c,f** с различными заместителями в мочевином фрагменте, но для получения S-пропаргилпроизводных **7e,f** потребовалось понижение температуры реакции до 50°C ввиду значительной деградации исходных соединений (схема 10).

Схема 10



Дальнейшая циклизация полученного S-пропаргильного производного **7a** также потребовала оптимизации на модельной реакции (схема 11), поскольку попытки получить целевое соединение **8a** в оптимальном для реакции алкилирования растворителе MeCN не привели к желаемым результатам (табл. 4, строка 1). Добавление эквимолярного количества K₂CO₃ в качестве основания, а также замена растворителя на MeOH в отсутствие основания привели к выделению исходного S-пропаргильного производного **7a** (табл. 4, строки 2 и 3). Лишь добавление эквимолярного количества K₂CO₃ в MeOH обеспечило образование целевого имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина **8a** с выходом 70% (табл. 4, строка 5).

Схема 11

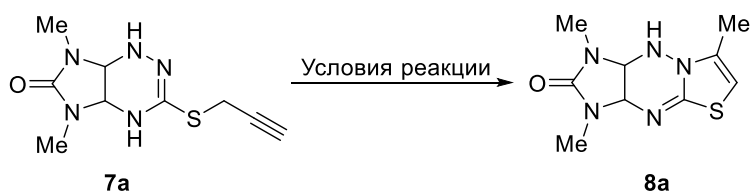
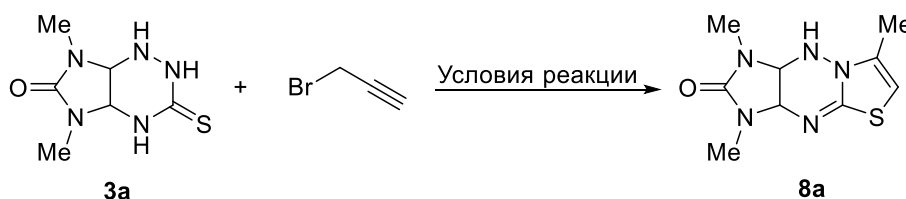


Таблица 4. Оптимизация условий циклизации S-пропаргильного производного **7a**

№	Растворитель	Основание (экв.)	Время, ч	Выход 8a ^a , %
1	MeCN	-	4	- ^b
2	MeCN	K ₂ CO ₃ (1)	4	- ^b
3	MeOH	-	4	- ^b
4	MeOH	K ₂ CO ₃ (0.5)	6	46
5	MeOH	K ₂ CO ₃ (1)	4	70

^a выделенный выход; ^b продукт **8a** не образуется

Поскольку в качестве оптимального растворителя для синтеза циклического продукта **8a** был выбран MeOH, алкилирование также решили провести в MeOH, чтобы осуществить синтез в одnoreакторном варианте (схема 12). Оказалось, что реакция имидазотриазинтиона **3a** с пропаргилбромидом в MeOH в присутствии основания K₂CO₃ дает исключительно продукт циклизации **8a** с выходом 30% (табл. 5, строка 1) вместо ожидаемого продукта алкилирования **7a**. Увеличение количества основания до 1.5 эквивалентов позволило увеличить выход до 59% (табл. 5, строка 3). Дальнейшая оптимизация показала, что использование других оснований в MeOH не увеличивает выход **8a** (табл. 5, строки 2, 4 и 5). Замена растворителя на ДМФА или CHCl₃ приводит к неполной конверсии исходного вещества (табл. 5, строки 6 и 7).

Схема 12**Таблица 5.** Оптимизация одnoreакторного получения **8a**

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

^a выделенный выход; ^b неполная конверсия имидазо[4,5-е][1,2,4]триазина **3a**

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

Аналогичные имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]-триазины **8b-f** получены по оптимизированной методике с умеренными и хорошими выходами 48–71% (схема 13). Разработанный одnoreакторный метод также применим к замещенным пропаргилбромидам. Так, при взаимодействии имидазотриазина **3a** с 3-бром-1-фенилпропином в тех же условиях (табл. 5, строка 3) был получен имидазотиазолотриазин **8g** с хорошим выходом (схема 14).

Схема 13

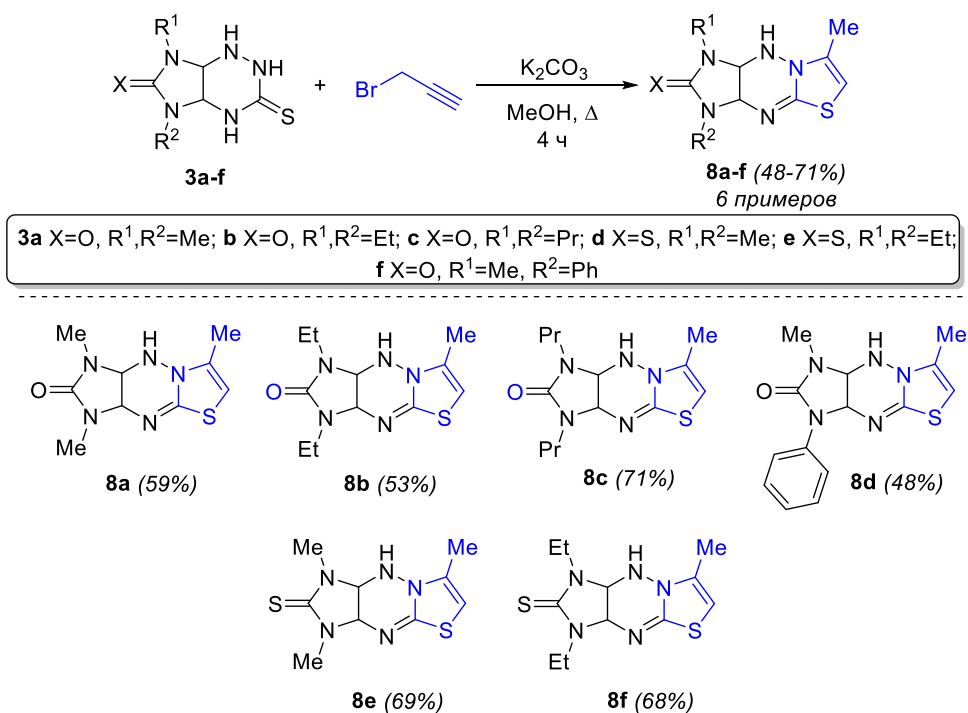
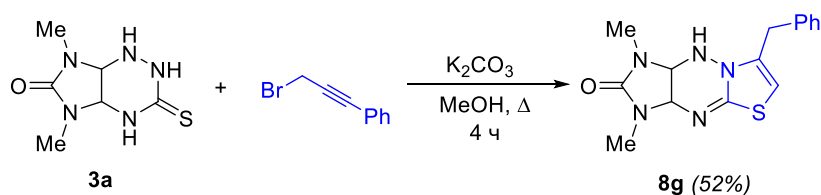
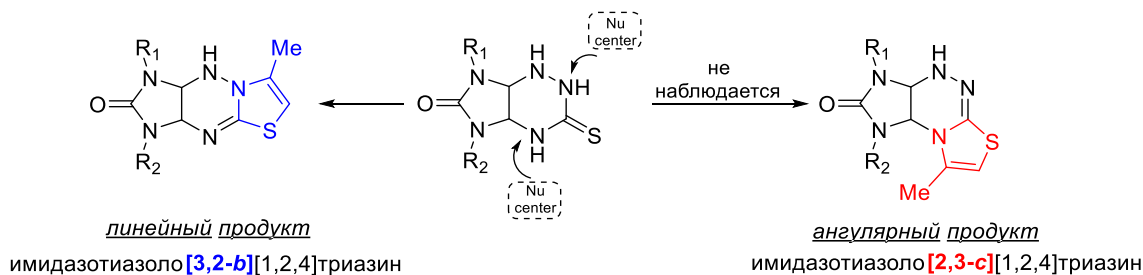


Схема 14



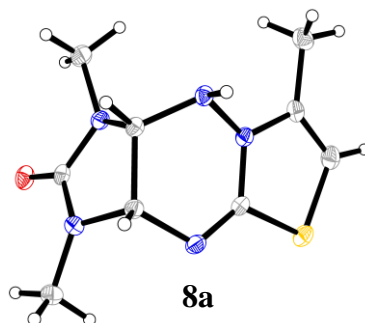
На схеме 15 представлены два возможных направления циклизации, в результате чего могут образовываться два различных региоизомера. Важно отметить, что разработанная методика позволяет получать исключительно продукты линейного строения, в то время как в литературе описаны аналогичные методы [89], подразумевающие образование смеси региоизомерных продуктов.

Схема 15



Структуры полученных соединений **8** подтверждены методами ИК, ЯМР-спектроскопии (включая двумерный ^1H - ^{13}C НМВС эксперимент), масс-спектрометрии высокого разрешения. Структура **8a** также была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис. 4).

Рисунок 4. Молекулярное строение соединения **8a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний



Несмотря на известность этого метода синтеза тиазолов, в литературе редко встречаются актуальные исследования механизма подобных реакций. Молекулы, меченные дейтерием, являются важными инструментами для изучения механизмов реакции [133]. Для выяснения механизма превращений был проведен контрольный эксперимент с использованием $\text{MeOH-}d_4$ в качестве растворителя (схема 16). При проведении реакции в $\text{MeOH-}d_4$ обнаружено исчезновение в спектре ^1H ЯМР сигналов при 5.68 и 1.95 м.д., соответствующих сигналам протона при двойной связи и протонам метильной группы тиазольного кольца (рис. 5). Это указывает на непосредственное участие растворителя $\text{MeOH-}d_4$ в образовании продукта реакции.

Схема 16

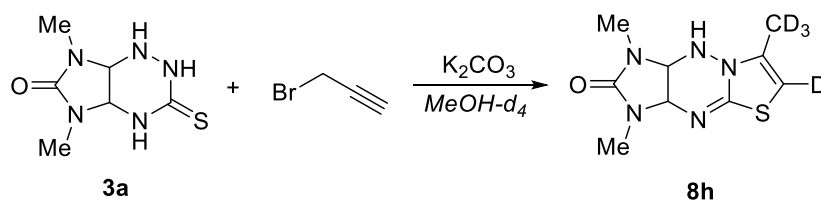
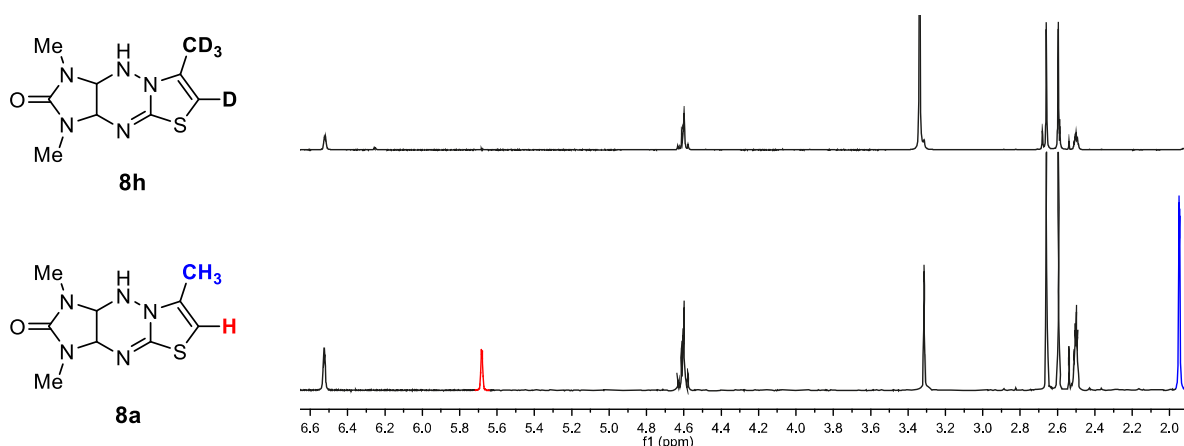
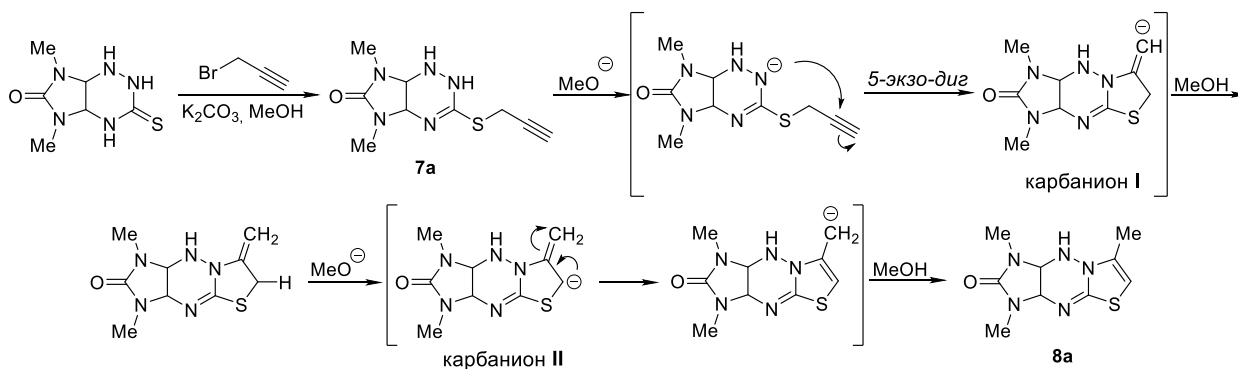


Рисунок 5. Сравнение ^1H ЯМР спектров имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]-триазинов **8a** и **8h**



На основании этого эксперимента можно сделать предположение о механизме образования имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиновой системы (схема 17). Таким образом, на первой стадии образуется *S*-пропаргилпроизводное **7a**, которое далее подвергается депротонированию по атому азота образующимся *in situ* метилат-анионом. Далее за счет *5-экзо-диг*-циклизации образуется карбанион I с последующим его превращением в более термодинамически стабильный продукт через образование карбанион II. Образование карбанионов I и II согласуется с результатами контрольного эксперимента по дейтериевому обмену, что объясняет образование тетрадейтерированного соединения **8h**.

Схема 17

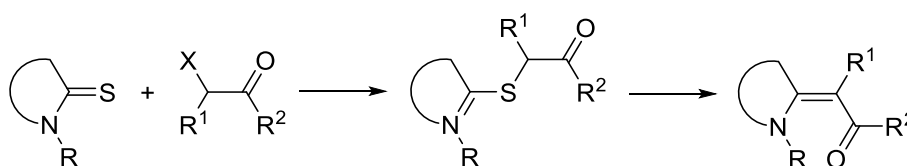


3.5 S-Алкилирование производных N-аминотиогликольурилов α -бромкетонами с последующей реакцией сочетания по Эшенмозеру⁴

Образование экзоциклической кратной C=C связи в производных циклических тиоамидов (тиомочевин) является важной задачей, поскольку получаемый енаминоновый фрагмент является удобным синтоном в органической химии благодаря своей способности реагировать и с электрофилами, и с нуклеофилами. Так, например, они могут подвергаться как дальнейшему замещению [134], так и выступать ключевым реакционным центром в синтезе конденсированных [135-137] и спироциклических систем [138,139]. Однако создание подобной C=C связи представляет собой нетривиальную задачу и зачастую применяемые методы являются многостадийными или требуют использования каталитических систем и труднодоступных исходных соединений [140-146].

Общим методом создания C=C связи в производных циклических тиоамидов (тиомочевин) вследствие экструзии серы является реакция сочетания по Эшенмозеру используемая во многих стратегиях органического синтеза (схема 18). Так, подобный подход используется в качестве ключевой стадии в многостадийных синтезах различных природных соединений, например, производных алкалоидов [147,148] и витамина B₁₂ [149].

Схема 18



Данная реакция является удобным синтетическим подходом в получении функционализированных имидазо[4,5-*d*]имидазолов, которые могут послужить промежуточными соединениями в синтезе новых полигетероциклических систем.

На первом этапе исследования необходимо было получить исходные соединения для вышеуказанной реакции – S-алкилированные производные тиогликольурилов **5**. На примере модельного тиогликольурила **5a** были проварьированы условия его алкилирования фенацилбромидом **9a** (схема 19). Используя стандартные условия для S-алкилирования, а именно эквимолярное количество K₂CO₃ в MeOH, удалось выделить необходимый продукт только с выходом 20% (табл. 6, строка 1), при этом увеличение количества основания не приводит к значительному увеличению выхода (табл. 6, строка 2). Здесь стоит отметить, что такой низкий выход соединения **10a** связан с низкой конверсией исходного

⁴ Vinogradova E. E., Larin A. A., Gazieva G. A. Synthesis of hybrid molecules based on thioglycolurils and 1,2,5-oxadiazoles via Eschenmoser sulfide contraction // Mendeleev Commun. – 2023.

тиогликольурила **5a**, а также побочным процессом замены C=S группы на C=O⁵. Замена растворителя на MeCN позволяет достичь выхода **10a** 60% (табл. 6, строка 3). Использование более слабого основания NaHCO₃ в MeCN приводит к выходу **10a** 81% без примеси побочных продуктов, что является наиболее оптимальными условиями (табл. 6, строка 4). При проведении реакции без основания продукт образуется с низким выходом и в виде гидробромида (табл. 6, строки 5 и 6).

Схема 19

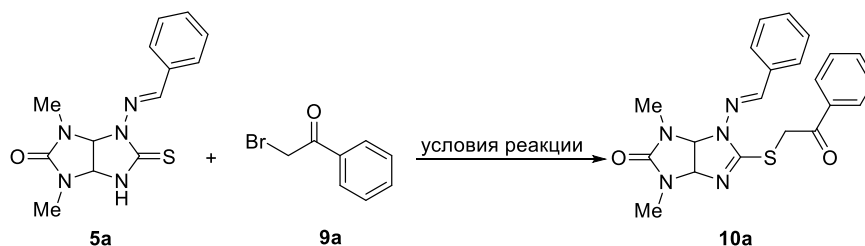


Таблица 6. Оптимизация условий реакции тиогликольурила **5a** с фенацилбромидом **9a**

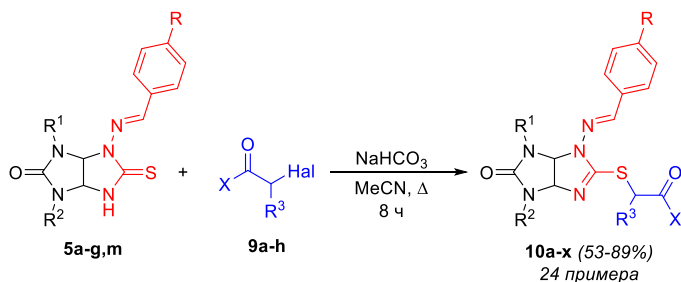
№	Растворитель	Основание (экв.)	Выход 10a ^a , %
1	MeOH	K ₂ CO ₃ (1)	20
2	MeOH	K ₂ CO ₃ (2)	25
3	MeCN	K ₂ CO ₃ (1)	60
4	MeCN	NaHCO₃ (3)	81
5	MeCN	-	20 ^b
6	CHCl ₃	-	15 ^b

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

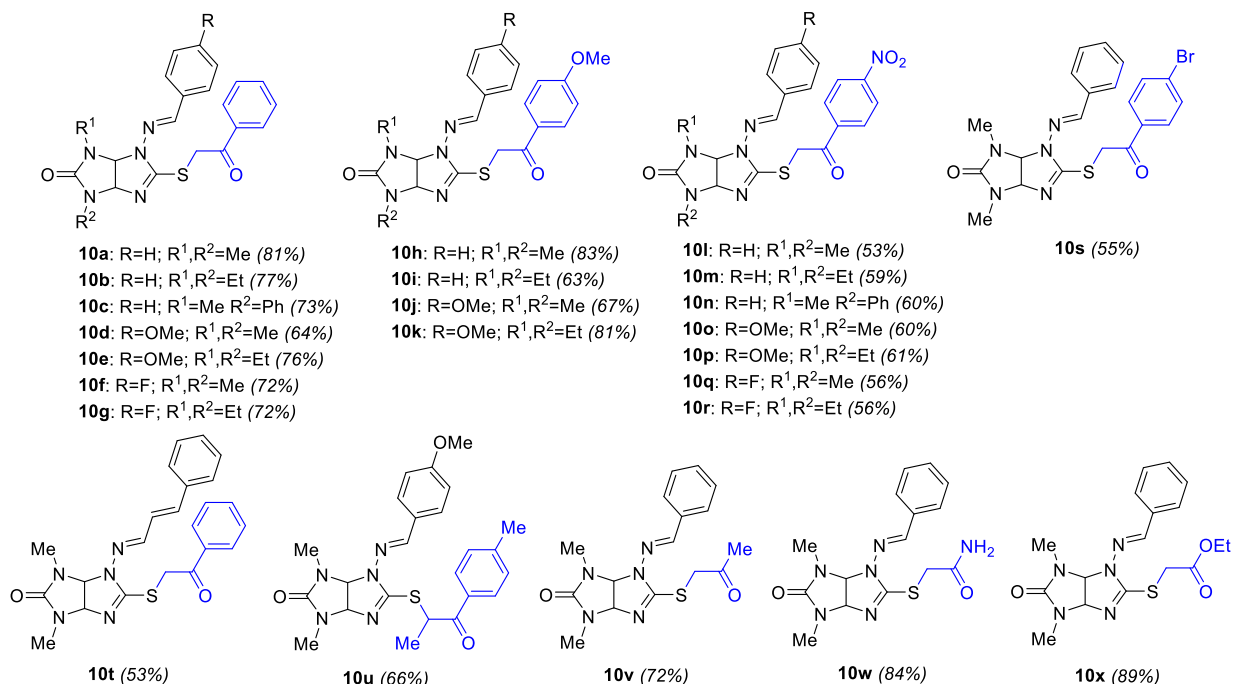
В оптимизированных условиях были получены и другие S-алкилированные производные **10b-u** по реакции тиогликольурилов **5a-g,m** с различными α-бромарилкетонами **9a-e** с выходами 53-89%. Электронные эффекты заместителей в фенильном кольце реагента не оказывают значительного влияния на выход производных **10a-u**. Стоит обратить внимание, что продукт **10u**, содержащий дополнительный стереоцентр, образуется в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1 (по данным ЯМР мониторинга реакционной массы), однако дальнейшей перекристаллизацией из EtOH удается выделить исключительно один диастереомер, имеющий относительную конфигурацию *3aR**,*6aS**,*R**, что подтверждается рентгеноструктурным анализом (схема 20, 23). Данные условия показали себя эффективными в синтезе S-алкилированных производных **10v-x** с использованием бромацетона **9f** и производными α-хлоруксусной кислоты **9g,h**.

⁵ Kuptsova A. O., Vinogradova E. E., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. Methods for substitution of the thio group with the oxo group in imidazolidine-2-thione derivatives // Russ. Chem. Bull. – 2022. – V. 71. – P. 885–904.

Схема 20



9: X= Ph (**a**), 4-OMeC₆H₄ (**b**), 4-NO₂C₆H₄ (**c**), 4-BrC₆H₄ (**d**), 4-MeC₆H₄ (**e**), Me (**f**), NH₂ (**g**), OEt (**h**);
 R³= H (**a-d, f-h**), Me (**e**); Hal= Br (**a-f**), Cl (**g,h**)



На следующем этапе необходимо было подобрать условия для реакции сочетания по Эшенмозеру исходя из полученных S-алкилированных производных **10**. В качестве основного критерия при оптимизации модельной реакции, представленной на схеме 21, используется соотношение интегральных интенсивностей сигналов исходного S-алкилированного производного **10a** к продукту **11a**, согласно данным ¹H ЯМР-мониторинга реакционных масс. В процессе оптимизации варьировались главным образом такие параметры, как время реакции и используемые основания. Попытки использовать в качестве неорганического основания K₂CO₃ привели лишь к незначительной конверсии **10a** (табл. 7, строка 1). Замена основания на Et₃N не обеспечила полной конверсии **10a** даже при увеличении времени реакции и количества основания (табл. 7, строки 2 и 3). Использование сильного нуклеофильного основания DABCO увеличивает конверсию, но при этом увеличивается и количество побочных продуктов (табл. 7, строка 4). Использование ненуклеофильного основания DBN могло бы стать перспективным, поскольку уже за 6

часов удалось достичь полной конверсии **10a** (табл. 7, строка 5). Однако из-за образования большого количества побочных продуктов эти условия не были выбраны в качестве оптимальных. Использование 3 эквивалентов другого ненуклеофильного основания DIPEA позволяет достичь полной конверсии исходного **10a** за 48 часов с минимальным количеством побочных продуктов (табл. 7, строка 7). Дальнейшее увеличение количества основания уже не влияло на время реакции (табл. 7, строка 8). Несмотря на большое время реакции (48 часов), в качестве оптимальных условий было выбрано использование 3-х кратного избытка DIPEA в MeCN, поскольку именно в этих условиях протекает минимальное количество побочных процессов, что увеличивает выход конечного продукта **11a**.

Схема 21



Таблица 7. Оптимизация условий получения **11a**

№	Растворитель	Основание (экв.)	Время реакции, ч	Соотношение 10a:11a ^b
1	MeCN	K ₂ CO ₃ (2)	12	1:0.4
			24	1:0.5
2	MeCN	Et ₃ N (2)	6	1:0.5
			24	1:1
3	MeCN	Et ₃ N (4)	48	1:1
4	MeCN	DABCO (2)	8	1:0.3
			18	0.5:1
			24	0.25:1
5	MeCN	DBN (2)	6	0:1
6	MeCN	DIPEA (2)	5	1:0.15
			24	0.6:1
			48	0.15:1
7	MeCN	DIPEA (3)	5	1:0.3
			24	0.7:1
			48	0:1
8	MeCN	DIPEA (10)	24	0.7:1
			48	0:1
9	MeCN	Et ₃ N (2) ^a	24	1:0.12

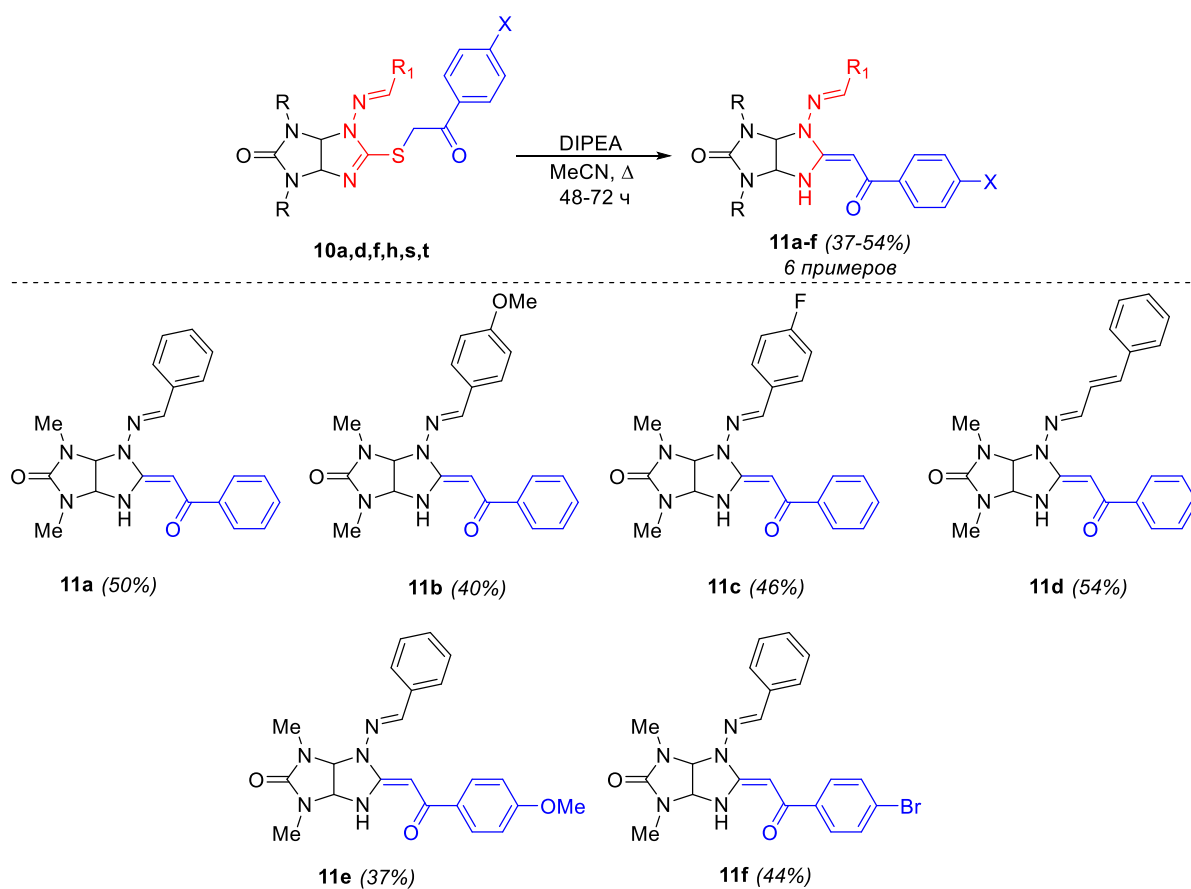
^a добавление тиофила Ph₃P; ^b используется соотношение интегральных интенсивностей в ¹H ЯМР спектрах

При анализе литературных экспериментальных методик реакции сочетания по Эшенмозеру стоит обратить внимание, что для более успешного протекания таких

превращений зачастую используются добавки тиофилов (например, Ph_3P). Однако при попытках использовать стандартные условия с добавлением Ph_3P (табл. 7, строка 9), образование целевого продукта **11a** происходило лишь в следовых количествах, что негативно отличает их от выбранных оптимальных условий.

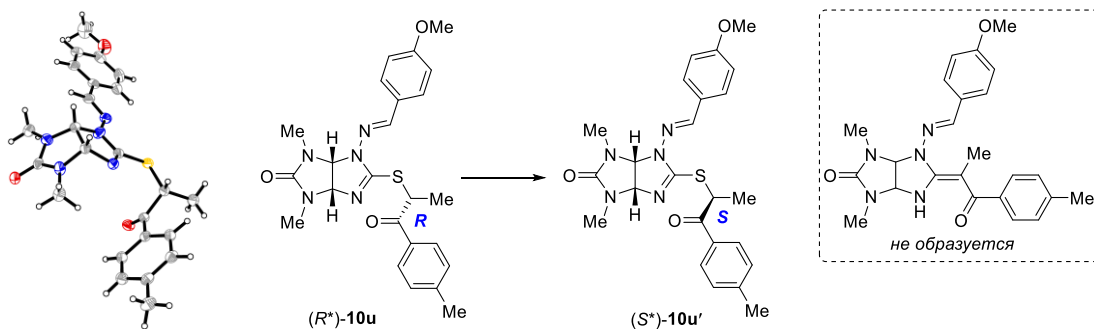
Таким образом, в оптимизированных условиях были получены некоторые продукты сочетания по Эшенмозеру **11a-f** (схема 22). Однако для производного **11e**, содержащего OMe -группу, необходимо было увеличение времени реакции до 72 часов, вероятно, вследствие менее выраженных электроноакцепторных свойств арильного заместителя.

Схема 22



Использование оптимальных условий для получения производного с замещенной экзоциклической $\text{C}=\text{C}$ -связью, то есть введение в реакцию диастеремерно чистого S -алкилированного производного **10u**, не обеспечивает образование желаемого продукта. В этих условиях происходит, вероятно, энергетически более выгодный процесс эпимеризации, в результате чего образуется другой диастереомер **10u'** (схема 23). Использование более сильных оснований (DABCO , DBN) приводит к аналогичному результату даже при увеличении времени реакции.

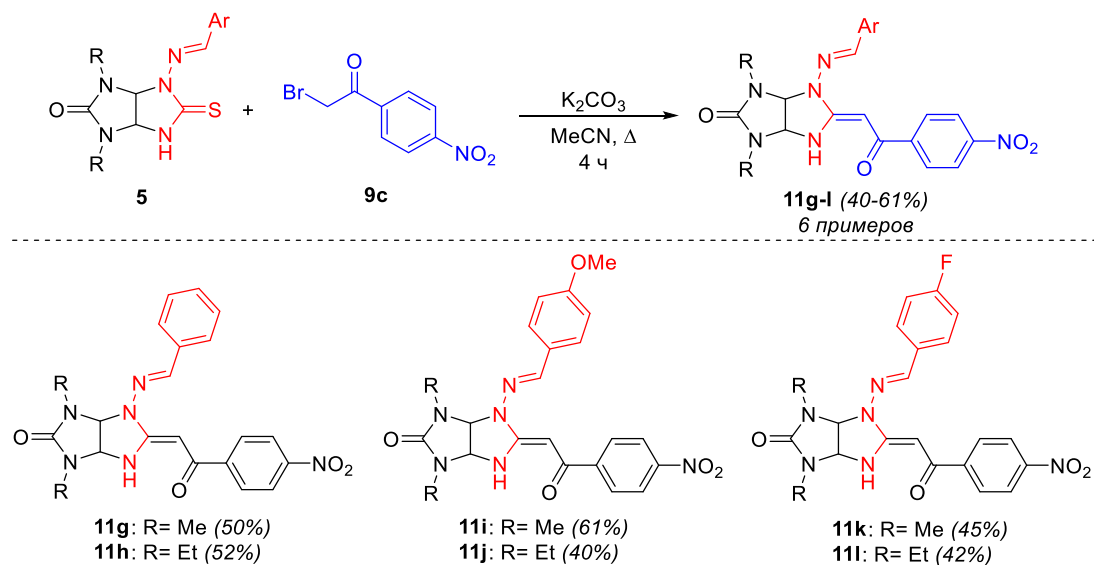
Схема 23



Введение в реакцию *S*-алкилированных производных **10v-x**, имеющих ацетильный, амидный или сложноэфирный фрагменты соответственно, в оптимизированных условиях (таблица 7) не приводили к образованию продуктов даже в следовых количествах. Соответствующие продукты также не образовывались и при использовании более сильных оснований (DABCO, DBN).

Возвращаясь к таблице оптимизации условий синтеза *S*-алкилированных тиогликольурилов **10**, стоит обратить внимание на условия проведения реакции в MeCN в присутствии K₂CO₃ (табл. 6, строка 3). Несмотря на приемлемый выход модельного соединения **10a** 60%, эти условия не были выбраны в качестве оптимальных, поскольку при попытках распространить их на реакции с 4-нитрофенацилбромидом **9c** выделить целевые *S*-алкилированные продукты **10m-s** не удалось. Как оказалось, при взаимодействии тиогликольурилов **5** с **9c** образующиеся *S*-алкилированные интермедиаты сразу вступают в реакцию сочетания по Эшенмозеру с образованием соответствующих продуктов. Используя именно эти условия, было получено 6 примеров **11g-l** с различными заместителями в арилиденовом фрагменте (схема 24).

Схема 24



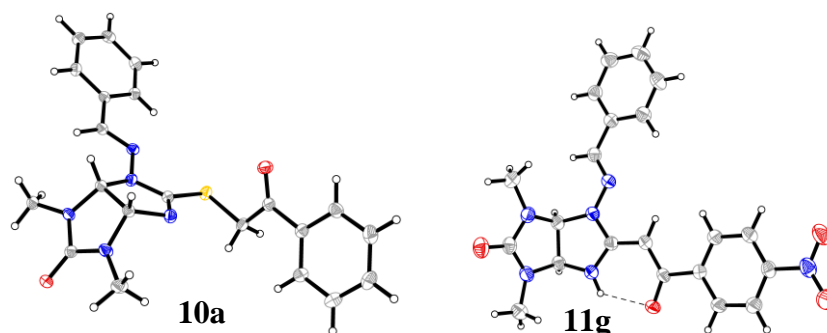
Однореакторный вариант проведения реакции сочетания по Эшенмозеру описан в литературе, однако такой подход зачастую реализуется с наибольшими выходами при замещении карбонильного атома углерода группами с выраженными электроноакцепторными свойствами.

Указанные условия однореакторного получения целевых соединений **11g-l** были распространены на производные **11a-f**, полученные по двухстадийной методике.

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

Строение полученных S-алкилированных производных **10** и производных имидазоимидазола **11** подтверждено данными ИК-, ¹H-, ¹³C-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Строение соединений **10a** и **11g** дополнительно подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 6). Интересно отметить, что экзоциклическая C=C связь в полученных соединениях имеет исключительно E-конфигурацию ввиду образования внутримолекулярной водородной связи между C=O-группой и NH-фрагментом имидазольного цикла, дополнительно стабилизирующей данный изомер.

Рисунок 6. Молекулярное строение соединений **10a** и **11g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний



Электронодефицитные экзоциклические алкены широко используются в синтетической органической химии. Хотя арильный заместитель при связи C=C алкенов **11** проявляет акцепторные свойства, но даже введение в него дополнительных акцепторных групп может быть недостаточным для их дальнейшей функционализации. С целью

повышения акцепторности С=С связи были использованы α -бромкетоны, содержащие гетероциклических фрагмент.

В качестве гетероциклического фрагмента был использован 4-аминофуросанильный заместитель в α -бромкетоне **12a**, полученном по известной методике [150]. На примере модельной реакции тиогликольурилы **5a** и фуросана **12a** (схема 25) попытки получить S-алкилированное производное в оптимальных условиях (табл. 8, строка 4) не привели к желаемому результату. В этих условиях сразу происходит образование продукта **13a** без необходимости промежуточного выделения S-алкилированного интермедиата. К тому же оказалось, что использование MeCN в качестве растворителя и NaHCO₃ в качестве основания являются и наиболее оптимальными для образования **13a** с выходом 65%.

Схема 25

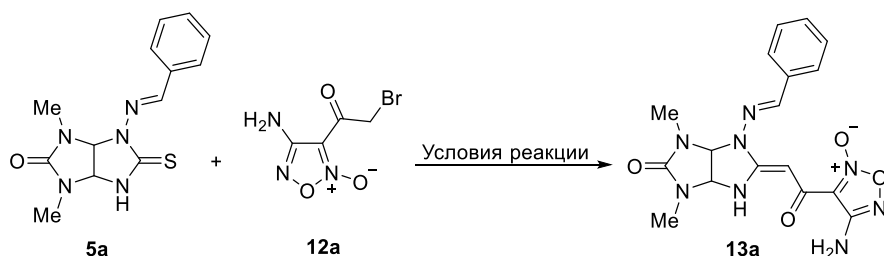


Таблица 8. Оптимизация условий реакции тиогликольурилы **5a** с 4-аминофуросаном **12a**

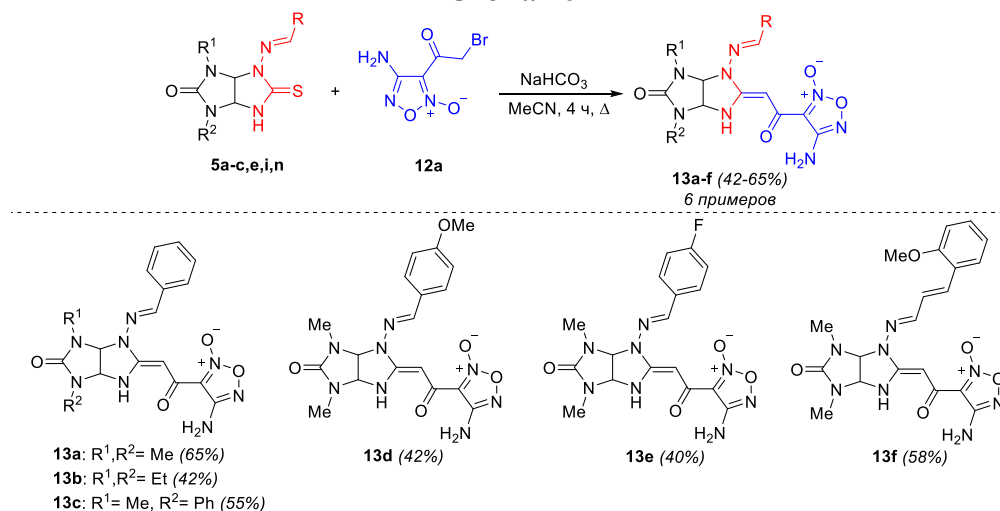
№	Растворитель	Основание (экв.)	Время реакции, ч	Выход 13a ^a , %
1	MeOH	-	4	-
2	MeOH	K ₂ CO ₃ (1)	4	-
3	DMF	K ₂ CO ₃ (1)	10	20 ^b
4	MeCN	NEt ₃ (2)	8	следы ^{b,c}
5	MeCN	K ₂ CO ₃ (1)	6	25 ^b
6	MeCN	K ₂ CO ₃ (2)	6	40
7	MeCN	NaHCO ₃ (3)	4	65
8	MeCN	NaHCO ₃ (3) ^d	7	45 ^b

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

Так, при анализе других условий проведения данной реакции (таблица 8) было обнаружено, что при использовании MeOH без основания продукт не образуется, а при добавлении K₂CO₃ происходит количественное образование соответствующего гликольурилы (замена C=S на C=O). Замена растворителя на DMF позволяет получить продукт **13a** с выходом 20%, но даже увеличение времени реакции не приводит к полной конверсии исходного **5a**. Немного бóльшего выхода удастся достичь при использовании двукратного избытка K₂CO₃ в MeCN, однако замена основания на NEt₃ ведет только к следовым количествам соединения **13a**.

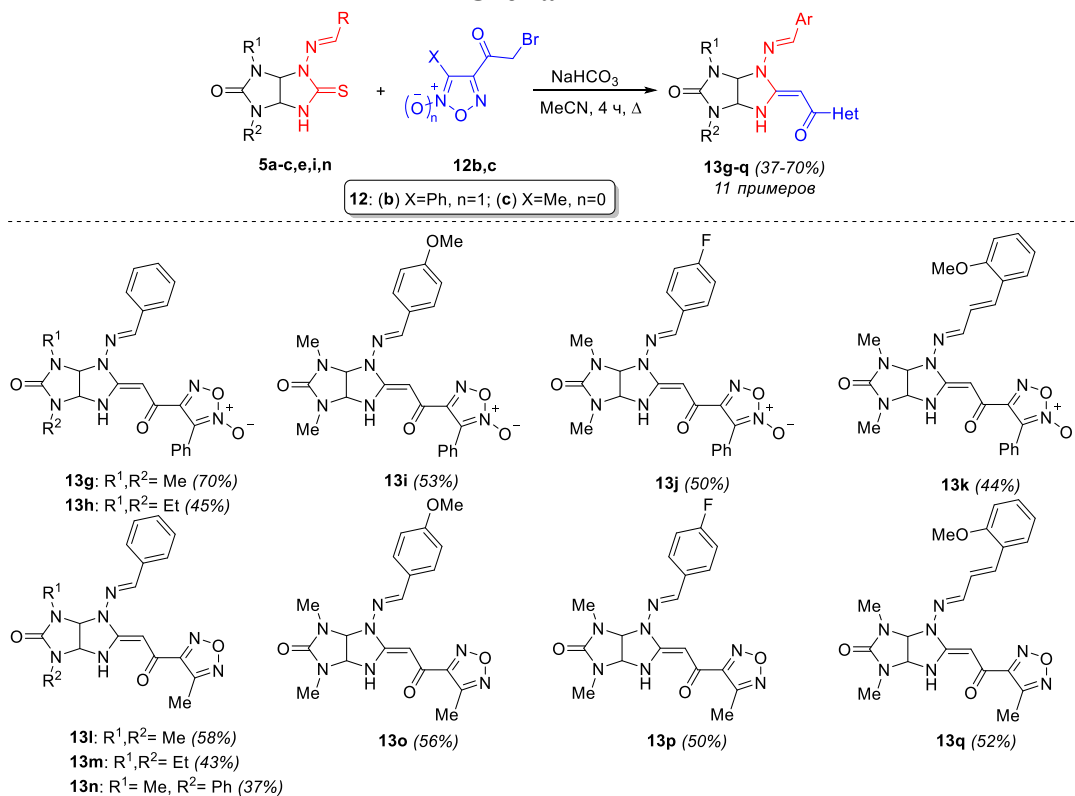
Варьируя исходные тиогликолырилы **5** в реакции с производным 4-аминофураксана **12a**, в оптимальных условиях было получено 6 примеров с различными заместителями в мочевином и аминокрилоновом фрагментах **13a-f** (схема 26).

Схема 26



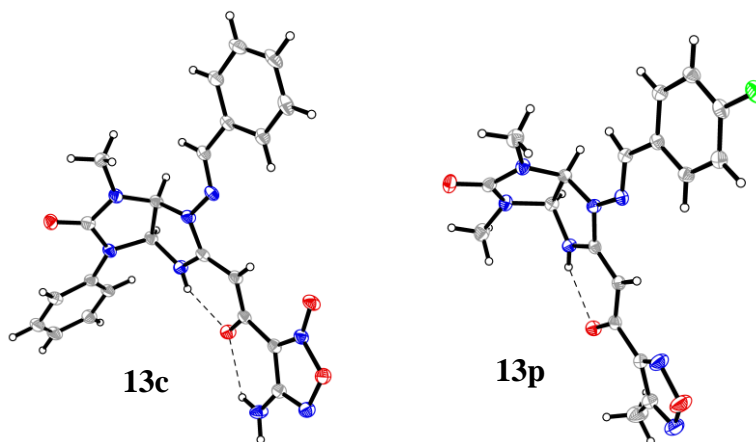
Найденные условия (табл. 8, строка 7) показали себя эффективными в получении продуктов сочетания по Эшенмозеру с использованием α -бромкетонных как с более стерически затрудненным 3-фенилфураксанильным заместителем **12b**, так и не содержащим N-оксидного фрагмента 4-метилфураксанильным заместителем **12c**, полученных по известным методикам [151,152]. Таким образом, был получен ряд имидазоимидазолов **13g-q** с выходами 37-70% (схема 27).

Схема 27



Структура полученных производных имидазоимидазолов **13** подтверждена данными ИК-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Также структура соединений **13c** и **13p** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис. 7). Как и в случае производных имидазоимидазолов с арильными заместителями **11**, для их гетероциклических аналогов экзоциклическая $\text{C}=\text{C}$ связь имеет *E*-конфигурацию ввиду её стабилизации за счёт образования внутримолекулярной водородной связи между карбонильной группой и NH-фрагментом имидазольного цикла.

Рисунок 7. Молекулярное строение соединений **13c** и **13p** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний

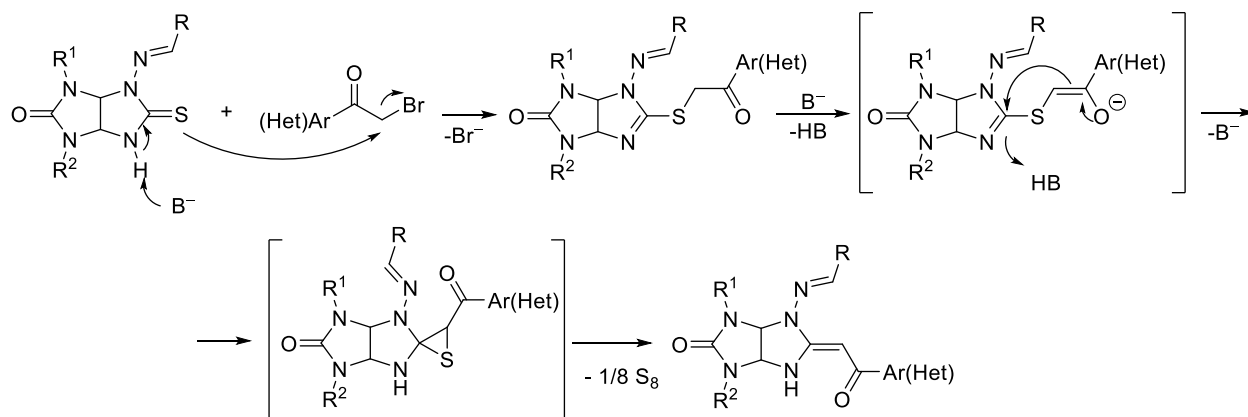


Важным условием эффективного получения как *S*-алкилированных производных **10**, так и продуктов сочетания по Эшенмозеру **11**, **13** является использование двукратного избытка α -галогенкетонов. Это связано с тем, что в основных условиях происходит частичная деградация реагентов, которая приводит к снижению конверсии исходных субстратов, а следовательно, и к снижению выхода целевых продуктов. При проведении реакций с α -бромкетонем **12b** удалось выделить и идентифицировать один из продуктов деградации – известное соединение 4-ацетил-3-фенилфуроксан [153]. Стоит заметить, что подобное превращение соединения **12b** в основных условиях ранее не наблюдалось.

Реакция сочетания по Эшенмозеру широко представлена в литературе и, хотя в большинстве случаев предполагается использование тиофилов (например, соединения фосфора PR_3), также описаны примеры и без их использования. В данном исследовании для образования соединений **11** и **13** не предполагается использование добавок тиофила, однако механизм экструзии серы в этом случае мало описан и зачастую индивидуален для каждой реакции. На схеме 28 представлен общий механизм реакции, который заключается в образовании *S*-алкилированного производного с последующим образованием

эписульфидного интермедиата и экстражии серы с образованием экзоциклической C=C связи. К сожалению, нам не удалось выделить какие-либо серосодержащие продукты реакции, чтобы более детально исследовать механизм реакции.

Схема 28

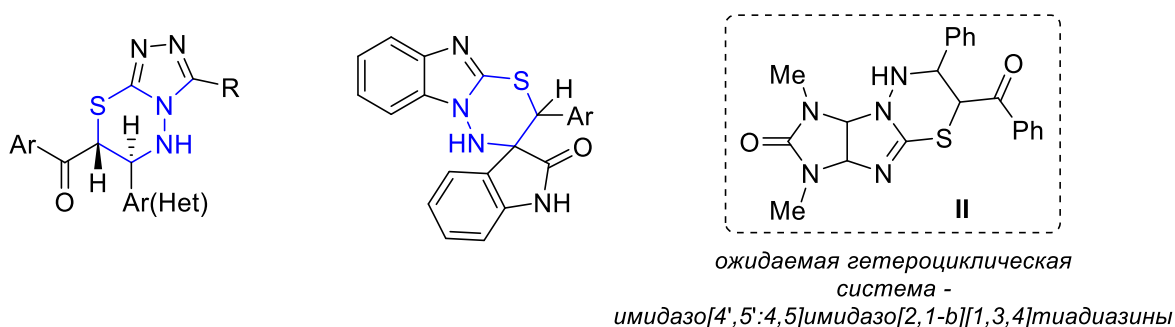


B^- – основание

3.6 Каскадная реакция тиогликольурилов с α -бромкетонами в синтезе новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазолов

Следующим этапом диссертационного исследования стало более детальное изучение реакционной способности N-аминотиогликольурилов **5** в реакциях с α -галогенкетонами. Подобные соединения могут реагировать как с образованием функционализированных имидазо[4,5-*d*]имидазолов (раздел 3.4), так и с образованием конденсированных продуктов типа **II** [154,155], содержащих 1,3,4-тиадиазиновый фрагмент, что подробно рассмотрено в разделе 2.1 литературного обзора (рисунок 8).

Рисунок 8. Литературные примеры конденсированных 1,3,4-тиадиазиновых структур



Основываясь на литературных данных, в качестве стартовых условий для модельной реакции **5a** и **9a** было выбрано проведение процесса в MeOH в присутствии небольшого избытка NEt₃. Однако в данных условиях не наблюдалось образования желаемого продукта **II**, вместо чего образуется неразделимая смесь неидентифицированных продуктов. Варьирование природы используемого основания, как и его количества, также не приводили к целевому соединению.

Дальнейший подбор условий проведения реакции не позволял получить тиадиазиновый цикл даже в следовых количествах. Тем не менее, при замене растворителя на апротонный полярный ДМФА удалось обнаружить образование имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазола **14a** как первого представителя ранее неизвестной конденсированной гетероциклической системы. Принимая во внимание настолько неожиданный результат, последующее изучение данного процесса было направлено на оптимизацию условий синтеза именно этого типа продуктов.

Проведение модельной реакции, представленной на схеме 28, в ДМФА при нагревании до 60 °С без использования основания привело к образованию конденсированного продукта с низким выходом 25% (таблица 9, строка 4). Добавление эквимольного количества K₂CO₃ ведет лишь к S-алкилированному производному

тиогликольурилы **10a** (таблица 9, строки 3, 6). Наибольшего выхода 70% удалось достичь при снижении количества основания использованного K_2CO_3 до 0.5 эквивалентов в ДМФА при нагревании до 60 °С (таблица 9, строка 5). Дальнейшие попытки проведения реакции при кипении ДМФА приводили лишь к снижению выхода целевого продукта **14a**. На схеме 29 также обозначен побочный моноциклический продукт **15a**, который удалось выделить при проведении модельной реакции.

Схема 29

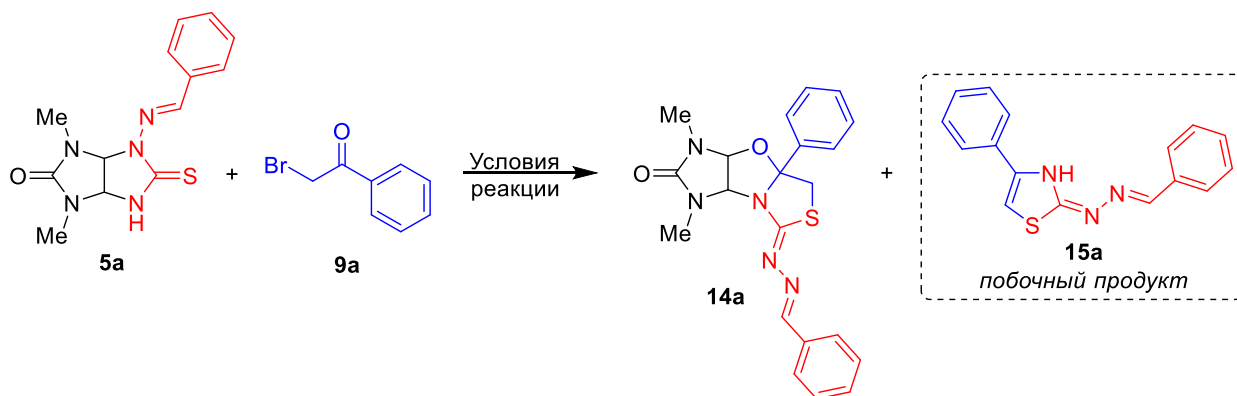


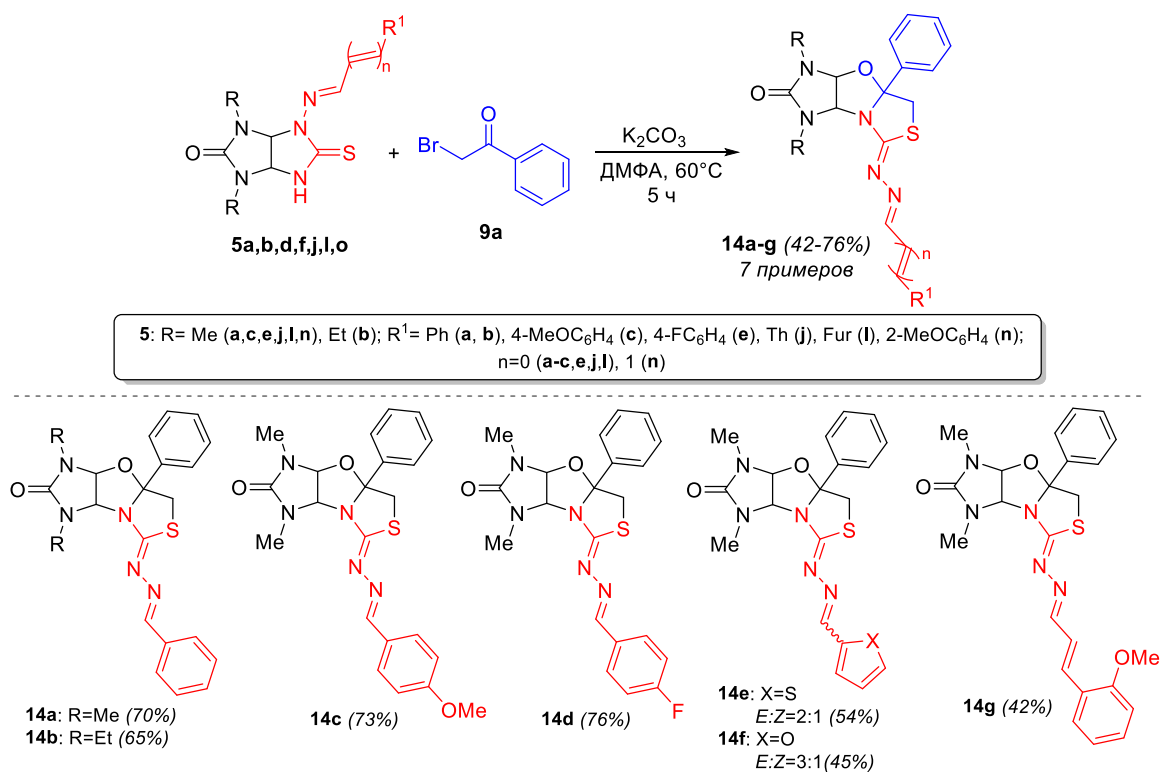
Таблица 9. Оптимизация условий получения имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазола **14a**

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

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

Оптимизированные условия удалось успешно распространить на другие исходные тиогликольурилы **5a,b,d,f,j,l,o** в их реакциях с фенацилбромидом **9a** (схема 30). Проварьированы различные заместители как в мочевином, так и арилиденовом фрагментах тиогликольурилов **5**. Обнаружено, что электронные эффекты заместителей в фенильном кольце практически не повлияли на выход целевых **14a-d** (65-76%), а также на время реакции. Однако целевые продукты **14e-g**, содержащие гетероциклический и арилаллилиденовый фрагменты, были получены с немного меньшим выходом 42-54%. Для всех полученных продуктов **14a-g**, как и в случае модельной реакции, наблюдалось образование соответствующего побочного моноциклического тиазола.

Схема 30

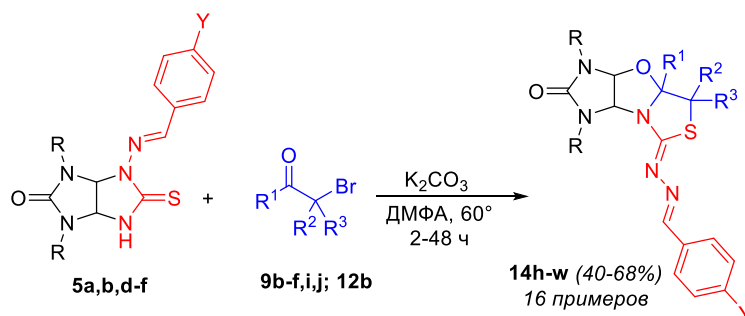


Большой интерес представляло варьирование исходных α -бромкетонов для проверки эффективности разработанной методики, используя оптимизированные условия (таблица 9). Были использованы пара-замещенные производные фенацилбромида (**9b-d**), алифатические (**9f**) и гетероциклические производные (**9j**, **12b**), а также α -бромкетоны с моно- и дизамещенной метиленовой группой (**9e,i**). Таким образом получены производные **14h-w** с хорошими выходами 40-68%, представленные на схеме 31.

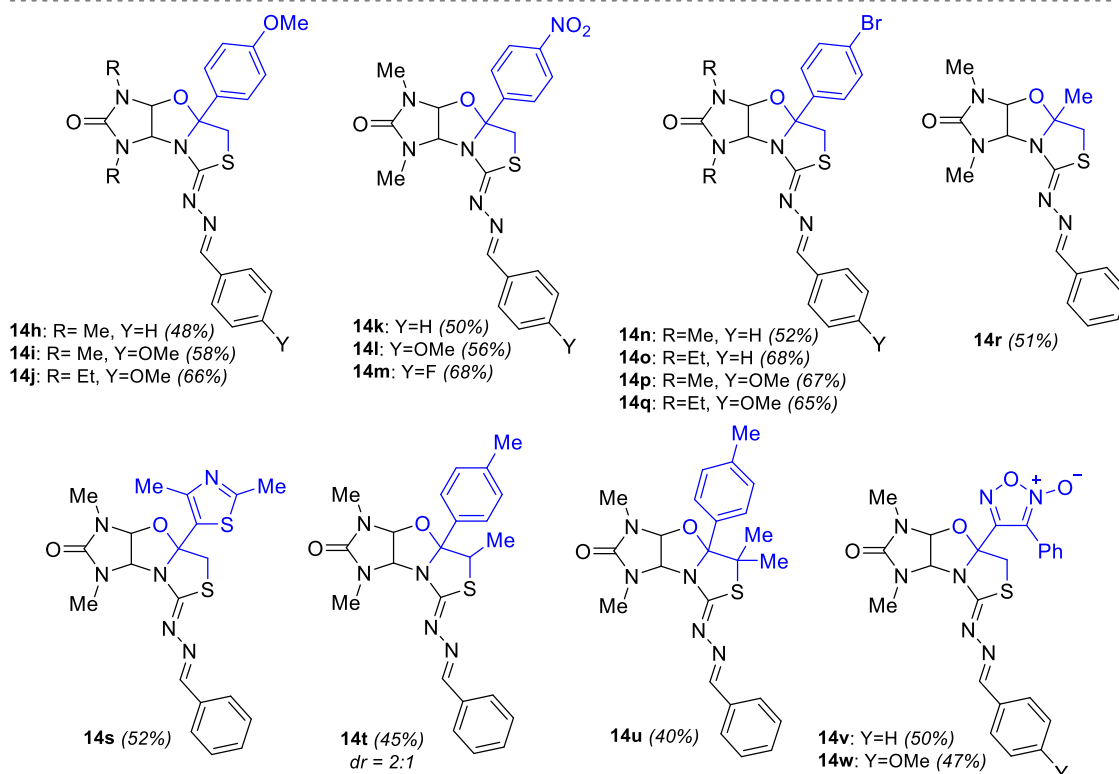
Использование отличных от модельной реакции α -бромкетонов **9b-f,i**, **12b** потребовало модификации оптимизированных условий, а именно изменения времени реакции. Так, для получения соединений, содержащих 4-BrC₆H₄ (**14n-q**) и 4-OMeC₆H₄ (**14h-j**) заместители реакции проводили в течение 9 и 48 часов соответственно, а для соединений, содержащих гетероциклический фрагмент (**14s,v,w**) и замещенную метиленовую группу (**14t,u**) потребовалось 24 часа. При этом наибольший выход соединений **14k-m,r** был получен при уменьшении времени реакции до 2 часов. Такой широкий временной диапазон объясняется влиянием электронных факторов и стерической загруженности заместителей, расположенных рядом с реакционным центром. Электронодонорные заместители сильно замедляют реакцию, в то время как электроноакцепторные заместители, наоборот, заметно ускоряют процесс. Однако в некоторых случаях (для **14r** и **14v,w**) электронные факторы находятся в противоречии со стерическими. Так, для **14r** электронные факторы благоприятствуют долгому протеканию реакции, однако ввиду отсутствия

пространственной загруженности реакция протекает за 2 часа. В то же время фуросанильный заместитель в **14v,w** хоть и обладает выраженными акцепторными свойствами, но ввиду его стерической затрудненности соответствующая реакция протекает за 24 часа.

Схема 31



9: R¹= 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-NO₂C₆H₄ (**c**), 4-BrC₆H₄ (**d**), 4-MeC₆H₄ (**e, i**), Me (**f**), 2,4-диметилтиазол-5-ил (**j**),
 R²= H (**b-f,j**), Me (**i**); R³= H (**b-d, f,j**), Me (**e, i**)
12b: R¹= 3-фенилфуросанил; R²,R³= H

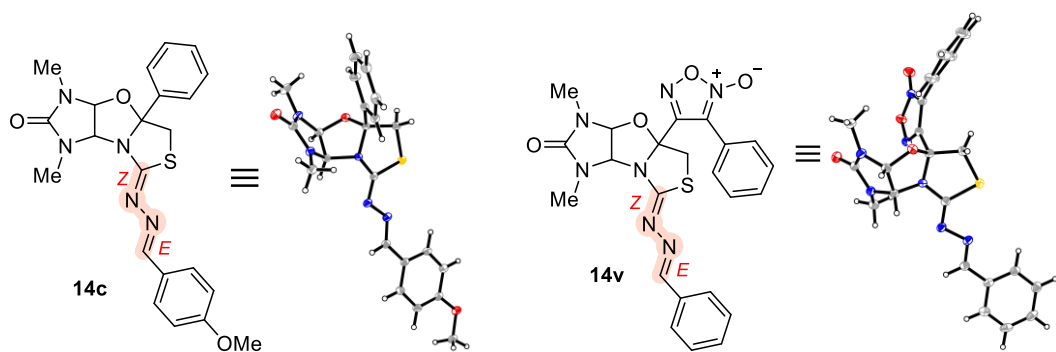


Строение полученных имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазолов **14** было подтверждено данными ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Характерными сигналами в ¹H ЯМР спектре этого типа гетероциклической системы являются дублеты протонов CH₂-группы тиазольного цикла при 3.23–3.94 м.д., имеющие КССВ *J* = 12.1–12.9 Гц. Также ключевыми сигналами являются дублеты

мостиковых протонов СН в 5.65–6.59 м.д., имеющие КССВ $J = 6.0\text{--}6.2$ Гц. Используя константы спин-спинового взаимодействия дублетов именно мостиковых СН протонов становится возможным отнесение соединений, имеющих один или два заместителя при метиленовой группе тиазольного цикла, к имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазольной гетероциклической системе.

Стоит отдельно отметить, что все полученные имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазолы **14** образуются в виде одного *Z,E* изомера, что однозначно подтверждается данными рентгеноструктурного анализа соединений **14c** и **14v** (рис. 9). Исключение составляют соединения, содержащие гетероарильный фрагмент, где образуется смесь изомеров *Z,E/Z,Z* в соотношении 2:1 и 3:1 для продуктов **14e** и **14f** соответственно.

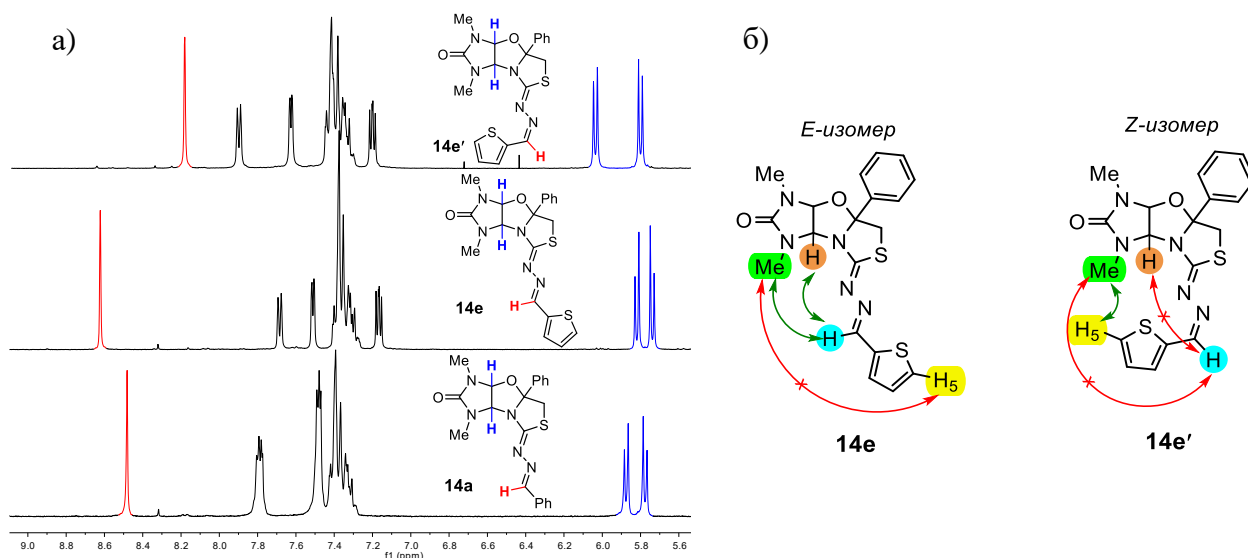
Рисунок 9. Молекулярное строение соединений **14c** и **14v** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний



Для однозначного установления строения получаемых изомеров полученная смесь **14e/14e'** была разделена колоночной хроматографией, и каждое из выделенных соединений было охарактеризовано с помощью ЯМР спектроскопии (рис. 10а). Детальное рассмотрение ^1H ЯМР спектра каждого изомера позволяет заметить различия в положении сигналов протонов мостиковых СН и $\text{N}=\text{CH}$ фрагмента. Таким образом, для *Z*-изомера наблюдается сильнополюсный сдвиг протона $\text{N}=\text{CH}$ фрагмента и слабополюсный сдвиг одного из мостиковых СН по сравнению с таковыми у *E*-изомера. Характер сигналов согласуется со спектром ^1H ЯМР продукта, имеющего арилиденгидразоновый фрагмент с *E*-конфигурацией связи $\text{N}=\text{CH}$, что подтверждено данными РСА. Для получения дополнительных доказательств структуры изомеров **14e/14e'** была использована двумерная $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ NOESY спектроскопия. Так, с одной стороны для *Z*-изомера **14e'** наблюдается кросс-пик сигнала протона H_5 тиофенового цикла с протонами метильной группы имидазолидинонового цикла, а с другой стороны для *E*-изомера **14e** наблюдаются кросс-пики сигнала протона при двойной связи с протонами метильной группы имидазолидинонового цикла и протоном мостиковой СН-группы (рис. 10б).

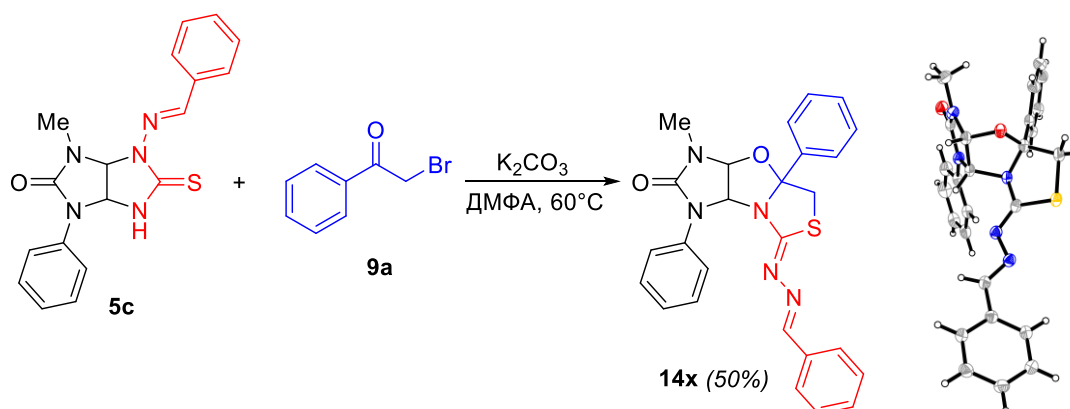
Рисунок 10. а) Сравнение ^1H ЯМР спектров изомеров **14e/14e'** и соединения **14a**; б)

Корреляции в ^1H - ^1H NOESY спектре изомеров **14e/14e'**



Для исследования механизма протекания реакции проведен контрольный эксперимент с несимметрично замещенным тиогликольурилом **5c**, содержащим в мочевином фрагменте Me и Ph заместители. Используя оптимизированные условия (табл. 9, строка 5) при взаимодействии **5c** с фенацилбромидом **9a** было получено производное **14x**, строение которого было однозначно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (схема 32).

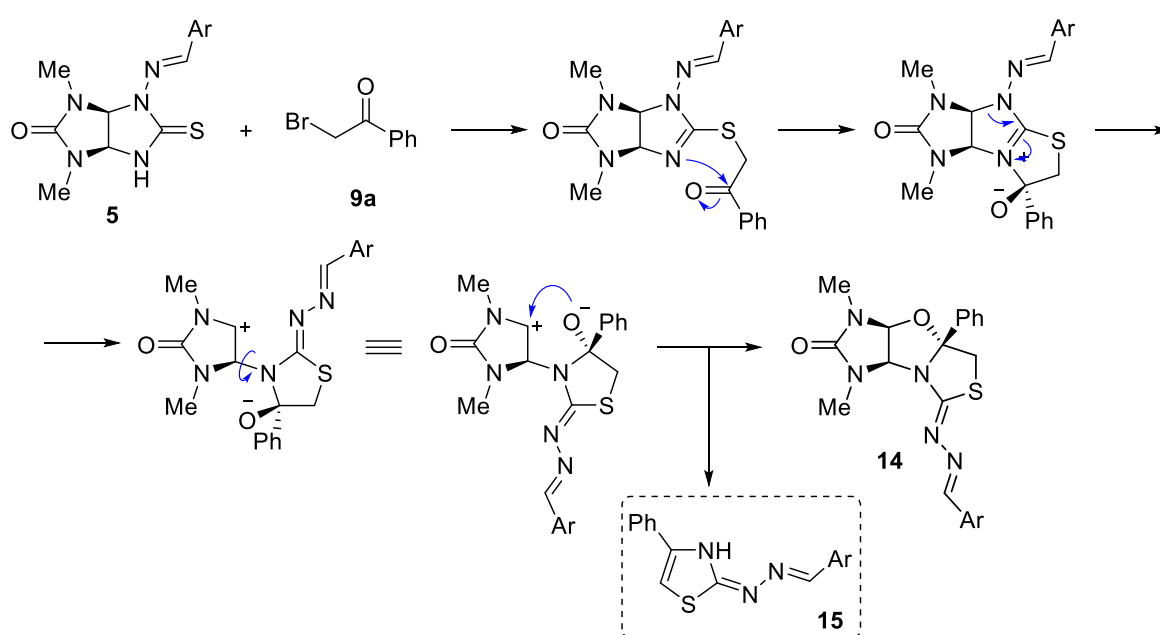
Схема 32



Принимая во внимание образование в каждой реакции соответствующего моноциклического тиазола **15**, а также данные контрольного эксперимента, на примере модельной реакции был предложен механизм протекающей внутримолекулярной перегруппировки (схема 33). На первой стадии процесса при взаимодействии тиомочевинного фрагмента тиогликольурила **5a** с галогенкетонем **9a** происходит

образование S-алкилированного интермедиата, количественное образование которого подтверждается с помощью ^1H ЯМР мониторинга. Вероятно, дальнейшая нуклеофильная атака азота имидазольного цикла по карбонильному атому углерода приводит к образованию тиазольного цикла с последующим разрывом связи C-N. Можно предположить, что именно на этой стадии происходит элиминирование побочного моноциклического тиазола **15**, образование которого и наблюдается в каждой реакции. Последующее вращение одинарной C-N связи обеспечивает сближение другого нуклеофильного центра и его атаку по имидазолидиноновому циклу с образованием целевой имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазольной системы **14**.

Схема 33

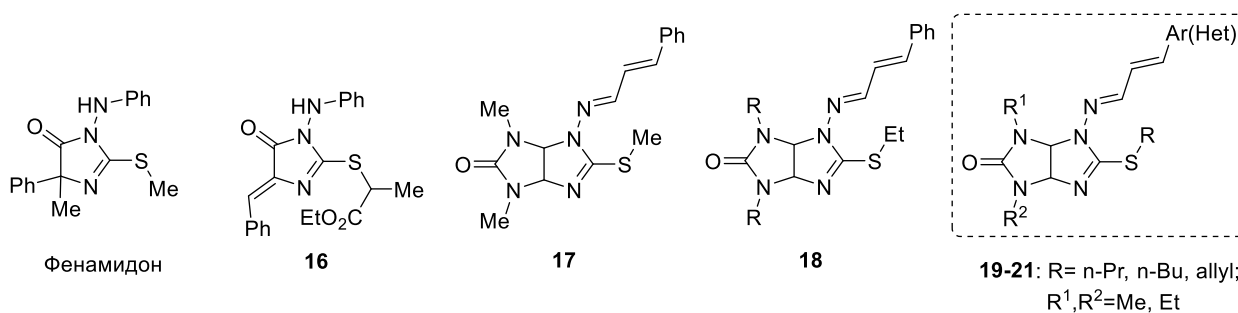


3.7 Синтез S-алкилзамещенных производных N-аминотиогликольурилов⁶

В литературе хорошо известно, что S-производные имидазолов обладают противогрибковой активностью [156]. 4-Метил-2-метилтио-4-фенил-1-фениламино-1*H*-имидазол-5(4*H*)-он, известный как фунгицид фенамидон, присутствует на рынке агрохимических средств защиты растений с 2001 г. Установлено, что его аналоги (например, **17**) проявляют фунгицидную активность в отношении *Phytophthora infestans*, *Botrytis cinerea*, *Pyricularia oryzae* и *Fusarium oxysporum* [157] (рис. 11).

Ранее [14] было выявлено, что S-метил- и S-этилтиогликольурил **17** и **18**, обладают фунгицидной активностью в отношении фитопатогенов *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium moniliforme* и *Bipolaris sorokiniana* (рис. 11). Установлено, что S-этилпроизводные несколько более активны, чем S-метил. Мы предположили, что удлинение алкильной цепи у атома S от C₂ до C₃ и C₄ приведет к увеличению фунгицидной активности. В данной работе мы синтезировали ряд новых S-пропильных, S-аллильных и S-бутильных производных (4-[(*E*)-((*E*)-3-фенилаллилен)амино]тиогликольурила **19-21** и оценили их фунгицидную активность. Для выявления влияния ненасыщенного фрагмента на активность были синтезированы S-аллилтиогликольурилы.

Рисунок 11. S-Алкилпроизводные имидазолидинтиона и тиогликольурилов, проявляющих фунгицидную активность

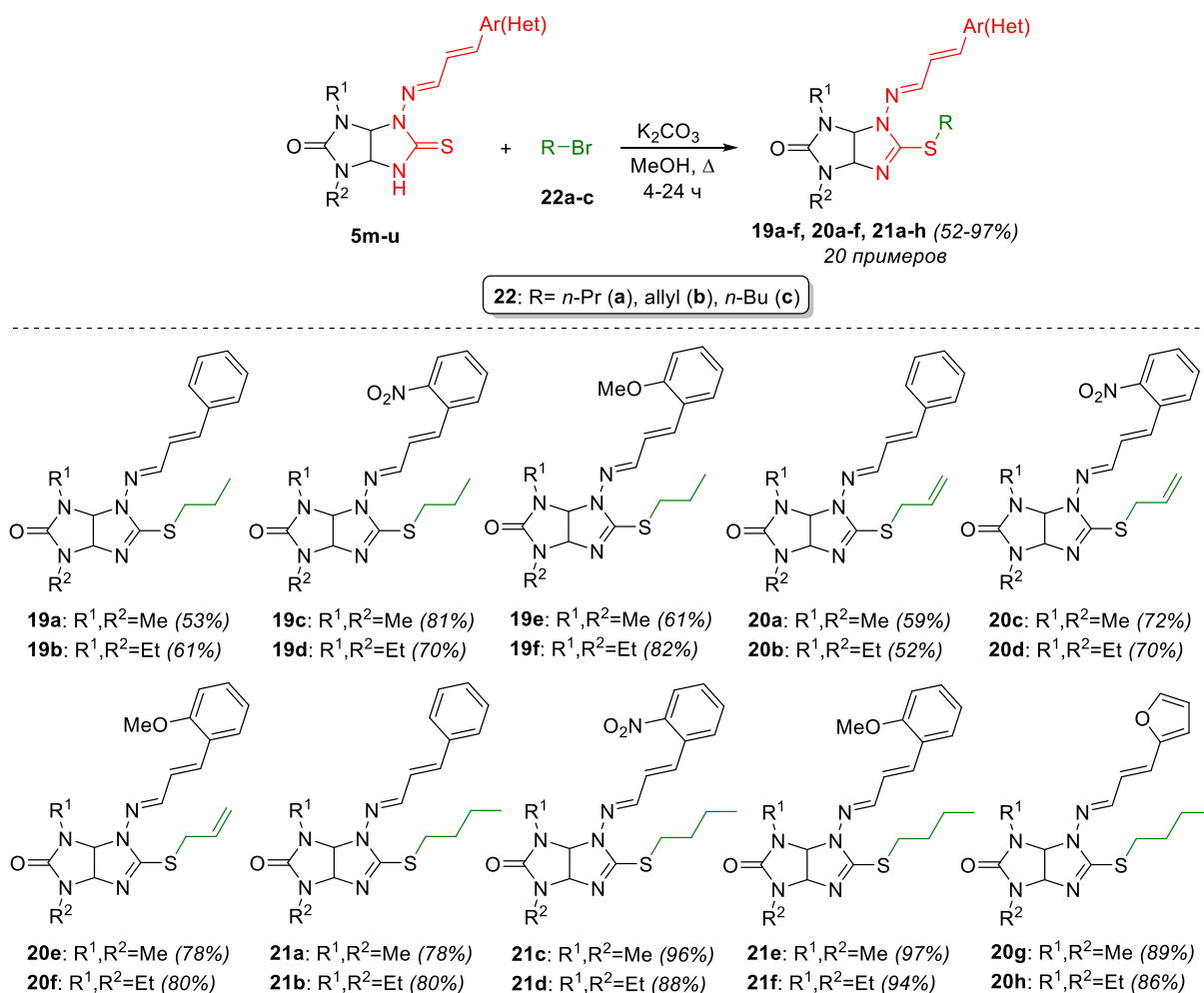


Необходимые S-алкилтиогликольурилы **19-21** были получены по реакции алкилирования соответствующих производных N-аминотиогликольурилов с *n*-пропилбромидом, 2-пропенилбромидом (аллилбромидом) и *n*-бутилбромидом (схема 34). Реакцию проводили в стандартных условиях для такого типа реакций – в MeOH с добавлением эквимольного количества основания K₂CO₃. Стоит отметить, что в случае S-метильных и S-этильных аналогов в качестве алкилирующих агентов использовались

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

соответствующие алкилйодиды. В этой же работе применялись коммерчески более доступные соответствующие алкилбромиды. Использование менее реакционноспособных алкилирующих агентов приводит к увеличению времени реакции. Для S-Me- и S-Et-производных время реакции составляет 2 и 4 часа соответственно, в свою очередь для S-Pr и S-Bu требуется 4 часа, а для S-аллилпроизводных время реакции и вовсе достигает 24 часов.

Схема 34



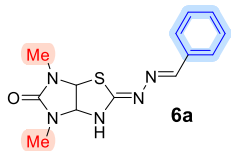
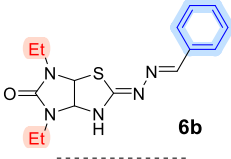
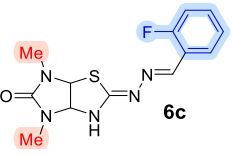
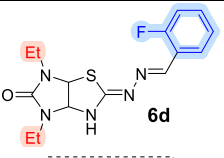
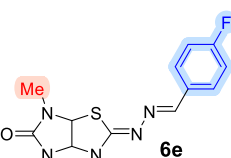
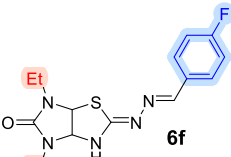
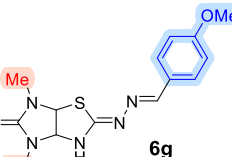
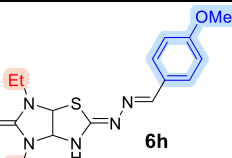
Строение соединений **19-21** подтверждено спектральными данными ИК, ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР, а также данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Константы вицинального взаимодействия протонов фрагмента CH=CH-Ar производных **19** лежат в диапазоне 15.8–16.1 Гц, что характерно для *транс*-расположения заместителей при двойной связи.

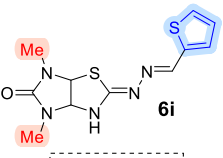
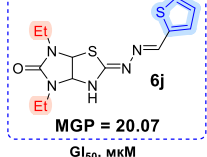
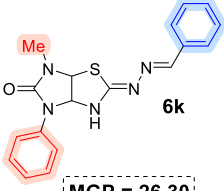
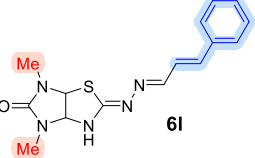
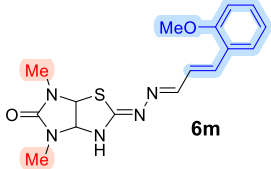
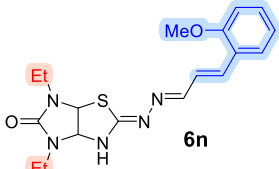
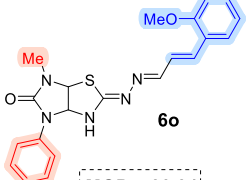
3.8 Исследование биологической активности синтезированных соединений

3.8.1. Исследование антипролиферативной активности гидразоновых производных имидазо[4,5-*d*]тиазолов

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

Таблица 10. Антипролиферативная активность соединений **6a-o**

 <p>6a</p> <p>MGP = 66.02</p> <p>не тестировалось на 5 конц.</p>	 <p>6b</p> <p>MGP = 24.33</p> <p>GI₅₀, мкМ</p> <p>NCI-H522 0.258 COLO 205 0.252 A498 0.239</p>	 <p>6c</p> <p>MGP = 60.53</p> <p>не тестировалось на 5 конц.</p>	 <p>6d</p> <p>MGP = 22.43</p> <p>GI₅₀, мкМ</p> <p>NCI-H522 0.172 COLO 205 0.239 SF-539 0.234 MDA-MB-435 0.155 A498 0.217</p>
 <p>6e</p> <p>MGP = 40.90</p> <p>не тестировалось на 5 конц.</p>	 <p>6f</p> <p>MGP = 23.13</p> <p>GI₅₀, мкМ</p> <p>NCI-H522 0.215 COLO 205 0.262 MDA-MB-435 0.188 A498 0.260 BT-549 0.321</p>	 <p>6g</p> <p>MGP = 26.32</p> <p>GI₅₀, мкМ</p> <p>NCI-H522 1.36 SNB-75 1.75 MDA-MB-435 1.60 SK-MEL-2 1.04 TK-10 <0.01</p>	 <p>6h</p> <p>MGP = 26.42</p> <p>GI₅₀, мкМ</p> <p>HL-60(TB) 0.292 HOP-92 0.228 NCI-H522 0.285 COLO 205 0.277 SF-539 0.262 MDA-MB-435 0.200 A498 0.205 BT-549 0.296</p>

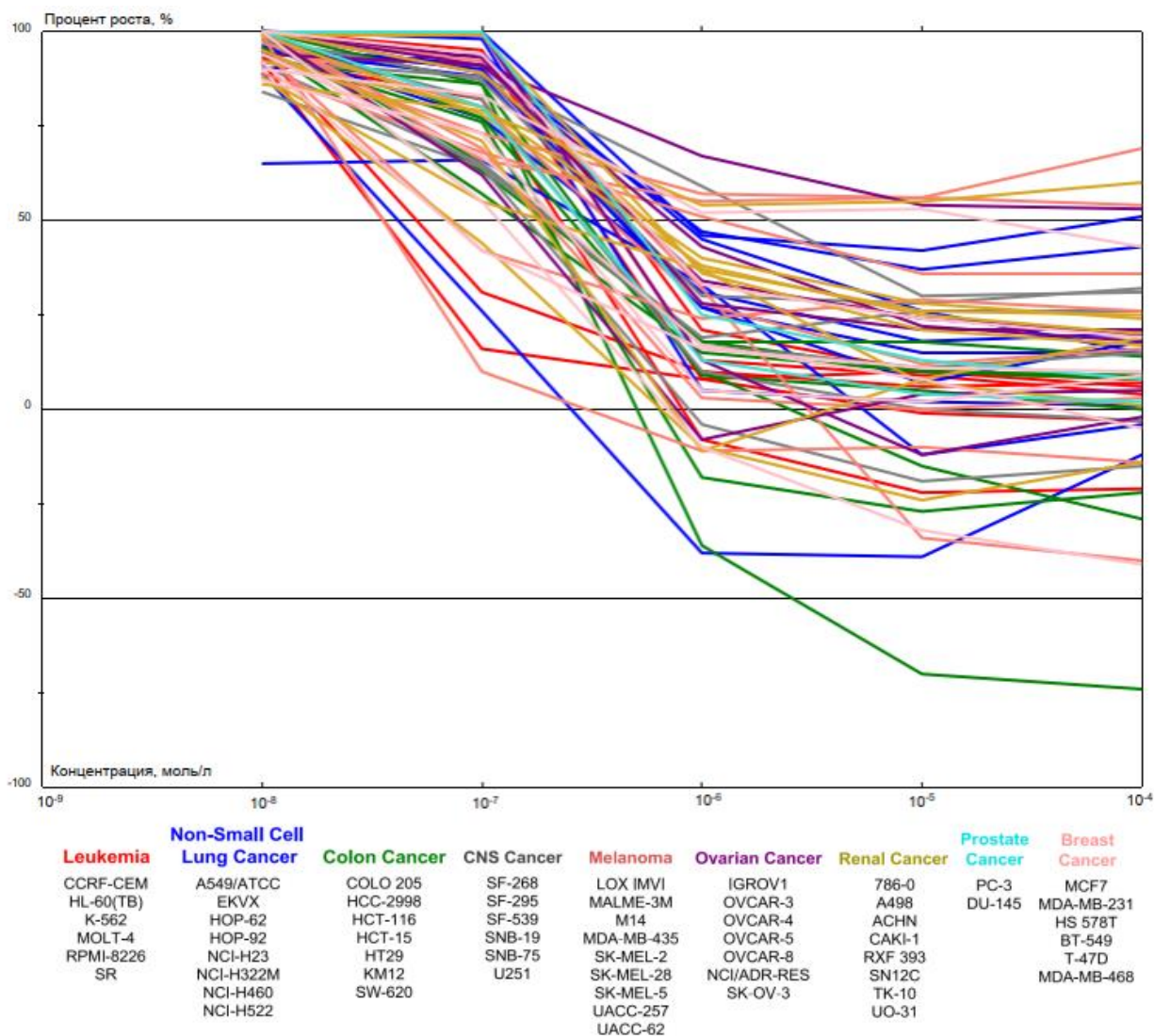
 <p>MGP = 25.62</p> <p>GI₅₀, мкМ</p> <table border="0"> <tr><td>SNB-75</td><td>1.66</td></tr> <tr><td>MDA-MB-435</td><td>1.58</td></tr> <tr><td>MDA-MB-468</td><td>1.89</td></tr> </table>	SNB-75	1.66	MDA-MB-435	1.58	MDA-MB-468	1.89	 <p>MGP = 20.07</p> <p>GI₅₀, мкМ</p> <table border="0"> <tr><td>HL-60(TB)</td><td>0.226</td><td>SF-295</td><td>0.206</td></tr> <tr><td>NCI-H522</td><td>0.042</td><td>SF-539</td><td>0.158</td></tr> <tr><td>COLO 205</td><td>0.197</td><td>SNB-75</td><td>0.206</td></tr> <tr><td>MDA-MB-435</td><td>0.035</td><td>M14</td><td>0.192</td></tr> <tr><td>A498</td><td>0.073</td><td>UACC-257</td><td>0.119</td></tr> <tr><td>BT-549</td><td>0.118</td><td>UACC-62</td><td>0.072</td></tr> <tr><td>K-562</td><td>0.051</td><td>NCI/ADR-RES</td><td>0.149</td></tr> <tr><td>SR</td><td>0.036</td><td>CAKI-1</td><td>0.189</td></tr> <tr><td>HCT-116</td><td>0.254</td><td>RXF-393</td><td>0.182</td></tr> <tr><td>HCT-15</td><td>0.144</td><td>MCF7</td><td>0.071</td></tr> <tr><td>HT29</td><td>0.190</td><td>HS 578T</td><td>0.218</td></tr> <tr><td>KM12</td><td>0.209</td><td>BT-549</td><td>0.118</td></tr> <tr><td>SW-620</td><td>0.197</td><td>MDA-MB-468</td><td>0.220</td></tr> </table>	HL-60(TB)	0.226	SF-295	0.206	NCI-H522	0.042	SF-539	0.158	COLO 205	0.197	SNB-75	0.206	MDA-MB-435	0.035	M14	0.192	A498	0.073	UACC-257	0.119	BT-549	0.118	UACC-62	0.072	K-562	0.051	NCI/ADR-RES	0.149	SR	0.036	CAKI-1	0.189	HCT-116	0.254	RXF-393	0.182	HCT-15	0.144	MCF7	0.071	HT29	0.190	HS 578T	0.218	KM12	0.209	BT-549	0.118	SW-620	0.197	MDA-MB-468	0.220	 <p>MGP = 26.30</p> <p>GI₅₀, мкМ</p> <table border="0"> <tr><td>NCI-H522</td><td>0.234</td></tr> <tr><td>SNB-75</td><td>0.196</td></tr> <tr><td>M14</td><td>0.332</td></tr> <tr><td>MDA-MB-435</td><td>0.231</td></tr> <tr><td>A498</td><td>0.170</td></tr> </table>	NCI-H522	0.234	SNB-75	0.196	M14	0.332	MDA-MB-435	0.231	A498	0.170	 <p>MGP = 69.00</p> <p>не тестировалось на 5 конц.</p>
SNB-75	1.66																																																																						
MDA-MB-435	1.58																																																																						
MDA-MB-468	1.89																																																																						
HL-60(TB)	0.226	SF-295	0.206																																																																				
NCI-H522	0.042	SF-539	0.158																																																																				
COLO 205	0.197	SNB-75	0.206																																																																				
MDA-MB-435	0.035	M14	0.192																																																																				
A498	0.073	UACC-257	0.119																																																																				
BT-549	0.118	UACC-62	0.072																																																																				
K-562	0.051	NCI/ADR-RES	0.149																																																																				
SR	0.036	CAKI-1	0.189																																																																				
HCT-116	0.254	RXF-393	0.182																																																																				
HCT-15	0.144	MCF7	0.071																																																																				
HT29	0.190	HS 578T	0.218																																																																				
KM12	0.209	BT-549	0.118																																																																				
SW-620	0.197	MDA-MB-468	0.220																																																																				
NCI-H522	0.234																																																																						
SNB-75	0.196																																																																						
M14	0.332																																																																						
MDA-MB-435	0.231																																																																						
A498	0.170																																																																						
 <p>MGP = 26.93</p> <p>GI₅₀, мкМ</p> <table border="0"> <tr><td>HL-60(TB)</td><td>0.545</td></tr> <tr><td>NCI-H522</td><td>1.68</td></tr> <tr><td>MDA-MB-435</td><td>1.37</td></tr> </table>	HL-60(TB)	0.545	NCI-H522	1.68	MDA-MB-435	1.37	 <p>MGP = 25.03</p> <p>GI₅₀, мкМ</p> <table border="0"> <tr><td>HL-60(TB)</td><td>0.295</td></tr> <tr><td>HOP-92</td><td>0.266</td></tr> </table>	HL-60(TB)	0.295	HOP-92	0.266	 <p>MGP = 22.84</p> <p>GI₅₀, мкМ</p> <table border="0"> <tr><td>HOP92</td><td>0.168</td></tr> <tr><td>NCI-H522</td><td>0.258</td></tr> <tr><td>COLO205</td><td>0.239</td></tr> <tr><td>SF-539</td><td>0.292</td></tr> <tr><td>MDA-MB-435</td><td>0.224</td></tr> <tr><td>A498</td><td>0.233</td></tr> <tr><td>BT-549</td><td>0.244</td></tr> </table>	HOP92	0.168	NCI-H522	0.258	COLO205	0.239	SF-539	0.292	MDA-MB-435	0.224	A498	0.233	BT-549	0.244																																													
HL-60(TB)	0.545																																																																						
NCI-H522	1.68																																																																						
MDA-MB-435	1.37																																																																						
HL-60(TB)	0.295																																																																						
HOP-92	0.266																																																																						
HOP92	0.168																																																																						
NCI-H522	0.258																																																																						
COLO205	0.239																																																																						
SF-539	0.292																																																																						
MDA-MB-435	0.224																																																																						
A498	0.233																																																																						
BT-549	0.244																																																																						

MGP - средний процент роста раковых клеток после обработки исследуемым соединением в концентрации 10 мкмоль/л; GI₅₀ – концентрация исследуемого соединения, ингибирующая рост клеток на 50% по сравнению с необработанным контролем.

Следующий этап предполагал исследование противораковой активности выбранных соединений на 5 различных концентрациях. В таблице 10 представлены наилучшие значения GI₅₀ для различных клеточных линий. Протестированные соединения **6b,d,f,h,j,k,n,o** показали высокую цитотоксичность в пределах 0.035–0.332 мкМ. Несколько меньшую активность показали соединения **6g,i,m**, цитотоксичность которых находится в пределах 0.545–1.89 мкМ.

Как видно из таблицы 10, среди протестированных соединений наилучшие показатели цитотоксичности на широком ряде клеточных линий имеет соединение **6j**. На рисунке 12 представлен график зависимости роста клеточных линий от концентрации **6j**. Анализ графических данных (рис. 12) показывает, что рост антипролиферативной активности для большинства клеточных линий наблюдается в пределах 10⁻⁷ – 10⁻⁶ моль/л. Дальнейшее увеличение концентрации не оказывает значительного влияния на рост антипролиферативной активности, хотя для некоторых клеточных линий (например, клеточная линия COLO 205 рака толстой кишки) рост активности продолжается вплоть до концентрации 10⁻⁴ моль/л.

Рисунок 12. Цитостатическая активность соединения бj

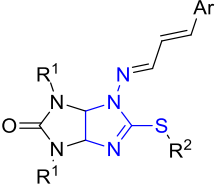


Результаты проведенных исследований позволили сформулировать основные закономерности структура-активность. Наиболее активными оказались соединения, содержащие Et-заместители в мочевином фрагменте, в то время как соединения с Me-заместителями либо не были выбраны для исследования на 5 концентрациях, либо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

3.8.2. Исследование биологической активности S-алкилзамещенных тиогликольурилов

Синтезированные алкилтиопроизводные **19-21** были протестированы *in vitro* по общепринятой методике [158] с шестью фитопатогенными грибами, характеризующимися высоким влиянием на урожайность сельскохозяйственных культур: *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium moniliforme*, *Bipolaris sorokiniana* и *Sclerotinia sclerotiorum*. Влияние тестируемых соединений на радиальный рост мицелия на картофельно-сахарозном агаре измеряли в концентрации 30 мкг/мл. В качестве эталонного соединения использовали триадимефон (таблица 11).

Таблица 11. Фунгицидная активность (*in vitro*) соединений **19a-e**, **20c-f** и **21a-f** против *Venturia inaequalis* (*V. i.*), *Rhizoctonia solani* (*R. s.*), *Fusarium oxysporum* (*F. o.*), *Fusarium moniliforme* (*F. m.*), *Bipolaris sorokiniana* (*B. s.*), *Sclerotinia sclerotiorum* (*S. s.*).

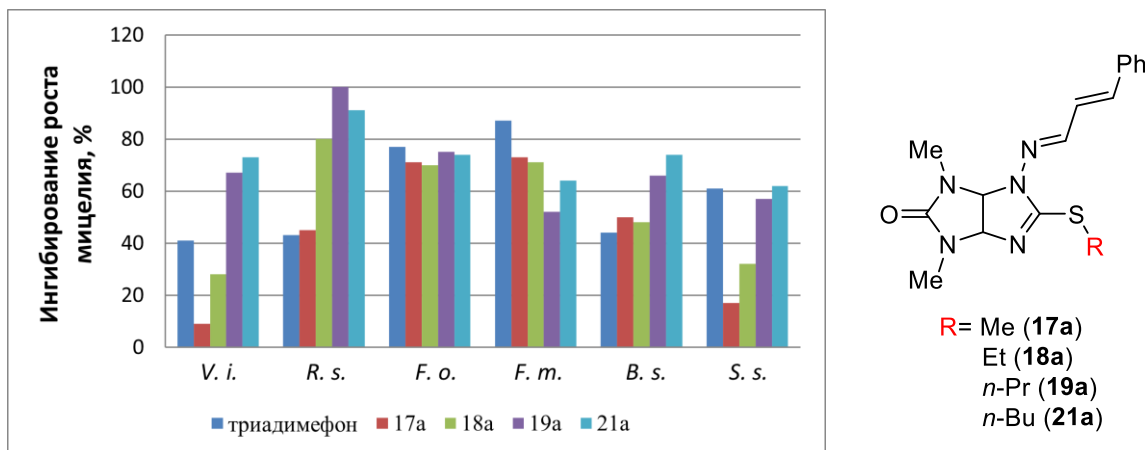
№				Ингибирование роста мицелия, % (C = 30 мкг/мл)						
	R ¹	R ²	Ar	<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>	
1	19a	Me	<i>n</i> -Pr	Ph	67	100	75	52	66	57
2	19b	Et	<i>n</i> -Pr	Ph	44	58	43	57	57	23
3	19c	Me	<i>n</i> -Pr	2-NO ₂ C ₆ H ₄	22	39	21	21	38	16
4	19d	Et	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

Как показано в таблице 11, некоторые соединения продемонстрировали ингибирование роста мицелия от умеренного до превосходного. В частности, соединения **19a,b,e**, **20e,f** и **21a,b,e,f,g** проявили умеренную ингибирующую активность в отношении возбудителя парши яблони *V. inaequalis* с процентом ингибирования 42–75%, которые были сопоставимы или превышали таковые для триадимефона (41%). Производное **21h** обладало превосходной фунгицидной активностью, подавляя рост мицелия *V. inaequalis* на 100%. Соединения **19b,e**, **20e** и **21b,c,d,e,f,h** ингибировали рост мицелия *R. solani* на 43–78%, что было сопоставимо или превосходило таковую у триадимефона (43%). В то же время производные **19a** (100%), **20f** (85%), **21a** (91%) и **21g** (93%) практически полностью подавляли рост гриба. Соединения **19a,e**, **20f** и **21a,b,c,e,g** проявили заметную противогрибковую активность в отношении *F. oxysporum* с показателем ингибирования 51–75%, хотя эти значения были ниже, чем у триадимефона (77%). Соединения **19a,b** и **21a,b,e–h** проявили заметную активность в отношении *F. moniliforme* (ингибирование роста мицелия на 55–66%). Однако они уступают триадимефону (87%). Ингибирующий эффект соединений **19a,b,d,e**, **20e,f** и **21a,b,d,e–h** (46–75%) в отношении *B. sorokiniana* превышал таковой у триадимефона (44%). Соединения **19a,e**, **20f** и **21a,e,g** проявляли такую же или несколько меньшую (53–62%) активность, чем уровень триадимефона (61%) в отношении *S. sclerotiorum*.

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

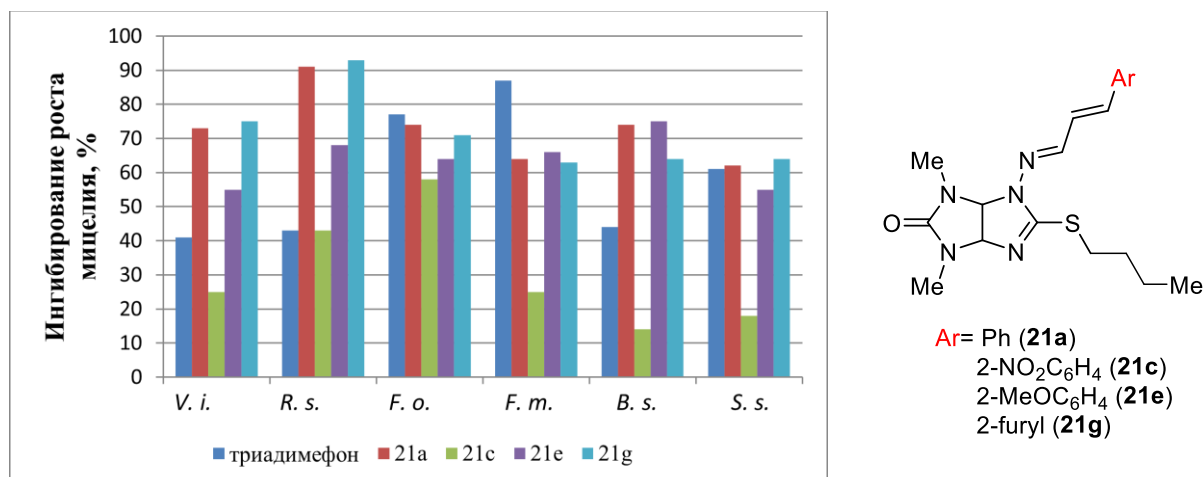
Среди S-алкилпроизводных в целом активность возрастала с увеличением длины алкильной цепи (рис. 13, табл. 11), что вполне вероятно связано с увеличением липофильности соединений при удлинении алкильной цепи. Активность S-аллильных производных **20c–e** находилась на уровне S-пропильных производных **19c–e** или несколько ниже (табл. 11).

Рисунок 13. Ингибирование роста мицелия *Venturia inaequalis* (*V. i.*), *Rhizoctonia solani* (*R. s.*), *Fusarium oxysporum* (*F. o.*), *Fusarium moniliforme* (*F. m.*), *Bipolaris sorokiniana* (*B. s.*), and *Sclerotinia sclerotiorum* (*S. s.*) при обработке триадимефоном и S-алкилпроизводными **17a**, **18a**, **19a**, and **21a**.



Ароматический фрагмент также повлиял на активность тестируемых соединений. Соединения, содержащие фенильное кольцо с электронодонорной *OMe*-группой, обладали активностью от умеренной до значительной (**19e**, **20e**, **20f**, **21e**, **21f**). Введение электроноакцепторной NO_2 -группы в орто-положении ароматического фрагмента приводило к значительному снижению активности (**19c,d**, **20c,d**, **21c,d**). Наиболее активны соединения среди производных, содержащих незамещенное фенильное или фурильное кольцо (**19a**, **21a**, **21g**, **21h**) (рис. 14, табл. 11). Возможно, помимо электронных эффектов заместителей арильного кольца на активность могут влиять и стерические.

Рисунок 14. Ингибирование роста мицелия *Venturia inaequalis* (*V. i.*), *Rhizoctonia solani* (*R. s.*), *Fusarium oxysporum* (*F. o.*), *Fusarium moniliforme* (*F. m.*), *Bipolaris sorokiniana* (*B. s.*), and *Sclerotinia sclerotiorum* (*S. s.*) при обработке триадимефоном и S-алкилпроизводными **21a**, **21c**, **21e**, and **21g**.

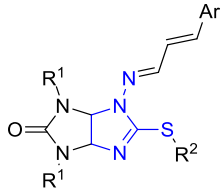


Таким образом, мы обнаружили некоторые корреляции структура-активность:

- 1) увеличение длины алкильной цепи при атоме серы приводит к увеличению активности;
- 2) в зависимости от арилметиленовых фрагментов соединения можно расположить по убыванию активности следующим образом: *Ph*-замещенные \geq 2-фурил-замещенные > 2-*MeOC₆H₄*-замещенные \gg 2-*NO₂C₆H₄*-замещенные.

Некоторые S-алкилпроизводные, как новые, так и ранее синтезированные [14], были оценены на микробиологическую активность COADD (Community for Antimicrobial Drug Discovery) [159-161]. S-Метил (**17a,b,e**), S-этил (**18a,b,d,e,g**), S-пропил (**19a,d**) и S-бутилтиогликолурилы (**21b**) были протестированы на ингибирующую активность против двух дрожжевых грибов (*Candida albicans* ATCC 90028 и *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* ATCC 208821). Все тестируемые соединения не обладали значимой активностью против *Cryptococcus neoformans* в концентрации 32 мкг/мл (ингибирование роста мицелия <50%, значения МИК >32 мкг/мл для (**18a,b,e,g**). Результаты анализа активности против *Candida albicans* представлены в таблице 12.

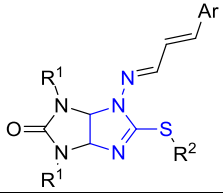
Таблица 12. Фунгицидная активность (*in vitro*) соединений **17a,b,e**, **18a,b,d,e,g**, **19a,d** и **21b** против *C. albicans*. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) и цитотоксичность в отношении клеток эмбриональной почки человека (НЕК-293, CC₅₀) и эритроцитов человека (RBC, HC₁₀) выражали в мкг/мл.

№				<i>C. albicans</i> ингибирование роста мицелия, % (C = 32 мкг/мл)	МИК <i>C.a.</i>	HC ₁₀	CC ₅₀	
	R ¹	R ²	Ar					
1	17a	Me	Me	Ph	11.46	-	-	-
2	17b	Et	Me	Ph	7.44	-	-	-
3	17e	Me	Me	2- <i>MeOC₆H₄</i>	2.69	-	-	-
4	18a	Me	Et	Ph	99.38	8	>32	>32
5	18b	Et	Et	Ph	98.74	32	>32	12.05
6	18d	Et	Et	2- <i>NO₂C₆H₄</i>	0.78	-	-	-
7	18e	Me	Et	2- <i>MeOC₆H₄</i>	98.45	>32	>32	13.52
8	18g	Me	Et	2-фурил	98.78	8	>32	>32
9	19a	Me	Pr	Ph	11.42	-	-	-
10	19d	Me	Pr	2- <i>NO₂C₆H₄</i>	21.77	-	-	-
11	21b	Et	Bu	Ph	5.64	-	-	-
12	Флюконазол				0.125 ^[161]			

Среди исследованных S-алкилпроизводных только S-этилтиогликолурилы **18a,b,e,g** проявили высокую фунгицидную активность в отношении *Candida albicans*. S-Метил **17a,b,e**, S-пропил **19a,d**, S-бутилтиогликолурилы **21b** и S-этилтиогликолурил **18d** с нитрофенильным кольцом в качестве ароматического фрагмента неактивны. Для наиболее активных соединений **18a,b,e,g** дополнительно определяли минимальные ингибирующие концентрации и цитотоксичность в отношении клеток эмбриональной почки человека (НЕК-293, ATCC CRL-1573, CC₅₀) и эритроцитов человека (RBC, HC₁₀). Было обнаружено, что соединения **18b** и **18e** проявляют более высокую цитотоксичность, чем фунгицидную активность, тогда как два соединения, **18a** и **18g**, проявляют сильную активность наряду с низкой цитотоксичностью в отношении клеток НЕК-293 и эритроцитов.

Цитотоксическую активность некоторых новых соединений **19b** и **20d-f** изучали в концентрации 10⁻⁵ М на линиях раковых клеток в Национальном Институте Рака США. Некоторые результаты представлены в таблице 13. Установлено, что соединения **19b** и **20d,e** не проявляют цитотоксической активности в отношении всех протестированных линий раковых клеток. Средний рост клеточных линий составил 94.44–95.93%. Соединение **20f** в концентрации 10⁻⁵ М было несколько более активным, ингибируя рост клеток HL-60(TB), K562, SR (лейкемия), MDA-MB-435 (меланома) и MCF-7, MDA-MB-468 (рак молочной железы). Значения процента роста для этих клеточных линий составляли 2.79–45.58%. В целом можно заключить, что синтезированные соединения **19b** и **20d-f** практически не обладают цитотоксичностью.

Таблица 13. Данные скрининга антипролиферативной активности в концентрации 10⁻⁵ М.

№				Анализ клеточных линий в концентрации 10 ⁻⁵ М			
	R ¹	R ²	Ar	Процент роста, %	Диапазон роста, % ^a	Наиболее чувствительная клеточная линия	Положительный антипролиф. эффект ^b
19b	Et	Pr	Ph	94.44	70.05-117.64	UO-31 (renal cancer)	0/60
20d	Et	All	2-NO ₂ C ₆ H ₄	95.69	68.34-116.54	T-47D (breast cancer)	0/57
20e	Me	All	2-MeOC ₆ H ₄	95.93	68.68-124.64	A498 (renal cancer)	0/59
20f	Et	All	2-MeOC ₆ H ₄	71.22	2.79-122.21	MDA-MB-435 (melanoma)	7/60

^a диапазон процентного роста показывает самый низкий и самый высокий процент роста среди всех протестированных клеточных линий; ^b соотношение количества клеточных линий с процентным ростом от 0 до 50 и общего количества клеточных линий.

4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировались на спектрометрах Bruker AV300 (^1H , 300.13 МГц; ^{13}C , 75.47 МГц); Bruker AM300 (^1H , 300.13 МГц; ^{13}C , 75.47 МГц; ^{19}F , 282.40 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- d_6 , химические сдвиги приведены в м.д. по δ -шкале относительно остаточных сигналов растворителя (^1H и ^{13}C) или CFCl_3 (^{19}F), константы спин-спинового взаимодействия указаны в герцах.

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.

Для колоночной хроматографии использовали силикагель Acros 60 с размерами частиц 0.060-0.200 мм. Тонкослойная хроматография проводилась на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄. Пластины проявляли в УФ-свете.

Рентгеноструктурные исследования проводились на дифрактометрах:

1) Bruker Quest D8 с детектором Photon-III (Mo K α -излучение, 100К, графитовый монохроматор, φ - и ω -сканирования). Данные интенсивностей были проинтегрированы с использованием программы SAINT [162], а коррекция абсорбции с использованием SADABS [163]. Структуры расшифрованы прямыми методами используя SHELXT [164] и уточнены по F^2 используя SHELXL-2018 [165] в программе OLEX2 [166]. 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 [162] была использована для молекулярной графики.

2) четырёх-осевом Rigaku Synergy S с детектором HyPix6000HE (Cu K α -излучение, 100К, каппа-геометрия, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Данные интенсивностей были проинтегрированы с коррекцией абсорбции с использованием

программы CrysAlisPro [167]. Структуры расшифрованы прямыми методами используя SHELXT [161] и уточнены по F^2 используя SHELXL-2018 [165] в программе OLEX2 [166]. 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 [168], реализованном в программе OLEX2 [166].

Спектры ЯМР приведены для растворов в ДМСО- d_6 , если не указано иначе.

4.1 Синтез 1,3-дизамещенных 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов(тионов) 2a-f

Синтез проводили по разработанным ранее методикам [121,169-171]. В колбу помещали 100 ммоль соответствующей мочевины или тиомочевины, добавляли 100 ммоль 40%-ного водного раствора глиоксаля (для **2a,d,f**) или его тример дигидрат (для **2b,c,e**) в воде (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2-5 часов при температуре 50-55°C. По окончании реакции растворы соединений **2a-f** упаривали на роторном испарителе досуха и получали продукты с почти количественными выходами, поэтому они использовались в дальнейших реакциях без дополнительной очистки. ^1H ЯМР спектры **2a-f** соответствуют литературным данным.

4.2 Синтез 5,7-дизамещённых пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов(тионов) 3a-f

Синтез проводили по разработанным ранее методикам [118-121]. Соответствующие 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оны **2a-c,f** (100 ммоль) растворяли в смеси 100 мл EtOH и 10 мл H_2O , добавляли 1 мл концентрированной HCl и нагревали до температуры 50-55°C. Затем в течение 1 часа порционно добавляли 100 ммоль тиосемикарбазида. Аналогичные количества (100 ммоль) производных **2d,e** растворяли в 250 мл H_2O и добавляли 2 мл концентрированной HCl, нагревали до 80-85°C, а затем в течение 1 часа порционно добавляли 100 ммоль тиосемикарбазида. После добавления тиосемикарбазида к диолам **2a-f** температуру поднимали до кипения и продолжали перемешивание 1 час. Затем при необходимости проводили горячее фильтрование реакционных масс. Выпадающие из фильтрата осадки представляли собой чистые бициклические продукты **3a-f** с выходами: **3a**

– 80%, **3b** – 72%, **3c** – 65%, **3d** – 55%, **3e** – 60%, **3f** – 54%. ¹H ЯМР спектры **3a-f** соответствуют литературным данным.

4.3 Синтез производных 5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-онов **5a-u**

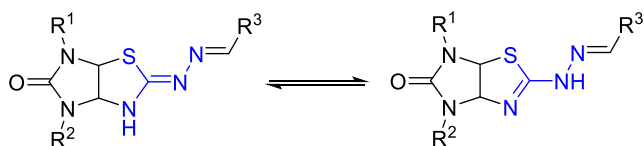
Синтез тиогликольурилов **5a-u** проводили согласно литературной методике [14,122-125]. К суспензии 5,7-диалкил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-6-она **3a,b,f** (2 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляют 2 капли концентрированной HCl (0.06 мл, 0.66 ммоль) и соответствующий ароматический альдегид (2.1 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 1-1.5 часов. После охлаждения в течение 4–48 ч твердый продукт фильтровали и сушили. Перекристаллизацией из EtOH или MeOH:H₂O (10:1) получали тиогликолурилы **5a-u** с выходами: **5a** – 55%, **5b** – 61%, **5c** – 35%, **5d** – 44%, **5e** – 69%, **5f** – 62%, **5g** – 65%, **5h** – 49%, **5i** – 48%, **5j** – 41%, **5k** – 54%, **5l** – 44%, **5m** – 44%, **5n** – 65%, **5o** – 43%, **5p** – 63%, **5q** – 40%, **5r** – 50%, **5s** – 55%, **5t** – 45%, **5u** – 65%. ¹H ЯМР спектры **5a-u** соответствуют литературным данным.

4.4 Синтез гидразонопроизводных тетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазоло-5(3*H*)-онов **6a-o**

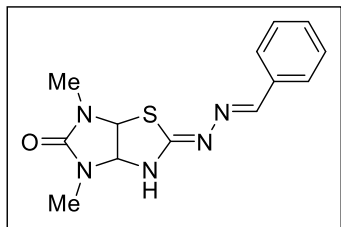
Метод А. Суспензию соответствующего тиогликольурила **5** (1 ммоль) в MeOH (10 мл) и концентрированной HCl (*d* = 1.170, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, при этом суспензия постепенно растворялась. Полученный раствор выливали в ледяную воду (100 мл) и добавляли NaHCO₃ до pH=5-7, при этом наблюдалось образование осадка. Образовавшийся осадок соединения **6** отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. При необходимости перекристаллизовывали из MeOH.

Метод Б. К суспензии имидазотриазинов **3a,b,f** (1 ммоль) в MeOH (10 мл) при перемешивании добавляли концентрированную HCl (*d* = 1.170, 0.03 мл, 0.33 ммоль) и соответствующий ароматический альдегид **4** (1.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 1.5 часов, в ходе чего суспензия постепенно растворялась. Затем полученный раствор оставляли остывать до комнатной температуры. К реакционной массе дополнительно добавляли концентрированную HCl (*d* = 1.170, 10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Дальнейшее выделение соединений **6** проводили аналогично методу А.

В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **6** в DMSO-*d*₆ наблюдается уширение некоторых сигналов за счет протонного обмена между *эндо*- и *экзо*циклическими атомами азота.

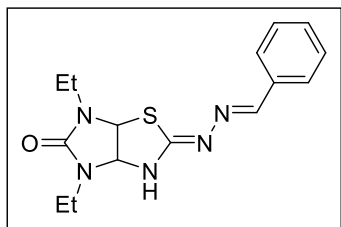


(Z)-2-((E)-Бензилиденгидразоно)-4,6-диметилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазоло-5(3H)-он (6a)



Выход 231 мг (80%, метод А), 153 мг (53%, метод Б), белый порошок, т.пл. 190–192 (разл.) °С. ИК (KBr): ν 3187, 3153, 3131 (NH), 3061, 3023 (CH_{Ar}), 2997, 2916, 2891 (CH_{Alk}), 1710, 1688, 1617 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (с, 6H, 2NMe), 5.45 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, CH), 5.75 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, CH), 7.39–7.41 (м, 3H, Ph), 7.65–7.67 (м, 2H, Ph), 8.21 (с, 1H, N=CH), 9.05 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.13 (NMe), 29.27 (NMe), 65.78 (CH), 72.16 (уш., CH), 126.98 (2C), 128.68 (2C), 129.64, 134.90 (Ph), 151.38 (N=CH), 156.92 ($\text{C}=\text{O}$), 168.19 (N=CS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.1072. Вычислено: 290.1070. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OS}$.

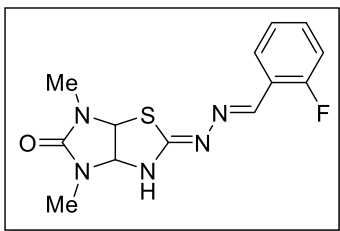
(Z)-2-((E)-Бензилиденгидразоно)-4,6-диэтилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазоло-5(3H)-он (6b)



Выход 216 мг (68%, метод А), 159 мг (50%, метод Б), белый порошок, т.пл. 150–152 °С. ИК (KBr): ν 3190, 3127 (NH), 3090 (CH_{Ar}), 2974, 2933, 2898, 2875, 2838 (CH_{Alk}), 1687, 1627, 1607 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.02–1.11 (м, 6H, 2Me), 2.93–3.00 (м, 1H, NCH_2), 3.09–3.15 (м, 1H, NCH_2), 3.26–3.45 (м, 2H, NCH_2), 5.58 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 5.84 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 7.39–7.44 (м, 3H, Ph), 7.64–7.67 (м, 2H, Ph), 8.21 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.77 (Me), 12.91 (Me), 35.46 (NCH_2), 37.15 (NCH_2), 64.08 (CH), 70.42 (уш., CH), 127.04 (2C), 128.75 (2C), 129.71, 134.94 (Ph), 151.41 (N=CH), 156.24 ($\text{C}=\text{O}$), 168.25 (N=CS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.1387. Вычислено: 318.1383. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$.

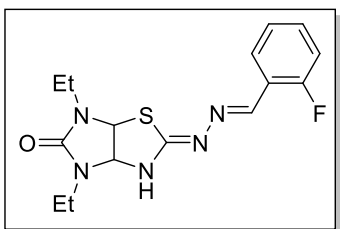
(Z)-4,6-Диметил-2-[(E)-(2-фторбензилиден)гидразоно]тетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазоло-5(3H)-он (6c)

Выход 264 мг (86%, метод А), 138 мг (45%, метод Б), белый порошок, т.пл. 185–187 (разл.) °С. ИК (KBr): ν 3276 (NH), 3063 (CH_{Ar}), 2992, 2946, 2880 (CH_{Alk}), 1704, 1682, 1630 ($\text{C}=\text{O}$,



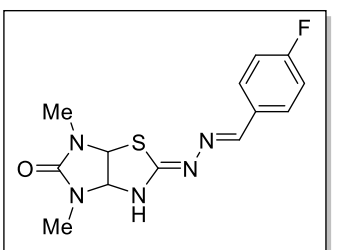
$C=N$) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (с, 6H, 2NMe), 5.48 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 5.77 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 7.25 (м, 2H, Ar), 7.41–7.47 (м, 1H, Ar), 7.84 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 8.33 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 28.12 (NMe), 29.23 (NMe), 65.87 (CH), 72.64 (уш., CH), 115.92 (д, $J_{CF} = 20.8$ Гц), 122.30 (д, $J_{CF} = 10.1$ Гц), 124.71 (д, $J_{CF} = 3.2$ Гц), 126.57 (д, $J_{CF} = 2.6$ Гц), 131.48 (д, $J_{CF} = 8.4$ Гц) (Ar), 143.70 (N=CH), 156.80 (C=O), 160.46 (д, $J_{CF} = 250.1$ Гц, Ar), 169.08 (N=CS). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц), δ , м. д.: -121.52. Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[M+H]^+$ 308.0973. Вычислено: 308.0976. $C_{13}H_{15}FN_5OS$.

(Z)-2-[(E)-(2-Фторбензилиден)гидразоно]-4,6-диметилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-5(3H)-он (6d)



Выход 225 мг (67%, метод А), 144 мг (43%, метод Б), белый порошок, т.пл. 167–169 (разл.) °С. ИК (KBr): ν 3183 (NH), 3084 (CH_{Ar}), 2976, 2932, 2874 (CH_{Alk}), 1727, 1692, 1625 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.03–1.11 (м, 6H, 2Me), 2.94–3.03 (м, 1H, NCH_2), 3.09–3.18 (м, 1H, NCH_2), 3.24–3.47 (м, 2H, NCH_2), 5.61 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 5.86 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 7.22–7.28 (м, 2H, Ar), 7.41–7.45 (м, 1H, Ar), 7.84 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 8.32 (с, 1H, N=CH), 9.16 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 12.74 (Me), 12.86 (Me), 35.46 (NCH_2), 37.11 (NCH_2), 64.14 (CH), 70.47 (уш., CH), 115.97 (д, $J_{CF} = 20.5$ Гц), 122.35 (д, $J_{CF} = 9.9$ Гц), 124.77, 126.59, 131.51 (д, $J_{CF} = 8.1$ Гц) (Ar), 143.73 (уш., N=CH), 156.15 (C=O), 160.49 (д, $J_{CF} = 250.0$ Гц, Ar), 169.24 (N=CS). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц), δ , м. д.: -121.61. Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[M+H]^+$ 336.1288. Вычислено: 336.1289. $C_{15}H_{18}N_5FOS$.

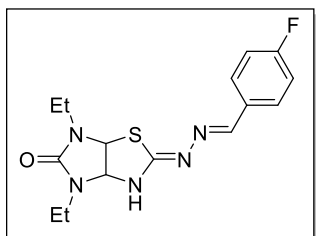
(Z)-4,6-Диметил-2-[(E)-(4-фторбензилиден)гидразоно]тетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазоло-5(3H)-он (6e)



Выход 209 мг (68%, метод А), 157 мг (51%, метод Б), белый порошок, т.пл. 198–200 (разл.) °С. ИК (KBr): ν 3480 (NH), 3098 (CH_{Ar}), 2997, 2898 (CH_{Alk}), 1723, 1636, 1604 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (с, 6H, 2NMe), 5.45 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, CH), 5.75 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, CH), 7.22–7.28 (м, 2H, Ar), 7.70–7.74 (м, 2H, Ar), 8.22 (с, 1H, N=CH), 9.05 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 28.12 (NMe), 29.25 (NMe), 65.78 (CH), 72.52 (уш., CH), 115.71 (д, $J_{CF} = 21.7$ Гц, 2C), 129.01 (д, $J_{CF} = 8.0$ Гц, 2C), 131.56 (Ar), 150.05 (N=CH), 156.91 (C=O),

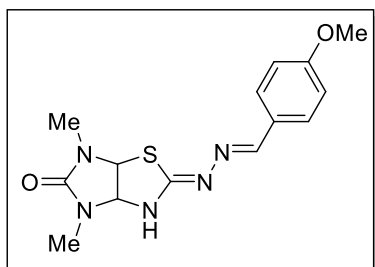
162.88 (д, $J_{CF} = 247.2$ Гц, Ar), 168.21 (N=CS). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц), δ , м. д.: -111.54. Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.0976. Вычислено: 308.0976. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_5\text{OS}$.

(Z)-2-[(E)-(4-Фторбензилиден)гидразоно]-4,6-диэтилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-5(3H)-он (6f)



Выход 188 мг (56%, метод А), 117 мг (35%, метод Б), белый порошок, т.пл. 198–200 (разл.) °С. ИК (КВг): ν 3232 (NH), 3073 (CH_{Ar}), 2978, 2933, 2874 (CH_{Alk}), 1682, 1623, 1599 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.02–1.10 (м, 6H, 2Me), 2.91–3.02 (м, 1H, NCH_2), 3.04–3.15 (м, 1H, NCH_2), 3.23–3.45 (м, 2H, NCH_2), 5.57 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, CH), 5.84 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, CH), 7.22–7.30 (м, 2H, Ar), 7.68–7.73 (м, 2H, Ar), 8.22 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 12.78 12.91 (Me), 35.45 (NCH_2), 37.16 (NCH_2), 64.09 (CH), 70.44 (уш., CH), 115.80 (д, $J_{CF} = 22.0$ Гц), 129.11 (д, $J_{CF} = 8.2$ Гц), 131.58 (Ar), 150.22 (N=CH), 156.25 (C=O), 162.96 (д, $J_{CF} = 245.9$ Гц, Ar), 168.23 (N=CS). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц), δ , м. д.: -111.95. Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.1298. Вычислено: 336.1289. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{FOS}$.

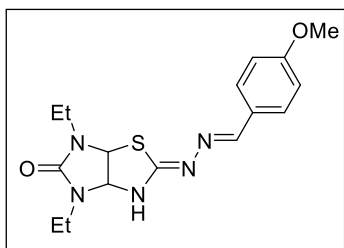
(Z)-4,6-Диметил-2-[(E)-(4-метоксибензилиден)гидразоно]тетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазоло-5(3H)-он (6g)



Выход 192 мг (60%, метод А), 112 мг (35%, метод Б), светло-бежевый порошок, т.пл. 183–185 (разл.) °С. ИК (КВг): ν 3184, 3156, 3137 (NH), 3074, 3009 (CH_{Ar}), 2958, 2933, 2908, 2836 (CH_{Alk}), 1710, 1689, 1615 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (с, 6H, 2NMe), 3.78 (с, 3H, OMe), 5.43 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, CH), 5.73 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, CH), 6.97 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.61 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 8.16 (с, 1H, N=CH), 8.90 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 28.14 (NMe), 29.32 (NMe), 55.30 (OMe), 65.81 (CH), 72.20 (уш., CH), 114.23 (2C), 127.58, 128.60 (2C) (Ar), 151.31 (уш., N=CH), 157.00 (C=O), 160.60 (Ar), 167.11 (N=CS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.1169. Вычислено: 320.1176. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$.

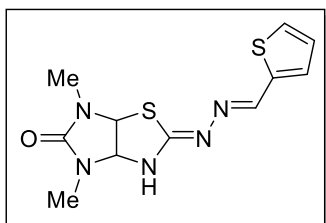
(Z)-2-[(E)-(4-Метоксибензилиден)гидразоно]-4,6-диэтилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-5(3H)-он (6h)

Выход 174 мг (50%, метод А), 174 мг (50%, метод Б), светло-бежевый порошок, т.пл. 108–110 °С. ИК (КВг): ν 3175 (NH), 3088 (CH_{Ar}), 2974, 2933, 2898, 2838 (CH_{Alk}), 1687, 1627, 1606



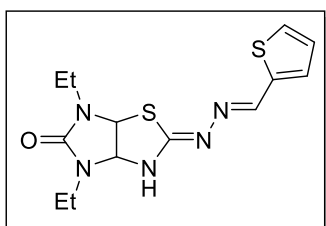
(C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.02–1.11 (м, 6H, 2Me), 2.93–3.03 (м, 1H, NCH₂), 3.08–3.18 (м, 1H, NCH₂), 3.26–3.49 (м, 2H, NCH₂), 3.78 (с, 3H, OMe), 5.56 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 5.82 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 6.98 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.61 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 8.16 (с, 1H, N=CH), 8.80 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.70 (Me), 12.84 (Me), 35.34 (NCH₂), 37.07 (NCH₂), 55.23 (OMe), 64.00 (CH), 70.51 (уш., CH), 114.16, 127.47, 128.54 (Ar), 151.10 (N=CH), 156.13 (C=O), 160.55 (Ar), 167.14 (N=CS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 348.1489. Вычислено: 348.1489. C₁₆H₂₂N₅FO₂S.

(Z)-4,6-Диметил-2-[(E)-(тиофен-2-илметилен)гидразоно]тетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазоло-5(3H)-он (6i)



Выход 224 мг (76%, метод А), 153 мг (52%, метод Б), белый порошок, т.пл. 175–177 (разл.) °С. ИК (KBr): ν 3231, 3196, 3187 (NH), 3125, 3100 (CH_{Ar}), 2938, 2876 (CH_{Alk}), 1711, 1688, 1609 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (с, 6H, 2NMe), 5.44 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 5.74 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 7.10 (уш.с, 1H, Th), 7.36 (уш.с, 1H, Th), 7.56 (уш.с, 1H, Th), 8.37 (с, 1H, N=CH), 9.00 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 28.23 (NMe), 29.41 (NMe), 65.98 (CH), 72.42 (CH), 127.92, 128.34, 130.27, 139.82 (Th), 146.34 (N=CH), 157.13 (C=O), 167.60 (N=CS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 296.0642. Вычислено: 296.0634. C₁₁H₁₄N₅OS₂.

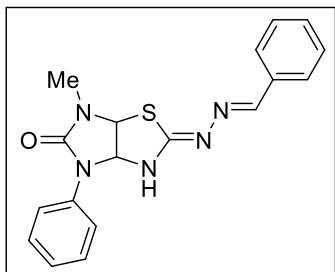
(Z)-2-[(E)-(Тиофен-2-илметилен)гидразоно]-4,6-диэтилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-5(3H)-он (6j)



Выход 272 мг (84%, метод А), 158 мг (49%, метод Б), бежевый порошок, т.пл. 144–146 (разл.) °С. ИК (KBr): ν 3196 (NH), 3101 (CH_{Ar}), 2975, 2930, 2871 (CH_{Alk}), 1687, 1611, 1565 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.02–1.10 (м, 6H, 2Me), 2.92–3.01 (м, 1H, NCH₂), 3.07–3.16 (м, 1H, NCH₂), 3.25–3.45 (м, 2H, NCH₂), 5.56 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, CH), 5.83 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, CH), 7.08–7.11 (м, 1H, Th), 7.35 (уш.с, 1H, Th), 7.56 (д, $J = 4.5$ Гц, 1H, Th), 8.37 (с, 1H, N=CH), 8.90 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 12.67 (Me), 12.80 (Me), 35.33 (NCH₂), 37.04 (NCH₂), 64.06 (CH), 69.97 (уш., CH), 127.69, 128.13, 129.97, 139.71 (Th), 146.17 (уш., N=CH), 156.09

(C=O), 167.41 (уш., N=CS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[M+H]^+$ 324.0940. Вычислено: 324.0947. $C_{13}H_{17}N_5OS_2$.

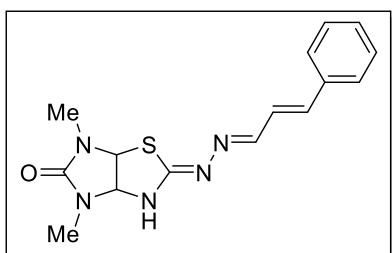
(Z)-2-((E)-Бензилиденгидразоно)-6-метил-4-фенилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-5(3H)-он (6к)



Выход 228 мг (65%, метод А), 126 мг (36%, метод Б), белый порошок, т.пл. 113–115 (разл.) °С. ИК (KBr): ν 3213 (NH), 3061 (CH_{Ar}), 2915 (CH_{Alk}), 1714, 1625, 1585 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.84 (с, 3H, NMe), 5.91 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 6.34 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 7.09–7.18 (м, 1H, Ph), 7.34–7.43 (м, 5H, Ph), 7.54 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ph), 7.64–7.68 (м,

2H, Ph), 8.16 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 29.38 (NMe), 65.93 (CH), 73.13 (уш., CH), 120.54 (2C), 123.66, 126.96 (2C), 128.67 (4C), 129.74, 134.63, 137.88 (Ph), 150.41 (уш., N=CH), 154.51 (C=O), 166.91 (уш., N=CS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[M+H]^+$ 352.1221. Вычислено: 352.1227. $C_{18}H_{17}N_5OS$.

(Z)-4,6-Диметил-2-[(E)-((E)-3-фенилаллилиден)гидразоно]тетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-5(3H)-он (6л)

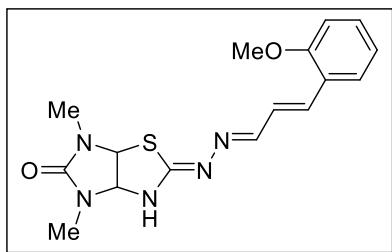


Выход 173 мг (55%, метод А), 154 мг (49%, метод Б), бежевый порошок, т.пл. 174–176 (разл.) °С. ИК (KBr): ν 3234 (NH), 3081, 3030 (CH_{Ar}), 2997, 2931, 2876 (CH_{Alk}), 1704, 1686, 1628, 1601 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (с, 6H, 2Me), 5.44 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 5.74 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 6.96–7.03 (м, 2H, =CH, Ph), 7.29–7.39

(м, 3H, =CH, Ph), 7.57 (м, 2H, Ph), 8.02 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.12 (NMe), 29.21 (NMe), 65.86 (CH), 72.57 (уш., CH), 125.80, 126.92 (2C), 128.59, 128.78 (2C) (Ph, =CH), 136.06, 138.54 (Ph-1, =CH), 153.97 (уш., N=CH), 156.87 (C=O), 167.16 (N=CS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[M+H]^+$ 316.1230. Вычислено: 316.1227. $C_{15}H_{17}N_5OS$.

(Z)-4,6-Диметил-2-[(E)-[(E)-3-(2-метоксифенил)аллилиден]гидразоно]тетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-5(3H)-он (6м)

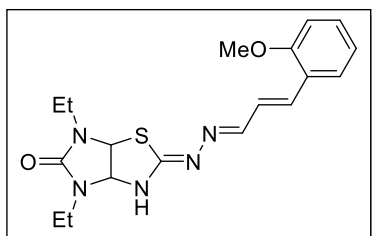
Выход 183 мг (53%, метод А), 217 мг (63%, метод Б), желтый порошок, т.пл. 133–135 (разл.) °С. ИК (KBr): ν 3232 (NH), 3074, 3041 (CH_{Ar}), 2998, 2932, 2836 (CH_{Alk}), 1710, 1622, 1601



(C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.71 (с, 6H, 2Me), 3.84 (с, 3H, OMe), 5.43 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, CH) 5.74 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, CH), 6.92–7.05 (м, 3H, =CH, Ar), 7.18 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H, =CH), 7.30 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, Ar), 7.62 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, Ar), 8.02 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, N=CH),

8.92 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.17 (NMe), 29.30 (NMe), 55.58 (OMe), 65.94 (CH), 72.59 (уш., CH), 111.58, 120.80, 124.46, 126.39, 127.29, 130.11, 133.44 (Ar, 2=CH), 154.81 (уш., N=CH), 156.83, 157.01 (Ar, C=O), 167.05 (N=CS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.1328. Вычислено: 346.1332. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$.

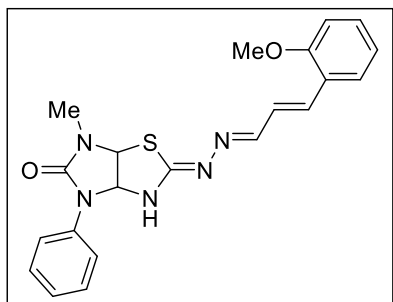
(Z)-2-((E)-[(E)-3-(2-Метоксифенил)аллилиден]гидразоно)-4,6-диэтилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-5(3H)-он (6n)



Выход 299 мг (80%, метод А), 205 мг (55%, метод Б), желтый порошок, т.пл. 138–140 (разл.) °С. ИК (KBr): ν 3180, 3120 (NH), 3073 (CH_{Ar}), 2974, 2932, 2875, 2838 (CH_{Alk}), 1721, 1626, 1560 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.03–1.10 (м, 6H, 2Me), 2.92–3.04 (м, 1H, NCH_2), 3.08–3.17

(м, 1H, NCH_2), 3.23–3.45 (м, 2H, NCH_2), 3.84 (с, 3H, OMe), 5.56 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, CH), 5.82 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, CH), 6.92–7.05 (м, 3H, =CH, Ar), 7.18 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H, =CH), 7.30 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.62 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 8.02 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, N=CH), 8.91 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.75 (Me), 12.92 (Me), 35.46 (NCH_2), 37.16 (NCH_2), 55.58 (OMe), 64.25 (CH), 70.51 (уш., CH), 111.58, 120.79, 124.44, 126.34, 127.30, 130.14, 133.47 (Ar, 2 =CH), 154.76 (уш., N=CH), 156.22, 156.83 (Ar, C=O), 167.23 (N=CS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374.1640. Вычислено: 374.1645. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$.

(Z)-6-Метил-2-((E)-[(E)-3-(2-метоксифенил)аллилиден]гидразоно)-4-фенилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-5(3H)-он (6o)



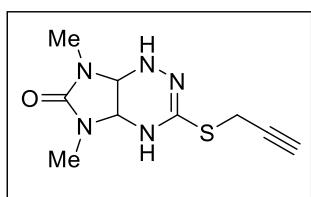
Выход 245 мг (60%, метод А), 208 мг (51%, метод Б), желтый порошок, т.пл. 192–194 (разл.) °С. ИК (KBr): ν 3154 (NH), 3042 (CH_{Ar}), 2940, 2837 (CH_{Alk}), 1720, 1620, 1599 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.83 (с, 3H, NMe), 3.84 (с, 3H, OMe), 5.89 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 6.32 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 6.95–7.18 (м, 5H, Ar, Ph, 2 =CH), 7.30–7.39 (м, 3H, Ar, Ph), 7.53–7.61 (м, 3H, Ar, Ph), 7.98 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, N=CH), 9.02

(уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 29.30 (NMe), 55.50 (OMe), 66.00 (CH), 71.32 (уш., CH), 111.50, 120.38, 120.69 (2C), 123.53, 124.36, 126.08, 127.23, 128.61 (2C), 130.02, 133.38, 137.96 (Ar, Ph, 2 =CH), 153.90 (уш., N=CH), 154.48, 156.76 (Ar, C=O), 165.94 (уш., N=CS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.1481. Вычислено: 408.1489. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$.

4.5 Синтез 5,7-дизамещенных 3-(проп-2-ин-1-илтио)тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов(тионов) 7a-f

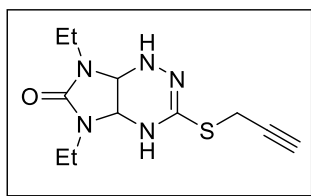
Имидазотриазин **3a-f** (1 ммоль), пропаргилбромид (1.2 ммоль) и K_2CO_3 (1 ммоль) в 15 мл MeCN перемешивали при кипячении (для соединений **3a-c,f**) или нагревали до 50 °C (для соединений **3d,e**) в течение 4 часов. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали неорганический осадок, а фильтрат упаривали на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из *i*-PrOH.

5,7-Диметил-3-(проп-2-ин-1-илтио)-4a,5,7,7a-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6(4H)-он (7a)



Выход 143 мг (60%), белый порошок, т.пл. 150–152 °C. ИК (KBr): ν 3249, 3235, 3195 (NH), 2961, 2908, 2859 (CH_{Alk} , S- CH_2), 2106 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1688 (C=O), 1628 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.56 (с, 3H, NMe), 2.61 (с, 3H, NMe), 3.08 (т, *J* = 2.5 Гц, 1H, $\equiv\text{CH}$), 3.57 (дд, *J* = 16.5, 2.6 Гц, 1H, SCH_2), 3.72 (дд, *J* = 16.5, 2.5 Гц, 1H, SCH_2), 4.68 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH), 4.83 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH), 6.94 (с, 1H, NH), 7.37 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 17.86 (SCH_2), 26.69 (NMe), 27.17 (NMe), 65.38 (CH), 68.13 (CH), 73.60 ($\equiv\text{CH}$), 80.00 ($-\text{C}\equiv$), 144.25 (C=N), 158.09 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240.0910. Вычислено: 240.0913. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$.

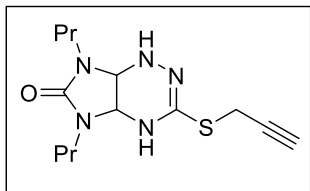
3-(Проп-2-ин-1-илтио)-5,7-диэтил-4a,5,7,7a-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6(4H)-он (7b)



Выход 147 мг (55%), светло-серый порошок, т.пл. 143–145 °C. ИК (KBr): ν 3271, 3234 (NH), 3021, 2974, 2935, 2874 (CH_{Alk} , S- CH_2), 2117 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1686 (C=O), 1623 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.97 (м, 6H, 2Me), 2.89–3.04 (м, 2H, NCH_2), 3.06 (т, *J* = 2.4 Гц, 1H, $\equiv\text{CH}$), 3.11–3.30 (м, 2H, NCH_2), 3.56 (дд, *J* = 16.5, 2.6 Гц, 1H, SCH_2), 3.71 (дд, *J* = 16.5, 2.6 Гц, 1H, SCH_2), 4.80 (дд, *J* = 7.8, 0.9 Гц, 1H, CH), 4.93 (дд, *J* = 7.8, 1.3 Гц, 1H, CH), 6.89 (с, 1H, NH), 7.29 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.46

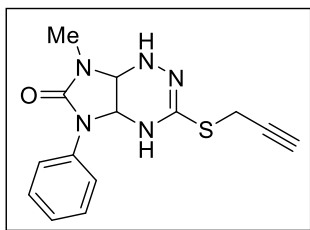
(Me), 13.29 (Me), 17.85 (SCH₂), 33.65 (NCH₂), 33.82 (NCH₂), 63.11 (CH), 65.73 (CH), 73.52 (≡CH), 80.02 (-C≡), 144.17 (C=N), 157.11 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 268.1232. Вычислено: 268.1227. C₁₁H₁₇N₅OS.

5,7-Дипропил-3-(проп-2-ин-1-илтио)-1,4,4а,5,7,7а-гексагидро-6H-имидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-6-он (7с)



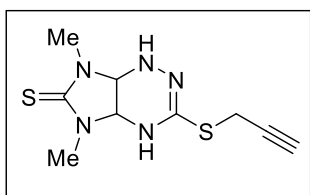
Выход 174 мг (59%), бежевый порошок, т.пл. 125–127 °С. ИК (KBr): ν 3290 (NH), 2963, 2930, 2873 (CH_{Алк}, S-CH₂), 2118 (C≡C), 1685 (C=O), 1615 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.74–0.84 (м, 6H, 2Me), 1.29–1.55 (м, 4H, 2CH₂), 2.85–2.99 (м, 2H, NCH₂), 3.00–3.23 (м, 3H, NCH₂, ≡CH), 3.57 (дд, J = 16.5, 2.5 Гц, 1H, SCH₂), 3.71 (дд, J = 16.5, 2.4 Гц, 1H, SCH₂), 4.80 (д, J = 8.0 Гц, 1H, CH), 4.91 (д, J = 8.0 Гц, 1H, CH), 6.89 (с, 1H, NH), 7.29 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 11.12 (Me), 11.19 (Me), 17.86 (SCH₂), 20.26 (CH₂), 20.71 (CH₂), 40.51 (NCH₂), 40.96 (NCH₂), 63.42 (CH), 66.24 (CH), 73.52 (≡CH), 80.01 (-C≡), 144.17 (C=N), 157.62 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 296.1535. Вычислено: 296.1540. C₁₃H₂₁N₅OS.

7-Метил-3-(проп-2-ин-1-илтио)-5-фенил-1,4,4а,5,7,7а-гексагидро-6H-имидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-6-он (7d)



Выход 238 мг (79%), светло-серый порошок, т.пл. 122–124 °С. ИК (KBr): ν 3313, 3227, 3113 (NH), 3057, 2971, 2933, 2901 (CH_{Аг}, CH_{Алк}, S-CH₂), 2118 (C≡C), 1698 (C=O), 1627 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.67 (с, 3H, NMe), 3.06 (т, J = 2.5 Гц, 1H, ≡CH), 3.52 (дд, J = 16.5, 2.6 Гц, 1H, SCH₂), 3.64 (дд, J = 16.5, 2.5 Гц, 1H, SCH₂), 4.87 (дд, J = 7.7, 1.5 Гц, 1H, CH), 5.65 (дд, J = 7.7, 1.5 Гц, 1H, CH), 6.99–7.18 (м, 2H, Ph, NH), 7.25–7.38 (м, 3H, Ph, NH), 7.49 (д, J = 7.9 Гц, 2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 17.91 (SCH₂), 26.95 (NMe), 64.02 (CH), 67.21 (CH), 73.51 (≡CH), 79.99 (-C≡), 120.10 (2 C), 122.88, 128.60 (2 C), 137.90 (Ph), 144.58 (C=N), 155.59 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 302.1076. Вычислено: 302.1070. C₁₄H₁₅N₅OS.

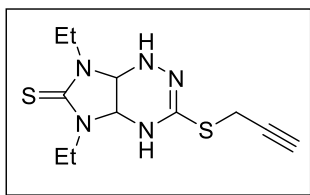
5,7-Диметил-3-(проп-2-ин-1-илтио)-4а,5,7,7а-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-6(4H)-тион (7е)



Выход 163 мг (64%), светло-серый порошок, т.пл. 133–135 °С. ИК (KBr): ν 3339, 3266, 3179 (NH), 2958, 2921, 2845 (CH_{Алк}, S-CH₂), 1610 (C=N), 1309 (C=S) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.88 (с, 3H, NMe), 2.93 (с, 3H, NMe), 3.09 (т, J = 2.6 Гц, 1H,

$\equiv\text{CH}$), 3.56 (дд, $J = 16.5, 2.7$ Гц, 1H, SCH_2), 3.72 (дд, $J = 16.5, 2.6$ Гц, 1H, SCH_2), 5.07 (с, 2H, 2CH), 7.19 (с, 1H, NH), 7.62 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 17.96 (SCH_2), 30.72 (NMe), 30.76 (NMe) 67.98 (CH), 71.88 (CH), 73.66 ($\equiv\text{CH}$), 79.82 ($-\text{C}\equiv$), 145.44 ($\text{C}=\text{N}$), 181.03 ($\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 256.0680. Вычислено: 256.0685. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{S}_2$.

3-(Проп-2-ин-1-илтио)-5,7-диэтил-4а,5,7,7а-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6(4H)-тион (7f)



Выход 164 мг (58%), светло-коричневый порошок, т.пл. 130–132 °С. ИК (KBr): ν 3388, 3358, 3283 (NH), 2974, 2930, 2874 (CH_{Alk} , SCH_2), 2118 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1614 ($\text{C}=\text{N}$), 1317 ($\text{C}=\text{S}$) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.97–1.10 (м, 6H, 2Me), 3.08 (т, $J = 2.5$ Гц, 1H, $\equiv\text{CH}$), 3.17–3.30 (м, 2H, NCH_2), 3.56 (дд, $J = 16.5, 2.7$ Гц, 1H, SCH_2), 3.61–3.86 (м, 3H, SCH_2 , NCH_2), 5.14 (с, 2H, 2CH), 7.16 (с, 1H, NH), 7.53 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 11.66 (Me), 12.77 (Me), 17.86 (SCH_2), 37.19 (NCH_2), 37.34 (NCH_2), 65.67 (CH), 69.92 (CH), 73.61 ($\equiv\text{CH}$), 79.87 ($-\text{C}\equiv$), 145.37 ($\text{C}=\text{N}$), 179.49 ($\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.1002. Вычислено: 284.0998. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}_2$.

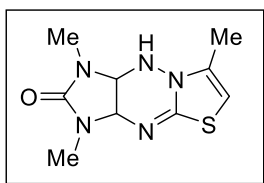
4.6 Синтез 1,3-дизамещенных тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1H)-он(тионов) 8а-н

Метод А. Пропаргилтиоимидазотриазин **7а** (239 мг, 1 ммоль), и K_2CO_3 (138 мг, 1 ммоль) в 15 мл MeOH кипятили в течение 4 часов. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и упаривали растворитель на роторном испарителе. К остатку добавляли 10 мл H_2O и отфильтровывали образующийся осадок, который затем промывали MeCN, H_2O и сушили. Получили 167 мг (70%) соединения **8а**.

Метод Б. Имидазотриазин **3а-f** (1 ммоль), соответствующий пропаргилбромид (1.2 ммоль) и K_2CO_3 (207 мг, 1.5 ммоль) в 15 мл MeOH (*MeOH- d_4* для **8h**) кипятили в течение 4 часов. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и упаривали растворитель на роторном испарителе. К остатку добавляли 10 мл H_2O и отфильтровывали образующийся осадок, который затем при необходимости перекристаллизовывали из MeCN.

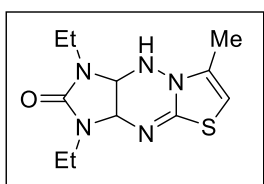
1,3,7-Триметил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1H)-он (8а)

Выход 141 мг (59%), бежевый порошок, т.пл. 165–167 °С. ИК (KBr): ν 3132 (NH), 3087 ($\equiv\text{CH}$), 2921 (CH_{Alk}), 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1602, 1586 ($\text{C}=\text{C}-\text{S}$, $\text{C}=\text{N}$) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д.



(*J*, Гц): 1.95 (д, *J* = 1.2 Гц, 3H, Me), 2.60 (с, 3H, NMe), 2.66 (с, 3H, NMe), 4.56–4.65 (м, 2H, 2CH), 5.68 (д, *J* = 1.2 Гц, 1H, =CH-), 6.53 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 12.85 (Me), 26.66 (NMe), 27.71 (NMe), 64.27 (CH), 67.46 (CH), 88.49 (=CH), 134.50 (C-Me), 158.94, 159.46 (C=N, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H] $^+$ 240.0919. Вычислено: 240.0913. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$.

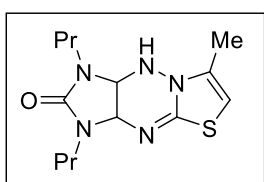
7-Метил-1,3-диэтил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-он (8b)



Выход 142 мг (53%), светло-коричневый порошок, т.пл. 156–158°C. ИК (KBr): ν 3155 (NH), 3089 (=CH), 2974, 2934, 2898, 2875 (CH_{Alk}), 1699 (C=O), 1607, 1584 (C=C-S, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.97 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, Me), 1.07 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, Me),

1.94 (д, *J* = 0.9 Гц, 3H, Me), 2.96–3.09 (м, 2H, NCH_2), 3.10–3.29 (м, 2H, NCH_2), 4.69 (д, *J* = 6.5 Гц, 1H, CH), 4.73–4.78 (м, 1H, CH), 5.68 (д, *J* = 1.0 Гц, 1H, =CH-), 6.50 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 12.34 (Me), 12.86 (Me), 13.25 (Me), 33.81 (NCH_2), 34.63 (NCH_2), 62.06 (CH), 65.06 (CH), 88.49 (=CH), 134.45 (C-Me), 158.02, 159.48 (C=N, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H] $^+$ 268.1228. Вычислено: 268.1227. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$.

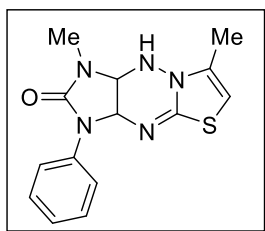
7-Метил-1,3-дипропил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-он (8с)



Выход 209 мг (71%), светло-коричневый порошок, т.пл. 123–125°C. ИК (KBr): ν 3171 (NH), 3089 (=CH), 2964, 2931, 2873 (CH_{Alk}), 1685 (C=O), 1611, 1594 (C=C-S, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.78 (т, *J* = 7.4 Гц, 3H, Me), 0.85 (т, *J* = 7.4 Гц, 3H, Me),

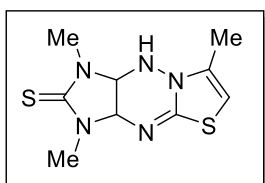
1.36–1.57 (м, 4H, 2CH_2), 1.95 (д, *J* = 1.1 Гц, 3H, Me), 2.92–3.06 (м, 3H, NCH_2), 3.08–3.21 (м, 1H, NCH_2), 4.66 (д, *J* = 6.4 Гц, 1H, CH), 4.76 (дд, *J* = 6.5, 2.5 Гц, 1H, CH), 5.70 (д, *J* = 1.1 Гц, 1H, =CH-), 6.52 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 11.07 (Me), 11.35 (Me), 12.86 (Me), 20.43 (CH_2), 20.84 (CH_2), 40.72 (NCH_2), 42.03 (NCH_2), 62.39 (CH), 65.71 (CH), 88.57 (=CH), 134.43 (C-Me), 158.60, 159.42 (C=N, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H] $^+$ 296.1534. Вычислено: 296.1540. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$.

1,7-Диметил-3-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-он (8d)



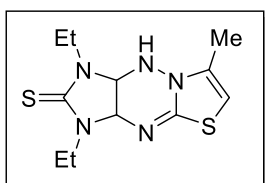
Выход 144 мг (48%), бежевый порошок, т.пл. 175–177°C. ИК (KBr): ν 3136 (NH), 2952, 2918 (CH_{Alk}), 1709 (C=O), 1613, 1584 (C=C-S, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.99 (д, *J* = 0.8 Гц, 3H, Me), 2.71 (с, 3H, NMe), 4.87 (дд, *J* = 6.5, 2.2 Гц, 1H, CH), 5.35 (д, *J* = 6.5 Гц, 1H, CH), 5.75 (д, *J* = 0.8 Гц, 1H, =CH-), 6.74 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H, NH), 7.00 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, Ph-4), 7.29 (т, *J* = 7.9 Гц, 2H, Ph), 7.71 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 12.77 (Me), 27.50 (Me), 63.52 (CH), 66.57 (CH), 89.06 (=CH), 118.84, 122.08, 128.39, 134.47, 139.23 (Ph, C-Me), 156.04, 160.12 (C=N, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 302.1078. Вычислено: 302.1070. C₁₄H₁₅N₅OS.

1,3,7-Триметил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-тион (8e)



Выход 176 мг (69%), тёмно-серый порошок, т.пл. 143-145°C. ИК (KBr): ν 3124 (NH), 3083 (=CH), 2921 (CH_{Alk}), 1602, 1579 (C=C-S, C=N), 1309 (C=S) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.97 (с, 3H, Me), 2.93 (с, 3H, NMe), 3.01 (с, 3H, NMe), 4.84 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, CH), 5.00 (дд, *J* = 7.3, 2.5 Гц, 1H, CH), 5.75 (с, 1H, =CH-), 6.71 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д.: 12.69 (Me), 30.91 (NMe), 31.01 (NMe), 66.40 (CH), 70.20 (CH), 89.82 (=CH), 134.63 (C-Me), 161.28 (C=N), 182.08 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 256.0679. Вычислено: 256.0685. C₉H₁₃N₅S₂.

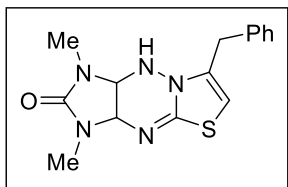
7-Метил-1,3-диэтил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-тион (8f)



Выход 192 мг (68%), тёмно-серый порошок, т.пл. 137–139°C. ИК (KBr): ν 3192 (NH), 3115 (=CH), 2972, 2929, 2873 (CH_{Alk}), 1615, 1588 (C=C-S, C=N), 1264 (C=S) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.03 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, Me), 1.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, Me), 1.97 (д, *J* = 1.2 Гц, 3H, Me), 3.24–3.34 (м, 2H, NCH₂), 3.60–3.73 (м, 1H, NCH₂), 3.74–3.88 (м, 1H, NCH₂), 4.91 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, CH), 5.10 (дд, *J* = 7.4, 2.9 Гц, 1H, CH), 5.75 (д, *J* = 1.2 Гц, 1H, =CH-), 6.69 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 11.60 (Me), 12.79 (Me), 12.87 (Me), 37.51 (NCH₂), 37.89 (NCH₂), 64.35 (CH), 67.89 (CH), 89.22 (=CH), 134.46 (C-Me), 161.24

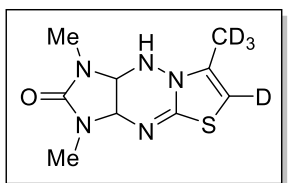
(C=N), 180.49 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 284.1003. Вычислено: 284.0998. C₁₁H₁₇N₅S₂.

7-Бензил-1,3-диметил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-он (8g)



Выход 164 мг (52%), бежевый порошок, т.пл. 120–122 °С. ИК (KBr): ν 3186 (NH), 3027 (=CH), 2924, 2853 (CH_{Алк}), 1688 (C=O), 1608, 1584 (C=C-S, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.20 (с, 3H, NMe), 2.64 (с, 3H, NMe), 3.63–3.76 (м, 2H, CH₂), 4.51 (д, *J* = 6.5 Гц, 1H, CH), 4.58 (д, *J* = 6.5 Гц, 1H, CH), 5.69 (с, 1H, =CH-), 7.17–7.28 (м, 3H, Ph), 7.28–7.36 (м, 2H, Ph), 8.29 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 26.70 (NMe), 27.50 (NMe), 32.64 (CH₂), 64.19 (CH), 67.55 (CH), 91.07 (=CH), 126.58, 128.46, 128.68, 136.98, 137.54 (Ph, C-CH₂), 159.11, 159.84 (C=N, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 316.1227. Вычислено: 316.1226. C₁₅H₁₇N₅OS.

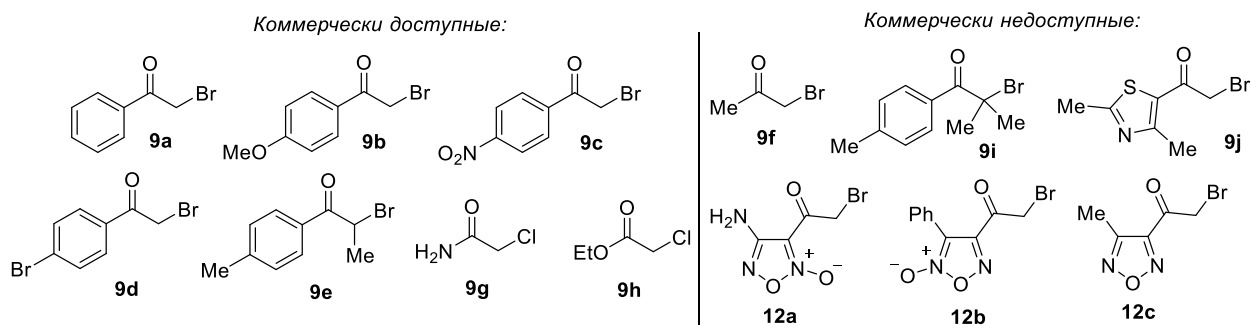
1,3-Диметил-7-(метил-*d*₃)-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-он-6-*d* (8h)



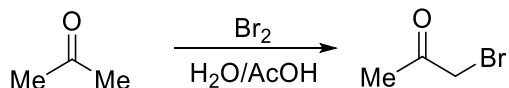
Выход 141 мг (58%), бежевый порошок, т.пл. 185–187 °С. ИК (KBr): ν 3131 (NH), 3087 (=CH), 2927, 2873 (CH_{Алк}), 1704 (C=O), 1597, 1576 (C=C-S, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.60 (с, 3H, Me), 2.66 (с, 3H, Me), 4.57–4.64 (м, 2H, 2CH), 6.52 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 12.31 (уш., CD₃), 26.64 (NMe), 27.68 (NMe), 64.29 (CH), 67.46 (CH), 88.49 (=CD), 134.32 (C-CD₃), 158.93, 159.49 (C=N, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 244.1159. Вычислено: 244.1165. C₉H₉D₄N₅OS.

4.7 Синтез алкилирующих агентов 9а-*j*, 12а-*c*

Использованные в данной диссертационной работе алкилирующие агенты **9а-е,г,н** являются коммерческими реагентами, поэтому использовались без дальнейшей очистки. Производные **9f,и,ж, 12а-с** является коммерчески недоступным, поэтому синтезировалось по литературным методикам.

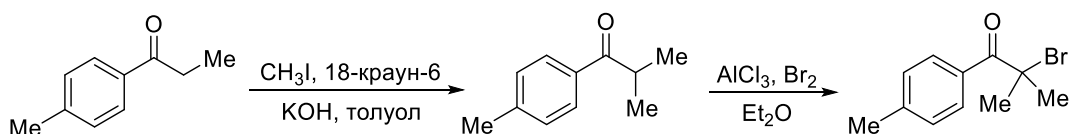


Синтез 1-бромпропан-2-она (9f)



В двугорлой колбе, снабженной обратным холодильником, смешивали воду (30 мл), ацетон (55.8 г, 100 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (1 экв., 100 ммоль). Раствор нагревали до 75 °С. Через 1.5 часа к нагретому раствору по каплям добавляли бром (1.1 экв., 110 ммоль). После добавления брома и обесцвечивания раствора нагревание прекращали и добавляли 45 мл воды для промывания в капельной воронке. При охлаждении реакционной смеси на ледяной бане для подщелачивания добавляли твердый Na₂CO₃ (1.1 экв., 110 ммоль), поддерживая температуру ниже 10 °С, а затем отделяли образовавшийся маслянистый слой. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (35 мл), органический и маслянистый слои объединяли и сушили над Na₂SO₄ (безв.). После упаривания растворителя получали 12.6 г (92%) продукта. Сырой продукт использовали в дальнейших превращениях без дополнительной очистки. Спектральные данные ¹H ЯМР-спектров согласуются с литературными данными [172].

Синтез 2-бром-2-метил-1-(4-метилфенил)-1-пропанона (9i)

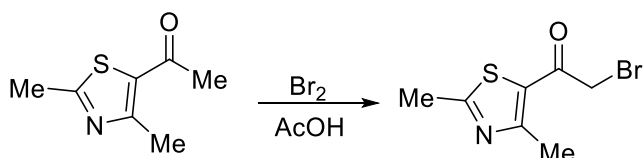


Стадия 1: К суспензии КОН (2.8 г, 50 ммоль), 4'-метилпропиофенона (0.74 г, 5 ммоль) и 18-краун-6 (30 мг) в 5 мл толуола при перемешивании по каплям добавляли 2.5 мл CH₃I. Смесь перемешивали 24 часа при 70 °С. После охлаждения до комнатной температуры твердый осадок отделяли фильтрованием, а маточный раствор упаривали. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки [173,174].

Стадия 2: 4'-Метилизобутирофенон (0.81 г, 5 ммоль) и AlCl₃ (0.02 г, 0.14 ммоль) растворяли в 15 мл сухого Et₂O. К раствору в течение 30 минут медленно добавляли бром

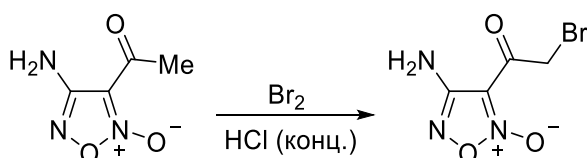
(0.83 г, 5.2 ммоль). Затем смесь промывали насыщенным водным раствором NaCl (2 x 20 мл), органическую фазу сушили над MgSO₄ и растворитель упаривали в вакууме. Полученное бесцветное масло (1.04 г, 86%) использовали в дальнейших превращениях без дополнительной очистки [175]. Спектральные данные ¹H ЯМР-спектров согласуются с литературными данными [176].

Синтез 5-бромацетил-2,4-диметил-тиазола (9j)



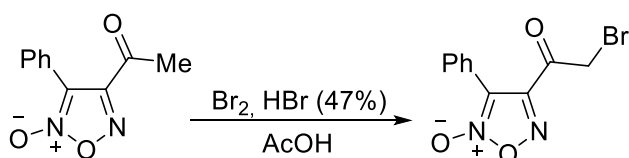
К нагретому до кипения раствору 0.775 г (5 ммоль) 5-ацетил-2,4-диметил-тиазола в 10 мл ледяной уксусной кислоты медленно по каплям добавляли раствор 0.799 г (5 ммоль) брома в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Через 1 час реакционную массу упаривали досуха, остаток растворяли в воде и нейтрализовали раствором карбоната натрия. Затем смесь несколько раз экстрагировали CH₂Cl₂, органические экстракты сушили и упаривали. После упаривания растворителя получали 0.924 г (79%). Сырой продукт использовали в дальнейших превращениях без дополнительной очистки. Спектральные данные ¹H ЯМР-спектров согласуются с литературными данными [177].

Синтез 4-амино-3-бромацетилфуроксана (12a)



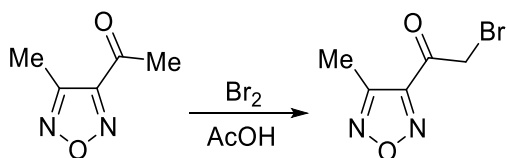
К суспензии 4-амино-3-ацетилфуроксана (10 ммоль) в 20 мл концентрированной HCl по каплям добавляли бром (10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 24 часов, затем добавляли эквивалентный объем воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе, получая чистый продукт с выходом 97%. Спектральные и физико-химические данные согласуются с литературными данными [150].

Синтез 4-бромацетил-3-фенилфуроксана (12b)



К суспензии 4-ацетил-3-фенилфуросана (20 ммоль) в смеси AcOH (6 мл) и 47% HBr (12 мл) добавляли бром (20 ммоль). Реакционную массу перемешивали при 50-55 °С в течение 1.5 часов. Затем разбавляли водой (50 мл) и отфильтровывали образовавшийся осадок, промыли его водой с небольшим количеством EtOH и высушивали на воздухе. Получали чистый продукт с выходом 47%. Спектральные и физико-химические данные согласуются с литературными данными [152].

Синтез 3-бромацетил-4-метилфуразана (12с)

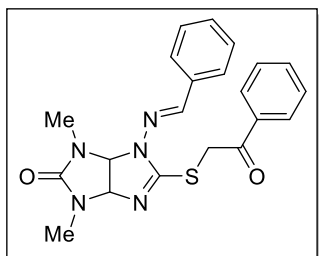


К раствору 3-ацетил-4-метилфуразана (10 ммоль) в 20 мл уксусной кислоты по каплям добавляли бром (10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение 1 часа, а затем выливали в воду. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Продукт получали с выходом 74%. Спектральные и физико-химические данные согласуются с литературными данными [151].

4.8 Синтез S-алкилированных производных имидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-онов 10а-х

К смеси тиогликолыурилы **5** (0.25 ммоль) и NaHCO₃ (3 экв., 0.75 ммоль) при кипячении в 10 мл MeCN порционно добавляли соответствующий α-бромкетон **9а-f** или производные хлоруксусной кислоты **9g,h** (0.5 ммоль). Реакционную массу продолжали перемешивать при кипячении в течение 8 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали неорганический осадок. Фильтрат упаривали на роторном испарителе. К остатку добавляли EtOH, отфильтровывали образующийся кристаллический осадок и высушивали его на воздухе.

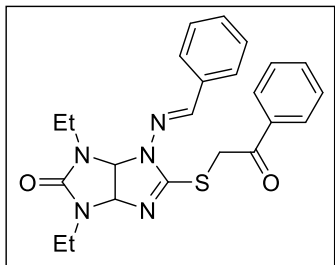
(E)-4-(Бензилиденамино)-1,3-диметил-5-[(2-оксо-2-фенилэтил)тио]-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10а)



Выход 82 мг (81%), белый порошок, т.пл. 171–173 °С. ИК (KBr): ν 3055, 3036, 2999 (CH_{Ar}), 2948, 2908 (CH_{Alk}), 1707, 1686, 1583 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.70 (с, 3H, Me), 2.94 (с, 3H, Me), 4.66–4.83 (м, 2H, SCH₂), 5.54 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 5.97 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 7.37–7.51 (м, 3H, Ph), 7.57 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ph), 7.65–7.77 (м, 3H, Ph), 8.05 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H, Ph), 8.14 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 27.98 (NMe), 30.51 (NMe), 37.95 (SCH₂), 72.27

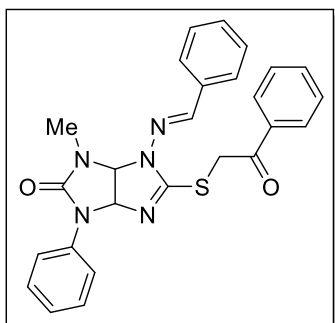
(CH), 79.70 (CH), 126.44, 128.15, 128.62, 128.70, 129.41, 133.35, 134.30, 135.86, 138.45 (Ar, N=CH), 157.47 (C=O), 165.47, 193.68 (N=C, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[M+H]^+$ 408.1487. Вычислено: 408.1489. $C_{21}H_{21}N_5O_2S$.

(E)-4-(Бензилиденамино)-5-[(2-оксо-2-фенилэтил)тио]-1,3-диэтил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10b)



Выход 84 мг (77%), кремово-белый порошок, т.пл. 169–171 °С. ИК (KBr): ν 3060, 3036 (CH_{Ar}), 2975, 2931 (CH_{Alk}), 1690, 1583 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.90–1.14 (м, 6H, 2Me), 3.04–3.30 (м, 3H, NCH_2), 3.44–3.60 (м, 1H, NCH_2), 4.65–4.81 (м, 2H, SCH_2), 5.63 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 6.02 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 7.38–7.53 (м, 3H, Ph), 7.57 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph), 7.64–7.78 (м, 3H, Ph), 7.99 (с, 1H, N=CH), 8.05 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.16 (Me), 13.89 (Me), 36.18, 37.69, 37.91 (2 NCH_2 , SCH_2), 70.82 (CH), 78.62 (CH), 126.46, 128.23, 128.68, 128.86, 129.53, 133.42, 134.26, 135.93, 137.98 (Ar, N=CH), 156.94 (C=O), 165.12, 193.71 (N=C, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[M+H]^+$ 436.1816. Вычислено: 436.1802. $C_{23}H_{25}N_5O_2S$.

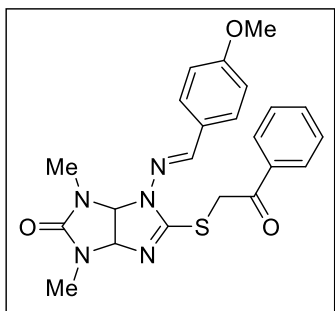
(E)-4-(Бензилиденамино)-3-метил-5-[(2-оксо-2-фенилэтил)тио]-1-фенил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10c)



Выход 85 мг (73%), белый порошок, т.пл. 203–205 °С. ИК (KBr): ν 3059, 3032 (CH_{Ar}), 2999, 2962, 2918 (CH_{Alk}), 1707, 1692, 1581 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.02 (с, 3H, NMe), 4.60–4.76 (м, 2H, SCH_2), 6.04 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 6.12 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.01 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph), 7.12–7.20 (м, 2H, Ph), 7.39–7.54 (м, 5H, Ph), 7.57–7.64 (м, 2H, Ph), 7.64–7.71 (м, 1H, Ph), 7.72–7.80 (м, 2H, Ph), 7.97 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 8.23 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 30.08 (NMe), 37.32 (SCH_2), 71.33 (CH), 79.01 (CH), 118.84, 122.62, 126.34, 127.84, 128.02, 128.28, 128.45, 129.29, 132.88, 134.04, 135.99, 138.72, 139.02 (Ar, N=CH), 154.87 (C=O), 165.83, 193.70 (N=C, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[M+H]^+$ 470.1655. Вычислено: 470.1645. $C_{26}H_{23}N_5O_2S$.

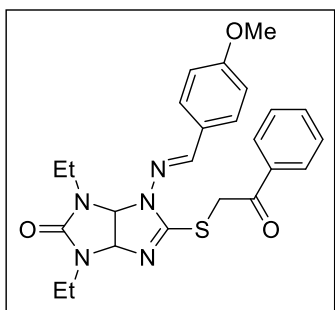
(E)-1,3-Диметил-4-[(4-метоксибензилиден)амино]-5-[(2-оксо-2-фенилэтил)тио]-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10d)

Выход 70 мг (64%), белый порошок, т.пл. 163–165 °С. ИК (KBr): ν 3058, 3039, 3009 (CH_{Ar}), 2962, 2921 (CH_{Alk}), 1702, 1608, 1579 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (300 МГц), δ , м. д. (J ,



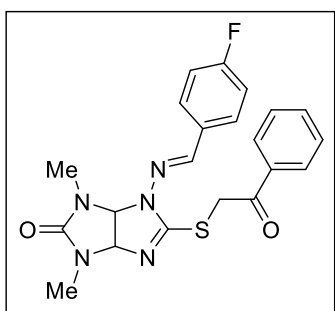
Гц): 2.69 (с, 3H, NMe), 2.92 (с, 3H, NMe), 3.81 (с, 3H, OMe), 4.64–4.80 (м, 2H, SCH₂), 5.52 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 5.92 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 7.04 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.56 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 7.62–7.74 (м, 3H, Ar, Ph), 7.98–8.06 (м, 2H, Ph), 8.08 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.01 (NMe), 30.51 (NMe), 37.95 (SCH₂), 55.23 (OMe), 72.42 (CH), 79.69 (CH), 114.29, 126.91, 128.03, 128.19, 128.66, 133.39, 135.89, 138.61 (Ar, N=CH), 157.53 (C=O), 160.41, 165.63 (Ar, N=C), 193.77 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 438.1596. Вычислено: 438.1594. C₂₂H₂₃N₅O₃S.

(E)-4-[(4-Метоксибензилиден)амино]-5-[(2-оксо-2-фенилэтил)тио]-1,3-диэтил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1H)-он (10e)



Выход 88 мг (76%), кремово-белый порошок, т.пл. 168–170 °С. ИК (KBr): ν 3057, 3011 (CH_{Ar}), 2981, 2960, 2935, 2919 (CH_{Alk}), 1706, 1684, 1605, 1578 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.91–1.08 (м, 6H, 2Me), 3.01–3.14 (м, 1H, NCH₂), 3.15–3.28 (м, 2H, NCH₂), 3.40–3.59 (м, 1H, NCH₂), 3.81 (с, 3H, OMe), 4.60–4.79 (м, 2H, SCH₂), 5.60 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 5.97 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 7.04 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.56 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 7.61–7.73 (м, 3H, Ar, Ph), 7.93 (с, 1H, N=CH), 8.03 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.10 (Me), 13.79 (Me), 36.13, 37.62, 37.80 (2NCH₂, SCH₂), 55.24 (OMe), 70.92 (CH), 78.54 (CH), 114.36, 126.82, 127.98, 128.17, 128.61, 133.34, 135.91, 138.18 (Ar, N=CH), 156.96 (C=O), 160.45, 165.21 (Ar, N=C), 193.72 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 466.1898. Вычислено: 466.1907. C₂₄H₂₇N₅O₃S.

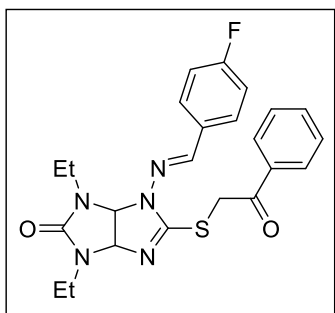
(E)-1,3-Диметил-5-[(2-оксо-2-фенилэтил)тио]-4-[(4-фторбензилиден)амино]-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1H)-он (10f)



Выход 76 мг (72%), белый порошок, т.пл. 160–162 °С. ИК (KBr): ν 3057 (CH_{Ar}), 2993, 2921 (CH_{Alk}), 1706, 1601, 1571 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.69 (с, 3H, Me), 2.93 (с, 3H, Me), 4.66–4.82 (м, 2H, SCH₂), 5.53 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 5.93 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 7.31 (т, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.56 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ar), 7.68 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.73–7.82 (м, 2H, Ar), 8.00–8.08 (м, 2H, Ar), 8.13 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.02 (NMe), 30.50 (NMe), 38.05 (SCH₂), 72.34 (CH), 79.72 (CH), 115.84 (д, $J_{CF} = 22.0$ Гц), 128.21,

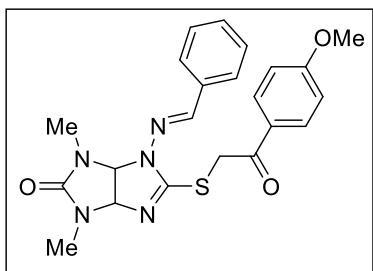
128.56 (д, $J_{CF} = 8.5$ Гц), 128.68, 130.95 (д, $J_{CF} = 2.9$ Гц), 133.43, 135.86, 137.41 (Ar, N=CH), 157.47 (C=O), 162.72 (д, $J_{CF} = 245.5$ Гц), 165.50, 193.68 (N=C, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 426.1404. Вычислено: 426.1395. C₂₁H₂₀N₅O₂SF.

(E)-5-[(2-Оксо-2-фенилэтил)тио]-4-[(4-фторбензилиден)амино]-1,3-диэтил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10g)



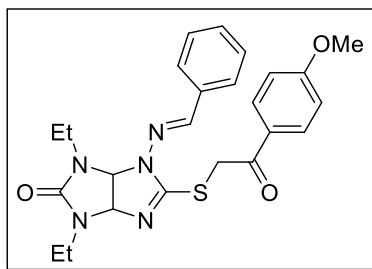
Выход 81 мг (72%), белый порошок, т.пл. 164–166 °С. ИК (KBr): ν 3069 (CH_{Ar}), 2978, 2939, 2907 (CH_{Alk}), 1699, 1579 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.93–1.05 (м, 6H, 2Me), 3.02–3.15 (м, 1H, NCH₂), 3.16–3.29 (м, 2H, NCH₂), 3.42–3.57 (м, 1H, NCH₂), 4.64–4.80 (м, 2H, SCH₂), 5.61 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 5.98 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 7.32 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.56 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ar), 7.68 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.72–7.82 (м, 2H, Ar), 7.98 (с, 1H, N=CH), 8.03 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.15 (Me), 13.88 (Me), 36.16, 37.67, 37.92 (NCH₂, SCH₂), 70.92 (CH), 78.61 (CH), 115.93 (д, $J_{CF} = 23.0$ Гц), 128.22, 128.54 (д, $J_{CF} = 8.7$ Гц), 128.66, 130.88, 133.41, 135.89, 136.92 (Ar, N=CH), 156.92 (C=O), 162.76 (д, $J_{CF} = 245.0$ Гц), 165.11, 193.67 (N=C, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 454.1717. Вычислено: 454.1708. C₂₃H₂₄N₅O₂SF.

(E)-4-(Бензилиденамино)-1,3-диметил-5-{[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]тио}-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10h)



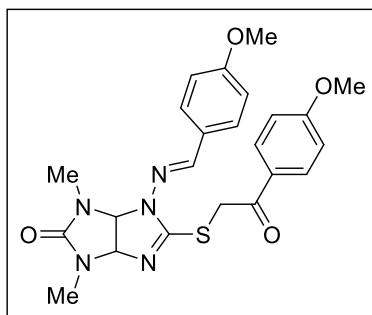
Выход 90 мг (83%), белый порошок, т.пл. 157–159 °С. ИК (KBr): ν 3056, 3032 (CH_{Ar}), 2958, 2932 (CH_{Alk}), 1706, 1677, 1600, 1572 (C=O, C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (с, 3H, NMe), 2.93 (с, 3H, NMe), 3.87 (с, 3H, OMe), 4.61–4.76 (м, 2H, SCH₂), 5.55 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 5.96 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 7.08 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.37–7.51 (м, 3H, Ph), 7.66–7.76 (м, 2H, Ph), 8.03 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 8.13 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.07 (NMe), 30.53 (NMe), 37.76 (SCH₂), 55.52 (OMe), 72.34 (CH), 79.74 (CH), 113.90, 126.46, 128.63, 128.74, 129.43, 130.61, 134.34, 138.39 (Ar, N=CH), 157.50 (C=O), 163.36, 165.53 (Ar, N=C), 191.96 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 438.1587. Вычислено: 438.1594. C₂₂H₂₃N₅O₃S.

(E)-4-(Бензилиденамино)-5-{[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]тио}-1,3-диэтил-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10i)



Выход 73 мг (63%), белый порошок, т.пл. 166–168 °С. ИК (KBr): ν 3055, 3014 (CH_{Ar}), 2975, 2933, 2874, 2838 (CH_{Alk}), 1702 (C=O), 1676 (C=O), 1600, 1580 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.88–1.14 (м, 6H, 2Me), 3.05–3.28 (м, 3H, NCH_2), 3.42–3.56 (м, 1H, NCH_2), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.57–4.74 (м, 2H, SCH_2), 5.62 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 6.00 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 7.07 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.38–7.51 (м, 3H, Ph), 7.70 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph), 7.92–8.08 (м, 3H, Ar, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.14 (Me), 13.80 (Me), 36.16 (NCH_2), 37.62 (NCH_2 , SCH_2), 55.50 (OMe), 70.76 (CH), 78.59 (CH), 113.86, 126.40, 128.37, 128.77, 129.44, 130.56, 134.24, 137.90 (Ar, N=CH), 156.90 (C=O), 163.32, 165.13 (Ar, N=C), 191.91 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466.1902. Вычислено: 466.1907. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$.

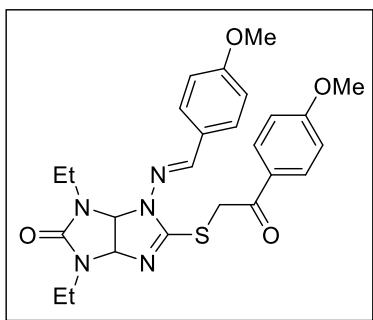
(E)-1,3-Диметил-4-[(4-метоксибензилиден)амино]-5-{[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]тио}-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10j)



Выход 78 мг (67%), светло-бежевый порошок, т.пл. 171–173 °С. ИК (KBr): ν 3053 (CH_{Ar}), 2956, 2924 (CH_{Alk}), 1702, 1686, 1603, 1572 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.71 (с, 3H, NMe), 2.91 (с, 3H, NMe), 3.81 (с, 3H, OMe), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.59–4.75 (м, 2H, SCH_2), 5.53 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 5.92 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 6.99–7.12 (м, 4H, Ar), 7.66 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 8.02 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.08 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.10 (NMe), 30.54 (NMe), 37.77 (SCH_2), 55.25 (OMe), 55.55 (OMe), 72.41 (CH), 79.68 (CH), 113.93, 114.32, 126.94, 128.07, 128.65, 130.65, 138.64 (Ar, N=CH), 157.56 (C=O), 160.43, 163.38, 165.75 (Ar, N=C), 192.03 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468.1682. Вычислено: 468.1700. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$.

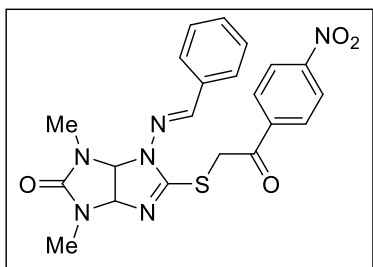
(E)-4-[(4-Метоксибензилиден)амино]-5-{[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]тио}-1,3-диэтил-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10k)

Выход 100 мг (81%), кремово-белый порошок, т.пл. 163–165 °С. ИК (KBr): ν 3076, 3031 (CH_{Ar}), 2975, 2933 (CH_{Alk}), 1704, 1676, 1603, 1580 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.94–1.07 (м, 6H, 2Me), 3.05–3.29 (м, 3H, NCH_2), 3.41–3.55 (м, 1H,



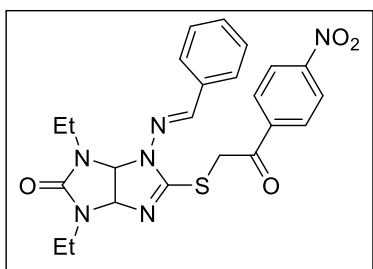
NCH₂), 3.81 (с, 3H, OMe), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.56–4.73 (м, 2H, SCH₂), 5.61 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 5.97 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 6.98–7.12 (м, 4H, Ar), 7.65 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.93 (с, 1H, N=CH), 8.01 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.19 (Me), 13.84 (Me), 36.16, 37.62 (NCH₂, SCH₂), 55.24 (OMe), 55.53 (OMe), 70.89 (CH), 78.55 (CH), 113.88, 114.36, 126.84, 127.99, 128.69, 130.62, 138.12 (Ar, N=CH), 156.97 (C=O), 160.44, 163.34, 165.28 (Ar, N=C), 192.00 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 496.2026. Вычислено: 496.2013. C₂₅H₂₉N₅O₄S.

(E)-4-(Бензилиденамино)-1,3-диметил-5-([2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил]тио)-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10l)



Выход 60 мг (53%), бледно-желтый порошок, т.пл. 162–164 °С. ИК (КВr): ν 3079, 3054, 3027, 3009 (CH_{Ar}), 2968, 2937, 2904 (CH_{Alk}), 1709, 1691, 1570 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.66 (с, 3H, NMe), 2.93 (с, 3H, NMe), 4.77 (с, 2H, SCH₂), 5.51 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 5.96 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 7.37–7.52 (м, 3H, Ph), 7.72 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H, Ph), 8.13 (с, 1H, N=CH), 8.26 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.38 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.09 (NMe), 30.60 (NMe), 38.34 (SCH₂), 72.39 (CH), 79.30 (CH), 123.77, 126.60, 128.80, 129.64, 134.15, 139.44, 140.70, 149.97 (Ar, N=CH), 157.46 (C=O), 165.81, 193.19 (N=C, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 453.1339. Вычислено: 453.1340. C₂₁H₂₀N₆O₄S.

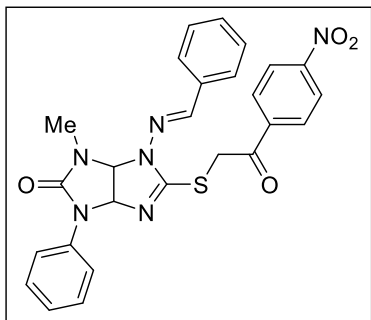
(E)-4-(Бензилиденамино)-5-([2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил]тио)-1,3-диэтил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10m)



Выход 71 мг (59%), белый порошок, т.пл. 165–167 °С. ИК (КВr): ν 3078, 3051, 3029 (CH_{Ar}), 2976, 2938, 2910 (CH_{Alk}), 1700, 1601, 1569 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 1.00 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 2.96–3.10 (м, 1H, NCH₂), 3.13–3.27 (м, 2H, NCH₂), 3.41–3.56 (м, 1H, NCH₂), 4.74 (с, 2H, SCH₂), 5.58 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 6.00 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.37–7.52 (м, 3H, Ph), 7.65–7.74 (м, 2H, Ph), 7.97 (с, 1H, N=CH), 8.25 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 8.37 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.07 (Me), 13.85 (Me), 36.16 (NCH₂), 37.69 (NCH₂), 38.01 (SCH₂), 70.85 (CH), 78.56

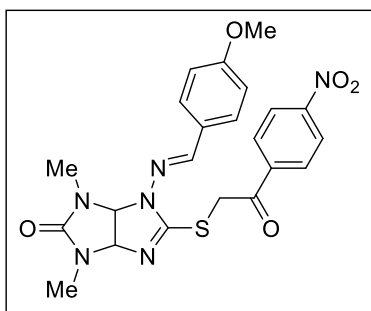
(CH), 123.73, 126.47, 128.85, 129.57, 129.63, 134.19, 138.18, 140.83, 149.94 (Ar, N=CH), 156.92 (C=O), 165.01, 193.35 (N=C, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 481.1653. Вычислено: 481.1653. C₂₃H₂₄N₆O₄S.

(E)-4-(Бензилиденамино)-3-метил-5-{{2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил}тио}-1-фенил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10n)



Выход 77 мг (60%), белый порошок, т.пл. 198–200 °С. ИК (KBr): ν 3062, 3025 (CH_{Ar}), 2956, 2913 (CH_{Alk}), 1696, 1602, 1572 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.01 (с, 3H, NMe), 4.69 (с, 2H, SCH₂), 6.05 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 6.12 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 6.97 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H, Ph), 7.06–7.19 (м, 2H, Ph), 7.39–7.59 (м, 5H, Ph), 7.74 (д, *J* = 6.9 Гц, 2H, Ph), 8.13 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 8.18–8.33 (м, 3H, Ar, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 30.18 (NMe), 37.39 (SCH₂), 71.32 (CH), 78.86 (CH), 118.61, 122.59, 123.40, 126.47, 128.09, 128.63, 129.30, 129.49, 134.09, 138.67, 139.21, 141.00, 149.69 (Ar, N=CH), 159.62 (C=O), 165.86 (N=C), 193.54 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M + H]⁺ 515.1496. Вычислено: 515.1496. C₂₆H₂₂N₆O₄S.

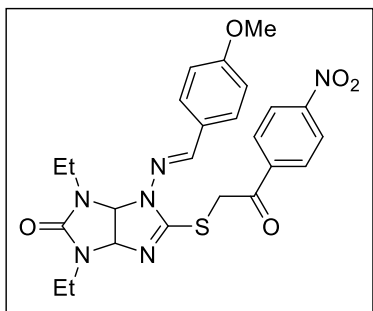
(E)-1,3-Диметил-4-[(4-метоксибензилиден)амино]-5-{{2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил}тио}-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10o)



Выход 72 мг (60%), светло-желтый порошок, т.пл. 171–173 °С. ИК (KBr): ν 3076, 3051, 3010 (CH_{Ar}), 2969, 2936, 2906 (CH_{Alk}), 1711, 1691, 1610, 1576 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.66 (с, 3H, NMe), 2.91 (с, 3H, NMe), 3.81 (с, 3H, OMe), 4.75 (с, 2H, SCH₂), 5.49 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, CH), 5.92 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, CH), 7.04 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.66 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.08 (с, 1H, N=CH), 8.26 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, Ar), 8.37 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.06 (NMe), 30.54 (NMe), 38.15 (SCH₂), 55.26 (OMe), 72.46 (CH), 79.71 (CH), 114.33, 123.78, 126.88, 128.08, 129.64, 138.78, 140.82, 149.94 (Ar, N=CH), 157.52 (C=O), 160.46, 165.56 (Ar, N=C), 193.44 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M + H]⁺ 483.1451. Вычислено: 483.1445. C₂₂H₂₂N₆O₅S.

(E)-4-[(4-Метоксибензилиден)амино]-5-{{2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил}тио}-1,3-диэтил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10p)

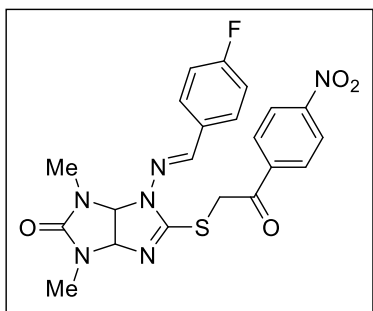
Выход 78 мг (61%), светло-желтый порошок, т.пл. 152–154 °С. ИК (KBr): ν 3073, 3047 (CH_{Ar}), 2976, 2934 (CH_{Alk}), 1692, 1605, 1582 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ ,



м. д. (J , Гц): 0.92 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 1.00 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, Me), 2.95–3.10 (м, 1H, NCH₂), 3.14–3.28 (м, 2H, NCH₂), 3.41–3.55 (м, 1H, NCH₂), 3.81 (с, 3H, OMe), 4.73 (с, 2H, SCH₂), 5.57 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 5.97 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.04 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.65 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.93 (с, 1H, N=CH), 8.25 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.37 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar). Спектр

ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.07 (Me), 13.85 (Me), 36.14 (NCH₂), 37.66 (NCH₂), 37.98 (SCH₂), 55.27 (OMe), 70.95 (CH), 78.50 (CH), 114.39, 123.74, 126.77, 128.03, 129.64, 138.35, 140.85, 149.92 (Ar, N=CH), 156.96 (C=O), 160.49, 165.12 (Ar, N=C), 193.41 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M + H]⁺ 511.1775. Вычислено: 511.1758. C₂₄H₂₆N₆O₅S.

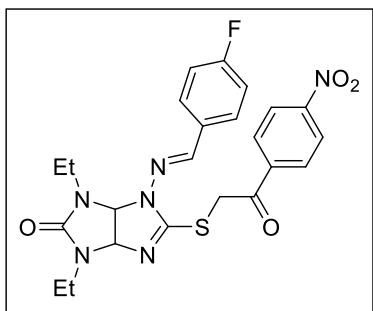
(E)-1,3-Диметил-5-[[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил]тио]-4-[(4-фторбензилиден)амино]-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (10q)



Выход 66 мг (56%), светло-бежевый порошок, т.пл. 169–171 °С. ИК (KBr): ν 3076, 3052, 3010 (CH_{Ar}), 2970, 2938, 2904 (CH_{Alk}), 1710, 1691, 1603, 1573 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.66 (с, 3H, NMe), 2.92 (с, 3H, NMe), 4.77 (с, 2H, SCH₂), 5.51 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, CH), 5.93 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 7.32 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.71–7.82 (м, 2H, Ar), 8.13 (с, 1H, N=CH), 8.26 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 8.38

(д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.07 (NMe), 30.53 (NMe), 38.23 (SCH₂), 72.40 (CH), 79.77 (CH), 115.91 (д, $J_{CF} = 22.0$ Гц), 123.80, 128.62 (д, $J_{CF} = 8.4$ Гц), 129.66, 130.94 (д, $J_{CF} = 2.9$ Гц), 137.60, 140.80, 149.97 (Ar, N=CH), 157.49 (C=O), 162.78 (д, $J_{CF} = 245.6$ Гц) (Ar), 165.42 (N=C), 193.38 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M + H]⁺ 471.1247. Вычислено: 471.1245. C₂₁H₁₉N₆O₄SF.

(E)-5-[[2-(4-Нитрофенил)-2-оксоэтил]тио]-4-[(4-фторбензилиден)амино]-1,3-диэтил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (10r)

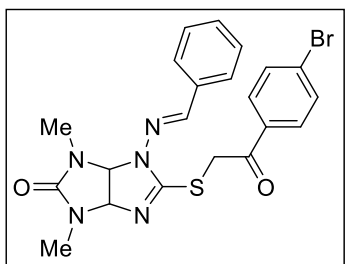


Выход 70 мг (56%), светло-желтый порошок, т.пл. 180–182 °С. ИК (KBr): ν 3075, 3050, 3030 (CH_{Ar}), 2975, 2938, 2907 (CH_{Alk}), 1700, 1601, 1570 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, Me), 1.00 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, Me), 2.97–3.10 (м, 1H, NCH₂), 3.14–3.30 (м, 2H, NCH₂), 3.41–3.56 (м, 1H, NCH₂), 4.75 (с, 2H, SCH₂), 5.59 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 5.97 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.32 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.71–7.82 (м, 2H,

= 7.9 Гц, 1H, CH), 5.97 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.32 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.71–7.82 (м, 2H,

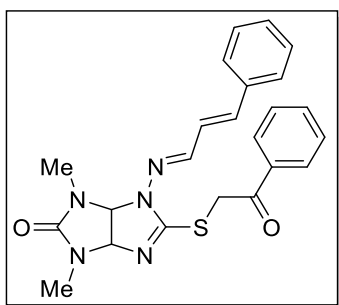
Ar), 7.98 (с, 1H, N=CH), 8.26 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 8.37 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.09 (Me), 13.89 (Me), 36.17 (NCH₂), 37.69 (NCH₂), 38.05 (SCH₂), 70.95 (CH), 78.60 (CH), 115.96 (д, $J_{CF} = 22.0$ Гц), 123.76, 128.57 (д, $J_{CF} = 8.5$ Гц), 129.65, 130.83 (д, $J_{CF} = 2.8$ Гц), 137.10, 140.81, 149.94 (Ar, N=CH), 156.92 (C=O), 162.79 (д, $J_{CF} = 245.5$ Гц) (Ar), 164.99 (N=C), 193.34 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M + H]⁺ 499.1551. Вычислено: 499.1558. C₂₃H₂₃N₆O₄SF.

(E)-4-(Бензилиденамино)-5-{[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]тио}-1,3-диметил-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10s)



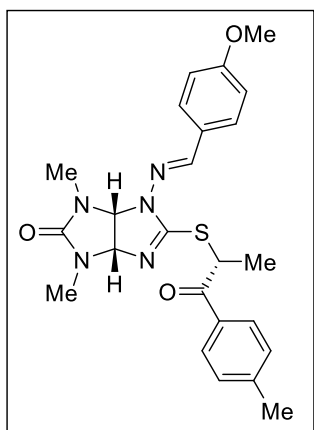
Выход 67 мг (55%), бежевый порошок, т.пл. 162–164 °С. ИК (KBr): ν 3062, 3030 (CH_{Ar}), 2907 (CH_{Alk}), 1704, 1689, 1583, 1568 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.69 (с, 3H, NMe), 2.94 (с, 3H, NMe), 4.64–4.79 (м, 2H, SCH₂), 5.53 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 5.96 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 7.37–7.52 (м, 3H, Ph), 7.66–7.75 (м, 2H, Ph), 7.79 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.98 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 8.13 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.11 (NMe), 30.63 (NMe), 37.95 (SCH₂), 72.35 (CH), 79.79 (CH), 126.57, 127.61, 128.86, 129.60, 130.31, 131.84, 134.36, 138.64, 156.17 (Ar, N=CH), 157.61 (C=O), 165.56, 193.21 (N=C, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M + H]⁺ 486.0586. Вычислено: 486.0594. C₂₁H₂₀N₅O₂S⁷⁹Br.

1,3-Диметил-5-[(2-оксо-2-фенилэтил)тио]-4-[[((E,E)-3-фенилаллилиден)амино]-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (10t)



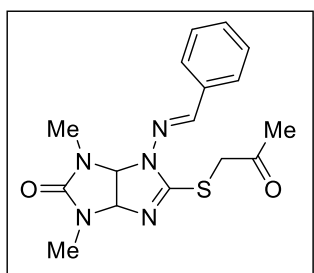
Выход 57 мг (53%), бежевый порошок, т.пл. 176–178 °С. ИК (KBr): ν 3058, 3034 (CH_{Ar}), 2963, 2915 (CH_{Alk}), 1697, 1686, 1586, 1566 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.67 (с, 3H, NMe), 2.90 (с, 3H, NMe), 4.67 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H, SCH₂), 4.74 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H, SCH₂), 5.49 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 5.90 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 6.98 (дд, $J = 16.0, 8.3$ Гц, 1H, -CH=), 7.09 (д, $J = 16.0$ Гц, 1H, CH-Ph), 7.28–7.42 (м, 3H, Ph), 7.52–7.70 (м, 5H, Ph), 7.96 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, N=CH), 7.99–8.06 (м, 2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.02 (NMe), 30.63 (NMe), 38.67 (SCH₂), 72.29 (CH), 79.57 (CH), 125.30, 126.92, 128.23, 128.61, 128.70, 128.81, 133.44, 135.92, 137.86, 141.41 (Ar, -CH=, N=CH), 157.53 (C=O), 165.10, 193.75 (C=N, C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M + H]⁺ 434.1639. Вычислено: 434.1645. C₂₃H₂₃N₅O₂S.

(3aR*,6aS*)-1,3-Диметил-4-[(E)-4-метоксибензилиден)амино]-5-[[*(R*)*-1-оксо-1-(*n*-толил)пропан-2-ил]тио]-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (10u)



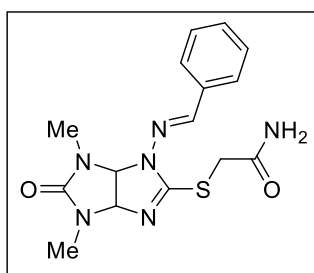
Выход 77 мг (66%), белый порошок, т.пл. 172–174 °С. ИК (KBr): ν 3064, 3044 (CH_{Ar}), 2961, 2931, 2916 (CH_{Alk}), 1723, 1675, 1606, 1565 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.53 (д, *J* = 6.9 Гц, 3H, Me), 2.38 (с, 3H, Me), 2.67 (с, 3H, NMe), 2.88 (с, 3H, NMe), 3.79 (с, 3H, OMe), 5.49–5.64 (м, 2H, CH, SCH), 5.92 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 7.00 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.32 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, Ar), 7.61 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.96 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H, Ar), 8.04 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 17.63 (Me), 21.14 (Me), 27.91 (NMe), 30.58 (NMe), 43.18 (SCH), 55.24 (OMe), 72.45 (CH), 79.67 (CH), 114.29, 126.82, 128.08, 128.50, 129.23, 132.30, 138.84, 144.03 (Ar, N=CH), 157.49 (C=O), 160.45, 165.05 (Ar, N=C), 197.03 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M + H]⁺ 466.1898. Вычислено: 466.1907. C₂₄H₂₇N₅O₃S.

(E)-4-(Бензилиденамино)-1,3-диметил-5-[(2-оксопропил)тио]-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (10v)



Выход 62 мг (72%), бледно-желтый порошок, т.пл. 159–161 °С. ИК (KBr): ν 3081, 3064, 3034 (CH_{Ar}), 2950, 2920 (CH_{Alk}), 1732, 1707, 1582 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.24 (с, 3H, Me), 2.78 (с, 3H, NMe), 2.92 (с, 3H, NMe), 3.99–4.11 (м, 2H, SCH₂), 5.55 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 5.94 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 7.26–7.49 (м, 3H, Ph), 7.67–7.73 (м, 2H, Ph), 8.11 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.17 (Me), 29.02 (NMe), 30.56 (NMe), 40.81 (SCH₂), 72.20 (CH), 79.81 (CH), 126.50, 128.80, 129.50, 134.36, 138.48 (Ar, N=CH), 157.54 (C=O), 165.63 (N=C), 202.19 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 346.1334. Вычислено: 346.1332. C₁₆H₁₉N₅O₂S.

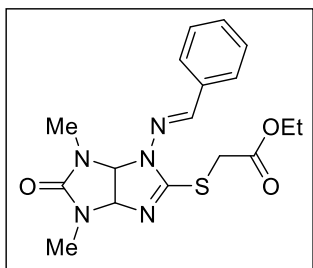
(E)-2-[[1-(Бензилиденамино)-4,6-диметил-5-оксо-1,3a,4,5,6,6a-гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2-ил]тио]ацетамид (10w)



Выход 73 мг (84%), белый порошок, т.пл. 195–197 °С. ИК (KBr): ν 3393, 3208 (NH₂), 3080, 3059, 3027 (CH_{Ar}), 2930, 2913 (CH_{Alk}), 1680, 1579, 1567 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.81 (с, 3H, NMe), 2.92 (с, 3H, NMe), 3.72–3.85 (м, 2H, SCH₂), 5.59 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 5.95 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH),

7.19 (уш.с, 1H, NH₂), 7.36–7.50 (м, 3H, Ph), 7.60 (уш.с, 1H, NH₂), 7.66–7.74 (м, 2H, Ph), 8.11 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 28.28 (NMe), 30.52 (NMe), 34.46 (SCH₂), 72.06 (CH), 79.93 (CH), 126.47, 128.75, 129.44, 134.38, 138.31 (Ar, N=CH), 157.57 (C=O), 165.90 (N=C), 168.97 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 347.1271. Вычислено: 347.1285. C₁₅H₁₈N₆O₂S.

Этил (*E*)-2-[[1-(бензилиденамино)-4,6-диметил-5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2-ил]тио]ацетат (10х)

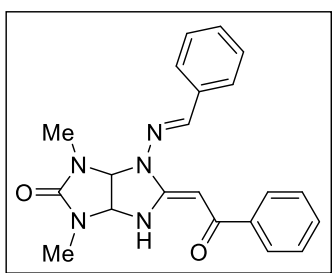


Выход 84 мг (89%), бледно-желтый порошок, т.пл. 142–144 °С. ИК (KBr): ν 3080, 3061, 3030 (CH_{Ar}), 2982, 2958, 2932 (CH_{Alk}), 1738, 1711, 1580 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.19 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, Me), 2.78 (с, 3H, NMe), 2.92 (с, 3H, NMe), 3.88–4.01 (м, 2H, SCH₂), 4.07–4.16 (м, 2H, OCH₂), 5.57 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 5.96 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 7.39–7.49 (м, 3H, Ph), 7.65–7.74 (м, 2H, Ph), 8.12 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 14.01 (Me), 28.13, 30.55 (NMe), 32.49, 61.02 (OCH₂, SCH₂), 72.31 (CH), 79.87 (CH), 126.52, 128.82, 129.54, 134.32, 138.56 (Ar, N=CH), 157.54 (C=O), 165.39 (N=C), 168.39 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 376.1440. Вычислено: 376.1438. C₁₇H₂₁N₅O₃S.

4.9 Синтез 1,3-дизамещенных 5-(2-оксо-2-арилэтилиден)гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-онов 11а-л

Двухстадийная методика для 11а-ф. К соответствующему S-алкилированному тиогликольбурилу **10** (0.25 ммоль) в 10 мл MeCN при кипячении добавляли DIPEA (3 экв., 0.75 ммоль). Реакционную массу продолжали перемешивать при кипячении в течение 48 (для **11а-д,ф**) или 72 (для **11е**) часов. После завершения реакции упаривали MeCN на роторном испарителе. Остаток промывали водой, а затем перекристаллизовывали из EtOH или очищали колоночной хроматографией (элюент CHCl₃/ацетон).

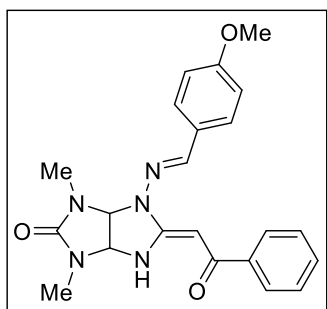
(*E*)-4-((*E*)-Бензилиденамино)-1,3-диметил-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (11а)



Продукт очищали колоночной хроматографией (*R_f* = 0.20, система CHCl₃/ацетон=1:1). Выход 49 мг (50%), бежевый порошок, т.пл. 198–200 °С. ИК (KBr): ν 3280 (NH), 3065, 3023 (CH_{Ar}), 2876 (CH_{Alk}), 1720 (C=O), 1600, 1537 (C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.86 (с, 3H, NMe), 2.99

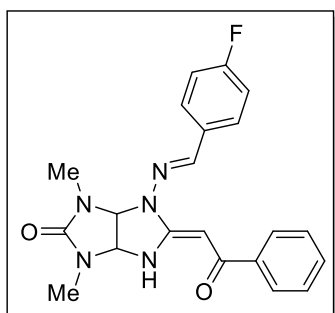
(с, 3H, NMe), 5.64 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 6.05 (с, 1H, C=CH), 6.20 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.43–7.54 (м, 6H, Ph), 7.81–7.92 (м, 4H, Ph), 8.38 (с, 1H, N=CH), 10.33 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.22 (NMe), 30.97 (NMe), 69.88 (CH), 70.07 (CH), 73.67 (C=CH), 126.57, 126.99, 128.25, 128.87, 129.93, 130.44, 134.17, 140.35, 141.48 (Ar, N=CH), 157.68 (C=O), 159.49 (C-NH), 185.11 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.1759. Вычислено: 376.1768. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$.

(E)-1,3-Диметил-4-[(E)-4-метоксибензилиден)амино]-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (11b)



Продукт перекристаллизовывали из EtOH. Выход 41 мг (40%), бежевый порошок, т.пл. 216–218 °С. ИК (KBr): ν 3301 (NH), 3081, 3052, 3020 (CH_{Ar}), 2953, 2936, 2908 (CH_{Alk}), 1729 (C=O), 1613, 1579 (C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.85 (с, 3H, NMe), 2.97 (с, 3H, NMe), 3.82 (с, 3H, OMe), 5.62 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 6.01 (с, 1H, C=CH), 6.17 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 7.05 (д, $J = 8.4$ Гц, Ar), 7.42–7.52 (м, 3H, Ph), 7.79 (д, $J = 8.4$ Гц, Ar), 7.85–7.93 (м, 2H, Ph), 8.33 (с, 1H, N=CH), 10.28 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.21 (NMe), 30.95 (NMe), 55.28 (OMe), 69.98 (CH), 70.04 (CH), 73.61 (C=CH), 114.39, 126.54, 126.75, 128.23, 128.62, 130.38, 140.43, 141.82 (Ar, N=CH), 157.70 (C=O), 159.56, 160.78 (Ar, C-NH), 184.95 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.1883. Вычислено: 406.1874. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$.

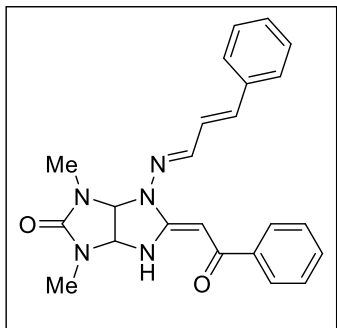
(E)-1,3-Диметил-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4-[(E)-4-фторбензилиден)амино]гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (11c)



Продукт очищали колоночной хроматографией ($R_f = 0.56$, система $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ацетон}=1:1$). Выход 45 мг (46%), бежевый порошок, т.пл. 207–209 °С. ИК (KBr): ν 3252 (NH), 3056 (CH_{Ar}), 2926 (CH_{Alk}), 1716 (C=O), 1616, 1580 (C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.85 (с, 3H, NMe), 2.98 (с, 3H, NMe), 5.63 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 6.04 (с, 1H, C=CH), 6.16 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.33 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.41–7.51 (м, 3H, Ar), 7.84–7.96 (м, 4H, Ar), 8.38 (с, 1H, N=CH), 10.33 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.23 (NMe), 30.95 (NMe), 69.95 (CH), 70.09 (CH), 73.70 (C=CH), 115.96 (д, $J_{\text{CF}} = 21.9$ Гц), 126.59, 128.25, 129.19 (д, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Гц), 130.47, 130.82 (д, $J_{\text{CF}} = 2.6$ Гц), 140.33, 140.41 (Ar, N=CH), 157.68

(C=O), 159.51 (C-NH), 163.03 (д, $J_{CF} = 245.8$ Гц, Ar), 185.15 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 394.1668. Вычислено: 394.1674. C₂₁H₂₀N₅O₂F.

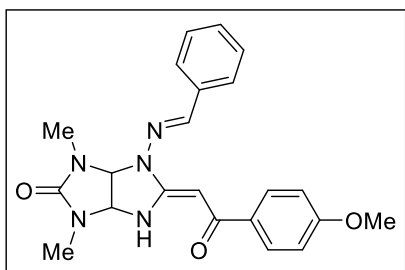
(E)-1,3-Диметил-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4-(((1E,2E)-3-фенилаллилиден)амино)гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (11d)



Продукт перекристаллизовывали из EtOH. Выход 54 мг (54%), белый порошок, т.пл. 238–240 °С. ИК (KBr): ν 3232 (NH), 3099, 3067, 3026, 3002 (CH_{Ar}), 2939, 2878 (CH_{Alk}), 1725 (C=O), 1610, 1519 (C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.87 (с, 3H, NMe), 2.98 (с, 3H, NMe), 5.63 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 5.95 (с, 1H, C=CH), 6.15 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 7.10–7.22 (м, 2H), 7.30–7.53 (м, 6H), 7.66 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.81–7.90 (м, 2H), 8.22

(д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 10.26 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.20 (NMe), 31.04 (NMe), 69.90 (CH), 70.02 (CH), 73.68 (C=CH), 125.50, 126.46, 127.03, 128.20, 128.83, 130.42, 135.85, 138.75, 140.41, 144.11 (Ar, N=CH, CH=CH), 157.68 (C=O), 159.13 (C-NH), 185.01 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 402.1931. Вычислено: 402.1925. C₂₃H₂₃N₅O₂.

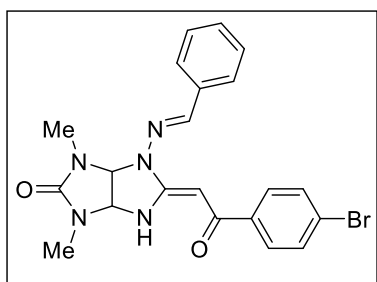
(E)-4-((E)-Бензилиденамино)-1,3-диметил-5-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтилиден]гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (11e)



Продукт очищали колоночной хроматографией ($R_f = 0.23$, система CHCl₃/ацетон=1:1). Выход 37 мг (37%), бледно-желтый порошок, т.пл. 203–205 °С. ИК (KBr): ν 3276 (NH), 3070 (CH_{Ar}), 2935, 2890 (CH_{Alk}), 1715 (C=O), 1567, 1535 (C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.85 (с, 3H, NMe), 2.98 (с, 3H, NMe), 3.81 (с, 3H, OMe), 5.62

(д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 6.01 (с, 1H, C=CH), 6.18 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.00 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.45–7.53 (м, 3H, Ar), 7.79–7.92 (м, 4H, Ar), 8.36 (с, 1H, N=CH), 10.27 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.17 (NMe), 30.93 (NMe), 55.22 (OMe), 69.82 (CH), 69.99 (CH), 73.15 (C=CH), 113.46, 126.96, 128.44, 128.87, 129.89, 132.87, 134.25, 141.18 (Ar, N=CH), 157.67 (C=O), 159.19, 161.20 (Ar, C-NH), 184.47 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 406.1880. Вычислено: 406.1874. C₂₂H₂₃N₅O₃.

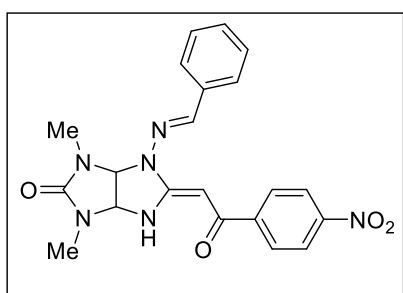
(E)-4-((E)-Бензилиденамино)-5-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилиден]-1,3-диметилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (11f)



Продукт перекристаллизовывали из EtOH. Выход 50 мг (44%), бежевый порошок, т.пл. 225–227 °С. ИК (KBr): ν 3246 (NH), 3067, 3025 (CH_{Ar}), 2987, 2925 (CH_{Alk}), 1703 (C=O), 1600, 1547 (C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.85 (с, 3H, NMe), 2.98 (с, 3H, NMe), 5.63 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 6.02 (с, 1H, C=CH), 6.21 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, CH), 7.44–7.53 (м, 3H, Ph), 7.65 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.81–7.88 (м, 4H, Ar), 8.38 (с, 1H, N=CH), 10.32 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.26 (NMe), 31.01 (NMe), 69.93 (CH), 70.12 (CH), 73.58 (C=CH), 124.09, 127.06, 128.74, 128.87, 130.01, 131.24, 134.12, 139.40, 141.75 (Ar, N=CH), 157.69 (C=O), 159.65 (C-NH), 183.67 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 454.0879. Вычислено: 454.0873. C₂₁H₂₀N₅O₂⁷⁹Br.

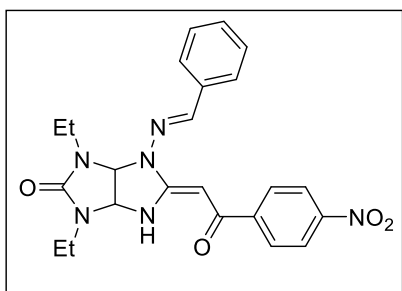
Одностадийная методика для **11g-1**. К тиогликольурилу **5** (0.25 ммоль) и K₂CO₃ (2 экв., 0.5 ммоль) в 10 мл MeCN при кипячении порционно добавляли *p*-нитрофенацилбромид **9c** (2 экв., 0.5 ммоль). Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 4 часов. После завершения реакции отфильтровывали неорганический осадок и упаривали фильтрат на роторном испарителе. Остаток промывали MeOH и отфильтровывали образующийся осадок.

(E)-4-((E)-Бензилиде)амино)-1,3-диметил-5-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден]гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (11g)



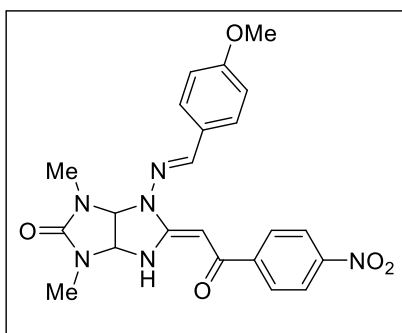
Выход 53 мг (50%), оранжевый порошок, т.пл. 226–228 °С. ИК (KBr): ν 3311 (NH), 3070 (CH_{Ar}), 2929, 2879 (CH_{Alk}), 1703 (C=O), 1597, 1542 (C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.87 (с, 3H, NMe), 3.00 (с, 3H, NMe), 5.67 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 6.10 (с, 1H, C=CH), 6.25 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, CH), 7.42–7.56 (м, 3H, Ph-3-5), 7.83–7.91 (м, 2H, Ph-2,6), 8.13 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.30 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.42 (с, 1H, N=CH), 10.39 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.32 (NMe), 31.07 (NMe), 70.04 (CH), 70.26 (CH), 74.60 (C=CH), 123.55, 127.13, 127.89, 128.87, 130.10, 134.03, 142.21, 145.96, 148.39 (Ar, N=CH), 157.69 (C=O), 159.94 (C-NH), 182.45 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 421.1612. Вычислено: 421.1619. C₂₁H₂₀N₆O₄.

(E)-4-((E)-Бензилиденамино)-5-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден]-1,3-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (11h)



Выход 58 мг (52%), желтый порошок, т.пл. 208–210 °С. ИК (KBr): ν 3261 (NH), 3073, 3047, 3026 (CH_{Ar}), 2980, 2949 (CH_{Alk}), 1701 (C=O), 1596, 1514 (C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.02 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, Me), 1.14 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, Me), 3.34–3.60 (м, 4H, 2CH₂), 5.77 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 6.09 (с, 1H, C=CH), 6.30 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH), 7.42–7.56 (м, 3H, Ph), 7.80–7.89 (м, 2H, Ph), 8.13 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 8.23–8.37 (м, 3H, Ar, N=CH), 10.42 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.41 (Me), 13.91 (Me), 35.98 (NCH₂), 38.21 (NCH₂), 68.79 (CH), 68.84 (CH), 74.58 (C=CH), 123.52, 127.09, 127.90, 128.93, 130.20, 133.87, 142.22, 145.90, 148.39 (Ar, N=CH), 157.02 (C=O), 159.79 (C-NH), 182.51 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 449.1927. Вычислено: 449.1932. C₂₃H₂₄N₆O₄.

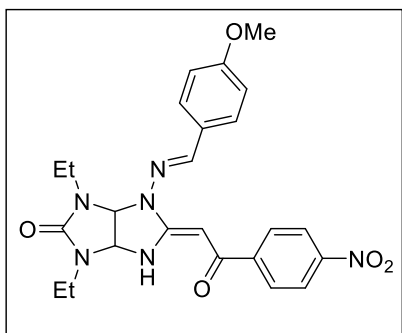
(E)-1,3-Диметил-4-(((E)-4-метоксибензилиден)амино)-5-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден]гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (11i)



Выход 69 мг (61%), светло-коричневый порошок, т.пл. 250–252 °С. ИК (KBr): ν 3234 (NH), 3078, 3045 (CH_{Ar}), 2996, 2935 (CH_{Alk}), 1702 (C=O), 1600, 1533 (C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.87 (с, 3H, NMe), 2.98 (с, 3H, NMe), 3.83 (с, 3H, OMe), 5.65 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 6.06 (с, 1H, C=CH), 6.22 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, CH), 7.06 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.81 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.12 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, Ar), 8.30 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.37 (с, 1H, N=CH), 10.34 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.27 (NMe), 31.02 (NMe), 55.29 (OMe), 70.09 (CH), 70.17 (CH), 74.51 (C=CH), 114.34, 123.49, 126.57, 127.82, 128.76, 142.55, 146.03, 148.31 (Ar, N=CH), 157.68 (C=O), 159.91, 160.87 (Ar, C-NH), 182.21 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 451.1708. Вычислено: 451.1763. C₂₂H₂₂N₆O₅.

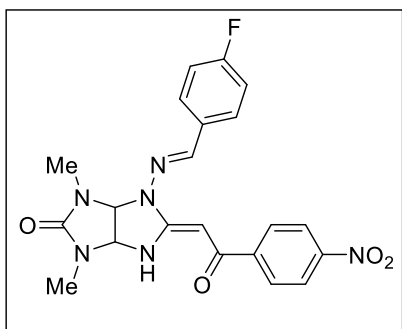
(E)-4-(((E)-4-Метоксибензилиден)амино)-5-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден]-1,3-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (11j)

Выход 48 мг (40%), желтый порошок, т.пл. 223–225 °С. ИК (KBr): ν 3259 (NH), 3105, 3074, 3047 (CH_{Ar}), 2972, 2934 (CH_{Alk}), 1705 (C=O), 1596, 1531 (C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.01 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, Me), 1.14 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, Me), 3.34–3.56



(м, 4H, 2NCH₂), 3.82 (с, 3H, OMe), 5.75 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 6.04 (с, 1H, C=CH), 6.28 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.06 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.80 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 8.11 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 8.20–8.38 (м, 3H, Ar, N=CH), 10.37 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.42 (Me), 13.91 (Me), 35.96 (NCH₂), 38.19 (NCH₂), 55.32 (OMe), 68.71 (CH), 68.93 (CH), 74.50 (C=CH), 114.44, 123.51, 126.44, 127.87, 128.77, 142.76, 146.01, 148.34 (Ar, N=CH), 157.05 (C=O), 159.79, 160.99 (Ar, C-NH), 182.26 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 479.2042. Вычислено: 479.2037. C₂₄H₂₆N₆O₅.

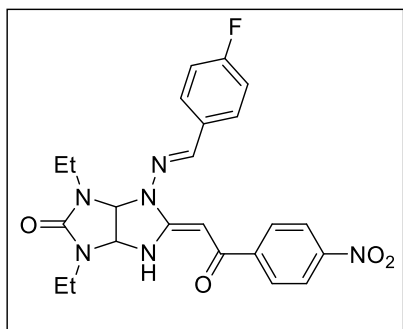
(E)-1,3-Диметил-5-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден]-4-(((E)-4-фторбензилиден)амино)гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (11k)



Выход 49 мг (45%), светло-коричневый порошок, т.пл. 234–236 °С. ИК (KBr): ν 3272 (NH), 3073, 3049, 3010 (CH_{Ar}), 2953, 2932 (CH_{Alk}), 1721 (C=O), 1592, 1533 (C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.86 (с, 3H, NMe), 2.98 (с, 3H, NMe), 5.65 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 6.07 (с, 1H, C=CH), 6.18 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 7.33 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.92 (дд, $J = 8.5, 5.7$ Гц, 2H, Ar), 8.12 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 8.29 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 8.39 (с, 1H, N=CH), 10.37 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.32 (NMe), 31.03 (NMe), 70.09 (CH), 70.26 (CH), 74.62 (C=CH), 115.93 (д, $J_{CF} = 22.0$ Гц), 123.52, 127.90, 129.34 (д, $J_{CF} = 8.5$ Гц), 130.66 (д, $J_{CF} = 2.7$ Гц), 141.11, 145.95, 148.39 (Ar, N=CH), 157.68 (C=O), 159.94 (C-NH), 163.13 (д, $J_{CF} = 246.5$ Гц, Ar), 182.48 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц), δ , м. д.: -111.21. Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 439.1512. Вычислено: 439.1525. C₂₁H₁₉N₆O₄F.

(E)-5-[2-(4-Нитрофенил)-2-оксоэтилиден]-4-(((E)-4-фторбензилиден)амино)-1,3-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (11l)

Выход 49 мг (42%), желтый порошок, т.пл. 248–250 °С. ИК (KBr): ν 3259 (NH), 3080, 3047 (CH_{Ar}), 2981, 2970, 2947, 2868 (CH_{Alk}), 1702 (C=O), 1599, 1531 (C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.01 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, Me), 1.14 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, Me), 3.32–3.60 (м, 4H, 2NCH₂), 5.76 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 6.08 (с, 1H, C=CH), 6.27 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H,

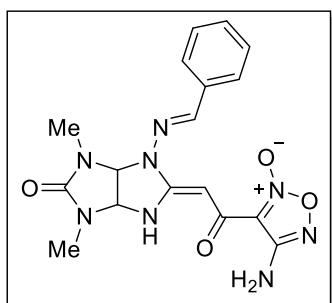


CH), 7.34 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.92 (дд, $J = 8.7, 5.6$ Гц, 2H, Ar), 8.13 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.22–8.35 (м, 3H, Ar, N=CH), 10.42 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.42 (Me), 13.95 (Me), 35.97 (NCH₂), 38.20 (NCH₂), 68.80 (CH), 68.93 (CH), 74.59 (C=CH), 116.01 (д, $J_{\text{CF}} = 22.0$ Гц), 123.50, 127.91, 129.31 (д, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Гц), 130.51 (д, $J_{\text{CF}} = 2.8$ Гц), 141.06, 145.89 (Ar, N=CH), 157.01 (C=O), 159.77 (C-NH), 163.18 (д, $J_{\text{CF}} = 246.7$ Гц, Ar), 182.50 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц), δ , м. д.: -111.04. Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 467.1832. Вычислено: 467.1838. C₂₃H₂₃N₆O₄F.

4.10 Синтез производных гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолов с 1,2,5-оксодиазольным фрагментом 13а-к

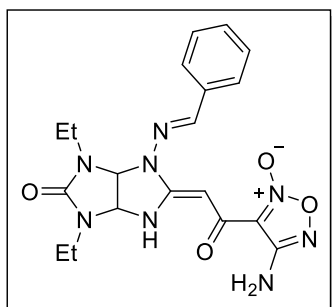
К тиогликольурилу **5** (0.25 ммоль) и NaHCO₃ (3 экв., 0.75 ммоль) в 10 мл MeCN при кипячении порционно добавляли соответствующий 1,2,5-оксадиазол **12а-с** (2 экв., 0.5 ммоль). Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 4 часов. После завершения реакции отфильтровывали неорганический осадок и упаривали фильтрат на роторном испарителе. Остаток промывали MeOH и отфильтровывали образующийся осадок (для соединений **13а-f, l-q**), либо очищали колоночной хроматографией (для соединений **13g-k**, элюент CH₂Cl₂/ацетон).

4-Амино-3-{(E)-2-[1-((E)-бензилиденамино)-4,6-диметил-5-оксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-илиден]ацетил}-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (**13а**)



Выход 64 мг (65%), коричневый порошок, т.пл. 202–204 °С. ИК (KBr): ν 3404 (NH₂), 3270 (NH), 3058 (CH_{Ar}), 2925, 2854 (CH_{Alk}), 1723 (C-C=O), 1615 (N-C=O), 1541 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.84 (с, 3H, NMe), 2.98 (с, 3H, NMe), 5.65 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 6.25 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, CH), 6.46 (с, 1H, C=CH), 6.65 (уш.с, 2H, NH₂), 7.43–7.57 (м, 3H, Ph), 7.73–7.84 (м, 2H, Ph), 8.42 (с, 1H, N=CH), 10.09 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.45 (NMe), 31.13 (NMe), 70.12 (CH), 70.60 (CH), 75.80 (C=CH), 107.24 (C-NH₂), 126.96, 128.98 (Ph-2,6, Ph-3,5), 130.35, 133.87, 143.00 (Ph-1, Ph-4, N=CH), 157.61, 157.67, 160.12 (C=N⁺, N-C=O, HN-C=), 171.75 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 399.1530. Вычислено: 399.1524. C₁₇H₁₈N₈O₄.

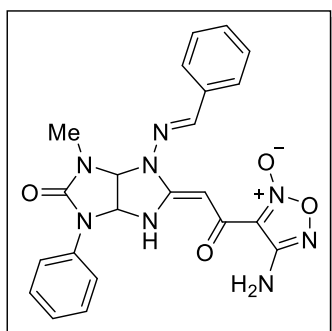
4-Амино-3-((*E*)-2-[1-((*E*)-бензилиденамино)-4,6-диэтил-5-оксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(*1H*)-илиден]ацетил}-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (13b)



Выход 45 мг (42%), желтоватый порошок, т.пл. 158–160 °С. ИК (KBr): ν 3430 (NH₂), 3312 (NH), 3063, 3024 (CH_{Ar}), 2959, 2931, 2873 (CH_{Alk}), 1727 (C-C=O), 1615 (N-C=O), 1519 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.00 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H, Me), 1.11 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, Me), 3.35–3.59 (м, 4H, 2NCH₂), 5.76 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH), 6.30 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, CH), 6.44 (с, 1H, C=CH), 6.65 (уш.с, 2H, NH₂), 7.44–7.57 (м, 3H, Ph), 7.77 (д, *J* = 6.6

Гц, 2H, Ph), 8.29 (с, 1H, N=CH), 10.09 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.43 (Me), 14.00 (Me), 36.06 (NCH₂), 38.41 (NCH₂), 69.03 (CH), 69.13 (CH), 75.82 (C=CH), 107.33 (C-NH₂), 127.00, 129.13, 130.56, 133.75 (Ph), 143.22, 157.09, 157.65, 159.99 (N=CH, C=N⁺, N-C=O, HN-C=), 171.88 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 427.1831. Вычислено: 427.1837. C₁₉H₂₂N₈O₄.

4-Амино-3-((*E*)-2-[1-((*E*)-бензилиденамино)-6-метил-5-оксо-4-фенилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(*1H*)-илиден]ацетил}-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (13c)

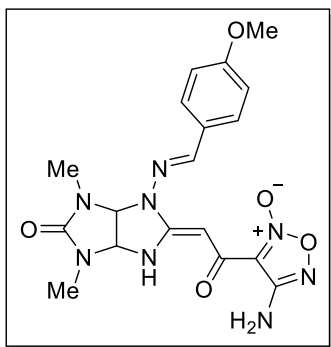


Выход 63 мг (55%), светло-бежевый порошок, т.пл. 205–207 °С. ИК (KBr): ν 3410 (NH₂), 3271 (NH), 3062 (CH_{Ar}), 2922, 2892 (CH_{Alk}), 1716 (C-C=O), 1621 (N-C=O), 1520 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.09 (с, 3H, NMe), 6.44–6.53 (м, 3H, 2CH, C=CH), 6.58 (уш.с, 2H, NH₂), 7.18 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, Ph), 7.39–7.48 (м, 2H, Ph), 7.49–7.58 (м, 3H, Ph), 7.69 (д, *J* = 8.2

Гц, 2H, Ph), 7.78–7.85 (м, 2H, Ph), 8.53 (с, 1H, N=CH), 10.01 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д.: 31.01 (NMe), 68.61 (CH), 69.52 (CH), 76.04 (C=CH), 107.34 (C-NH₂), 119.26, 123.88, 127.08, 129.00, 129.17, 130.53, 133.69, 137.37 (Ph), 144.02 (N=CH), 154.87 (C=N⁺), 157.42 (C=O), 160.65 (HN-C=), 172.42 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 461.1669. Вычислено: 461.1680. C₂₂H₂₀N₈O₄.

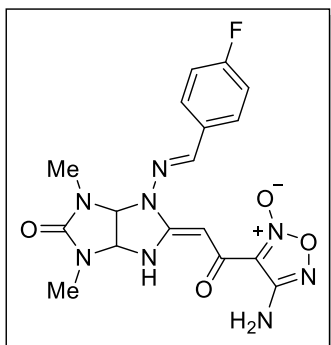
4-Амино-3-((*E*)-2-{4,6-диметил-1-[(*E*)-4-метоксибензилиден]амино]-5-оксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(*1H*)-илиден}ацетил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (13d)

Выход 45 мг (42%), бежевый порошок, т.пл. 197–199 °С. ИК (KBr): ν 3413 (NH₂), 3281 (NH), 3077 (CH_{Ar}), 2937, 2838 (CH_{Alk}), 1730 (C-C=O), 1603 (N-C=O), 1528 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР



^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.84 (с, 3H, NMe), 2.96 (с, 3H, NMe), 3.82 (с, 3H, OMe), 5.63 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 6.22 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 6.42 (с, 1H, C=CH), 6.65 (уш.с, 2H, NH₂), 7.08 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.72 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 8.37 (с, 1H, N=CH), 10.03 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.40 (NMe), 31.11 (NMe), 55.33 (OMe), 70.19 (CH), 70.49 (CH), 75.76 (C=CH), 107.20 (C-NH₂), 114.50, 126.37, 128.59 (Ar), 143.41 (N=CH), 157.59, 157.67, 160.06, 161.09 (C=N⁺, N-C=O, HN-C=, Ar), 171.52 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 429.1623. Вычислено: 429.1629. C₁₈H₂₀N₈O₅.

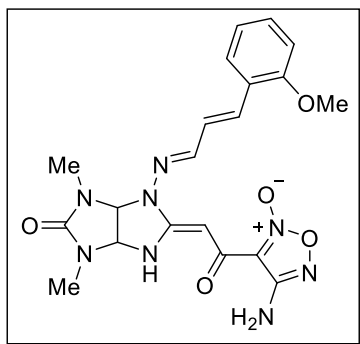
4-Амино-3-((E)-2-{4,6-диметил-1-[(E)-4-фторбензилиден]амино}-5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден}ацетил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (13e)



Выход 42 мг (40%), коричневатый порошок, т.пл. 190–192 °С. ИК (KBr): ν 3405 (NH₂), 3283 (NH), 3072 (CH_{Ar}), 2933, 2885 (CH_{Alk}), 1728 (C-C=O), 1602 (N-C=O), 1526, 1507 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.84 (с, 3H, NMe), 2.97 (с, 3H, NMe), 5.64 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 6.21 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 6.44 (с, 1H, C=CH), 6.65 (уш.с, 2H, NH₂), 7.37 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.83 (дд, $J = 8.6, 5.6$ Гц, 2H, Ar), 8.42 (с, 1H, N=CH), 10.09 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.44 (NMe), 31.10 (NMe), 70.18 (CH), 70.59 (CH), 75.77 (C=CH), 107.22 (C-NH₂), 116.12 (д, $J_{CF} = 22.1$ Гц, Ar), 129.09 (д, $J_{CF} = 8.5$ Гц, Ar), 130.49 (д, $J_{CF} = 2.6$ Гц, Ar), 141.91, 157.59, 157.65, 160.10 (N=CH, C=N⁺, N-C=O, HN-C=), 163.24 (д, $J_{CF} = 248.3$ Гц, Ar), 171.75 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 417.1422. Вычислено: 417.1430. C₁₇H₁₇N₈O₄F.

4-Амино-3-[(E)-2-(4,6-диметил-1-[(1E,2E)-3-(2-метоксифенил)аллилиден]амино}-5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)ацетил]-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (13f)

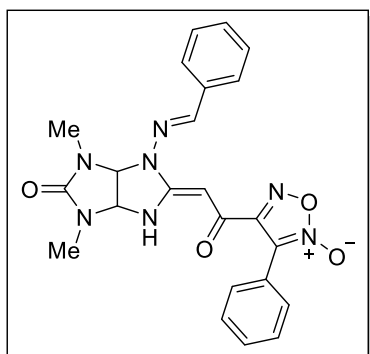
Выход 66 мг (58%), белый порошок, т.пл. 192–194 °С. ИК (KBr): ν 3427 (NH₂), 3293 (NH), 3078 (CH_{Ar}), 2944, 2886, 2838 (CH_{Alk}), 1705 (C-C=O), 1616 (N-C=O), 1523 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.83 (с, 3H, NMe), 2.94 (с, 3H, NMe), 3.87 (с, 3H, OMe), 5.62 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 6.22 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 6.27 (с, 1H, C=CH), 6.64 (уш.с, 2H, NH₂), 6.94–7.10 (м, 3H, =CH, Ar), 7.34 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.44 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H, =CH),



7.74 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 8.32 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, N=CH), 10.08 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.36 (NMe), 31.02 (NMe), 55.53 (OMe), 69.89 (CH), 70.28 (CH), 75.73 (C=CH), 107.16 (C-NH₂), 111.55, 120.74, 123.96, 125.07, 127.26, 130.52, 134.72 (Ar, =CH-), 147.04, 156.83, 157.59, 159.80 (N=CH, C=N⁺, N-C=O, HN-C=), 171.64 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 455.1792. Вычислено:

455.1786. C₂₀H₂₂N₈O₅.

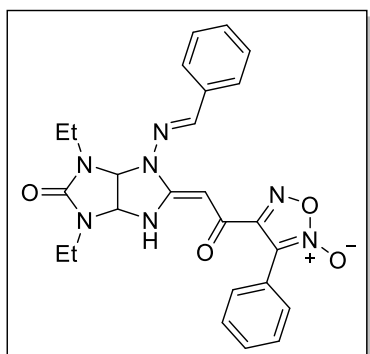
4-((E)-2-[1-((E)-Бензилиденамино)-4,6-диметил-5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден]ацетил}-3-фенил-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (13g)



Выход 80 мг (70%), $R_f = 0.62$ (CH₂Cl₂/ацетон, 2:1), светло-коричневый порошок, т.пл. 220–222 °С. ИК (KBr): ν 3272 (NH), 3063, 3030 (CH_{Ar}), 2926, 2854 (CH_{Alk}), 1712 (C-C=O), 1585 (N-C=O), 1539 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.83 (с, 3H, NMe), 2.97 (с, 3H, NMe), 5.62 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 5.92 (с, 1H, C=CH), 6.24 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.45–7.56 (м, 6H, Ph), 7.69–7.82 (м, 4H, Ph), 8.41 (с, 1H, N=CH),

10.08 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.51 (NMe), 31.15 (NMe), 70.10 (CH), 70.59 (CH), 76.58 (C=CH), 114.17, 122.86, 127.04, 128.41, 128.93, 130.28, 133.78 (Ar, C=N), 143.01, 156.72, 157.70, 159.62 (N=CH, C=N⁺, N-C=O, HN-C=), 173.37 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 460.1723. Вычислено: 460.1728. C₂₃H₂₁N₇O₄.

4-((E)-2-[1-((E)-Бензилиденамино)-4,6-диэтил-5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден]ацетил}-3-фенил-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (13h)

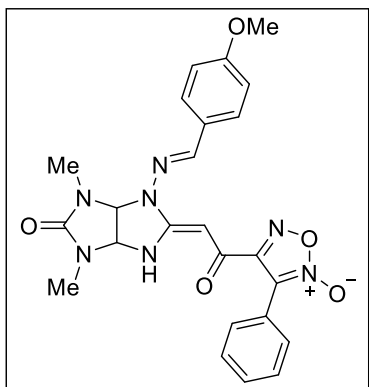


Выход 55 мг (45%), $R_f = 0.62$ (CH₂Cl₂/ацетон, 2:1), желтый порошок, т.пл. 215–217 °С. ИК (KBr): ν 3245 (NH), 3065, 3025 (CH_{Ar}), 2975, 2935 (CH_{Alk}), 1720 (C-C=O), 1578 (N-C=O), 1535 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.00 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, Me), 1.08 (т, $J = 7.0$ Гц, Me), 3.26–3.56 (м, 4H, 2NCH₂), 5.74 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 5.90 (с, 1H, C=CH), 6.30 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 7.43–7.61 (м, 6H, Ph), 7.68–7.83 (м, 4H,

Ph), 8.28 (с, 1H, N=CH), 10.10 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.35 (Me), 13.98 (Me), 35.94 (NCH₂), 38.38 (NCH₂), 69.02 (CH), 76.66 (CH, C=CH), 114.20, 122.86,

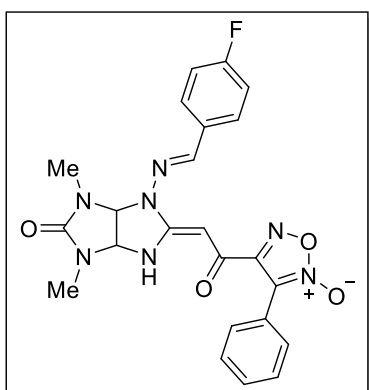
127.05, 128.45, 128.95, 129.04, 130.34, 130.46, 133.64 (Ar, C=N), 143.16, 156.76, 157.05, 159.47 (N=CH, C=N⁺, N-C=O, HN-C=), 173.49 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 488.2028. Вычислено: 488.2041. C₂₅H₂₅N₇O₄.

4-((E)-2-{4,6-Диметил-1-[(E)-4-метоксибензилиден]амино}-5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден}ацетил)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (13i)



Выход 65 мг (53%), $R_f = 0.55$ (CH₂Cl₂/ацетон, 2:1), коричневый порошок, т.пл. 230–232 °С. ИК (KBr): ν 3432 (NH), 3064, 2996 (CH_{Ar}), 2926, 2840 (CH_{Alk}), 1718 (C-C=O), 1585 (N-C=O), 1551 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.82 (с, 3H, NMe), 2.95 (с, 3H, NMe), 3.81 (с, 3H, OMe), 5.61 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 5.88 (с, 1H, C=CH), 6.21 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, CH), 7.05 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.50–7.56 (м, 3H, Ar), 7.69 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.72–7.80 (м, 2H, Ar), 8.35 (с, 1H, N=CH), 10.01 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.51 (NMe), 31.18 (NMe), 55.36 (OMe), 70.20 (CH), 70.54 (CH), 76.59 (C=CH), 114.25, 114.47, 122.88, 126.34, 128.45, 128.75, 128.96, 130.31 (Ar, C=N), 143.44, 156.81, 157.77, 159.61, 161.10 (N=CH, C=N⁺, N-C=O, HN-C=, Ar), 173.21 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 490.1818. Вычислено: 490.1883. C₂₄H₂₃N₇O₅.

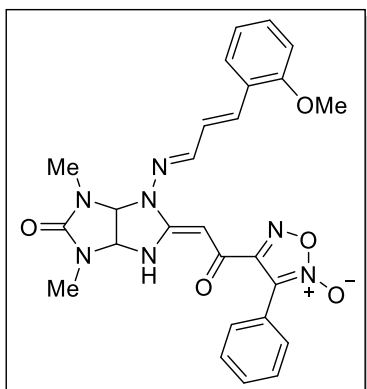
4-((E)-2-{4,6-Диметил-5-оксо-1-[(E)-4-фторбензилиден]амино} гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден}ацетил)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (13j)



Выход 59 мг (50%), $R_f = 0.57$ (CH₂Cl₂/ацетон, 2:1), коричневый порошок, т.пл. 237–239 °С. ИК (KBr): ν 3260 (NH), 3065 (CH_{Ar}), 2926, 2854 (CH_{Alk}), 1716 (C-C=O), 1584 (N-C=O), 1540 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.83 (с, 3H, NMe), 2.97 (с, 3H, NMe), 5.62 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 5.91 (с, 1H, C=CH), 6.21 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.34 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.50–7.58 (м, 3H, Ar), 7.70–7.86 (м, 4H, Ar), 8.40 (с, 1H, N=CH), 10.08 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.52 (NMe), 31.14 (NMe), 70.18 (CH), 70.61 (CH), 76.61 (C=CH), 114.19, 116.05 (д, $J_{CF} = 22.0$ Гц), 122.86, 128.44, 128.96, 129.25 (д, $J_{CF} = 8.6$ Гц), 130.31, 130.42 (д, $J_{CF} = 2.7$ Гц) (Ar, C=N), 141.94, 156.72, 157.72, 159.64 (N=CH, C=N⁺, N-C=O, HN-C=), 163.24 (д, $J_{CF} =$

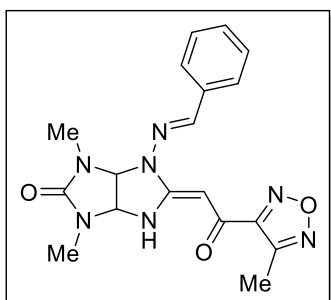
246.9 Гц, Ar), 173.40 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 478.1614. Вычислено: 478.1634. C₂₃H₂₀N₇O₄F.

4-[(E)-2-(1-[(1E,2E)-3-(2-Метоксифенил)аллилиден]амино)-4,6-диметил-5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)ацетил]-3-фенил-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (13k)



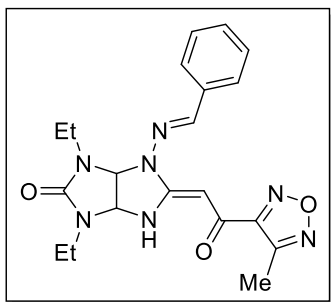
Выход 57 мг (44%), R_f = 0.60 (CH₂Cl₂/ацетон, 2:1), коричневый порошок, т.пл. 208–210 °С. ИК (KBr): ν 3250 (NH), 3060 (CH_{Ar}), 2923, 2847 (CH_{Alk}), 1714 (C-C=O), 1586 (N-C=O), 1538 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.82 (с, 3H, NMe), 2.95 (с, 3H, NMe), 3.87 (с, 3H, OMe), 5.59 (д, J = 8.0 Гц, 1H, CH), 5.85 (с, 1H, C=CH), 6.19 (д, J = 8.1 Гц, 1H, CH), 6.95–7.03 (м, 2H, =CH, Ar), 7.05–7.11 (м, 1H, Ar), 7.31–7.37 (м, 1H, Ar), 7.43 (д, J = 16.1 Гц, 1H, =CH), 7.50–7.54 (м, 3H, Ar), 7.70–7.77 (м, 3H, Ar), 8.31 (д, J = 9.0 Гц, 1H, N=CH), 9.99 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.53 (NMe), 31.13 (NMe), 55.60 (OMe), 69.95 (CH), 70.51 (CH), 76.38 (C=CH), 111.66, 120.85, 122.90, 124.04, 125.35, 127.30, 128.46, 129.03, 130.32, 130.63, 134.68 (Ar, C=CH, C=N), 146.86, 156.94, 157.76, 157.92, 159.31 (N=CH, C=N⁺, N-C=O, HN-C=, Ar), 173.33 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 516.1970. Вычислено: 516.1990. C₂₆H₂₅N₇O₅.

(E)-4-((E)-Бензилиденамино)-1,3-диметил-5-[2-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-2-оксоэтилиден]гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (13l)



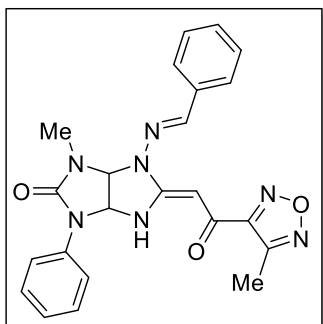
Выход 55 мг (58%), светло-коричневый порошок, т.пл. 235–237 °С. ИК (KBr): ν 3268 (NH), 3054 (CH_{Ar}), 2933 (CH_{Alk}), 1717 (C-C=O), 1629, 1542 (N-C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.55 (с, 3H, Me), 2.86 (с, 3H, NMe), 2.98 (с, 3H, NMe), 5.64 (д, J = 8.0 Гц, 1H, CH), 6.05 (с, 1H, C=CH), 6.25 (д, J = 8.1 Гц, 1H, CH), 7.43–7.54 (м, 3H, Ar), 7.75–7.82 (м, 2H, Ar), 8.42 (с, 1H, N=CH), 10.13 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 9.18 (Me), 28.49 (NMe), 31.22 (NMe), 70.12 (CH), 70.53 (CH), 76.55 (C=CH), 127.06, 129.04 (Ph-2,6, Ph-3,5), 130.34, 133.90, 142.96 (Ph-1, Ph-4, N=CH), 151.48, 152.98, 157.80, 159.51 (C-Me, C=N-O, N-C=O, HN-C=), 174.32 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 382.1619. Вычислено: 382.1622. C₁₈H₁₉N₇O₃.

(E)-4-((E)-Бензилиденамино)-5-[2-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-2-оксоэтилиден]-1,3-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (13m)



Выход 44 мг (43%), светло-коричневый порошок, т.пл. 199–201 °С. ИК (KBr): ν 3257 (NH), 3081, 3066, 3040 (CH_{Ar}), 2982, 2957, 2934 (CH_{Alk}), 1718 (C-C=O), 1618, 1567 (N-C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.01 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, Me), 1.12 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, Me), 2.55 (с, 3H, Me), 3.32–3.60 (м, 4H, 2NCH₂), 5.75 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH), 6.03 (с, 1H, C=CH), 6.31 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, CH), 7.41–7.57 (м, 3H, Ph), 7.72–7.86 (м, 2H, Ph), 8.30 (с, 1H, N=CH), 10.14 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 9.11 (Me), 13.37 (Me), 13.93 (Me), 35.92 (NCH₂), 38.29 (NCH₂), 68.85 (CH), 68.91 (CH), 76.43 (C=CH), 126.94, 129.03 (Ph-2,6, Ph-3,5), 130.34, 133.71, 142.89 (Ph-1, Ph-4, N=CH), 151.38, 152.90, 156.99, 159.25 (C-Me, C=N-O, N-C=O, HN-C=), 174.28 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 410.1929. Вычислено: 410.1935. C₂₀H₂₃N₇O₃.

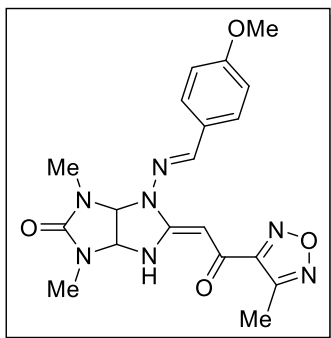
(E)-4-((E)-Бензилиденамино)-3-метил-5-[2-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-2-оксоэтилиден]-1-фенилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (13n)



Выход 41 мг (37%), бежевый порошок, т.пл. 248–250 °С. ИК (KBr): ν 3257 (NH), 3105, 3049 (CH_{Ar}), 2977, 2933 (CH_{Alk}), 1708 (C-C=O), 1630, 1537 (N-C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.50 (с, 3H, Me), 3.01 (с, 3H, NMe), 6.10 (с, 1H, C=CH), 6.49 (с, 2H, 2CH), 7.19 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, Ph), 7.42–7.58 (м, 5H, Ph), 7.72 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, Ph), 7.84 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, Ph), 8.54 (с, 1H, N=CH), 10.07 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 9.09 (Me), 31.04 (NMe), 68.53 (CH), 69.52 (CH), 76.82 (C=CH), 119.26, 123.85, 127.15, 129.00, 129.16, 130.46, 133.70, 137.42 (Ph), 143.92 (N=CH), 151.38, 152.74, 154.92, 160.03 (C-Me, C=N-O, N-C=O, HN-C=), 174.94 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 444.1770. Вычислено: 444.1779. C₂₃H₂₁N₇O₃.

(E)-4-(((E)-4-Метоксибензилиден)амино)-1,3-диметил-5-[2-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-2-оксоэтилиден]гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (13o)

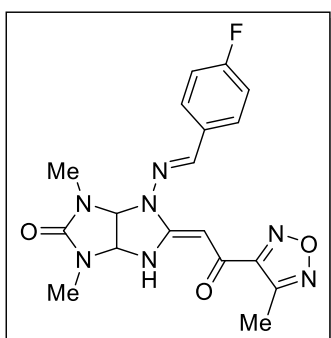
Выход 57 мг (56%), желтый порошок, т.пл. 217–219 °С. ИК (KBr): ν 3274 (NH), 3080, 3037, 3006 (CH_{Ar}), 2938 (CH_{Alk}), 1701 (C-C=O), 1609, 1532 (N-C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.55 (с, 3H, Me), 2.85 (с, 3H, NMe), 2.96 (с, 3H, NMe), 3.81 (с, 3H, OMe), 5.63 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH), 6.01 (с, 1H, C=CH), 6.22 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, CH), 7.07 (д, *J*



= 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.73 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.37 (с, 1H, N=CH), 10.08 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 9.13 (Me), 28.42 (NMe), 31.13 (NMe), 55.32 (OMe), 70.14 (CH), 70.41 (CH), 76.42 (C=CH), 114.49, 126.41, 128.65 (Ar), 143.20 (N=CH), 151.39, 152.95, 157.73, 159.42, 161.02 (C-Me, C=N-O, N-C=O, HN-C=, Ar), 174.02 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.1724. Вычислено: 412.1728.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_4$.

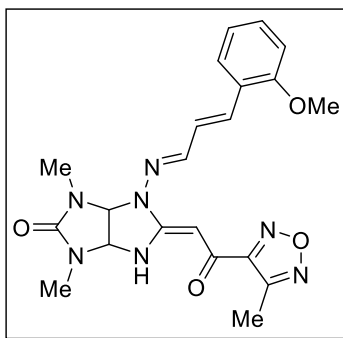
(E)-1,3-Диметил-5-[2-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-2-оксоэтилиден]-4-[(E)-4-фторбензилиден)амино]гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (13p)



Выход 50 мг (50%), бежевый порошок, т.пл. 227–229 °С. ИК (KBr): ν 3269 (NH), 3070, 3047 (CH_{Ar}), 2935, 2886 (CH_{Alk}), 1724 (C-C=O), 1617, 1535 (N-C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.55 (с, 3H, Me), 2.86 (с, 3H, NMe), 2.97 (с, 3H, NMe), 5.64 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 6.03 (с, 1H, C=CH), 6.21 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.35 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.84 (дд, $J = 8.6, 5.6$ Гц, 2H, Ar), 8.42 (с, 1H, N=CH), 10.14 (уш.с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 9.11 (Me), 28.43 (NMe), 31.11 (NMe), 70.11 (CH), 70.48 (CH), 76.44 (C=CH), 116.07 (д, $J_{\text{CF}} = 22.0$ Гц, Ar), 129.21 (д, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Гц, Ar), 130.50 (д, $J_{\text{CF}} = 2.7$ Гц, Ar), 141.71, 151.39, 152.89, 157.69, 159.43 (N=CH, C-Me, C=N-O, N-C=O, HN-C=), 163.18 (д, $J_{\text{CF}} = 248.2$ Гц, Ar), 174.24 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400.1523. Вычислено: 400.1528. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{O}_3\text{F}$.

(E)-1,3-Диметил-5-[2-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-2-оксоэтилиден]-4-[(1E,2E)-3-(2-Метоксифенил)аллилиден]амино}гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (13q)



Выход 57 мг (52%), светло-коричневый порошок, т.пл. 220–222 °С. ИК (KBr): ν 3235 (NH), 3077, 3050, 3016 (CH_{Ar}), 2967, 2936 (CH_{Alk}), 1715 (C-C=O), 1616, 1533 (N-C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.54 (с, 3H, Me), 2.85 (с, 3H, NMe), 2.95 (с, 3H, NMe), 3.87 (с, 3H, OMe), 5.61 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 5.94 (с, 1H, C=CH), 6.19 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 6.97 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.04–7.15 (м, 2H, =CH, Ar), 7.34 (т, $J = 7.5$

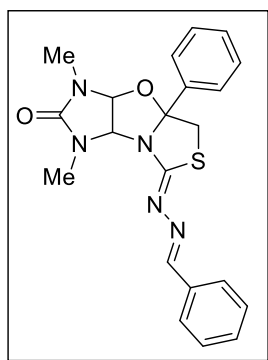
Гц, 1H, Ar), 7.42 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H, =CH), 7.74 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 8.30 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H,

N=CH), 10.06 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 9.12 (Me), 28.39 (NMe), 31.04 (NMe), 55.51 (OMe), 69.80 (CH), 70.31 (CH), 76.39 (C=C $\underline{\text{H}}$), 111.54, 120.72, 124.02, 125.32, 127.15, 130.45, 134.30 (Ar, 2=CH), 146.49, 151.40, 152.86, 156.80, 157.64, 159.06 (N=CH, $\underline{\text{C}}$ -Me, C=N-O, N-C=O, HN-C=, Ar), 174.00 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H] $^+$ 438.1879. Вычислено: 438.1884. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_4$.

4.11 Синтез 1,3-дизамещенных 7-(арилиденгидразо)гексагидроимидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазол-2-онов 14а-х

К суспензии тиогликольурилы **5** (0.5 ммоль) и K_2CO_3 (0.5 экв., 0.25 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 60 °С добавляли соответствующий α -бромкетон **9а-f,i,j**, **12b** (0.5 ммоль). Реакционную массу продолжали перемешивать при 60 °С в течение 2 (для **9с,f**), 5 (для **9а**), 9 (для **9d**), 24 (для **9е,i,j**, **12b**), 48 (для **9b**) часов. Затем выливали в ледяную воду (100 мл) и отфильтровывали образовавшийся осадок. Осадок подвергали дальнейшей очистке перекристаллизацией из подходящего растворителя или колоночной хроматографией с получением продуктов **14а-х**.

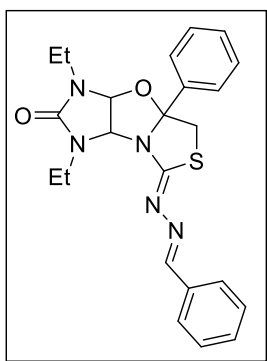
Z-7-((*E*)-Бензилиденгидразо)-1,3-диметил-4а-фенилгексагидро-2*H*,7*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазол-2-он (14а)



Продукт перекристаллизовывали из MeOH. Выход 143 мг (70%), белый порошок, т.пл. 170–172 °С. ИК (KBr): ν 3081, 3060, 3025 (CH_{Ar}), 2925, 2856 (CH_{Alk}), 1949, 1888, 1809 (CH_{Ar}), 1721 (C=O), 1616 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.56 (с, 3H, NMe), 2.70 (с, 3H, NMe), 3.26–3.31 (м, 1H, SCH $_2$), 3.82 (д, *J* = 12.7 Гц, 1H, SCH $_2$), 5.75 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H, CH), 5.85 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H, CH), 7.27–7.43 (м, 5H, Ph), 7.44–7.51 (м, 3H, Ph), 7.74–7.83 (м, 2H, Ph), 8.48 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.31 (NMe), 27.57 (NMe), 39.99 (SCH $_2$), 78.03 (CH), 87.80 (CH), 104.43 (C-4a), 124.05, 127.53, 128.07, 128.23, 128.77, 130.46, 134.27, 142.22 (Ph), 155.91 (C=O, N=CH), 172.01 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H] $^+$ 408.1482. Вычислено: 408.1489. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$.

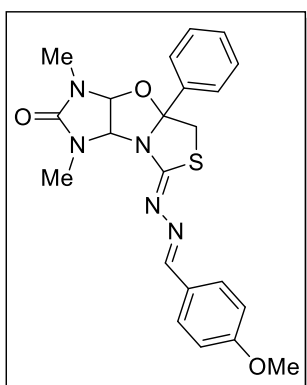
Z-7-((*E*)-Бензилиденгидразо)-4а-фенил-1,3-диэтилгексагидро-2*H*,7*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазол-2-он (14b)

Продукт перекристаллизовывали из MeOH. Выход 141 мг (65%), белый порошок, т.пл. 152–154 °С. ИК (KBr): ν 3081, 3059, 3026 (CH_{Ar}), 2974, 2930, 2878 (CH_{Alk}), 1975, 1955, 1881, 1809 (CH_{Ar}), 1719 (C=O), 1610, 1577 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.02



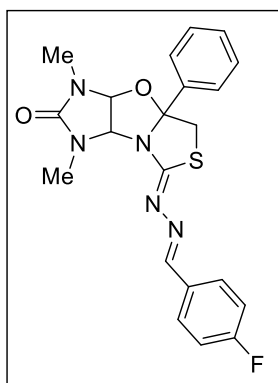
(т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 1.20 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 2.90–3.13 (м, 3H, NCH₂), 3.15–3.27 (м, 1H, NCH₂), 3.26–3.31 (м, 1H, CH), 3.83 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H, SCH₂), 5.87 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, CH), 5.93 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, CH), 7.25–7.44 (м, 5H, Ph), 7.44–7.53 (м, 3H, Ph), 7.75–7.85 (м, 2H, Ph), 8.46 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 12.83 (2 Me), 35.32 (2 NCH₂), 40.21 (SCH₂), 76.10 (CH), 86.09 (CH), 104.54 (C-4a), 124.39, 127.51, 127.92, 128.17, 128.74, 130.40, 134.26, 142.10 (Ph), 155.48, 155.82 (C=O, N=CH), 171.83 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 436.1798. Вычислено: 436.1802. C₂₃H₂₅N₅O₂S.

(Z)-1,3-Диметил-7-(((E)-4-метоксибензилиден)гидразоно)-4а-фенилгексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14с)



Продукт перекристаллизовывали из MeOH. Выход 160 мг (73%), белый порошок, т.пл. 181–183 °С. ИК (KBr): ν 3065, 3032 (CH_{Ar}), 2949, 2931, 2838 (CH_{Alk}), 1969, 1895, 1835 (CH_{Ar}), 1706 (C=O), 1609 (C=N), 1254 (OMe) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.56 (с, 3H, NMe), 2.69 (с, 3H, NMe), 3.27 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H, SCH₂), 3.76–3.85 (м, 4H, SCH₂, OMe), 5.73 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 5.83 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, CH), 7.03 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.26–7.43 (м, 5H, Ph), 7.73 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 8.41 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 27.30 (NMe), 27.54 (NMe), 39.95 (SCH₂), 55.29 (OMe), 78.22 (CH), 87.74 (CH), 104.41 (C-4a), 114.30, 124.06, 126.89, 128.03, 128.18, 129.17, 142.30 (Ar) 155.54, 155.90, 161.19 (C=O, N=CH, Ar), 170.80 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 438.1592. Вычислено: 438.1594. C₂₂H₂₃N₅O₃S.

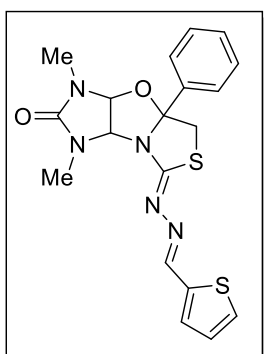
(Z)-1,3-Диметил-4а-фенил-7-(((E)-4-фторбензилиден)гидразоно)гексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14d)



Продукт перекристаллизовывали из MeOH. Выход 161 мг (76%), белый порошок, т.пл. 169–171 °С. ИК (KBr): ν 3080, 3066, 3035 (CH_{Ar}), 2989, 2944, 2927, 2794 (CH_{Alk}), 1953, 1891 (CH_{Ar}), 1723 (C=O), 1622, 1601 (C=N), 1301 (C-F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.57 (с, 3H, NMe), 2.70 (с, 3H, NMe), 3.29 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, SCH₂), 3.83 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, SCH₂), 5.76 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 5.85 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 7.25–7.46 (м, 7H, Ar), 7.80–7.90 (м, 2H,

Ar), 8.50 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.31 (NMe), 27.56 (NMe), 39.97 (SCH₂), 78.03 (CH), 87.80 (CH), 104.42 (C-4a), 115.89 (д, $J_{CF} = 21.9$ Гц), 124.05, 128.07, 128.23, 129.71 (д, $J_{CF} = 8.7$ Гц), 130.90 (д, $J_{CF} = 3.1$ Гц), 142.22 (Ar), 154.75, 155.90 (C=O, N=CH), 163.39 (д, $J_{CF} = 248.5$ Гц, Ar), 172.01 (NCS). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц), δ , м. д.: -110.60. Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 426.1379. Вычислено: 426.1395. C₂₁H₂₀FN₅O₂S.

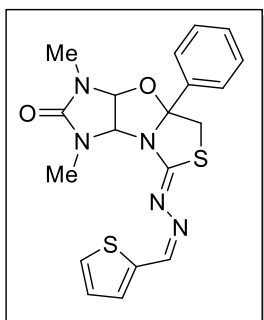
(Z)-1,3-Диметил-7-(((E)-тиофен-2-илметилен)гидразоно)-4а-фенилгексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14e)



Продукт очищали колоночной хроматографией, элюент CHCl₃/EtOAc, $R_f = 0.26$ (система CHCl₃/EtOAc = 1:1). Выход 74 мг (36%), светло-коричневый порошок, т.пл. 160–162 °С. ИК (KBr): ν 3080, 3030 (CH_{Ar}), 2947 (CH_{Alk}), 1720 (C=O), 1605, 1554 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.55 (с, 3H, NMe), 2.69 (с, 3H, NMe), 3.27 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, SCH₂), 3.80 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, SCH₂), 5.74 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 5.82 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 7.17

(дд, $J = 5.0, 3.8$ Гц, 1H, Th), 7.26–7.41 (м, 5H, Ph), 7.48–7.54 (м, 1H, Th), 7.69 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H, Th), 8.62 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.30 (NMe), 27.56 (NMe), 39.96 (SCH₂), 78.04 (CH), 87.79 (CH), 104.41 (C-4a), 124.05, 127.93, 128.06, 128.22, 129.54, 131.71, 138.92, 142.21 (Ph, Th), 150.28, 155.88 (C=O, N=CH), 171.22 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 414.1043. Вычислено: 414.1053. C₁₉H₁₉N₅O₂S₂.

(Z)-1,3-Диметил-7-(((Z)-тиофен-2-илметилен)гидразоно)-4а-фенилгексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14e')

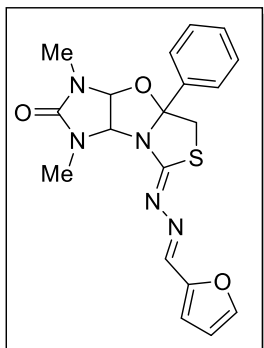


Продукт очищали колоночной хроматографией, элюент CHCl₃/EtOAc, $R_f = 0.45$ (система CHCl₃/EtOAc = 1:1). Выход 37 мг (18%), светло-коричневый порошок, т.пл. 179–181 °С. ИК (KBr): ν 3081, 3057, 3013 (CH_{Ar}), 2977, 2944, 2929, 2861 (CH_{Alk}), 1720 (C=O), 1592, 1564 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.56 (с, 3H, NMe), 2.84 (с, 3H, NMe), 3.31 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H, SCH₂), 3.86 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H, SCH₂), 5.79 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 6.02 (д, $J = 6.0$

Гц, 1H, CH), 7.18 (дд, $J = 5.0, 3.8$ Гц, 1H, Th), 7.27–7.44 (м, 5H, Ph), 7.59–7.63 (м, 1H, Th), 7.88 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H, Th), 8.16 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.34 (NMe), 27.75 (NMe), 40.02 (SCH₂), 78.59 (CH), 87.67 (CH), 104.28 (C-4a), 124.04, 126.51, 128.09, 128.28, 133.28, 133.42, 134.18, 142.14 (Ph, Th), 146.20, 155.84 (C=O, N=CH), 172.40

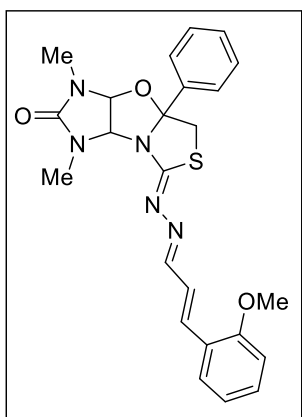
(NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[M+H]^+$ 414.1054. Вычислено: 414.1053. $C_{19}H_{19}N_5O_2S_2$.

(Z)-1,3-Диметил-4а-фенил-7-[[*(E)*-фуран-2-илметилиден]гидразоно]гексагидро-2*H*,7*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазол-2-он (14f)



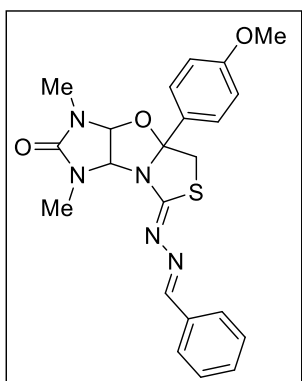
Продукт очищали колоночной хроматографией, элюент $CHCl_3/EtOAc$, $R_f = 0.50$ (система $CHCl_3/EtOAc = 1:1$). Выход 89 мг (45%), коричневый порошок, т.пл. 147–149 °С. ИК (KBr): ν 3116 (Fur), 3061, 3030 (CH_{Ar}), 2947 (CH_{Alk}), 1719 (C=O), 1625, 1566 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.55 (с, 3H, NMe), 2.68 (с, 3H, NMe), 3.28 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, SCH₂), 3.81 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, SCH₂), 5.74 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 5.82 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 6.66 (дд, $J = 3.4, 1.8$ Гц, 1H, Fur), 6.96 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, Fur), 7.27–7.42 (м, 5H, Ph), 7.85–7.90 (м, 1H, Fur), 8.29 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.34 (NMe), 27.59 (NMe), 40.04 (SCH₂), 78.06 (CH), 87.83 (CH), 104.44 (C-4a), 112.26, 115.32, 124.08, 128.09, 128.26, 142.22, 145.25, 145.70 (Ph, Fur), 149.39, 155.96 (C=O, N=CH), 171.49 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[M+H]^+$ 398.1280. Вычислено: 398.1281. $C_{19}H_{19}N_5O_3S$.

(Z)-1,3-Диметил-7-[[*(1E,2E)*-3-(2-метоксифенил)аллилиден]гидразоно]-4а-фенилгексагидро-2*H*,7*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазол-2-он (14g)



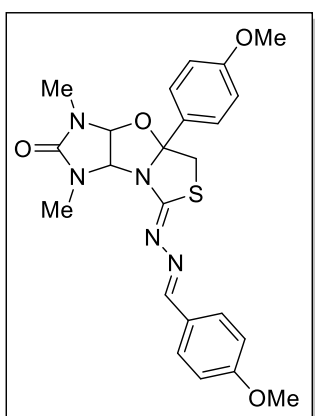
Продукт очищали колоночной хроматографией, элюент $CHCl_3/EtOAc$, $R_f = 0.48$ (система $CHCl_3/EtOAc = 1:1$). Выход 97 мг (42%), светло-коричневый порошок, т.пл. 190–192 °С. ИК (KBr): ν 3030, 2998 (CH_{Ar}), 2943, 2837 (CH_{Alk}), 1722 (C=O), 1618, 1594 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.56 (с, 3H, NMe), 2.68 (с, 3H, NMe), 3.26 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H, SCH₂), 3.80 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H, SCH₂), 3.87 (с, 3H, OMe), 5.73 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 5.82 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 6.98 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.04–7.15 (м, 2H, Ar, -CH=), 7.28–7.41 (м, 7H, Ar, -CH=), 7.69 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 8.24 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.32 (NMe), 27.56 (NMe), 40.06 (SCH₂), 55.57 (OMe), 78.11 (CH), 87.74 (CH), 104.38 (C-4a), 111.59, 120.71, 124.09, 125.78, 127.63, 128.07, 128.22, 130.51, 135.72, 142.25 (Ar), 155.92, 157.00, 159.04 (C=O, N=CH, Ar), 170.78 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[M+H]^+$ 464.1738. Вычислено: 464.1751. $C_{24}H_{25}N_5O_3S$.

(Z)-7-((E)-Бензилиденгидразоно)-1,3-диметил-4а-(4-метоксифенил)гексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14h)



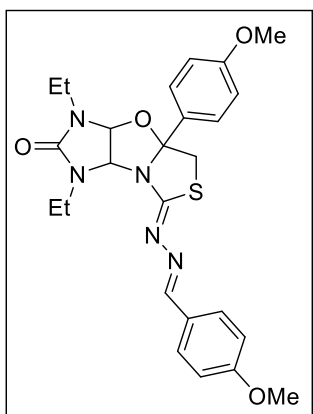
Продукт очищали колоночной хроматографией, элюент EtOAc, $R_f = 0.52$ (система EtOAc). Выход 105 мг (48%), бежевый порошок, т.пл. 159–161 °С. ИК (KBr): ν 3058, 3027, 2997 (CH_{Ar}), 2933, 2837 (CH_{Alk}), 1722 (C=O), 1614, 1580 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.58 (с, 3H, NMe), 2.71 (с, 3H, NMe), 3.25 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H, SCH₂), 3.72–3.82 (м, 4H, SCH₂, OMe), 5.73 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 5.84 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 6.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.31 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.43–7.50 (м, 3H, Ph), 7.74–7.82 (м, 2H, Ph), 8.48 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.88 (NMe), 28.12 (NMe), 40.68 (SCH₂), 55.52 (OMe), 78.62 (CH), 88.28 (CH), 104.93 (C-4a), 113.88, 125.96, 128.05, 129.29, 130.97, 134.82 (Ar, Ph), 156.38, 156.50, 159.47 (C=O, N=CH, Ar), 172.55 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 438.1591. Вычислено: 438.1594. C₂₂H₂₃N₅O₃S.

(Z)-1,3-Диметил-7-(((E)-4-метоксибензилиден)гидразоно)-4а-(4-метоксифенил)гексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14i)



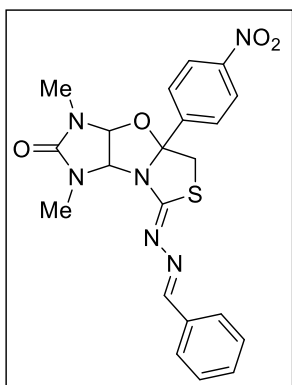
Продукт перекристаллизовывали из *i*-PrOH. Выход 135 мг (58%), бежевый порошок, т.пл. 155–157 °С. ИК (KBr): ν 3066, 3013 (CH_{Ar}), 2949, 2840 (CH_{Alk}), 2045, 1899 (CH_{Ar}), 1712 (C=O), 1617 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.58 (с, 3H, NMe), 2.70 (с, 3H, NMe), 3.23 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, SCH₂), 3.75 (с, 3H, OMe), 3.78–3.84 (м, 4H, SCH₂, OMe), 5.72 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 5.81 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 6.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.03 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.31 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.72 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 8.40 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.36 (NMe), 27.57 (NMe), 40.07 (SCH₂), 55.00 (OMe), 55.28 (OMe), 78.30 (CH), 87.68 (CH), 104.39 (C-4a), 113.34, 114.30, 125.45, 126.89, 129.17, 134.35 (Ar), 155.50, 156.00, 158.93, 161.16 (C=O, N=CH, Ar), 170.88 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 468.1702. Вычислено: 468.1700. C₂₃H₂₅N₅O₄S.

(Z)-7-(((E)-4-Метоксибензилиден)гидразоно)-1,3-диэтилгексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14j)



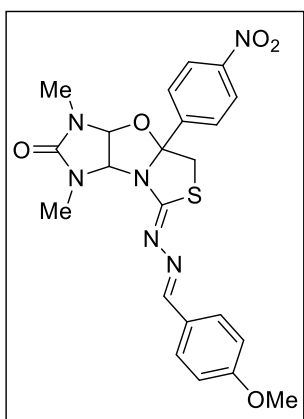
Продукт очищали колоночной хроматографией, элюент $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$, $R_f = 0.45$ (система $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 1:1$). Выход 163 мг (66%), бежевый порошок, т.пл. 150–152 °С. ИК (KBr): ν 3070 (CH_{Ar}), 2972, 2933, 2837 (CH_{Alk}), 1715 (C=O), 1609, 1579 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.02 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 1.19 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 2.92–3.10 (м, 3H, NCH_2 , SCH_2), 3.18–3.27 (м, 2H, NCH_2), 3.73–3.82 (м, 7H, 2OMe, SCH_2), 5.83 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, CH), 5.89 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, CH), 6.86 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.02 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.30 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.73 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 8.38 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.98 (2Me), 35.45 (2 NCH_2), 40.43 (SCH_2), 55.10 (OMe), 55.38 (OMe), 76.47 (CH), 86.05 (CH), 104.64 (C-4a), 113.32, 114.40, 125.91, 126.98, 129.29, 134.33 (Ar), 155.56, 155.74, 159.01, 161.25 (C=O, N=CH, Ar), 170.92 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.2007. Вычислено: 496.2013. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$.

(Z)-7-((E)-Бензилиденгидразоно)-1,3-диметил-4а-(4-нитрофенил)гексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14k)



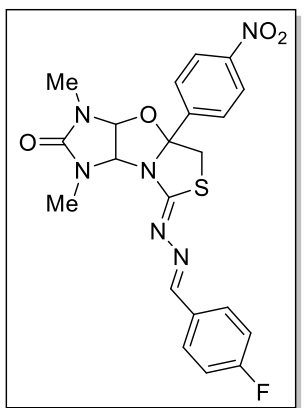
Продукт очищали перекристаллизацией из MeCN. Выход 113 мг (50%), желтый порошок, т.пл. 185–187 °С. ИК (KBr): ν 3060, 2997 (CH_{Ar}), 2929, 2872 (CH_{Alk}), 1714 (C=O), 1620, 1581 (C=N), 1558 (C-NO₂) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.58 (с, 3H, NMe), 2.71 (с, 3H, NMe), 3.37 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H, SCH_2), 3.88 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H, SCH_2), 5.80 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 5.88 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 7.45–7.51 (м, 3H, Ph), 7.70 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.76–7.83 (м, 2H, Ph), 8.23 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 8.50 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.47 (NMe), 27.64 (NMe), 39.06 (SCH_2), 78.31 (CH), 88.06 (CH), 103.69 (C-4a), 123.37, 126.07, 127.64, 128.85, 130.63, 134.19, 147.27, 149.26 (Ar), 155.89, 156.40 (C=O, N=CH), 171.76 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.1339. Вычислено: 453.1340. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$.

(Z)-1,3-Диметил-7-[[*(E)*-4-метоксибензилиден]гидразоно]-4а-(4-нитрофенил)гексагидро-2*H*,7*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазол-2-он (14l)



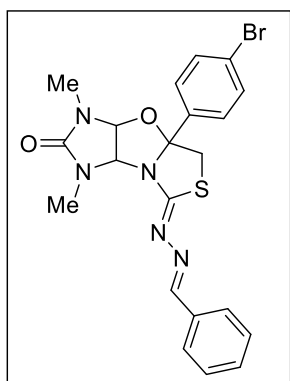
Продукт очищали перекристаллизацией из MeCN. Выход 135 мг (56%), желтый порошок, т.пл. 203–205 °С. ИК (KBr): ν 3071, 3045, 3009 (CH_{Ar}), 2963, 2931, 2893, 2835 (CH_{Alk}), 1725 (C=O), 1618, 1602 (C=N), 1513 (C-NO₂) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.58 (с, 3H, NMe), 2.70 (с, 3H, NMe), 3.35 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H, SCH₂), 3.82 (с, 3H, OMe), 3.86 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H, SCH₂), 5.78 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H, CH), 5.86 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H, CH), 7.04 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.69 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.73 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.23 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.43 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 27.43 (NMe), 27.59 (NMe), 38.97 (SCH₂), 55.31 (OMe), 78.47 (CH), 87.97 (CH), 103.66 (C-4a), 114.33, 123.32, 126.04, 126.76, 129.28, 147.22, 149.30 (Ar), 155.89, 155.99, 161.28 (C=O, N=CH, Ar), 170.56 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 483.1441. Вычислено: 483.1445. C₂₂H₂₂N₆O₅S.

(Z)-1,3-Диметил-4а-(4-нитрофенил)-7-[[*(E)*-4-фторбензилиден]гидразоно]гексагидро-2*H*,7*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазол-2-он (14m)



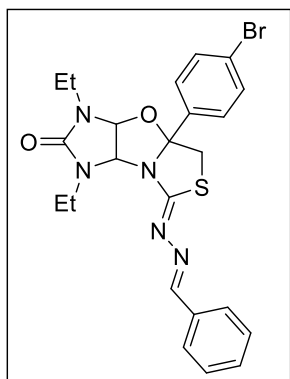
Продукт очищали перекристаллизацией из MeCN. Выход 160 мг (68%), желтый порошок, т.пл. 123–125 °С. ИК (KBr): ν 3065, 3047, 2995 (CH_{Ar}), 2963 (CH_{Alk}), 1704 (C=O), 1619, 1599 (C=N), 1510 (C-NO₂), 1285 (C-F) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.58 (с, 3H, NMe), 2.71 (с, 3H, NMe), 3.37 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H, SCH₂), 3.88 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H, SCH₂), 5.80 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H, CH), 5.87 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H, CH), 7.27–7.39 (м, 2H, Ar), 7.69 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.79–7.90 (м, 2H, Ar), 8.23 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.51 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 27.47 (NMe), 27.63 (NMe), 39.09 (SCH₂), 78.29 (CH), 88.09 (CH), 103.69 (C-4a), 115.96 (д, *J*_{CF} = 21.8 Гц), 123.36, 126.05, 129.83 (д, *J*_{CF} = 8.4 Гц), 130.83, 147.29, 149.24 (Ar), 155.22, 155.91 (C=O, N=CH), 163.49 (д, *J*_{CF} = 249.2 Гц, Ar), 171.72 (NCS). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц), δ , м. д.: -110.42. Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 471.1237. Вычислено: 471.1245. C₂₁H₁₉FN₆O₄S.

(Z)-7-((E)-Бензилиденгидразоно)-4а-(4-бромфенил)-1,3-диметилгексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14n)



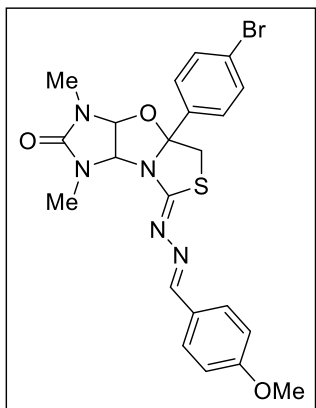
Продукт очищали перекристаллизацией из MeOH. Выход 126 мг (52%), бежевый порошок, т.пл. 174–176 °С. ИК (KBr): ν 3054, 3023 (CH_{Ar}), 2956, 2927 (CH_{Alk}), 1909 (CH_{Ar}), 1713 ($\text{C}=\text{O}$), 1615, 1580 ($\text{C}=\text{N}$), 1051 ($\text{C}-\text{Br}$) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.58 (с, 3H, NMe), 2.70 (с, 3H, NMe), 3.28 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H, SCH_2), 3.82 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H, SCH_2), 5.76 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 5.85 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 7.35 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.42–7.51 (м, 3H, Ph), 7.55 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.43–7.82 (м, 2H, Ph), 8.48 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.40 (NMe), 27.60 (NMe), 40.06 (SCH_2), 78.14 (CH), 87.91 (CH), 103.96 (C-4a), 121.51, 126.49, 127.55, 128.77, 130.50, 131.00, 134.20, 141.65 (Ar), 155.93, 156.09 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{N}=\text{CH}$), 171.80 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.0581. Вычислено: 486.0594. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^{79}\text{Br}$.

(Z)-7-((E)-Бензилиденгидразоно)-4а-(4-бромфенил)-1,3-диэтилгексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14o)



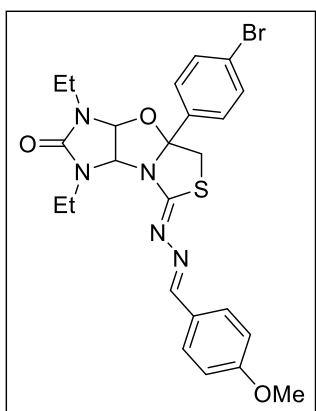
Продукт очищали перекристаллизацией из MeOH. Выход 175 мг (68%), коричневый порошок, т.пл. 165–167 °С. ИК (KBr): ν 3059, 3027 (CH_{Ar}), 2973, 2932, 2874 (CH_{Alk}), 1958, 1906 (CH_{Ar}), 1719 ($\text{C}=\text{O}$), 1616, 1580 ($\text{C}=\text{N}$), 1072 ($\text{C}-\text{Br}$) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.03 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 1.20 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 2.92–3.12 (м, 3H, NCH_2), 3.16–3.29 (м, 1H, NCH_2), 3.30–3.34 (м, 1H, SCH_2), 3.82 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, SCH_2), 5.87 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, CH), 5.93 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, CH), 7.35 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.44–7.50 (м, 3H, Ph), 7.54 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.76–7.83 (м, 2H, Ph), 8.46 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.85 (2Me), 35.41 (2 NCH_2), 39.78 (SCH_2), 76.26 (CH), 86.19 (CH), 104.11 (C-4a), 121.52, 126.85, 127.57, 128.78, 130.50, 130.90, 134.22, 141.52 (Ar), 155.54, 156.04 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{N}=\text{CH}$), 171.76 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514.0901. Вычислено: 514.0907. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^{79}\text{Br}$.

(Z)-4a-(4-Бромфенил)-1,3-диметил-7-[(E)-4-метоксибензилиден)гидразоно]гексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14p)



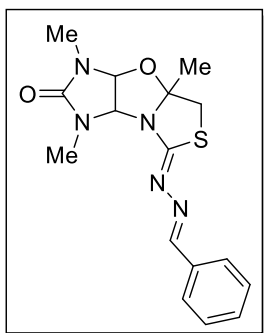
Продукт очищали перекристаллизацией из EtOH. Выход 173 мг (67%), бежевый порошок, т.пл. 130–132 °С. ИК (KBr): ν 3067, 3048, 2995 (CH_{Ar}), 2951, 2837 (CH_{Alk}), 1714 (C=O), 1617, 1604 (C=N), 1026 (C-Br) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.57 (с, 3H, NMe), 2.69 (с, 3Hс, NMe), 3.29 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H, SCH₂), 3.76–3.84 (м, 4H, SCH₂, OMe), 5.74 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H, CH), 5.83 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H, CH), 7.03 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.34 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.55 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, Ar), 7.72 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar), 8.41 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 27.39 (NMe), 27.57 (NMe), 39.78 (SCH₂), 55.30 (OMe), 78.37 (CH), 87.82 (CH), 103.96 (C-4a), 114.31, 121.48, 126.51, 126.81, 129.22, 130.98, 141.71 (Ar), 155.73, 155.91, 161.20 (C=O, N=CH, Ar), 170.69 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 516.0699. Вычислено: 516.0699. C₂₂H₂₂N₅O₃S⁷⁹Br.

(Z)-4a-(4-Бромфенил)-7-[(E)-4-метоксибензилиден)гидразоно]-1,3-диэтилгексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14q)



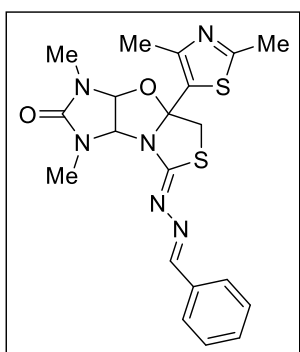
Продукт очищали перекристаллизацией из EtOH. Выход 177 мг (65%), бежевый порошок, т.пл. 135–137 °С. ИК (KBr): ν 3068 (CH_{Ar}), 2973, 2933, 2875, 2837 (CH_{Alk}), 1718 (C=O), 1617, 1579 (C=N), 1027 (C-Br) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.03 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, Me), 1.20 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, Me), 2.92–3.11 (м, 3H, NCH₂), 3.16–3.26 (м, 1H, NCH₂), 3.29 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H, SCH₂), 3.77–3.84 (м, 4H, SCH₂, OMe), 5.86 (д, *J* = 6.1 Гц, 1H, CH), 5.91 (д, *J* = 6.1 Гц, 1H, CH), 7.03 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.34 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.54 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.74 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.39 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 12.83 (2Me), 35.39 (2NCH₂), 39.78 (SCH₂), 55.28 (OMe), 76.44 (CH), 86.11 (CH), 104.08 (C-4a), 114.30, 121.46, 126.84, 129.21, 130.87, 141.60 (Ar), 155.53, 155.67, 161.20 (C=O, N=CH, Ar), 170.57 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 544.1018. Вычислено: 544.1012. C₂₄H₂₆N₅O₃S⁷⁹Br.

(Z)-7-((E)-Бензилиденгидразоно)-1,3,4a-триметилгексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14r)



Продукт очищали колоночной хроматографией, элюент EtOAc, $R_f = 0.48$ (система EtOAc). Выход 88 мг (51%), коричневатый порошок, т.пл. 132–134 °С. ИК (KBr): ν 3058, 3027 (CH_{Ar}), 2931 (CH_{Alk}), 1719 (C=O), 1616, 1580, 1553 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.50 (с, 3H, Me), 2.78 (с, 3H, NMe), 2.85 (с, 3H, NMe), 3.39 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H, SCH_2), 3.48 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H, SCH_2), 5.65 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, CH), 5.70 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, CH), 7.42–7.48 (м, 3H, Ar), 7.72–7.78 (м, 2H, Ar), 8.41 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.69 (Me), 27.80 (NMe), 28.06 (NMe), 38.72 (SCH_2), 76.97 (CH), 88.41 (CH), 103.51 (C-4a), 127.54, 128.87, 130.46, 134.44 (Ph), 155.53, 157.22 (C=O , N=CH), 170.67 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.1320. Вычислено: 346.1332. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$.

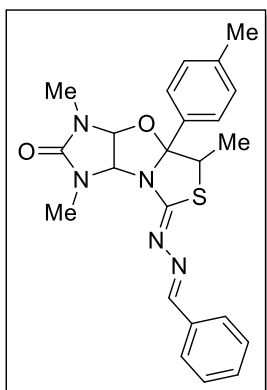
(Z)-7-((E)-Бензилиденгидразоно)-4a-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-1,3-диметилгексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14s)



Продукт очищали колоночной хроматографией, элюент $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$, $R_f = 0.45$ (система EtOAc/EtOH = 4:1). Выход 115 мг (52%), светло-коричневый порошок, т.пл. 164–166 °С. ИК (KBr): ν 3058, 3027 (CH_{Ar}), 2923 (CH_{Alk}), 1720 (C=O), 1616, 1580, 1554 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (с, 3H, Me), 2.51 (м, 3H, Me), 2.67 (с, 3H, NMe), 2.80 (с, 3H, NMe), 3.53 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H, SCH_2), 3.94 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H, SCH_2), 5.81 (с, 2H, 2CH), 7.45–7.49 (м, 3H, Ph), 7.75–7.80 (м, 2H, Ph), 8.47 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 15.61 (Me), 18.48 (Me), 28.01 (NMe), 28.19 (NMe), 39.61 (SCH_2), 78.21 (CH), 88.91 (CH), 101.06 (C-4a), 127.61 (2C, Ph), 128.81 (2C, Ph), 130.59, 133.02, 134.17, 147.44 (Ph, Het), 156.28, 156.49 (C=O , N=CH), 162.15, 170.25 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.1317. Вычислено: 443.1318. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$.

(Z)-7-((E)-Бензилиденгидразоно)-1,3,5-триметил-4a-(p-толил)гексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14t)

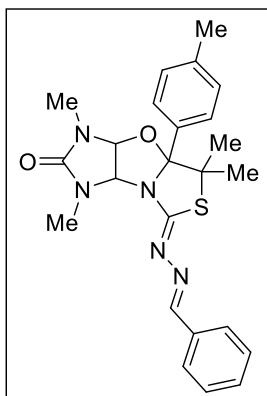
Продукт очищали колоночной хроматографией, элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, $R_f = 0.48$ (система $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 1:1$), получали в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1. Выход 122 мг (56%), светло-коричневый порошок, т.пл. 183–185 °С. ИК (KBr): ν 3057, 3027 (CH_{Ar}), 2928 (CH_{Alk}), 1726 (C=O), 1615, 1580, 1552 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц),



δ , м. д. (J , Гц): 0.79 (д, $J = 7.1$ Гц, 1.5H, Me), 1.39 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, Me), 2.29 (с, 4.5H, Me), 2.55 (с, 1.5H, NMe), 2.63 (с, 3H, NMe), 2.65 (с, 3H, NMe), 2.72 (с, 1.5H, NMe), 3.67 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1H, C(5)H), 4.09 (кв, $J = 7.1$ Гц, 0.5H, C(5)H), 5.74 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 5.78 (д, $J = 6.1$ Гц, 0.5H, CH), 5.81 (д, $J = 6.1$ Гц, 0.5H, CH), 5.89 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 7.13–7.19 (м, 3H, Ar), 7.24 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.29 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.43–7.49 (м, 4.5H, Ar), 7.74–7.81 (м, 3H), 8.46 (с, 1H, N=CH), 8.46 (с, 0.5H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.74,

19.38, 20.68, 20.72 (Me), 27.33, 27.54, 27.59, 27.73 (NMe), 47.61, 48.71 (SCH₂), 76.88, 78.07 (CH), 87.67, 88.52 (CH), 104.57, 106.38 (C-4a), 124.45, 125.40, 127.51, 127.54, 128.32, 128.57, 128.79, 130.40, 130.46, 134.34, 134.39, 135.79, 137.35, 137.50, 138.66 (Ar), 155.57, 155.71, 156.00 (C=O, N=CH, Ar), 169.58, 171.01 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 436.1801. Вычислено: 436.1802. C₂₃H₂₅N₅O₂S.

(Z)-7-((E)-Бензилиденгидразоно)-1,3,5,5-тетраметил-4а-(*p*-толил)гексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазол-2-он (14u)

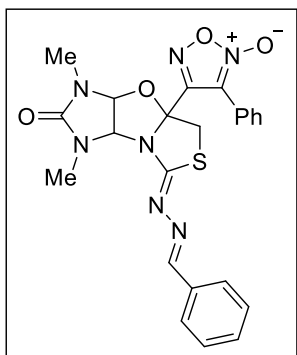


Продукт очищали колоночной хроматографией, элюент CHCl₃/EtOAc, $R_f = 0.49$ (система CHCl₃/EtOAc = 1:1). Выход 90 мг (40%), светло-бежевый порошок, т.пл. 183–185 °С. ИК (KBr): ν 3058, 3027 (CH_{Ar}), 2969, 2928, 2871 (CH_{Alk}), 1726 (C=O), 1615, 1580, 1552 (C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (с, 3H, Me), 1.56 (с, 3H, Me), 2.29 (с, 3H, Me), 2.55 (с, 3H, NMe), 2.73 (с, 3H, NMe), 5.78 (д, 1H, $J = 6.1$ Гц, CH), 5.87 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, CH), 7.14 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.28 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.43–7.48 (м, 3H, Ph),

7.72–7.79 (м, 2H, Ph), 8.44 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 20.68, 24.65, 27.36 (Me), 27.81, 29.31 (NMe), 55.31 (SCMe₂), 77.28 (CH), 88.57 (CH), 106.27 (C-4a), 125.63, 127.46, 128.00, 128.73, 130.34, 134.35, 135.45, 137.41 (Ar), 155.40, 155.91 (C=O, N=CH), 168.88 (NCS). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 450.1957. Вычислено: 450.1958. C₂₄H₂₇N₅O₂S.

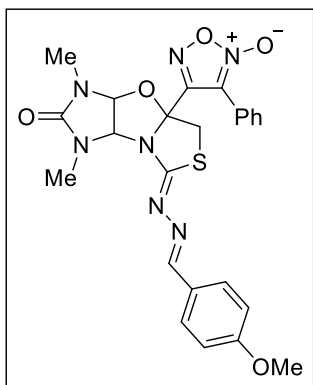
4-[(Z)-7-((E)-Бензилиденгидразоно)-1,3-диметил-2-оксотетрагидро-1H,7H-имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазол-4а(5H)-ил]-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (14v)

Продукт очищали перекристаллизацией из MeOH. Выход 123 мг (50%), белый порошок, т.пл. 220–222 °С. ИК (KBr): ν 3063, 3031 (CH_{Ar}), 2999, 2961 (CH_{Alk}), 1723, 1707, 1620, 1581,



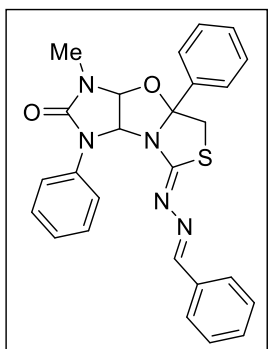
1556 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (с, 3H, NMe), 2.70 (с, 3H, NMe), 3.80 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, SCH₂), 4.04 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H, SCH₂), 5.81 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H, CH), 5.84 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H, CH), 7.44–7.49 (м, 3H, Ph), 7.56–7.62 (м, 3H, Ph), 7.69–7.79 (м, 4H, Ph), 8.45 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.04 (2NMe), 36.79 (SCH₂), 76.73 (CH), 89.63 (CH), 98.72 (C-4a), 114.09, 122.01, 127.58, 128.76, 128.79, 129.09, 130.57, 130.76, 134.06, 156.55, 158.40 (Ar, Het, C=O, N=CH), 169.01 (NCS). Найдено: m/z [M+H]⁺ 492.1443. Вычислено: 492.1448. C₂₃H₂₁N₇O₄S.

4-(Z)-{ 1,3-Диметил-7-[(E)-4-метоксибензилиден]гидразоно]-2-оксотетрагидро-1H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-4a(5H)-ил}-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (14w)



Продукт очищали перекристаллизацией из MeOH. Выход 122 мг (47%), бежевый порошок, т.пл. 133–135 °С. ИК (KBr): ν 3066, 2999 (CH_{Ar}), 2937 (CH_{Alk}), 1728 (C=O), 1617, 1606, 1580 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.52 (с, 3H, NMe), 2.69 (с, 3H, NMe), 3.75–3.82 (м, 4H, SCH₂, OMe), 4.01 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H, SCH₂), 5.79 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 5.82 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH), 7.02 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.56–7.61 (м, 3H, Ar), 7.68–7.75 (м, 4H, Ar), 8.38 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.02 (2NMe), 36.75 (SCH₂), 55.30 (OMe), 76.99 (CH), 89.50 (CH), 98.74 (C-4a), 114.31, 122.04, 126.67, 128.80, 129.13, 129.28, 130.77, 156.20, 156.55, 158.46, 161.28 (Ar, Het, C=O, N=CH), 167.93 (NCS). Найдено: m/z [M+H]⁺ 522.1550. Вычислено: 522.1554. C₂₄H₂₃N₇O₅S.

(Z)-7-((E)-Бензилиденгидразоно)-3-метил-1,4a-дифенилгексагидро-2H,7H-имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазол-2-он (14x)



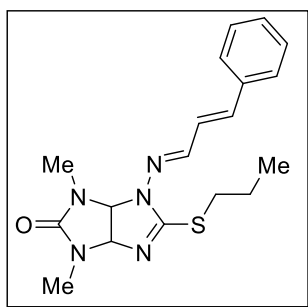
Продукт очищали перекристаллизацией из MeCN. Выход 117 мг (50%), белый порошок, т.пл. 210–212 °С. ИК (KBr): ν 3058, 3029, 2995 (CH_{Ph}), 2962, 2927 (CH_{Alk}), 1722 (C=O), 1615, 1580, 1555 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.68 (с, 3H, NMe), 3.26 (д, $J = 13.1$ Гц, 1H, SCH₂), 3.86 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H, SCH₂), 5.83 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, CH), 6.59 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, CH), 7.09 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph), 7.15–7.32 (м, 5H, Ph), 7.33–7.43 (м, 2H, Ph), 7.45–7.53 (м, 3H, Ph),

7.72–7.90 (м, 4H, Ph), 8.56 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.49 (NMe), 39.09 (SCH₂), 76.89 (CH), 86.05 (CH), 105.18 (C-4a), 118.39, 122.80, 124.37, 127.66, 127.91, 128.39, 128.82, 130.62, 134.14, 137.94, 141.01 (Ph), 153.71, 156.63 (C=O, N=CH), 172.62 (NCS). Найдено: m/z [M+H]⁺ 470.1641. Вычислено: 470.1645. C₂₆H₂₃N₅O₂S.

4.12 S-Пропил, S-аллил, S-бутилпроизводные имидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-онов 19-21

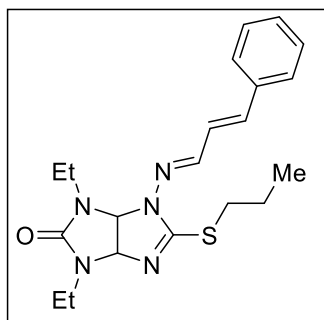
К суспензии тиогликольбурила **5** (1 ммоль) и K₂CO₃ (1 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли соответствующий алкилбромид **22a-c** (2.5 ммоль). Реакционную массу перемешивали при кипении в течение 24 часов (для соединений **19a-f**) или 4 часов (для соединений **20a-f**, **21a-h**), затем упаривали на роторном испарителе. Остаток промывали водой, отфильтровывали осадок и высушивали его на воздухе. Перекристаллизацией из смеси MeOH:H₂O (1:1) получали S-алкилпроизводные **19a-f**, **20a-f**, **21a-h**.

4-(((1E,2E)-3-Фенилаллилиден)амино)-1,3-диметил-5-пропилтио-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (19a)



Выход 189 мг (53%), белый порошок, т.пл. 155–157 °С. ИК (KBr): ν 3056, 3030 (CH_{Ar}), 2997, 2981, 2961, 2930 (CH_{Alk}), 1698, 1562 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (т, J = 7.3 Гц, 3H, Me), 1.55–1.75 (м, 2H, CH₂), 2.81 (с, 3H, NMe), 2.89 (с, 3H, NMe), 2.99 (т, J = 7.1 Гц, 2H, SCH₂), 5.55 (д, J = 7.7 Гц, 1H, CH), 5.87 (д, J = 7.8 Гц, 1H, CH), 6.96 (дд, J = 16.0, 8.5 Гц, 1H, =CH), 7.05 (д, J = 16.0 Гц, 1H, Ph-CH=), 7.25–7.45 (м, 3H, Ph-3-5), 7.58 (д, J = 7.4 Гц, 2H, Ph-2,6), 7.93 (д, J = 8.5 Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.31 (Me), 22.23 (CH₂), 28.46 (SCH₂), 30.79 (NMe), 32.00 (NMe), 72.06 (CH), 79.94 (CH), 125.45, 127.03, 128.79, 129.02, 136.07, 137.86 (=CH, Ph), 141.26 (HC=N), 157.89 (C=O), 165.91 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 358.1695. Вычислено: 358.1696. C₁₈H₂₃N₅OS.

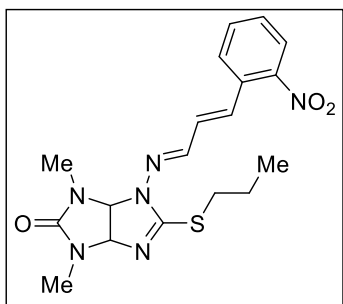
4-(((1E,2E)-3-Фенилаллилиден)амино)-5-пропилтио-1,3-диэтил-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (19b)



Выход 235 мг (61%), белый порошок, т.пл. 132–134 °С. ИК (KBr): ν 3083, 3033 (CH_{Ar}), 2964, 2930 (CH_{Alk}), 1706, 1565 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.90–1.05 (м, 6H, 2Me), 1.13 (т, J = 7.1 Гц, 3H, Me), 1.50–1.80 (м, 2H, CH₂), 2.85–3.10 (м, 2H, SCH₂), 3.12–3.29 (м, 3H, NCH₂), 3.35–3.55 (м, 1H, NCH₂), 5.65 (д, J = 7.8 Гц, 1H, CH), 5.93 (д, J = 7.9 Гц, 1H, CH),

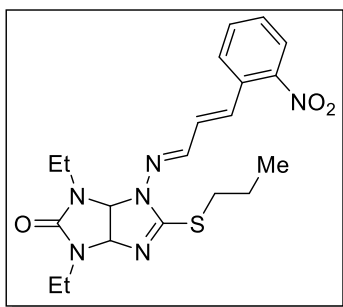
6.90–7.10 (м, 2H, =CH, Ph-CH=), 7.20–7.45 (м, 3H, Ph-3-5), 7.60 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.78 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.17 (Me), 13.44 (Me), 13.87 (Me), 22.17 (CH₂), 31.85 (SCH₂), 36.25 (NCH₂), 37.64 (NCH₂), 70.37 (CH), 78.59 (CH), 125.33, 126.91, 128.59, 128.81, 135.93, 137.47 (=CH, Ph), 140.48 (HC=N), 157.02 (C=O), 165.21 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 386.2006. Вычислено: 386.2009. C₂₀H₂₇N₅OS.

4-[(1E,2E)-3-(2-Нитрофенил)аллилиден]амино}-1,3-диметил-5-пропилтио-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (19c)



Выход 330 мг (82%), желтый порошок, т.пл. 147–149 °С. ИК (KBr): ν 2968, 2935 (CH_{Alk}), 1699, 1564 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, Me), 1.50–1.80 (м, 2H, CH₂), 2.81 (с, 3H, NMe), 2.88 (с, 3H, NMe), 3.00 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H, SCH₂), 5.57 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, CH), 5.90 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 7.04 (дд, $J = 15.7, 8.8$ Гц, 1H, =CH), 7.32 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H, Ph-CH=), 7.55 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.70 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.96 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, N=CH), 8.00–8.10 (м, 2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.12 (Me), 22.04 (CH₂), 28.24 (SCH₂), 30.48 (NMe), 31.86 (NMe), 71.67 (CH), 79.75 (CH), 124.32, 127.90, 129.20, 130.16, 130.33, 130.43, 133.26 (=CH, Ar), 140.05 (HC=N), 147.89 (ArC-NO₂), 157.55 (C=O), 165.39 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 403.1541. Вычислено: 403.1547. C₁₈H₂₂N₆O₃S.

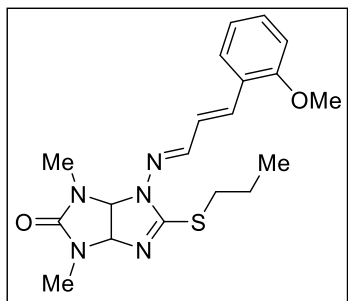
4-[(1E,2E)-3-(2-Нитрофенил)аллилиден]амино}-5-пропилтио-1,3-диэтил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (19d)



Выход 301 мг (70%), желтый порошок, т.пл. 129–131 °С. ИК (KBr): ν 2972, 2932, 2918 (CH_{Alk}), 1691, 1563 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.85–1.05 (м, 6H, 2Me), 1.13 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 1.50–1.80 (м, 2H, CH₂), 2.90–3.10 (м, 2H, SCH₂), 3.12–3.30 (м, 3H, NCH₂), 3.40–3.55 (м, 1H, NCH₂), 5.66 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, CH), 5.95 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 7.06 (дд, $J = 15.8, 8.8$ Гц, 1H, =CH), 7.30 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H, Ph-CH=), 7.55 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.71 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.87 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, N=CH), 7.97 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 8.03 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.15 (Me), 13.43 (Me), 13.94 (Me), 22.13 (CH₂), 31.86 (SCH₂), 36.23 (NCH₂), 37.74 (NCH₂), 70.34 (CH), 78.58 (CH), 124.40, 127.99, 129.25, 130.16, 130.23, 130.58, 133.33 (=CH, Ar), 139.62 (HC=N), 147.85 (ArC-NO₂),

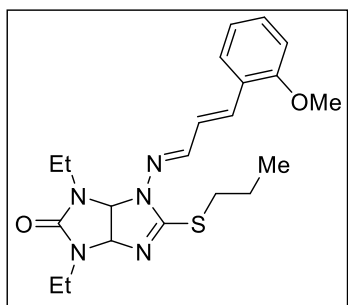
157.02 (C=O), 164.92 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 431.1855. Вычислено: 431.1860. C₂₀H₂₆N₆O₃S.

1,3-Диметил-4-[[*(1E,2E)*-3-(2-метоксифенил)аллилиден]амино]-5-пропилтио-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (19е)



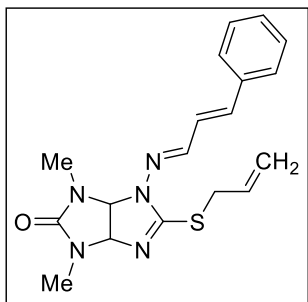
Выход 197 мг (51%), белый порошок, т.пл. 156–156 °С. ИК (KBr): ν 2997, 2964, 2924 (CH_{Alk}), 1705, 1560 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.95 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, Me), 1.50–1.80 (м, 2H, CH₂), 2.80 (с, 3H, NMe), 2.89 (с, 3H, NMe), 2.99 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H, SCH₂), 3.85 (с, 3H, OMe), 5.55 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, CH), 5.88 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 6.80–6.99 (м, 2H, Ar, =CH), 7.05 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, Ar), 7.20–7.40 (м, 2H, Ar, Ph-CH=), 7.64 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, Ar), 7.98 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.16 (Me), 22.07 (CH₂), 28.26 (NMe), 30.49 (NMe), 31.82 (SCH₂), 55.47 (OMe), 71.76 (CH), 79.70 (CH), 111.50, 120.71, 124.30, 125.75, 126.92, 129.94, 132.20 (=CH, Ar), 141.83 (HC=N), 156.63 (ArC-OMe), 157.61 (C=O), 165.60 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 388.1811. Вычислено: 388.1802. C₁₉H₂₅N₅O₂S.

4-[[*(1E,2E)*-3-(2-Метоксифенил)аллилиден]амино]-5-пропилтио-1,3-диэтил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (19f)



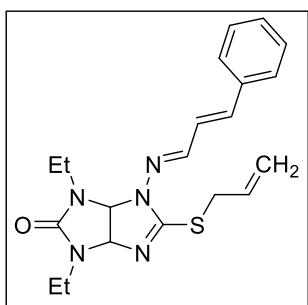
Выход 374 мг (90%), белый порошок, т.пл. 145–147 °С. ИК (KBr): ν 3083, 3033 (CH_{Ar}), 2964, 2930 (CH_{Alk}), 1706, 1565 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.80–1.05 (м, 6H, 2Me), 1.13 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, Me), 1.50–1.80 (м, 2H, CH₂), 2.85–3.10 (м, 2H, SCH₂), 3.15–3.30 (м, 3H, NCH₂), 3.40–3.50 (м, 1H, NCH₂), 3.85 (с, 3H, OMe), 5.65 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 5.93 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 6.88–7.00 (м, 2H, Ar, =CH), 7.05 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, Ar), 7.15–7.40 (м, 2H, Ar, Ph-CH=), 7.64 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, Ar), 7.83 (д, *J* = 8.9 Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.19 (Me), 13.44 (Me), 13.90 (Me), 22.20 (CH₂), 31.88 (SCH₂), 36.27 (NCH₂), 37.67 (NCH₂), 55.53 (OMe), 70.37 (CH), 78.58 (CH), 111.54, 120.76, 124.31, 125.77, 127.10, 130.01, 132.20 (=CH, Ar), 141.37 (HC=N), 156.70 (ArC-OMe), 157.11 (C=O), 165.26 (SC=N). LS MS: время удерживания 1.481 мин (95%), API-ES, m/z 415.9 [M]⁺.

5-Аллилтио-4-[[*(1E,2E)*-3-фенилаллилиден]амино]-1,3-диметил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (20а)



Выход 209 мг (59%), белый порошок, т.пл. 149–151 °С. ИК (KBr): ν 3078, 3045 (CH_{Ar}, =CH₂), 2992, 2939 (CH_{Alk}), 1718, 1560 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.81 (с, 3H, NMe), 2.89 (с, 3H, NMe), 3.40–3.80 (м, 2H, SCH₂), 5.13 (д, *J* = 10.0 Гц, 1H, =CH₂), 5.29 (д, *J* = 17.1 Гц, 1H, =CH₂), 5.57 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 5.80–6.10 (м, 2H, CH, -CH=), 6.93 (дд, *J* = 16.0, 8.6 Гц, 1H, =CH), 7.06 (д, *J* = 16.0 Гц, Ph-CH=), 7.20–7.45 (м, 3H, Ph-3-5), 7.59 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 7.94 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 28.25 (NMe), 30.58 (NMe), 32.56 (SCH₂), 72.06 (CH), 79.82 (CH), 118.22 (=CH₂), 125.33, 126.89, 128.59, 128.81, 133.43, 135.92, 137.72 (=CH, Ph), 141.19 (HC=N), 157.60 (C=O), 165.12 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 356.1546. Вычислено: 356.1540. C₁₈H₂₁N₅OS.

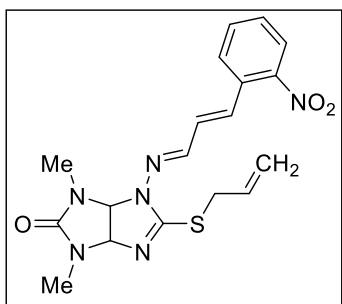
5-Аллилтио-4-[[*(1E,2E)*-3-фенилаллилиден]амино]-1,3-диэтил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (20б)



Выход 199 мг (52%), белый порошок, т.пл. 134–136 °С. ИК (KBr): ν 3081, 3031 (CH_{Ar}, =CH₂), 2970, 2932 (CH_{Alk}), 1705, 1565 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.01 (т, *J* = 7.0 Гц, 1H, Me), 1.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, Me), 3.10–3.25 (м, 2H, NCH₂), 3.35–3.55 (м, 2H, NCH₂), 3.60–3.80 (м, 2H, SCH₂), 5.12 (д, *J* = 9.9 Гц, 1H, =CH₂), 5.29 (д, *J* = 17.0 Гц, 1H, =CH₂), 5.67 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 5.80–6.10 (м, 2H, CH, -CH=), 6.80–7.10 (м, 2H, =CH, Ph-CH=), 7.20–7.45 (м, 3H, Ph-3-5), 7.60 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 7.79 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.37 (Me), 13.86 (Me), 32.58 (SCH₂), 36.21 (NCH₂), 37.63 (NCH₂), 70.50 (CH), 78.58 (CH), 118.17 (=CH₂), 125.24, 126.91, 128.60, 128.80, 133.48, 135.89, 137.60 (=CH, Ph), 140.64 (HC=N), 157.00 (C=O), 164.72 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 384.1847. Вычислено: 384.1853. C₂₀H₂₅N₅OS.

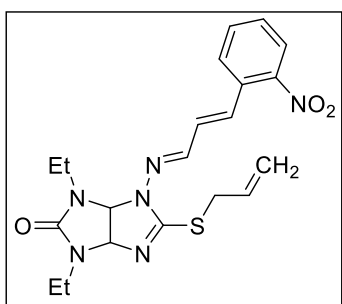
5-Аллилтио-4-[[*(1E,2E)*-3-(2-нитрофенил)аллилиден]амино]-1,3-диметил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (20с)

Выход 288 мг (72%), желтый порошок, т.пл. 181–183 °С. ИК (KBr): ν 2942, 2908 (CH_{Alk}), 1699, 1563 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.81 (с, 3H, NMe), 2.88 (с, 3H, NMe), 3.60–3.80 (м, 2H, SCH₂), 5.13 (д, *J* = 10.0 Гц, 1H, =CH₂), 5.29 (д, *J* = 17.0 Гц, 1H, =CH₂), 5.58 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, CH), 5.80–6.10 (м, 2H, CH, -CH=), 7.03 (дд, *J* = 15.7,



8.9 Гц, =CH), 7.33 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, Ar-CH=), 7.55 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.70 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.96 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 8.01–8.10 (м, 2H, Ar, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 28.22 (NMe), 30.45 (NMe), 32.58 (SCH₂), 71.80 (CH), 79.82 (CH), 118.28 (=CH₂), 124.34, 127.93, 129.25, 130.15, 130.27, 130.59, 133.28, 133.35 (=CH, Ar), 140.23 (HC=N), 147.91 (ArC-NO₂), 157.53 (C=O), 164.88 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 401.1388. Вычислено: 401.1390. C₁₈H₂₀N₆O₃S.

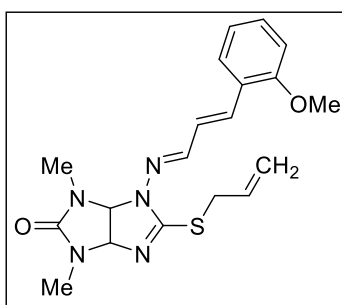
5-Аллилтио-4-[[1E,2E]-3-(2-нитрофенил)аллилиден]амино}-1,3-диэтил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (20d)



Выход 300 мг (70%), желтый порошок, т.пл. 160–162 °С. ИК (KBr): ν 3070, 3022 (CH_{Ar}, =CH₂), 2970, 2931, 2872 (CH_{Alk}), 1696, 1563 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H, Me), 1.14 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H, Me), 3.05–3.30 (м, 2H, NCH₂), 3.35–3.55 (м, 2H, NCH₂), 3.60–3.80 (м, 2H, SCH₂), 5.12 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H, =CH₂), 5.29 (д, $J = 17.0$ Гц, 1H, =CH₂), 5.

68 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, CH), 5.85–6.10 (м, 2H, CH, -CH=), 7.05 (дд, $J = 15.7, 8.8$ Гц, 1H, =CH), 7.31 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, Ar-CH=), 7.55 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.70 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.87 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, N=CH), 7.96 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 8.03 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.38 (Me), 13.93 (Me), 32.59 (SCH₂), 36.21 (NCH₂), 37.73 (NCH₂), 70.48 (CH), 78.58 (CH), 118.24 (=CH₂), 124.39, 128.01, 129.27, 130.09, 130.21, 130.74, 133.33, 133.42 (=CH, Ar), 139.79 (HC=N), 147.86 (ArC-NO₂), 157.01 (C=O), 164.45 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 429.1695. Вычислено: 429.1703. C₂₀H₂₄N₆O₃S.

5-Аллилтио-1,3-диметил-4-[[1E,2E]-3-(2-метоксифенил)аллилиден]амино}-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (20e)

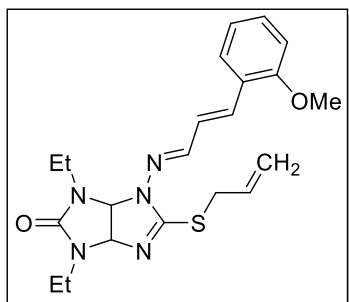


Выход 300 мг (78%), белый порошок, т.пл. 154–156 °С. ИК (KBr): ν 3060 (CH_{Ar}, =CH₂), 2988, 2969, 2929, 2889 (CH_{Alk}), 1706, 1562 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.81 (с, 3H, NMe), 2.88 (с, 3H, NMe), 3.60–3.75 (м, 2H, SCH₂), 3.85 (с, 3H, OMe), 5.12 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, =CH₂), 5.29 (д, $J = 16.9$ Гц, 1H, =CH₂), 5.57 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, CH), 5.80–6.10 (м,

2H, CH, -CH=), 6.80–6.99 (м, 2H, Ar, =CH), 7.05 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.20–7.40 (м, 2H, Ar, Ar-CH=), 7.64 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.99 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75

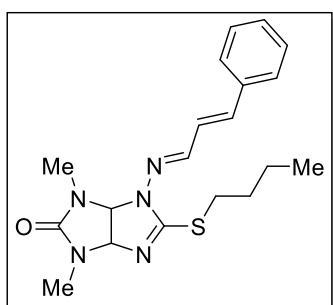
МГц), δ , м. д.: 28.23 (NMe), 30.45 (NMe), 32.54 (SCH₂), 55.48 (OMe), 71.89 (CH), 79.76 (CH), 111.50, 118.20, 120.71, 124.28, 125.68, 126.93, 129.98, 132.34, 133.44 (=CH₂, =CH, Ar), 141.99 (HC=N), 156.64 (ArC-OMe), 157.58 (C=O), 165.09 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 386.1640. Вычислено: 386.1645. C₁₉H₂₃N₅O₂S.

5-Аллилтио-4-[[*(1E,2E)*-3-(2-метоксифенил)аллилиден]амино]-1,3-диэтил-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (20f)



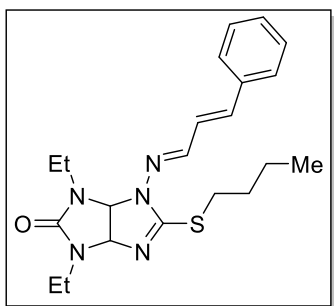
Выход 330 мг (80%), белый порошок, т.пл. 132–135 °С. ИК (KBr): ν 3075, 3047 (CH_{Ar}, =CH₂), 2969, 2932 (CH_{Alk}), 1703, 1575 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.99 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, Me), 1.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, Me), 3.08–3.30 (м, 3H, NCH₂), 3.35–3.50 (м, 1H, NCH₂), 3.60–3.79 (м, 2H, SCH₂), 3.85 (с, 3H, OMe), 5.12 (д, *J* = 10.1 Гц, 1H, =CH₂), 5.29 (д, *J* = 16.9 Гц, 1H, =CH₂), 5.67 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 5.80–6.05 (м, 2H, CH, -CH=), 6.90–6.99 (м, 2H, Ar, =CH), 7.05 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, Ar), 7.20–7.40 (м, 2H, Ar, Ar-CH=), 7.65 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, Ar), 7.85 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.35 (Me), 13.85 (Me), 32.54 (SCH₂), 36.16 (NCH₂), 37.58 (NCH₂), 55.47 (OMe), 70.43 (CH), 78.49 (CH), 111.48, 118.14, 120.68, 124.21, 125.64, 127.02, 129.97, 132.23, 133.48 (=CH₂, =CH, Ar), 141.48 (HC=N), 156.63 (ArC-OMe), 156.99 (C=O), 164.65 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 414.1951. Вычислено: 414.1958. C₂₁H₂₇N₅O₂S.

5-Бутилтио-1,3-диметил-4-[[*(1E,2E)*-3-фенилаллилиден]амино]-3,3а,4,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (21а)



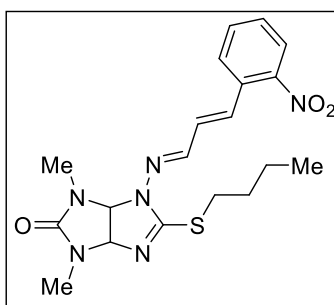
Выход 356 мг (96%), белый порошок, т.пл. 101–103 °С. ИК (KBr): ν 3081, 3057, 3029 (CH_{Ar}), 2997, 2956, 2928 (CH_{Alk}), 1701, 1562 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.91 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, Me), 1.30–1.50 (м, 2H, CH₂), 1.55–1.80 (м, 2H, CH₂), 2.83 (с, 3H, NMe), 2.91 (с, 3H, NMe), 3.03 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H, SCH₂), 5.57 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, CH), 5.89 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 6.95 (дд, *J* = 16.0, 8.5 Гц, 1H, =CH), 7.07 (д, *J* = 16.0 Гц, 1H, Ph-CH=), 7.25–7.50 (м, 3H, Ph-3-5), 7.60 (д, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ph-2,6), 7.95 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.45 (Me), 21.34 (CH₂), 28.26 (CH₂), 29.57 (SCH₂), 30.61 (NMe), 30.76 (NMe), 71.93 (CH), 79.76 (CH), 125.40, 126.87, 128.57, 128.82, 135.96, 137.58 (=CH, Ph), 141.01 (HC=N), 157.62 (C=O), 165.65 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 372.1852. Вычислено: 372.1853. C₁₉H₂₅N₅OS.

5-Бутилтио-4-(((1*E*,2*E*)-3-фенилаллилиден)амино)-1,3-диэтил-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (21*b*)



Выход 351 мг (88%), белый порошок, т.пл. 103–105 °С. ИК (KBr): ν 3079, 3056, 3039 (CH_{Ar}), 2963, 2928 (CH_{Alk}), 1699, 1560 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.89 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, Me), 1.02 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, Me), 1.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, Me), 1.30–1.50 (м, 2H, CH₂), 1.55–1.75 (м, 2H, CH₂), 2.95–3.10 (м, 2H, SCH₂), 3.15–3.30 (м, 3H, NCH₂), 3.40–3.60 (м, 1H, NCH₂), 5.66 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 5.94 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH), 6.90–7.10 (м, 2H, =CH, Ph-CH=), 7.30–7.45 (м, 3H, Ph-3-5), 7.61 (д, *J* = 7.1 Гц, 2H, Ph-2,6), 7.79 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.46 (2Me), 13.90 (Me), 21.38 (CH₂), 29.59 (CH₂), 30.88 (SCH₂), 36.29 (NCH₂), 37.66 (NCH₂), 70.39 (CH), 78.65 (CH), 125.33, 126.92, 128.61, 128.83, 135.94, 137.48 (=CH, Ph), 140.48 (HC=N), 157.05 (C=O), 165.24 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 400.2164. Вычислено: 400.2166. C₂₁H₂₉N₅OS.

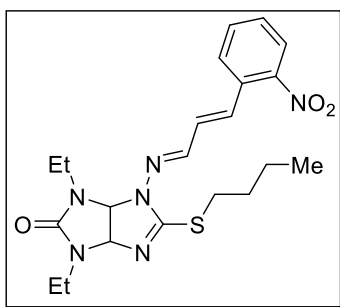
5-Бутилтио-1,3-диметил-4-(((1*E*,2*E*)-3-(2-нитрофенил)аллилиден)амино)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (21*c*)



Выход 403 мг (97%), желтый порошок, т.пл. 148–150 °С. ИК (KBr): ν 3081, 3014 (CH_{Ar}), 2960, 2933 (CH_{Alk}), 1696, 1560 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.90 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, Me), 1.30–1.50 (м, 2H, CH₂), 1.55–1.75 (м, 2H, CH₂), 2.82 (с, 3H, NMe), 2.89 (с, 3H, NMe), 3.03 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H, SCH₂), 5.57 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 5.91 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH), 7.04 (дд, *J* = 15.8, 8.8 Гц, 1H, =CH), 7.33 (д, *J* = 15.8 Гц, Ar-CH=), 7.55 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H, Ar), 7.71 (т, *J* = 7.1 Гц, 1H, Ar), 7.96 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, Ar), 8.01–8.10 (м, 2H, Ar, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.42 (Me), 21.30 (CH₂), 28.23 (CH₂), 29.59 (SCH₂), 30.48 (NMe), 30.70 (NMe), 71.67 (CH), 79.75 (CH), 124.33, 127.90, 129.22, 130.16, 130.32, 130.44, 133.28 (=CH, Ar), 140.05 (HC=N), 147.88 (ArC-NO₂), 157.56 (C=O), 165.40 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]⁺ 417.1701. Вычислено: 417.1703. C₁₉H₂₄N₆O₃S.

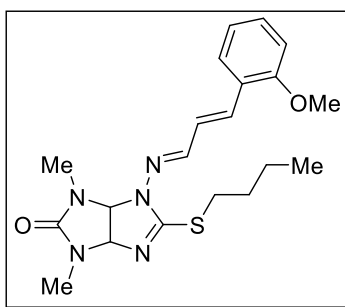
5-Бутилтио-4-(((1*E*,2*E*)-3-(2-нитрофенил)аллилиден)амино)-1,3-диэтил-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (21*d*)

Выход 417 мг (94%), желтый порошок, т.пл. 135–137 °С. ИК (KBr): ν 3059 (CH_{Ar}), 2957, 2930 (CH_{Alk}), 2870 (C-S), 1692, 1566 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц):



0.89 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, Me), 0.99 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, Me), 1.15 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 1.30–1.50 (м, 2H, CH₂), 1.55–1.75 (м, 2H, CH₂), 2.90–3.10 (м, 2H, SCH₂), 3.25–3.30 (м, 3H, NCH₂), 3.40–3.55 (м, 1H, NCH₂), 5.67 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 5.96 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.06 (дд, $J = 15.8, 8.8$ Гц, 1H, =CH), 7.31 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, Ar-CH=), 7.56 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, Ar), 7.72 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ar), 7.87 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, N=CH), 7.98 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 8.03 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.44 (2Me), 13.93 (Me), 21.35 (CH₂), 29.60 (CH₂), 30.83 (SCH₂), 36.27 (NCH₂), 37.76 (NCH₂), 70.36 (CH), 78.63 (CH), 124.40, 127.99, 129.26, 130.16, 130.24, 130.59, 133.34 (=CH, Ar), 139.61 (HC=N), 147.86 (ArC-NO₂), 157.04 (C=O), 164.95 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 445.2013. Вычислено: 445.2016. C₂₁H₂₈N₆O₃S.

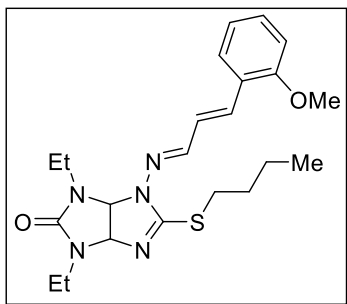
5-Бутилтио-1,3-диметил-4-([(1E,2E)-3-(2-метоксифенил)аллилиден]амино)-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (21e)



Выход 349 мг (87%), белый порошок, т.пл. 113–115 °С. ИК (KBr): ν 3074, 3045 (CH_{Ar}), 2998, 2957, 2928 (CH_{Alk}), 1711, 1562 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.91 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, Me), 1.30–1.50 (м, 2H, CH₂), 1.55–1.75 (м, 2H, CH₂), 2.82 (с, 3H, NMe), 2.90 (с, 3H, NMe), 3.03 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H, SCH₂), 3.87 (с, 3H, OMe), 5.57 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 5.90 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 6.85–6.99 (м, 2H, Ar, =CH), 7.07 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.20–7.40 (м, 2H, Ar, Ar-CH=), 7.67 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ar), 8.01 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.48 (Me), 21.36 (CH₂), 28.27 (CH₂), 29.57 (SCH₂), 30.50 (NMe), 30.77 (NMe), 55.48 (OMe), 71.76 (CH), 79.71 (CH), 111.49, 120.73, 124.30, 125.76, 126.93, 129.98, 132.21 (=CH, Ar), 141.83 (HC=N), 156.63 (ArC-OMe), 157.62 (C=O), 165.62 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 402.1954. Вычислено: 402.1958. C₂₀H₂₇N₅O₂S.

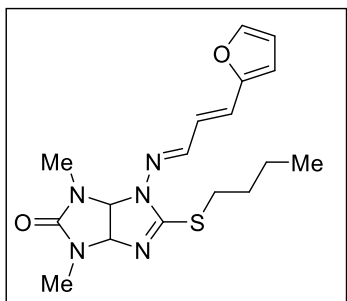
5-Бутилтио-4-([(1E,2E)-3-(2-метоксифенил)аллилиден]амино)-1,3-диэтил-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (21f)

Выход 408 мг (95%), белый порошок, т.пл. 108–110 °С. ИК (KBr): ν 3072, 3044 (CH_{Ar}), 2960, 2932 (CH_{Alk}), 1699, 1562 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, Me), 1.01 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, Me), 1.15 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 1.30–1.50 (м, 2H, CH₂), 1.55–1.75 (м, 2H, CH₂), 2.90–3.10 (м, 2H, SCH₂), 3.15–3.30 (м, 2H, NCH₂), 3.40–3.55 (м,



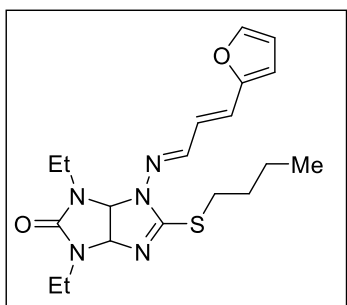
2H, NCH₂), 3.87 (с, 3H, OMe), 5.67 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 5.95 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 6.90–7.01 (м, 2H, Ar, =CH), 7.07 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.20–7.40 (м, 2H, Ar, Ph-CH=), 7.67 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.85 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.44 (2Me), 13.90 (Me), 21.37 (CH₂), 29.58 (CH₂), 30.87 (SCH₂), 36.27 (NCH₂), 37.64 (NCH₂), 55.51 (OMe), 70.34 (CH), 78.59 (CH), 111.51, 120.73, 124.27, 125.75, 127.06, 129.99, 132.16 (=CH, Ar), 141.33 (HC=N), 156.67 (ArC-OMe), 157.08 (C=O), 165.22 (SC=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 430.2279. Вычислено: 430.2271. C₂₂H₃₁N₅O₂S.

5-Бутилтио-1,3-диметил-4-(((1E,2E)-3-(фуран-2-ил)аллилиден]амино)-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (21g)



Выход 321 мг (89%), светло-коричневый порошок, т.пл. 130–132 °С. ИК (KBr): ν 3116 (Fur), 2957, 2929 (CH_{Alk}), 1700, 1569 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, Me), 1.30–1.50 (м, 2H, CH₂), 1.55–1.75 (м, 2H, CH₂), 2.81 (с, 3H, NMe), 2.88 (с, 3H, NMe), 3.01 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H, SCH₂), 5.55 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, CH), 5.84 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 6.50–6.80 (м, 3H, Fur, =CH), 6.94 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, Fur-CH=), 7.74 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H, Fur), 7.89 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.44 (Me), 21.32 (CH₂), 28.25 (CH₂), 29.54 (SCH₂), 30.57 (NMe), 30.75 (NMe), 71.96 (CH), 79.75 (CH), 111.01, 112.37, 123.20, 124.70, 140.38, 144.03 (=CH, Fur), 151.85 (HC=N), 157.62 (C=O), 165.59 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 362.1647. Вычислено: 362.1645. C₁₇H₂₃N₅O₂S.

5-Бутилтио-4-(((1E,2E)-3-(фуран-2-ил)аллилиден]амино)-1,3-диэтил-3,3a,4,6a-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (21h)



Выход 335 мг (86%), светло-коричневый порошок, т.пл. 127–129 °С. ИК (KBr): ν 3117 (Fur), 2960, 2931 (CH_{Alk}), 1698, 1571 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, Me), 1.00 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H, Me), 1.15 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, Me), 1.30–1.50 (м, 2H, CH₂), 1.55–1.75 (м, 2H, CH₂), 2.90–3.10 (м, 2H, SCH₂), 3.12–3.30 (м, 3H, NCH₂), 3.40–3.60 (м, 1H, NCH₂), 5.67 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 5.91 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 6.50–6.58 (м, 3H, Fur, =CH), 6.94 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H, Fur-CH=), 7.70–7.80 (м, 2H, Fur, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (75

МГЦ), δ , м. д.: 13.45 (2Me), 13.87 (Me), 21.36 (CH₂), 29.54 (CH₂), 30.87 (SCH₂), 36.27 (NCH₂), 37.64 (NCH₂), 70.42 (CH), 78.63 (CH), 111.12, 112.39, 123.10, 124.62, 139.82, 144.07 (=CH, Fur), 151.83 (HC=N), 157.02 (C=O), 165.14 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z [M+H]⁺ 390.1945. Вычислено: 390.1958. C₁₉H₂₇N₅O₂S.

5 ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

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

8. Получены S-пропил-, S-аллил- и S-бутилпроизводные N-аминотиогликольурилов, которые обладают заметной фунгицидной активностью в

отношении шести фитопатогенов и *Candida albicans*. Обнаружены закономерности структура-активность, в частности выявлено повышение активности при увеличении длины алкильной цепи при атоме S.

6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mathur P., Misra S. Metal-carbonyl promoted multicomponent coupling of alkynes for the synthesis of heterocyclic compounds // *Adv. Organomet. Chem.* – 2020. – V. 73. – P. 253–304.
2. Balaban A. T., Oniciu D. C., Katritzky A. R. Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry // *Chem. Rev.* – 2004. – V. 104. – P. 2777–2812.
3. Martins M. A. P., Frizzo C. P., Moreira D. N., Zanatta N., Bonaccorso H. G. Ionic liquids in heterocyclic synthesis // *Chem. Rev.* – 2008. – V. 108. – P. 2015–2050.
4. Candeias N. R., Branco L. C., Gois P. M. P., Afonso C. A. M., Trindade A. F. More sustainable approaches for the synthesis of N-based heterocycles // *Chem. Rev.* – 2009. – V. 109. – P. 2703–2802.
5. Bouchet D., Van Elslande E., Masson G. Isothiourea-catalyzed enantioselective synthesis of trans-3,4-dihydrothiopyranones: harnessing thiochalcones as original michael acceptors // *Org. Lett.* – 2023. – V. 25. – P. 5395–5399.
6. Sharma P., Patel R., Koshti R. R., Vyas A., Sangani C. B. Synthesis, characterization, biological evaluation, DFT studies and molecular docking of novel 12-(2-(1*H*-imidazol-1-yl)quinolin-3-yl)-8-methyl-2,3,4,12-tetrahydro-1*H*-benzo[4,5]thiazolo[2,3-*b*]quinazolin-1-one and its derivatives // *Asian J. Chem.* – 2023. – V. 35. – №. 9. – P. 2092–2102.
7. Mohamed S. F., Abd-Elghaffar H. S., Amr A. E.-G. E., Elnaggar D. H., Abou-Amra E. S., Hosny H. M., Mohamed A. M., Abd El-Shafy D. N. New poly heterocyclic compounds based on pyrimidine-2-thiones: synthesis, evaluation of putative antiviral agents, DFT calculation, and molecular modeling // *J. Mol. Struct.* – 2023. – V. 1291. – P. 136083.
8. Moharam M. M., Saleh E. A. M., Hassan I., Husain K. Synthesis, antifungal, and antioxidant evaluation of new class of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine and pyrimido[5,4-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derived from α,α -ketene dithioacetals as five and six-membered heterocycles analogues // *Russ. J. Bioorganic Chem.* – 2023. – V. 49. – №. 5. – P. 1119–1136.
9. Farghaly T. A., Abbas E. M. H., Al-Sheikh M. A., Medrasi H. Y., Masaret G. S., Pashameah R. A., Qurban J., Harras M. F. Synthesis of tricyclic and tetracyclic benzo[6,7]cycloheptane derivatives linked morpholine moiety as CDK2 inhibitors // *Drug Dev. Res.* – 2023. – V. 84. – P. 1127–1141.
10. FRAC. Fungicide Resistance Action Committee. URL: <http://www.frac.info/home> (accessed on 01 December 2023).

11. Engineering and Technical Development for a Sustainable Environment / K. Kassim, N. K. M. Kamal, S. N. M. Shotor, A. H. Fadzil; Apple Academic Press, 2017, 159–170.
12. Ronchetti R., Moroni G., Carotti A., Gioiello A., Camaioni E. Recent advances in urea- and thiourea-containing compounds: focus on innovative approaches in medicinal chemistry and organic synthesis // RSC Med. Chem. – 2021. – V. 12. – P. 1046–1064.
13. Izmet'ev A. N., Gazieva G. A., Anikina L. V., Pukhov S. A., Karnoukhova V. A., Kolotyrkina N. G., Kravchenko A. N. Synthesis and evaluation of the antiproliferative activity of new heterylmethylidene derivatives of imidazothiazolotriazinones // New J. Chem. – 2021. – V. 45. – P. 12271–12285.
14. Gazieva G. A., Anikina L. V., Nechaeva T. V., Pukhov S. A., Karpova T. B., Popkov S. V., Nelyubina Yu. V., Kolotyrkina N. G., Kravchenko A. N. Synthesis and biological evaluation of new substituted thioglycolurils, their analogues and derivatives // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – V. 140. – P. 141–154.
15. Bogatskii A. V., Luk'yanenko N. G., Kirichenko T. I. Cyclic thioureas (review) // Chem. Heterocycl. Compd. – 1983. – V. 19. – №. 6. – P. 577–589.
16. Yadav A. K., Dhakad P., Sharma G. R. An efficient ionic liquid mediated synthesis of substituted 5*H*[1,3]-thiazolo[2,3-*b*]quinazoline-3,5-(2*H*)-dione and 5*H*-thiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-one // Tetrahedron Lett. – 2013. – V. 54. – №. 45. – P. 6061–6063.
17. Nawrocka W., Zimecki M. Syntheses of novel 3-amino-2(1*H*)-thioxo-4(3*H*)-quinazolinones and evaluation of their immunotropic activity. Part III // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. – 1997. – V. 330. – №. 12. – P. 399–405.
18. Danel K., Pedersen E. B., Nielsen C. Synthesis and anti-HIV-1 activity of novel 2,3-dihydro-7*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-7-ones // J. Med. Chem. – 1998. – V. 41. – №. 2. – P. 191–198.
19. Bormann G., Troxler F. Synthese und Eigenschaften von Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinen und Thiazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen // Helv. Chim. Acta. – 1971. – V. 54. – P. 1687–1691.
20. Danel K., Larsen E., Pedersen E. B. Easy synthesis of 5,6-disubstituted acyclouridine derivatives // Synthesis. – 1995. – V. 1995. – №. 8. – P. 934–936.
21. Danel K., Larsen E., Pedersen E. B., Vestergaard B. F., Nielsen C. Synthesis and potent anti-HIV-1 activity of novel 6-benzyluracil analogues of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine // J. Med. Chem. – 1996. – V. 39. – №. 12. – P. 2427–2431.
22. Baba M., Shigeta S., Yuasa S., Takashima H., Sekiya K., Ubasawa M., Tanaka H., Miyasaka T., Walker R. T., E. de Clercq. Preclinical evaluation of MKC-442, a highly

- potent and specific inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 in vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1994. – V. 38. – №. 4. – P. 688–692.
23. Al-Etaibi A., John E., Ibrahim M. R., Al-Awadi N. A., Ibrahim Y. A. Stereoselective synthesis of dihydrothiadiazinoazines and dihydrothiadiazinoazoles and their pyrolytic desulfurization ring contraction // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – №. 34. – P. 6259–6274.
24. Ibrahim Y. A., Elwahy A. H. M., El-Fiky A. E. M. Stereospecific synthesis of 6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines // *Heteroat. Chem.* – 1994. – V. 5 – №. 4. – P. 321–325.
25. Zhang B., Li Y.-H., Liu Y., Chen Y.-R., Pan E.-S., You W.-W., Zhao P.-L. Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines bearing furan and thiophene nucleus // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 103. – P. 335–342.
26. Ji L., Zhou Y., Yu Q., Fang Y., Jiang Y., Zhao Y., Yuan Ch., Xie W. Synthesis and anticancer activity of new spirooxindoles incorporating[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine moiety // *J. Mol. Struct.* – 2021. – V. 1227. – P. 129406.
27. Jilloju P. C., Persoons L., Kurapati S. K., Schols D., De Jonghe S., Daelemans D., Vedula R. R. Discovery of (\pm)-3-(1*H*-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-[1,2,4]-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives with promising *in vitro* anticoronavirus and antitumoral activity // *Mol. Divers.* – 2022. – V. 26. – P. 1357–1371.
28. Shawali A. S., Mosselhi M. A. N., Thoraya A. Farghaly T. A. Synthesis and tautomeric structure of 2-arylo-4*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazines // *J. Chem. Res.* – 2007. – V. 2007. – №. 8. – P. 479–483.
29. Okamoto S., Sakai Y., Watanabe S., Nishi S., Yoneyama A., Katsumata H., Kosaki Y., Sato R., Shiratori M., Shibuno M., Shishido T. Structure–activity relationship of dihydroimidazo-, dihydropyrimido, tetrahydrodiazepino-[2,1-*b*]-thiazoles, and benzothiazoles as an acylation catalyst // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – №. 11. – P. 1909–1912.
30. Taylor J. E., Bull S. D., Williams J. M. J. Amidines, isothioureas, and guanidines as nucleophilic catalysts // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – №. 6. – P. 2109–2121.
31. Mohammad M. Ghanbari M. M., Yavari I., Emadi A. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles through the reaction of thiohydantoins and α -bromoketones // *J. Sulphur Chem.* – 2014. – V. 35. – №. 1. – P. 57–61.
32. Sokolenko T. M., Davydova Y. A., Yagupolskii Y. L. Efficient synthesis of 5'-fluoroalkoxythiazoles via α -bromo- α -fluoroalkoxyacetophenones Hantzsch type cyclization with thioureas or thioamides // *J. Fluor. Chem.* – 2012. – V. 136. – P. 20–25.

33. Cai D., Li T., Xie Q., Yu X., Xu W., Chen Y., Jin Z., Hu C. Synthesis, characterization, and biological evaluation of novel 7-oxo-7*H*-thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazine-2-carboxylic acid derivatives // *Molecules*. – 2020. – V. 25. – №. 6. – P. 1307
34. Roudbaraki S. J., Janghorban S., Ghashang M. Green chemistry preparation of thiochromeno[4,3-*b*]pyran and benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazoline derivatives using HSBM technique over ZnAl₂O₄ nano-powders // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 2019. – V. 22. – №. 6. – P. 421–427.
35. Selvam T. P., Sivakumar A., Prabhu P. P. Design and synthesis of quinazoline carboxylates against Gram-positive, Gram-negative, fungal pathogenic strains, and *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2014. – V. 4. – №. 6. – P. 278–284.
36. Shagun L. G., Dorofeev I. A., Zhilitskaya L. V., Yarosh N. O., Larina L. I. Synthesis of annulated heterocyclic systems based on 2-mercaptoimidazoline and α -iodo ketones // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – V. 53. – №. 8. – P. 920–923.
37. Katritzky A. R., Wu J. A simple, versatile synthetic route to N-1-aryl-, -heteroaryl-, -acylmethyl-, -carboxymethyl and -alkyl-benzotriazoles via regioselective or highly regioselective substitutions of benzotriazole // *Synthesis*. – 1994. – V. 1994. – №. 6. – P. 597–600.
38. Derbré S., Lecat-Guillet N., Pillon F., Ambroise Y. Synthesis and evaluation of photoreactive probes to elucidate iodide efflux in thyrocytes // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – P. 825–827.
39. Vaškevičiene I., Paketuryte V., Zubriene A., Kantminiene K., Mickevičius V., Matulis D. N-Sulfamoylphenyl- and N-sulfamoylphenyl-N-thiazolyl-b-alanines and their derivatives as inhibitors of human carbonic anhydrases // *Bioorg. Chem.* – 2017. – V. 75. – P. 16–29.
40. Eberle M. K., Schirm P. Synthesis of 1,4,6-tetrahydroimidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazines // *J. Heterocycl. Chem.* – 1977. – V. 14. – P. 59–63.
41. Farghaly T. A., Abdallaha M. A., Muhammad Z. A. 2,7-Diarylmethylene-cycloheptanone, hydrazoneyl chlorides and heterocyclic amines as precursors for synthesis of bioactive new fused cycloheptapyrimidine derivatives // *Curr. Org. Chem.* – 2016. – V. 13. – №. 2. – P. 291–299.
42. Eldeaba H. A., Eweas A. F. A Greener approach synthesis and docking studies of perimidine derivatives as potential anticancer agents // *J. Heterocyclic Chem.* – 2018. – V. 55. – №. 2. – P. 431–439.
43. Kassem A. F., Abbas E. M. H., Al-Qurashi N. T., Farghaly T. A. New azoloazine derivatives as antimicrobial agents: Synthesis under microwave irradiations, structure

- elucidation, and antimicrobial activity // *J. Heterocyclic Chem.* – 2020. – V. 57. – №. 2. – P. 611–620.
44. Abdelhamid A. O., Attaby F. A. Reaction with hydrazidoyl halides. IV. Synthesis of thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles, imidazo[2,1-*b*]thiazoles and pyrazolol[4,3-*b*]thiazines // *J. Heterocycl. Chem.* – 1991. – V. 28. – P. 41–44.
45. Kushakova P. M., Ramsh S. M., Lifontova V. V., Garabadgiu A. V., Belobrzhetskaja Kosta L. N. New data on the alkylation of cyclic thioureas with α -halo-carboxylic acids and their esters. 3. Alkylation of butylenethioureas // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2006. – V. 42. – №. 6. – P. 823–829.
46. Chadha V. K., Chaudhary H. S., Pujar H. K. Heterocyclic systems containing a bridgehead nitrogen atom. V. Reaction of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-diazepine-2-thiol with α -halo esters and with halo ketones // *Aust. J. Chem.* – 1969. – V. 22. – P. 2697–2701.
47. Kushakova P. M., Ramsh S. M., Garabadgiu A. V. New data on the alkylation of cyclic thioureas with α -halo-carboxylic acids and their esters. 1. Alkylation of ethylene thiourea // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2006. – V. 42. – №. 2. – P. 221–226.
48. Kushakova P. M., Yulisova A. I., Ramsh S. M., Garabadgiu A. V. New data on the alkylation of cyclic thioureas with α -halocarboxylic acids and their esters. 2. Alkylation of tetrahydropyrimidine-2(1*H*)-thione and 5,5-dimethyltetrahydropyrimidine-2(1*H*)-thione // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2006. – V. 42. – №. 4. – P. 520–529.
49. Bakbardina O. V., Nurmagambetova R. T., Gazalieva M. A., Fazylov S. D., Temreshev I. I. Synthesis and fungicidal activity of pseudo-thiohydantoin, their 5-arylidene derivatives, and 5-arylidene-3- β -aminothiazolid-2,4-one hydrochlorides // *Pharm. Chem. J.* – 2006. – V. 40. – №. 10. – P. 537–539.
50. Gondru R., Peddi S. R., Manga V., Khanapur M., Gali R., Sirassu N., Bavantula R. One-pot synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of fused thiazolo[2,3-*b*]pyrimidinone-pyrazolylcoumarin hybrids // *Mol. Divers.* – 2018. – V. 22. – P. 943–955.
51. Vasilevskii S. V., Belyakov P. A., Gazieva G. A., Nelyubina Y. 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. – P. 47–49.
52. Farghaly T. A., Riyadh S. M. Microwave assisted synthesis of annelated benzosuberone as new penta-heterocyclic ring systems // *Arkivoc.* – 2009. – V. x – P. 53–64.
53. Abu-Hashem A. A., Faty R. A. M. Synthesis, antimicrobial evaluation of some new 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-thiadiazines // *Curr. Org. Chem.* – 2018. – V. 15. – P. 1161–1170.

54. El-Barbary A. A., Abou El-Ezz A. Z., Sharaf A. M., Nielsen C. The synthesis of some new quinazolone derivatives of potential biological activity // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2006. – V. 181. – P. 1895–1912.
55. Said A. I., Gajdács M., Zupkó I., Haukka M., Palkó M. Angular regioselective synthesis of varied functionalized hexahydro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinazolin-9-ones and their antiproliferative action // *Molecules.* – 2023. – V. 28. – P. 3718.
56. Mourad A. K., Mohammed F. K., Essawy A. El-Naby 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. – P. 1150–1164.
57. Andrews S. P., Jönsson D., Warrington B. H., Ladlow M. Automated parallel, multi-step polymer-assisted solution phase (PASP) synthesis of substituted benzimidazole derivatives // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 2004. – V. 7. – P. 163–178.
58. Khodair A. I., Bakare S. B., Awad M. K., Nafie M. S. Design, synthesis, DFT, molecular modelling studies and biological evaluation of novel 3-substituted (E)-5-(arylidene)-1-methyl-2-thioxoimidazolidin-4-ones with potent cytotoxic activities against breast MCF-7, liver HepG2, and lung A549 // *J. Mol. Struct.* – 2021. – V. 1229. – P. 129805.
59. Hirano H., Sugiyama K., Nagata S., Kurihara T. Studies on 1,4-benzothiazines. II. Acetylation of 2,3-dihydro-3-imino-4H-1,4-benzothiazine // *Chem. Pharm. Bull.* – 1979. – V. 27. – №. 10. – P. 2488–2491.
60. Venkatesan A. M., Agarwal A., Abe T., Ushirogochi H., Yamamura I., Ado M., Tsuyoshi T., Dos Santos O., Gu Y., Sum F.-W., Li Z., Francisco G., Lin Y.-I., Petersen P. J., Yang Y., Kumagai T., Weiss W. J., Shlaes D. M., Knox J. R., Mansour T. S. Structure-activity relationship of 6-methylidene penems bearing 6,5 bicyclic heterocycles as broad-spectrum β -lactamase inhibitors: evidence for 1,4-thiazepine intermediates with C7 R stereochemistry by computational methods // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – P. 4623–4637.
61. Mancini A., Chelini A., Di Capua A., Castelli L., Brogi S., Paolino M., Giuliani G., Cappelli A., Frosini M., Ricci L., Leonelli E., Giorgi G., Giordani A., Magistretti J., Anzini M. Synthesis and biological evaluation of a new class of benzothiazines as neuroprotective agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 126. – P. 614–630.
62. El-Gazzar A. B. A., Hafez H. N., Abu-Hashem A. A., Aly A. S. Synthesis and antioxidant, anti-inflammatory, and analgesic activity of novel polycyclic pyrimido[4,5-*b*]quinolines // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2009. – V. 184. – P. 379–405.

63. Groszkowski S., Krezhel I., Kozycka L. Reaction of cyclic thioureas with chloroacylpiperazines // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1984. – V. 20. – №. 6. – P. 672–675.
64. Kulakov I. V., Talipov S. A., Shulgau Z. T., Seilkhanov T. M. Synthesis, structure, and antiradical activity of new methano[1,3]thiazolo[2,3-*d*][1,3,5]benzoxadiazocine derivatives // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – V. 50. – №. 10. – P. 1477–1485.
65. Haggam R. A., Soylem E. A., Assy M. G., Arastiedy M. F. Synthesis and antimicrobial evaluation of new series of quinazolin-5-one derivatives // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2020. V. 17. – P. 1715–1723.
66. Cui P., Li X., Zhu M., Wang B., Liu J., Chen H. Design, synthesis and antimicrobial activities of thiouracil derivatives containing triazolo-thiadiazole as SecA inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 127. – P. 159–165.
67. Sun J., Xia E.-Y., Zhang L.-L., Yan Ch.-G. Triethylamine-catalyzed domino reactions of 1,3-thiazolidinedione: a facile access to functionalized dihydrothiophenes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – V. 2009. – №. 30. – P. 5247–5254.
68. Guo X., Quinn J., Chen Z., Usta H., Zheng Y., Xia Y., Hennek J. W., Ortiz R. P., Marks T. J., Facchetti A. Dialkoxybithiazole: a new building block for head-to-head polymer semiconductors // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – P. 1986–1996.
69. Saied K. F., Kandeel K. A., Abdelwahab S. S., Ahmed O. M. Synthesis of 5-substituted 2-ylidene-1,3-thiazolidin-4-one derivatives and evaluation of their anticancer and antioxidant activities // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – V. 55. – №. 10. – P. 993–1003.
70. Levshin I. B., Rastorgueva N. A., Kiselev A. V., Vedenkin A. S., Stovbun S. V., Churakov A. V., Saveliev O. Yu., Polshakov V. I. Thiazolidine-2,4-dione in benzoylation reaction // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – V. 55. – №. 2. – P. 178–183.
71. Yin L., Zhang M., He T. Design and development of novel thiazole-sulfonamide derivatives as a protective agent against diabetic cataract in Wistar rats via inhibition of aldose reductase // *Heterocycl. Comm.* – 2021. – V. 27. – P. 63–70.
72. Nawrocka W. P. Synthesis of new 4(3*H*)-quinazolinone derivatives by reaction of 3-amino-2(1*H*)-thioxo-4(3*H*)-quinazolinone with selected chloroformates: ammonolysis of 3-ethoxycarbonylamino-2-ethoxycarbonylthio-4(3*H*)-quinazolinone, Part 2 // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2009. – V. 184. – P. 261–274.
73. Khokhlov P. S., Osipov V. N., Roshchin A. V. 3-Hydroxy- and 3-alkoxy-2-sulfanylquinazolin-4(3*H*)-ones: synthesis and reactions with alkylating and acylating agents // *Russ. Chem. Bull.* – 2011. – V. 60. – №. 1. – P. 153–156.

74. Martin D., Tittelrach F., Wenze A. Acylation of heterocycles with carbonic acid derivatives. VII. Synthesis of Benzimidazolo[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazines // J. Prakt. Chem. – 1984. – V. 326. – №. 1. – P. 159–164.
75. Smutin V. Yu., Gindin V. A., Sablina N. O. Direction of isomerization of 5-hydroxy-3-propargylthio-1,2,4-triazines according to $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) spectra // Chem. Heterocycl. Compd. – 2006. – V. 42. – №. 3. – P. 403–407.
76. Bax A., Marion D. Improved resolution and sensitivity in ^1H -detected heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy // J. Magn. Reson. – 1988. – V. 78. – P. 186–191.
77. Stadeli W., Bigler P., W. von Philipsborn W. $^{15}\text{N}, ^1\text{H}$ Coupling constants in pyridines and pyrimidines // Org. Magn. Reson. – 1981. – V. 16. - №. 2. – P. 170–172.
78. Heravi M. M., Shafaie M., Khosrofar P., Ghassemzdeh M. Deuterium studies in the cyclization and isomerization of 3-propargylmercapto-1,2,4-triazines to thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazines // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2000. – V. 167. – P. 21–27.
79. Slivka N. Yu., Gevaza Yu. I., Staninets V. I. Halocyclization of substituted 2-(alkenylthio)pyrimidin-6-ones // Chem. Heterocycl. Compd. – 2004. – V. 40. – №. 5. – P. 660–666.
80. Kim D. G., Osheko K. Yu., Frolova T. V. Halocyclization of 2-allyl(propargyl)sulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-ones // Russ. J. Org. Chem. – 2017. – V. 53. – №. 12. – P. 1899–1902.
81. Sokolov V. B., Aksinenko A. Yu., Pushin A. N., Martynov I. V. Intramolecular cyclization of 1-allyl- and 1-methallyl-6-amino-2-thiouracils // Russ. Chem. Bull. – 2012. – V. 54. – №. 7. – P. 1744–1746.
82. Kim D. G., Petrova K. Yu., Frolova T. V., Sharutina V. V., Ovchinnikova I. G., Ezhikova M. A., Kodess M. I. Halocyclization of 3-allyl-5-ethyl-6-methyl-2-thiouracil // Russ. J. Org. Chem. – 2019. – V. 55. – №. 9. – P. 1333–1337.
83. Kim D. G., Rybakova A. V., Sharutin V. V., Danilina E. I., Sazhayeva O. V. Haloheterocyclization of trans-5-phenyl-3-cinnamylsulfanyl[1,2,4]triazine into [1,3]thiazino[3,2-*b*][1,2,4]triazin-9-ium systems // Mendeleev Commun. – 2009. – V. 29. – P. 59–60.
84. Rybakova A. V., Kim D. G., Danilina E. I., Sazhaeva O. V., Ezhikova M. A., Kodess M. I. Heterocyclization of 3-propargylsulfanyl-5-phenyl-1,2,4-triazine: tandem reactions with bromine leading to new derivatives of 7-phenyl[1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazinium // Russ. J. Chem. & Chem. Tech. – 2020. – V. 63. – №. 6. – P. 19–24.

85. Gakhar H. K., Kiran S., Gupta S. B. 3-Methyl[1,3,4]thiadiazino[2,3-*b*]quinazolin-6-ones // *Monatsh. fur Chem.* – 1982. – V. 113. – P. 1145–1150.
86. Britsun V. N., Esipenko A. N., Staninets V. I., Lozinskii M. O. Structure of halocyclization products of 2-allylsulfanyl-3-amino-3,4-dihydroquinazolin-4-one // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2005. – V. 41. – №. 7. – P. 948–949.
87. Zborovskii Yu. L., Orsyk V. V., Dobosh A. A., Staninets V. I., Pirozhenko V. V., Chernega A. N. Heterocyclization reactions of 2-(2-propynylthio)-4(1*H*)-quinazolinone derivatives when treated with electrophilic and nucleophilic reagents // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2003. – V. 39. – №. 8. – P. 1099–1106.
88. Dyachenko I. V., Vas'kevich R. I., Vovk M. V. Fused pyrimidine systems: XIII. Synthesis and some transformations of 1,3-thiazolo(thiazino)-fused pyrido[3,4-*d*]pyrimidines // *Russ. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 50. – №. 2. – P. 263–270.
89. Dyachenko I. V., Vas'kevich R. I., Vas'kevich A. I., Shishkina S. V., Vovk M. V. Fused Pyrimidine systems: XVI. Electrophilic intramolecular cyclization of 2-(alkenylsulfanyl)pteridin-4(3*H*)-ones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2016. – V. 52. – №. 5. – P. 745–752.
90. Vas'kevich R. I., Vas'kevich A. I., Turov A. V., Staninets V. I., Vovk M. V. Regioselectivity of cyclization of 3-allyl(propargyl)sulfanyl-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indoles // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2011. – V. 47. – №. 8. – P. 1037–1042.
91. Rybakova A. V., Slepukhin P. A., Kim D. G. Direction of the heterocyclization reaction of 3-allyl- and 3-propargyl-sulfanyl-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indoles // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2013. – V. 49. – №. 8. – P. 1232–1236.
92. Rybakova A. V., Kim D. G., Ezhikova M. A., Kodess M. I. Reactions of 3-(3-chloroprop-2-en-1-ylsulfanyl)- and 3-(prop-2-yn-1-ylsulfanyl)-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indoles with halogens // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. – V. 51. – №. 7. – P. 1016–1019.
93. Rybakova A. V., Kim D. G., Sharutin V. V. Halocyclization of 3-{[2-methyl(bromo)prop-2-en-1-yl]-sulfanyl}-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indoles // *Russ. J. Org. Chem.* – 2016. – V. 52. – №. 1. – P. 99–103.
94. Anuar M. R., Abdullah A. Z., Othman M. R. Etherification of glycerol to polyglycerols over hydrotalcite catalyst prepared using a combustion method // *Catal. Commun.* – 2013. – V. 32. – P. 67–70.
95. Álvarez M. G., Chimentão R. J., Figueras F., Medina F. Tunable basic and textural properties of hydrotalcite derived materials for transesterification of glycerol // *Appl. Clay Sci.* – 2012. – V. 58. – P. 16–24.

96. Sharma S. K., Parikh P. A., Jasra R. V. Reconstructed Mg/Al hydrotalcite as a solid base catalyst for synthesis of jasminaldehyde // *APPL CATAL A-GEN.* – 2010. – V. 386. – P. 34–42.
97. Cruz-Gonzalez D. Y., González-Olvera R., Angeles-Beltrán D., Negrón-Silva G. E., Santillan R. The Activity of magnesium/aluminum «Memory Effect» reconstructed hydrotalcites in the microwave-assisted synthesis of 2-benzimidazolethiol and its alkylated derivatives // *Synthesis.* – 2013. – V. 45. – P. 3281–3287.
98. Yaroshenko T. I., Nakhmanovich A. S., Larina L. I., Elokhina V. N., Amosova S. V. Interaction of benzimidazole-2-thione with propargyl bromide and 1,3-dibromopropyne // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2008. – V. 44. – №. 9. – P. 1129–1134.
99. Mizutani M., Sanemitsu Y. Palladium-catalyzed polyhetero-Claisen Rearrangement of 2-(allylthio)pyrimidin-4(3*H*)-ones // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50. – P. 764–768.
100. Mizutani M., Sanemitsu Y. Palladium-catalyzed cyclization reaction. Unique synthesis of condensed thiazoles // *Tetrahedron.* – 1986. – V. 42. – №. 1. – P. 305–314.
101. Veltri L., Mancuso R., Altomare A., Gabriele B. Divergent multicomponent tandem palladium-catalyzed aminocarbonylation-cyclization approaches to functionalized imidazothiazinones and imidazothiazoles // *ChemCatChem.* – 2015. – V. 7. – P. 2206–2213.
102. Khalil A. Kh. Phase-transfer catalyzed alkylation and cycloalkylation of 2-mercaptoquinazolin-4(3*H*)-one // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2005. – V. 180. – P. 2533–2541.
103. Hassan M. A., Mohamed M. M., Shiba S. A., Abou El-Regal M. K., Khalil A. N. vs. S-PTC alkylation of 5-carboethoxy-2-thiouracil and its reactivity towards some nucleophilic reagents // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2003. – V. 178. – P. 2497–2504.
104. Bala S., Sachdeva M. L., Handa R. N., Pujari H. K. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom. Part XXXVII. Reaction of mercapto-AS-benzotriazines with halogenoacetic acid. α -Halogenoketones and alkyl halides // *Heterocycles.* – 1980. – V. 14. – №. 2. – P. 149–157.
105. Gaponenko N. I., Kolodina A. A., Lesin A. V., Kurbatov S. V. Intramolecular cyclization of S-alkyl derivatives of aminomercaptoimidazoles and -benzimidazoles as a method for the annulation of the thiadiazine ring // *Russ. Chem. Bull.* – 2012. – V. 61. – №. 6. – P. 1154–1160.

106. Zhang X., Jia J., C. Ma. A one-pot regioselective synthesis of benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazoles // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – P. 7944–7948.
107. Starosotnikov A. M., Bastrakov M. A., Kachala V. V., Fedyanin I. V., Klimova T. A., Ivanova V. V., Dalinger I. L. Simple synthesis of fused thiazolo[4,5-*b*]pyridines through successive S_NAr processes // *Synlett.* – 2021. – V. 32. - №. 3. – P. 277–282.
108. Starosotnikov A. M., Nikol'skiy V. V., Bastrakov M. A., Kachala V. V., Pavlov A. A., Ugrak B. I., Shevelev S. A. Synthesis of pyrido[2,3-*a*]phenoxazines and pyrido[2,3-*a*]phenothiazines via successive S_NAr processes // *ChemistrySelect.* – 2018. – V. 3. – P. 1230–1233.
109. Abramov I. G., Smirnov A. V., Kalandadze L. S., Gerasimova N. P., Nozhnin N. A., Sakharov V. N. Synthesis of 3-aryl[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3]benzothiazole-6,7-dicarbonitriles from 5-aryl-4H-triazole-2-thiols and 5-bromo-5-nitrophthalonitrile // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2005. – V. 41. – №. 2. – P. 238–240.
110. El-Barbary A. A., Abou El-Ezz A. Z., Sharaf A. M., Nielsen C. Studies on 2,4-dithioxo and 2-thioxoimidazolidene derivatives // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2007. – V. 182. – P. 1621–1632.
111. Ram V. J. One-pot synthesis of mono- and dinitro-1,2,4-triazino[3,2-*b*]benzothiazoles // *Liebigs Ann. Chem.* – 1988. – V. 1988. – №. 11. – P. 1089–1090.
112. El-Emary T. I., Abd El-Mohsen Sh. A. Multi-component one-pot synthesis and antimicrobial activities of 3-methyl-1,4-diphenyl-7-thioxo-4,6,8,9-tetrahydropyrazolo[5,4-*b*]pyrimidino[5,4-*e*]pyridine-5-one and related derivatives // *Molecules.* – 2012. – V. 17. – P. 14464–14483.
113. Liu K.-Ch., Hsu L.-Y. Synthesis of a 12*H*-benzothiazolo[2,3-*b*]quinazoline derivative // *Arch. Pharm.* – 1987. – V. 320. – P. 569–571.
114. Brukstus A., Melamedaite D., Tumkevicius S. A facile synthesis of benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]pyrimido[5,4-*f*][1,3,4]thiadiazepines // *Synth. Commun.* – 2000. – V. 30. – №. 20. – P. 3719–3730.
115. El-Sayed Ali T. Synthesis and antibacterial activity of some new thiadiazatriazaphospholes, thiadiazatriaza/tetrazaphosphinines and thiadiazatetrazaphosphinines containing 1,2,4-triazinone moiety // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – P. 4539–4546.
116. Al-Etaibi A., Makhseed S., Al-Awadi N. A., Ibrahim Y. A. A novel simple pyrolytic approach towards anhydronucleosides // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 31–35.

117. Aouad M. R., Rezki N. T., El Ahsry El S. H. Regioselectivity of the reactions of 4,5-diphenylimidazole-2-thione with 1-chloro-2,3-epoxy-propane and 1-bromo-propene, efficient precursors for imidazo[2,1-*b*]thiazine and thiazole. Effect of microwave and solid support // *J. Heterocyclic Chem.* – 2008. – V. 45. – №. 5. – P. 1321–1327.
118. Sigachev A. S., Kravchenko A. N., Belyakov P. A., Lebedev O. V., Makhova N. N. α -Ureidoalkylation of thiosemicarbazide and aminoguanidine // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2006. – V. 55. – №. 5. – P. 836–843.
119. Gazieva G. A., Nelyubina Yu. V., Kravchenko A. N., Sigachev A. S., Glukhov I. V., Struchkova M. I., Lyssenko K. A., Makhova N. N. α -Thioureidoalkylation of urea heteroanalogs // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2009. – V. 58. – №. 9. – P. 1945–1954.
120. 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. – №. 7. – P. 858–862.
121. Izmet'ev A. N., Anikina L. V., Zanin I. E., Kolotyorkina 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. – P. 11632–11647.
122. Gazieva G. A., Poluboyarov P. A., Popov L. D., Kolotyorkina N. G., Kravchenko A. N., Makhova N. N. A novel synthesis of thioglycolurils by ring contractions of 5,7-dialkyl-3-thioxoperhydroimidazo[4,5-*e*]-1,2,4-triazine-6-ones // *Synthesis.* – 2012. – V. 44. – P. 3366–3370.
123. Gazieva G. A., Anikina L. V., Pukhov S. A., Karpova T. B., Nelyubina Yu. V., Kravchenko A. N. Substituted N-aminothioglycolurils containing thiosemicarbazone moiety and their cytotoxic activity in vitro // *Mol. Divers.* – 2016. – V. 20. – P. 837–846.
124. Gazieva G. A., Karpova T. B., Popov L. D., Nelyubina Yu. V., Kravchenko A. N. Synthesis of new substituted thioglycolurils *via* a tandem hydrazone formation - ring contraction reaction // *J. Heterocycl. Chem.* – 2015. – V. 52. – P. 1390–1394.
125. Gazieva G. A., Nechaeva T. V., Kostikova N. N., Sigay N. V., Serkov S. A., Popkov S. V. Synthesis, S-alkylation, and fungicidal activity of 4-(benzylideneamino)thioglycolurils // *Russ. Chem. Bull.* – 2018. – V. 67. – №. 6. – P. 1059–1064.
126. Gazieva G. A., Vasilevskii S. V., Belyakov P. A., Nelyubina Y. V., Lubuzha E. D., Kravchenko A. N. Cyclization of 1,3-dialkyl-4,5-bis(1-thiosemicarbazido)-imidazolidin-

- 2-ones(thiones) with aromatic aldehydes // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20. – P. 285–287.
127. De Monte C., Carradori S., Bizzarri B., Bolasco A., Caprara F., Mollica A., Rivanera D., Mari E., Zicari A., Akdemir A., Secci D. Anti-Candida activity and cytotoxicity of a large library of new N-substituted-1,3-thiazolidin-4-one derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 107. – P. 82–96.
128. D'Ascenzio M., Bizzarri B., De Monte C., Carradori S., Bolasco A., Secci D., Rivanera D., Faulhaber N., Bordon C., Jones-Brando L. Design, synthesis and biological characterization of thiazolidin-4-one derivatives as promising inhibitors of *Toxoplasma gondii* // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 86. – P. 17–30.
129. Ghoneim A. A., Hassan A. G. A. An Efficient procedure of synthesis acyclic C-glycosides of thiazolo[4,5-*b*]pyrazine and imidazo[4,5-*d*]thiazole with expected anti-cancer activities // *Polycycl. Aromat. Compd.* – 2020. – V. 42. – №. 6. – P. 3328–3338.
130. Mamedov V. A., Zhukova N. A., Kadyrova M. S. The Dimroth rearrangement in the synthesis of condensed pyrimidines – structural analogs of antiviral compounds // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2021. – V. 57. – №. 4. – P. 342–368.
131. Ferreira V. F., da Silva T. de B., Pauli F. P., Ferreira P. G., da Forezi L. S. M., Lima C. G. de S., da Silva F. de C. Dimroth's rearrangement as a synthetic strategy towards new heterocyclic compounds // *Curr. Org. Chem.* – 2020. – V. 24. – P. 1999–2018.
132. Hosseini-zhad S., Ramazani A. Thiazole ring- the antimicrobial, anti-inflammatory, and anticancer active scaffold // *Arab. J. Chem.* – 2023. – V. 16. – P. 105234.
133. Grozavu A., Hepburn H. B., Smith P. J., Potukuchi H. K., Lindsay-Scott P. J., Donohoe T. J. The reductive C3 functionalization of pyridinium and quinolinium salts through iridium-catalysed interrupted transfer hydrogenation // *Nat. Chem.* – 2019. – V. 11. – P. 242–247.
134. Izmet'ev A. N., Motornov V. A., Vinogradov D. B., Ioffe S. L., Angelina N., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. Tandem Michael addition/elimination – novel reactivity of pyridinium ylides in reaction with electron-deficient alkenes // *Org. Chem. Front.* – 2022. – V. 9. – P. 4998–5004.
135. Huang C., Yan S.-J., Zeng X.-H., Dai X.-Y., Zhang Y., Qing C., Lin J. Biological evaluation of polyhalo 1,3-diazaheterocycle fused isoquinolin-1(2*H*)-imine derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. – P. 1172–1180.

136. Gu J., Xiong W., Zhang Z., Zhu S. Facile and quantitative synthesis of 1,3-diazaheterocycle-fused 1,2,3-triazole derivatives using fluoroalkanesulfonyl azide as a diazo transfer reagent // *Synthesis*. – 2011. – V. 11. – P. 1717–1722.
137. Wen L.-R., Li Z.-R., Ming Li M., Cao H. Solvent-free and efficient synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives via a one-pot three-component reaction // *Green Chem.* – 2012. – V. 14. – P. 707–716.
138. Izmet'ev 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. – P. 13820.
139. Fan Y., Liu S., Chen N., Shao X., Xu X., Li Z. Oxidation strategy for the synthesis of regioisomeric spiroiso-benzofuranopyrroles: facile entries to spiro[isobenzofuran-1,2'-pyrrole] and spiro[isobenzofuran-1,3'-pyrrole] derivatives // *Synlett*. – 2015. – V. 26. – P. 393–403.
140. Josefík F., Svobodová M., Bertolasi V., Šimůnek P. A simple, enamionone-based approach to some bicyclic pyridazinium tetrafluoroborates // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2013. – V. 9. – P. 1463–1471.
141. Brož B., Růžicková Z., Šimůnek P. Synthesis of [1,2-*a*]-fused tricyclic dihydroquinolines by palladium-catalyzed intramolecular C–N cross-coupling of polarized heterocyclic enamines // *Arkivoc*. – 2016. – V. v. – P. 118–141.
142. Elliott M. C., Wordingham S. V. A Convenient protocol for the alkylidenation of lactams // *Synthesis*. – 2006. – V. 7. – P. 1162–1170.
143. Martinez-Espinar F., Blondeau P., Nolis P., Chaudret B., Claver C., Castellón S., Godard C. NHC-stabilised Rh nanoparticles: Surface study and application in the catalytic hydrogenation of aromatic substrates // *J. Catal.* – 2017. – V. 354. – P. 113–127.
144. Ghosh S. K., Buchanan G. S., Long Q. A., Wei Y., Al-Rashid Z. F., Sklenicka H. M., Hsung R. P. Aza- and carbo-[3+3] annulations of exo-cyclic vinylogous amides and urethanes. Synthesis of tetrahydroindolizidines and an unexpected formation of hexahydroquinolines // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 64. – P. 883–893.
145. Wang H.-T., Wang X.-J., Huang Z.-T. Synthesis of acetyl-substituted heterocyclic ketene amins and their deacetylation reaction // *Chem. Ber.* – 1990. – V. 123. – P. 2141–2145.

146. Osowska-Pacewicz K., Zwierzak A. Reactions of N-phosphorylated aziridines with dianions derived from ethyl acetoacetate and 1,3-diketones: new route to substituted pyrrolines and pyrrolidines // *Synth. Commun.* – 1998. – V. 28. – №. 7. – P. 1127–1137.
147. Włodarczyk J., Wysocka W., Katrusiak A. The synthesis and structure of new vinylogous carbamates of sparteine // *J. Mol. Struct.* – 2010. – V. 971. – P. 12–17.
148. David O., Blot J., Bellec C., Fargeau-Bellassoued M.-C., Haviari G., Célérier J.-P., Lhomme G., Gramain J.-C., Gardette D. Enamino ester reduction: a short enantioselective route to pyrrolizidine and indolizidine alkaloids. synthesis of (+)-laburnine, (+)-tashiromine, and (-)-isoretronecanol // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – P. 3122–3131.
149. Mulzer J., List B., Bats J. W. Stereocontrolled synthesis of a nonracemic Vitamin B₁₂ A-B-Semicorrin // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V. 119. – P. 5512–5518.
150. Kulikov A. S., Makhova N. N. Reactions of bromoacetyl derivatives of furoxan and furazan with S-nucleophiles // *Russ. Chem. Bull.* – 1998. – V. 47. – №. 1. – P. 139–143.
151. Sheremetev A. B., Kulikov A. S., Khmel'nitskii L. I. α -Bromoacetyl derivatives of furazan and furoxan // *Russ. Chem. Bull.* – 1993. – V. 42. – №. 4. – P. 708–711.
152. Epishina M. A., Kulikov A. S., Fershtat L. L., Ananyev I. V., Makhova N. N. Synthesis of new pharmacologically oriented heterocyclic ensembles, [2-(1*H*-pyrazol-1-yl)thiazol-4-yl]furoxans // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V. 29. – P. 288–291.
153. Gasco A. M., Di Stilo A., Sorba G., Gasco A., Ferioliz R., Folco G., Civellis M., Caruso P. 1,1-Dinitroethyl substituted furoxans: a new class of vasodilators and inhibitors of platelet aggregation // *Eur. J. Med. Chem.* – 1993. – V. 28. – P. 433–438.
154. Zhang B., Li Y.-H., Liu Y., Chen Y.-R., Pan E.-S., You W.-W., Zhao P.-L. Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines bearing furan and thiophene nucleus // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 103. – P. 335–342.
155. Gaponenko N. I., Kolodina A. A., Lesin A. V., Kurbatov S. V., Starikova Z. A., Nelyubina Yu. V. Synthesis of spiro[indole-3,3'-[1,3,4]thiadiazino[3,2-*a*]benzimidazoles] and spiro[indole-3,6'-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines] // *Russ. Chem. Bull.* – 2010. – V. 59. – №. 4. – P. 838–844.
156. Poonam D., Mohammad S., Prasad D. N. Recent overview on synthesis of 2-mercaptobenzimidazole derivatives and its activities // *J. drug deliv. ther.* – 2022. – V. 12. – №. 1. – P. 203–207.
157. Ding M.-W., Chen Y.-F., Huang N.-Y. Synthesis and fungicidal activities of derivatives of 2-alkylthio-3-amino-4*h*-imidazol-4-one // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* – 2004. – V. 179. – P. 2287–2296.

158. Popkov S. V., Kovalenko L. V., Bobylev M. M., Molchanov O. Yu., Krimer M. Z., Tashchi V. P., Putsykin Yu. G. The Synthesis and fungicidal activity of 2-substituted 1-azol-1-ylmethyl-6-arylidencyclohexanols // *Pestic. Sci.* – 1997. – V. 49. – P. 125–129.
159. Frei A., Zuegg J., Elliott A.G., Baker M., Braese S., Brown C., Chen F., Dowson C. G., Dujardin G., Jung N., et al. Metal complexes as a promising source for new antibiotics // *Chem. Sci.* – 2020. – V. 11. – P. 2627–2639.
160. Frolov N. A., Fedoseeva K. A., Hansford K. A., Vereshchagin A. N. Novel phenyl-based bis-quaternary ammonium compounds as broad-spectrum biocides // *ChemMedChem.* – 2021. – V. 16. – P. 2954–2959.
161. Zalevskaya O., Gur'eva Y., Kutchin A., Hansford K. A. Antimicrobial and antifungal activities of terpene-derived palladium complexes // *Antibiotics.* – 2020. – V. 9. – P. 277.
162. APEX-III. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2019. Bruker.
163. Krause L. et al. Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination // *J. Appl. Crystallogr.* – 2015. – V. 48. – №. 1. – P. 3–10.
164. Sheldrick G.M. *SHELXT* – Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallogr. A.* – 2015. – V. 71. – №. 1. – P. 3–8.
165. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with *SHELXL* // *Acta Crystallogr. C.* – 2015. – V. 71. – №. 1. – P. 3–8.
166. Dolomanov O. V. et al. *OLEX2*: a complete structure solution, refinement and analysis program // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – V. 42. – №. 2. – P. 339–341.
167. CrysAlisPro: 1.171.42. Rigaku Oxford Diffraction, 2022.
168. Spek A.L. *PLATON SQUEEZE*: a tool for the calculation of the disordered solvent contribution to the calculated structure factors // *Acta Crystallogr. C.* – 2015. – V. 71. – №. 1. – P. 9–18.
169. Baranov V. V., Nelyubina Yu. V., Kravchenko A. N., Kolotyrkina N. G., Biriukova K. S. New access to thioglycolurils by condensation of 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-ones(thiones) with HSCN // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. №. 44. – P. 6085–6088.
170. Gazieva G. A., Kravchenko A. N., Lebedev O. V., Strelenko Y. A., Chegaev K. Y. Reactions of sulfonamides with 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-ones // *Russ. Chem. Bull.* – 1998. – V. 47. – №. 8. – P. 1561–1564.
171. Nelyubina Y. 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.
172. Musiejuk M., Doroszuk J., Jędrzejewski B., Nieto G. O., Navarro M. M., Witt D. Diastereoselective synthesis of *Z*-alkenyl disulfides from α -thiophosphorylated ketones and thiosulfonates // Adv. Synth. Catal. – 2020. – V. 362. – P. 618–626.
173. Zhang B.; Wang H.-W.; Kang Y.-S.; Zhang P.; Xu H.-J.; Lu Y.; Sun W.-Y. Rhodium-catalyzed direct ortho C–H arylation using ketone as directing group with boron reagent // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – P. 5940–5943.
174. Biswal P., Subramani M. S., Samser S., Chandrasekhar V., Venkatasubbaiah K. Ligand controlled ruthenium catalysed borrowing hydrogen and interrupted borrowing hydrogen methodologies: Functionalisation of ketones using methanol as C1 source // J. Org. Chem. – 2023. – V. 88. – P. 5135–5146.
175. Zumbrägel N., Machui P., Nonnhoff J., Gröger H. Enantioselective biocatalytic reduction of 2*H*-1,4-benzoxazines using imine reductases // J. Org. Chem. – 2019. – V. 84. – P. 1440–1447.
176. Grjol B., Jereb M. Reactivity of substrates with multiple competitive reactive sites toward NBS under neat reaction conditions promoted by visible light // Chem. Pap. – 2021. – V. 75. – P. 5235–5248.
177. Substituted thiazoles and oxazoles and 2-hydroxy-morpholines: US 4886814 A, 1989.