

ФИО соискателя **Изместьев Алексей Николаевич**

Название диссертации

«Синтез новых полигетероциклических производных оксиндола»

Шифр специальности **02.00.03**

Химические науки

Диссертационный совет Д **002 222 01**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

Е-mail: *sci-secr@ioc.ac.ru*

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института *http://zioc.ru/*

9 января 2018 года

Дата приема к защите

16 января 2018 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК *vak3.ed.gov.ru*

18 января 2018 года

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

На правах рукописи



**Изместьев
Алексей Николаевич**

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИНДОЛА**

(02.00.03 — Органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва — 2018

Работа выполнена в лаборатории азотсодержащих соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
(ИОХ РАН)

Научный руководитель: кандидат химических наук, старший научный
сотрудник ИОХ РАН

Гагиева Галина Анатольевна

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

Белоглазкина Елена Кимовна

кандидат химических наук, доцент кафедры
органической химии факультета физико-
математических и естественных наук Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования Российский
университет дружбы народов

Зубков Фёдор Иванович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение профессионального
образования Российский химико-технологический
университет им. Д.И. Менделеева

Защита диссертации состоится 21 марта 2018 г. в 11:00 часов на заседании
диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном
бюджетном учреждении науки Институте органической химии имени
Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте <http://zioc.ru>.
Автореферат разослан «.....» 2018 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

Д 002.222.01 ИОХ РАН,

доктор химических наук, профессор РАН

А. Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Азот- и серосодержащие конденсированные гетероциклические соединения обладают широким спектром биологической активности и комплексом практически полезных физико-химических свойств, благодаря чему они находят применение в различных областях промышленности, сельском хозяйстве, а также в медицине.

Одним из наиболее значимых классов природных и синтетических биологически активных соединений являются производные оксиндола, ярким представителем которых является изатин. Известно, что оксиндол-3-илиденпроизводные влияют на центральную нервную систему, ингибируют рост опухолей, оказывают противосудорожное, противогрибковое, антибактериальное и противовирусное действие. В настоящее время в России применяется противовирусный препарат *Метисазон* (тиосемикарбазон *N*-метилизатина). Спиропирролидиноксиндольный фрагмент лежит в основе многих синтетических фармакологически активных соединений и алкалоидов, таких как *хорсфиллин*, *коэрулесцин*, *митрафиллин*, проявляющих иммуномодулирующие, противоопухолевые и антибактериальные свойства.

Одним из эффективных методов синтеза производных спиропирролидиноксиндола является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к электронодефицитным двойным связям, причём оксиндольный фрагмент может входить как в состав диполярофила, так и азометинилида, которые служат исходными соединениями для синтеза β,β' - и α,β' -спиропирролидиноксиндолов соответственно.

Лаборатория азотсодержащих соединений, в которой выполнялась данная работа, специализируется на развитии методов синтеза, изучении химических свойств и физиологической активности бициклических бисмочевин и их аналогов, в том числе имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазинов. Недавно была обнаружена каскадная реакция 1,3-диметил-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-диона с ди-*трет*-бутилбензохиноном, включающая альдольно-кетоновую конденсацию и скелетную перегруппировку, приводящую к соответствующему илиденпроизводному новой гетероциклической системы — имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина. Исследование аналогичных реакций имидазотиазолотриазина и изатина открывает перспективы для получения недоступных ранее полигетероциклических биологически активных соединений.

В связи с этим поиск эффективных подходов к получению производных оксиндола, в том числе спиросочленённых с другими гетероциклическими фрагментами, является актуальным и представляет практический интерес.

Целью работы стала разработка методов синтеза новых фармакологически ориентированных оксиндолов и спирооксиндолов на основе имидазотиазолотриазинов и производных изатина.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

1. Разработать общие методы синтеза оксиндолилиден- и арилметиленпроизводных имидазотиазолотриазинов.
2. Разработать методы синтеза диспиросочленённых имидазотиазолотриазин-пирролидин-оксиндолов.
3. Исследовать цитотоксическую активность синтезированных соединений.

Научная новизна.

1. Обнаружена основно-индуцируемая скелетная перегруппировка производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина в производные новой гетероциклической системы — имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазины.

2. В результате систематического исследования реакции 1,3-дизамещённых 2-оксо(тиоксо)имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-7-онов с изатинами реализован простой эффективный одnoreакторный метод синтеза недоступных ранее 1,3-дизамещённых 7-(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксо(тиоксо)имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-8-онов, включающий альдольно-кетоновую конденсацию и перегруппировку тиазолотриазинового фрагмента.

3. Впервые исследована возможность перегруппировки тиазоло[3,2-*b*]триазинового фрагмента в полигетероциклических диспиросочленённых соединениях под действием КОН. Показано, что перегруппировка продуктов *анти-экзо*-присоединения приводит к изомерным диспиросоединениям с фрагментом тиазоло[2,3-*c*]триазина, формально являющимся продуктами *син-экзо*-присоединения.

4. На основе изучения двух подходов с использованием разной последовательности проведения стадий перегруппировки бензилиденпроизводных имидазотиазоло[3,2-*b*]триазина и циклоприсоединения азометинида (1 подход) или циклоприсоединения к бензилиденпроизводным имидазотиазоло[3,2-*b*]триазина с последующей перегруппировкой продукта *анти-экзо*-присоединения (2 подход), впервые получены диастереомерно чистые продукты *анти-экзо*- и *син-экзо*-присоединения — (2'S*,3aR*,3'S*,4'S*,9aS*)- или (2'R*,3aR*,3'R*,4'R*,9aS*)-

1,3-диалкил-1',1''-диметил-1,3а,4,9а-тетрагидродиспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-4',3''-индол]-2,2'',8-трионы соответственно.

5. Обнаружено, что в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения оксиндолилиденпроизводных имидазотиазолотриазинов с азометиновым илидом, генерируемым *in situ* из параформа и саркозина, атака азометинилида по двойной связи диполярофила может быть осуществлена как с *анти*-, так и с *син*-стороны с образованием двух диастереомеров диспиросочленённых соединений, содержащих фрагменты β,β' -спиропирролидиноксиндола и имидазотиазолотриазина.

Практическая значимость работы.

1. Разработаны общие методы синтеза новых 1,3-дизамещённых (Z)-6-оксиндолилиден- и (Z)-6-арилметиленпроизводных имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-7-она, (Z)-7-оксиндолилиден- и (Z)-7-арилметиленпроизводных имидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-8-она.

2. Разработаны высоко регио- и диастереоселективные методы направленного синтеза новых диспиросочленённых соединений, содержащих фрагменты спиропирролидиноксиндола и имидазотиазолотриазина: (2'R*,3aS*,3'R*,4'R*,9aR*)-4'-арил-1'-метилдиспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индол]-2,2'',7-трионов, (2'S*,3aR*,3'S*,4'S*,9aS*)- и (2'R*,3aR*,3'R*,4'R*,9aS*)-4'-арил-1'-метилдиспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индол]-2,2'',8-трионов.

3. Синтезирован широкий круг новых производных оксиндола и спирооксиндола, среди которых найдены соединения с цитотоксической активностью в отношении ряда линий клеток рака человека.

Структура и объём диссертационной работы. Диссертация состоит из введения; литературного обзора, посвящённого методам синтеза оксиндолилиден-, арил- и гетарилметиленпроизводных тиазолидин-4-онов (*n.* 2.1 и 2.2), а также продуктов их реакции с азометинилидами (*n.* 2.3 и 2.4); обсуждения результатов, достигнутых в ходе работы; экспериментальной части; выводов; списка цитируемой литературы и протоколов, подтверждающих достоверность биологических исследований. Материал диссертации изложен на 210 страницах и включает 176 библиографических источников.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на международных и российских молодёжных конференциях, форумах, а также конкурсах, проводимых в рамках выставки химической промышленности и науки.

Публикации по теме диссертации. Результаты проведённых исследований опубликованы в 4 статьях в ведущих отечественных и зарубежных журналах, рецензируемых ВАК, а также представлены в виде тезисов докладов 20 конференций.

Личный вклад автора состоял в поиске, анализе и систематизации литературы, планировании и проведении экспериментов, установлении строения получаемых соединений, самостоятельной интерпретации экспериментальных данных.

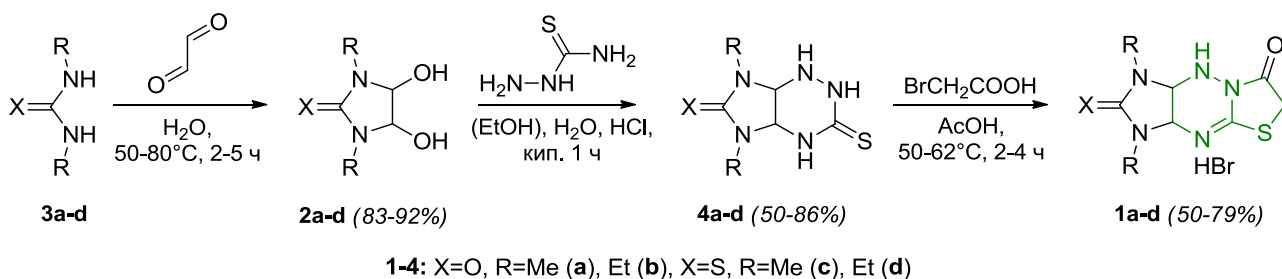
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В соответствии с поставленными в работе задачами для получения оксиндолилиден- и арилметиленпроизводных имидазотиазолотриазинов была изучена альдольно-кетоновая конденсация 1,3-дизамещённых тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов, в том числе не описанных ранее, с изатинами и ароматическими альдегидами. Для выхода к диспирочленённым производным оксиндола исследована возможность вовлечения полученных продуктов альдольных превращений в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинидами, генерированными *in situ* из саркозина и карбонильных соединений — формальдегида и изатинов.

1 Синтез 1,3-дизамещённых имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов

Первый этап работы был посвящен синтезу исходных гидробромидов 1,3-диметил- и 1,3-диэтилзамещённых имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7-дионов **1a,b** и 2-тиоксоимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-7-онов **1c,d** по модифицированным литературным методикам (схема 1).

Схема 1.



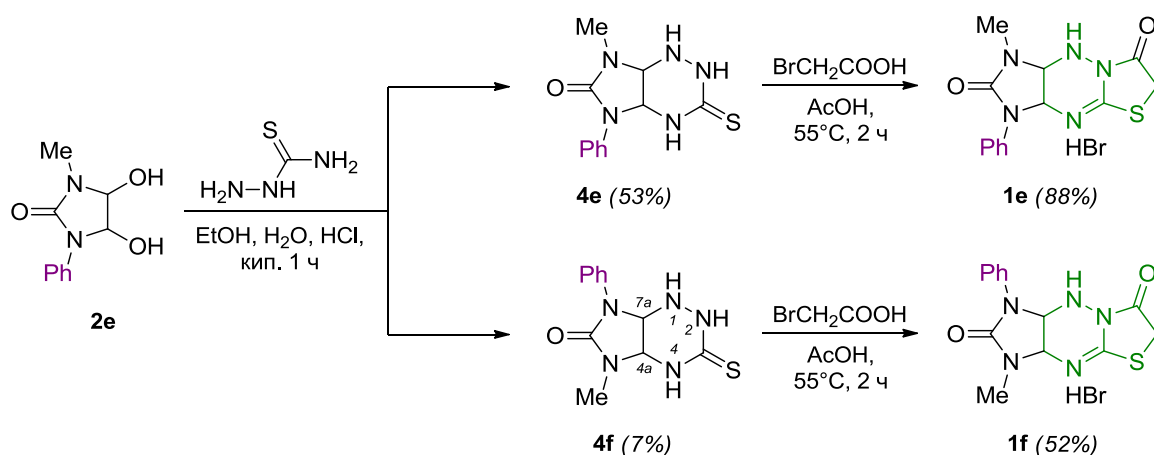
На первой стадии по известным методикам получали 1,3-диалкил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оны(тионы) **2a-d** конденсацией 1,3-диалкилмочевин или тиомочевин **3a-d** с 40%-ным водным раствором глиоксаля. На второй стадии конденсацией диолов **2a-d** с тиосемикарбазидом синтезировали 5,7-диалкил-3-

тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазины **4a-d**. Тиосемикарбазид добавляли порциями к раствору дигидроксиимидазолидинонов **2a,b** в смеси этанол — вода — конц. HCl (100:10:1) или дигидроксиимидазолидинтионов **2c,d** в воде с HCl. Гидробромиды имидазотиазолотриазинов **1a-d** получали алкилированием тиоксоимидазотриазинов **1a-d** бромуксусной кислотой в уксусной кислоте. Температуру поддерживали в интервале 50–62°C, так как при более низкой температуре реакция не идёт, а при более высокой наблюдается разложение образовавшихся продуктов **1a-d**.

Для синтеза несимметрично 1,3-дизамещённых имидазотиазолотриазинов **1e,f** использовался тот же подход, что и для получения их 1,3-диалкилзамещённых производных **1a,b**. Известно, что конденсация 4,5-дигидрокси-1-метил-3-фенил-имидазолидин-2-она **2e** с тиосемикарбазидом приводит к получению смеси изомерных продуктов **4e,f** со значительным преобладанием структуры **4e** (схема 2). В рамках настоящей работы удалось выделить оба региоизомера **4e,f** с выходами 53 и 7% соответственно дробной кристаллизацией из смеси этанол — вода (10:1).

Строение изомера **4f** было подтверждено методами ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а также двумерным $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ ЯМР экспериментом NOESY, в котором наблюдаются кросс-пики сигналов протонов метильной группы с протонами групп N(4)H и C(4a)H. Атом водорода C(7a)H коррелирует с N(1)H и *орто*-протонами фенильного заместителя, что доказывает пространственную близость данных протонов и однозначно подтверждает строение продукта **4f**.

Схема 2.



Действием бромуксусной кислоты на выделенные структуры **4e,f** получены соответствующие гидробромиды 1-метил-3-фенил- и 3-метил-1-фенилимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7-дионов **1e,f** с выходами 88 и 52% соответственно.

2 Конденсация имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов с изатинами

С целью разработки метода синтеза оксиндолилиденпроизводных имидазотиазолотриазина была исследована реакция гидробромидов **1a-f** с изатинами в условиях щелочного катализа в метаноле в присутствии 40%-ного водного раствора КОН. Оптимизация условий проводилась на примере реакции трицикла **1a** с изатином **5a** (схема 3). Поскольку исходный имидазотиазолотриазин использовался в виде гидробромиды, то часть раствора КОН шла на его нейтрализацию. Влияние количества добавляемого катализатора, времени синтеза, а также температуры на состав и выходы продуктов реакции представлено в таблице 1.

Схема 3.

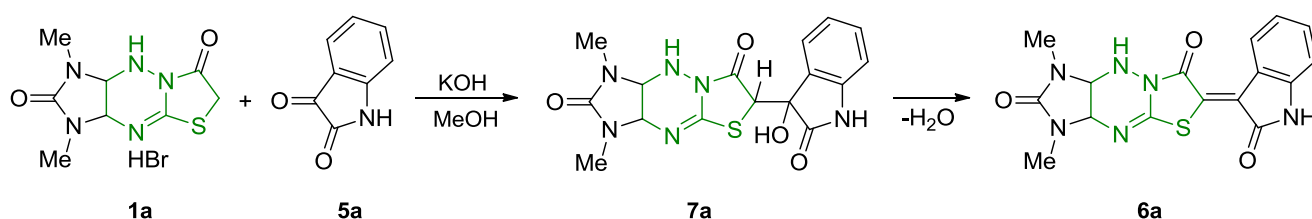


Таблица 1.

№	Количество КОН	Температура	Время реакции	Продукты, выходы ^a
1	1.07 экв.	кип.	90 мин	6a , 32%; 7a , 9% ^б
2	1.07 экв.	кип.	120 мин	6a , 57%
3	1.07 экв.	кип.	150 мин	6a , 56%
4	1.24 экв.	кип.	120 мин	6a , 18%; 8a , 46% ^б
5	1.50 экв.	кип.	120 мин	8a , 51%
6	1.60 экв.	40°C	120 мин	8a , 28%
7	1.60 экв.	кип.	120 мин	8a , 71%
8	1.60 экв.	кип.	45 мин	8a , 73%
9	1.60 экв.	кип.	30 мин	8a , 74%
10	1.60 экв.	кип.	20 мин	8a , 65%

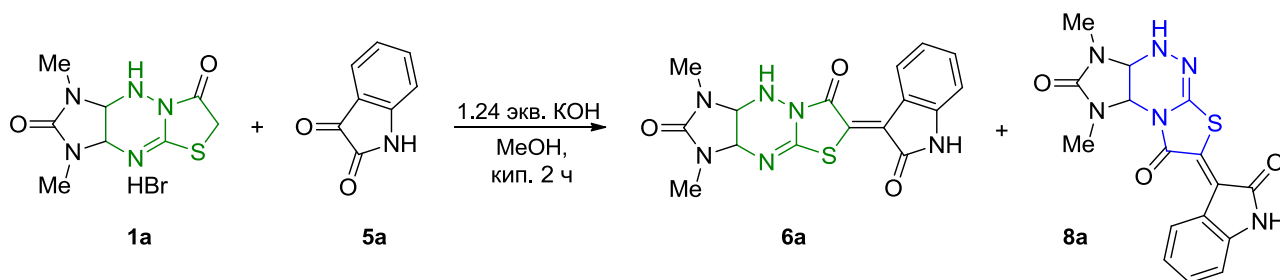
Условия реакции: имидазотиазолотриазин **1a** (2 ммоль), изатин **5a** (2 ммоль), нагревание в 15 мл метанола с 40%-ным раствором КОН. ^a Выделенный продукт. ^б По данным ¹H ЯМР спектров.

Кипячение исходных соединений **1a** и **5a** в метаноле с 1.07 эквивалента 40%-ного водного раствора КОН в течение 1.5 часов приводило к соответствующему (*Z*)-1,3-диметил-6-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3,3a,9,9a-тетрагидро-имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-диону **6a** с выходом 26% (32% по данным ЯМР). В ¹H ЯМР спектре упаренного досуха фильтрата наблюдались

сигналы интермедиата **7a** (таблица 1, строка 1), в связи с чем время проведения конденсации было увеличено до 2 часов. Выход соединения **6a** в этих условиях увеличился до 57% (строка 2). Увеличение времени проведения реакции до 2.5 часов не приводило к дальнейшему росту выхода изатинилиденпроизводного **6a** (строка 3).

Увеличение количества добавляемой щёлочи до 1.24 эквивалента привело к неожиданному результату: выпавший осадок помимо целевого соединения **6a** содержал региоизомерный имидазотиазоло[2,3-с]триазин **8a** — продукт не только конденсации, но и перегруппировки тиазолотриазиновой системы (строка 4, схема 4).

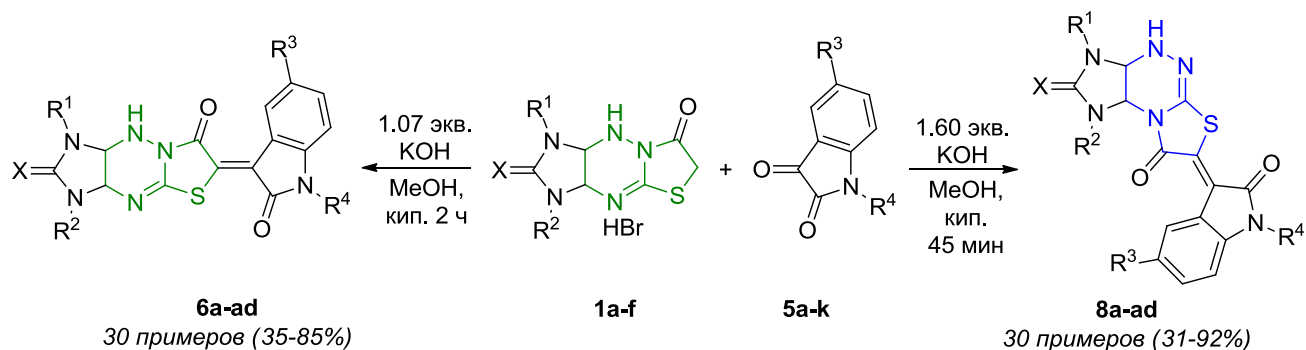
Схема 4.



Дальнейшее увеличение количества KOH до 1.5 эквивалента привело к образованию только изомера **8a**, а до 1.6 эквивалента — к увеличению его выхода с 51 до 74 % (таблица 1, строки 5, 9). В ^1H ЯМР спектрах упаренного досуха фильтрата соединения **8a** наблюдались сигналы продуктов распада целевого или исходных соединений, поэтому дальнейшее увеличение количества щёлочи представлялось нецелесообразным.

Разработанные методики оказались эффективными для синтеза широкого круга оксиндолилиденпроизводных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]- и [2,3-*c*]триазинов **6**, **8** с различными заместителями в трициклических и оксиндольных фрагментах (схема 5, таблица 2).

Схема 5.



1: X=O, R¹=R²=Me (a), R¹=R²=Et (b), X=S, R¹=R²=Me (c), R¹=R²=Et (d), X=O, R¹=Me, R²=Ph (e), R¹=Ph, R²=Me (f);
 5: R³=H, R⁴=H (a), Me (b), Et (c), *i*-Pr (d), Bu (e), CH₂CH₂Ph (f), All (g), CH₂C≡CH (h), CH₂COOEt (i), (R,S)-CHMeCOOMe (j), R³=Br, R⁴=Me (k)

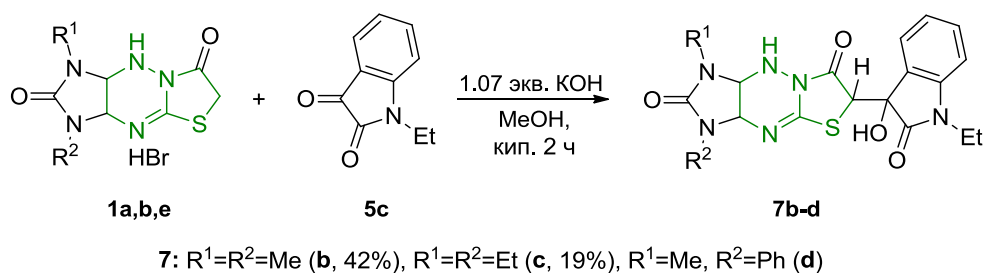
Таблица 2.

№	Трицикл 1	Изатин 5	Выход ^a 6	Выход ^a 8	№	Трицикл 1	Изатин 5	Выход ^a 6	Выход ^a 8
1	1a	5a	6a, 57%	8a, 74%	16	1c	5a	6p, 45%	8p, 53%
2	1a	5b	6b, 75%	8b, 84%	17	1c	5b	6q, 72%	8q, 67%
3	1a	5c	6c, 58% ^б	8c, 80%	18	1c	5c	6r, 55%	8r, 48%
4	1a	5d	6d, 70%	8d, 88%	19	1c	5g	6s, 55%	8s, 85%
5	1a	5f	6e, 82%	8e, 87%	20	1c	5j	6t, 37%	8t, 55%
6	1a	5g	6f, 67%	8f, 87%	21	1d	5a	6u, 77%	8u, 53%
7	1a	5h	6g, 67%	8g, 66%	22	1d	5b	6v, 81%	8v, 90%
8	1a	5i	6h, 75%	8h, 31% ^б	23	1d	5c	6w, 63%	8w, 70%
9	1a	5k	6i, 76%	8i, 92%	24	1d	5e	6x, 85%	8x, 44%
10	1b	5a	6j, 79%	8j, 92%	25	1d	5f	6y, 82%	8y, 85%
11	1b	5b	6k, 55%	8k, 76%	26	1e	5a	6z, 85%	8z, 71%
12	1b	5c	6l, 54% ^б	8l, 76%	27	1e	5b	6aa, 74%	8aa, 78%
13	1b	5d	6m, 60%	8m, 44%	28	1e	5c	6ab, 42% ^б	8ab, 86%
14	1b	5e	6n, 65%	8n, 61%	29	1e	5e	6ac, 69%	8ac, 69%
15	1b	5f	6o, 59%	8o, 84%	30	1f	5a	6ad, 35%	8ad, 65%

^a Выделенный продукт. ^б Продолжительность кипячения 3 ч. ^б По данным ¹H ЯМР спектров.

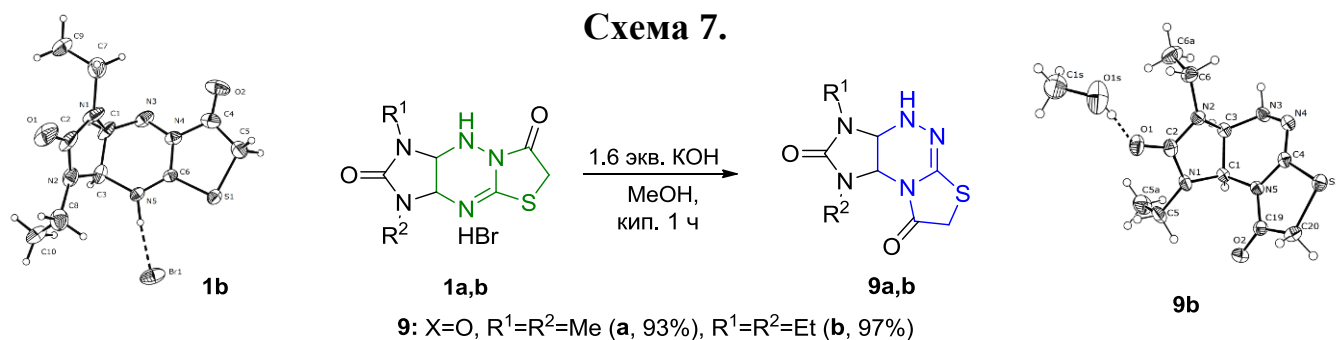
При получении этилового эфира **8h** происходили частичная переэтерификация метанолом и гидролиз сложноэфирной группы, в связи с чем выход продукта **8h** существенно снижался. В реакциях соединений **1a,b** с *N*-этилизатином **5c**, проводимых в условиях получения изомеров **6**, выделены промежуточные продукты альдольной конденсации **7b,c** с выходами 42 и 19% соответственно. Конденсация соединений **1e** и **5c** в этих условиях также приводила к смеси промежуточного соединения **7d** и продукта его дегидратации **6ab** (схема 6). В связи с этим время проведения реакций имидазотиазолотриазиндионов **1a,b,e** с *N*-этилизатином было увеличено до 3 часов.

Схема 6.

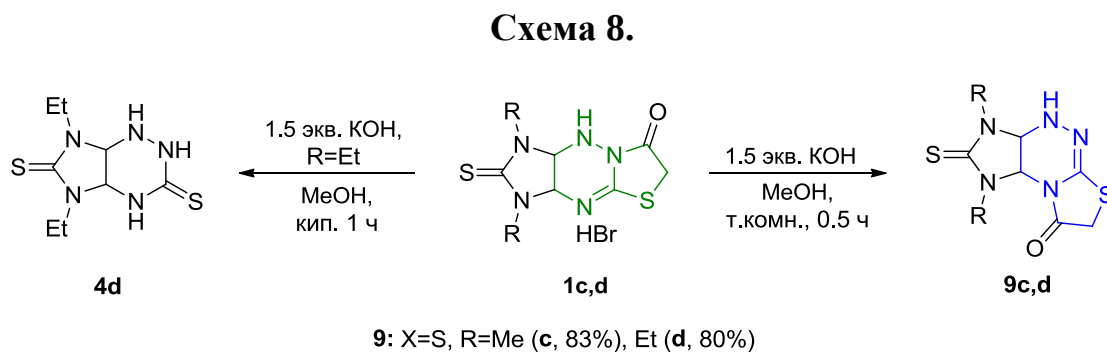


Изучение способности имидазотиазоло[3,2-*b*]триазинов **1** и продуктов их конденсации с изатинами **6** к основно-индуцируемой скелетной перегруппировке

показало, что соединения **1a,b** количественно превращаются в изомерные структуры **9a,b** при кипячении их в метаноле под действием KOH (схема 7).

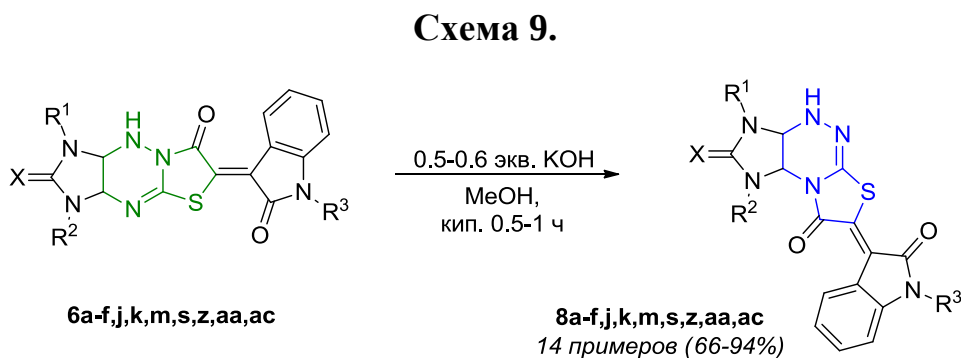


Соединение **1c** в тех же условиях превращалось в изомер **9c** с существенно более низким выходом 59%, а **1d** — в продукт ретросинтетического распада **4d** (схема 8). Снижение температуры реакции до комнатной позволило получить целевой продукт **9d** с выходом 80%, а также повысить выход соединения **9c** до 83%.



Перегруппировка 1-метил-3-фенилимидазотиазолотриазина **1e** не происходила даже при добавлении двух эквивалентов KOH — из реакционной массы выделялся трицикл **1'e** в виде основания. Возможность перегруппировки его региоизомера **1f** не изучалась вследствие труднодоступности исходного соединения.

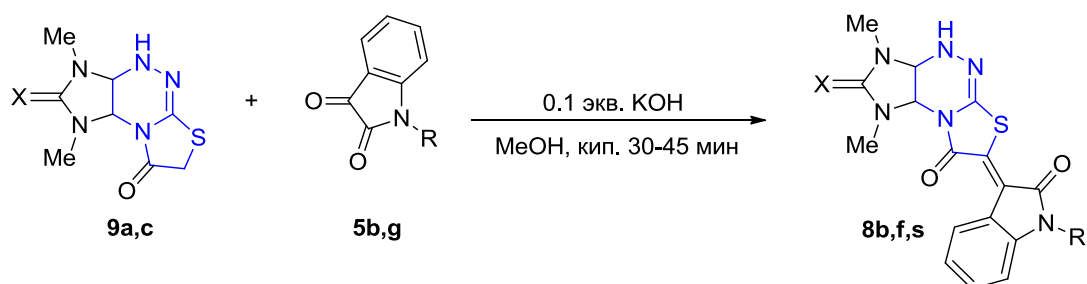
Перегруппировка в ряду изатинилиденпроизводных **6** протекала с устойчиво высокими выходами изомеров **8** вне зависимости от характера заместителей (схема 9).



8: X=O, R¹=R²=Me, R³=H (**a**, 89%), Me (**b**, 92%), Et (**c**, 91%), *i*-Pr (**d**, 93%), CH₂CH₂Ph (**e**, 94%), All (**f**, 89%), R¹=R²=Et, R³=H (**j**, 92%), Me (**k**, 91%), *i*-Pr (**m**, 90%), X=S, R¹=R²=Me, R³=All (**s**, 92%), X=O, R¹=Me, R²=Ph, R³=H (**z**, 92%), Me (**aa**, 66%), Bu (**ac**, 90%), R¹=Ph, R²=Me, R³=H (**ad**, 73%)

На трёх примерах показана также возможность получения продуктов **8b,f,s** конденсацией изомеров **9a,c** с изатинами **5b,g** в условиях щелочного катализа (схема 10).

Схема 10.

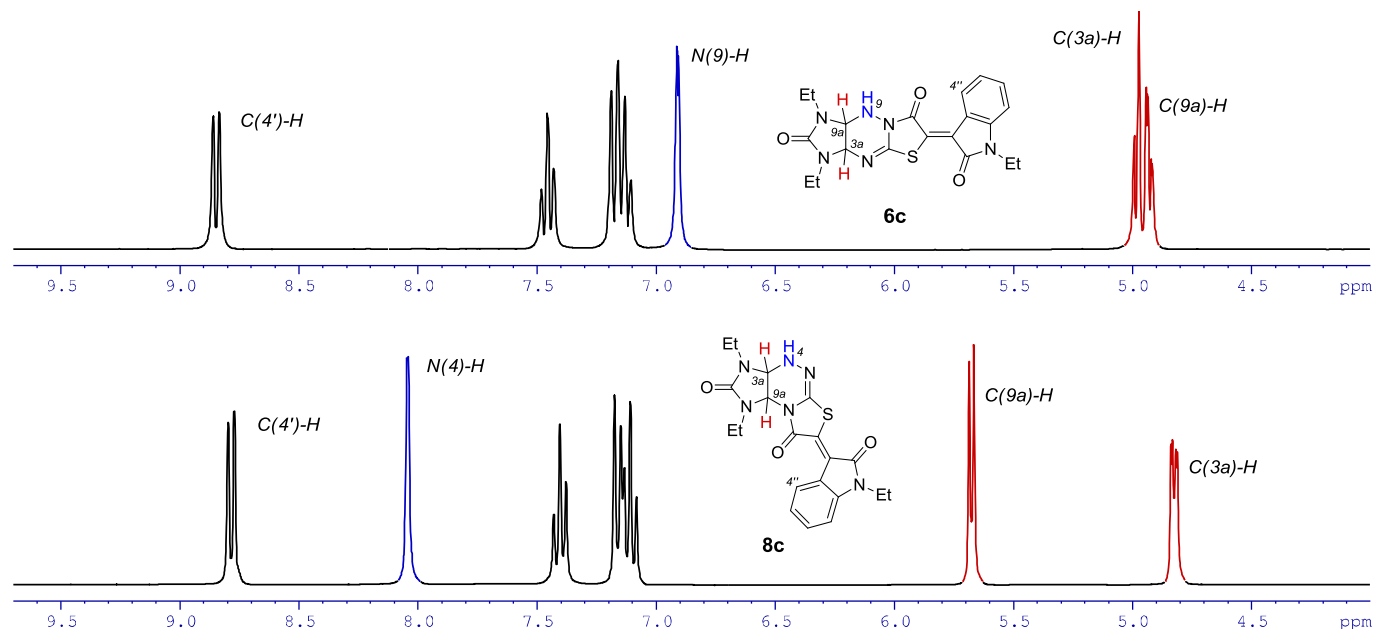


9: X=O (**a**), S (**b**); **5**: R=Me (**b**), All (**g**); **8**: X=O, R=Me (**b**, 84%), All (**f**, 85%), X=S, R=All (**s**, 57%)

Строение синтезированных соединений **1'e,f**, **4f**, **6a-ad**, **7b,c**, **8a-ad,af**, **9a-d** доказано методами ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Строение соединения **9b** доказано, кроме того, данными РСА.

В ^1H ЯМР спектрах оксоиндолинилиденпроизводных при переходе от линейных структур **6** к их региоизомерам **8** наблюдаются слабопольные смещения сигналов протонов мостиковых СН групп, а также синглета NH-группы триазинового цикла (рисунок 1).

Рисунок 1. ^1H ЯМР спектры структур **6c** и **8c** в ДМСО- d_6 в области 4.0–9.7 м.д.



Слабопольный сдвиг сигналов протонов C(4')H индольного фрагмента по сравнению с сигналами остальных протонов объясняется близостью карбонильной группы тиазолидинонового цикла. Этот факт говорит о том, что при конденсации образуются *Z*-изомеры соединений **6a-ad** и **8a-ad** относительно экзоциклической двойной связи. Реакция протекает с высокой диастереоселективностью.

3 Конденсация имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазинов с ароматическими альдегидами

С целью синтеза арилметиленпроизводных имидазотиазолотриазинов **10** была исследована конденсация соединений **1a,b,e** с ароматическими альдегидами. Подбор условий проведения реакции осуществляли, варьируя катализатор, температуру и продолжительность нагревания. Наилучшие выходы (53–89%) 1,3-диалкилпроизводных **10a-g,i-o** были получены при проведении реакции в уксусной кислоте в присутствии 2 эквивалентов ацетата натрия в течение 24 часов при 50–55°C. *Пара*-метоксибензилиденпроизводные **10h,p** получали при температуре 45°C, так как конденсация соединений **1a,b** с анисовым альдегидом **11h** при 50–55°C протекала не хемоселективно, приводя к трудноанализируемым с помощью ¹H ЯМР спектроскопии смесям. Превращения 1-метил-3-фенил-имидазотиазолотриазина **1e** в производные **10q-x** в данных условиях не происходило, поэтому их синтез проводился в более жёстких условиях (схема 11, таблица 3).

Схема 11.

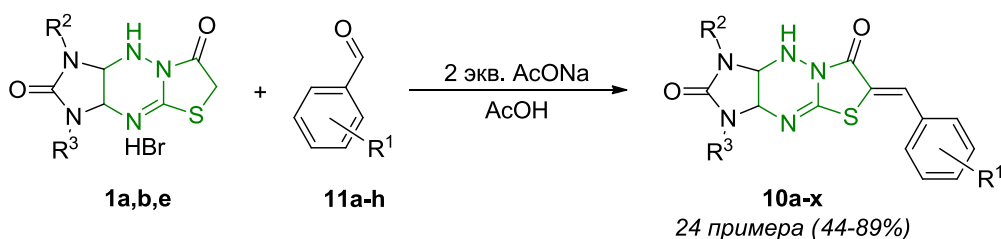


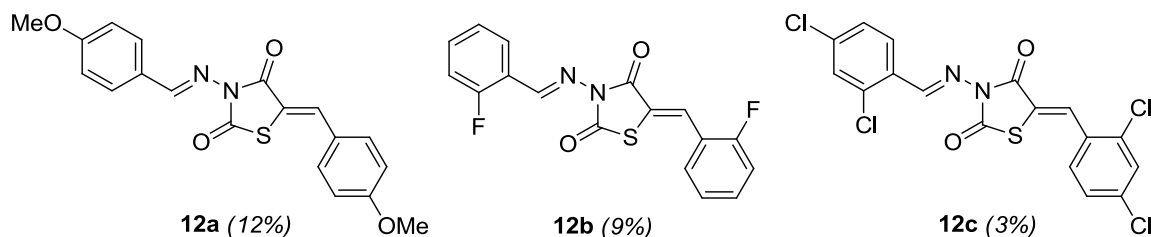
Таблица 3.

№	Альдегид 11		Имидазотиазолотриазин 1 , продукт 10 , выход ^a		
	номер	R ¹	1a , R ² =R ³ =Me ^б	1b , R ² =R ³ =Et ^б	1e , R ² =Me, R ³ =Ph ^г
1	11a	H	10a , 65%	10i , 78%	10q , 41%
2	11b	2-F	10b , 71%	10j , 78%	10r , 88%
3	11c	4-F	10c , 72%	10k , 81%	10s , 52%
4	11d	4-Br	10d , 45%	10l , 58%	10t , 46%
5	11e	2,4-Cl ₂	10e , 65%	10m , 53%	10u , 44%
6	11f	3-NO ₂	10f , 73%	10n , 58%	10v , 54%
7	11g	4-NO ₂	10g , 66%	10o , 89%	10w , 89%
8	11h	4-OMe	10h , 54% ^б	10p , 73% ^б	10x , 70%

^a Выделенный продукт. ^{б-г} Условия реакции: ^б 50–55°C, 16–24 ч; ^б 45–46°C, 40 ч; ^г 72–76°C, 72 ч.

Побочные продукты **12a-c** реакции альдегидов **10b,e,h** как по метиленовой, так и по NH-группе соединения **1a** выделены с выходами 3–12% (рисунок 2).

Рисунок 2.



С целью синтеза новых производных имидазотиазоло[2,3-с]триазина нами была изучена возможность протекания скелетной перегруппировки тиазолотриазинового фрагмента соединений **10**, в том числе ранее синтезированных 3а,9а-дифенилпроизводных ($R^4=Ph$). Оказалось, что добавление 40%-ного водного раствора КОН к суспензии соединений **10** в метаноле приводит к образованию новых изомерных структур **13** (схема 12, таблица 4).

Схема 12.

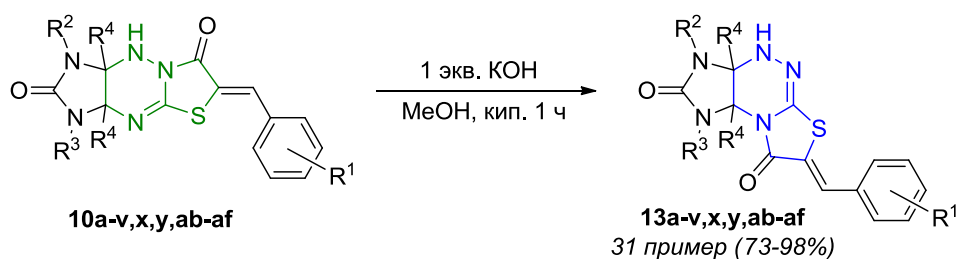


Таблица 4.

№	Продукт 13 , выход				
	R^1	$R^2=R^3=Me$, $R^4=H$	$R^2=R^3=Et$, $R^4=H$	$R^2=Me$, $R^3=Ph$, $R^4=H$	$R^2=R^3=Me$, $R^4=Ph$
1	H	13a , 87%	13i , 94%	13q , 84%	13y , 80%
2	2-F	13b , 96%	13j , 92%	13r , 88%	13z , — ^б
3	4-F	13c , 94%	13l , 89%	13s , 73%	13aa , — ^б
4	4-Br	13d , 97%	13k , 96%	13t , 91%	13ab , 84%
5	2,4-Cl ₂	13e , 82%	13m , 96%	13u , 91%	13ac , 89%
6	3-NO ₂	13f , 91%	13n , 82%	13v , 84%	13ad , 94%
7	4-NO ₂	13g , 96%	13o , 98%	13w , — ^а	13ae , 86%
8	4-OMe	13h , 95%	13p , 94%	13x , 82%	13af , 7% ^б

^а Продукт не образовывался. ^б Выделение продукта затруднено из-за установления равновесия $10 \leftrightarrow 13$

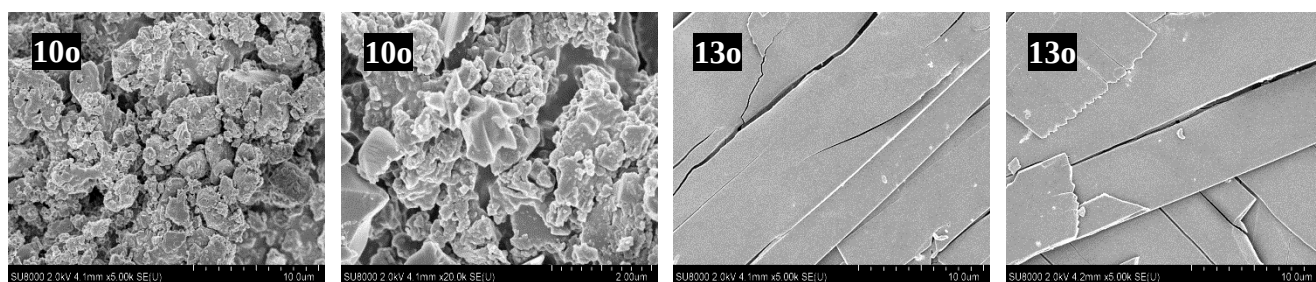
Исключением оказалось соединение **10w**, неспособное к исследуемой перегруппировке, — образование региоизомера **13w** не происходило даже при

кипячении исходной структуры в метаноле в присутствии 2 эквивалентов КОН в течение 2 суток. Для региоизомеров **10z,aa,af** и **13z,aa,af** устанавливалось равновесие, и содержание продукта **13** в выделенных осадках не превышало 30% вне зависимости от количества добавленного КОН. Выделить дробной кристаллизацией из метанола удалось только продукт **13af** с выходом 7%.

Строение производных **10a-x,z,aa,ac,ad,af**, **13a-v,x,y,ab-af**, а также продуктов побочных реакций **12a-c** доказано методами ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Фторсодержащие соединения охарактеризованы спектрами ^{19}F ЯМР. В ^1H ЯМР спектрах изомерных продуктов **10**, **13** наблюдаются аналогичные описанным выше изменения в положениях сигналов протонов мостиковых СН и NH-групп. Положение сигнала протона метилиденового фрагмента ($=\text{CH}$) в области 7.69–7.96 м.д. объясняется дезэкранирующим влиянием карбонильной группы тиазолидинонового цикла и говорит о высокой диастереоселективности реакции с образованием Z-изомеров.

Значительные отличия наблюдались и в микроструктуре двух изомеров **10o**, **13o**, изображения поверхности которых получены методом сканирующей электронной микроскопии (рисунок 3). В то время как образец **10o** обладает зернистой микроструктурой с разупорядоченным расположением аморфных тел, осадок **13o** образует нанослой с металлическим блеском.

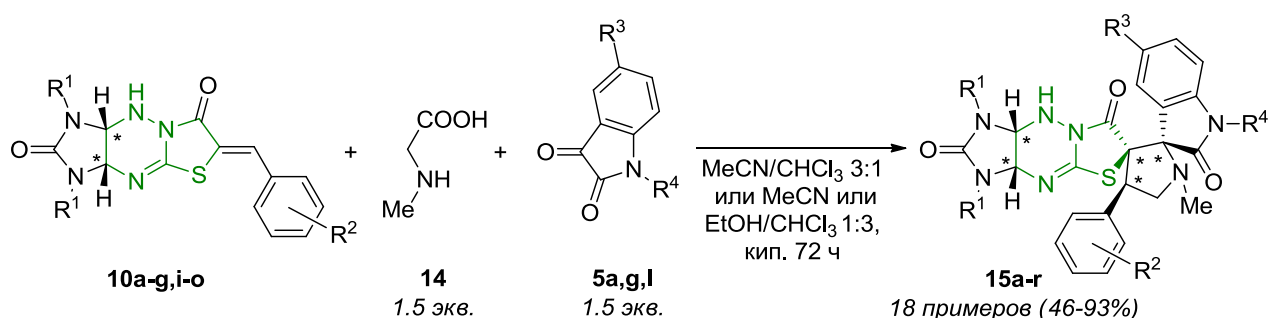
Рисунок 3. Общий вид поверхности изомеров **10o**, **13o** при увеличении в 5–20 тыс. раз.



4 Синтез диспирочленённых гетероциклических соединений, содержащих фрагмент α,β' -спиропирролидиноксиндола

Продукты конденсации имидазотиазолотриазинов с ароматическими альдегидами **10**, **13** использованы нами в качестве исходных соединений в синтезе производных α,β' -спиропирролидиноксиндола. Реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения производных **10a-g,i-o** проводились с азометинидами, генерируемыми *in situ* из изатиннов **5** и саркозина **14** (схема 13).

Схема 13.



Оптимизацию условий проводили, варьируя растворитель, время реакции и соотношение исходных реагентов. Условия проведения реакций и выходы соответствующих продуктов приведены в таблице 5.

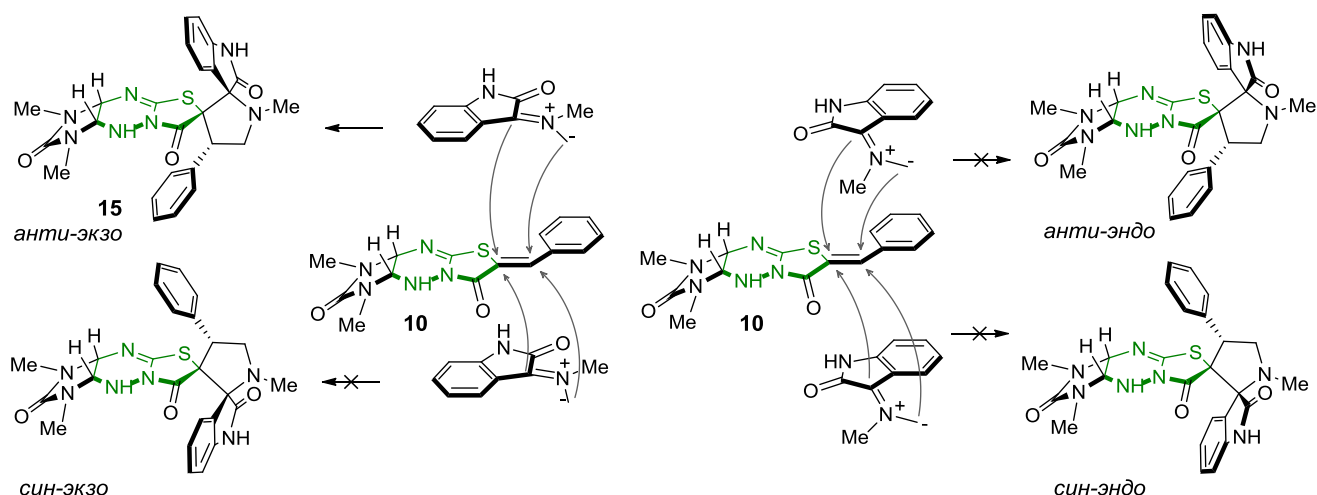
Таблица 5.

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Продукт, выход ^a	№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Продукт, выход ^a
1	Me	H	H	H	15a , 49% ^б	10	Et	H	H	H	15j , 81% ^б
2	Me	2-F	H	H	15b , 91% ^б	11	Et	2-F	H	H	15k , 46% ^б
3	Me	4-F	H	H	15c , 54% ^б	12	Et	4-F	H	H	15l , 60% ^б
4	Me	4-Br	H	H	15d , 61% ^б	13	Et	4-Br	H	H	15m , 82% ^б
5	Me	2,4-Cl ₂	H	H	15e , 74% ^б	14	Et	2,4-Cl ₂	H	H	15n , 74% ^б
6	Me	3-NO ₂	H	H	15f , 67% ^{б,г}	15	Et	3-NO ₂	H	H	15o , 46% ^{б,г}
7	Me	4-NO ₂	H	H	15g , 93% ^б	16	Et	4-NO ₂	H	H	15p , 75% ^д
8	Me	4-NO ₂	H	All	15h , 65% ^б	17	Et	4-NO ₂	H	All	15q , 71% ^б
9	Me	4-NO ₂	Br	Et	15i , 63% ^б	18	Et	4-NO ₂	Br	Et	15r , 63% ^б

^a Выделенный продукт. ^{б, в, д} Растворители: ^б этанол/хлороформ 1:3, ^в ацетонитрил/хлороформ 3:1, ^д ацетонитрил. ^г По данным ¹H ЯМР спектров.

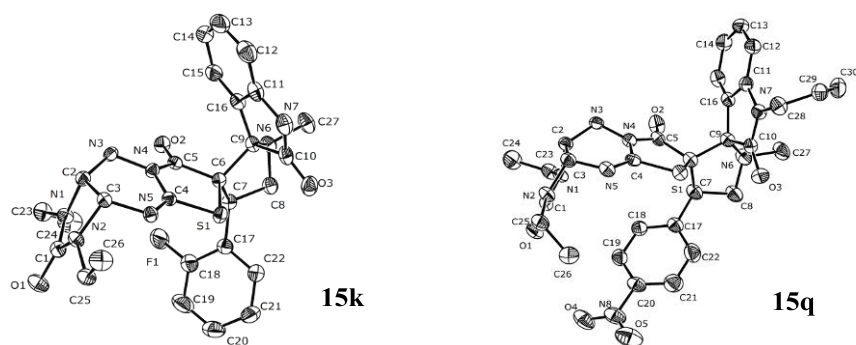
Формирование пирролидинового цикла в процессе циклоконденсации сопряжено с образованием трёх новых стереоцентров, что вместе с имеющимися в исходных диполярофилах стереоцентрами теоретически может приводить к образованию смеси 16 изомеров (8 энантиомерных пар). Однако синхронность циклоприсоединения и использование в качестве диполярофилов *Z*-изомеров **10** приводит к уменьшению количества возможных диастереомеров до 4 (схема 14). На практике реализуется единственный путь атаки диполя с менее стерически нагруженной *анти*-стороны имидазолидинового цикла и, протекая через *экзо*-переходное состояние, приводит к *анти-экзо*-диастереомерам **15**, в которых карбонильные группы оксиндольного фрагмента и тиазолидинового цикла максимально удалены друг от друга.

Схема 14.



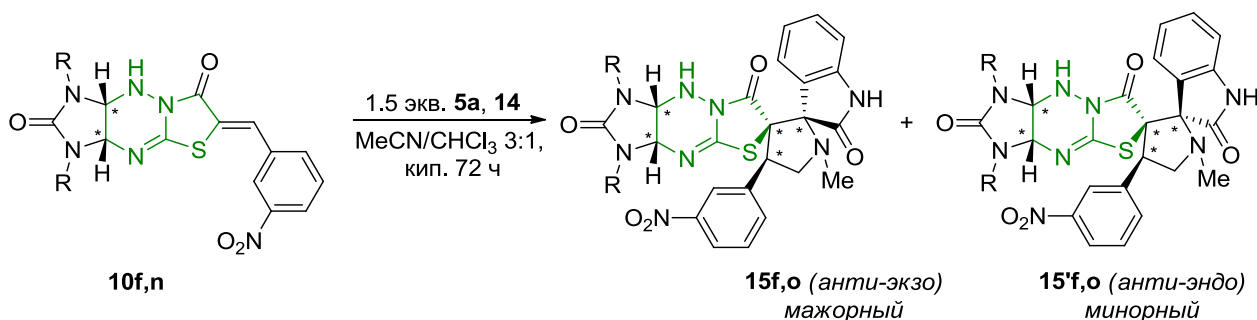
Образование *анти-экзо*-изомеров **15k,q** доказано данными РСА (рисунок 4).

Рисунок 4. Молекулярное строение соединений **15k** и **15q**



Реакции *мета*-нитробензилиденпроизводных **11f,n** с азометинилидом протекали с невысокой диастереоселективностью и приводили к смесям двух диастереомеров **15f**, **15'f** и **15o**, **15'o** (схема 15) в соотношении 4.6–5.1:1. Выделить минорный продукт **15'f** в чистом виде не удалось, в то время как соединения **15f**, **15o** и **15'o** выделены дробной кристаллизацией из метанола с выходами 37, 9 и 3% соответственно.

Схема 15.



15: R=Me (**f**, 37%), Et (**o**, 9%); **15'**: R=Me (**f**), Et (**o**, 3%); общие выходы продуктов в смеси: **15f+15'f** 81%, **15o+15'o** 55%

Их строение было подтверждено двумерными $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ ЯМР экспериментами NOESY, в которых для *анти-эндо*-диастереомера **15'o** наблюдаются кросс-пики

сигналов ароматических протонов бензольных колец оксиндольного фрагмента и *мета*-нитрофенильного заместителя, что говорит об их расположении по одну сторону относительно пирролидинового цикла и доказывает образование циклоаддукта через *эндо*-переходное состояние. В мажорном *анти*-*экзо*-диастереомере данные корреляции не наблюдались. Взаимодействие протонов групп N(3)Et и атомов водорода в замещённом бензольном кольце в обоих случаях говорит об *анти*-подходе азометинида к диполярофилам при образовании продуктов **15** и **15'**.

Для получения диспирочленённых полиядерных гетероциклических структур **16**, содержащих фрагменты α,β' -спиропирролидиноксиндола и имидазотиазоло[2,3-*c*]триазина, была применена та же стратегия, что и для построения их изомерных структур **15**. Трёхкомпонентные реакции арилметиленпроизводных **13a-g,i-o**, изатинов **5a,g,l** и саркозина **14** проводились при кипячении исходных соединений в метаноле, его смеси с хлороформом или в системе хлороформ — этанол в течение 72 часов (метод *a*, схема 16, таблица 6).

Схема 16.

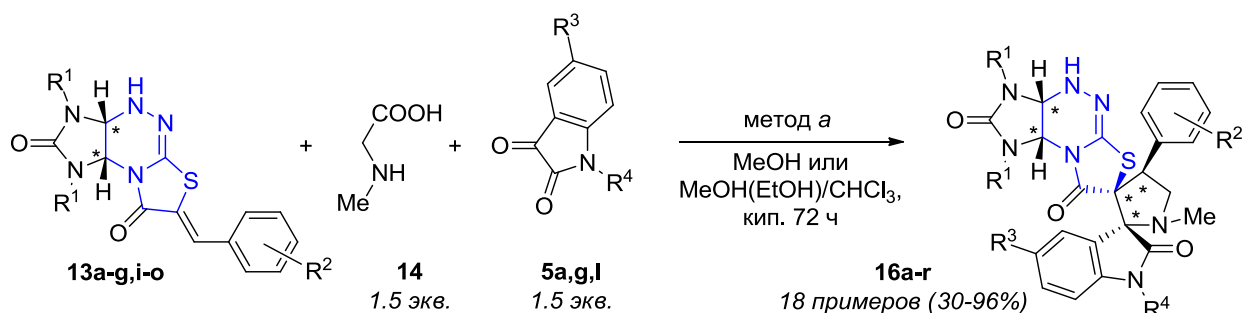


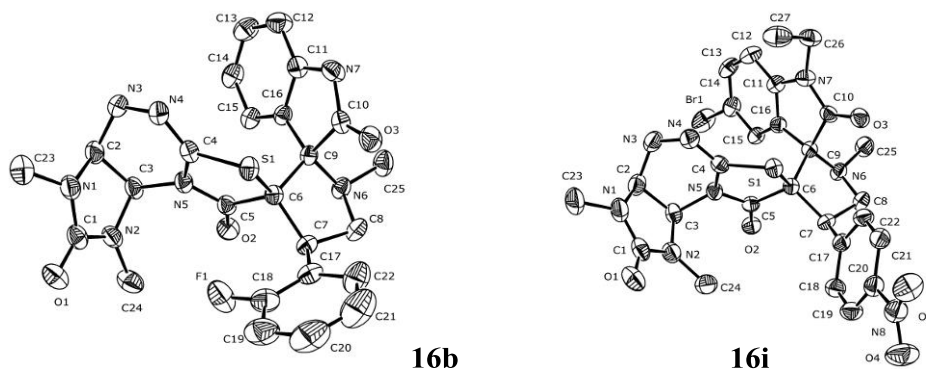
Таблица 6.

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Продукт, выход ^a	№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Продукт, выход ^a
1	Me	H	H	H	16a , 53% ^б	10	Et	H	H	H	16j , 69% ^б
2	Me	2-F	H	H	16b , 78% ^б	11	Et	2-F	H	H	16k , 71% ^б
3	Me	4-F	H	H	16c , 57% ^б	12	Et	4-F	H	H	16l , 91% ^б
4	Me	4-Br	H	H	16d , 30% ^в	13	Et	4-Br	H	H	16m , 55% ^в
5	Me	2,4-Cl ₂	H	H	16e , 96% ^г	14	Et	2,4-Cl ₂	H	H	16n , 79% ^г
6	Me	3-NO ₂	H	H	16f , 45% ^б	15	Et	3-NO ₂	H	H	16o , 67% ^б
7	Me	4-NO ₂	H	H	16g , 94% ^д	16	Et	4-NO ₂	H	H	16p , 70% ^д
8	Me	4-NO ₂	H	All	16h , 77% ^д	17	Et	4-NO ₂	H	All	16q , 69% ^д
9	Me	4-NO ₂	Br	Et	16i , 63% ^д	18	Et	4-NO ₂	Br	Et	16r , 62% ^д

^a Выделенный продукт. ^{б-д} Растворители: ^б этанол/хлороформ 1:3, ^в метанол/хлороформ 1:3, ^г метанол, ^д метанол/хлороформ 3:1

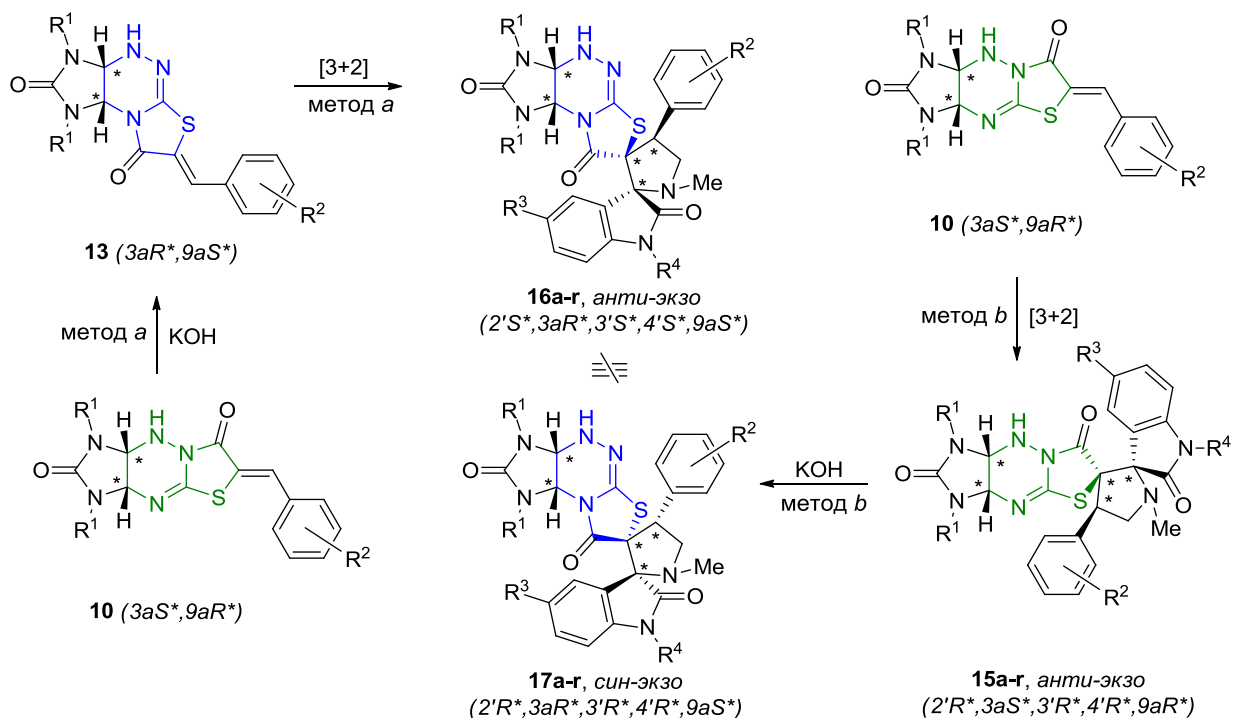
Данные рентгеноструктурного анализа для соединений **16b,i** (рисунок 5) говорят об аналогичной рассмотренной выше стерео- и региоселективности реакций циклоприсоединения, протекающих через *анти-экзо* переходные состояния. ^1H ЯМР спектры осадков **16f,o**, содержащих *мета*-нитрофенильные заместители, не фиксировали образование побочных диастереомеров.

Рисунок 5. Молекулярное строение соединений **16b** и **16i**



Для разработки метода синтеза диспиро[имидазотиазоло[2,3-*c*]триазин-пирролидин-индолов] **17**, альтернативного методу *a*, (схема 15), продукты **15**, полученные по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинида к арилметиленпроизводным имидазотиазоло[3,2-*b*]триазина **10**, кипятили в метаноле в присутствии 40%-ного КОН. Перегруппировке в изомеры **17** подвергались все спироциклические производные оксиндола **15a-r** (схема 17, метод *b*).

Схема 17.



Выходы соединений **17a-r** приведены в таблице 7.

Таблица 7.

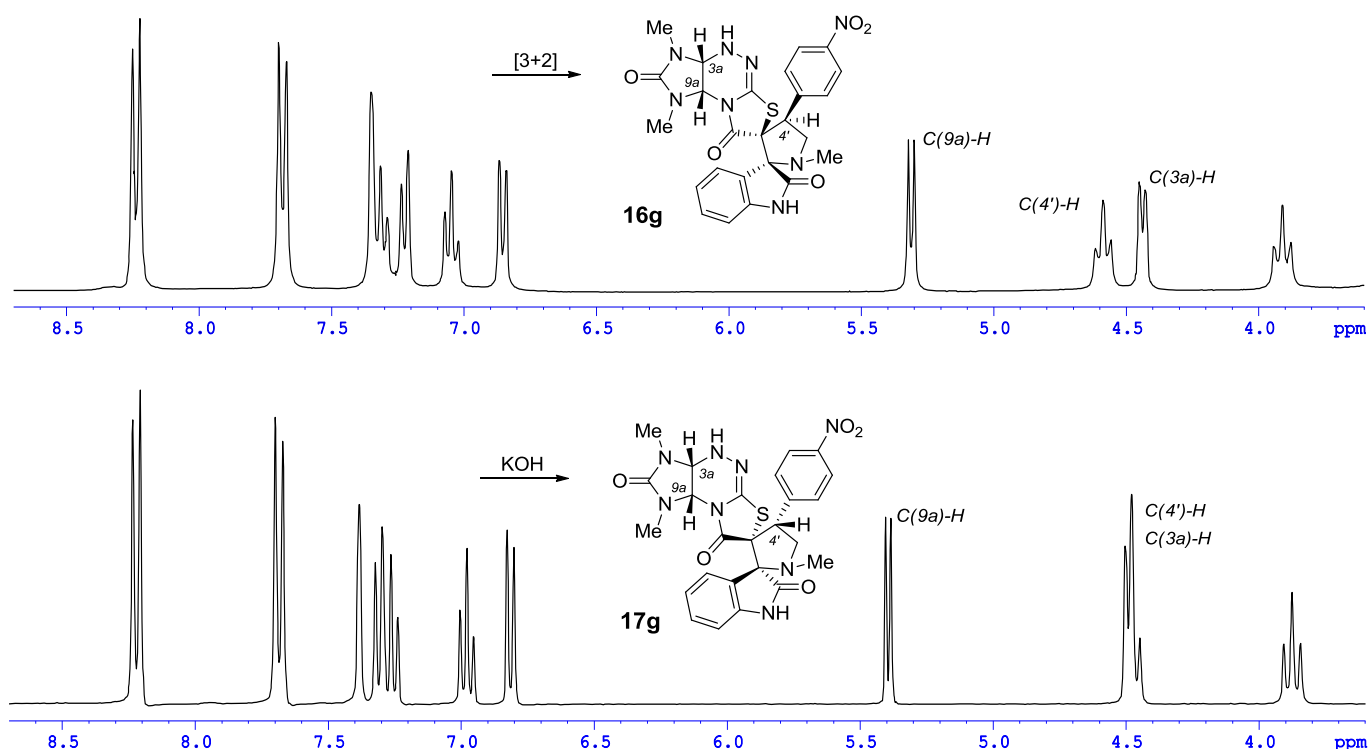
№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Продукт, выход ^{a,б}	№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Продукт, выход ^{a,б}
1	Me	H	H	H	17a , 71%	10	Et	H	H	H	17j , 75%
2	Me	2-F	H	H	17b , 77%	11	Et	2-F	H	H	17k , 68% ^B
3	Me	4-F	H	H	17c , 77%	12	Et	4-F	H	H	17l , 72% ^B
4	Me	4-Br	H	H	17d , 90%	13	Et	4-Br	H	H	17m , 80%
5	Me	2,4-Cl ₂	H	H	17e , 74%	14	Et	2,4-Cl ₂	H	H	17n , 50%
6	Me	3-NO ₂	H	H	17f , 91%	15	Et	3-NO ₂	H	H	17o , 68%
7	Me	4-NO ₂	H	H	17g , 94%	16	Et	4-NO ₂	H	H	17p , 92%
8	Me	4-NO ₂	H	All	17h , 88%	17	Et	4-NO ₂	H	All	17q , 91%
9	Me	4-NO ₂	Br	Et	17i , 64%	18	Et	4-NO ₂	Br	Et	17r , 71%

^a Выделенный продукт. Условия реакции: ^б метанол, 1 экв. 40%-ного KOH, кип. 1 ч;

^B метанол, 1.3 экв. 40%-ного KOH, кип. 2 ч.

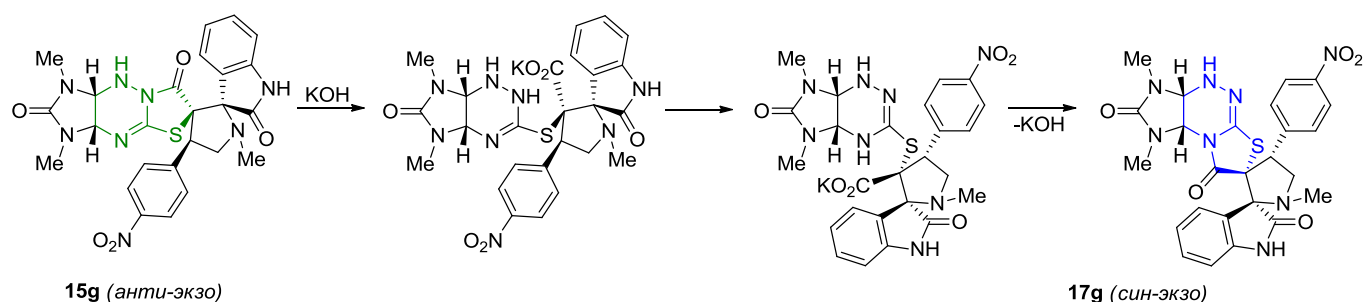
Сравнение ¹H ЯМР спектров осадков соединений **16**, полученных по пути *a*, и соединений **17**, полученных по пути *b*, обнаружило существенное различие в химических сдвигах сигналов протонов пирролидинового цикла C(4')-H и мостиковых протонов C(3a)-H, C(9a)-H (рисунок 6).

Рисунок 6. ¹H ЯМР спектры соединений **16g**, **17g** в ДМСО-*d*₆ в области 3.6–8.7 м.д.



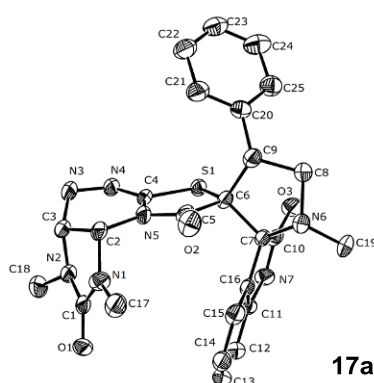
Для объяснения полученных результатов принималась во внимание высокая регио- и диастереоселективность процесса циклоприсоединения азометинилидов к диполярофилам **10** с образованием *анти*-диастереомеров целевых продуктов **15** и **16**. При перегруппировке соединений **15** под действием KOH происходит раскрытие тиазолидинового цикла с последующим вращением пирролидиноксиндольного фрагмента вокруг одинарной C-S связи на 180° и циклизацией в диастереомеры **17**, формально являющиеся продуктами *син*-экзо-присоединения (схема 18), в которых спирооксиндольный и имидазолидиноновый циклы оказываются по одну сторону плоскости тиазолотриазинового системы. Асимметрические центры не затрагиваются в процессе перегруппировки, поэтому соответствующие атомы углерода в региоизомерных структурах **15** и **17** имеют одинаковую конфигурацию.

Схема 18.



Син-расположение имидазолидинонового цикла и оксиндольного фрагмента для соединения **17a** доказано данными рентгеноструктурного анализа (рисунок 7).

Рисунок 7. Молекулярное строение соединения **17a**

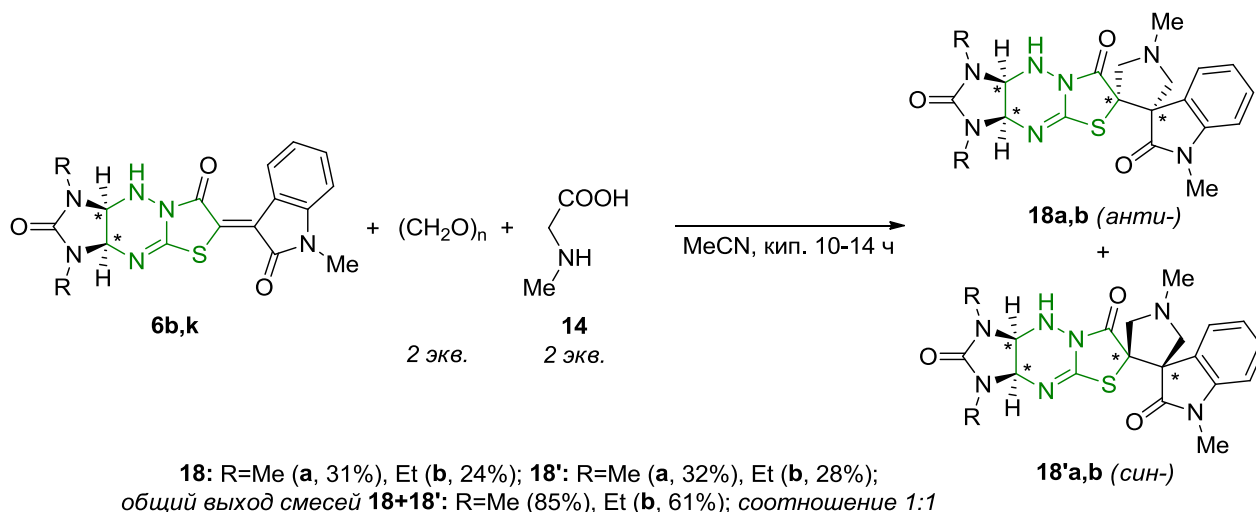


Таким образом, различная последовательность проведения двух стадий: перегруппировка — циклоприсоединение и циклоприсоединение — перегруппировка позволяет из одних и тех же исходных реагентов **10** вести направленный синтез двух диастереомерно чистых диспиросочленённых [имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индол]трионов **16**, **17** (схема 17).

5 Синтез диспиро[имидазотиазолотриазин-6(7),3'-пирролидин-4',3''-индол]трионов

Для получения полигетероциклических структур, содержащих β,β' -спиро-пирролидиноксиндольный фрагмент, использовали реакцию циклоприсоединения азометинилида, генерируемого из двукратных избытков саркозина **14** и формальдегида, к оксиндолилиденпроизводным **6** (схема 19) и **8** (схема 20).

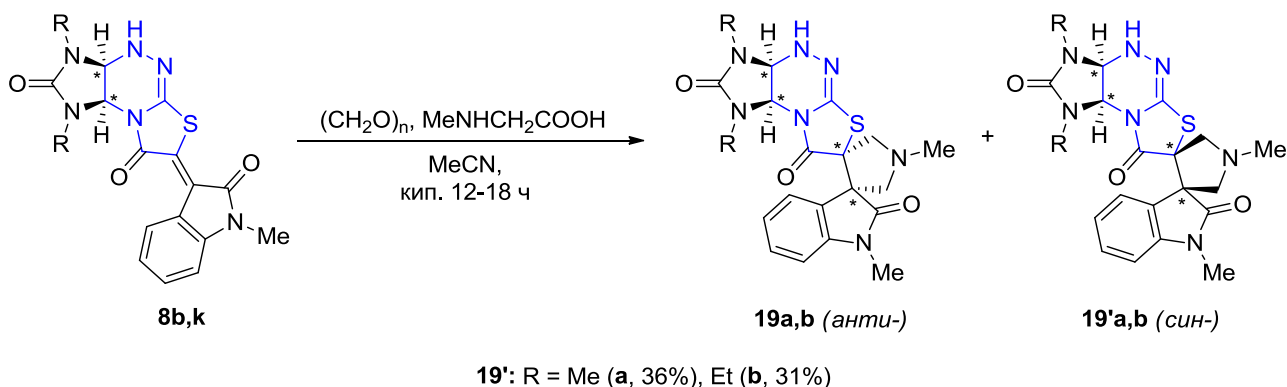
Схема 19.



Чтобы избежать протекания побочных процессов аминотетилирования по оксиндольной NH-группе в принятой стратегии синтеза использованы производные **6b,k** и **8b,k**, имеющие при атоме азота оксиндольного фрагмента метильную группу.

Продукты присоединения азометинилида к оксиндолилиденпроизводным **6** представляли собой смесь продуктов *анти*- и *син*-присоединения **18a,b** и **18'a,b** в соотношении 1 : 1 (схема 19). Вероятно, это связано с малыми размерами и высокой активностью данного 1,3-диполя, снижающими селективность его атаки по обеим неэквивалентным сторонам исходных диполярофилов **6**. Обе пары диастереомерных продуктов разделяли с помощью колоночной хроматографии.

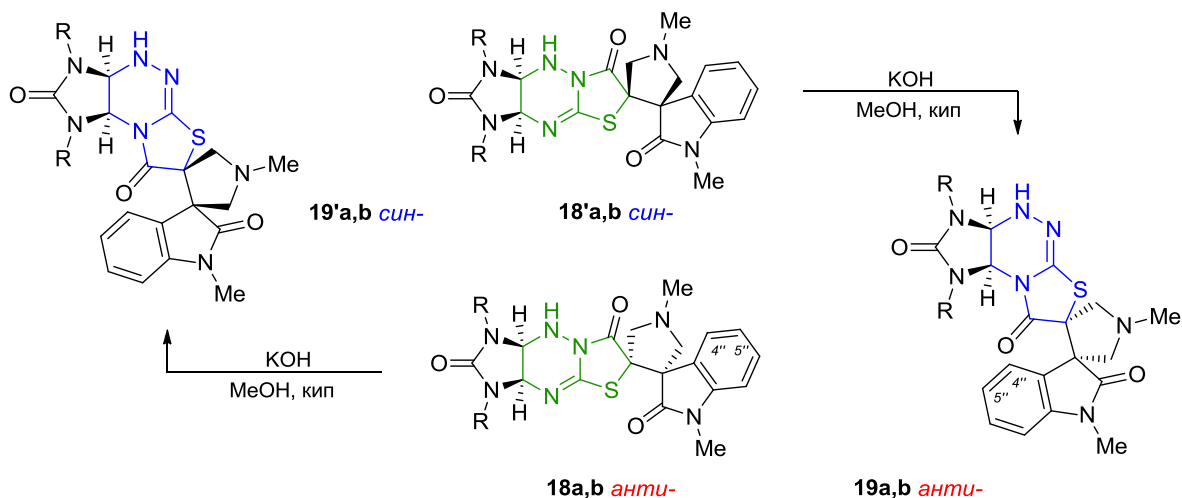
Схема 20.



Реакция циклоприсоединения азометинилида к изомерным изатинилиден-производным **8b,k** приводила к β,β' -спиропирролидиноксиндольным соединениям **19a**, **19'a** и **19b**, **19'b** (схема 20). Их суммарные выходы (51% и 43% соответственно для R=Me и Et) оказались несколько ниже выходов региоизомерных продуктов **18**, **18'**. Кроме того, содержание *син*-изомеров в полученных смесях значительно превосходило содержание *анти*-изомеров, что позволило выделить каждый из мажорных изомеров **19'a,b** в индивидуальном виде.

Альтернативным методом синтеза соединений **19**, **19'** стала перегруппировка смеси соединений **18a+18'a** и **18b+ 18'b** в метаноле в присутствии KOH. При этом *син*-изомеры линейного строения **18'a,b** давали региоизомерные *анти*-диастереомеры **19a,b**, в то время как перегруппировка исходных *анти*-диастереомеров **18a,b** приводила к региоизомерным *син*-продуктам **19'a,b** (схема 21). С помощью колоночной хроматографии из образовавшихся смесей **19a+19'a** и **19b+19'b** был выделен каждый продукт в чистом виде. Все эти соединения попарно являются регио- и диастереомерами и синтезируются из одних и тех же исходных реагентов.

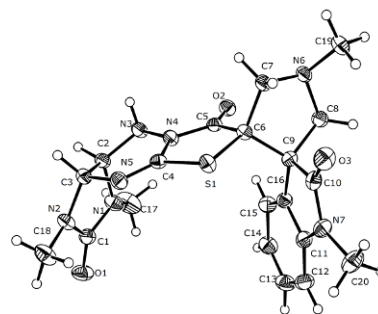
Схема 21.



18: R=Me (**a**, 31%), Et (**b**, 24%), **18'**: R=Me (**a**, 32%), Et (**b**, 28%), **19**: R=Me (**a**, 42%), Et (**b**, 37%), **19'**: R=Me (**a**, 37%), Et (**b**, 32%)

Строение *анти*-диастереомеров **18a,b** и **19a,b** доказано при помощи двумерной $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ ЯМР-спектроскопии NOESY. Корреляция протонов C(4'')H, C(5'')H оксиндольного фрагмента и NMe- или NEt-групп имидазолидинового цикла говорит об их пространственной близости, что возможно только в *анти*-диастереомерах. В спектрах *син*-изомеров **18'** и **19'** данные корреляции не наблюдались. Строение соединения **18a** подтверждено также данными PCA (рисунок 8).

Рисунок 8.

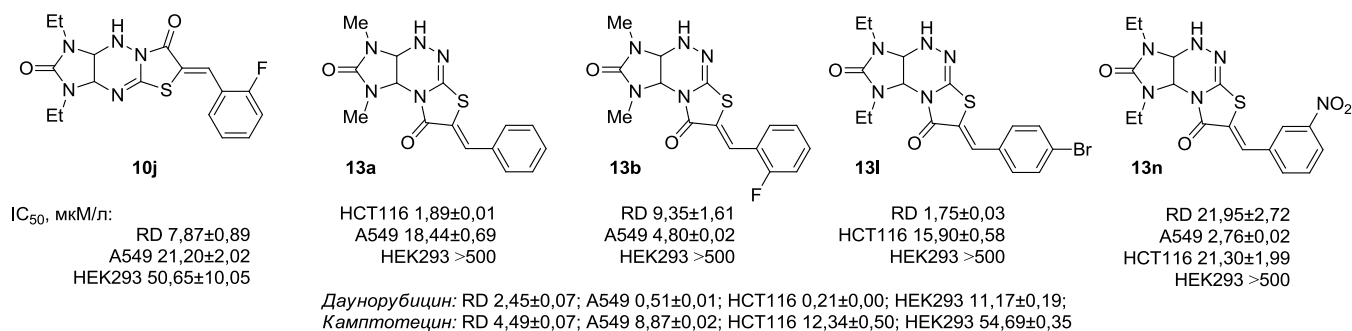


18a

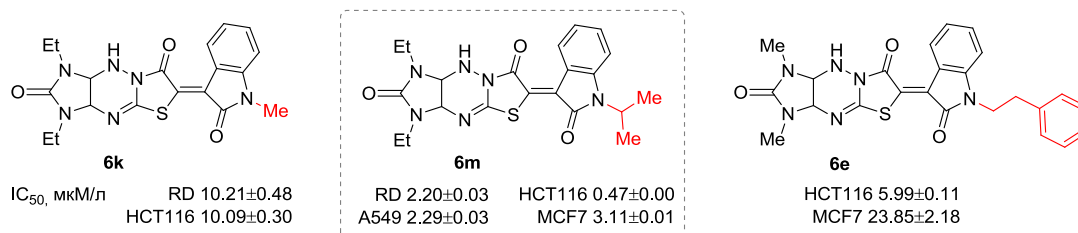
6 Исследование фармакологической активности синтезированных соединений

Ряд синтезированных соединений был направлен на изучение их фармакологической активности. В Институте физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка) исследовалась цитотоксическая активность производных в отношении линий опухолевых клеток человека RD (рабдомиосаркома), A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника) и MCF7 (аденокарцинома молочной железы), а также нормальных клеток эпителия почки HEK293 в МТТ-тесте.

Наибольшей активностью среди бензилиденпроизводных имидазотиазоло-триазинов на клетках RD, A549 и HCT116 обладают соединения **10j** и **13a,b,l,n**.

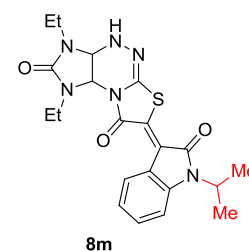


Среди оксиндолилиденпроизводных **6** значительную цитотоксическую активность проявили соединения **6e,k,m**. Соединение **6m** на всех исследуемых линиях раковых клеток оказалось более активным чем препарат сравнения камптотецин и близким по активности к даунорубицину.



Исследование его апоптоз-индуцирующих свойств в отношении раковых клеток лейкемии Jurkat показало, что соединение **6m** в концентрации 5 мкМ увеличивает общее количество апоптирующих раковых клеток (10.2% за 24 часа) по сравнению с контролем (4.9%), однако уступает по этому показателю камптотецину (36.4%).

В Национальном институте рака США изучалась цитостатическая активность двух региоизомеров **6m**, **8m** на 60 линиях раковых клеток. Оба соединения в концентрации 10 мкМ существенно замедляли пролиферацию раковых клеток, средний процент роста которых по сравнению с контролем составил 33 и 22%. Соединение **8m** выбрано для дальнейших испытаний на пяти концентрациях.



ВЫВОДЫ

1. Обнаружена основно-индуцируемая перегруппировка производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина в недоступные ранее имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазины. На её основе разработаны общие эффективные методы синтеза новых 7-(2-оксоиндолин-3-илиден)- и 7-арилметиленпроизводных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина.

2. Предложены общие диастереоселективные методы синтеза новых 1,3-дизамещённых (*Z*)-6-(2-оксоиндолин-3-илиден)- и (*Z*)-6-арилметиленпроизводных гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-7-она на основе альдольно-кетоновой конденсации производных гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина с изатинами и ароматическими альдегидами.

3. Разработаны однореакторные высоко регио- и диастереоселективные методы синтеза полигетероциклических диспиросочлещённых соединений с пятью хиральными центрами, содержащих фрагменты α,β' -спиропирролидиноксиндола и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]- или имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина (продуктов *анти-экзо*-присоединения), на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, генерированных *in situ* из саркозина и производных изатина, к 6-арилметиленимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазином или 7-арилметиленимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазином.

4. Установлено, что перегруппировка тиазоло[3,2-*b*]триазинового фрагмента в полигетероциклических диспиросочлещённых продуктах *анти-экзо*-присоединения под действием КОН приводит к региоизомерным диспиросоединениям с фрагментом тиазоло[2,3-*c*]триазина, формально являющимся продуктами *син-экзо*-присоединения.

5. Обнаружено, что в реакции циклоприсоединения оксиндолилиденпроизводных имидазотиазолотриазин с азометинилидом, генерируемым *in situ* из параформа и саркозина, образуются два диастереомера диспиросочлещённых соединений, содержащих фрагменты β,β' -спиропирролидиноксиндола и имидазотиазолотриазина.

6. Изучена антипролиферативная активность 44 синтезированных соединений на линиях клеток рака человека, среди которых выявлены структуры с выраженной цитотоксической активностью, сравнимой с активностью препаратов сравнения *камптотецина* и *даунорубицина*.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. Gazieva G. A., Izmet'sev A. N. Oxindolinylidene Derivatives of Thiazolidin-4-ones: Methods of Synthesis and Biological Activity (Review) // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2015**. – V. 50. – №. 11. – P. 1515–1527.
2. Gazieva G. A., Izmet'sev A. N., Nelyubina Yu. V., Kolotyrykina N. G., Zanin I. E., Kravchenko A. N. Synthesis of imidazo[4,5-*e*]thiazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazine-2,8-diones via a rearrangement of imidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazine-2,7-diones in the reaction with isatins // *RSC Adv.* – **2015**. – V. 5. – №. 55. – P. 43990–44002.
3. Izmet'sev A. N., Gazieva G. A., Sigay N. V., Serkov S. A., Karnoukhova V. A., Kachala V. V., Shashkov A. S., Zanin I. E., Kravchenko A. N., Makhova N. N. An effective one-pot access to polynuclear dispiroheterocyclic structures comprising pyrrolidinyloxindole and imidazothiazolotriazine moieties via a 1,3-dipolar cycloaddition strategy // *Beilstein J. Org. Chem.* – **2016**. – V. 12. – P. 2240–2249.
4. Изместьев А. Н., Газиева Г. А. Куликов А. С. Аникина Л. В., Колотыркина Н. Г., Кравченко А. Н. Синтез и биологическая активность оксиндолилиденпроизводных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-7-онов и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазин-8-онов // *ЖОрХ.* – **2017**. – Т. 53. – №. 5. – С. 741–750.
5. Изместьев А. Н., Шишкова Е. А., Газиева Г. А. «Селективный синтез оксиндолилиденпроизводных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина», Материалы **Молодёжной конференции ИОХ РАН**, посвященной 80-летию со дня основания ИОХ РАН, Москва, 16–17 апреля 2014.
6. Изместьев А. Н. «Синтез имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазинов на основе перегруппировки имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазинов», Материалы Международного молодёжного научного форума «**ЛОМОНОСОВ-2015**», Москва, 13–17 апреля 2015.
7. Изместьев А. Н., Мещанева М. Е., Газиева Г. А. «Синтез и свойства бензилиденпроизводных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазинов», Материалы Зимней конференции молодых учёных по органической химии «**WSOC-2016**», Краснови́дово, 16–21 января 2016.
8. Изместьев А. Н., Герасимов О. А. «Диастереоселективный синтез новых спирооксиндольных соединений», Материалы Международного молодёжного научного форума «**ЛОМОНОСОВ-2016**», Москва, 11–15 апреля 2016.

9. Измestьев А. Н., Газиева Г. А. «Реакции трансформации в ряду имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триази́на», Материалы конференции «Успехи химии гетероциклических соединений» кластер конференций по органической химии «ОРГХИМ-2016», Санкт-Петербург (пос. Репино), 27 июня – 1 июля 2016.
 10. Измestьев А. Н., Газиева Г. А. «Первый подход к направленному синтезу регио- и диастереомерно чистых спиропирролидиноксиндолов», Материалы Зимней конференции молодых учёных по органической химии «WSOC-2017», Красновидово, 13–18 января 2017.
 11. Измestьев А. Н., Газиева Г. А. «Перегруппировка имидазотиазолотриазинов: от селективности к направленности», VII Молодёжная конференция ИОХ РАН, Москва, 17–18 мая 2017.
 12. Измestьев А. Н., Ким Н. А., Газиева Г.А. «Направленный синтез спироциклических систем на основе изатина» XX Молодёжная школа-конференция по органической химии «Пчёлка», Казань, 18–21 сентября 2017.
 13. Измestьев А. Н., Газиева Г. А. «Спирооксиндолы: новые возможности в направленном синтезе», XI Конкурс проектов молодых учёных, Москва, ЦВК Экспоцентр, 24 октября 2017.
- и другие.