

ФИО соискателя Газиева Галина Анатольевна

Название диссертации *«Синтез биологически ориентированных би- и полигетероциклических систем на основе 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов(тионов)»*

Шифр специальности – 02.00.03 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 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

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

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

25 июля 2018 года

Дата приема к защите

26 июля 2018 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК [vak3.ed.gov.ru](http://vak3.ed.gov.ru)

27 июля 2018 года

*На правах рукописи*



**Газиева  
Галина Анатольевна**

**СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫХ  
БИ- И ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ  
4,5-ДИГИДРОКСИИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНОВ(ТИОНОВ)**

02.00.03 — Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора 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 консультант: доктор химических наук, профессор, ведущий научный  
сотрудник ИОХ РАН

**Кравченко Ангелина Николаевна**

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

**Белоглазкина Елена Кимовна**

доктор химических наук, профессор, заведующий  
кафедрой технологии тонкого органического синтеза и  
химии красителей Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования Российского химико-технологического  
университета им. Д.И. Менделеева

**Перевалов Валерий Павлович**

доктор химических наук, заведующий лабораторией  
гомолитических реакций элементоорганических  
соединений Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки Института  
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова  
Российской академии наук

**Кочетков Константин Александрович**

Ведущая организация: Институт органической и физической химии им. А.Е.  
Арбузова – обособленное структурное подразделение  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки «Федеральный исследовательский  
центр «Казанский научный центр Российской академии  
наук».

Защита диссертации состоится 7 ноября 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

**Актуальность темы.** Одной из важных фундаментальных проблем органической и медицинской химии является разработка научных подходов к созданию новых практически значимых классов органических соединений, в первую очередь фармакологически ориентированных, и получение на их основе доступных отечественных лекарственных средств. В настоящей работе эта проблема решается на примере азот- и серосодержащих гетероциклических структур различной степени сложности. На сегодняшний день около 70% медицинских препаратов построены на основе гетероциклических соединений. В рамках *концепции привилегированных структур* для дизайна новых соединений с запланированной биологической активностью широко используются замещенные пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами, такие как имидазолидин-2-он, имидазолидин-2-тион, тиазолидин-4-он. Фрагменты имидазолидин-2-она (тиона) и тиазолидин-4-она входят в состав природных и синтетических биологически активных веществ. Ранее в лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН, где выполнялась данная работа, было установлено, что тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дионы (гликольбурилы) представляют собой новый класс фармакологически активных соединений. Скрининг активности показал, что среди них имеются соединения с различными видами нейротропного действия (антидепрессанты, транквилизаторы, нейропротекторы). Одно из исследованных соединений – 1,3,4,6-тетраметилгликольбурил - используется в медицинской практике в качестве дневного транквилизатора под названием мебикар (мебикс, адаптол). Ядро имидазолидин-2-она также является частью молекул семейства цитотоксических и противораковых агеластатиновых алкалоидов и их аналогов. Имидазолидин-2-тионы и тиазолидин-4-оны проявляют цитотоксическую активность в отношении линий опухолевых клеток лейкемии, меланомы, рака почек, кишечника; фунгицидную активность против *Aspergillus niger*, *Penicillium sp.*, *Phytophthora infestans*, *Botrytis cinerea*, *Pyricularia oryzae*, *Fusarium oxysporum*. Поэтому поиск новых биологически ориентированных соединений в ряду азот- и серосодержащих гетероциклических структур, включающих указанные фрагменты, **сохраняет высокую актуальность.**

Для конструирования новых би- и полигетероциклических соединений необходимы доступные универсальные реакционноспособные субстраты. С этой точки зрения перспективными исходными соединениями являются 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оны (тионы), которые могут вступать в реакции замещения с N-нуклеофилами, в том числе с N,N'-бинуклеофилами, с образованием моно- и бициклических гидрированных производных имидазола. В этой области исследований многие перспективные направления не получили развития. Практически не изучены реакционная способность 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов и несимметрично замещенных 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов с бинуклеофилами, не разработаны методы получения имидазотриазинов, что существенно ограничивает изучение их химических свойств и

дальнейших модификаций. Однако именно в этих направлениях открываются перспективы обнаружения неизвестных ранее реакций и получения новых конденсированных и спиросочлененных полигетероциклических соединений, сочетающих в молекулах разнообразные фармакофорные фрагменты.

В связи с этим **целью настоящего исследования** является разработка методов синтеза неизвестных ранее азот- и серосодержащих би- и полигетероциклических структур на основе комплексного изучения реакций 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (тионов) с N,N'-бинуклеофилами и дальнейших химических трансформаций полученных продуктов под действием электрофильных реагентов, а также исследование строения, механизмов образования и перспектив практического использования синтезированных соединений.

Для выполнения поставленной в работе цели необходимо было решить следующие основные задачи:

1. Синтезировать новые производные гетероаннелированных имидазолидин-2-онов (тионов) конденсацией широкого круга 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (тионов) с мочевидами, тиосемикарбазидами и их аналогами.
2. Исследовать химические свойства гетероаннелированных имидазолидин-2-онов (тионов) в реакциях с разными типами электрофильных реагентов с целью введения функциональных групп и дополнительных карбо- и гетероциклических фрагментов.
3. Исследовать биологическую активность полученных соединений и выявить структуры с практически значимой активностью.

**Научная новизна.** В диссертационной работе создано новое направление химии конденсированных производных имидазола: разработана методология направленного синтеза биологически ориентированных конденсированных и спиросочлененных би- и полигетероциклических систем.

В ходе выполнения работы была обнаружена серия неизвестных ранее в данных классах соединений реакций: способность 3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-6-онов (тионов) к сужению триазинового цикла до имидазолидинового под действием альдегидов, муравьиной и азотистой кислот; скелетная амидиновая 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; каскадные реакции имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазинов и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазинов с карбонильными соединениями. Предложены схемы их протекания с учетом стереохимических аспектов.

Разработаны высоко регио- и диастереоселективные подходы к направленному синтезу новых диспиросочлененных соединений, содержащих фрагменты 2,3'- и 3,3'-спиропирролидиноксиндола и имидазотиазолотриазина.

## Практическая значимость работы.

1. Разработаны общие эффективные методы синтеза новых функционально замещенных производных имидазо[4,5-*d*]имидазола, имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазина, имидазо[4,5-*e*]-тиазоло[3,2-*b*]- и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазина, диспиро(имидазо[4,5-*e*]-тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-6,3'-пирролидин-4',3''-индола), диспиро(имидазо[4,5-*e*]-тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазин-7,3'-пирролидин-4',3''-индола), диспиро(имидазо[4,5-*e*]-тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индола) и диспиро(имидазо[4,5-*e*]-тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индола).

2. Синтезированы новые бициклические производные имидазолидин-2-она, проявляющие седативную, анксиолитическую и ноотропную активность *in vivo*, сравнимую или превышающую активность действующих препаратов мебикара и пираретама; получены би- и полициклические конденсированные производные имидазолидин-2-она, замедляющие пролиферацию и индуцирующие апоптоз клеток рабдомиосаркомы, меланомы, рака легких, кишечника и лейкемии; синтезированы новые гетероциклические соединения, ингибирующие рост мицелия фитопатогенов, наносящих существенный ущерб сельскому хозяйству.

**Положения, выносимые на защиту.** Методология синтеза производных новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазина – на основе индуцируемой КОН скелетной амидиновой перегруппировки соответствующих имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазинов.

Новые методы синтеза 1,3-дизамещенных 5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-онов и тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дитионов, основанные на тандемных реакциях замещения – сужения триазинового цикла соответствующих пергидроимидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазинов с электрофильными реагентами.

Направленные методы синтеза диастереомерно чистых диспирочлененных полядерных структур, содержащих фрагменты спирооксиндола и имидазотиазолотриазина, с четырьмя или пятью стереогенными центрами на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к илиденпроизводным имидазотиазолотриазина и скелетной перегруппировки тиазолотриазинового фрагмента.

1,3-Дизамещенные 4-[(3-фенилаллилиден)амино]тиогликольурилы и илиденпроизводные имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]- или имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазина, проявляющие значительную антипролиферативную активность в отношении клеточных линий рабдомиосаркомы, меланомы, рака легких, кишечника и лейкемии.

S-Алкилпроизводные 1,3-дизамещенных 4-[(3-фенилаллилиден)амино]-тиогликольурилов, обладающие выраженным фунгицидным действием в отношении таких



фитопатогенов, как *Rhizoctonia solani* – возбудитель ризоктониоза, *Fusarium oxysporum* и *Fusarium moniliforme* – возбудители фузариозов.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на международных и российских конференциях и симпозиумах: 23 *International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur ISOCS-23*, Moscow (2008), Научной конференции *Органическая химия для медицины «ОРХИМЕД-2008»*, Черноголовка, (2008), *Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН*, Москва, (2009), VIII *Всероссийской научной конференции с международным участием «Химия и медицина»*, Уфа (2010), III *Международной конференции "Химия гетероциклических соединений"*, посвященной 95-летию со дня рождения А.Н. Коста, Москва (2010), *Всероссийской научной конференции (с международным участием) "Успехи синтеза и комплексообразования"*, Москва (2011), II *Всероссийской научной конференцией (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования»*, Москва (2012), III *Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений»*, Пятигорск (2013), III *Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования»*, Москва (2014), *International Congress on Heterocyclic Chemistry "Kost-2015"*, Moscow (2015), *IV Всероссийской конференции по органической химии*, Москва (2015), *Кластере конференций по органической химии "Оргхим-2016"*, Санкт-Петербург (2016), *The Fourth International Scientific Conference "Advances in Synthesis and Complexing"*, Moscow (2017).

**Публикации по теме диссертации.** Результаты проведенных исследований опубликованы в 40 статьях (в том числе 4 обзорах) в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, и в 43 тезисах докладов на конференциях.

**Личный вклад автора.** Автором осуществлен выбор темы работы, сформулированы цель и конкретные задачи исследования, проведены поиск, анализ и систематизация литературных данных, выполнена значительная часть синтетических экспериментов, обобщены полученные результаты и подготовлены публикации по теме исследования. Под руководством автора по теме данной работы защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук (Измествьев А.Н., 2018 г.), подготовлены и защищены 4 дипломные работы, 2 квалификационные работы бакалавра и 2 магистерские диссертации.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа изложена на 448 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 206 наименований. Материал диссертации включает 16 таблиц, 101 схему и 41 рисунок.

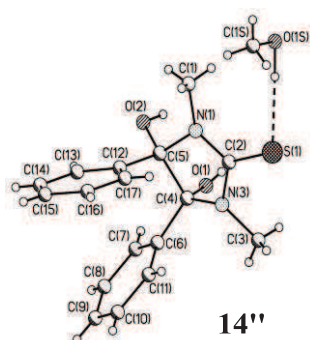
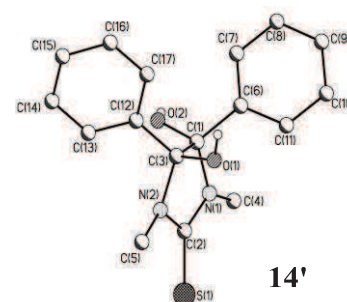
## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения обозначенной цели работа проводилась по трем основным направлениям. В рамках первого направления разрабатывались общие методы синтеза пергидроимидазо[4,5-*d*]имидазола и пергидроимидазо[4,5-*e*]триазина на основе реакций 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (тионов) с мочевинами и тиосемикарбазидами. Второе направление включало изучение химических свойств производных имидазо[4,5-*d*]имидазола и имидазо[4,5-*e*]триазина для введения функциональных групп, в том числе фармакофорных, и дополнительных циклов, прежде всего тиазолидин-4-она. Работа по третьему направлению проводилась параллельно с первыми двумя и на стадии планирования синтетических экспериментов заключалась в анализе фармакофорных фрагментов, отвечающих за нейротропную, противораковую и фунгицидную активность, и методов их получения; разработанные синтетические подходы использовались для синтеза библиотек соединений и их наработки в количествах, необходимых для биологических испытаний; результаты биологических тестов анализировались с целью выявления соединений-лидеров.

### 1 Синтез и строение 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (тионов)

На первом этапе работы необходимо было получить ключевые строительные блоки, лежащие в основе всей последующей синтетической схемы, – 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оны (тионы). Как ранее известные, так и новые диолы **1-15** (в виде смеси диастереомеров **1'-15'** и **1''-15''**) синтезировали конденсацией производных мочевины и тиомочевины с  $\alpha$ -дикарбонильными соединениями (глиоксалем и 1,2-диоксо-1,2-дифенилэтаном (бензиллом)). Реакции проводили в широком диапазоне температур (20–80 °С) и значений pH (3–9) в воде, спиртах, тетрагидрофуране, диоксане или их смесях, в результате были разработаны эффективные методики синтеза 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов **1-7** и тионов **8-15** (схема 1).

Известно, что гидроксигруппы в имидазолидиндиолах могут иметь как *транс*-, так и *цис*-ориентацию относительно имидазолидинового цикла. *транс*-Стереизомеры **1'-15'** с одинаковой конфигурацией атомов C(4) и C(5) представляют собой рацематы. *цис*-Изомеры **1''-15''**, имеющие

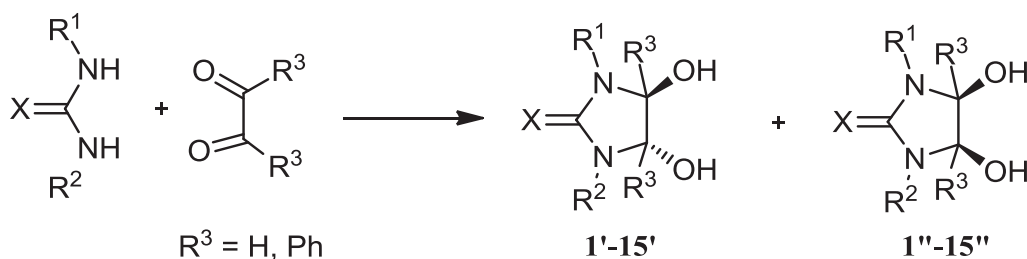


противоположную конфигурацию асимметрических центров,

представляют собой *мезо*-формы, если заместители у атомов азота одинаковые, или рацематы, если заместители у атомов азота разные.

Образование диастереомеров может протекать диастереоселективно.





X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Соединение	Выход, %
O	H	H	H	<b>1</b>	96
O	Me	Me	H	<b>2</b>	94
O	Et	Et	H	<b>3</b>	93
O	Me	Ph	H	<b>4</b>	97
O	Et	Ph	H	<b>5</b>	95
O	Bu <sup>t</sup>	Me	H	<b>6</b>	54
O	Me	Me	Ph	<b>7</b>	87
S	H	H	H	<b>8</b>	50
S	Me	Me	H	<b>9</b>	86
S	Et	Et	H	<b>10</b>	83
S	Me	Ph	H	<b>11</b>	96
S	Et	Ph	H	<b>12</b>	95
S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Ph	H	<b>13</b>	97
S	Me	Me	Ph	<b>14</b>	83
S	Et	Et	Ph	<b>15</b>	47

Соотношение диастереомеров и полноту их выделения из реакционных масс оценивали методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии. Анализ спектров ЯМР <sup>1</sup>H показал, что продукты взаимодействия мочевины и тиомочевины с глиоксалем образуются преимущественно в виде *транс*-изомеров, тогда как взаимодействие их с бензилом приводит в основном к *цис*-изомерам, что можно объяснить разными механизмами реакции, которые приводятся в диссертации, и разной устойчивостью изомеров к эпимеризации в растворах.

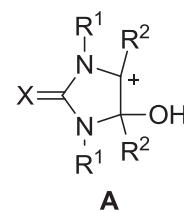
Как *транс*-, так и *цис*-изомеры далее использовались в качестве уреидоалкилирующих реагентов. Показано, что скорость реакции и выходы продуктов уреидоалкилирования практически не зависят от строения используемого диастереомера. В связи с этим образующиеся соединения **1-15** не разделяли на индивидуальные диастереомеры и использовали в реакциях гетероаннелирования с мочевиной, тиосемикарбазидом и их аналогами в виде смесей диастереомеров.

## 2 Синтез гетероаннелированных имидазолидин-2-онов (тионов)

В лаборатории азотсодержащих соединений № 19 ИОХ РАН практически со дня ее основания разрабатывались методы синтеза тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дионов (гликольурилов) и других бициклических бисмочевин и их гетероаналогов, зарекомендовавших себя в качестве нового класса нейротропных соединений. Задачей настоящей работы в рамках этого направления стало, с одной стороны, расширение классов аннелированных гетероциклических систем, в том числе разработка общего метода синтеза 3-тиоксо-1*H*-имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-6(2*H*)-онов (тионов), с другой стороны – видов проявляемой синтезированными соединениями биологической активности.

С целью синтеза гликольурилов была использована реакция дигидроксиимидазолидинонов и тионов с аминоэтил-, гидроксилалкил- и карбоксиалкилмочевинами в воде или спиртах (MeOH, Pr<sup>t</sup>OH) в присутствии HCl при нагревании. Оказалось, что этот метод синтеза гликольурилов имеет достаточно общий характер. В реакцию с диолами **1-3**, **7**, **14**, **15** удалось ввести аминоэтилмочевину **16-20**, уреидоспирты **21-25**, уреидокислоты **26-28** и этиленбисмочевину **29** (схема 2).

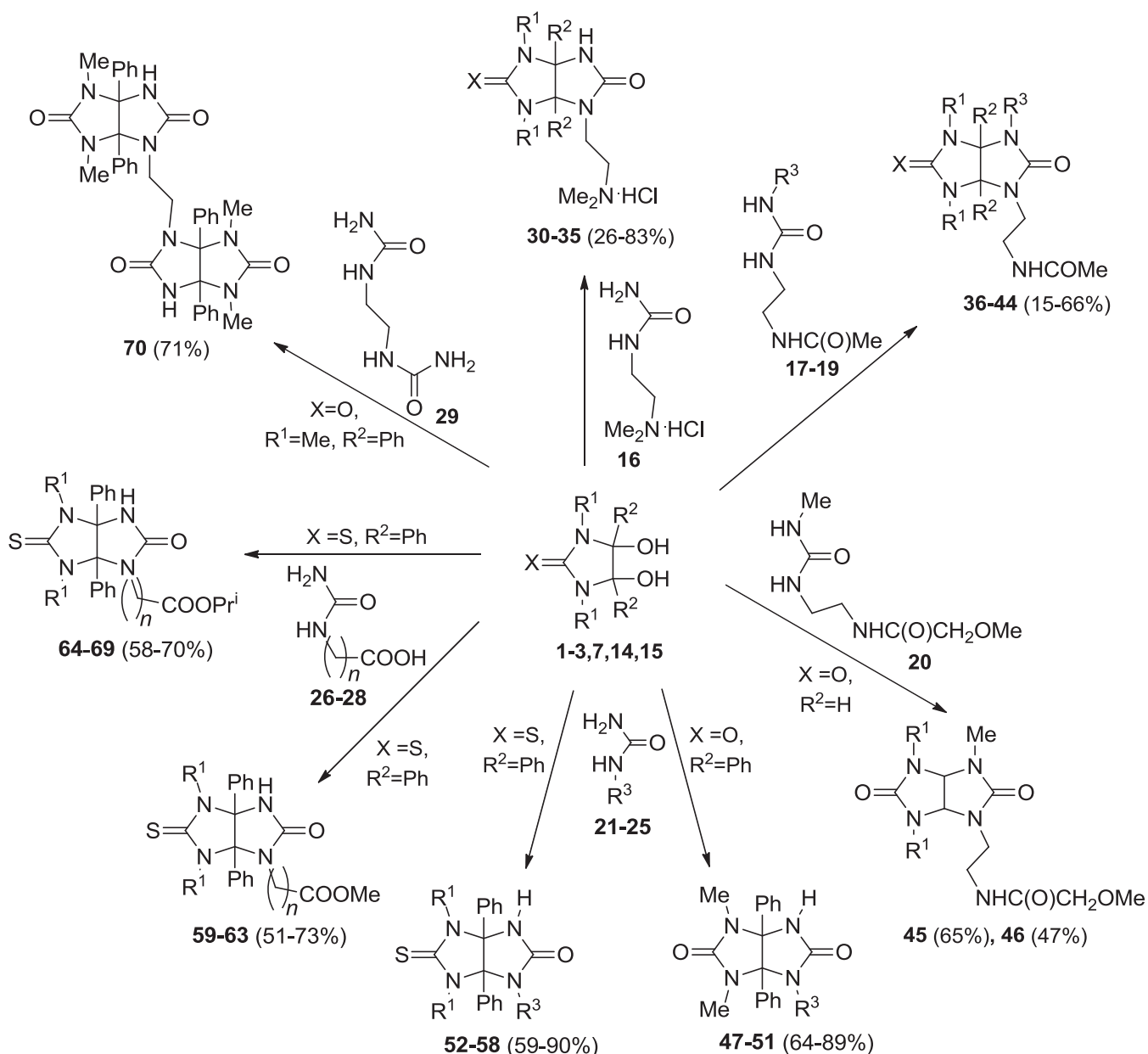
Выходы синтезированных бициклических структур **30-70** в значительной степени зависели от строения исходных соединений, снижаясь при увеличении объема заместителя как у атомов азота имидазолидиндиола, так и у второго атома азота мочевины. Выходы продуктов реакции гидрохлорида аминоэтилмочевины **16** с незамещенным дигидроксиимидазолидин-2-оном **1** и его 1,3-диметил- и 1,3-диэтилзамещенными аналогами **2**, **3** составили 52, 41 и 26% соответственно для гликольурилов **30-32**. В реакции диолов **1** и **2** с ацетиламиноэтилмочевинами **17-19** выходы в ряду соединений **36-41** уменьшались с 51 до 15%. Максимальные выходы для бициклических структур **33-35**, **43**, **44**, **52-70** наблюдались в реакциях мочевины с 4,5-дифенилзамещенными диолами **7**, **14**, **15** (до 90%). По-видимому, фенильные заместители стабилизируют карбокатионы **A**, образующиеся в условиях реакции в результате дегидратации исходного диола, увеличивая вероятность циклоконденсации с мочевиной по сравнению с перегруппировкой в соответствующие (тио)гидантоины (2-тиоксо(оксо)имидазолидин-4-оны), которые образовывались в качестве побочных продуктов.



*N*-(2-Гидроксипропил)- и *N*-(1-гидроксипропан-2-ил)гликольурилы и тиогликольурилы **50**, **51**, **54**, **55**, **58**, в молекулах которых имеются три асимметрических атома углерода, образуются в виде двух диастереомеров: в спектрах ЯМР присутствует удвоенный набор сигналов протонов и атомов углерода в соотношении 1 : 1. Многократной перекристаллизацией из метанола получены по одному из двух диастереомеров соединений **50**, **51**, **64**, **58** и оба диастереомера тиогликольурила **55** приблизительно в равных количествах (31 и 28% от теоретического выхода смеси диастереомеров).

Реакция  $\alpha$ -тиоуреидоалкилирования уреидокислот **26-28** диолами **14, 15** в спиртах привела не только к циклизации, но и к этерификации карбоксильной группы метиловым или изопропиловым спиртом: основными продуктами оказались соответствующие метиловые и изопропиловые эфиры (**59-63** и **64-69**).

Схема 2

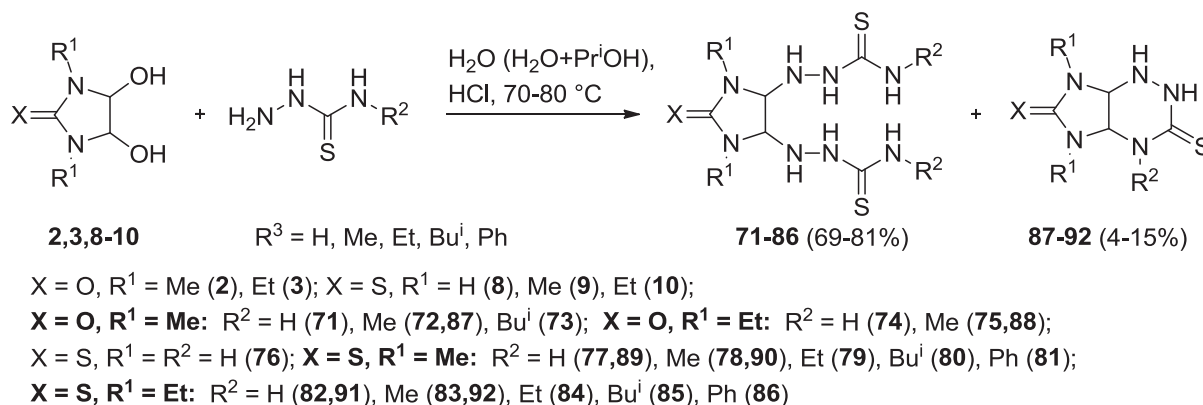


**X = O, R<sup>2</sup> = H:** R<sup>1</sup> = H (**1**), Me (**2**), Et (**3**); **X = O, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph** (**7**); **X = S, R<sup>2</sup> = Ph:** R<sup>1</sup> = Me (**14**), Et (**15**); R<sup>3</sup> = H (**17**), Me (**18**), Ph (**19**), HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**21,47**, выход 89%), HO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**22,48**, 72%), 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**23,49**, 88%), HOCH(Me)CH<sub>2</sub> (**24,50**, 81%), HOCH<sub>2</sub>CH(Et) (**25,51**, 64%); n = 1 (**26**), 2 (**27**), 3 (**28**); **X = O, R<sup>2</sup> = H:** R<sup>1</sup> = H (**30**, 52%), Me (**31**, 41%), Et (**32**, 26%); **R<sup>2</sup> = Ph:** X = O, R<sup>1</sup> = Me (**33**, 83%), X = S, R<sup>1</sup> = Me (**34**, 64%), Et (**35**, 68%); **X = O, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H:** R<sup>2</sup> = H (**36**, 51%), Me (**37**, 44%), Ph (**38**, 40%); **X = O, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H:** R<sup>3</sup> = H (**39**, 40%), Me (**40**, 35%), Ph (**41**, 15%); X = O, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup> = Et (**42**, 19%); **R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = H:** X = O (**43**, 66%), X = S (**44**, 59%); R<sup>1</sup> = H (**45**), Me (**46**); **R<sup>1</sup> = Me:** R<sup>3</sup> = HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**52**, 68%), HO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**53**, 62%), HOCH(Me)CH<sub>2</sub> (**54**, 81%), HOCH<sub>2</sub>CH(Et) (**55**, 59%); **R<sup>1</sup> = Et:** R<sup>3</sup> = HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**56**, 90%), 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**57**, 85%), HOCH(Me)CH<sub>2</sub> (**58**, 66%); **R<sup>1</sup> = Me:** n = 1 (**59**, 65%, **64**, 79%), 2 (**60**, 59%, **65**, 58%), 3 (**61**, 51%, **66**, 70%); **R<sup>1</sup> = Et:** n = 1 (**62**, 73%, **67**, 69%), 2 (**63**, 57%, **68**, 66%), 3 (**69**, 67%)

Отсутствие общих эффективных подходов к синтезу другого типа аннелированных имидазолидин-2-онов и тионов – имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазинов – делает их малодоступными и затрудняет исследование их химических и биологических свойств.

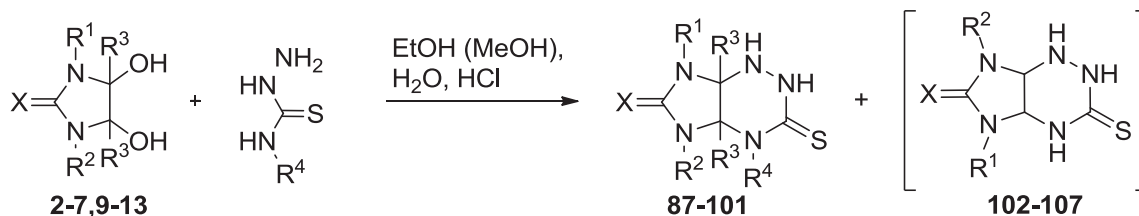
С целью синтеза пергидроимидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазинов изучены реакции дигидроксиимидазолидинонов и тионов с тиосемикарбазидами. Показано, что в зависимости от условий проведения реакции и строения исходных соединений могут быть получены как 4,5-ди(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-оны (тионы) **71-86**, так и целевые имидазотриазины **87-101**. Введение в реакцию 4-замещенного тиосемикарбазида и одновременная загрузка исходных соединений способствует преимущественному образованию моноциклических продуктов **71-86**. В качестве минорных продуктов были выделены имидазотриазины **87-92** с выходами 4-15% (схема 3).

Схема 3



Изменение региоселективности реакции достигается добавлением тиосемикарбазида порциями к раствору диола. Структурным фактором, способствующим региоселективному образованию 3-тиоксогексагидро-1*H*-имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-2*H*-онов (тионов) **87-101** является наличие в молекуле диола фенильных заместителей (схема 4).

Схема 4



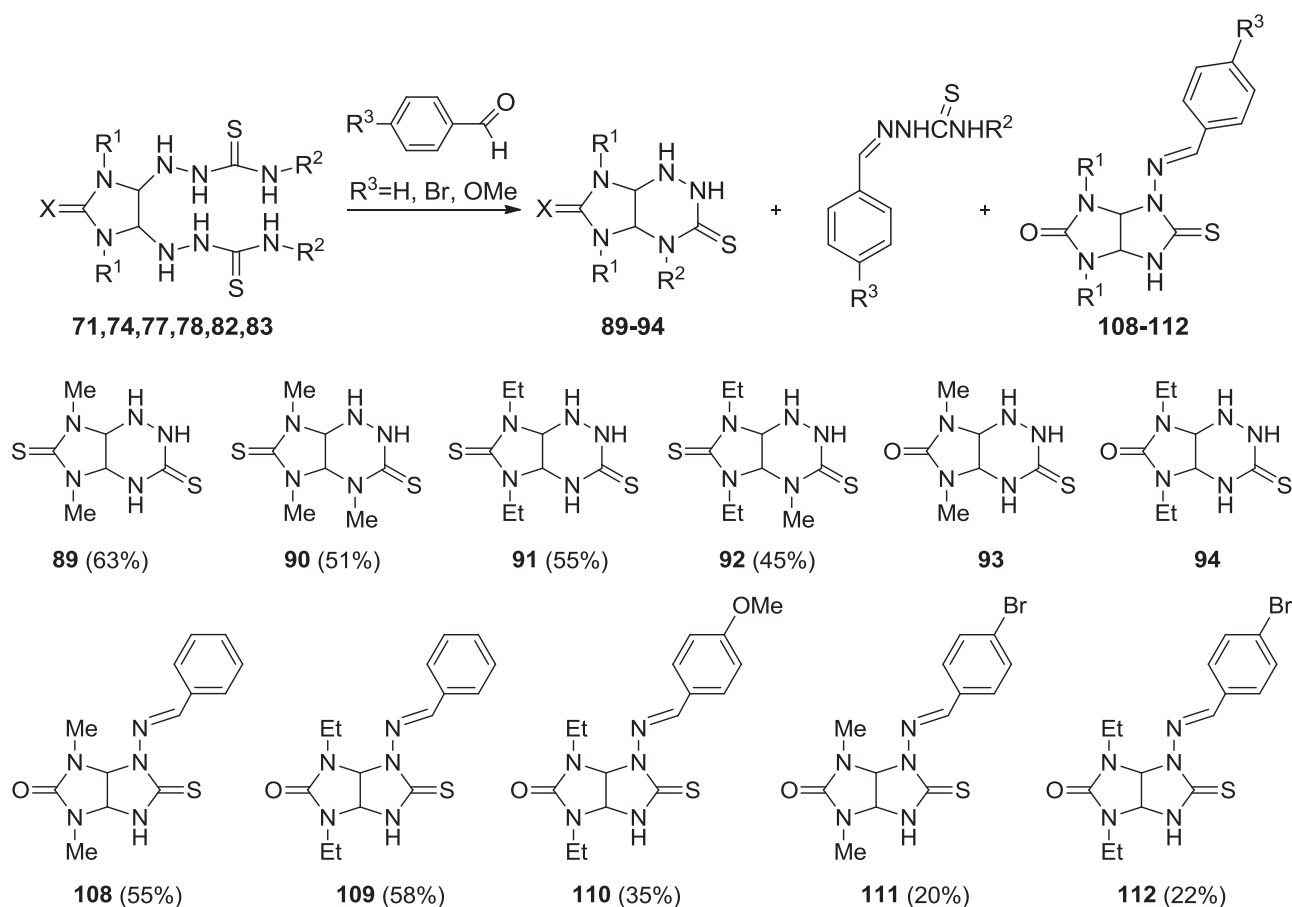
$X = \text{O}, R^3 = \text{H}$ :  $R^1 = R^2 = \text{Me}$  (**2**), **Et** (**3**),  $R^2 = \text{Ph}, R^1 = \text{Me}$  (**4**), **Et** (**5**),  $R^1 = \text{Bu}^i, R^2 = \text{Me}$  (**6**),  
 $X = \text{O}, R^3 = \text{Ph}, R^1 = R^2 = \text{Me}$  (**7**);  
 $X = \text{S}, R^3 = \text{H}$ :  $R^1 = R^2 = \text{H}$  (**8**), **Me** (**9**), **Et** (**10**),  $R^2 = \text{Ph}, R^1 = \text{Me}$  (**11**), **Et** (**12**),  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  (**13**);  
 $X = \text{O}, R^3 = R^4 = \text{H}$ :  $R^1 = R^2 = \text{Me}$  (**93**), **Et** (**94**);  $R^2 = \text{Ph}, R^1 = \text{Me}$  (**95,102**), **Et** (**96,103**),  $R^1 = \text{Bu}^i, R^2 = \text{Me}$  (**97,104**);  
 $X = \text{O}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Me}$ :  $R^1 = R^2 = \text{Me}$  (**87**), **Et** (**88**);  $X = \text{O}, R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{Ph}, R^4 = \text{H}$  (**98**);  
 $X = \text{S}, R^3 = R^4 = \text{H}$ :  $R^1 = R^2 = \text{Me}$  (**89**), **Et** (**91**);  $R^2 = \text{Ph}, R^1 = \text{Me}$  (**99,105**), **Et** (**100,106**),  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  (**101,107**);  
 $X = \text{S}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Me}$ :  $R^1 = R^2 = \text{Me}$  (**90**), **Et** (**92**)

Несимметрично замещенные диолы **4-6**, **11-13** реагируют с тиосемикарбазидом региоселективно с преимущественным образованием 5-фенил(метил)-7-алкил(*трет*-бутил)имидазотриазинов **95-97**, **99-101**, выходы которых составили 32–63%. Минорные региоизомеры **103-107** не выделялись, за исключением соединения **102** (выход 9%). Выходы 1,3-диметил(диэтил)имидазотриазинов **89**, **91**, **93**, **94** составили 50-80%, а их 4-замещенных производных **87**, **88**, **90**, **92** – 21-35% (см. схему 4).

В несимметрично замещенных имидазотриазинах **95-97**, **99-102** положение алкильных и фенильных заместителей определено с помощью двумерных ЯМР экспериментов NOESY.

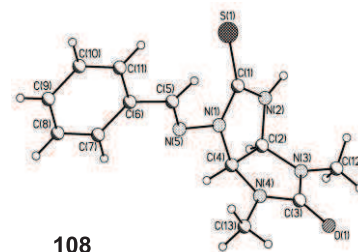
Поскольку тиосемикарбазидный фрагмент в молекулах 4,5-ди(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-онов (тионов) **71-86** обладает высокой реакционной способностью, эти соединения использовались для получения имидазотриазинов и имидазоимидазолов. При кипячении эквимольных количеств соединений **77**, **78**, **82**, **83** ( $X = S$ ) и производных бензальдегида в метаноле с каталитическим количеством HCl образуются имидазотриазинтионы **89-92** с выходами 45-63% и тиосемикарбазон соответствующего бензальдегида (80-90% в расчете на альдегид), которые легко разделяются методом дробной кристаллизации (схема 5).

Схема 5

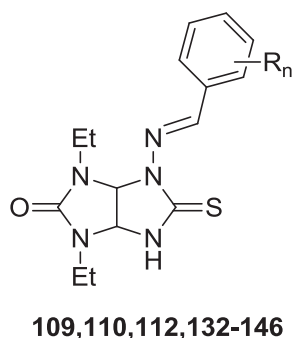
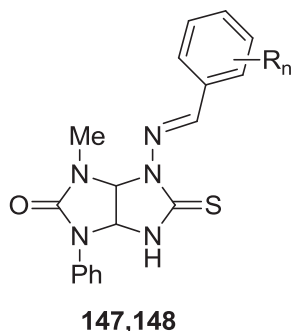
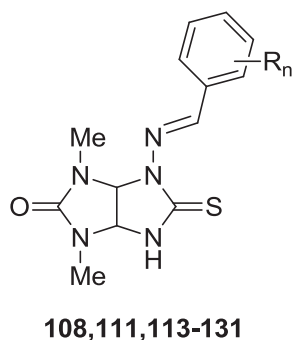


В реакции с ароматическими альдегидами соединений **71**, **74** ( $X = O$ ) образуется более сложная смесь продуктов: имидазотриазины **93**, **94**, тиосемикарбазоны альдегидов и неизвестные ранее (*E*)-1,3-диалкил-4-бензилиденамино-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-оны ((*E*)-1,3-диалкил-4-(бензилиденамино)тиогликольурилы **108-112**), выделенные методом дробной кристаллизации с выходами 20-58% (см.схему 5).

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и методом РСА для структур **91**, **92**, **108** и **110**. Связь  $C=N$  в заместителе тиогликольурилов **108** и **110** имеет *E*-конфигурацию.



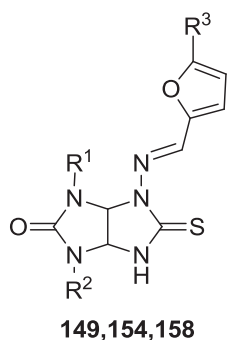




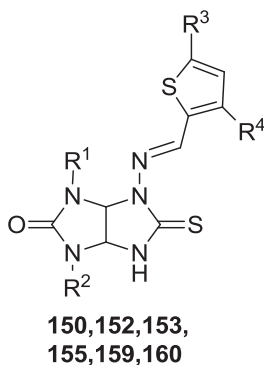
$R_n = H$  (**108**, выход 55%, **109**, 59%, **147**, 30%)  
 2-OH (**113**, 56%, **132**, 64%)  
 2-F (**114**, 47%, **133**, 45%)  
 2-OCH<sub>2</sub>C(O)OMe (**115**, 55%)  
 2-OMe (**116**, 48%, **134**, 54%)  
 3-OMe (**117**, 48%, **135**, 48%)  
 4-F (**118**, 58%, **136**, 69%)  
 4-Br (**111**, 24%, **112**, 26%)  
 4-OMe (**110**, 65%, **119**, 44%)  
 4-CF<sub>3</sub> (**120**, 28%, **137**, 34%)  
 4-NO<sub>2</sub> (**121**, 42%)  
 4-OCH<sub>2</sub>C(O)OMe (**122**, 51%, **138**, 58%)  
 4-OCH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (**139**, 53%)  
 2-OH-3-OMe (**140**, 60%)  
 2-OH-5-Me (**123**, 47%)  
 2-OH-5-Br (**124**, 53%, **141**, 51%)  
 2-OH-5-Cl (**125**, 51%, **142**, 59%)  
 2-OH-5-NO<sub>2</sub> (**126**, 40%, **143**, 53%)  
 4-OH-3-OMe (**127**, 44%, **148**, 44%)  
 4-OBn-3-OMe (**128**, 49%)  
 4-OEt-3-OMe (**144**, 59%)  
 2-OH-3,5-I<sub>2</sub> (**129**, 39%, **145**, 49%)  
 4-OH-3,5-(OMe)<sub>2</sub> (**130**, 45%)  
 бензо[*d*]диоксол-5-ил (**131**, 46%, **146**, 47%)

**Рис. 1.** Структура и выходы тиогликольурилов **108-148**.

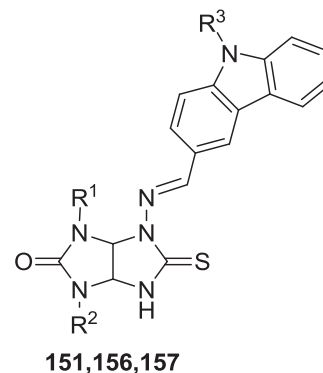
Аналогичное сужение цикла имидазотриазинов происходит в реакции с гетероароматическими альдегидами. 4-(Гетерилметиленамино)тиогликольурилы **149-160** получены с выходами 23-64% из имидазотриазинов **93-95** и производных фуран-2-карбальдегида, тиофен-2-карбальдегида и карбазол-3-карбальдегида (схема 6, рис. 2).



$R^1 = R^2 = Me$ :  
 $R^3 = H$  (**149**, выход 44%);  
 $R^1 = R^2 = Et$ :  
 $R^3 = H$  (**154**, 45%),  
 Me (**158**, 56%)



$R^1 = R^2 = Me$ :  $R^3 = H$ ,  $R^4 = H$  (**150**, 41%),  
 Me (**152**, 42%);  
 $R^1 = R^2 = Et$ :  $R^3 = H$ ,  $R^4 = H$  (**155**, 45%),  
 Me (**159**, 56%),  $R^4 = H$ ,  $R^3 = Br$  (**160**, 42%);  
 $R^1 = Me$ ,  $R^2 = Ph$ :  $R^3 = R^4 = H$  (**153**, 23%)



$R^1 = R^2 = R^3 = Me$  (**151**, 52%);  
 $R^1 = R^2 = Et$ :  
 $R^3 = Me$  (**156**, 64%),  
 Et (**157**, 61%)

**Рис. 2.** Структура и выходы тиогликольурилов **149-160**

Методом РСА было показано, что соединения **154**, **155** так же, как и тиогликольурилы **108**, **110**, имеют *E*-конфигурацию связи C=N.

Этот подход был распространен на производные фенил- и фурилакroleина **161-166**, реакция с которыми имидазотриазинов **93-96** приводила к сужению триазинового цикла с образованием *N*-[(3-фенилаллилиден)амино]тиогликольурилов **167-184** с выходами 32-65% (схема 7, таблица 1).

Схема 7

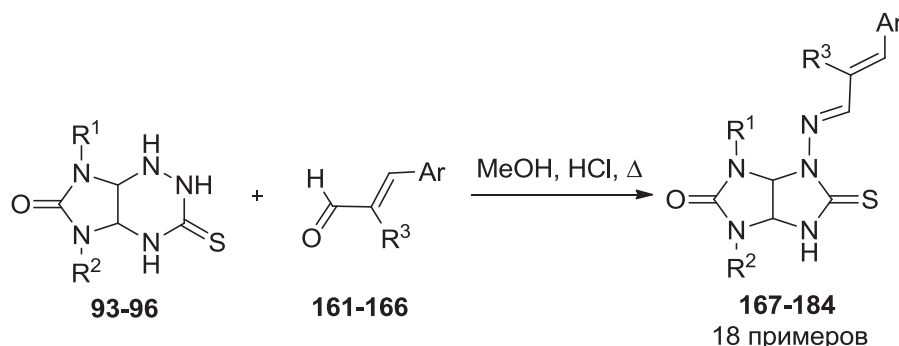


Таблица 1. Структура и выходы тиогликольурилов **167-184**

Альдегид	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ar	Тиогликольурил	Выход (%)
<b>161</b>	Me	Me	H	Ph	<b>167</b>	44
<b>162</b>	Me	Me	H	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>168</b>	50
<b>163</b>	Me	Me	H	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>169</b>	43
<b>164</b>	Me	Me	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>170</b>	51
<b>165</b>	Me	Me	Me	Ph	<b>171</b>	32
<b>166</b>	Me	Me	H	2-фурил	<b>172</b>	45
<b>161</b>	Me	Ph	H	Ph	<b>173</b>	32
<b>162</b>	Me	Ph	H	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>174</b>	33
<b>163</b>	Me	Ph	H	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>175</b>	40
<b>161</b>	Et	Et	H	Ph	<b>176</b>	65
<b>162</b>	Et	Et	H	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>177</b>	55
<b>163</b>	Et	Et	H	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>178</b>	63
<b>164</b>	Et	Et	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>179</b>	56
<b>165</b>	Et	Et	Me	Ph	<b>180</b>	36
<b>166</b>	Et	Et	H	2-фурил	<b>181</b>	65
<b>161</b>	Et	Ph	H	Ph	<b>182</b>	43
<b>162</b>	Et	Ph	H	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>183</b>	32
<b>163</b>	Et	Ph	H	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>184</b>	46

В отличие от ароматических и гетероароматических альдегидов, производные фенил- и фурилакroleина **161-163**, **166** вступали в реакцию сужения цикла также с имидазотриазиндитионами **89**, **91**, **99-101** (схема 8, таблица 2). Выходы дитиоаналогов

гликольбурилов **185-200** (31-66 %) аналогичны выходам монотиогликольбурилов **167-184** (см. таблицы 1, 2).

### Схема 8

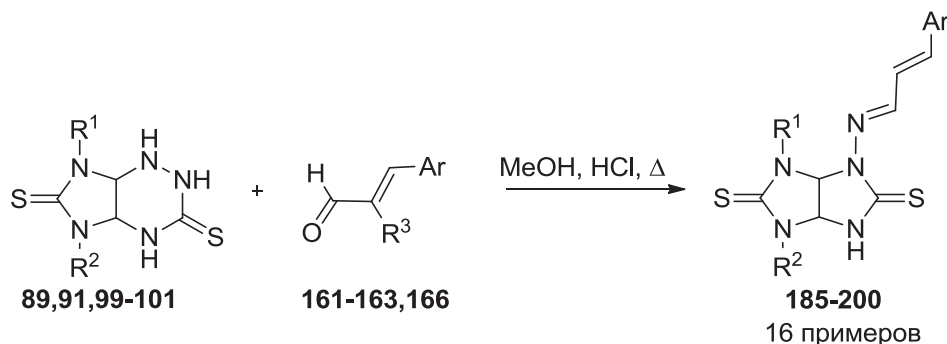
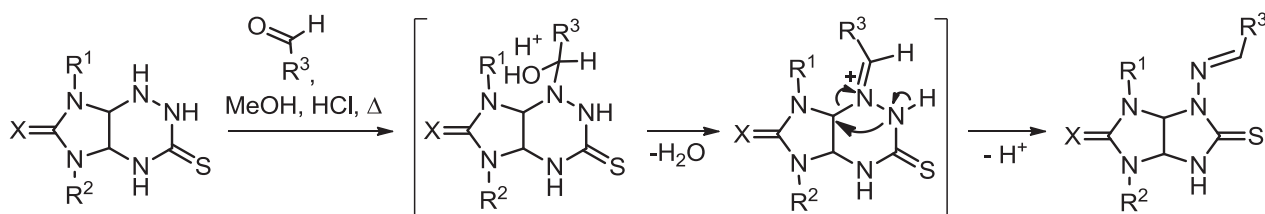


Таблица 2. Структура и выходы тиогликольбурилов **185-200**

Альдегид	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	Тиогликольбурил	Выход (%)
<b>161</b>	Me	Me	Ph	<b>185</b>	54
<b>162</b>	Me	Me	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>186</b>	66
<b>163</b>	Me	Me	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>187</b>	61
<b>166</b>	Me	Me	2-фурил	<b>188</b>	58
<b>161</b>	Me	Ph	Ph	<b>189</b>	49
<b>162</b>	Me	Ph	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>190</b>	42
<b>163</b>	Me	Ph	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>191</b>	39
<b>166</b>	Me	Ph	2-фурил	<b>192</b>	50
<b>161</b>	Et	Et	Ph	<b>193</b>	48
<b>162</b>	Et	Et	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>194</b>	54
<b>163</b>	Et	Et	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>195</b>	32
<b>161</b>	Et	Ph	Ph	<b>196</b>	31
<b>162</b>	Et	Ph	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>197</b>	41
<b>163</b>	Et	Ph	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>198</b>	58
<b>166</b>	Et	Ph	2-фурил	<b>199</b>	62
<b>162</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Ph	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>200</b>	35

Константа спин-спинового взаимодействия вицинальных протонов фрагмента HC=CHAr в <sup>1</sup>H ЯМР спектрах соединений **167-200** составляет 15.7-16.1 Гц, что характерно для *транс*-расположения заместителей при двойной связи. Строение соединения **179** доказано методом РСА. Обе двойные связи C=C и C=N имеют *E*-конфигурацию.

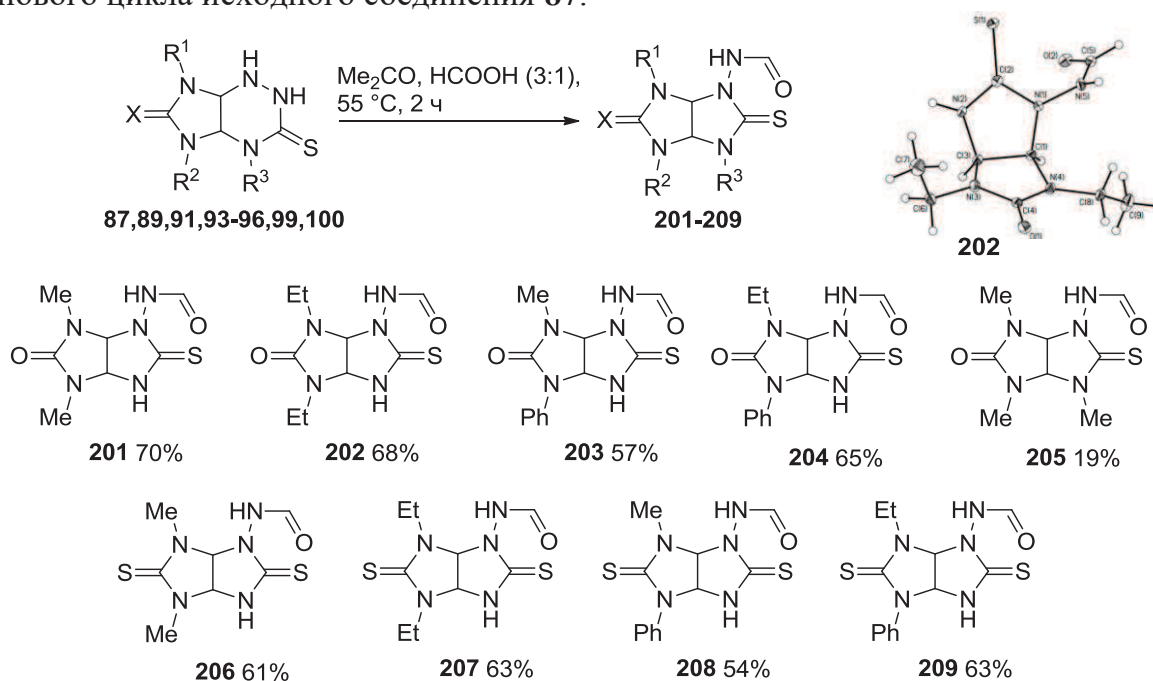
Поскольку в отсутствие альдегида сужения цикла в условиях реакции не происходило, мы предположили тандемную последовательность протекания реакций образования промежуточного гидразона с раскрытием триазинового цикла и его последующей рециклизации в имидазолидиновый цикл:



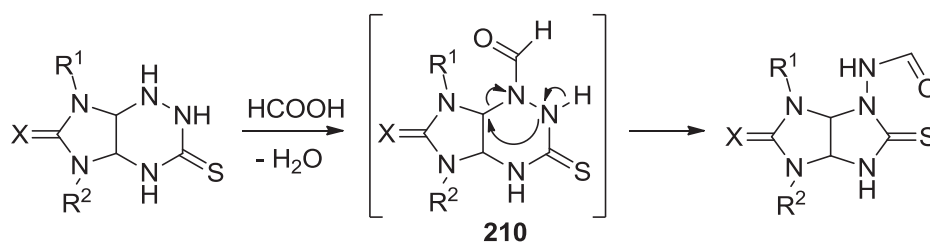
X = O, S; R<sup>1</sup> = Me, Et, R<sup>2</sup> = Me, Et, Ph, R<sup>3</sup> = Ar, Het, HC=CHAr

При подборе условий реакции имидазотриазина **93** с бензальдегидом было также обнаружено, что при проведении процесса в муравьиной кислоте в качестве основного продукта образовался формамидотиогликольурил **201**. Поэтому реакция имидазотриазинов с муравьиной кислотой была исследована более подробно.

Формилированием имидазотриазинов **89, 91, 93-96, 99, 100** муравьиной кислотой в ацетоне получены формамиды **201-209** с выходами до 70%. К существенному снижению выхода продукта реакции **205** (до 19%) привело введение заместителя к атому азота N(4) триазинового цикла исходного соединения **87**.

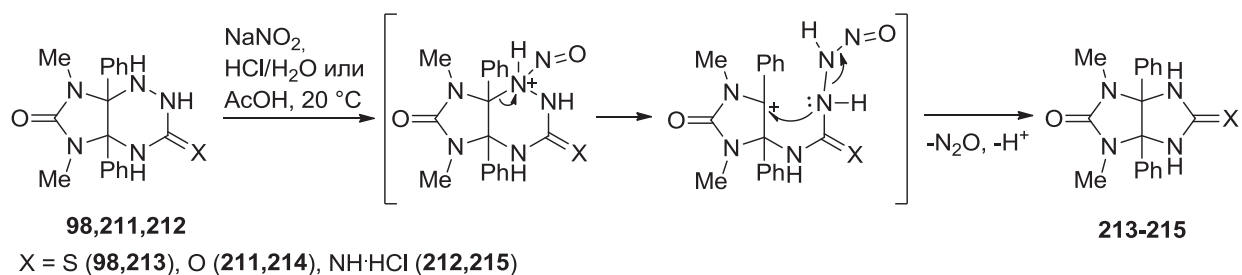


Поскольку 1-формилимидазотриазин **210** был зафиксирован методом <sup>1</sup>H ЯМР и выделен в одном из экспериментов, мы предположили тандемную последовательность реакций N-формилирования имидазотриазина по атому азота N(1) с последующим разрывом C-N-связи и рециклизации до имидазолидинового цикла:



В спектрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР соединений **200-210** в  $\text{DMCO-}d_6$  наблюдались сигналы двух ротамеров в соотношении приблизительно 1 : 3. Отнесение сигналов выполнено на основе данных методов 2D ЯМР спектроскопии  $\{^1\text{H-}^{13}\text{C}\}$  и  $\{^1\text{H-}^{15}\text{N}\}$  HSQC. Исследование методом  $^1\text{H}$  ЯМР соединения **210** при повышенных температурах показало, что при  $100\text{ }^\circ\text{C}$  происходит коалесценция сигналов ротамеров.

Рассмотренные выше реакции сужения триазинового цикла протекали с сохранением подвергнувшегося электрофильной атаке NH-фрагмента. Нитрозирование имидазотриазинов **89, 91, 93, 94, 97, 98, 211, 212** нитритом натрия в кислой среде привело к продуктам сужения цикла **213-220** с потерей этого NH-фрагмента. Реакция, вероятно, является результатом каскадной последовательности превращений: нитрозирования имидазотриазина по атому азота N(1), раскрытия триазинового цикла, элиминирования молекулы  $\text{N}_2\text{O}$  и рециклизации по аналогии с образованием вторичных аминов из *N,N*-дизамещенных гидразинов. На последних стадиях процесса нельзя исключить также возможность дегидратации нитрозопроизводного с элиминированием азота.



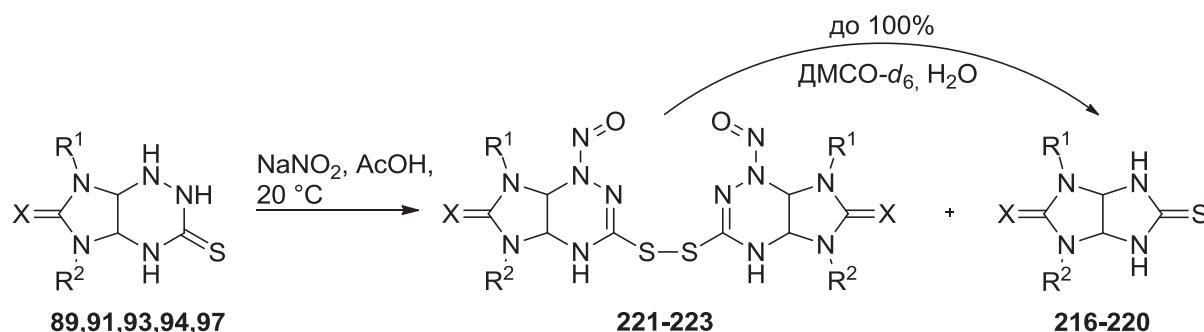
На примере соединений **213-215**, содержащих фенильные заместители у мостиковых атомов углерода, реакция протекала с высокими выходами: 85-93% в ледяной уксусной кислоте или 69-71% в концентрированной соляной кислоте.

При нитрозировании соединений **89, 91, 93, 94, 97** без фенильных заместителей в некоторых случаях наряду с тиогликользурилами **216-220** образовывались неизвестные ранее дисульфиды **221-223** (схема 9). В реакции имидазотриазина **93** с нитритом натрия в уксусной кислоте ожидаемый тиогликользурил **216** был получен с выходом только 7%. Основным продуктом реакции оказался дисульфид **221** (выход 71%). В реакции соединений **94, 97** с  $\text{NaNO}_2$  в ледяной уксусной кислоте получены только тиогликользурилы **217, 218** с выходами 62 и 31% соответственно. Образование соответствующих дисульфидов не наблюдалось. Действием той же нитрозирующей системы на имидазотриазиндитионы **89, 91** получены дисульфиды **222, 223** с выходами 5 и 18% соответственно и тиогликользурилы **219, 220** с выходами 39-41%.

Было замечено, что в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР растворов дисульфидов **221-223** в  $\text{DMCO-}d_6$  в присутствии следов воды постепенно появляются сигналы соответствующих тиогликользурилов **216, 219, 220**. С течением времени дисульфиды **221-223** практически количественно превращались в соответствующие тиогликользурилы **216, 219, 220** (см. схему 9). Вероятно, для 3-тиоксопроизводных **89, 91, 93, 94, 97, 98** реакция может

включать стадии окислительной димеризации с последующим гидролитическим расщеплением S-S-связи.

Схема 9



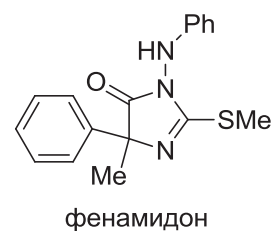
$\text{X} = \text{O}: \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^1 = \text{Me} \text{ (93)}, \text{Bu}^t \text{ (97)}; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et} \text{ (94)}; \text{X} = \text{S}: \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me} \text{ (89)}, \text{Et} \text{ (91)}$

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Дисульфид	Выход (%)	Тиогликольурил	Выход (%)
O	Me	Me	<b>221</b>	71	<b>216</b>	7
O	Et	Et	-	0	<b>217</b>	62
O	Bu <sup>t</sup>	Me	-	0	<b>218</b>	31
S	Me	Me	<b>222</b>	5	<b>219</b>	41
S	Et	Et	<b>223</b>	12	<b>220</b>	39

Таким образом, в результате исследования реакций имидазотриазин с электрофильными реагентами (альдегидами, муравьиной кислотой и нитритом натрия в кислой среде) обнаружена реакция сужения триазинового цикла в имидазотриазинах, что привело к разработке новой методологии синтеза тиогликольурилов и их аналогов.

### 3.2 S-Алкилирование производных имидазоимидазола и имидазотриазина

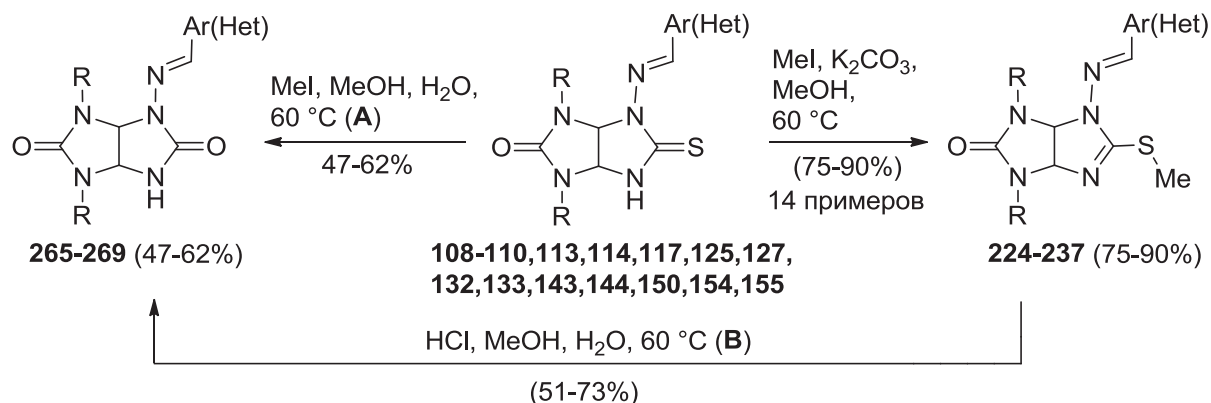
S-Алкилпроизводные имидазолидинтионов представляют интерес в качестве фунгицидных агентов. Внедрение в сельское хозяйство фунгицидного препарата фенамидона стимулировало синтез и исследование биологической активности разнообразных моноциклических производных 1-амино-2-(метилсульфанил)имидазолидина. Для получения бициклических структур такого типа проведено алкилирование синтезированных тиогликольурилов метил- и этил иодидами или *para*-хлорбензилхлоридом в метаноле в присутствии карбоната калия. S-Метилпроизводные **224-252** образовывались с выходами до 92% при нагревании в течение 2-2.5 часов, этил-(**253-258**) и 4-хлорбензилпроизводные (**259-264**) – в течение 4 часов (схема 10).



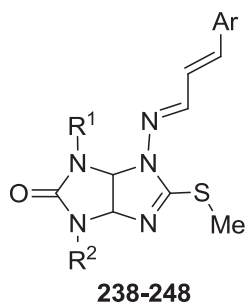
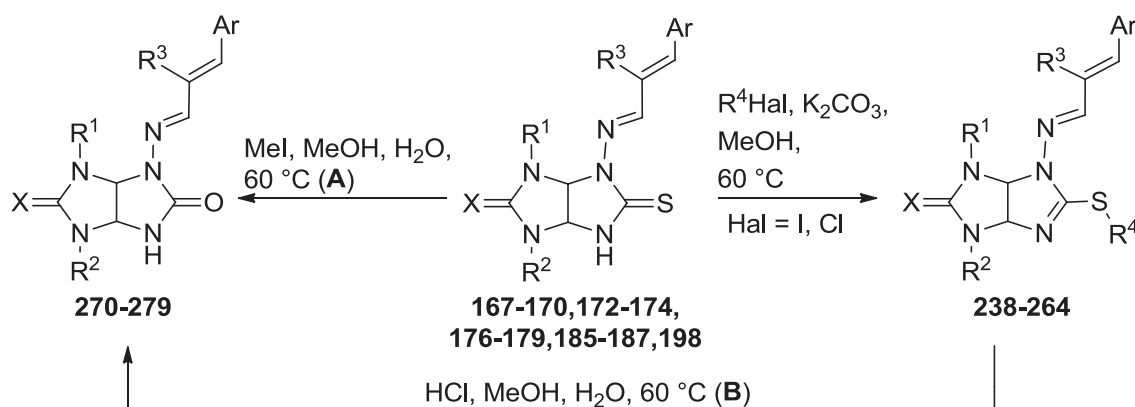
При проведении реакции с метилиодидом в отсутствие основания в ряде случаев происходила замена атома серы на атом кислорода с образованием соответствующих гликольурилов (метод А). Обнаружено, что гликольурилы **265-279** образуются также в результате кислотного гидролиза S-метилпроизводных (метод В) (схема 10, таблица 3).



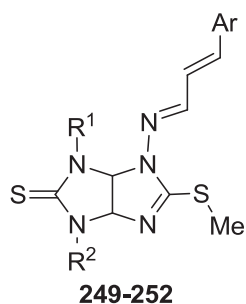
## Схема 10



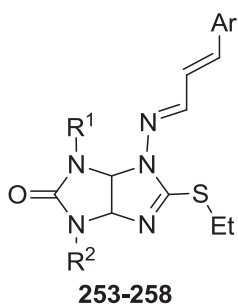
**R = Me:** Ar = Ph (**108,224,265**), 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**113,225**), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**114,226**), 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**117,227**), 2-HO-3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**127,228**), 2-HO-5-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**125,229**), Het = 2-тиенил (**150,230**);  
**R = Et:** Ar = Ph (**109,231,266**), 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**132,267**), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**133,232**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**110,233**), 2-HO-5-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**143,234,268**), 4-EtO-3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**144,235**), Het = 2-фурил (**154,236**), 2-тиенил (**155,237,269**)



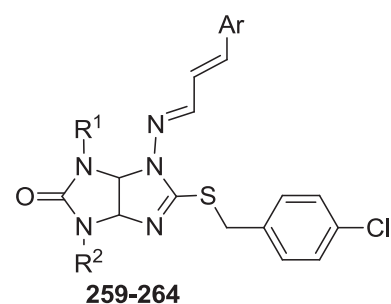
**R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me:** Ar = Ph (**238**, выход 89%), 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**239**, 83%), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**240**, 71%), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**241**, 68%), 2-фурил (**242**, 64%);  
**R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph:** Ar = Ph (**243**, 85%), 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**244**, 57%);  
**R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Et:** Ar = Ph (**245**, 94%), 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**246**, 80%), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**247**, 95%), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**248**, 82%)



**R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me:** Ar = Ph (**249**, 74%), 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**250**, 92%), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**251**, 75%);  
**R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph:** Ar = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**252**, 86%)



**R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me:** Ar = Ph (**253**, 74%), 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**254**, 68%), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**255**, 71%), 2-фурил (**256**, 68%);  
**R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Et:** Ar = Ph (**257**, 74%), 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**258**, 80%)



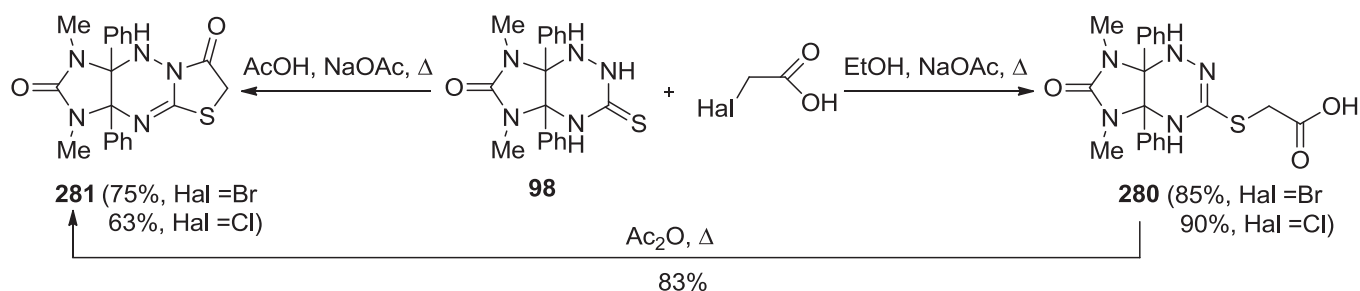
**R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me:** Ar = Ph (**259**, 64%), 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**260**, 69%), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**261**, 87%), 2-фурил (**262**, 89%);  
**R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Et:** Ar = Ph (**263**, 97%), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**264**, 81%)

**Таблица 3.** Структура и выходы гликольурилов **270-279** (X = O)

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ar	Выход, % (Метод)
<b>270</b>	Me	Me	H	Ph	48 (A)
<b>271</b>	Me	Me	H	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71 (B)
<b>272</b>	Me	Me	H	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	63 (B)
<b>273</b>	Me	Me	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	59 (A), 62 (B)
<b>274</b>	Me	Me	Me	Ph	62 (A)
<b>275</b>	Et	Et	H	Ph	69 (A)
<b>276</b>	Et	Et	H	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	58 (A), 81 (B)
<b>277</b>	Et	Et	H	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	54 (A)
<b>278</b>	Et	Et	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	68 (B)
<b>279</b>	Et	Et	H	2-furyl	69 (B)

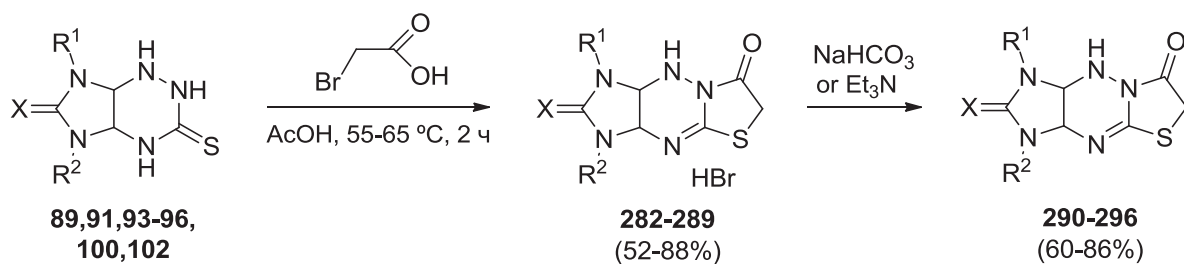
Строение S-алкилтиогликольурилов **224-264** и гликольурилов **265-279** подтверждено методами ИК, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Для соединения **248** отнесение сигналов выполнено с помощью методов 2D ЯМР спектроскопии {<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C} HMBSC и HSQC. Структуры соединений **237, 267, 268** подтверждены методом PCA.

С целью аннелирования тиазолидинового цикла к ядру имидазотриазина изучено алкилирование имидазотриазинона галогенуксусными кислотами. Алкилирование имидазотриазинтиона **98** хлор- и бромуксусной кислотой в присутствии NaOAc при кипячении в безводном этиловом спирте привело к (карбоксиметилсульфанил)-имидазотриазину **280** с выходом 85-90%.



Циклодегидратацию кислоты **280** в трициклическую структуру имидазо[4,5-*e*]-тиазоло[3,2-*b*]триазин **281** с выходом 83% проводили при кипячении в уксусном ангидриде. Соединение **281** получено также в one-pot варианте кипячением имидазотриазина **98** в уксусной кислоте с бромуксусной или с хлоруксусной кислотами.

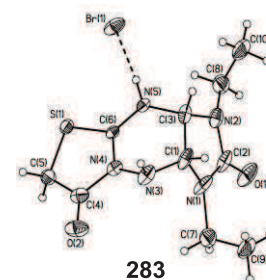
Реакция, как можно было ожидать, имеет общий характер. Гидробромиды имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов **282-289** с выходами 52–88% образовывались в уксусной кислоте при более низкой температуре (55–65 °C). Основания **290-296** получены действием водного раствора NaHCO<sub>3</sub> или триэтиламина на гидробромиды **282-289** с выходами 60-86%.



**X = O:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (**93,282,290**), Et (**94,283,291**), R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>1</sup> = Me (**95,284,292**), Et (**96,285,292**), R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me (**102,286,293**); **X = S:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (**89,287,294**), Et (**91,288,295**), R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph (**100,289,296**)

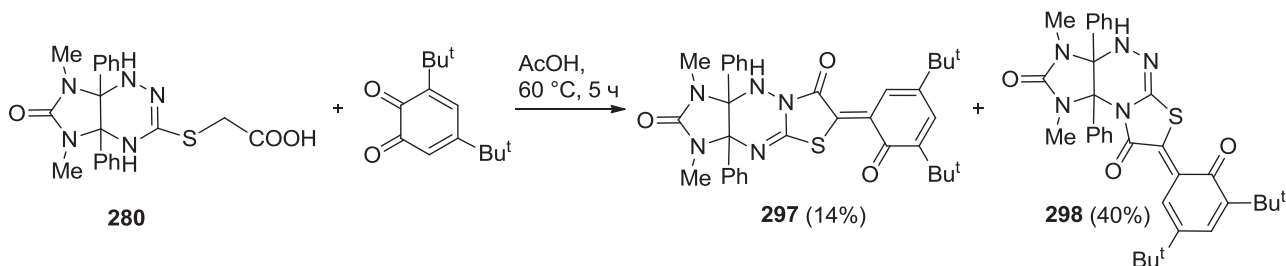
Аннелирование тиазолидинового цикла протекало с высокой региоселективностью, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H реакционных смесей сигналов имидазотиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазинов не обнаружено. Строение соединений **281**, **283**, **290** однозначно доказано методом РСА.

Таким образом, исследование реакции S-алкилирования тиогликольурилов позволило получить большой набор 5-метилсульфанил-3,3а,6,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она и недоступных ранее производных гликольурила. Изучение S-алкилирования имидазотриазинов привело к разработке эффективного региоселективного метода синтеза имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-триазинов. Синтезированные карбоксиметилсульфанилпроизводные имидазотриазинов и конденсированные гетероциклические системы – имидазотиазолотриазиноны, содержащие активную метиленовую группу, были использованы для дальнейшей функционализации в реакциях с карбонильными соединениями и для введения фармакофорных фрагментов.

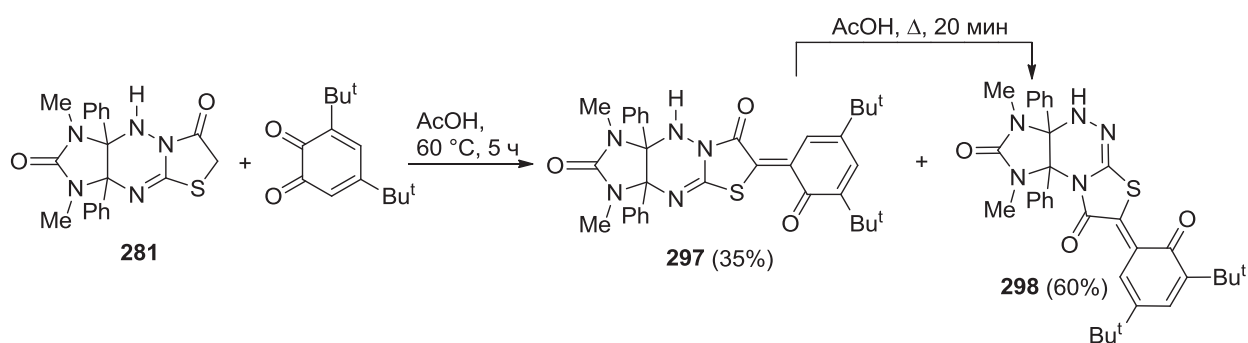


### 3.3 Конденсации карбоксиметилсульфанилимидазотриазина и имидазотиазолотриазина с орто-хинонами

Реакция (карбоксиметилсульфанил)имидазотриазина **280** и 3,5-ди-*tert*-бутил-1,2-бензохинона привела к смеси двух основных продуктов **297** и **298**, которые имели одинаковый молекулярный ион 596.2 [M+H]<sup>+</sup> и данные элементного анализа, соответствующие формуле C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. На основе данных ЯМР спектров полученным соединениям приписаны изомерные структуры илиденпроизводных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазина **297** и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазина **298**.

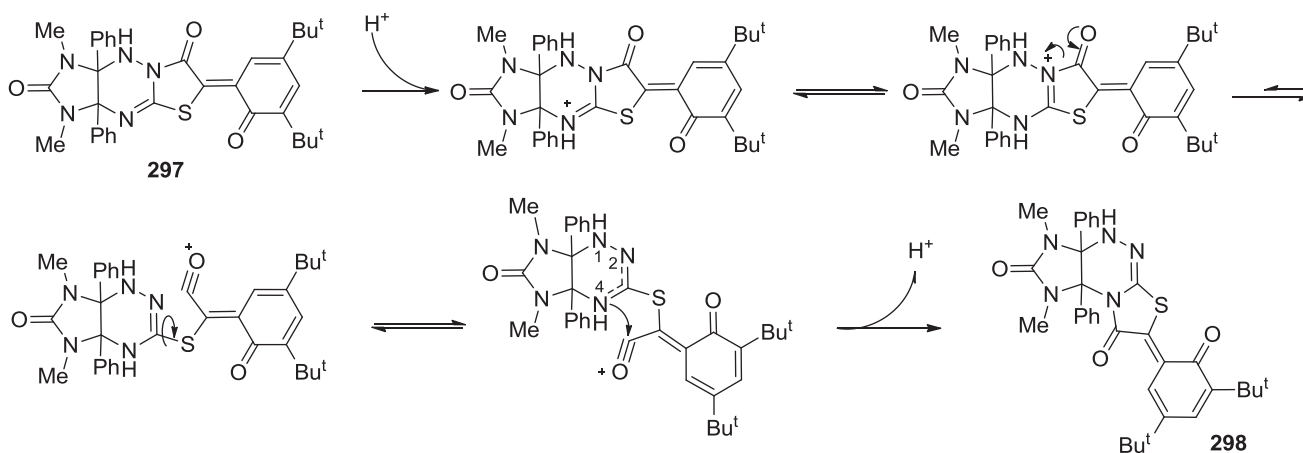


Интересно, что конденсацией имидазотиазолотриазина **281** с бензохиноном также были получены изомеры **297** и **298** с выходами 35 и 60% соответственно. В контрольном эксперименте соединение **297** превращалось в изомер **298** при кипячении в уксусной кислоте.

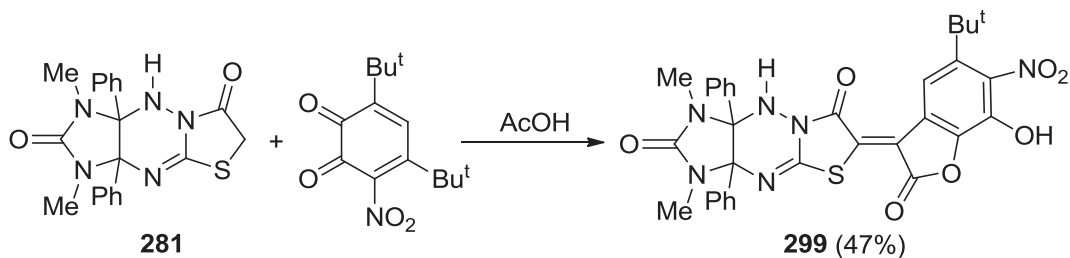
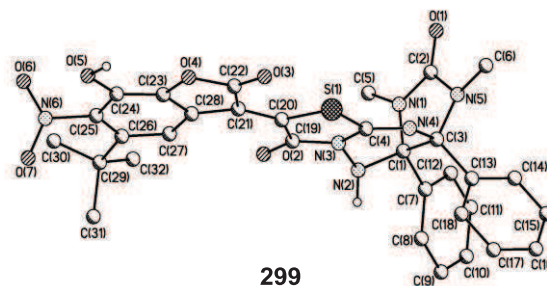


Изомер **298**, строение которого однозначно доказано методом РСА, является производным новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазина, а изученная реакция представляет собой первый пример скелетной амидиновой перегруппировки в ряду имидазотиазолотриазинов.

Вероятно, протонирование в кислой среде более электроотрицательного  $sp^2$ -гибризованного атома азота инициирует разрыв амидной связи с последующим вращением вокруг связи C-S и рециклизацией тиазолидинового кольца с участием атома азота N(4).



Конденсацию имидазотиазолотриазина **281** с нитробензохиноном проводили в уксусной кислоте при комнатной температуре 7 суток. Соединение **299** было выделено и охарактеризовано  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрами и масс-спектром. Однако окончательно строение нового полигетероциклического соединения **299** установили методом РСА. Оказалось, что оно содержит бензофурановый фрагмент, связанный двойной связью с имидазотиазолотриазином.

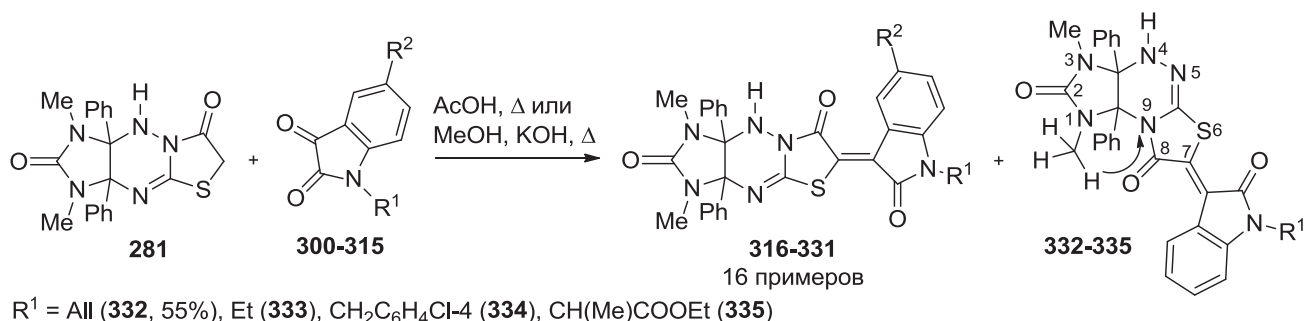


### 3.4 Конденсация имидазотиазолотриазинов с производными изатина

С целью введения фармакофорного оксиндольного фрагмента мы исследовали конденсацию имидазотиазолотриазинов с изатинами. Реакция дифенилзамещенного имидазотиазолотриазина **281** с изатином и алкилизатинами **300-309** при кипячении в AcOH (таблица 4, метод А) приводила к оксиндолилиденпроизводным **316-325** с высокими выходами (таблица 4, строки 1-10). Однако при использовании функционально замещенных изатинов **310-315** выходы продуктов реакции **326-331** снижались до 10-20% (строки 11-16).

Поэтому была исследована конденсация соединения **281** в условиях основного катализа. При кипячении в метаноле с 40% раствором KOH (метод В) все исследованные изатины **300-315** вступали в конденсацию с имидазотиазолотриазином **281** с образованием целевых оксиндолилиденпроизводных **316-331** с выходами 53-67% (см. таблицу 4).

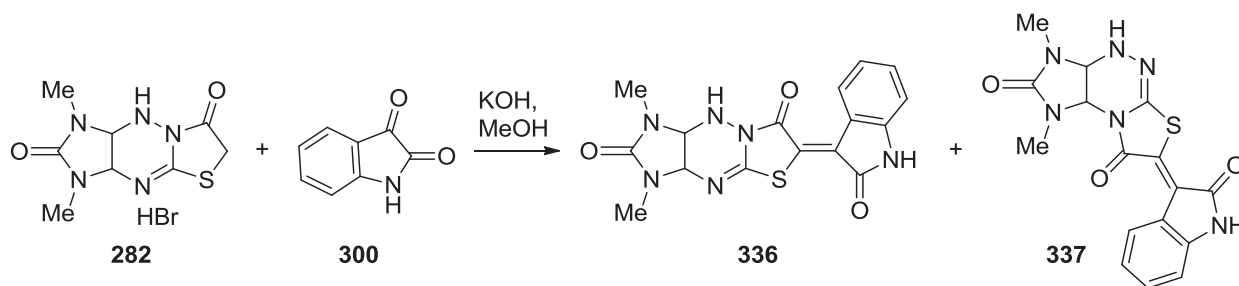
**Таблица 4.** Структура и выходы соединений **316-331**



№	Изатин	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Продукт	Выход, %	
					Метод А	Метод В
1	<b>300</b>	H	H	<b>316</b>	86	61
2	<b>301</b>	Me	H	<b>317</b>	89	63
3	<b>302</b>	Et	H	<b>318</b>	78	59
4	<b>303</b>	Pr <sup>1</sup>	H	<b>319</b>	78	63
5	<b>304</b>	Bu	H	<b>320</b>	82	65
6	<b>305</b>	Bn	H	<b>321</b>	74	62
7	<b>306</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	H	<b>322</b>	82	66
8	<b>307</b>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-4	H	<b>323</b>	71	67
9	<b>308</b>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-3	H	<b>324</b>	61	62
10	<b>309</b>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-3	Br	<b>325</b>	64	63
11	<b>310</b>	All	H	<b>326</b>	11	66
12	<b>311</b>	CH <sub>2</sub> C≡CH	H	<b>327</b>	12	61
13	<b>312</b>	CH <sub>2</sub> COOEt	H	<b>328</b>	20	61
14	<b>313</b>	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	<b>329</b>	10	53
15	<b>314</b>	CH(Me)COOEt	H	<b>330</b>	15	55
16	<b>315</b>	CH(Me)COOMe	H	<b>331</b>	17	63

При проведении конденсации соединения **281** с изатинами в условиях основного катализа было обнаружено, что в первые 15-45 минут реакции в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной массы появляются сигналы второго продукта реакции **332-335**, которые затем исчезают. Один из продуктов кинетического контроля **332** удалось выделить с выходом 55% и доказать его строение на основании данных спектра  $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}$  НМВС, а также спектра  $^{15}\text{N}$  CP MAS (кросс-поляризации при вращении под магическим углом в твердой фазе) при сопоставлении с результатами квантово-химических расчетов (химические сдвиги мостиковых  $\text{sp}^3$ -гибридизованного атома азота N(9) и  $\text{sp}^2$ -гибридизованного атома азота N(5) для соединения **332** отличались примерно на 100 м.д.). В спектре  $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}$  НМВС присутствовал слабый кросс-пик между  $\text{sp}^3$ -гибридизованным атомом азота N(9) и протонами N(1)–CH<sub>3</sub> группы (см. таблицу 4).

Поскольку соединения без фенильных заместителей у мостиковых атомов углерода отличались по реакционной способности, мы исследовали влияние условий конденсации гидробромида **282** с изатином **300** на выходы и состав продуктов. Варьировались температура, время проведения процесса, катализатор и количество КОН. Исследование показало, что в зависимости от количества КОН в результате реакции образуется один из двух изомерных продуктов **336** и **337**. Наиболее высокий выход илиденпроизводного имидазотиазоло[3,2-*b*]триазина **336** (57%) достигался при кипячении исходных соединений в метаноле в присутствии 1.07 эквивалента КОН в течение 2 часов. Максимальный выход изомера **337** (71%) достигался при кипячении исходных соединений в метаноле в присутствии 1.6 эквивалента КОН в течение 30 минут.

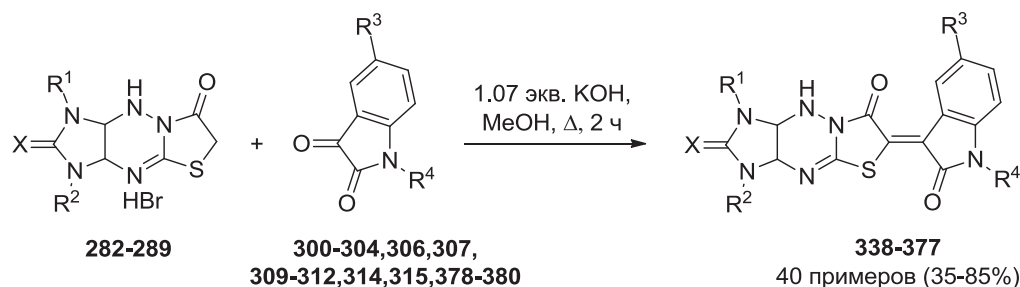


Разработанные условия оказались эффективными и для других незамещенных в положениях 3а,9а имидазотиазолотриазинов и различных изатинов. В условиях получения изомера линейного строения **336** синтезирована большая серия разнообразно замещенных производных имидазотиазоло[3,2-*b*]триазина **338-377** конденсацией гидробромидов имидазотиазолотриазина **282-289** с изатинами (рис. 3).

Синтезированные соединения охарактеризованы методами ИК, ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Отнесение сигналов проводили с использованием методик NOESY и  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  НМВС. Реакция изатинов с имидазотиазолотриазинами протекала с высокой диастереоселективностью с образованием продуктов конденсации с *Z*-конфигурацией двойной связи. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР соединений **336**, **338-377** наблюдается

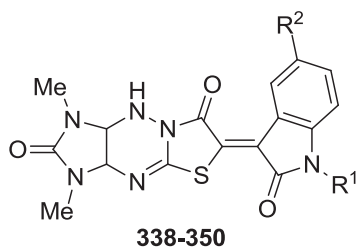


сдвиг в слабое поле сигналов протонов индольного фрагмента в положении 4' относительно сигналов остальных протонов вследствие близости карбонильной группы и ее дезэкранирующего влияния.

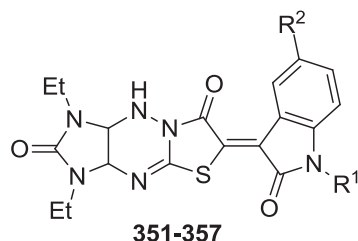


**X=O:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (282), Et (283), R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>1</sup> = Me (284), Et (285), R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me (286);

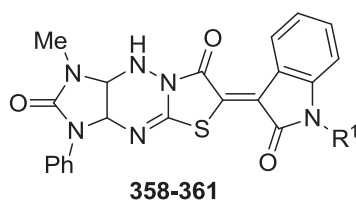
**X=S:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (287), Et (288), R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph (289); R<sup>3</sup> = H: R<sup>4</sup> = H (300), Me (301), Et (302), Pr<sup>i</sup> (303), Bu (304), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph (306), CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (307), All (310), CH<sub>2</sub>C≡CH (311), CH<sub>2</sub>COOEt (312), (R,S)-CHMeCOOEt (314), (R,S)-CHMeCOOMe (315), CH<sub>2</sub>OH (378), CH<sub>2</sub>OCOPh (379); R<sup>3</sup> = Br: R<sup>4</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-3 (309), Me (380)



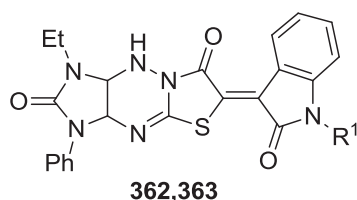
R<sup>2</sup> = H: R<sup>1</sup> = Me (338, выход 75%), Et (339, 59%), Pr<sup>i</sup> (340, 70%), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (341, 82%), All (342, 67%), CH<sub>2</sub>C≡CH (343, 67%), CH(Me)COOMe (344, 85%), CH(Me)COOEt (345, 54%), CH<sub>2</sub>COOEt (346, 75%), CH<sub>2</sub>OH (347, 69%), CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (348, 55%), CH<sub>2</sub>OCOPh (349, 57%); R<sup>2</sup> = Br: R<sup>1</sup> = Me (350, 76%)



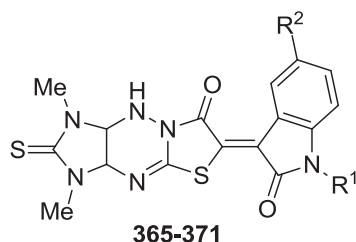
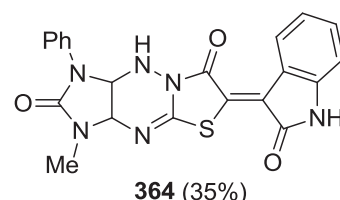
R<sup>2</sup> = H: R<sup>1</sup> = H (351, 79%), Me (352, 55%), Et (353, 54%), Pr<sup>i</sup> (354, 66%), Bu (355, 65%), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (356, 59%); R<sup>2</sup> = Br: R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-3 (357, 52%)



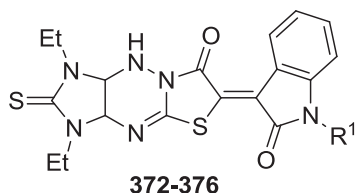
R<sup>1</sup> = H (358, 85%), Me (359, 74%), Et (360, 51%), Bu (361, 69%)



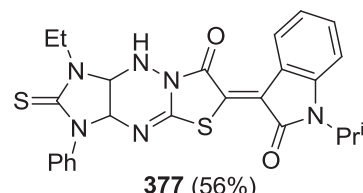
R<sup>1</sup> = H (362, 52%), Pr<sup>i</sup> (363, 41%)



R<sup>2</sup> = H: R<sup>1</sup> = H (365, 45%), Me (366, 72%), Et (367, 55%), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (368, 57%), All (369, 55%), CH(Me)COOMe (370, 37%); R<sup>2</sup> = Br: R<sup>1</sup> = Me (371, 78%)



R<sup>1</sup> = H (372, 77%), Me (373, 81%), Et (374, 63%), Bu (375, 85%), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (376, 82%)



**Рис. 3.** Структура и выходы оксиндолиденимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазинов 338-377

С целью синтеза производных новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазина – в реакцию с изатинами вводили гидробромиды имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазина **282-289** в условиях, разработанных для получения изомера ангулярного строения **337**. В результате получена библиотека разнообразно замещенных оксиндолилиденпроизводных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазина **381-419**, включая фенилзамещенные по атомам азота производные, с высокими выходами (рис. 4).

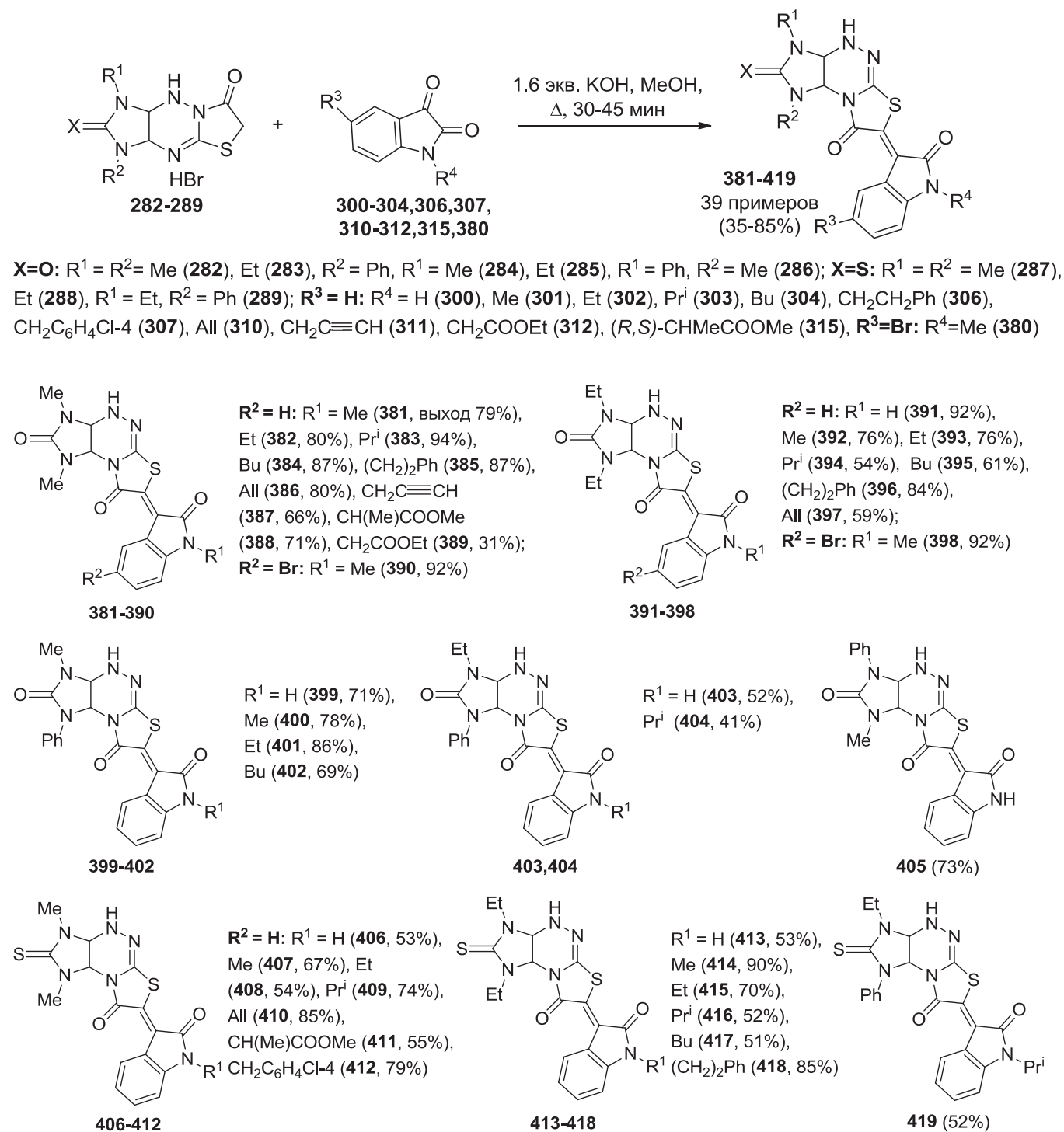
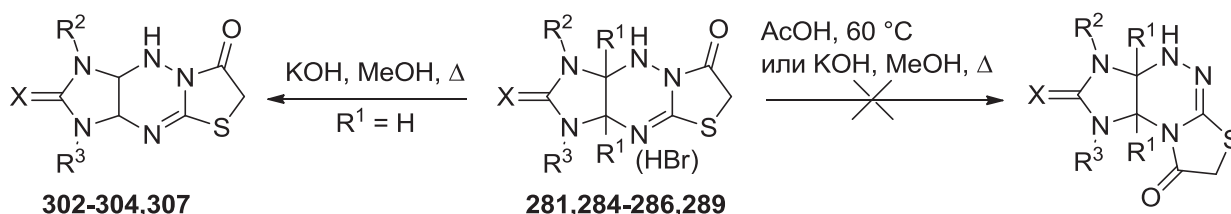


Рис. 4. Структура и выходы оксиндолилиденимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазинов **381-419**

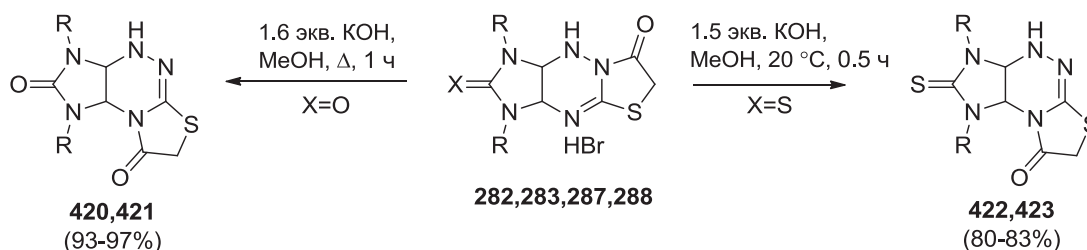
Для этого одnoreакторного процесса возможны два пути протекания реакции: перегруппировка имидазотиазолотриазина с последующей конденсацией с изатином или конденсация с изатином с последующей перегруппировкой продукта линейного строения.

С целью выяснения пути протекания реакции исследована способность к перегруппировке исходных имидазотиазолотриазинов **281-289**. Дифенилпроизводное **281** не подвергалось перегруппировке ни в кислых, ни в основных условиях. Аналогичным образом вели себя соединения, содержащие фенильный заместитель у атома азота N(1) или N(3). При использовании гидробромидов **284-286**, **289** были получены основания **302-304**, **307**, а не продукты перегруппировки.



$\text{X} = \text{O}, \text{R}^1 = \text{H}$ :  $\text{R}^2 = \text{Me}$  (**284,302**),  $\text{Et}$  (**285,303**),  $\text{Ph}$  (**286,304**),  $\text{R}^3 = \text{Ph}$  (**284,285,302,303**),  $\text{Me}$  (**286,304**);  
 $\text{X} = \text{O}, \text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$  (**281**);  $\text{X} = \text{S}, \text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Et}, \text{R}^3 = \text{Ph}$  (**289,307**)

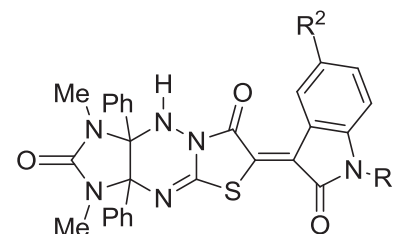
В то же время, 1,3-диалкилпроизводные **282**, **283**, **287**, **288**, незамещенные по атомам углерода C(3a), C(9a), подвергались KOH-индуцируемой перегруппировке в изомерные имидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c]триазины **420-423** с практически количественными выходами.



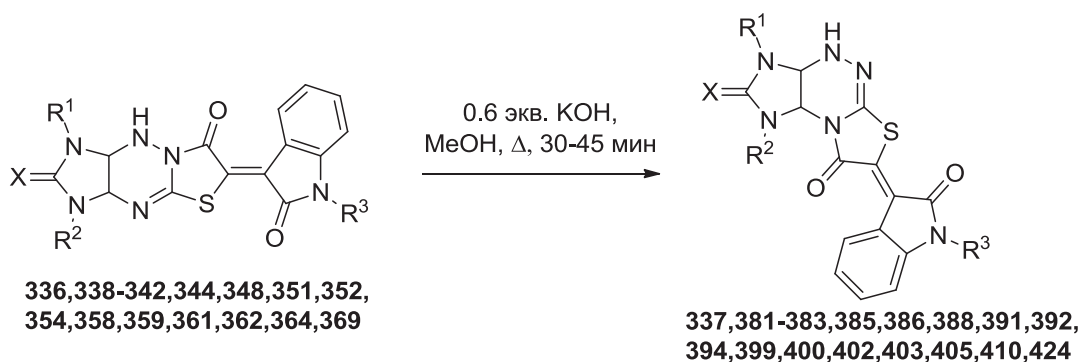
$\text{X}=\text{O}$ :  $\text{R}=\text{Me}$  (**282,420**),  $\text{Et}$  (**283,421**),  $\text{X}=\text{S}$ :  $\text{R}=\text{Me}$  (**287,422**),  $\text{Et}$  (**288,423**)

В свою очередь, имидазотиазоло[2,3-c]триазины **420**, **422** вступали в конденсацию с изатинами **301**, **310** в условиях основного катализа с образованием соответствующих оксиндолилиденпроизводных **381**, **386**, **410** (см. рис. 4).

Исследование перегруппировки оксиндолилиденпроизводных под действием KOH показало, что 3a,9a-дифенилпроизводные **316**, **323**, **325** и **326** не подвергаются перегруппировке, тогда как соединения **358**, **359**, **361**, **362**, **364**, содержащие фенильную группу у атома азота, подвергаются перегруппировке наряду с 1,3-диалкилпроизводными **336**, **338-342**, **344**, **348**, **351**, **352**, **354**, **369** в изомеры **337**, **381-383**, **385**, **386**, **388**, **391**, **392**, **394**, **399**, **400**, **402**, **403**, **405**, **410**, **424** с выходами до 94%.

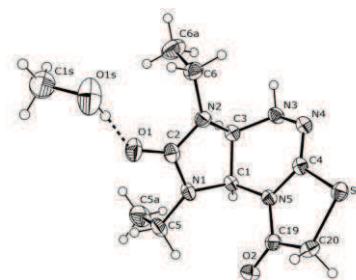


**316** ( $\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2=\text{H}$ ),  
**323** ( $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}, \text{R}^2=\text{H}$ ),  
**325** ( $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-3}, \text{R}^2=\text{Br}$ ),  
**326** ( $\text{R}^1=\text{All}, \text{R}^2=\text{H}$ )



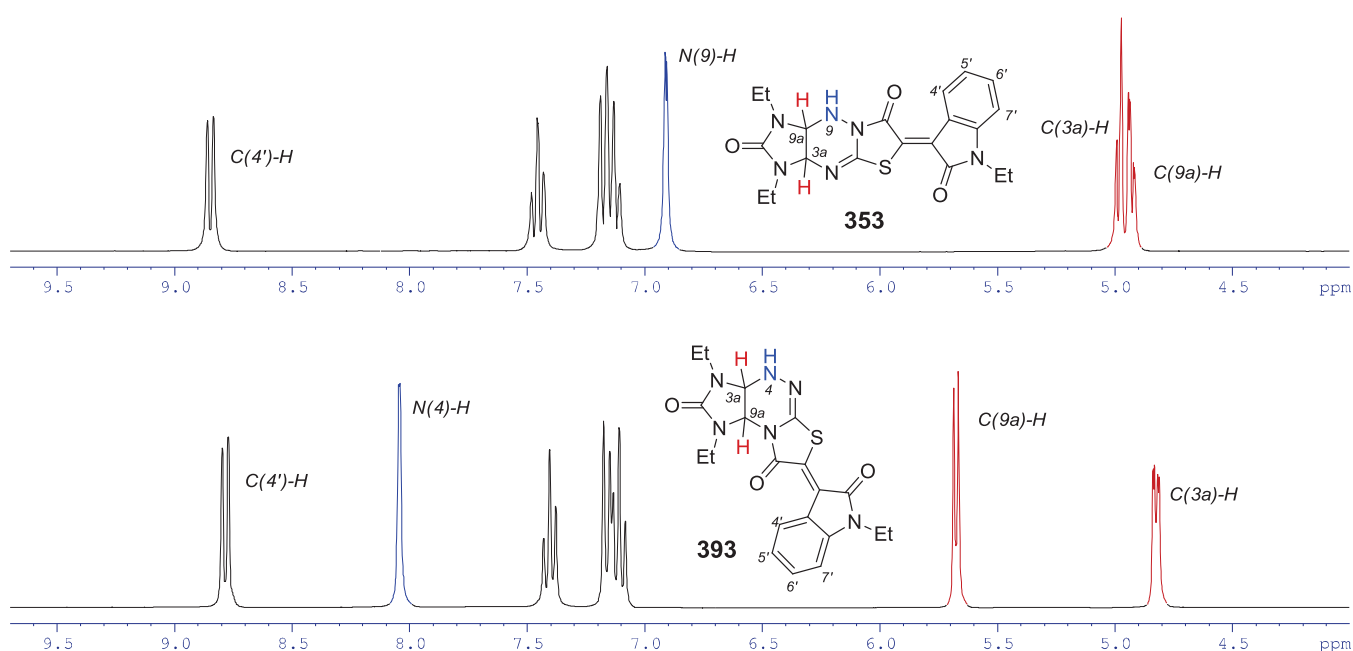
**X = O, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me:** R<sup>3</sup> = H (336,337), Me (338,381), Et (339,382), Pr<sup>i</sup> (340,383), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (341,385), All (342,386), CH(Me)COOMe (344,388), CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (348,424); **X = O, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Et:** R<sup>3</sup> = H (351,391), Me (352,392), Pr<sup>i</sup> (354,394); **X = O, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph:** R<sup>3</sup> = H (358,399), Me (359,400), Bu (361,402); **X = O, R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph:** R<sup>3</sup> = H (362,403); **X = O, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me:** R<sup>3</sup> = H (364,405); **X = S, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me:** R<sup>3</sup> = All (369,410)

Строение синтезированных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазинов **337, 381-424** подтверждено данными ИК, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Строение продукта перегруппировки **421** однозначно доказано методом РСА.



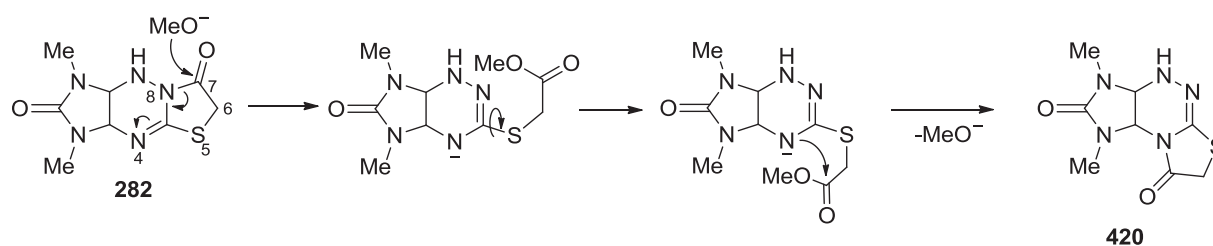
**421**

В <sup>1</sup>H ЯМР спектрах оксиндолилиденпроизводных продуктов скелетной перегруппировки **337, 381-424** по сравнению со спектрами изомеров линейного строения **290-296, 336, 338-377** наблюдаются слабопольные сдвиги сигналов протонов узловой СН-группы и синглета протона NH-группы триазинового цикла (рис. 5). Смещение в слабое поле сигнала протона C(4')H индольного фрагмента относительно сигналов других индольных протонов объясняется дезэкранирующим влиянием карбонильной группы тиазолидинонового цикла, которое реализуется только в изомерах с *Z*-конфигурацией двойной связи.



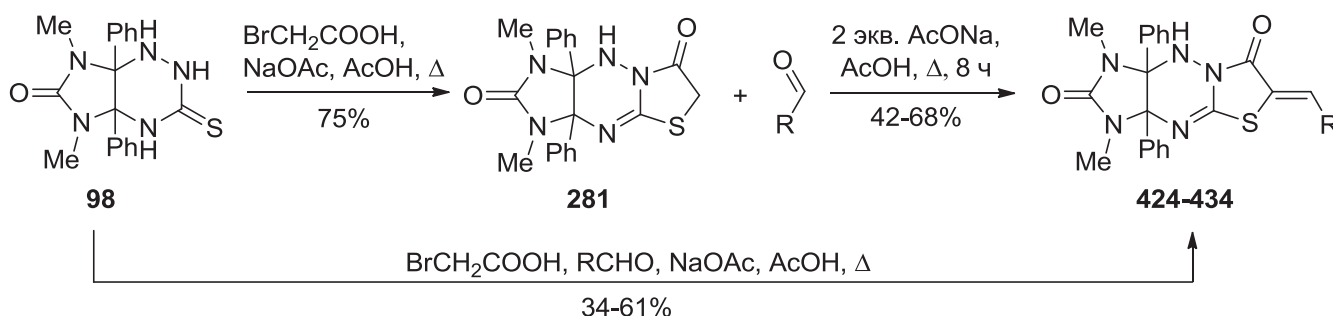
**Рис. 5.** Фрагменты <sup>1</sup>H ЯМР спектров изомеров **353** и **393** в области 4.0–9.7 м.д. (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод, что для фенилзамещенных имидазотиазоло[3,2-*b*]триазинов конденсация с изатинами должна предшествовать перегруппировке. Для 1,3-диалкилпроизводных, не содержащих фенильных заместителей, возможны оба пути протекания реакции имидазотиазоло[3,2-*b*]триазинов с изатинами, которые приводят к оксиндолилиденпроизводным имидазотиазоло[2,3-*c*]триазинов. Независимо от пути протекания реакции, перегруппировка, вероятно, является результатом реакции переамидирования под действием КОН в метаноле. Нуклеофильная атака метоксид-анионом ведет к разрыву связи C(7)-N(8) и рециклизации тиазолидинового кольца с участием атома азота N(4).



### 3.5 Конденсация имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов с ароматическими альдегидами

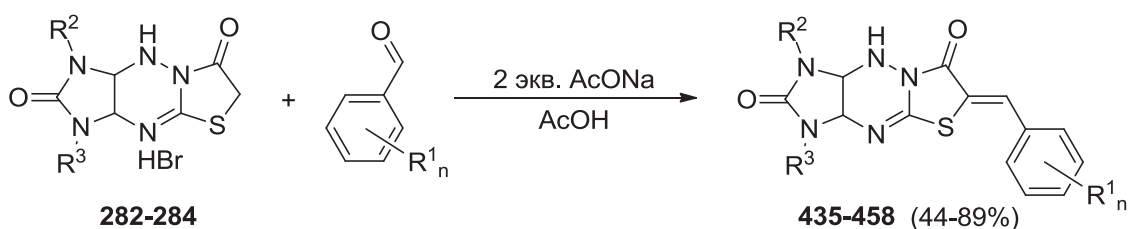
Для введения ароматических и гетероароматических фрагментов к тиазолидиновому циклу изучена конденсация имидазотиазолотриазинов с ароматическими и гетероароматическими альдегидами. За,9а-Дифенилзамещенные (гет)арилметиленпроизводные **424-434** получали как конденсацией соединения **281** с альдегидами, так и трехкомпонентной реакцией имидазотриазина **98**, бромуксусной кислоты и альдегида с выходами 34-61%.



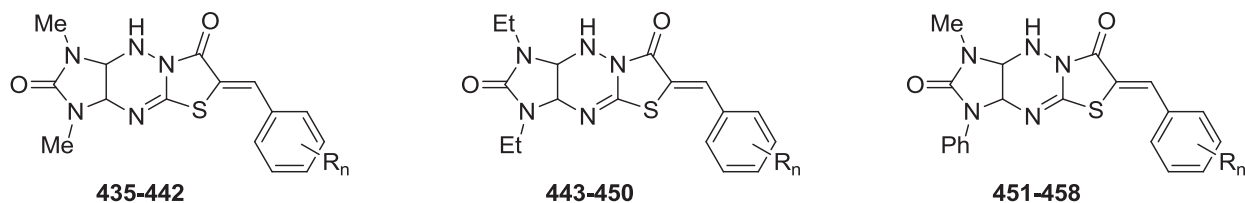
R = Ph (**424**), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**425**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**426**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**427**), 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**428**), 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**429**), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**430**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**431**), бензодиоксол-4-ил (**432**), фуран-2-ил (**433**), тиофен-2-ил (**434**)

Выходы в трехкомпонентной реакции оказались сравнимыми с таковыми для двухкомпонентной конденсации с учетом двух стадий.

Для того чтобы избежать реакции имидазотриазинов без фенильных заместителей у мостиковых атомов углерода с альдегидами по аминогруппе (см. раздел **3.1**) бензилиденпроизводные **435-458** синтезировали нагреванием гидробромидов **282-284** с ароматическими альдегидами в уксусной кислоте с 2 эквивалентами ацетата натрия при 50-70 °С (рис. 6).



$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$  (**282**),  $\text{Et}$  (**283**),  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$  (**284**),  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{Hal}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OMe}$

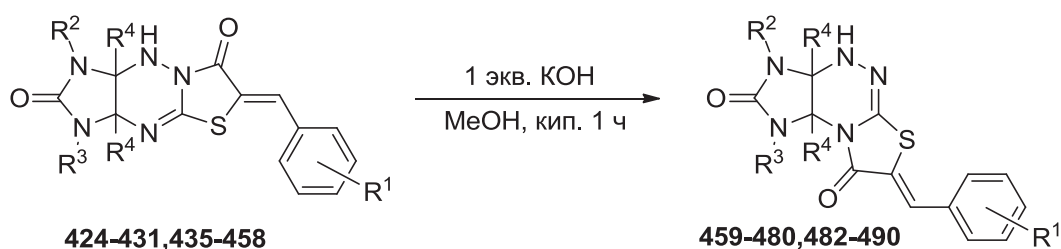


$\text{R}_n = \text{H}$  (**435**, выход 65%; **443**, 78%; **451**, 41%), 2-F (**436**, 71%; **444**, 78%; **452**, 88%), 4-F (**437**, 72%; **445**, 81%; **453**, 52%), 4-Br (**438**, 45%; **446**, 58%; **454**, 46%), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**439**, 65%; **447**, 53%; **455**, 44%), 3-NO<sub>2</sub> (**440**, 73%; **448**, 58%; **456**, 54%), 4-NO<sub>2</sub> (**441**, 66%; **449**, 89%; **457**, 89%), 4-OMe (**442**, 54%; **450**, 73%; **458**, 70%)

**Рис. 6.** Структура и выходы арилметилендимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазинов **435-458**

### 3.6 Перегруппировка арилметиленпроизводных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазина

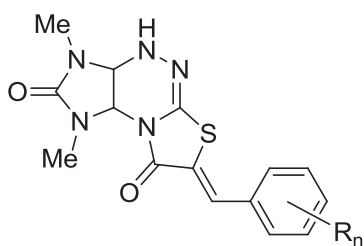
С целью получения новых замещенных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазинов с ангулярным расположением тиазолидинового цикла была изучена перегруппировка тиазолотриазинового фрагмента арилметиленпроизводных **424-458**. Исследование способности синтезированных соединений к КОН-индуцируемой скелетной перегруппировке показало, что не только незамещенные по мостиковым атомам углерода бензиленпроизводные **435-456**, **458** подвергаются перегруппировке в изомеры **459-480**, **482** но и их 3а,9а-дифенилзамещенные аналоги **424-431** перегруппировываются в изомерные структуры **483-490** при использовании эквивалентного количества гидроксида калия (рис. 7).



В большинстве случаев реакция протекала с высокими выходами 73-98%. Соединение **457**, содержащее фенильную группу у атома азота N(3) и нитро-группу в *para*-положении ароматического фрагмента, не подвергалось перегруппировке в изомер **481** как при увеличении количества КОН до 2 эквивалентов и времени проведения реакции до 2 суток, так и при использовании других оснований (NaOH, DABCO, Bu<sup>t</sup>OK).

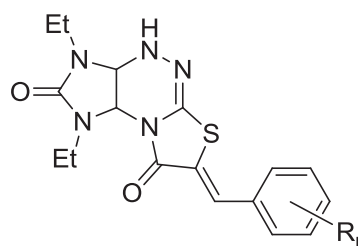


Некоторые изомерные пары дифенилзамещенных имидазотиазолотриазинов, а именно **425** и **484**, **426** и **485**, **431** и **490**, в растворе находились в равновесии, что затрудняло выделение продуктов перегруппировки в индивидуальном состоянии. Соединение **490** удалось выделить кристаллизацией из MeOH с небольшим выходом (см. рис. 7).



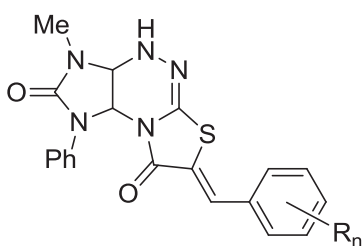
**459-466**

$R_n = \text{H}$  (**459**, выход 87%), 2-F (**460**, 96%), 4-F (**461**, 94%), 4-Br (**462**, 97%), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**463**, 82%), 3-NO<sub>2</sub> (**464**, 91%), 4-NO<sub>2</sub> (**465**, 96%), 4-OMe (**466**, 95%)



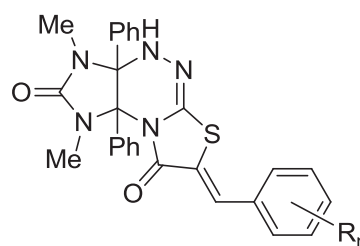
**467-474**

$R_n = \text{H}$  (**467**, 94%), 2-F (**468**, 92%), 4-F (**469**, 89%), 4-Br (**470**, 96%), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**471**, 96%), 3-NO<sub>2</sub> (**472**, 82%), 4-NO<sub>2</sub> (**473**, 98%), 4-OMe (**474**, 94%)



**475-482**

$R_n = \text{H}$  (**475**, выход 84%), 2-F (**476**, 88%), 4-F (**477**, 73%), 4-Br (**478**, 91%), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**479**, 91%), 3-NO<sub>2</sub> (**480**, 84%), 4-NO<sub>2</sub> (**481**, 0%), 4-OMe (**482**, 82%)

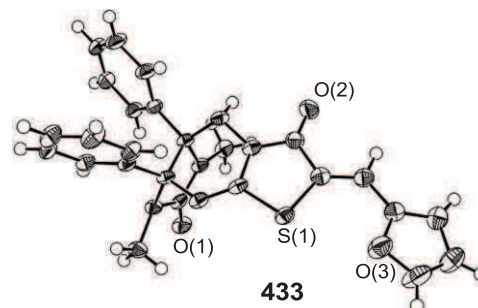


**483-490**

$R_n = \text{H}$  (**483**, 80%), 2-F (**484**)<sup>a</sup>, 4-F (**485**)<sup>a</sup>, 4-Br (**486**, 84%), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**487**, 89%), 3-NO<sub>2</sub> (**488**, 94%), 4-NO<sub>2</sub> (**489**, 86%), 4-OMe (**490**, 7%)<sup>a</sup>

**Рис. 7.** Структура и выходы арилметилиденимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазинов **459-490**.  
<sup>a</sup>Между образовавшимся продуктом и исходным соединением устанавливалось равновесие

Структуры арилметилиденпроизводных **424-480**, **482-490** доказаны методами ИК, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. В <sup>1</sup>H ЯМР спектрах сигналы метиновых протонов (=CH) наблюдаются в слабом поле при 7.6–8.2 м.д. за счет дезэкранирующего влияния карбонильной группы тиазолидинонового цикла, что свидетельствует о высокой диастереоселективности реакции с образованием *Z*-изомеров. Конфигурация двойной связи подтверждена также рентгеноструктурным исследованием соединений **424** и **433**.



В <sup>1</sup>H ЯМР спектрах продуктов перегруппировки наблюдаются изменения в химических сдвигах сигналов протонов C(3a)H и N(9)H (C(9a)H и N(4)H в изомерной структуре), аналогичные таковым для рассмотренных выше (см. рис. 5) оксиндолилиденпроизводных.

Таким образом, в результате систематического исследования конденсации имидазотиазоло[3,2-*b*]триазинов с карбонильными соединениями (*орто*-хинонами, изатинами и ароматическими альдегидами) обнаружена скелетная амидиновая перегруппировка в изомерные производные имидазотиазоло[2,3-*c*]триазинов в условиях кислотного и основного катализа; синтезированы библиотеки оксиндолилиден- и арилметиленденимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]- и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазинов; выявлено влияние заместителей в молекуле имидазотиазолотриазина на способность подвергаться скелетной перегруппировке.

### 3.7 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения оксиндолилиден- и арилметиленпроизводных имидазотиазолотриазинов

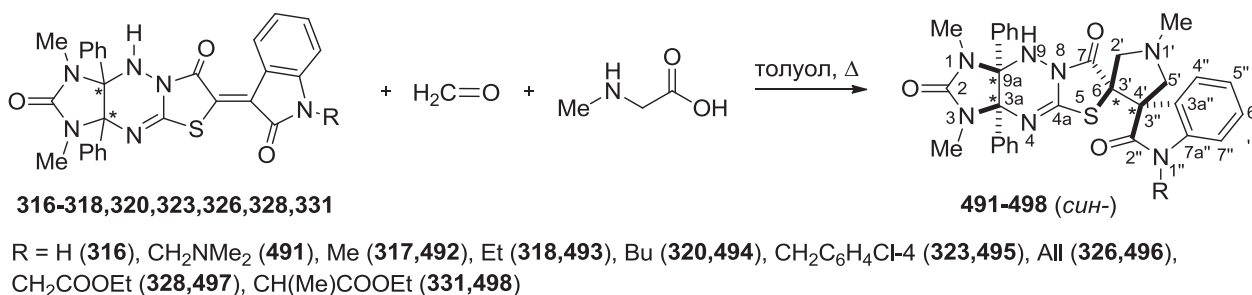
Синтезированные илиденпроизводные имидазотиазолотриазина представляют собой диполярофилы с активированной двойной связью, которые могут вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием новых полиядерных производных спиропирролидиноксиндола. С целью синтеза производных 3,3'-спиропирролидиноксиндола исследована реакция оксиндолилиденпроизводных имидазотиазолотриазина с простейшим азометинилидом, термически генерированным *in situ* из саркозина и формальдегида.



Диполярофилы **316-318**, **320**, **323**, **326**, **328**, **331**, **338**, **352** при нагревании вступали в реакцию с параформом и саркозином, взятыми в избытке, в течение 1-14 часов с образованием целевых диспиросоединений **491-500** (схемы 11, 12).

Циклоприсоединение к 3а,9а-дифенилзамещенным соединениям **316-318**, **320**, **323**, **326**, **328**, **331** проводили при кипячении в толуоле до обесцвечивания реакционной смеси в течение 1-10 часов с использованием четырех эквивалентов саркозина и параформа. Дифенилпроизводные **491-498** получены с выходами 52-74% в диастеремерно чистом виде.

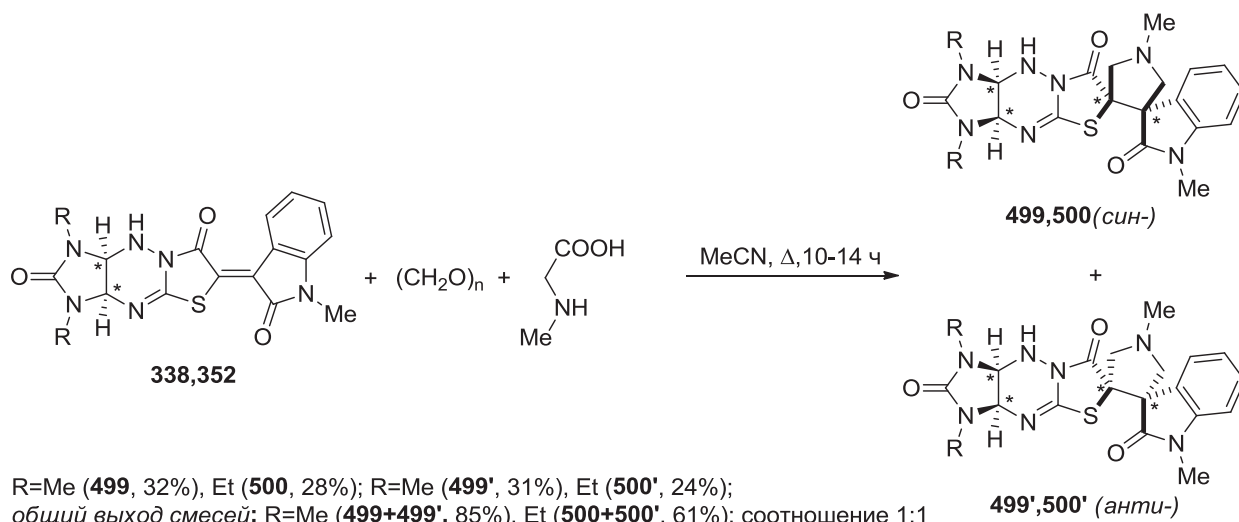
Схема 11



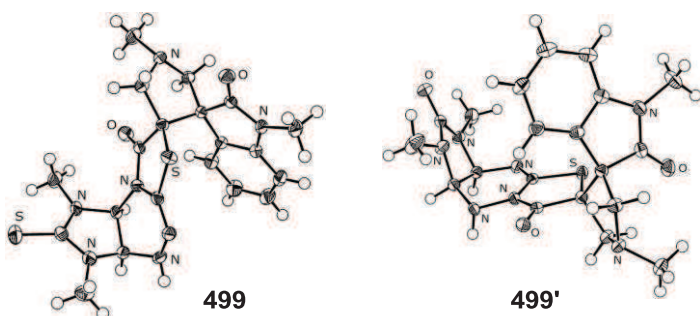
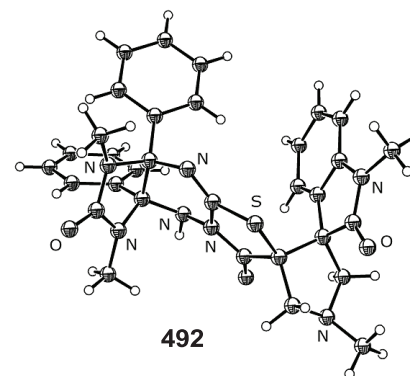
Реакцию производных **338**, **352** осуществляли при кипячении в ацетонитриле в течение 10-14 часов с использованием двукратного избытка саркозина и параформа.

Циклоприсоединение протекало неселективно с образованием двух диастереомеров приблизительно в равных количествах с общими выходами смесей диастереомеров **499+499'** и **500+500'** 85 и 61% соответственно (схема 12).

Схема 12



Предполагая, что в процессе реакции не происходит *Z,E*-изомеризации двойной связи оксиндолилиденпроизводных, и учитывая возможность подхода азометинилада как с *син*-стороны от имидазолидинового цикла, так и с *анти*-стороны (со стороны фенильных заместителей) плоскости двойной связи диполярофила, продукты циклоприсоединения могут быть получены в виде двух диастереомеров – продуктов *син*- и *анти*-присоединения. В спектрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР 3а,9а-дифенилзамещенных продуктов **491-498** не наблюдалось удвоения сигналов. Stereoхимия полученных диастереомеров определена методом РСА на примере соединения **492**. Азометинилад присоединялся к диполярофилам со стороны, противоположной той, в которую направлены фенильные заместители, то есть с *син*-стороны от имидазолидинового цикла.

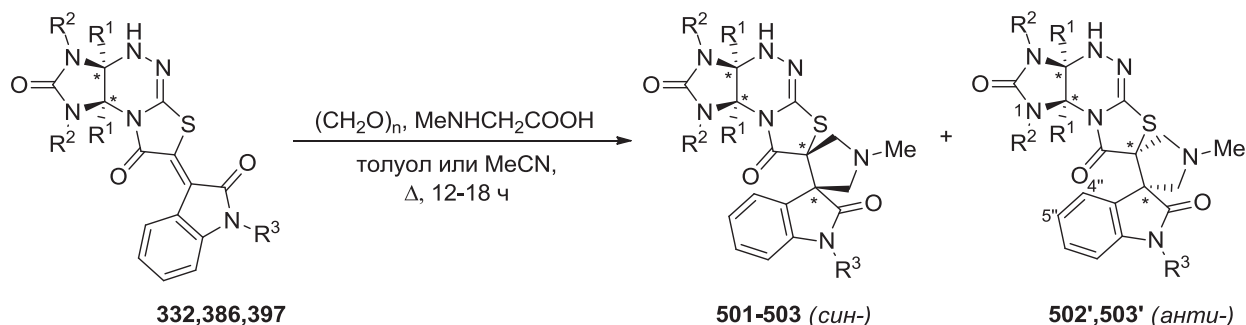


Строение не содержащих фенильных заместителей продуктов *син*- (**499**, **500**) и *анти*-присоединения (**499'**, **500'**) подтверждено данными рентгеноструктурного исследования.

Изомерные производные имидазотиазоло[2,3-*c*]триазина **332**, **386**, **397** вступали в циклоприсоединение с азометиниладом, генерируемым из параформа и саркозина, в аналогичных условиях, но продукты реакции **501-503** образовывались с несколько

меньшим общим выходом и преобладанием продуктов *син*-присоединения, которые были выделены дробной кристаллизацией. Полученные в результате подхода азометинилида с *анти*-стороны минорные диастереомеры **502'** и **503'** выделяли методом колоночной хроматографии (схема 13).

Схема 13

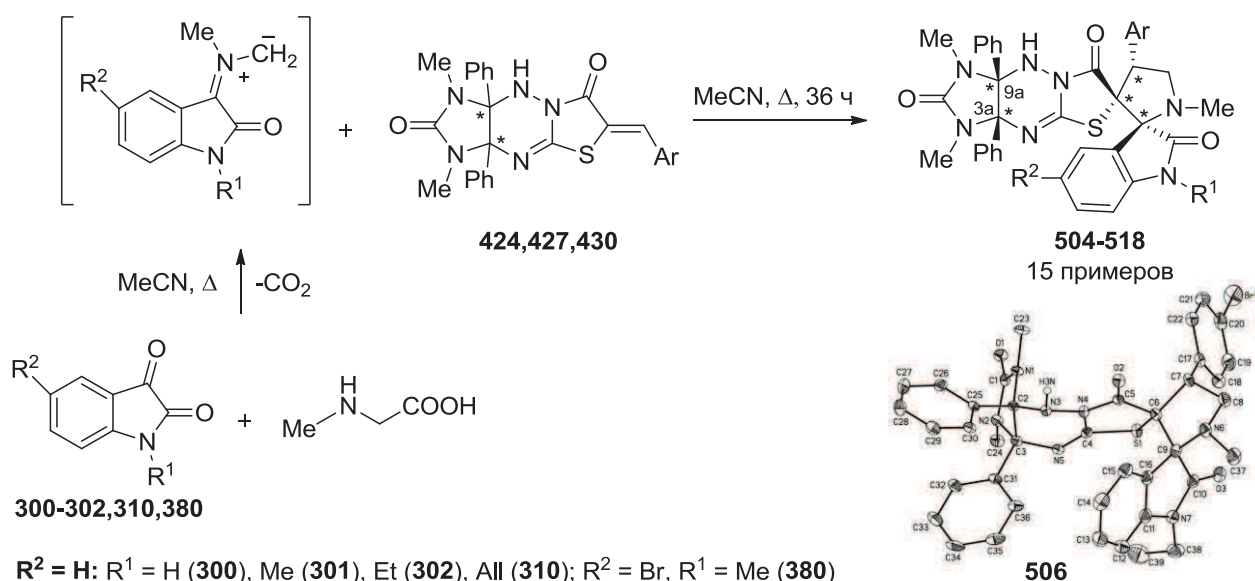


$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{All}$  (**332,501**);  $R^1 = \text{H}, R^3 = \text{Me}; R^2 = \text{Me}$  (**386,502,502'**);  $\text{Et}$  (**397,503,503'**);  
 выходы выделенных продуктов: 49% (**501**), 36% (**502**), 31% (**503**), 8% (**502'**), 5% (**503'**);  
 общий выход смесей: (**502+502'**) 51%, (**503+503'**) 43%

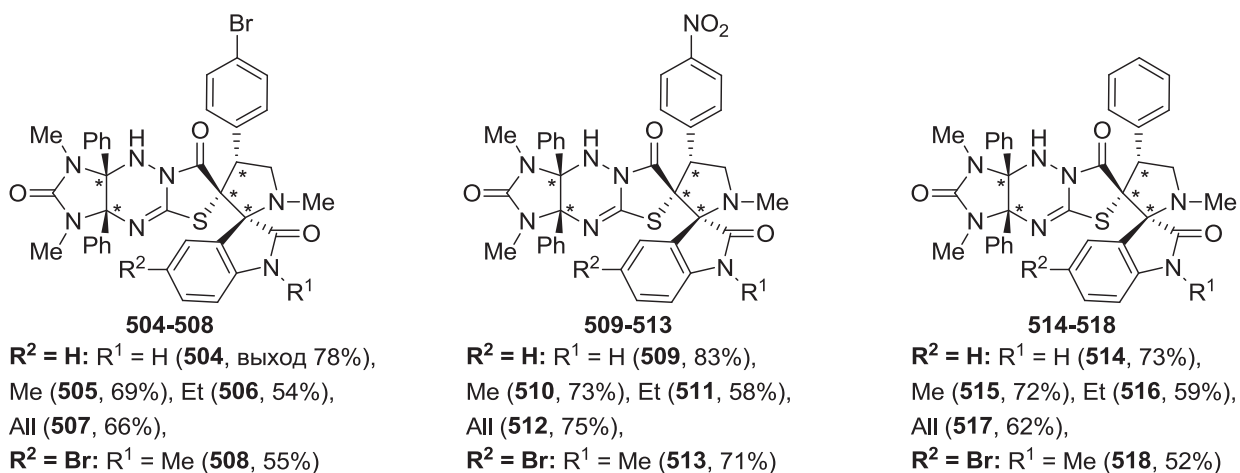
Отнесение сигналов *син*- и *анти*-диастереомеров проводили на основании данных двумерных ЯМР спектров NOESY. В спектрах *анти*-диастереомеров присутствовали кросс-пики протонов заместителя при атоме азота N(1) и протонов Н-4'', Н-5'' оксиндольного фрагмента.

С целью синтеза производных 2,3'-спиропирролидиноксиндола исследована реакция арилметиленпроизводных с азометинилидами, генерируемыми из саркозина и изатинив. Реакция 3а,9а-дифенилпроизводных **424, 427 и 430** с саркозином и изатинами **300-302, 310, 380** также протекала успешно при кипячении в ацетонитриле (схема 14). В результате получена серия диспирисочлененных продуктов циклоприсоединения **504-518** с выходами 52-83% (рис. 8).

Схема 14

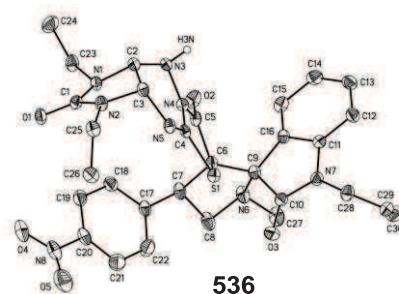


$R^2 = \text{H}; R^1 = \text{H}$  (**300**),  $\text{Me}$  (**301**),  $\text{Et}$  (**302**),  $\text{All}$  (**310**);  $R^2 = \text{Br}, R^1 = \text{Me}$  (**380**)

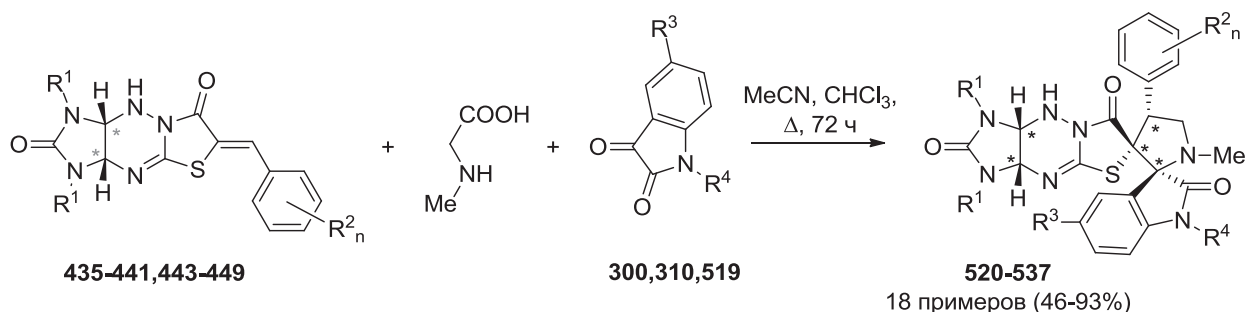


**Рис. 8.** Структура и выходы полигетероциклических соединений **504-518**

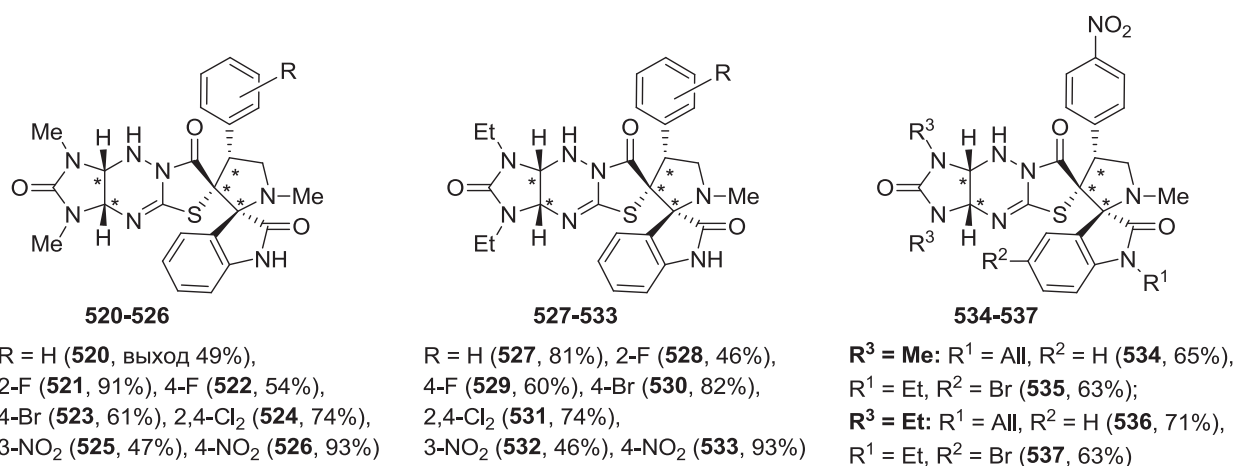
Незамещенные по атомам C(3a) и C(9a) бензилиденпроизводные **435-441**, **443-449** также успешно вступали в реакцию с полуторакратным избытком саркозина и изатина **300**, **310** и **519** с образованием диспиросочлененных полиядерных систем **520-537** (схема 15, рис. 9). Структуру синтезированных соединений, а также регио- и диастереоселективность циклоприсоединения доказывали методами ИК, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и РСА соединений **506**, **508**, **536**.



**Схема 15**

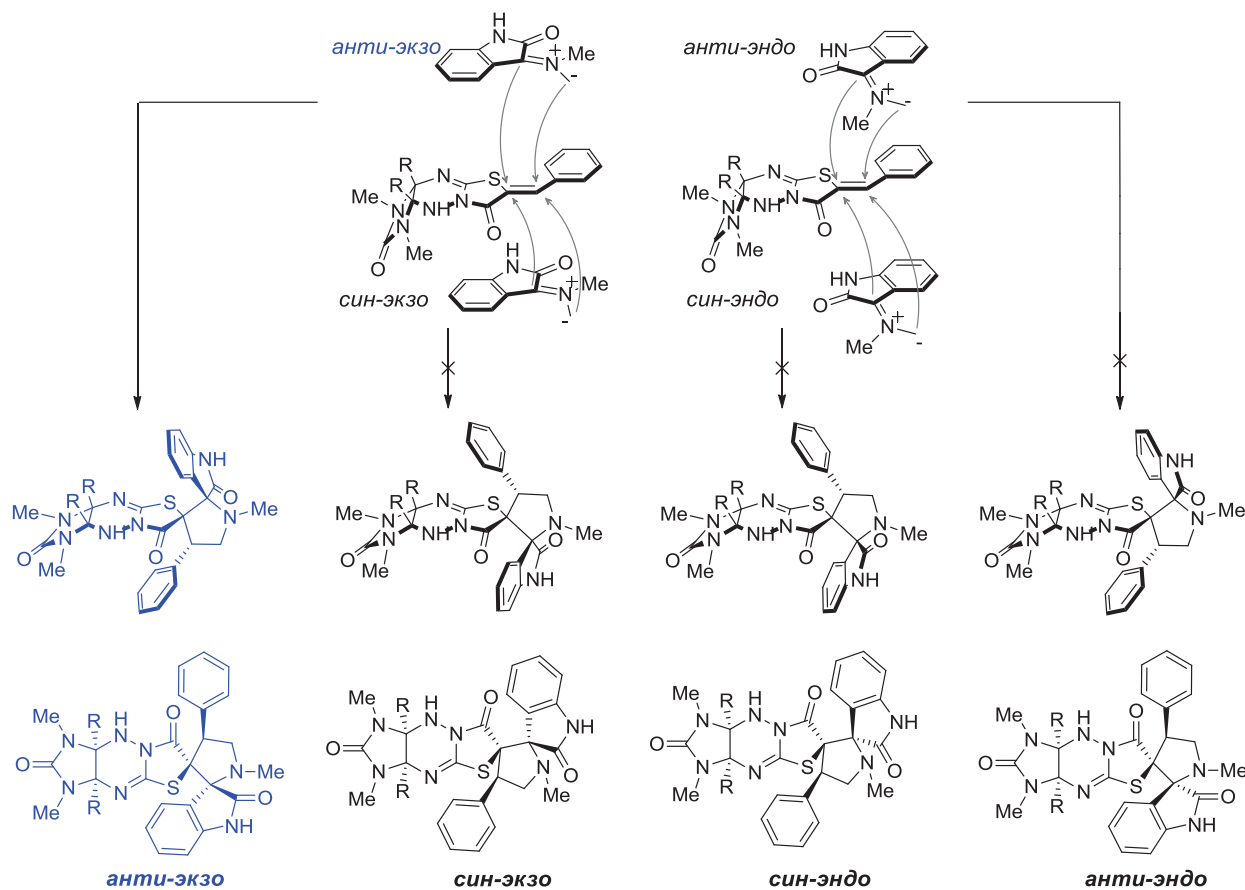


$R^1 = Me, Et$ ;  $R^2 = H, Hal, NO_2$ ;  $R^3 = H$ :  $R^4 = H$  (**300**),  $All$  (**310**);  $R^3 = Br, R^4 = Et$  (**519**)



**Рис. 9.** Структура и выходы полигетероциклических соединений **520-537**

На основании полученных данных можно сделать вывод, что, реакция протекала с образованием одного диастереомера, образующегося в результате *анти-экзо*-подхода азометинилида к диполярфилилу, независимо от наличия или отсутствия фенильных заместителей (рис. 10). Относительная конфигурация стереоцентров  $2'R^*$ ,  $3aS^*$ ,  $3'R^*$ ,  $4'R^*$ ,  $9aR^*$ .

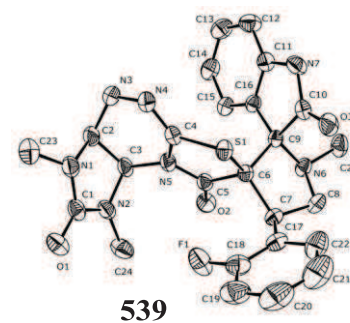


**Рис. 10.** Способы подхода азометинилида ( $R=H, Ph$ )

Только для 3-нитрофенилпроизводных **525**, **532** по данным ЯМР спектроскопии были получены смеси двух диастереомеров в соотношении 4.6 : 1 – 5.1 : 1 с общим выходом 81 и 55% соответственно. Основные диастереомеры **525**, **532** выделены дробной кристаллизацией из метанола (см. рис. 9). Минорный диастереомер **532'** выделен с выходом 3%. Его строение доказано ЯМР экспериментом NOESY, в котором наблюдались кросс-пики протонов бензольного кольца оксиндольного фрагмента и ароматического заместителя, что возможно только при расположении указанных фрагментов по одну сторону от пирролидинового цикла в результате циклоприсоединения через *эндо*-переходное состояние (см. рис. 10). Корреляция протонов группы  $N(3)Et$  и протонов 3-нитрофенильного заместителя в спектрах соединений **532** (*анти-экзо*) и **532'** (*анти-эндо*) свидетельствует об *анти*-подходе азометинилида к диполярфилилу и в том, и в другом случае.

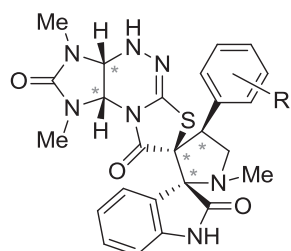
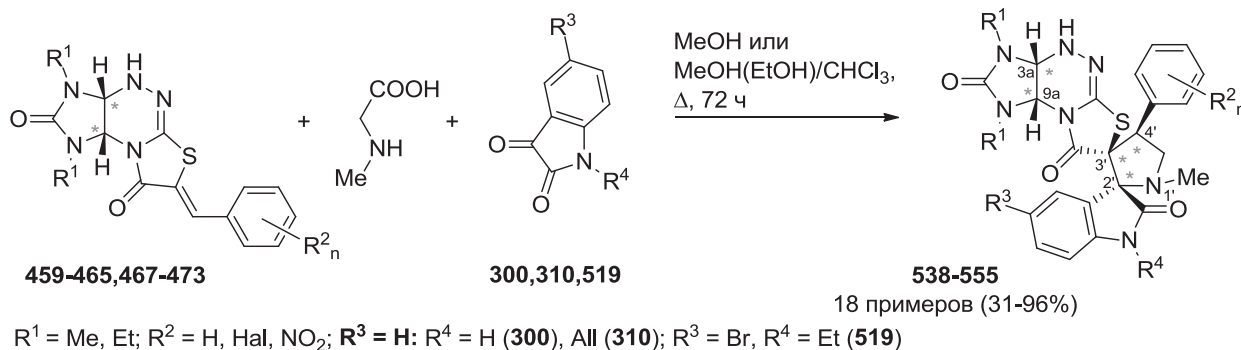


Изомерные арилметиленпроизводные имидазотиазоло[2,3-с]триазина **459-465, 467-473** вступали в циклоприсоединение с азометинидами, генерируемыми из саркозина и изатинов **300, 310** и **519** аналогичным образом с образованием продуктов *анти-экзо*-присоединения **538-555** (схема 16, рис. 11). 3-Нитрофенилпроизводные **543, 550** также образовывались в виде единственного *анти-экзо*-диастереомера.



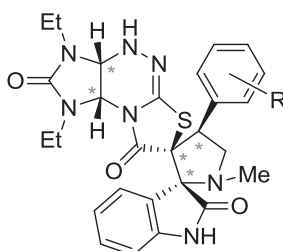
**539**

**Схема 16**



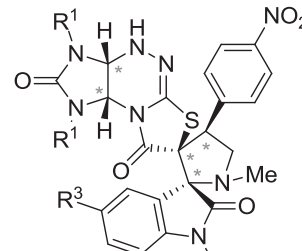
**538-544**

$R = \text{H}$  (**538**, выход 53%),  
 2-F (**539**, 78%), 4-F (**540**, 57%),  
 4-Br (**541**, 31%), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**542**, 96%),  
 3-NO<sub>2</sub> (**543**, 45%), 4-NO<sub>2</sub> (**544**, 94%)



**545-551**

$R = \text{H}$  (**545**, 69%), 2-F (**546**, 71%),  
 4-F (**547**, 91%), 4-Br (**548**, 55%),  
 2,4-Cl<sub>2</sub> (**549**, 79%),  
 3-NO<sub>2</sub> (**550**, 67%), 4-NO<sub>2</sub> (**551**, 70%)



**552-555**

$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{All}, R^3 = \text{H}$  (**552**, 77%),  
 $R^2 = \text{Et}, R^3 = \text{Br}$  (**553**, 63%);  
 $R^1 = \text{Et}; R^2 = \text{All}, R^3 = \text{H}$  (**554**, 69%),  
 $R^2 = \text{Et}, R^3 = \text{Br}$  (**555**, 62%)

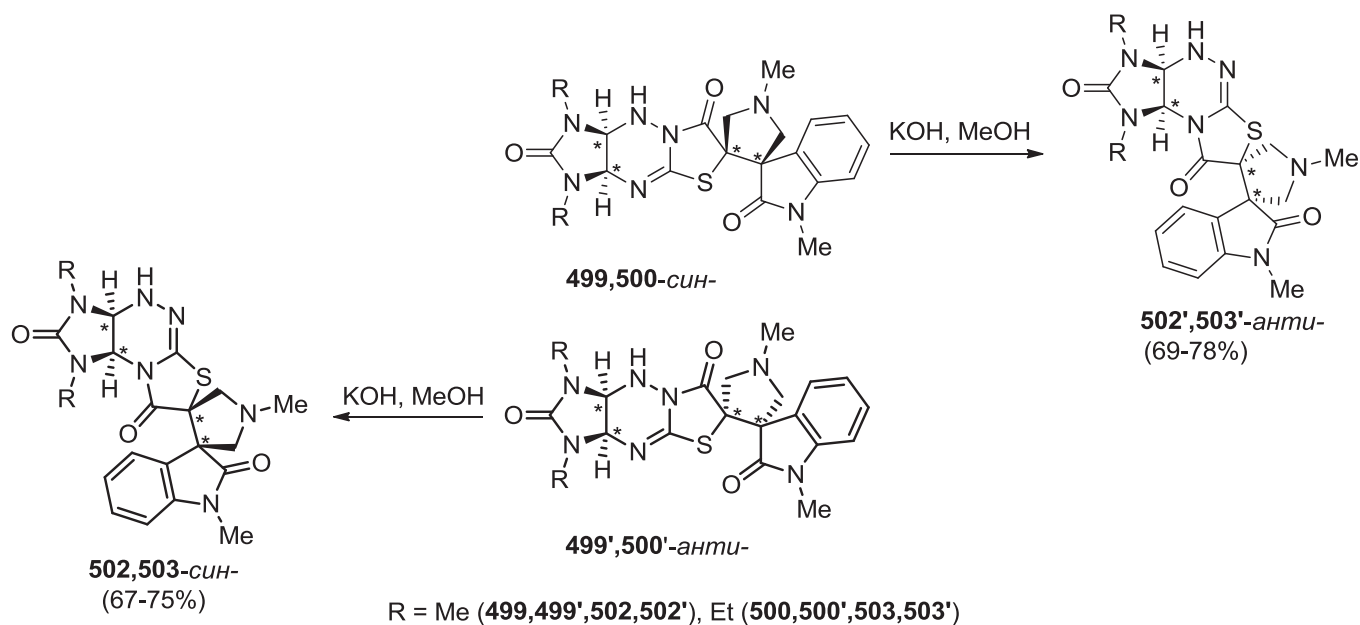
**Рис. 11.** Структура и выходы полигетероциклических соединений **538-555**

Строение диспиросоединений **538-555** подтверждено данными ИК, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и РСА соединений **539, 553**. Относительная конфигурация стереоцентров определена как 2'*R*\*, 3a*S*\*, 3'*R*\*, 4'*R*\*, 9a*R*\*

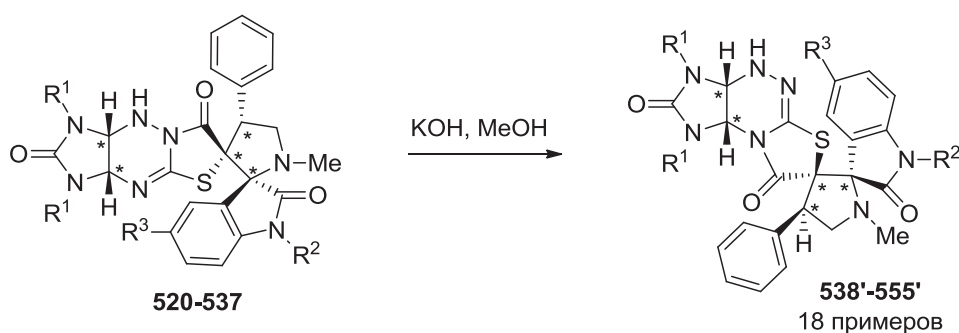
Таким образом, на основе высоко регио- и диастереоселективной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилов, генерируемых из саркозина и карбонильных соединений (формальдегида, производных изатина), к оксиндолиден- или бензилиденпроизводным имидазотиазолотриамина разработаны простые общие эффективные методы конструирования неизвестных ранее диспиросочлененных полигетероциклических соединений с четырьмя или пятью хиральными центрами, содержащих фрагменты 3,3'- и 2,3'-спиропирролидиноксиндола и имидазотиазолотриамина.

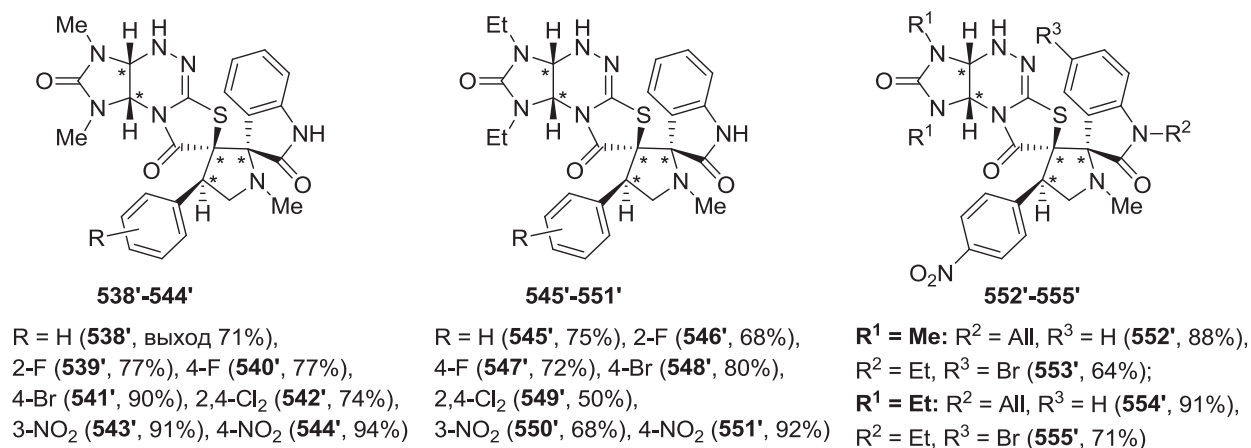
### 3.8 Перегруппировка диспиросочлененных полигетероциклических соединений, содержащих фрагменты имидазотиазоло[3,2-*b*]триазины и спиропирролидиноксиндола в изомерные производные имидазотиазоло[2,3-*c*]триазины

С целью расширения круга субстратов индуцируемой KOH перегруппировки исследована реакционная способность диспиросочлененных соединений, содержащих фрагменты имидазотиазоло[3,2-*b*]триазины и спиропирролидиноксиндола. Производные имидазотиазоло[3,2-*b*]триазины, спиросочлененные с 3,3'-спиропирролидиноксиндолом, являющиеся продуктами *син*-присоединения, **499**, **500** подвергались перегруппировке под действием KOH с образованием региоизомерных продуктов *анти*-присоединения **502'**, **503'**. Аналогичным образом были получены *син*-изомеры **502**, **503** из региоизомерных *анти*-продуктов **499'**, **500'**. Строение полученных соединений **502**, **503**, **502'**, **503'** было уже доказано, и идентификация продуктов реакции не вызвала затруднений.



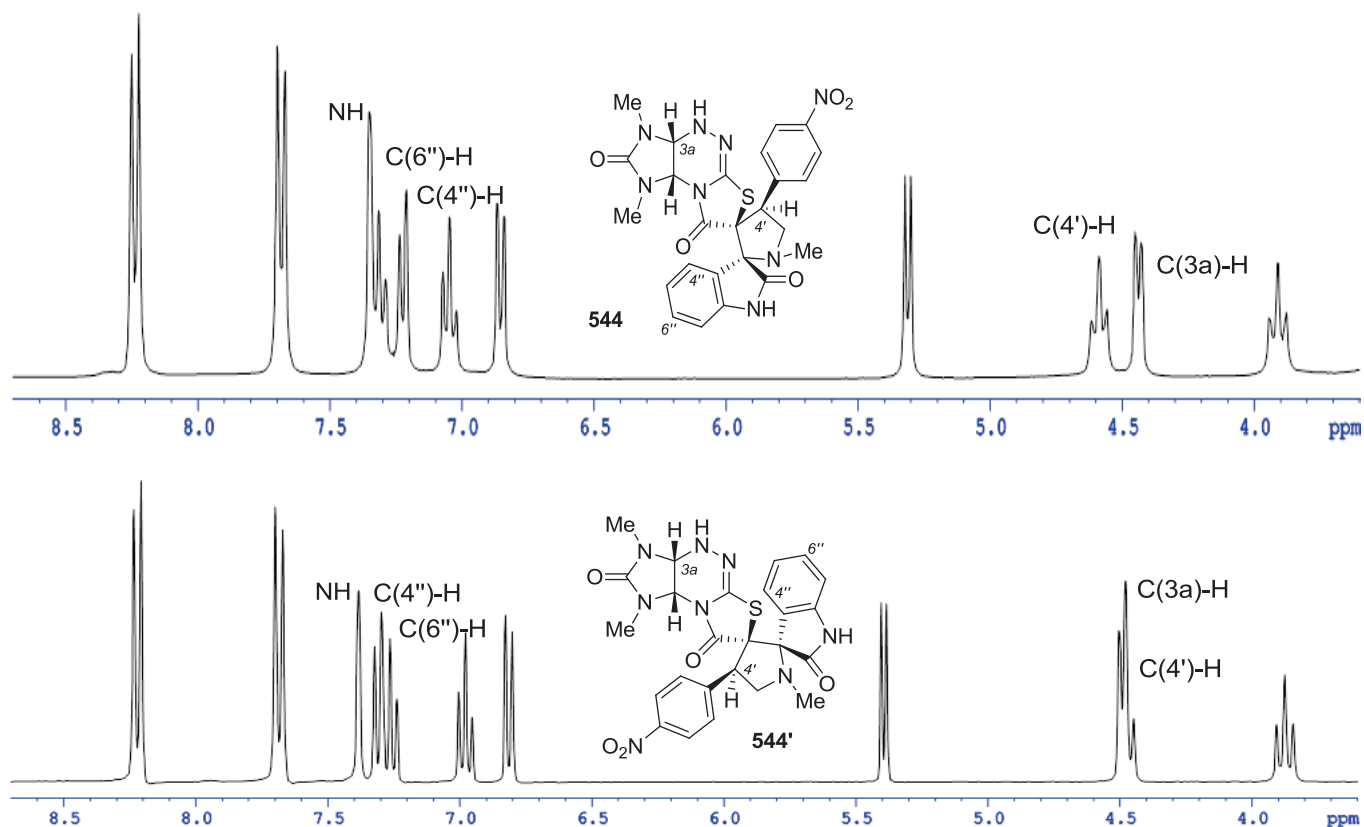
Перегруппировка имидазотиазоло[3,2-*b*]триазинов **520-537**, спиросочлененных с 2,3'-спиропирролидиноксиндольным фрагментом, также успешно протекала под действием KOH в метаноле, приводя с высокими выходами к диастереомерно чистым продуктам **538'-555'**, которые отличались от полученных нами ранее продуктов *анти*-экзоциклоприсоединения **538-555** ( $2'R^*$ ,  $3aS^*$ ,  $3'R^*$ ,  $4'R^*$ ,  $9aR^*$ ) как температурами плавления, так и спектральными характеристиками (рис. 12).





**Рис. 12.** Структура и выходы полигетероциклических соединений **538'-555'**

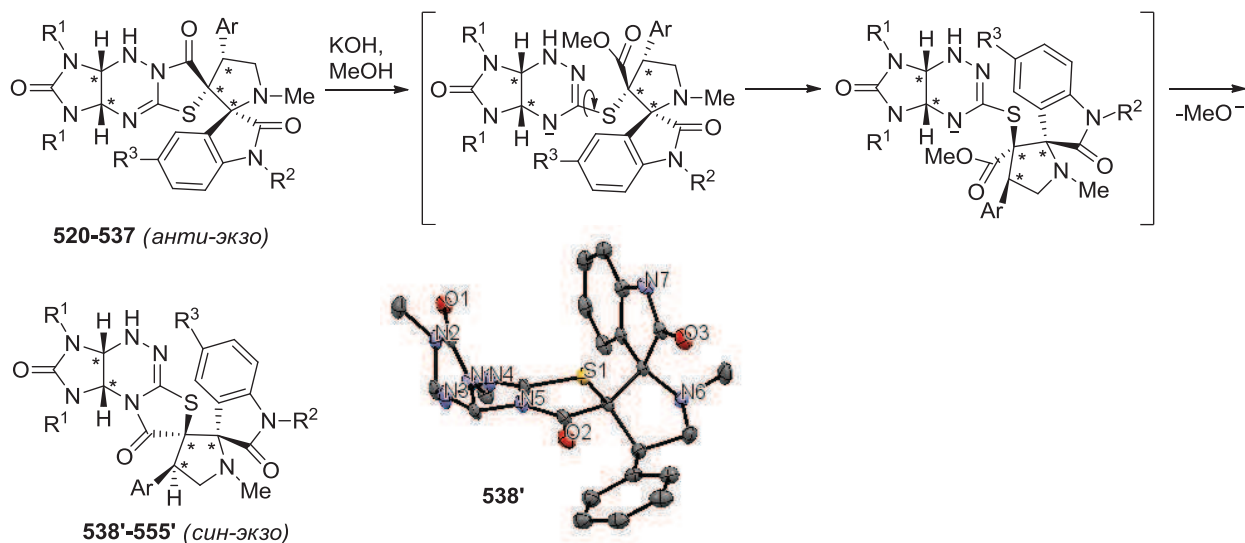
В спектрах <sup>1</sup>H ЯМР диастереомеров **544** и **544'** наиболее заметно отличались химические сдвиги протона Н-4' пирролидинового цикла относительно сигнала протона С(3а)Н в области 4.4-4.7 м.д. Некоторые отличия наблюдались также в положении сигналов протонов индольного фрагмента Н-4'' и Н-6'' относительно синглета протона NH-группы в области 7.2-7.4 м.д. (рис. 13).



**Рис. 13.** Фрагменты <sup>1</sup>H ЯМР спектров соединений **544**, **544'** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> в области 3.6–8.7 м.д.

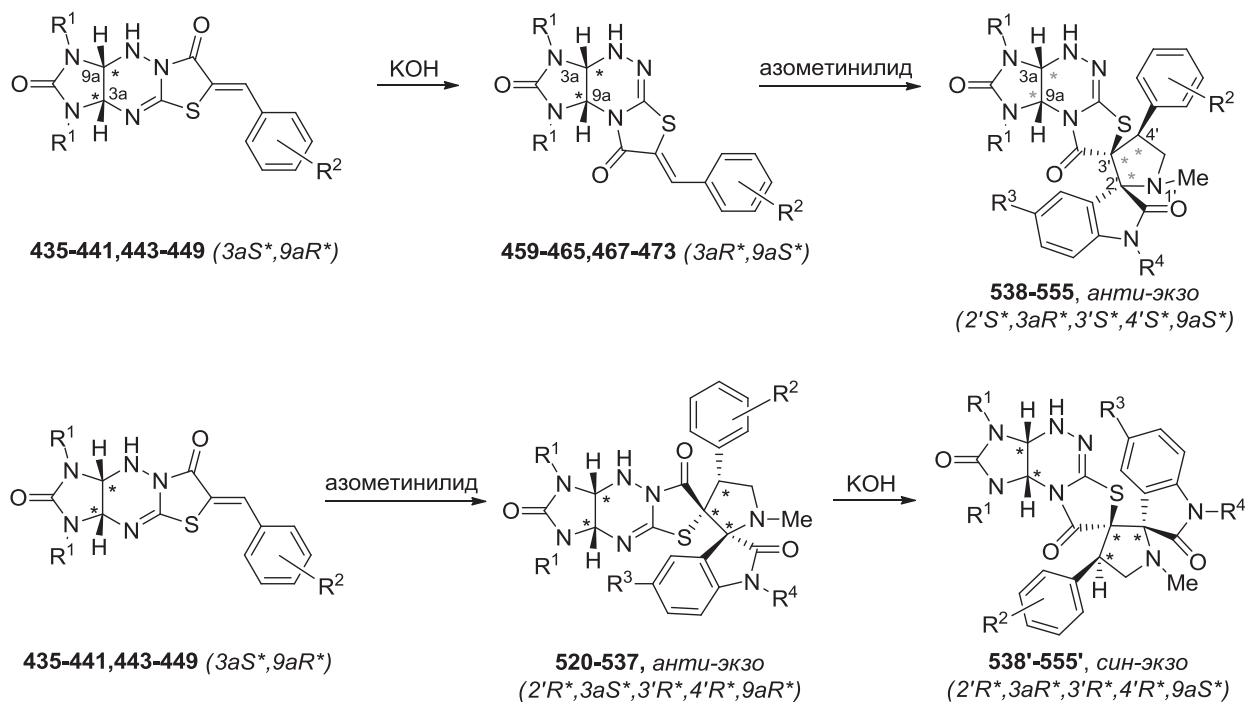
Исходя из результатов перегруппировки диспиросочлененных соединений **499**, **500**, **499'**, **500'**, содержащих фрагменты имидазотиазоло[3,2-*b*]триазина и 3,3'-спиропирролидиноксиндола, и вероятного пути протекания перегруппировки с разрывом

связи C(7)-N(8) и рециклизацией тиазолидинового кольца по атому азота N(4) мы предположили, что полученные диастереомеры **538'-555'** являются продуктами формального *син-экзо*-присоединения.



Исследование методом РСА соединения **538'** однозначно подтвердило его структуру и относительную конфигурацию стереоцентров  $2'R^*$ ,  $3aR^*$ ,  $3'R^*$ ,  $4'R^*$ ,  $9aS^*$ .

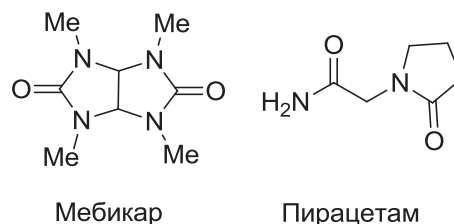
Таким образом, проведение двух стадий перегруппировки и циклоприсоединения в разной последовательности дает возможность направленно получать из одних и тех же исходных соединений **435-441**, **443-449** два разных диастереомера диспиро(имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индол) **538-555** или **538'-555'**.



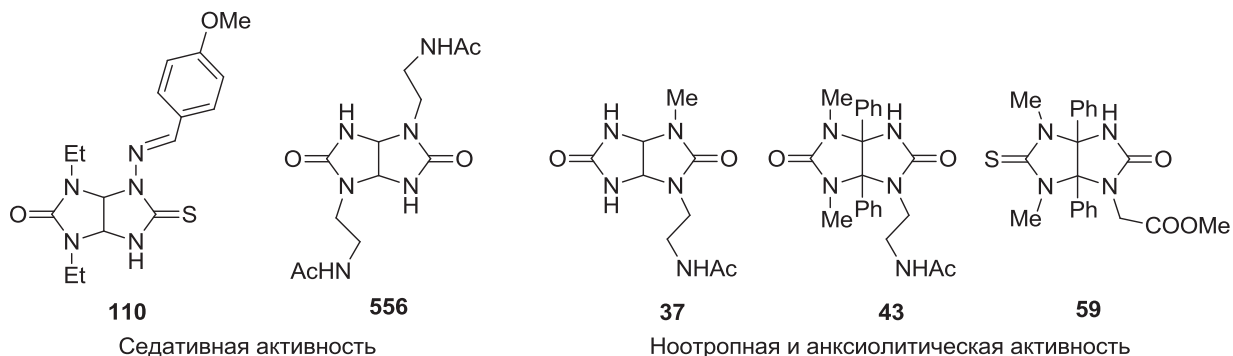
#### 4 Исследование биологической активности синтезированных соединений

Разработанные методы синтеза позволили нам получить сфокусированные библиотеки би- и полигетероциклических соединений – структурных аналогов нейротропных препаратов мебикара и пирацетама, фунгицидного средства фенамидона, противораковых и антипролиферативных алкалоидов агеластатинового и спирооксиндольного рядов, которые были направлены на исследование биологической активности.

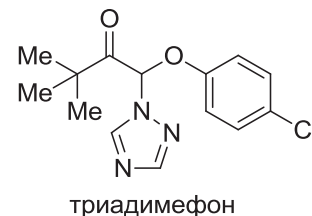
Нейротропную активность и острую токсичность соединений **9**, **33**, **37**, **43**, **47**, **49**, **56**, **59**, **110**, **130**, **135**, **556** изучали в Лаборатории биологически активных соединений Института технической химии УрО РАН на белых мышах. В качестве препаратов сравнения использовали транквилизатор мебикар и ноотропное средство пирацетам.



Все исследованные соединения оказались малотоксичными, так как введение доз 500 и 1000 мг/кг не вызывало гибели животных. Соединения **110** и **556** обладали выраженным седативным действием. Ацетиламиноэтилпроизводные **37** и **43** проявили анксиолитическую активность, превосходящую активность мебикара. Гликольурил **37** оказывал также выраженное ноотропное действие, превосходящее действие пирацетама. При изучении нейропротекторной активности тиогликольурил **59** проявил анксиолитическое действие на фоне гипоксического стресса.

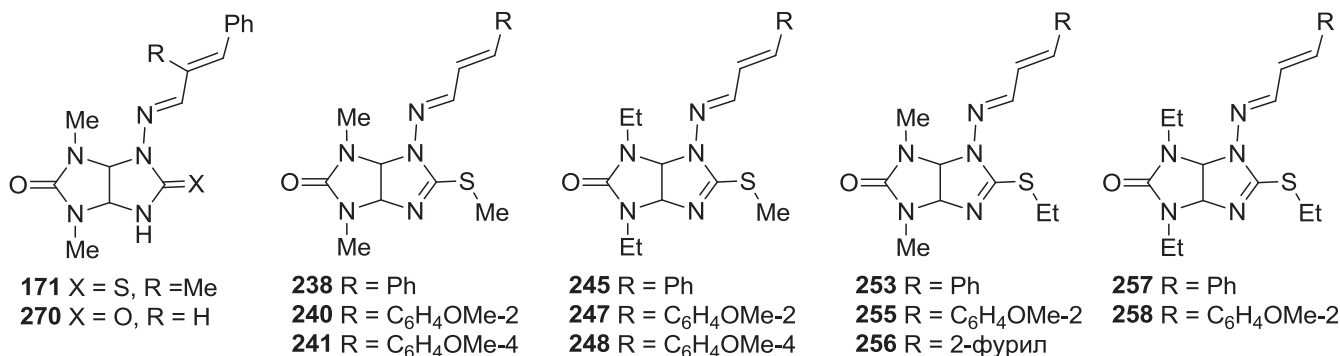


Фунгицидную активность *in vitro* испытывали в РХТУ им. Д.И. Менделеева в сравнении с эталоном – фунгицидом триадимефоном – на шести видах грибов-фитопатогенов разных таксономических классов: *Venturia inaequalis* (V.i.) – возбудитель парши яблонь, *Rhizoctonia solani* (R.s.) – возбудитель ризоктониоза, *Fusarium oxysporum* (F.o.), *Fusarium moniliforme* (F.m.) – возбудители фузариозов, *Bipolaris sorokiniana* (B.s.) – возбудитель корневых гнилей, *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.) – возбудитель белых гнилей.



Наибольшую фунгицидную активность, превосходящую активность триадимефона (52-76% подавления роста мицелия), в отношении *B. sorokiniana*, *R. solani*, *F. oxysporum* и *F.*

*moniliforme* проявили S-алкилпроизводные (фенилаллилиденамино)тиогликольурилов **238**, **240**, **241**, **245**, **247**, **248**, **253**, **257** (61-80% подавления роста мицелия). Гликольурил **270** и тиогликольурил **171** подавляли рост мицелия *R. solani* на 92 и 82% соответственно.



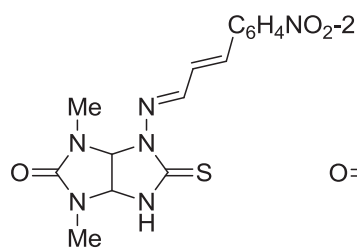
Соединение	МИК С.а. (мг · мл <sup>-1</sup> )	CC <sub>50</sub> (мг · мл <sup>-1</sup> )	HC <sub>10</sub> (мг · мл <sup>-1</sup> )	HC <sub>50</sub> (мг · мл <sup>-1</sup> )
<b>253</b>	8	>32	>32	>32
<b>257</b>	32	12	>32	>32

Ряд S-алкилпроизводных исследовали в Университете Квинсленда (Австралия) на фунгицидную активность в отношении грибов *Candida albicans* (C. A.) и *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* в дозе 32 мг · мл<sup>-1</sup>. Этилтиопроизводные **253**, **255**, **256**, **257** ингибировали рост мицелия *Candida albicans* на 98.5-99.4% и были выбраны для дальнейших исследований. Для двух соединений **253** и **257** к настоящему времени определены минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и два показателя токсичности для человека: 50% цитотоксичность в отношении нормальных человеческих клеток почечного эпителия НЕК293 (CC<sub>50</sub>), а также 10 и 50% гемолитическая активность (HC<sub>10</sub> и HC<sub>50</sub>). Соединение **257** проявило цитотоксичность в концентрации 12 мг · мл<sup>-1</sup>, более низкой, чем минимальная ингибирующая концентрация, тогда как соединение **253** оказалось нетоксичным в исследуемых дозах и оценено как перспективное для дальнейшего изучения.

Антипролиферативную активность синтезированных соединений изучали в Институте физиологически активных веществ РАН на 4 линиях раковых клеток рабдомиосаркомы (RD), карциномы легкого (A-549), карциномы кишечника (HCT116) и рака груди (MCF7) в МТТ-тесте. Наиболее активные соединения изучены также на нормальных человеческих клетках (НЕК293). Камптотецин, доксорубицин и даунорубицин использовали в качестве стандартов.

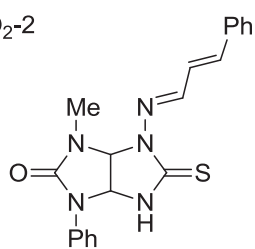
Обнаружено, что среди N-(арилметиленамино)- и N-(3-фенилаллилиден)аминотиогликольурилов значительное число структур проявляют антипролиферативную активность в отношении указанных линий клеток (ИК<sub>50</sub> < 50 мкМ). Наибольшей активностью, превышающей активность препаратов сравнения, обладали соединения **168**, **173**, **175**, **176**, **178**, **182**, **247**, **276**. Оксиндолилиден- и бензилиденпроизводные имидазотиазолотриазиннов **354**, **397**, **439**, **462**, **470** ингибировали рост клеток RD, A549 и HCT116, но оказались неактивны в отношении линии MCF7.





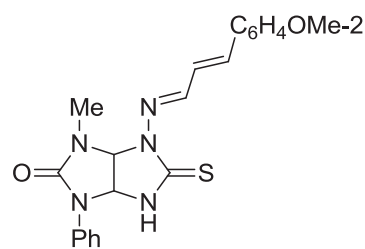
**168**

IK<sub>50</sub> A549 = 2.72 μM  
 IK<sub>50</sub> HCT116 = 3.76 μM  
 IK<sub>50</sub> MCF7 = 1.76 μM



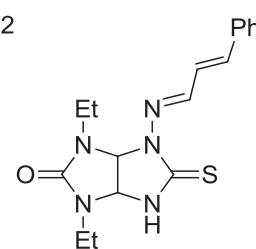
**173**

IK<sub>50</sub> RD = 1.69 μM



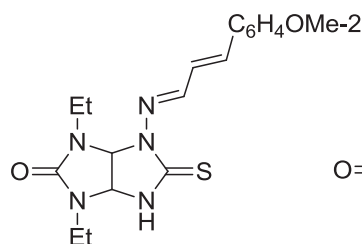
**175**

IK<sub>50</sub> RD = 0.02 μM  
 IK<sub>50</sub> HCT116 = 0.012 μM  
 IK<sub>50</sub> MCF7 = 0.26 μM



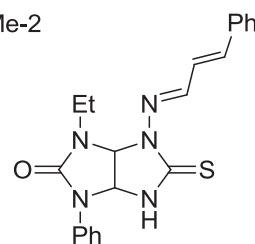
**176**

IK<sub>50</sub> RD = 2.25 μM,  
 IK<sub>50</sub> A549 = 6.53 μM  
 IK<sub>50</sub> HCT116 = 4.38 μM



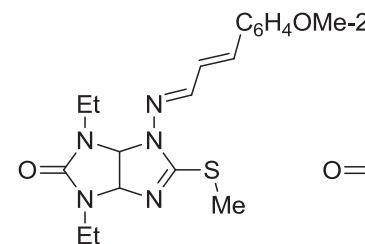
**178**

IK<sub>50</sub> RD = 0.25 μM,  
 IK<sub>50</sub> A549 = 0.61 μM



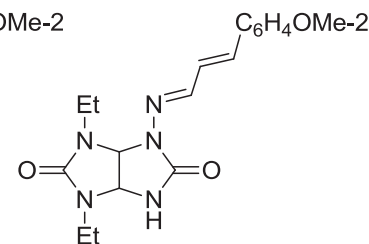
**182**

IK<sub>50</sub> RD = 0.47 μM  
 IK<sub>50</sub> HCT116 = 1.46 μM  
 IK<sub>50</sub> MCF7 = 2.25 μM



**247**

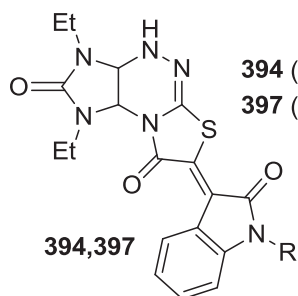
IK<sub>50</sub> HCT116 = 1.09 μM



**276**

IK<sub>50</sub> RD = 1.93 μM

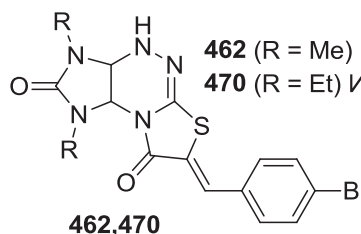
	IK <sub>50</sub> RD	A549	HCT116	MCF7
Даунорубин	2.45	0.51	0.21	1.44
Доксорубин	0.53	0.53	0.19	0.56
Камптотецин	4.49	8.87	12.34	13.62



**394** (R = Pr<sup>i</sup>)

**397** (R = All) IK<sub>50</sub> RD = 2.49 μM,  
 IK<sub>50</sub> HCT116 = 10.36 μM

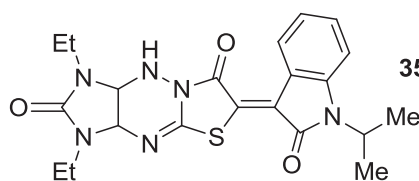
**394,397**



**462** (R = Me) IK<sub>50</sub> HCT116 = 2.50 μM

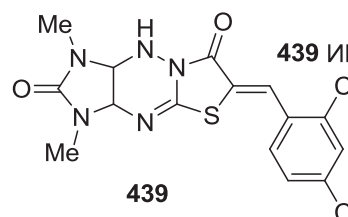
**470** (R = Et) IK<sub>50</sub> RD = 1.75 μM

**462,470**



**354**

**354** IK<sub>50</sub> RD = 2.20 μM  
 IK<sub>50</sub> A549 = 2.29 μM  
 IK<sub>50</sub> HCT116 = 0.47 μM  
 IK<sub>50</sub> MCF7 = 3.11 μM



**439**

**439** IK<sub>50</sub> RD = 7.87 μM

Наиболее активные тиогликольурилы **168**, **175**, **178** и оксиндолилиденпроизводное **354** были протестированы на клетках Jurkat (острая Т-клеточная лейкемия) в качестве агентов, вызывающих апоптоз, методом проточной цитометрии. После обработки в течение 24 часов тиогликольурилы **168** и **178** индуцировали апоптоз клеток Jurkat на уровне камптотецина. Токсичность соединений **175** и **354** оказалась несколько ниже.

Шестнадцать соединений – тиогликольурилы **168**, **175**, **176**, **178**, **182**, S-алкилпроизводные **247**, **257**, **263**, **264**, гликольурил **275**, оксиндолилиденпроизводные **354**,

394, 397 и арилметиленпроизводные 439, 462, 470 – проверены в Национальном институте рака США на 60 линиях опухолевых клеток в концентрации 10 мкМ. Соединения 168, 176, 178, 182, 247, 394, 397 и 470 исследованы также в 5 концентрациях, после чего все образцы, за исключением тиогликольурилы 168, отобраны для дальнейших испытаний.

Таким образом, в результате исследования биологической активности синтезированных соединений обнаружены бициклические производные имидазолидин-2-она, проявляющие седативную, анксиолитическую и ноотропную активность *in vivo*, превышающую активность действующих препаратов мебикара и пирацетама; новые гетероциклические соединения, ингибирующие рост мицелия фитопатогенов, наносящих существенный ущерб сельскому хозяйству, и *Candida albicans*; би- и полициклические конденсированные производные имидазолидин-2-она, замедляющие пролиферацию и индуцирующие апоптоз клеток рабдомиосаркомы, меланомы, рака легких, кишечника и лейкемии.

## ВЫВОДЫ

Создано новое направление химии конденсированных производных имидазола: разработана общая стратегия формирования гетероаннелированных имидазолидинов различной степени сложности, которая открывает широкие возможности для конструирования различных би- и полициклических азот- и серосодержащих соединений, обладающих биологической активностью. В процессе исследования:

1. Разработана общая методология синтеза производных новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазина – на основе обнаруженной скелетной амидиновой перегруппировки тиазоло[3,2-*b*]триазинового фрагмента. Выявлены структурные факторы, влияющие на способность имидазотиазолотриазина к перегруппировке.
2. Предложены хемо-, регио- и диастереоселективные методы синтеза илиденпроизводных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]- и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазина, основанные на альдольно-кетоновой конденсации имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазинов с карбонильными соединениями и скелетной перегруппировке тиазолотриазинового фрагмента.
3. Разработаны эффективные методы направленного синтеза диастереомерно чистых полиядерных диспирочлененных гетероциклических структур с четырьмя или пятью хиральными центрами, базирующиеся на реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинида, генерированного *in situ* из саркозина и карбонильного соединения, к илиденпроизводным имидазотиазолотриазина и скелетной перегруппировке тиазолотриазинового фрагмента.
4. Предложена новая методология синтеза тиогликольурилов и их аналогов, включающая тандемные реакции замещения и сужения триазинового цикла пергидроимидазо[4,5-*e*]-

1,2,4-триазина под действием ароматических, гетероароматических альдегидов, производных фенилакролеина, муравьиной или азотистой кислоты.

5. Синтезированы сфокусированные библиотеки производных гекса- и тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазола, пергидроимидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазина, имидазо[4,5-*e*]-тиазоло[3,2-*b*]- и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазина, 2,3'- и 3,3'-спирооксиндоллов, характеризующиеся большим молекулярно-структурным разнообразием.
6. Выявлен новый класс антипролиферативных соединений – замещенные *N*-аминотиогликольурилы.
7. Показано, что среди алкилсульфанилпроизводных *N*-аминотиогликольурилов значительное число соединений обладают противогрибковой активностью в отношении фитопатогенов, наносящих существенный вред сельскому хозяйству.

### **Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:**

#### *Обзоры:*

1. Газиева Г.А., Кравченко А.Н. Тиосемикарбазиды в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклических соединений // Успехи химии. – 2012. – № 6. – С. 494-523.
2. Газиева Г.А., Измestьев А.Н. Оксоиндолинилиденпроизводные тиазолидин-4-онов: методы синтеза и биологическая активность // ХГС. – 2014. – № 11. – С. 1649- 1662.
3. Газиева Г.А., Карпова Т.Б., Нечаева Т.В., Кравченко А.Н. Реакции сужения цикла производных 1,2,4-триазина в синтезе имидазолов // Изв. АН. Сер. хим. – 2016. – № 9. – С. 2172-2182.
4. Кравченко А.Н., Баранов В.В., Газиева Г.А. Синтез гликольурилов и их гетероаналогов // Успехи химии. – 2018. – № 1. – С. 89-108.

#### *Статьи в рецензируемых журналах:*

5. Нелюбина Ю.В., Газиева Г.А., Баранов В.В., Беляков П.А., Чижов А.О., Лысенко К.А., Кравченко А.Н. Синтез, строение и распределение электронной плотности в кристалле 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – № 7. – С. 1315-1322.
6. Газиева Г.А., Нелюбина Ю.В., Кравченко А.Н., Сигачев А.С., Глухов И.В., Стручкова М.И., Лысенко К.А., Махова Н.Н.  $\alpha$ -Тиоуреидоалкилирование гетероаналогов мочевины // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – № 9. – С. 1884-1892.
7. Газиева Г.А., Ложкин П.В., Баранов В.В., Нелюбина Ю.В., Кравченко А.Н., Махова Н.Н. 4,5-Дигидроксиимидазолидин-2-оны в реакции  $\alpha$ -уреидоалкилирования *N*-(карбоксилалкил), *N*-(гидроксиалкил)- и *N*-(аминоалкил)мочевины. Сообщение 3.  $\alpha$ -Уреидоалкилирование *N*-[(2-диметиламино)этил]мочевины // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – № 12. – С. 2408-2412.
8. Vasilevskii S.V., Belyakov P.A., Gazieva G.A., Nelyubina Yu.V., Kolotyrkina N.G., Kravchenko A.N. Condensation of 5,7-dimethyl-4a,7a-diphenyl-3-

- thioxoperhydroimidazo[4,5-*e*]-1,2,4-triazin-6-one with halogenoacetic acids // *Mendeleev Commun.* – 2010. – Vol. 20. – N 1. – P. 47-49.
9. Газиева Г.А., Ложкин П.В., Баранов В.В., Кравченко А.Н., Махова Н.Н. 4,5-Дигидроксиимидазолидин-2-оны в реакции  $\alpha$ -уреидоалкилирования N-карбоксиалкил-, N-гидроксиалкил- и N-(аминоалкил)мочевин. Сообщение 4.  $\alpha$ -Уреидоалкилирование N-(2-ацетиламиноэтил)мочевин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2010. – № 3. – С. 628-632.
  10. Газиева Г.А., Баранов В.В., Кравченко А.Н. 4,5-Дигидроксиимидазолидин-2-оны в реакции  $\alpha$ -уреидоалкилирования N-карбоксиалкил-, N-гидроксиалкил- и N-аминоалкилмочевин. Сообщение 5. Синтез N-карбоксиалкил-1,5-дифенилгликольурилов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2010. – № 6. – С. 1267-1270.
  11. Gazieva G.A., Vasilevskii S.V., Belyakov P.A., Nelyubina Yu.V., Lubuzh 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. – Vol. 20. – N 5. – P. 285-287.
  12. Газиева Г.А., Стручкова М.И., Колотыркина Н.Г.  $\alpha$ -Тиоуреидоалкилирование 4-алкил- и 4-фенилтиосемикарбазидов // *ХГС.* – 2011. – № 2. – С. 266-270.
  13. Баранов В.В., Газиева Г.А., Нелюбина Ю.В., Кравченко А.Н., Махова Н.Н.  $\alpha$ -Тиоуреидоалкилирование функционально замещенных мочеви́н: I. Тандемные реакции бициклообразования и этерификации при  $\alpha$ -тиоуреидоалкилировании N-(карбоксиалкил)мочевин 1,3-диалкил-4,5-дигидрокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тионами в спиртах // *ЖОрХ.* – 2011. – Т. 47. – № 10. – С. 1535-1542.
  14. Газиева Г.А., Баранов В.В., Кравченко А.Н., Махова Н.Н.  $\alpha$ -Тиоуреидоалкилирование функционально замещенных мочеви́н: II. Синтез тиоаналогов N-гидроксиалкил-1,5-дифенилгликольурилов // *ЖОрХ.* – 2011. – Т. 47. – № 10. – С. 1543-1546.
  15. Kravchenko A.N., Poluboyarov P.A., Vasilevskii S.V., Gazieva G.A., Nelyubina Yu.V. [3+2]-Cycloaddition of azomethine ylide at 1,3-dimethyl-6-(1-alkyl-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indole-3-yliden)-3*a*,9*a*-diphenyl-3,3*a*,9,9*a*-tetrahydroimidazo[4,5-*e*][1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazin-2,7(1*H*,6*H*)-diones // *Mendeleev Commun.* – 2012. – Vol. 22. – N 2. – P. 90-91.
  16. Кравченко А.Н., Баранов В.В., Нелюбина Ю.В., Газиева Г.А., Свитанько И.В. Диастереоселективный синтез 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (-тионов) и их строение // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2012. – № 1. – С. 62-72.
  17. Газиева Г.А., Полубояров П.А., Нелюбина Ю.В., Стручкова М.И., Кравченко А.Н. Синтез имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов // *ХГС.* – 2012. – № 9. – С. 1483-1490.
  18. 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 contraction of 5,7-dialkyl-3-thioxoperhydroimidazo[4,5-*e*]-1,2,4-triazine-6-ones // *Synthesis.* – 2012. – Vol. 44. – P. 3366-3370.
  19. Kravchenko A.N., Gazieva G.A., Vasilevsky S.V., Belyakov P.A., Nelyubina Yu.V. HNO<sub>2</sub>-assisted triazine cycle contraction in 3-oxo-, 3-thioxo- and 3-imino-5,7-dimethyl-4*a*,7*a*-

- diphenylperhydroimidazo[4,5-*e*][1,2,4]triazin-6-ones // Mendeleev Commun. – 2012. – Vol. 22. – N 6. – P. 299-301.
20. Газиева Г.А., Серков С.А., Сига́й Н.В., Костикова Н.Н., Нелюбина Ю.В., Шишкова Е.А., Кравченко А.Н. Синтез новых производных имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина // ХГС. – 2013. – №7. – С. 1176-1180.
21. Gazieva G.A., Vikharev Yu.B., Anikina L.V., Karpova T.B., Kravchenko A.N., Permyakov E.A., Svitanko I.V. Target synthesis of bioactive thioglycolurils, based on QSAR predictions // Mendeleev Commun. – 2013. – Vol. 23. – N 4. – P. 202-203.
22. Gazieva G.A., Poluboyarov P.A., Kolotyrkina N.G., Lubuzh E.D., Kravchenko A.N. Unexpected formation of 4-alkyl-5-(4-alkylthiosemicarbazido)-4,5-dihydro-1,2,4-triazine-3(2*H*)-thiones from 1,3-dialkyl-4,5-bis(4-alkylthiosemicarbazido)imidazolidin-2-ones in acidic medium // Mendeleev Commun. – 2014. – Vol. 24. – N 1. – P. 42-44.
23. Kravchenko A.N., Gazieva G.A., Vasilevskii S.V., Nelyubina Yu.V. Cascade synthesis of the first imidazo[4,5-*e*]thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazine derivative // Mendeleev Commun. – 2014. – Vol. 24. – N 2. – P. 119-121.
24. Кравченко А.Н., Баранов В.В., Газиева Г.А., Чикунов И.Е., Нелюбина Ю.В. Региоселективные реакции *N*-(карбоксиялкил)- и *N*-(аминоэтил)мочевин с глиоксалем и 1,2-диоксо-1,2-дифенилэтаном // Изв. АН. Сер. хим. – 2014. – № 2. – С. 416-421.
25. Газиева Г.А., Колотыркина Н.Г., Кравченко А.Н., Махова Н.Н. Синтез новых спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2(1*H*)-онов // Изв. АН. Сер. хим. – 2014. – № 2. – С. 431-434.
26. Gazieva G.A., Shishkova E.A., Kulikova L.B., Kolotyrkina N.G., Sigay N.V., Kravchenko A.N. Diastereoselective synthesis of (*Z*)-6-(2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)-3,3a,9,9a-tetrahydroimidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazin-2,7(1*H*,6*H*)-diones // J. Heterocycl. Chem. – 2014. – Vol. 51. – N 4. – P. 921-926.
27. Попов Л.Д., Газиева Г.А., Кравченко А.Н., Ткаченко Ю.Н., Аскалепова О.И., Левченков С.И., Карпова Т.Б., Туполова Ю.П., Луков В.В., Коган В.А. Протолитические и комплексообразующие свойства циклического производного тиосемикарбазона // ЖОХ. – 2015. – Т. 85. – № 1. – С. 99-104.
28. Gazieva G.A., Izmet'ev A.N., Nelyubina Yu.V., Kolotyrkina N.G., Zanin I.E., Kravchenko A.N. Synthesis of imidazo[4,5-*e*]thiazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazine-2,8-diones via a rearrangement of imidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazine-2,7-diones in the reaction with isatins // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – P. 43990-44002.
29. 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. – Vol. 52. – N 5. – P. 1390-1394.
30. Gazieva G.A., Kravchenko A.N. Unexpected Formation of Thioglycolurils Precursors // J. Heterocycl. Chem. – 2015. – Vol. 52. – N 6. – P. 1858-1863.



31. Kravchenko A.N., Vasilevskii S.V., Gazieva G.A., Nelyubina Yu.V. Unexpected formation and structure of 6-(benzofuran-3(2*H*))ylidene)-3,3a,9,9a-tetrahydroimidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazine-2,7-dione // *Mendeleev Commun.* – 2015. – Vol. 25. – N 6. – P. 476-478.
32. 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. – Vol. 20. – N 4. – P. 837-846.
33. Izmet'shev 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. – Vol. 12. – P. 2240-2249.
34. 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. – Vol. 28. – P. 858-862.
35. 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.
36. Gazieva G.A., Serkov S.A., Sigay N.V., Kostikova N.N., Popov L.D., Kravchenko A.N. Functionally substituted aromatic aldehydes as reagents in the synthesis of new substituted thioglycolurils // *Arkivoc.* – 2017. – part iii. – P. 279-286.
37. Gazieva G.A., Anikina L.V., Nechaeva T.V., Pukhov S.A., Karpova T.B., Popkov S.V., Nelyubina Yu.V., Kolotyrykina N.G., Kravchenko A.N. Synthesis and biological evaluation of new substituted thioglycolurils, their analogues and derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 140. – P. 141-154.
38. Kravchenko A.N., Vasilevskii S.V., Gazieva G.A., Baranov V.V., Barachevsky V.A., Kobeleva O.I., Venidiktova O.V., Karnoukhova V.A. Transformations of *S*-substituted 5,7-dimethyl-4a,5a-diphenyl-3-thioxoperhydroimidazo[4,5-*e*]-1,2,4-triazin-2-ones under treatment of 1,2-benzoquinones and photochemical properties of reaction products // *Tetrahedron.* – 2018. – Vol. 74. – P. 2359-2368.
39. Газиева Г.А., Нечаева Т.В., Костикова Н.Н., Сигаев Н.В., Серков С.А., Попков С.В. Синтез, *S*-алкилирование и фунгицидная активность 4-(бензилиденамино)тиогликольурилов // *Известия АН. Сер. хим.* – 2018. – № 6. – С. 1059-1064.
40. Gazieva G.A., Izmet'shev A.N., Anikina L.V., Pukhov S.A., Meshchaneva M.E., Khakimov D.V., Kolotyrykina N.G., Kravchenko A. N. The influence of substituents on the reactivity and cytotoxicity of imidazothiazolotriazinones // *Mol. Divers.* – 2018. – Vol. 22. – N 3. – doi:10.1007/s11030-018-9813-8



*Устные доклады на конференциях:*

41. Gazieva G.A., Izmet's'ev A.N., Vassil'eva D.A., Kim N.A. Target diastereoselective synthesis of dispiroheterocyclic structures comprising pyrrolidinylloxindole and imidazothiazolotriazine moieties // Book of Abstracts of The Fourth International Scientific Conference "Advances in Synthesis and Complexing". – Moscow, 24 – 28 April 2017. – Vol. 1. – P. 32.
42. Газиева Г.А., Изместьев А.Н., Сигаи Н.В., Серков С.А., Куликов А.С., Кравченко А.Н. Регио- и диастереоселективный синтез полиядерных диспиропроизводных пирролидин-оксиндолов // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии "Оргхим-2016". – Санкт-Петербург (пос. Репино), 27 июня – 01 июля 2016. – С. 303.
43. Gazieva G.A., Izmet's'ev A.N., Vasilevskii S.V., Khakimov D.V., Kravchenko A. N. Reactions of imidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazine-7-ones with carbonyl compounds // Book of Abstracts of International Congress on Heterocyclic Chemistry «Kost-2015» dedicated to 100 years anniversary of professor Alexei Kost. – Moscow, 18 – 23 October 2015. – P. 140.
44. Газиева Г.А., Карпова Т.Б., Нечаева Т.В., Аникина Л.В., Пухов С.А., Попов Л.Д., Левченков С.И., Кравченко А.Н. Синтез и свойства продуктов реакции сужения цикла в производных 1,2,4-триазина // Тезисы IV Всероссийской конференции по органической химии. – Москва, 22 – 27 ноября 2015. – С. 65.
45. Газиева Г.А. Синтез би- и полигетероциклических соединений на основе химических трансформаций имидазотриазинтионов // Тезисы докладов III Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва, 21 – 25 апреля 2014. – Т. 1. – С. 21.
46. Газиева Г.А., Шишкова Е.А., Сигаи Н.В., Серков С.А., Кравченко А.Н. Синтез новых спиропирролидиноксиндолов // Третья Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – Пятигорск, 17 – 21 сентября 2013. – С. 78.
47. Газиева Г.А., Полубояров П.А., Кравченко А.Н. Синтез, строение и цитотоксическая активность N-(арилиденамино)тиогликольурилов // Тезисы докладов II Всероссийской научной конференцией (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва, 23 – 27 апреля 2012. – Т. 1. – С. 48.
48. Газиева Г.А., Полубояров П.А., Кравченко А.Н. Синтез и свойства гексагидроимидазо[4,5-*e*]-1,3-тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-7-онов // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва, 18-22 апреля 2011. – Т. 1. – С. 29.
49. Газиева Г.А., Василевский С.В., Кравченко А.Н. Синтез и свойства 3-тиоксо(оксо,имино)пергидроимидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-6-онов(тионов) // Сборник тезисов III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений", посвященной 95-летию со дня рождения А.Н. Коста. – Москва, 18-21 октября 2010. – С. У-18.