

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*На правах рукописи*



Ходыкина Евгения Сергеевна

**Циклизация *орто*-замещенных *N*-(гет)арилхинониминов и  
*N*-гетарилиминов и последующие превращения**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

кандидат химических наук, старший научный сотрудник

**Колодина Александра Александровна**

Ростов-на-Дону

2026

## Оглавление

|   |    |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....   | 4  |
| Глава 1. Синтез азолотиадиазолов, азолотиазолов, азолотиадiazинов и азолотиазинов (литературный обзор).....                             | 14 |
| 1.1 Аннелирование тиа(диа)зольного кольца к азольному фрагменту.....  | 14 |
| 1.1.1 Реакции аминамеркаптоазолов с карбоновыми кислотами и альдегидами...  | 14 |
| 1.1.2 Реакции аминамеркаптоазолов с (изо)цианидами, (изо)тиоцианатами и мочевиной .....   | 17 |
| 1.1.3 Реакции азолонов, галоген- и аминаазолов с (изо)цианидами, (изо)тиоцианатами, сероуглеродом, тиомочевиной и ее производными ..... | 19 |
| 1.1.4 Реакции азолтионов с $\alpha$ -галогенкарбонильными и карбоксильными соединениями.....  | 23 |
| 1.1.5 Реакции азолтионов с непредельными галогенидами.....  | 27 |
| 1.2 Получение азолотиа(диа)золов, путем аннелирования азольного цикла к тиа(диа)зольному каркасу .....                                  | 29 |
| 1.2.1 Реакции на основе 2-аминотиа(диа)зольного каркаса.....  | 29 |
| 1.2.2 Реакции на основе производных 5-этилидентиазол-4(5 <i>H</i> )-она – гетероциклического аналога халкона.....                       | 35 |
| 1.3 Получение азолотиа(диа)зинов, путем аннелирования тиа(диа)зинового кольца к азольному фрагменту .....                               | 41 |
| 1.3.1 Реакции аминамеркаптоазолов с $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями .   | 41 |
| 1.3.2 Реакции (амино)меркаптоазолов с эпоксидами .....  | 49 |
| 1.3.3 Реакции (амино)меркаптоазолов с алкинами.....   | 51 |
| 1.3.4 Реакции (амино)меркаптоазолов с дигалогеналканами, галогенгидроксиалканами .....  | 55 |
| 1.3.5 Реакции на основе <i>N</i> -сульфоаминопроизводных .....  | 60 |
| 1.4 Получение азолотиа(диа)зинов путем аннелирования азола к тиа(диа)зиновому циклу.....  | 63 |
| 1.5 Другие реакции.....   | 66 |
| Глава 2. Обсуждение результатов .....   | 74 |
| 2.1 Синтез и свойства 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -бензо[4,5]имидазо[2,1- <i>b</i> ][1,3,4]тиадиазинов .....                                 | 74 |
| 2.1.1 Синтез 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -бензо[4,5]имидазо[2,1- <i>b</i> ][1,3,4]тиадиазинов .....  | 74 |
| 2.1.2 Прогнозирование биологической активности 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -бензо[4,5]имидазо[2,1- <i>b</i> ][1,3,4]тиадиазинов .....        | 84 |

|  |     |
|--|-----|
| 2.2 Реакции циклизации производных <i>N</i> -(гет)арилхинониминов.....   | 94  |
| 2.2.1 Циклизация производных <i>N</i> -(бенз)имидазолилхинониминов, сопровождающаяся рециклизацией в (бенз)имидазотиазол.....          | 97  |
| 2.2.2 Квантово-химические расчеты циклизации <i>S</i> -(4-бромфенацильных) производных <i>N</i> -(гет)арилхинониминов .....            | 102 |
| 2.2.3 Два направления циклизации 4-((2-(2-арил-2-оксоэтокси)-фенил)имино)-2,6-ди- <i>трет</i> -бутилциклогекса-2,5-диен-1-она .....    | 105 |
| 2.2.4 Пути циклизации <i>S</i> ( <i>O,N</i> )-бензиловых эфиров <i>N</i> -арилхинониминов в основных и термохимических условиях.....   | 116 |
| 2.2.4.1 Внутримолекулярная циклизация <i>S</i> ( <i>O,N</i> )-бензиловых эфиров <i>N</i> -арилхинониминов в основных условиях .....    | 116 |
| 2.2.4.2 Внутримолекулярная циклизация <i>S</i> ( <i>O,N</i> )-бензиловых эфиров <i>N</i> -арилхинониминов в термических условиях ..... | 124 |
| 2.2.4.3 Исследование возможности циклизации <i>орто</i> -замещенных <i>N</i> -арилхинониминов в фотохимических условиях .....          | 128 |
| Глава 3. Экспериментальная часть .....   | 136 |
| Заключение (выводы).....   | 186 |
| Список сокращений и условных обозначений.....  | 188 |
| Список литературы .....  | 189 |
| Приложение А .....   | 221 |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** В последние десятилетия наблюдается растущая тенденция в области исследования азот- и серосодержащих низкомолекулярных гетероциклических соединений из-за их выраженной фармакологической активности. Бициклические конденсированные тиазины и тиазолы идентифицированы как одни из привилегированных с точки зрения медицинской химии структур. С учетом их ключевых физико-химических свойств, таких как липофильность, метаболическая стабильность и пероральная биодоступность, данные гетероциклические каркасы являются идеальными кандидатами для дизайна новых лекарственных препаратов, в первую очередь, противоопухолевых. Поэтому создание библиотек *S*-, *O*- и *N*-содержащих малых конденсированных гетероциклических скаффолдов, в том числе недоступных ранее, с использованием коротких, экологически безопасных синтетических протоколов на основе легкодоступных исходных материалов остается важнейшей задачей современной органической и медицинской химии.

В последние годы 1,3,4-тиадиазины и их бициклические конденсированные производные привлекают внимание химиков-фармацевтов благодаря их высокой противораковой, противомикробной, противовоспалительной, анти-ВИЧ, противодиабетической, противотуберкулезной, противоэпилептической, противомаларийной, антиоксидантной, трипаноцидной и др. активности [1–7]. Однако среди различных аннелированных 1,3,4-тиадиазинов биологическая активность бензимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинового каркаса остается малоизученной несмотря на то, что бензимидазол является привилегированной гетероциклической системой в медицинской химии [8,9]. Это, вероятно, связано с отсутствием удобных методов синтеза бензимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов. Таким образом, разработка удобного подхода к получению 2,3-диарил-3,4-дигидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов является весьма актуальной.

Производные имидазотиа(диа)золов, бензо[1,4]тиазолов и бензо[1,4]тиазинов также проявляют широкий спектр биологической активности,

в том числе противораковые свойства [10–15]. Объединение такого тиазинового, тиadiaзольного, тиазольного или тиазинового скаффолда с производными пространственно-затрудненных фенолов перспективно для повышения антиоксидантных свойств этих молекул, поскольку вторые, в частности 2,6-ди-*трет*-бутилфенолы, обладают повышенной антиоксидантной активностью за счет высокой стабильности феноксильного радикала, что обуславливает, в том числе, их цитотоксическую активность [16]. Описан ряд примеров фармакологически активных веществ, синтезированных на основе пространственно-затрудненных фенолов и различных гетероциклических соединений, проявляющих широкий спектр противораковой активности [17,18]. Таким образом, поиск эффективных методов синтеза сложных молекул, сочетающих фрагменты бициклических конденсированных тиазинов или тиазолов и пространственно-затрудненного фенола или его хинонового предшественника, является актуальной задачей для создания новых полифункциональных антиоксидантов.

**Степень разработанности темы исследования.** Создание эффективных методов построения азот-, кислород- и серосодержащих конденсированных гетероциклов остается одной из актуальных задач в современной органической химии. Особую роль в решении этой задачи играют *N*-(гет)арил(хинон)имины, способные к разнообразным внутримолекулярным перегруппировкам, в основе которых лежит специфика реакционной способности связи C=N.

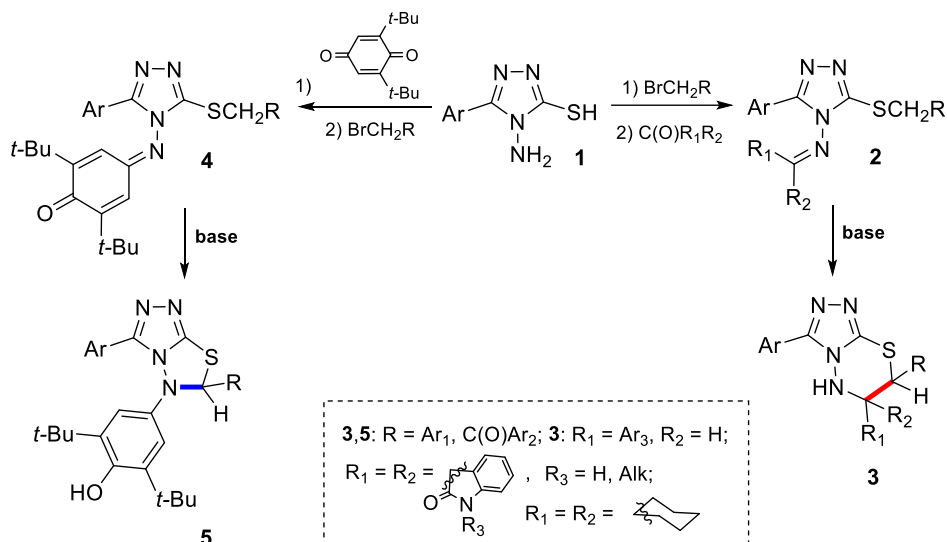
В нашей исследовательской группе активно занимаются изучением подходов к формированию азот и серосодержащих пяти- и шестичленных конденсированных гетероциклов, а также превращениями полученной бициклической системы.

Ранее было показано, что *S*-бензил- и *S*-фенацил производные *N*-триазилиминов **2**, полученные на основе ароматических альдегидов или циклических кетонов, подвергаются циклизации в основных условиях исключительно с образованием триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **3**, в том числе спироновых (схема 1) [19–22].

В случае тиоэфиров *N*-триазилилхинониминов **4** циклизация в основных условиях сопровождается обращением реакционной способности иминогруппы:

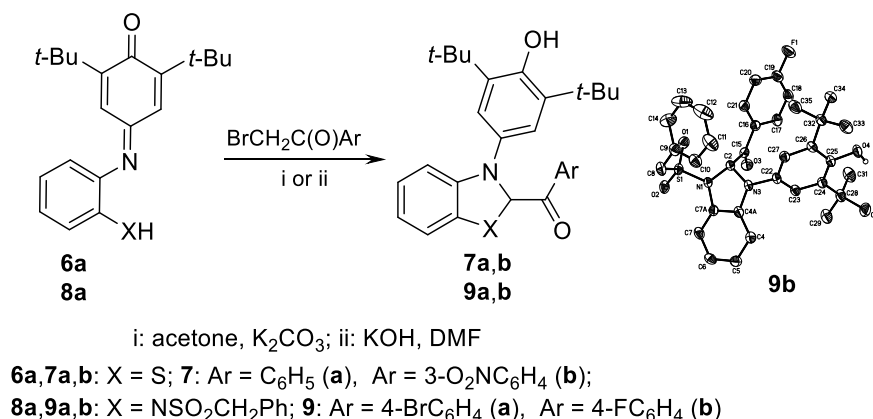
атом азота начинает выступать как электрофил образуя связь C-N с карбанионом *S*-метиленовой группы, что приводит к образованию триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов **5** (схема 1) [23].

Схема 1



Аналогичное замыкание пятичленного цикла происходит при алкилировании фенацилбромидами *орто*-SH (**6a**) и *орто*-NHSO<sub>2</sub>Ph (**8a**) замещенных *N*-фенилхинониминов с образованием 2-бензоил-3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)-2,3-дигидро-1,3-бензотиазолов **7a,b** и 1-(бензилсульфонил)-2-бензоил-3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазолов **9a,b**, соответственно (схема 2) [24].

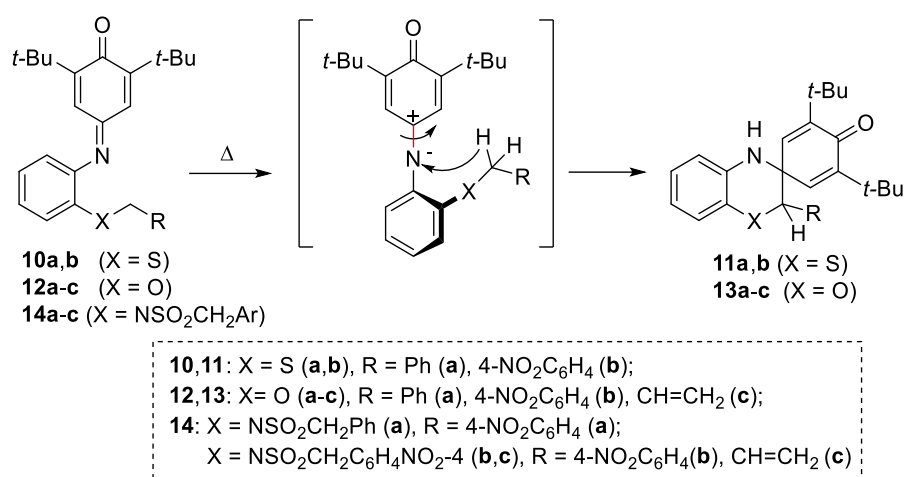
Схема 2



Более ранние исследования показывают, что в термических условиях циклизация *орто*-замещенных *N*-арилхинониминов протекает с образованием связи C-C, замыкающей образующийся азиновый цикл. Так, спироциклические

бензотиазины **11** [25] и бензоксазины **13** [26] образуются в результате термоиндуцированной внутримолекулярной циклизации бензиловых и аллиловых эфиров *N*-арилхинониминов **10** и **12**, тогда как *N*-бензил- и аллилзамещенные *орто*- (бензилсульфониламино)индоанилин **14a-c** не подвергаются термической циклизации в спирохиноксалин (схема 3) [27]. Движущей силой данной реакции является вырожденная *Z,E*-изомеризация относительно связи C=N, которая имеет относительно низкие энергетические активационные параметры, в отличие от *N*-триазолилхинониминов, *S*-бензил- и *S*-фенацил производные которых не подвергаются внутримолекулярной циклизации в термических условиях [23].

Схема 3



Таким образом, в ходе предшествующих исследований была обнаружена двойственная природа иминогруппы хинониминов, реализующаяся в способности азота выступать как нуклеофил или как «формальный электрофил». Однако системного исследования зависимости реакционной способности иминогруппы от природы арильного цикла (фенил, триазол), гетероатома (N,O,S) и заместителей в *орто*-положении, а также от условий проведения реакции (термические, основные) не проводилось.

**Целью работы** работы было исследование реакций циклизации *N*-(гет)арил(хинон)иминов, содержащих в *орто*-положении *S*(*O,N*)-метиленовую группу, с замыканием азольного (азинового) цикла и дальнейших трансформаций образующихся соединений азольного или азинового ряда.

Нашими **задачами** в рамках данной работы стали:

- Исследование влияния условий и природы заместителей на протекание реакции циклизация бензилтиоэфиров бензимидазолилиминов с образованием 2,3-диарил-3,4-дигидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов.
- Исследование влияния условий и природы заместителей на протекание реакции циклизация фенацилтиоэфиров (бенз)имидазолилхинонимининов.
- Исследование путей протекания циклизации *орто*-*S*(*O,N*)-бензил производных *N*-арилхинонимининов в зависимости от условий и природы заместителей, а также исследование дальнейшего превращения продуктов циклизации.
- Исследование путей протекания циклизации *орто*-*O*-фенацил производных *N*-арилхинонимининов в зависимости от условий и природы заместителей, а также исследование дальнейшего превращения продуктов циклизации.

**Объектами исследования** были выбраны бензилтиоэфиры и фенацилтиоэфиры *N*-бензимидазолилиминов и *N*-бензимидазолилхинонимининов, *орто*-*S*(*O,N*)-бензил производные *N*-арилхинонимининов и *орто*-*O*-фенацил производные *N*-арилхинонимининов, а **предметом исследования** – реакции циклизации *N*-(гет)арил(хинон)иминов, содержащих в *орто*-положении *S*(*O,N*)-метиленовую группу, и последующие трансформации образующихся при этом циклов.

**Научная новизна и практическая значимость.** Установлено, что условием протекания реакция циклизации бензилтиоэфиров бензимидазолилиминов с образованием бензимидазотиадиазинов является наличие в бензильном фрагменте сильного акцепторного заместителя с отрицательным мезомерным эффектом. Реакция характеризуется выраженной диастереоселективностью и приводит к образованию рацемических смесей энантиомеров (2*S*,3*S*) и (2*R*,3*R*) с преимущественно экваториальным расположением арильных заместителей в положениях 2 и 3 тиадиазинового цикла. Оптимизирован метод синтеза 2,3-диарил-3,4-дигидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов.

Установлено, что реакция циклизации 2-фенацилтиоэфиров *N*-(бенз)имидазолихинонлиминов при повышении температуры реакции не останавливается на стадии образования (бенз)имидазотиадiazольного цикла, который рециклизуется в (бенз)имидазотиазольный продукт, что позволяет использовать ее в качестве метода получения как 2,3-дигидро(бенз)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадiazолов, так и 2,3-дигидро(бенз)имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-олов, несущих фармакофорный ди-*трет*-бутильный-*n*-фенольный фрагмент. На основании квантово-химических расчетов дано объяснение замыкания 2-фенацилтиоэфиров *N*-(гет)арилихинониминов в пятичленный азолотиа(диа)зольный продукт.

Расчетами на основе метода теории функционала плотности обосновано и установлено экспериментально, что *орто*-*S*(*O,N*)-бензилпроизводные *N*-арилхинониминов в основных условиях циклизуются с образованием пятичленного цикла, тогда как ранее было показано, что в термических условиях идет замыкание спирали шестичленного цикла. Показано, что образующиеся дигидробензасольные соединения легко окисляются с образованием ароматических бензоксасольных, бензотиазольных и бензимидазольных производных. Обнаружен второй путь трансформации промежуточного дигидробензоксасольного соединения с раскрытием оксасольного цикла по связи C(2)-O и образованием *N*-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-*N*-(2-гидроксифенил)-4-нитробензамида. На основании квантово-химических расчетов предложен возможный механизм данного процесса.

Впервые показано, что циклизация *орто*-*O*-фенацил производных *N*-арилхинониминов в зависимости от природы заместителя в фенацильном фрагменте может протекать по пути образования как дигидрооксасольного цикла, так и тетрагидрооксазинового цикла, что обеспечивает возможность целенаправленного управления региоселективностью процесса. Дигидрооксасольный продукт легко окисляется с образованием производного бензоксасолонна, что открывает путь к простому однореакторному методу синтеза

фармацевтически ценных бензоксазолонов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный заместитель.

Установлено, что в основных условиях преимущественно происходит обращение реакционной способности C=N-группы хинониминов (умполунг), когда вместо «стандартной» региоселективности происходит азафильная реакция, что расширяет синтетические возможности целенаправленного конструирования конденсированных гетероциклов.

На основе исследованных в работе реакций циклизации *орто*-*O*-фенацил- и *орто*-*S(O,N)*-бензил производных *N*-арилхинониминов разработаны синтетические подходы к бензазолам и бензазинам, содержащим пространственно затрудненный фенольный фрагмент или его хиноновый предшественник.

**Методология и методы диссертационного исследования.** В ходе выполнения работы применялись традиционные методы и подходы органической химии. Реакционные условия подбирались и оптимизировались экспериментально. Разделение реакционных смесей и очистка целевых соединений осуществлялись методами колоночной хроматографии и кристаллизации. Контроль хода реакций проводился с использованием тонкослойной хроматографии.

Идентификацию структуры и оценку чистоты синтезированных соединений выполняли с привлечением совокупности физико-химических методов:  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, включая двумерные методики ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC), ИК- и УФ-спектроскопии, ВЭЖХ-МС, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также рентгеноструктурного анализа.

Прогнозирование потенциальной биологической активности осуществлялось методом виртуального скрининга с использованием доступных программных ресурсов. Для исследования механизмов образования продуктов дополнительно применялись квантово-химические расчёты.

**Достоверность представленных результатов** обеспечивается применением современных и апробированных методов синтетической органической химии, а также воспроизводимостью полученных экспериментальных данных. Синтезированные соединения были однозначно идентифицированы и всесторонне

охарактеризованы с использованием комплекса физико-химических методов анализа, включая  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и двумерную корреляционную ЯМР-спектроскопию, ИК- и УФ-спектроскопию, масс-спектрометрию высокого разрешения и рентгеноструктурный анализ, что позволяет с максимально высокой степенью надежности установить их строение. Дополнительным подтверждением достоверности полученных результатов служат данные квантово-химических расчетов.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Установление закономерности, согласно которой основоиницируемая внутримолекулярная циклизация бензилтиоэфиров бензимидазолилимминов с образованием бензимидазотиадиазиннов реализуется исключительно при наличии в бензильном фрагменте заместителей с выраженными  $\pi$ -акцепторными свойствами и протекает диастереоселективно.
2. Особенности протекания циклизации фенацилтиоэфиров (бенз)имидазолилхинонимминов через образование бензимидазотиадиазольного продукта, который при повышенной температуре рециклизуется в (бенз)имидазотиазол.
3. Обоснование возможности реализации двух альтернативных направлений циклизации в случае *орто*- $S(O,N)$ -бензилзамещенных арилхинонимминов – с замыканием шестичленного спиро-азинового цикла либо пятичленного азольного цикла – в зависимости от природы  $S(O,N)$ -заместителей и условий реакции, что свидетельствует о двойственной реакционной способности  $\text{C}=\text{N}$ -группы *n*-хинониммина.
4. Особенности трансформации первично образующихся в результате циклизации *орто*- $S(O,N)$ -бензилзамещенных  $N$ -арилхинонимминов дигидробензоксазольных, бензотиазольных и бензимидазольных производных, являющихся неустойчивыми и склонными к последующему окислению, приводящему к ароматизации гидрированного азольного цикла либо к его раскрытию.

5. Зависимость направления внутримолекулярной циклизации *O*-фенациловых эфиров *N*-арилхинониминов от донорно-акцепторных свойств заместителей в фенацильном фрагменте, обеспечивающая возможность целенаправленного управления региоселективностью и хемоселективностью процесса.

**Объём и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 247 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов и приложения, содержит 71 рисунок и 42 таблицы. Список цитируемой литературы включает 241 наименование. В главе 1 (обзор литературы) обобщены и проанализированы имеющиеся в литературе сведения о методах получения конденсированных азолотиа(диа)зольных и азолотиа(диа)зиновых систем, а также их биологических свойствах. Глава 2 содержит обсуждение полученных результатов исследования реакции циклизации *N*-(гет)арил(хинон)иминов, содержащих в *орто*-положении *S(O,N)*-метиленовую группу, а также дальнейших превращений аннелируемых в результате циклизации азольного или азинового циклов. В главе 3 приводятся экспериментальные данные – описание приборов, методик проведения экспериментов и физико-химических характеристик.

**Личный вклад соискателя** заключается в определении задач исследования, проведении лабораторного эксперимента, анализе и интерпретации полученных спектральных данных, апробации и подготовке к публикации результатов работы.

**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертации опубликовано 6 статей и 11 тезисов докладов. Основные результаты диссертационной работы докладывались на Всероссийской научной школе-конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Владикавказ, 2025), XXI Всероссийская ежегодная молодежная научная конференция «Наука Юга России: достижения и перспективы (Ростов-на-Дону, 2025), X Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия: достижения и перспективы» (Ростов-на-Дону, 2025), II Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных

веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2024), IX Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия: достижения и перспективы» (Ростов-на-Дону, 2024), Всероссийская XX Ежегодная молодежная научная конференция «Наука Юга России: достижения и перспективы», (Ростов-на-Дону, 2024), 7-ой Северо-Кавказский симпозиум по органической химии (NCOCS2024), (Ставрополь, 2024), VIII Всероссийская научно-практическая конференции студентов и молодых ученых «Химия: достижения и перспективы» (Ростов-на-Дону, 2023), VII Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти д.х.н. В.В. Лукова. Химия: достижения и перспективы (Ростов-на-Дону, 2022), XVIII Ежегодная молодежная научная конференция: Наука и технологии юга России (Ростов-на-Дону, 2022).

**Поддержка.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FENW-2026-0018 «Новые биологически активные гетероциклические производные, в том числе производные природных соединений, и новые металлхелаты, обладающие, фото- и электролюминесцентными свойствами») и Российского научного фонда (проект № 25-23-00405, <https://rscf.ru/project/25-23-00405/> «Новый легкодоступный метод получения арил(бензил)кетонов и их использование в синтезе фармакологически ценных конденсированных гетероциклов» 2025-2026), а также гранта на обучение по программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре ЮФУ (приказ № 778 от 22.04.2022 г.).

**Благодарности:** Автор выражает благодарность д.х.н., профессору Олегу Петровичу Демидову (СКФУ), к.х.н. Диане Юрьевне Побединской (СКФУ), к.х.н. Стегленко Дмитрию Владимировичу (ЮФУ), д.х.н., профессору РАН Виктору Михайловичу Чернышеву (ЮРГПУ (НПИ)), к.х.н. Василию Игоревичу Малай (ЮФУ), к.б.н. Елене Владимировне Ветровой (ЮФУ), Светлане Борисовне Зайченко (ЮФУ), а также к.х.н. Геннадию Сергеевичу Бородкину и всем сотрудникам лаборатории ЯМР НИИ ФОХ ЮФУ за неоценимую помощь в работе.

## Глава 1. Синтез азолотиадиазолов, азолотиазолов, азолотиадазинов и азолотиазинов (литературный обзор)<sup>1</sup>

Подходы к получению азолотиа(диа)зольных и азолотиа(диа)зиновых систем можно разделить на три группы: аннелирование азольного кольца к тиа(диа)зольному или тиа(диа)зиновому кольцу, аннелирование тиа(диа)зольного или тиа(диа)зинового кольца к азольному фрагменту и специфические реакции конструирования подобных конденсированных систем.

### 1.1 Аннелирование тиа(диа)зольного кольца к азольному фрагменту

#### 1.1.1 Реакции аминамеркаптоазолов с карбоновыми кислотами и альдегидами

Конденсация азолов, содержащих в соседних положениях амино- и меркаптогруппы, с карбоновыми кислотами является одними из самых эффективных способов аннелирования тиадиазольного цикла к азолу. Используя алифатические, ароматические и гетероароматические карбоновые кислоты можно вводить всевозможные фрагменты в конденсированную азолотиадиазольную систему, что позволяет получать обширные библиотеки перспективных биоактивных молекул.

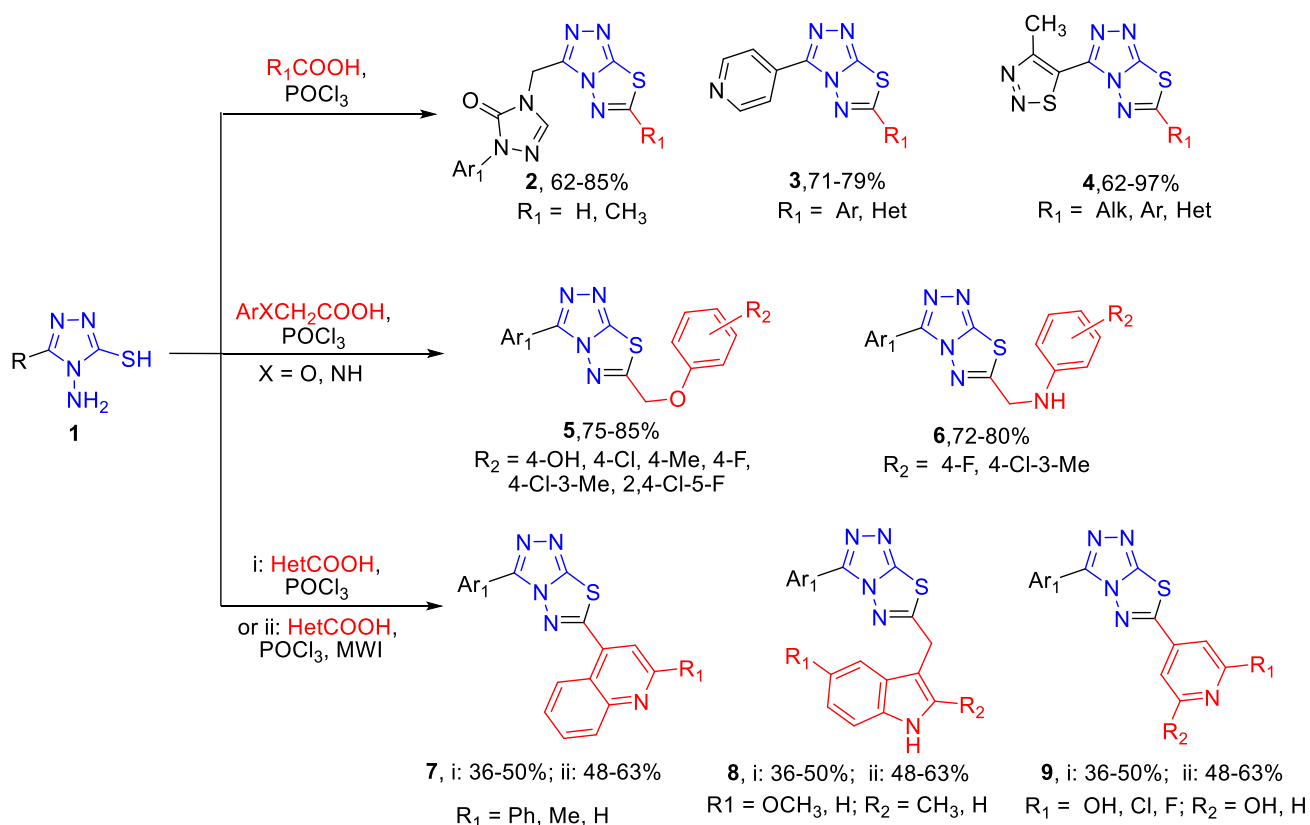
В работах [28–33] представлены примеры 3,6-дизамещенных [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов **2-8**, полученных взаимодействием 4-амино-5-(гетарил/арил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов **1** с карбоновыми кислотами и POCl<sub>3</sub> в качестве катализатора (схема **1.1**). Микроволновое излучение сокращает время реакции и увеличивает выход 3-арил-6-гетарил-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов **7-9** [33].

Исследование биологической активности полученных соединений показало, что триазолотиадиазолы **7-9**, имеющие в шестом положении гетероциклический фрагмент, обладают антибактериальной (против *Candida albicans*) и противогрибковой активностью (против *Aspergillus niger*). Наблюдается снижение

<sup>1</sup> Нумерация соединений в главе 1 «Литературный обзор» автономна и не связана с введением и главой 2 «Обсуждение результатов» и начинается с единицы. Для введения и главы 2 применена единая сквозная нумерация соединений.

антимикробного действия при переходе от 2-фторпиридин-4-ила к 2-хлорпиридин-4-илу и к 2-гидроксипиридин-4-илу в третьем положении соединений **9**, а также при замене пиридинового заместителя на хинолиновый (соединение **7**) или индольный (соединение **8**) [33]. Соединения **4**, где R = *n*-пропил или R = трихлорметил обладают фунгицидной активностью против *Alternaria solani* и *Pellicularia sasakii* (Shirai) [30].

### Схема 1.1

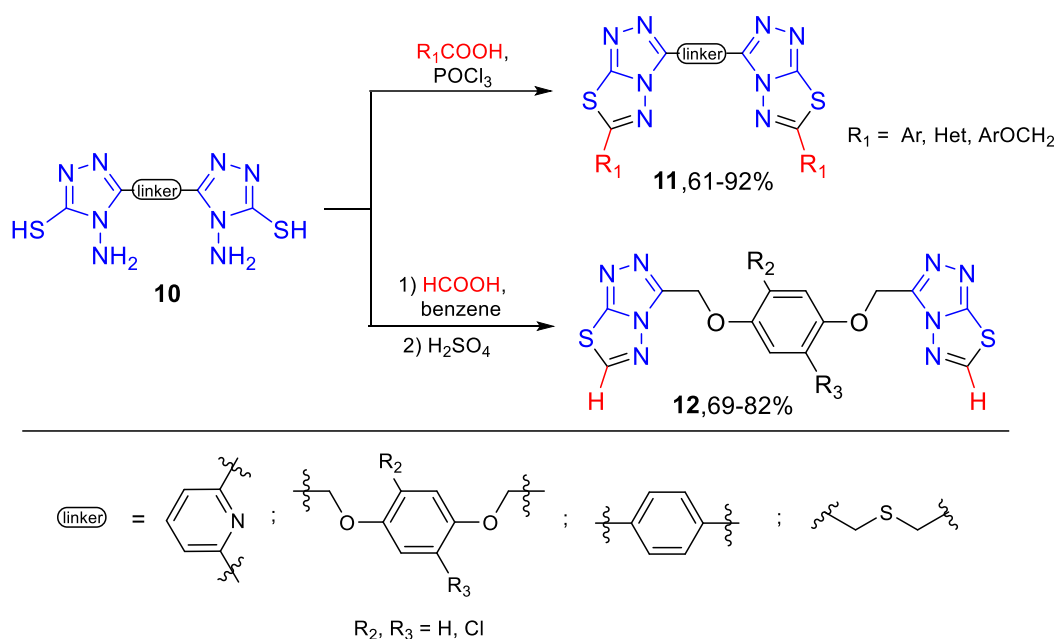


В работе [32] сообщается, что соединения **5,6** с 2,4-дихлор-5-фторфенилом и 4-хлорфенилом в шестом положении конденсированной системы проявили противотуберкулезную активность, а соединения **5**, где Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> или 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, а R<sub>2</sub> = 4-Me, 4-Me, 4-OH или 2-OH, оказались весьма перспективными кандидатами на роль лекарств против болезни Альцгеймера [31]. Таким образом, вариация заместителей в 3- и 6-положении триазолотиадиазольной системы позволяет модифицировать биологическую активность.

Симметричные бис-триазолотиадиазолы **11-12**, обладающие потенциалом в качестве люминесцентных [34] и фармакологически активных соединений [35–37] образуются в аналогичной реакции производных бис-аминомеркаптотриазолов **10**

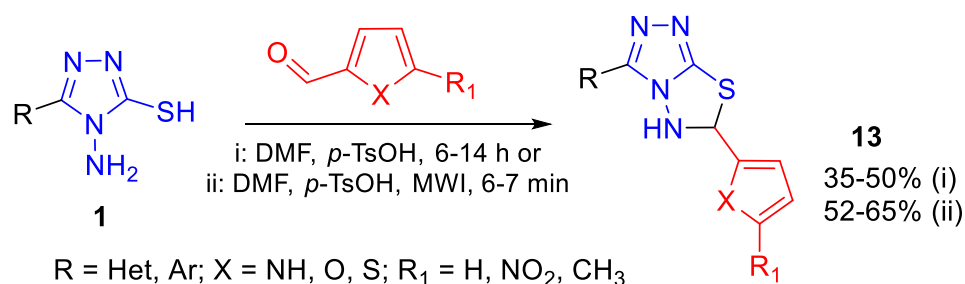
с карбоновыми кислотами в присутствии  $\text{POCl}_3$ . В работе [36] продемонстрирована возможность получения незамещенных 1,4-бис-([1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазол-3-ил-метокси)фенилонов **12** путем кипячения исходного бис-триазола **10** с муравьиной кислотой в бензоле с последующей обработкой реакционной смеси концентрированной серной кислотой (схема 1.2).

Схема 1.2



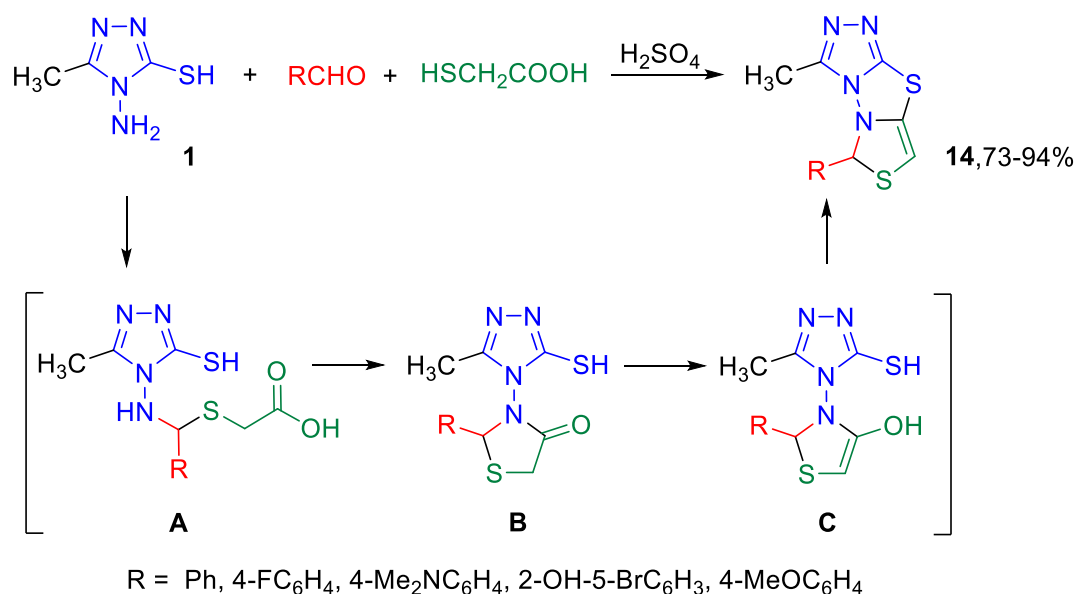
Синтез 6-гетарил-3-(5-нитрофуран-2-ил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов **13** может быть осуществлен при помощи реакции между 4-амино-5-(5-нитрофуран-2-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолом с гетероароматическими альдегидами в присутствии *para*-толуолсульфокислоты в качестве катализатора [38]. Идентичный подход был реализован и в исследованиях [33], однако, установлено, что проведение реакции с применением микроволнового излучения позволяет увеличить выход продукта и сократить время реакции с 6-12 ч до 6-7 мин (схема 1.3).

Схема 1.3



В исследовании [39] предложен синтез поликонденсированных 6*H*-тиазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,3,4]тиадиазолов **14** путем взаимодействия 4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3(2*H*)-тиона **1** с тиогликолевой кислотой и ароматическими альдегидами (схема 1.4). Возможный механизм образования соединений **14** заключается во взаимодействии полутиоацетала с 4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3(2*H*)-тионом и в образовании производного тиогликолевой кислоты **A**. Последующая гидратация ведет к 3-(3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)-2-*R*-4-тиазолидону **B**, енолизация которого дает производное **C**. Заключительным этапом является циклодегидратация и образование 3-метил-6*H*-тиазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,3,4]тиадиазола [39].

Схема 1.4

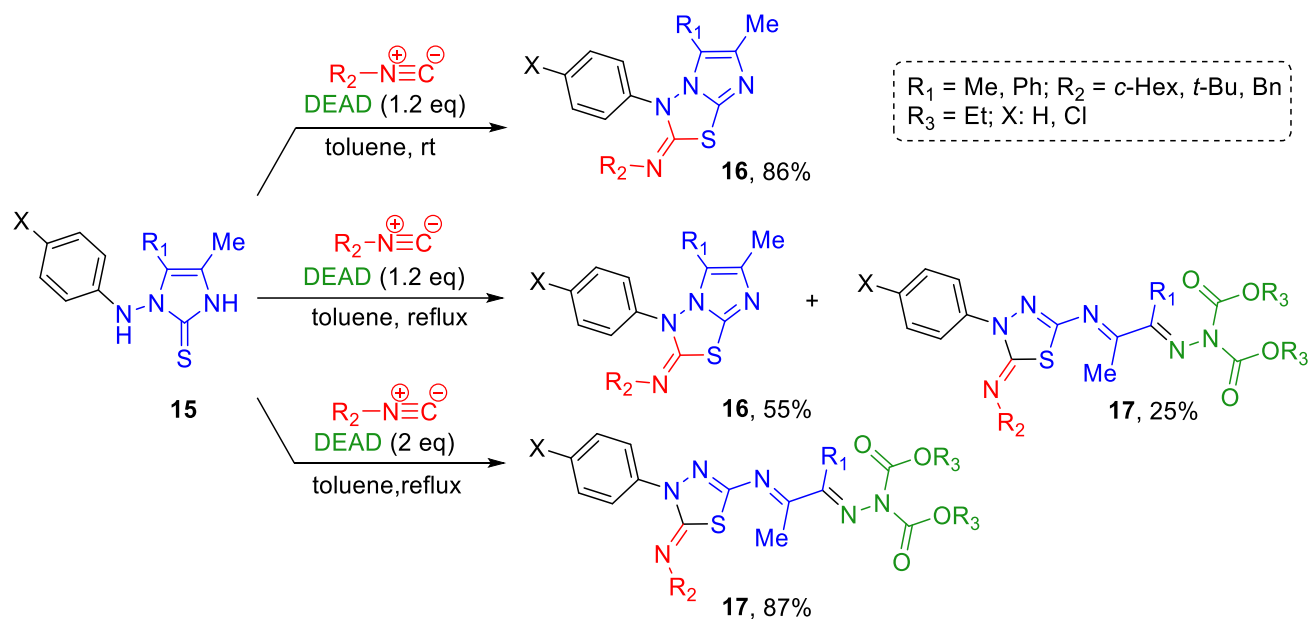


### 1.1.2 Реакции аминамеркаптоазолов с (изо)цианидами, (изо)тиоцианатами и мочевиной

Мультикомпонентным одnoreакторным взаимодействием имидазо-2-тионов **15**, изоцианидов и азодикарбоксилатов получают имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолы **16** [40]. При варьировании температуры реакции и количества азодикарбоксилатов обнаружено образование побочного продукта – тризамещенного тиадиазола **17**. Так, при использовании диэтилового эфира азодикарбоксилата (DEAD) в количестве 1.2 эквивалента и перемешивании реакционной смеси при комнатной

температуре имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол **16** был выделен как единственный продукт с выходом 86%. Однако когда ту же реакцию повторяли в кипящем толуоле, образовывались два продукта: имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол **16** с выходом 55%, и тиадиазол **17** с выходом 25%. При использовании 2 экв. DEAD **17** был выделен как единственный продукт реакции с выходом 87% (схема 1.5). При этом, если  $R_1 = \text{Ph}$ , то даже с 2 эквивалентами азидадикарбоната, независимо от времени кипячения, имидазотиадиазолы **16** были выделены как единственные продукты реакции с высокими выходами, и никаких следов соединений **17** обнаружено не было. Вероятнее всего, стерические препятствия и обширная делокализация за счёт фенильного заместителя, делают электрофильную атаку молекулы азидадикарбоната на двойную связь C(4)–C(5) имидазолов неблагоприятной.

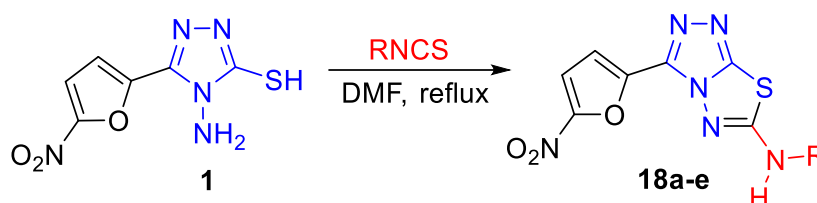
Схема 1.5



Перспективные с точки зрения противоопухолевых препаратов соединения **18a-e** [38] были синтезированы взаимодействием 5-нитрофурилзамещенных триазолов с алкил- и арилизотиоцианатами (схема 1.6). Наибольшую цитотоксичность в отношении Нер-G2 (гепатокарцинома) проявляют производные **18c** и **18e**, активность которых сопоставима с доксирубицином ( $IC_{50} = 4.23$  мг/мл для **18c**,  $IC_{50} = 7.78$  мг/мл для **18e** и  $IC_{50} = 5.5$  мг/м для доксирубина). Установлено, что природа заместителя в шестом положении конденсированной

системы играет ключевую роль: фенильный и бензильный радикалы повышают цитотоксическое действие, тогда как фторфенильный фрагмент (**18d**,  $IC_{50}$  – 11.3 мг/мл) приводит к ее снижению [38].

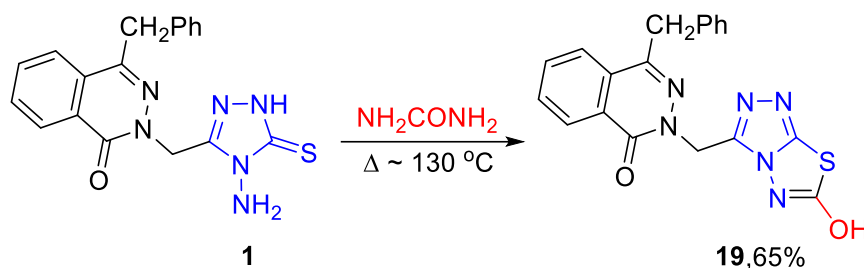
Схема 1.6



**18a**: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (70%), **18b**: R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (74%), **18c**: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (65%),  
**18d**: R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (60%), **18e**: R = 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (67%)

Показано, что 4-амино-1,2,4-триазол-3-тионы **1** вступают в аналогичную реакцию конденсации с мочевиной, образуя соединения **19** (схема 1.7), сочетающие в себе привилегированные гетероциклы, такие как фталазин и тиadiaзол, которые включены в большое количество потенциальных лекарственных средств, находящихся в клинических и доклинических исследованиях [41].

Схема 1.7



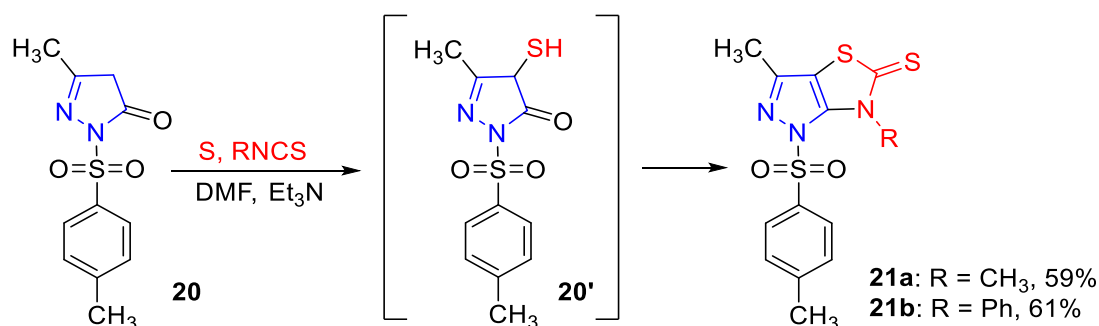
### 1.1.3 Реакции азолонов, галоген- и аминоазолов с (изо)цианидами, (изо)тиоцианатами, сероуглеродом, тиомочевинной и ее производными

Последовательным введением тиольной группы в азолоновый цикл **20** и взаимодействием с алкил- и арилизоцианатами получают соединения **21a-b** (схема 1.8), которые проявляют противораковую активность [42]. Соединение **21b**, содержащее фенильный заместитель в шестом положении, проявляет более выраженную активность по отношению к HerpG-2 ( $IC_{50}$  6,75 ± 0,62 μM), чем препарат сравнения эрлотиниб ( $IC_{50}$  8,19 ± 0,4 μM), но в отношении MCF-7 и HCT

оно оказалось неэффективным. Метильный аналог **21a** демонстрирует наименьшую активность по отношению ко всем исследуемым линиям раковых клеток.

Таким образом, установлено, что наличие фенильного заместителя в тиазольном кольце соединений **21a-b**, как и в случае соединений **18a-e** (схема 1.6), способствует усилению противоопухолевого действия, что связывают с повышением липофильности соединений.

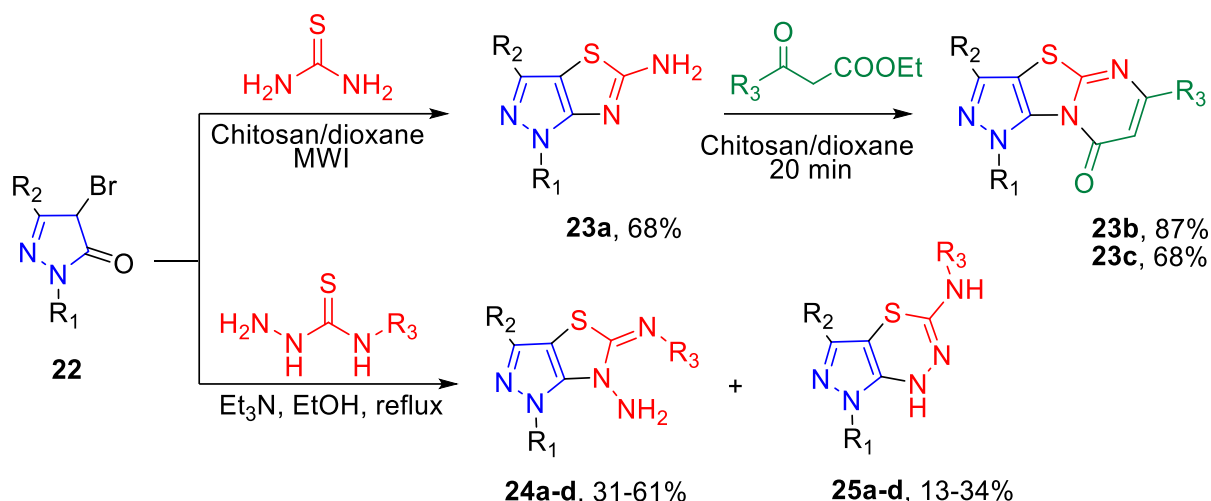
Схема 1.8



В работе [43] описан простой и эффективный метод получения ряда конденсированных производных пиразола с использованием хитозана в качестве экологичного катализатора. Взаимодействие 4-бром-1-фенил-3-(пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-5(4*H*)-она **22** с тиомочевинной в диоксане в присутствии хитозана приводит к 1-фенил-3-(пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]тиазол-5-аминам **23a**, обладающим антибактериальной активностью по отношению к *Candida albicans*, *Staphylo coccus aureus*, *Citrobacter*, *Bacillus cereus* и *E. coli* (схема 1.9). Кроме того, показано, что полученные пиразоло[3,4-*d*]тиазол-5-амины **23a** являются удобными каркасами для дальнейшего построения биоактивных трициклических структур **23b,c**.

Реакция пиразолонна **22** с производными тиосемикарбазида дает в качестве основных продуктов 4,6-дизамещенные-3-амино-2-алкил/арилиминопиразоло [3,4-*d*]тиазолины **24a-d** с хорошими выходами. Однако в этом случае в качестве побочных продуктов образуются пиразолотиадиазины **25a-d** с выходами 13-34% (схема 1.9) [44].

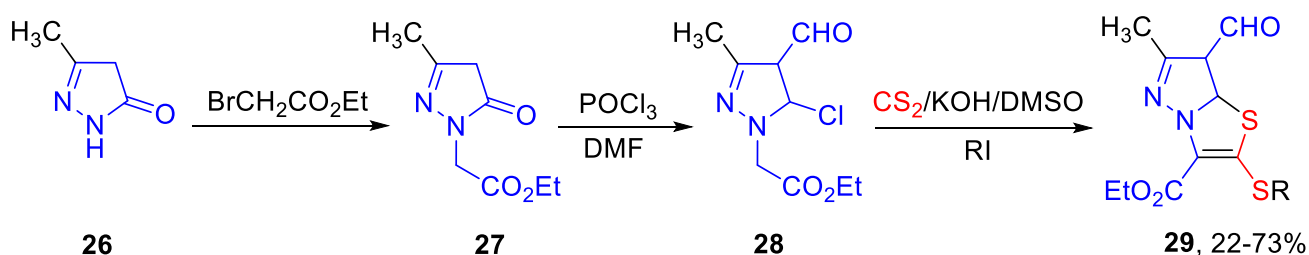
## Схема 1.9



**23a,b,c**:  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{pyridin-3-yl}$ ; **23b**:  $R_3 = \text{Me}$ ; **23c**:  $R_3 = \text{Ph}$   
**24,25a**:  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ,  $R_3 = t\text{-Bu}$ ; **24,25b**:  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ ,  $R_3 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ;  
**24,25c**:  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ,  $R_3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ; **24,25d**:  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ ,  $R_3 = \text{Ph}$

Формилирование *N*-алкилпиразолонана **27**, полученного взаимодействием 3-метилпиразолонана **26** этилбромацетатом, с помощью реакции Вильсмейера-Хаака дает соединение **28**. Обработка 5-хлор-4-формилпиразола **28** сероуглеродом и гидроксидом калия в ДМСО с последующим добавлением алкилйодида ведет к образованию пиразоло[5,1-*b*]тиазольного альдегида **29** (схема 1.10) [45,46].

## Схема 1.10

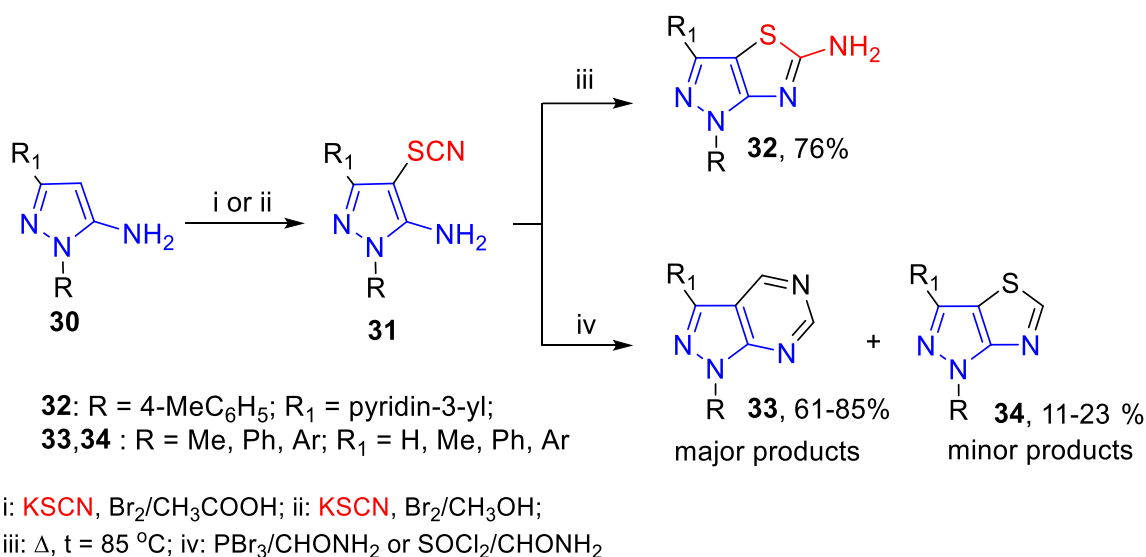


$R = \text{Me, Bn, CH}_2\text{CO}_2\text{Et, CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$

Роданированием 3-аминопиразолов **30** тиоцианатом калия в присутствии каталитического количества брома получают промежуточный 5-амино-4-тиоцианатопиразол **31**, дальнейшее нагревание которого ведет к циклизации и образованию единственного продукта 3-(пиридин-3-ил)-1-*n*-толил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]тиазол-5-амина **32** с выходом 76% [47]. Позже было обнаружено, что в реакции 5-амино-4-тиоцианатопиразолов **31** с реагентом Вильсмейера ( $\text{PBr}_3/\text{формамид}$ ) образуется два соединения, где пиразоло[3,4-*d*]тиазол **34** является

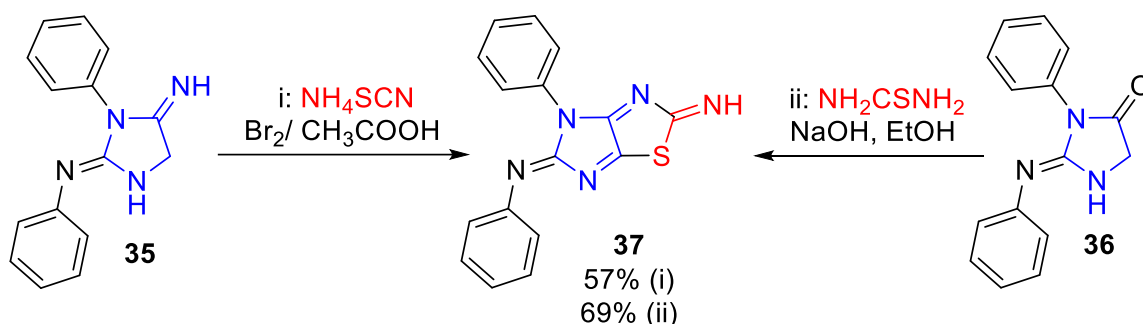
побочными продуктом с выходами 11–23%, а в качестве основного продукта с выходами 61–85% получается пиразолопиримидин **33** (схема 1.11) [48].

Схема 1.11



Аналогичным образом ведет себя в реакции роданирования и *N*-2,3-дифенилимидазолидин-2,4-диимин **35**, образуя 4-дифенил-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-2,5(4*H*)-диимин **37** с перспективными антиоксидантными свойствами. Наряду с этим, имидазо[4,5-*d*]тиазол **37** получается с выходом 69% путем конденсации 3-фенил-2-(фенилимино)имидазолидин-4-она **36** с тиомочевиной в основных условиях (схема 1.12) [49].

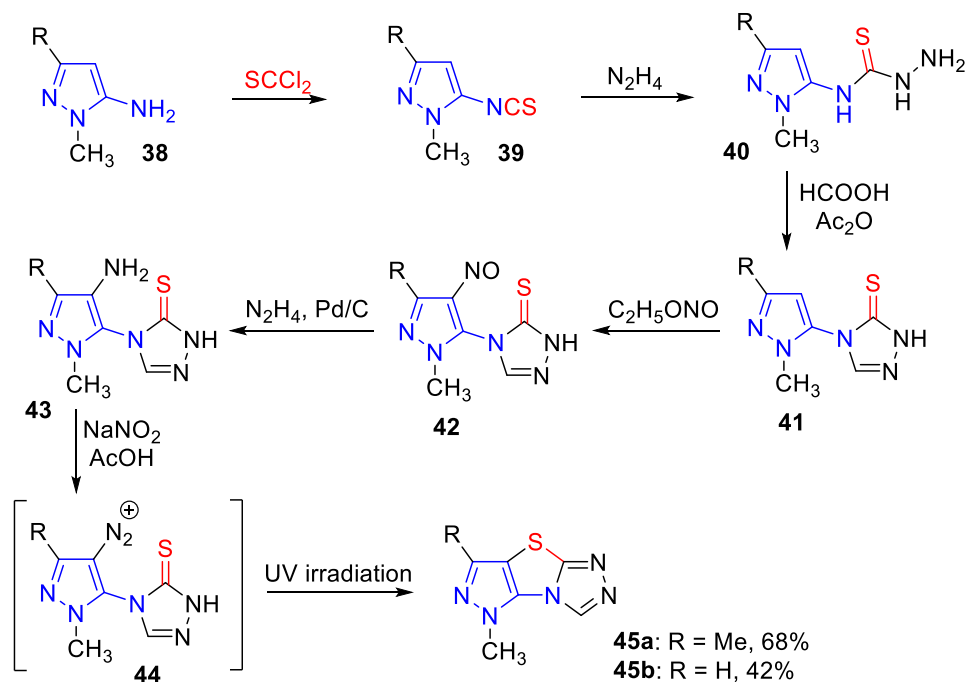
Схема 1.12



Другой подход к формированию тиазольного кольца предложен в работах [50,51]. Первым этапом рассматриваемого многостадийного подхода является образование 5-изотиоцианатопиразола **39** путем взаимодействия 5-аминопиразола **38** с тиофосгеном. Ключевым этапом дальнейших превращений является образование промежуточного 4-(1'-метилпиразол-5'-ил)-1,2,4-триазол-3-тиона **41** (схема 1.13). Его нитрозирование и последующее восстановление

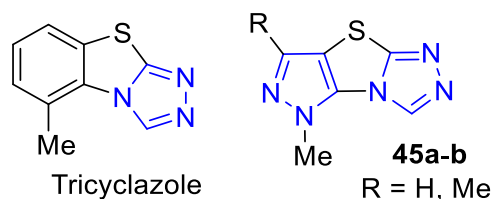
гидразингидратом в присутствии Pd/C приводит к аминопроизводному **43**, диазотирование которого обеспечивает образование целевого пиразоло[3',4':4,5]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазола **45** без выделения промежуточного диазосоединения **44**.

Схема 1.13



Полученные авторами трициклические соединения **45** представляют интерес как аналоги коммерческого противогрибкового препарата трициклазола (5-метил-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]бензотиазола), благодаря изостеризму бензольного и пиразольного колец (схема 1.14).

Схема 1.14



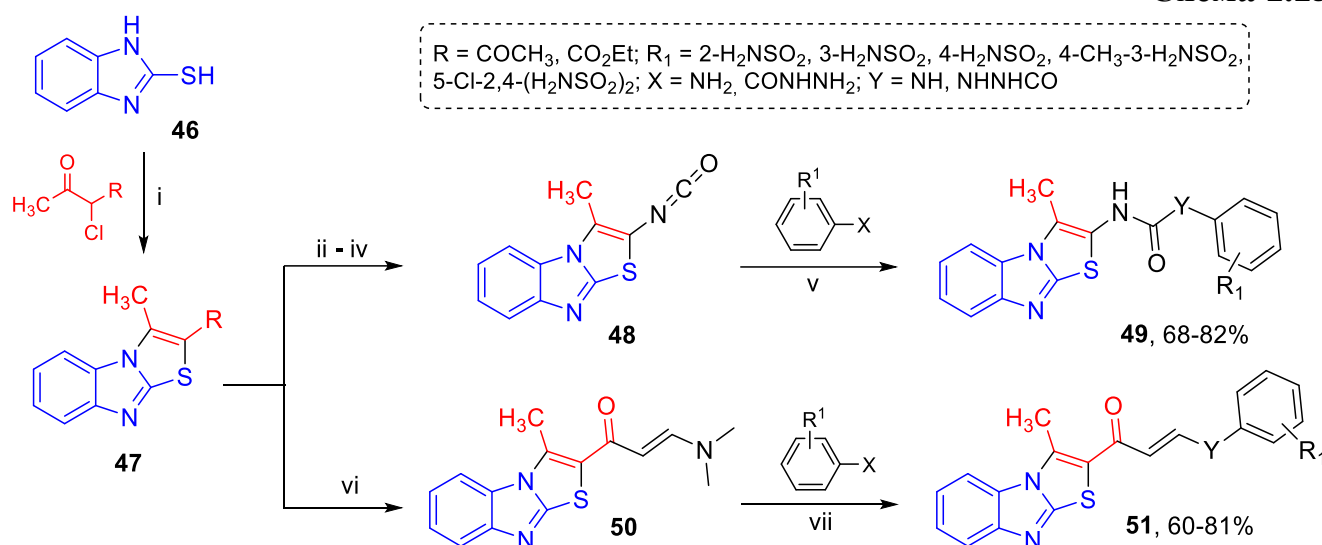
#### 1.1.4 Реакции азолтионов с $\alpha$ -галогенкарбонильными и карбоксильными соединениями

Взаимодействие бифункциональных  $\alpha$ -галогенкарбонильных соединений с меркаптогруппой азолов и с эндоциклическим азотом либо экзоциклической аминогруппой является весьма удобным и распространенным подходом к

аннелированию тиазольного или тиазинового (см. Гл. 1.3.1) циклов, соответственно.

Сообщается, что реакция 2-меркаптобензимидазола **46** с этил-2-хлорацетоацетатом или с 3-хлор-2,4-пентандионом ведет к образованию конденсированных бензимидазотиазолов **47**, на основе которых синтезированы соединения **49-51**, проявляющие противоопухолевую активность в наномолярных количествах по отношению к клеточным линиям рака молочной железы MCF-7 и MDA-MB-231 (схема 1.15) [52].

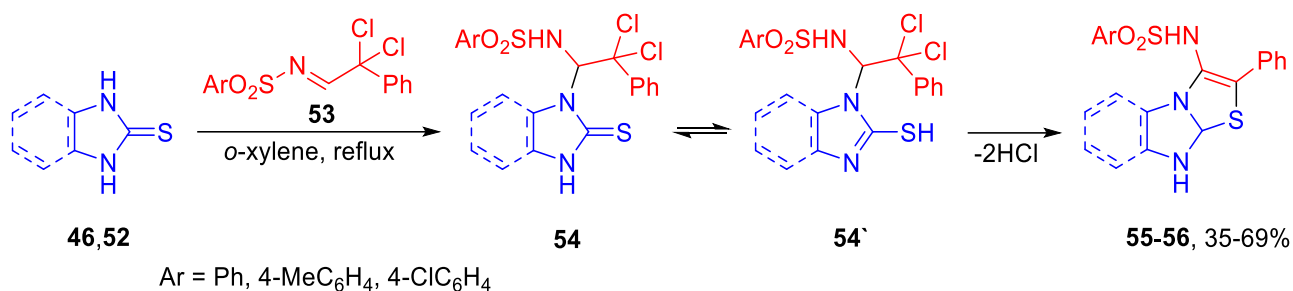
Схема 1.15



i: KOH, EtOH; ii: NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, reflux; iii: NaNO<sub>2</sub>, AcOH; iv: xylene, reflux;  
v: XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R<sub>1</sub>, xylene, reflux; vi: DMF-DMA, xylene, reflux, 12 h; vii: XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R<sub>1</sub>, AcOH, reflux

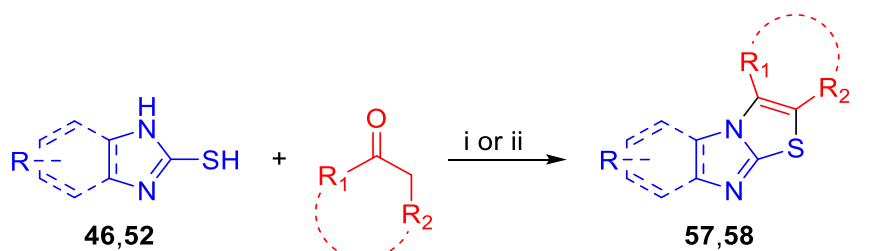
Описана конденсация *N*-(2,2-дихлор-2-фенилэтилиден)аренсульфонамидов **53** с 2-меркапто(бенз)имидазолами **46,52**, позволяющая синтезировать *N*-(2-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-ил)аренсульфонамиды **55** или *N*-(2-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол-3-ил)аренсульфонамиды **56**. Образование аннелированных гетероциклических производных инициируется нуклеофильным присоединением меркаптоимидазола к активированной азометиновой группе галогенсодержащих иминов с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией и ароматизацией за счет отщепления хлористого водорода (схема 1.16) [53].

## Схема 1.16



В случае отсутствия атома галогена,  $\alpha$ -метиленовое звено кетонов может быть активировано окислителем. Разработан региоселективный метод синтеза бензимидазо[2,1-*b*]тиазолов **57,58** путём окислительной циклизации 2-меркаптобензимидазолов с кетонами. Использование системы DMSO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [54] эффективно для реакций с арилкетонами и циклическими алифатическими кетонами, тогда как арилметилкетоны в данных условиях не реагируют. В дальнейшей работе [55] та же исследовательская группа представила усовершенствованный подход к синтезу (бенз)имидазо[2,1-*b*]тиазолов **57,58**, применив новые окислительные условия (selectfluor/CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, AcO<sub>2</sub>). В отличие от ранее описанной радикальной реакции в DMSO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, новые условия обеспечили успешную циклизацию для ацетофенонов с 2-меркапто(бенз)имидазолами (схема 1.17).

## Схема 1.17



i: HCl, DMSO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O; ii: Selectfluor, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, AcO<sub>2</sub>, sulfolane

R = 6,7-Cl, 6-Cl, 7-Cl, 6-MeO, 7-MeO, 6-Me, 7-Me, 6-NO<sub>2</sub>, 7-NO<sub>2</sub> ( i and ii);

R<sub>1</sub> = Ar, Ph, Me, Et; R<sub>2</sub> = Et, Me, *n*-Pr, *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, *i*-Bu, Bn, Ar;

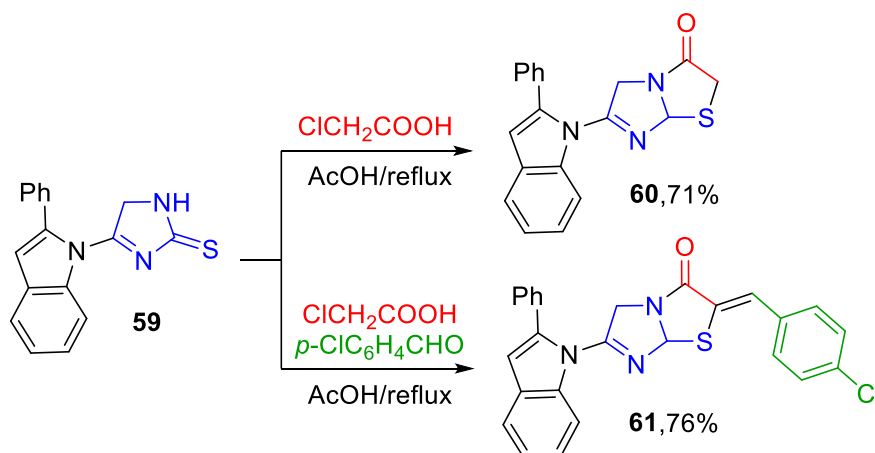
R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>*n*</sub>-, *n* = 4-6, 40-90% (i)

R<sub>1</sub> = Ar, Ph, Nh, Me, Et, thiofen-3-yl, benzothiofen-2-yl; R<sub>2</sub> = H, Me;

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>*n*</sub>-, *n* = 4, 35-89% (ii)

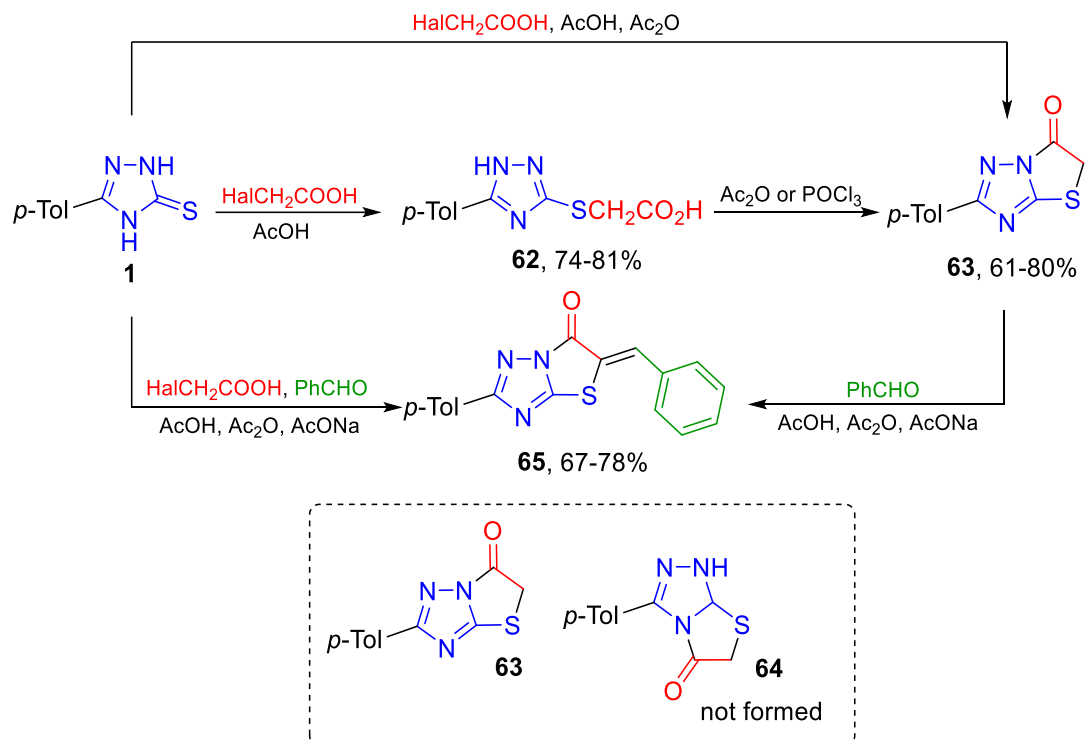
Описано [56] получение производного дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-3(2*H*)-она **60** реакцией имидазол-2-тиона **59** с хлоруксусной кислотой. Было обнаружено, что проведение реакции в присутствии *para*-хлорбензальдегида дает арилидиновое производное бициклического имидазо[2,1-*b*]тиазол-3(2*H*)-она **61** (схема 1.18).

Схема 1.18



Аналогичный результат характерен и для 1,2,4-триазол-3-тионов [57–61]. Наличие нескольких нуклеофильных центров в тимочевинном фрагменте NC(S)N в молекулах 1,2,4-триазол-3-тионов первоначально направляет реакции с различными амбидентными электрофильными реагентами по атому серы, как по наиболее нуклеофильному и стерически доступному центру. Затем образование бициклического продукта может происходить с участием одного из двух эндоциклических атомов азота, т.е., соответственно, может образовываться два изомерных продукта циклизации [62].

Циклизация триазолтиона **1** с галогенуксусными кислотами может осуществляться как в одну стадию, так и в две (через образование промежуточного соединения **62**). В обоих случаях образуется 2-(4-метилфенил)[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6(5*H*)-он **63**, а не его изомер **64**. Последующее взаимодействие тиазолотриазолонна **63** с альдегидом ведет к образованию продукта **65**. В то же время, продукт **65** получается и в трёхкомпонентной реакции исходного триазолтиона **1** с галогенуксусной кислотой в присутствии альдегида (схема 1.19) [62].

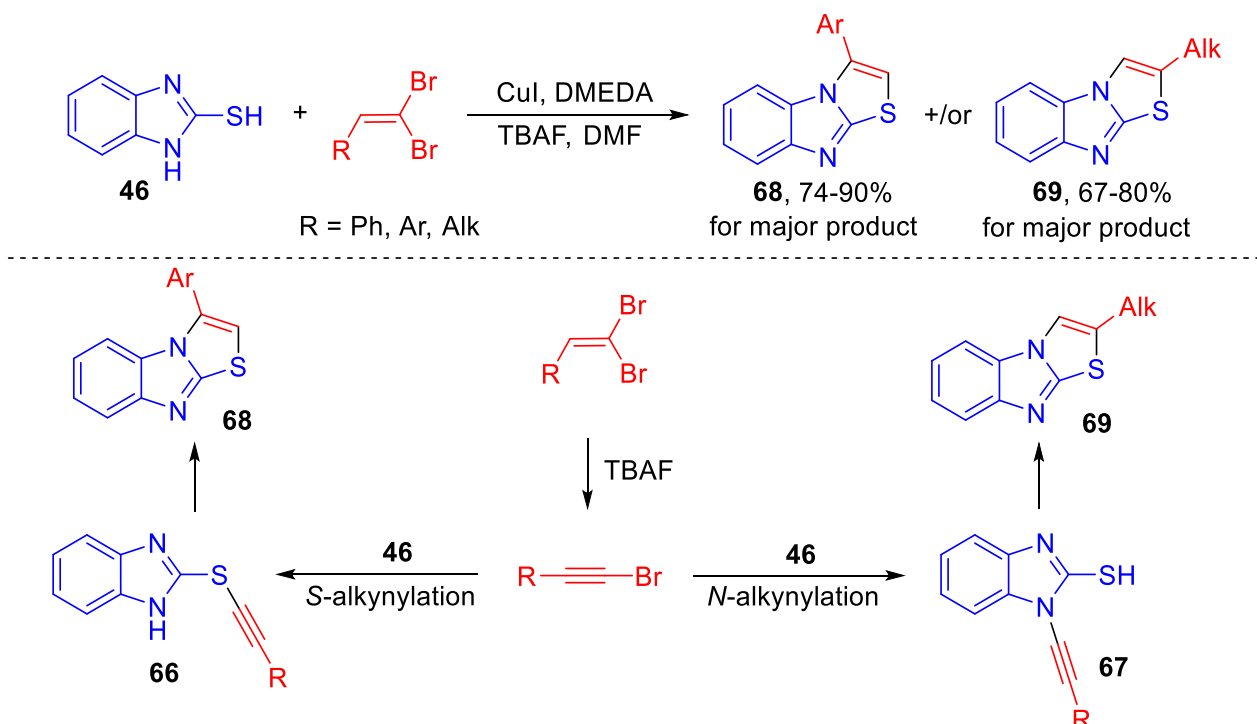


### 1.1.5 Реакции азолтионов с непредельными галогенидами

Катализируемое металлами кросс-сочетание 2-меркаптобензимидазолов с непредельными галогенидами является удобным и распространенным способом построения конденсированных производных бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазола.

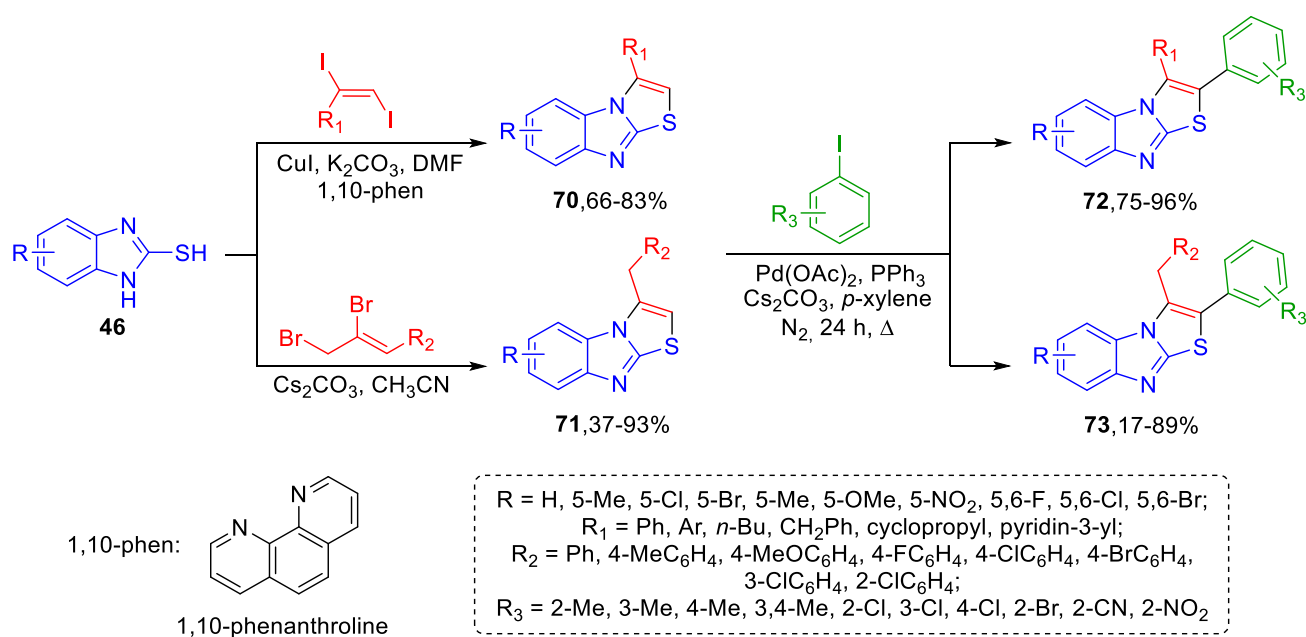
К такому способу можно отнести катализируемый медью синтез производных бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазола путем региоселективного 1,2-аминотиолирования 1,1-дибромалкенов [63]. Образование продукта **68** происходит в результате взаимодействия 1-бромалкина, образовавшегося *in situ* дегидрогалогенированием ароматического 1,1-дибромалкена, с 2-меркаптобензимидазолом и последующей 5-эндо-диг циклизацией алкинилтиоэфира **66**. В случае алифатического 1,1-дибромалкена реализуется нуклеофильное *N*-алкинирование 2-меркаптобензимидазола, приводящее к соединению **67**, которое подвергается 5-эндо-диг циклизации с получением конечного продукта **69** (схема 1.20).

## Схема 1.20



3-Замещенные и 2,3-дизамещенные бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолы могут быть получены путем взаимодействия бензимидазол-2-тиолов **46** с замещенными *транс*-1,2-дийодалкенами [64] или (*Z*)-(2,3-дибромпроп-1-ен-1-ил)-бензолами [65]. Дальнейшие реакции сочетания с галогенбензолами в присутствии солей палладия ведут к образованию продуктов **72** и **73** (схема 1.21)

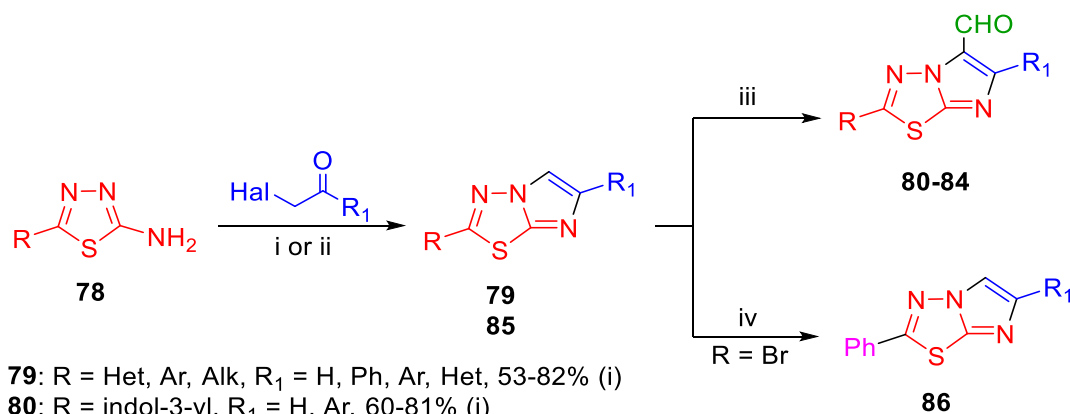
## Схема 1.21





Конденсация 2-амино-5-*R*-[1,3,4]тиадиазолов **78** с фенацилбромидами, позволяет получать конденсированные имидазотиадиазолы **79**, которые обладают противораковыми свойствами по отношению к клеточным линиям аденокарциномы поджелудочной железы: SUIT-2, Саран-1 и Ранс-1 (где *R* = индол-3-ил, *R*<sub>1</sub> = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) [69].

Схема 1.23



**79**: *R* = Het, Ar, Alk, *R*<sub>1</sub> = H, Ph, Ar, Het, 53-82% (i)

**80**: *R* = indol-3-yl, *R*<sub>1</sub> = H, Ar, 60-81% (i)

**81**: *R* = Ar, *R*<sub>1</sub> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 85-90% (ii)

**82**: *R* = 1,3-benzodioxol-5-yl, *R*<sub>1</sub> = Ph, Ar, 56-82% (i)

**83**: *R* = Me, Ph, Ar, *R*<sub>1</sub> = Ar, 75-82% (i)

**84**: *R* = Alk, Ph, Het; *R*<sub>1</sub> = 2-oxobenzopyran-3-yl, 53-81% (i)

**85, 86**: *R* = Br, *R*<sub>1</sub> = Me, Ph, Ar, pyridin-4-yl, CO<sub>2</sub>Et, 24-85% (i and iv)

i: EtOH, 12-24 h; ii: DMF, 12-16 h; iii: POCl<sub>3</sub>, DMF;

iv: PhB(OH)<sub>2</sub>, xantophos, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq), 150 °C, MWI, 30 min;

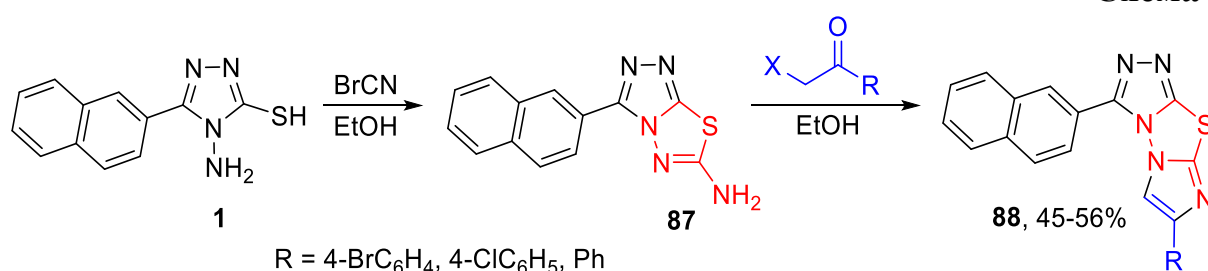
Реакция Вильсмейера-Хаака соединений **79** с оксихлоридом фосфора и ДМФА (*iii*, схема 1.23) ведет к соответствующим 2,6-дизамещенным имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазоло-5-карбальдегидам **80-84**, альдегидная группа которых подвергается различной функционализации [70–72], что открывает возможности к получению новых биоактивных соединений, содержащих ценный имидазотиадиазольный фрагмент.

Для введения широкого спектра функциональных групп в гетероциклический каркас перспективным решением также является использование в конденсации с  $\alpha$ -галогенкетонном коммерчески доступного 2-амино-5-бром-[1,3,4]тиадиазола (**78**, где *R* = Br). Последующее введение образующихся соединений **85** в реакцию Сузуки–Мияуры (*iv*, схема 1.23) открывает путь к классу производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов **86**, замещенных в положениях 2 и 6 алкильными, сложноэфирными или замещенными

арильными группами. Данная стратегия позволяет синтезировать желаемые продукты в присутствии электроноакцепторных, электронодонорных и химических групп, чувствительных к кислотам. [73].

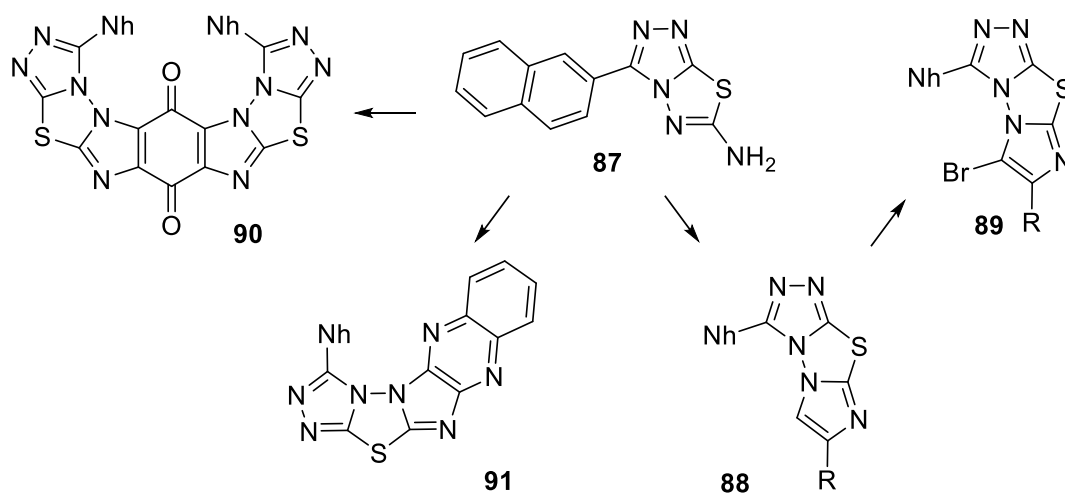
Целевые трициклические соединения **88** были получены в результате последовательных реакций конденсации, исходя из аминомеркаптотриазола **1** (схема 1.24). На первой стадии конденсация триазола **1** с бромистым цианогеном ведет к образованию триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиазола **87**, дальнейшая конденсация которого с  $\alpha$ -галогенкетонами позволяет получать соединения **88**.

Схема 1.24



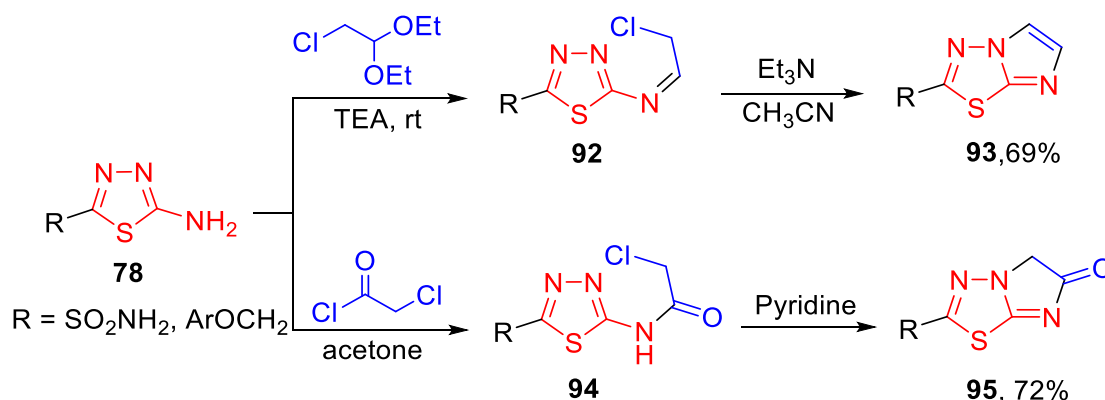
6-Аминотриазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиазол **87** может выступать в качестве перспективной матрицы для построения полициклических структур **88-91** (схема 1.25). Исследования биологической активности показывают, что данные соединения обладают повышенной антимикробной активностью по отношению к трем штаммам бактерий, включая грамположительные (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательные (*Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*), а также противогрибковой активностью в отношении грибов *Candida albicans* и *Candida tropicalis* [77].

Схема 1.25



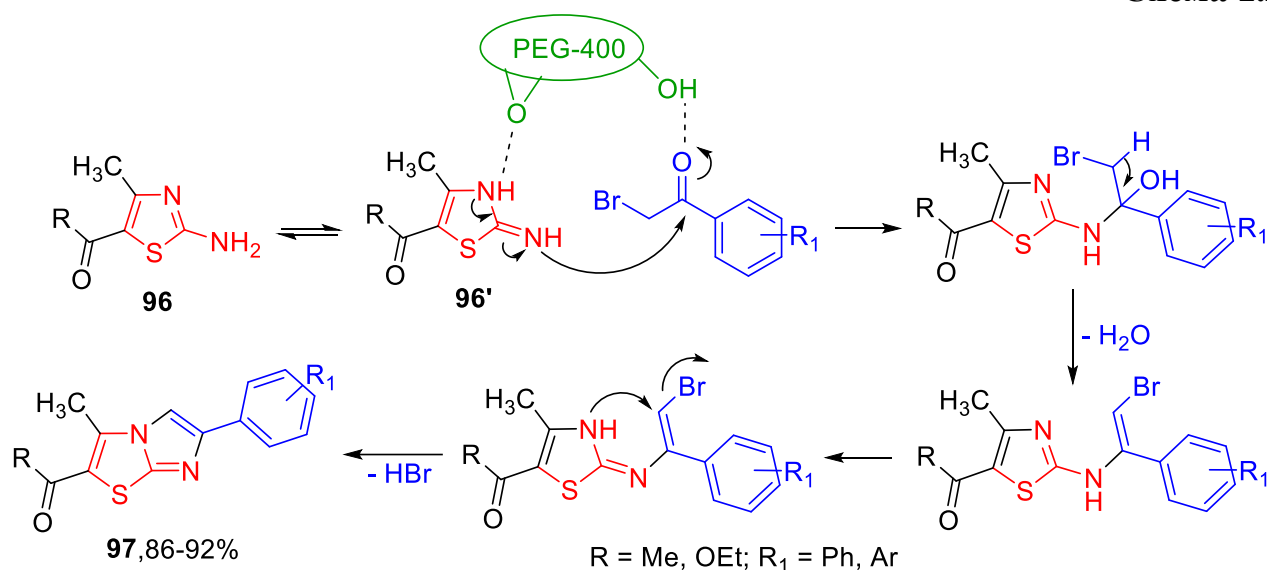
С 2-хлор-1,1-диэтоксиэтаном и хлорацетилхлоридом 2-амино[1,3,4]тиадиазолы **78** реагируют в два этапа. Так, при взаимодействии с 2-хлор-1,1-диэтоксиэтаном на первом этапе при комнатной температуре образуется промежуточное основание Шиффа **92**, которое при более высоких температурах подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов **93** (схема 1.26). Присутствие слабого основания, например, триэтиламина или пиридина благоприятствует этому этапу [78].

Схема 1.26



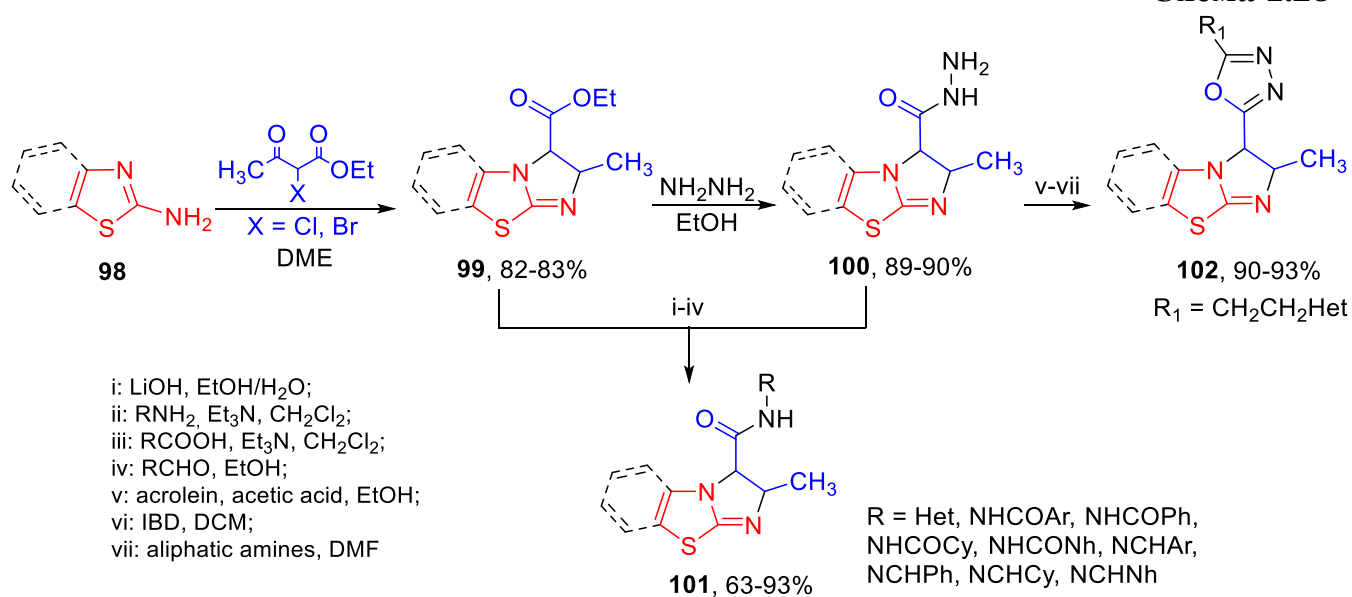
Для синтеза производных имидазо[2,1-*b*]тиазолов разработаны аналогичные методы синтеза на основе реакции аминотиазолов с  $\alpha$ -галогенкетонами с использованием широкого спектра растворителей, например, этанола [79,80], пропан-2-ола [81], бутанола [82], метилэтилкетона [83], ацетона и соляной кислоты [84], а также бензола [85]. Кроме того, был представлен дешевый и экологичный метод синтеза на основе полиэтиленгликоля 400 (PEG – 400) – эффективного и биоразлагаемого катализатора [86]. Согласно механизму реакции (схема 1.27) эфирный кислород PEG – 400 образует водородную связь с эндоциклической NH– группой 2-аминотиазолов **96'** (таутомерная иминная форма), что увеличивает нуклеофильность экзоциклического атома азота для присоединения к карбонильному углероду  $\alpha$ -галогенкетон. В тоже время, терминальная –ОН группа PEG – 400 образует водородную связь с кислородом карбонильной группы фенацилбромидов. В конечном итоге, имидазо[2,1-*b*]тиазолы **97** образуются посредством внутримолекулярной циклизации и переноса водорода с последующим отщеплением H<sub>2</sub>O и HBr (схема 1.27).

Схема 1.27



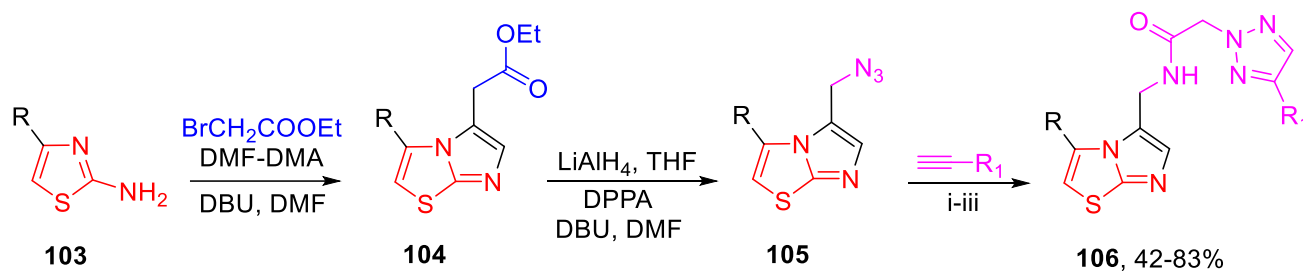
В исследованиях [87,88] показан метод синтеза три- и бициклических систем **99**, основанный на взаимодействии исходных 2-амино(бензо)тиазолов **98** с 2-галогендиэтилмалонатом (схема 1.28). Дальнейшие модификации полученных имидазо[2,1-*b*]тиазолов и бенз[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов ведут к образованию соединений **101**, которые выступают как более активные ингибиторы пантотенатсинтазы *Mycobacterium tuberculosis* (IC<sub>50</sub> от 5.83 ± 0.11 до 0.52 ± 0.24 μM), чем препараты сравнения изониазид и этамбутол (IC<sub>50</sub> >25 для обоих препаратов) [87]. Ряд соединений **102**, содержащих 1,3,4-оксадиазольный фрагмент, проявляет выраженную антипролиферативную активность против клеточных линий A549 и H228 рака легкого [88].

Схема 1.28

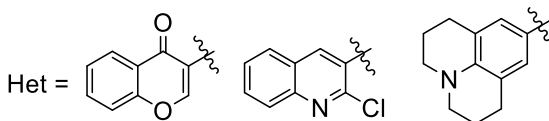
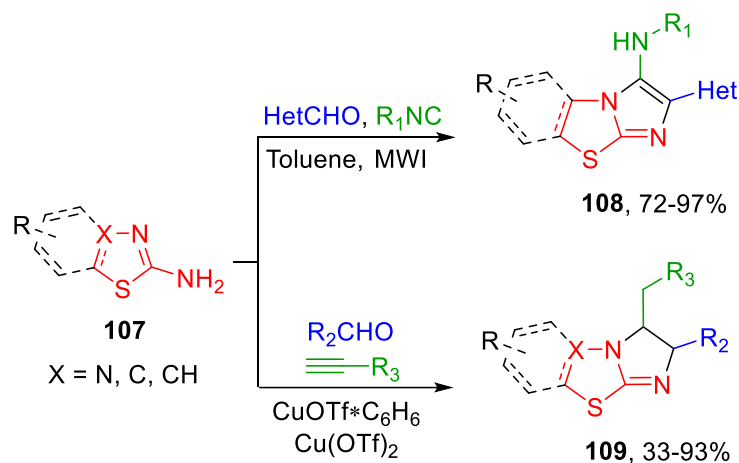


На основе имидазотиазолов **104**, полученных в системе бромэтилацетат, *N,N*-диметилацетамид – *N,N*-диметилформамид путем использования методов клик-химии был получен ряд производных **106** (схема 1.29) в качестве перспективных ингибиторов IDO1 – ключевой диоксигеназы, которая является одной из важнейших лекарственных мишеней в терапии рака, благодаря своей роли как в ускользании от иммунного ответа, так и в воспалительной неоваскуляризации [89].

Схема 1.29



Сообщается о разработке подхода к синтезу бис-гетероциклических систем **108**, **109** на основе имидазо[2,1-*b*]тиазольного и бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазольного каркасов, несущих в положении 6 (гетеро)арильный фрагмент, реализуемого путем трехкомпонентной реакции Грёмке-Блэкберна-Бьенеме при отсутствии катализатора и/или растворителя (схема 1.30) [90–92]. Аналогичные имидазо[2,1-*b*]бензотиазолы, имидазо[2,1-*b*]тиазолы и имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолы **109** можно получить в результате трехкомпонентной реакции между альдегидом, алкином и амином, обычно называемой АЗ-сочетанием. Реакция применима к функционально разнообразным арил- и гетероарилальдегидам, а также к активированным алкинам (пропиолаты, алкины с электроноакцепторными заместителями), однако, алифатические альдегиды и простые алкины не вступают в данное взаимодействие [93].



R = MeO, Cl, Et, *i*-Pr, CH<sub>2</sub>OMe; R<sub>1</sub> = *t*-Bu, *c*-Hex, Bn, Ar; R<sub>2</sub> = Ar, Ph, Het;  
R<sub>3</sub> = CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>Me, CONMe<sub>2</sub>, CONPr<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*t*-Bu, SO<sub>2</sub>Tol

### 1.2.2 Реакции на основе производных 5-этилидентиазол-4(5H)-она – гетероциклического аналога халкона

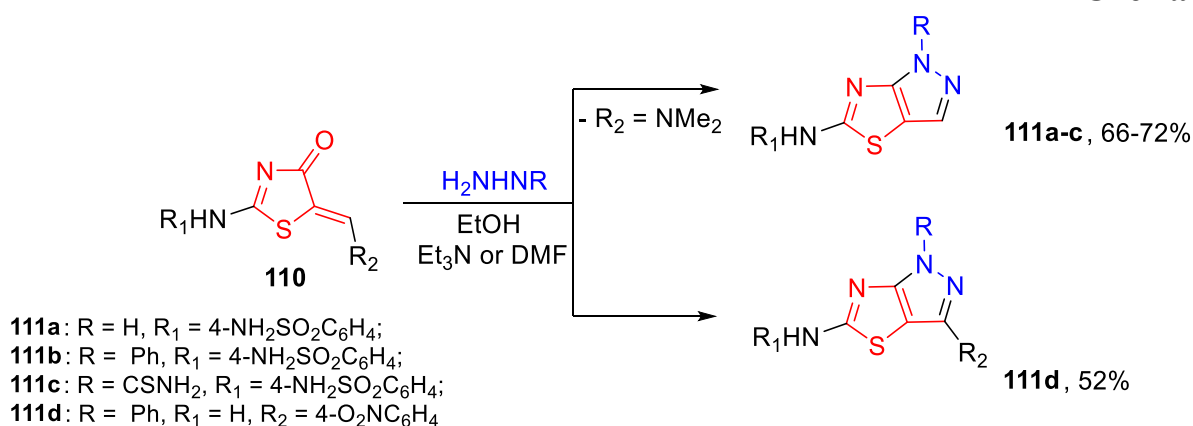
Гетероциклические аналоги халкона являются распространенной матрицей для синтеза конденсированных систем, позволяющей сочетать в итоговом соединении ценные фармацевтические элементы, синергизм которых ведет к значительному увеличению биологической активности. Повышенная реакционная способность  $\alpha,\beta$ -ненасыщенной кетонной системы производных 5-этилидентиазол-4(5H)-она открывает возможность к синтезу пиазоло[3,4-*d*]тиазолов путем реакции с гидразин гидратом и его производными.

Взаимодействием 2-амино-5-этилидентиазол-4(5H)-она **110** с гидразином, фенилгидразином или гидразинкарботиоамидом была синтезирована серия пиазолотиазолов **111a-d** (схема 1.31), которые проявляют антимикробные и противораковые свойства. Например, соединение **111c** продемонстрировало превосходную антимикробную активность в отношении грамположительных штаммов *S. epidermidis*, *B. subtilis* и *S. pneumoniae*, а также грамотрицательного штамма *K. pneumoniae*. Более того, соединение **111c** проявило выраженную цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеточных линий HepG2

(гепатоцеллюлярная карцинома) и MCF-7 (карцинома молочной железы), превосходя по активности эталонный противораковый препарат 5-фторурацил ( $IC_{50} = 26.75 \mu\text{M}$  для HepG2,  $IC_{50} = 32.75 \mu\text{M}$  для MCF-7, а **9c**  $IC_{50} = 10.89 \mu\text{M}$  для HepG2,  $IC_{50} = 15.60 \mu\text{M}$  для MCF-7).

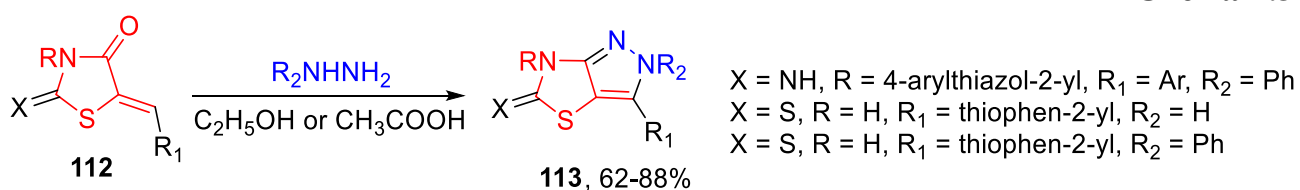
Анализ взаимосвязи «структура – активность» (SAR) показал, что введение липофильной фенильной группы в положение N(1) пиразольного фрагмента **111b** приводит к снижению как антимикробной, так и противораковой активности по сравнению с **111a**. Однако замена фенильной группы на карботиамидную в соединении **111c** существенно усилила противоопухолевый эффект: цитотоксичность возросла почти в 2 раза относительно стандартного препарата в отношении двух протестированных клеточных линий HepG2 и MCF-7 [49,94]. Таким образом, установлено, что характер заместителя в положении N(1) пиразольного ядра является ключевым фактором, определяющим уровень противоопухолевой активности пиразоло[3,4-*d*]тиазолов.

### Схема 1.31



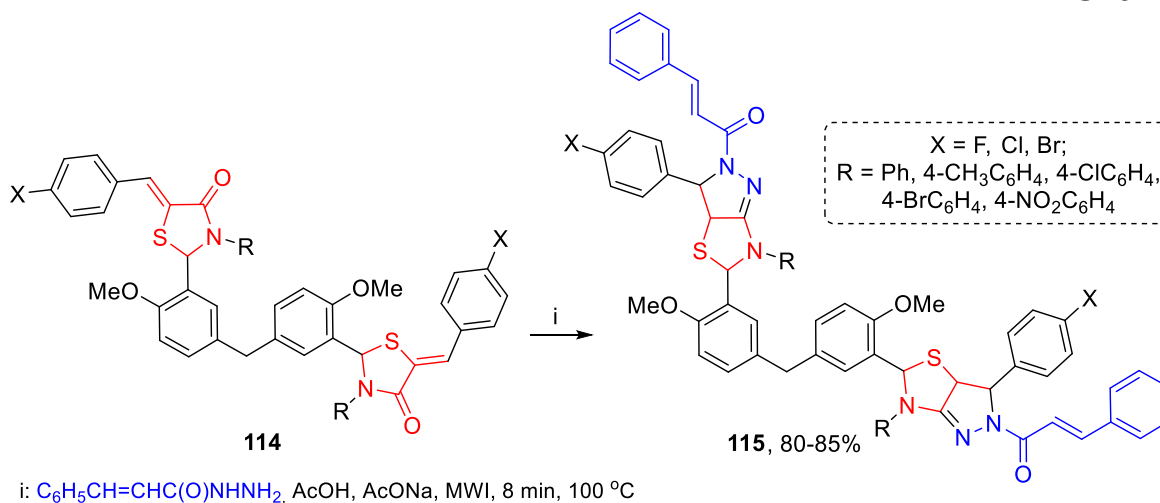
Взаимодействие гетероциклических халконов **112** с гидразином и фенилгидразином в этаноле в присутствии соляной кислоты приводит к образованию соответствующих производных пиразоло[3,4-*d*]тиазол-5(6*H*)-тиона и пиразоло[3,4-*d*]тиазол-5(6*H*)-имина **113** (схема 1.32) [95,96].

### Схема 1.32



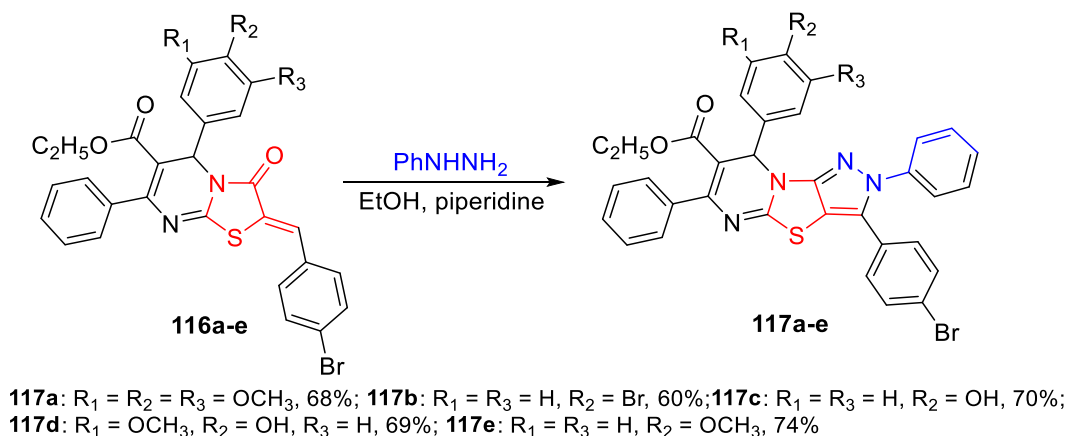
В работе [97] показано, что использование микроволнового излучения в реакции метилен-бис-(фенилтиазолиденонов) **114** с гидразидом коричной кислоты в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты ведет к образованию соединений **115** с выходом 80-85% (схема 1.33).

Схема 1.33



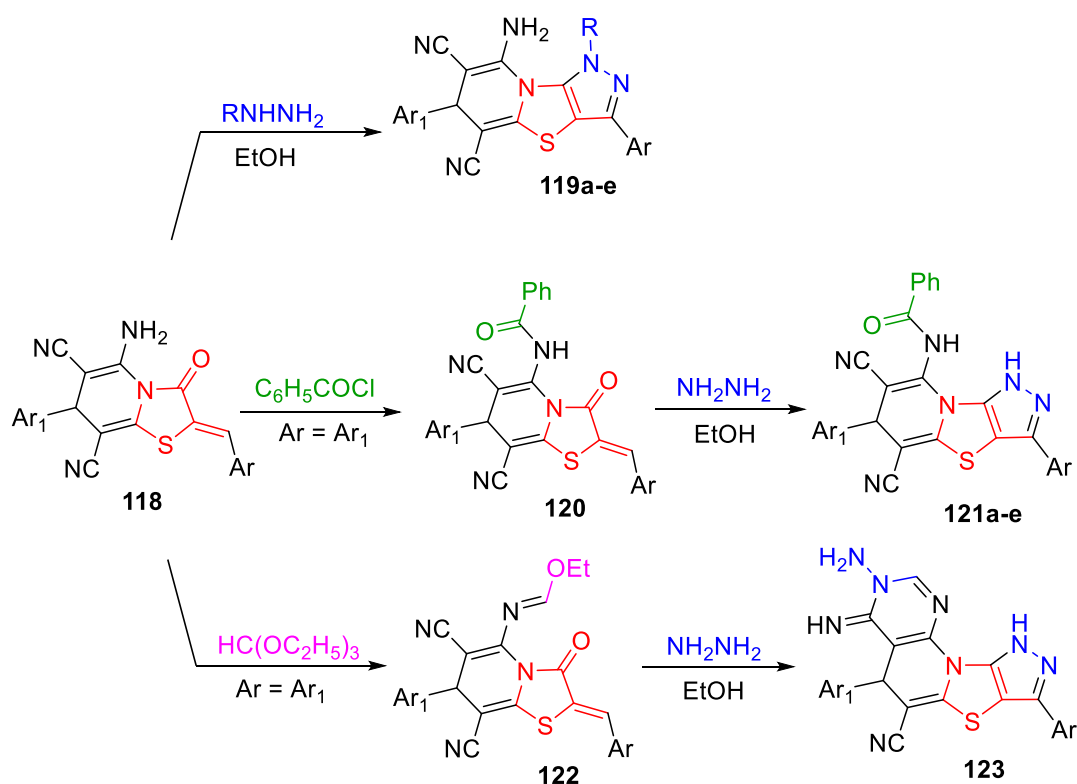
Описано успешное аннелирование пиразольного кольца к тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновому остову посредством взаимодействия соответствующего арилиденового производного тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **116a-e** с фенилгидразином в этаноле, содержащем каталитическое количество пиперидина, с получением соединений **117a-e** (схема 1.34), которые проявляют выраженные противоопухолевые свойства. Обнаружено, что соединение **117a**, имеющее три метоксигруппы в арильном фрагменте, проявило более высокую антипролиферативную активность, чем моно- и дизамещенные трициклические системы из полученной серии [98].

Схема 1.34



5-Аминотиазоло[3,2-*a*]пиридины **118** реагируют с бинуклеофильными гидразинами аналогичным образом, образуя трициклические системы **119a-e** и **121a-e** (схема 1.35). Предполагается, что образование соединений **119,121** протекает через реакцию присоединения гидразина по Михаэлю к активированной двойной связи тиазолон **118** с образованием ациклического интермедиата и последующей внутримолекулярной циклизацией [99–102].

Схема 1.35



**119a**:  $\text{Ar} = \text{Ar}_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R} = \text{H}$ , 70%  
**119b**:  $\text{Ar} = \text{Ar}_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R} = \text{Ph}$ , 64%  
**119c**:  $\text{Ar} = \text{C}_{14}\text{H}_{10}$ ,  $\text{Ar}_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R} = \text{Ph}$ , 59%  
**119d**:  $\text{Ar} = \text{Ar}_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_4\text{-4-NO}_2$ ,  $\text{R} = \text{H}$ , 79%  
**119e**:  $\text{Ar} = \text{Ar}_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_4\text{-4-NO}_2$ ,  $\text{R} = \text{COC}_6\text{H}_5$ , 70%

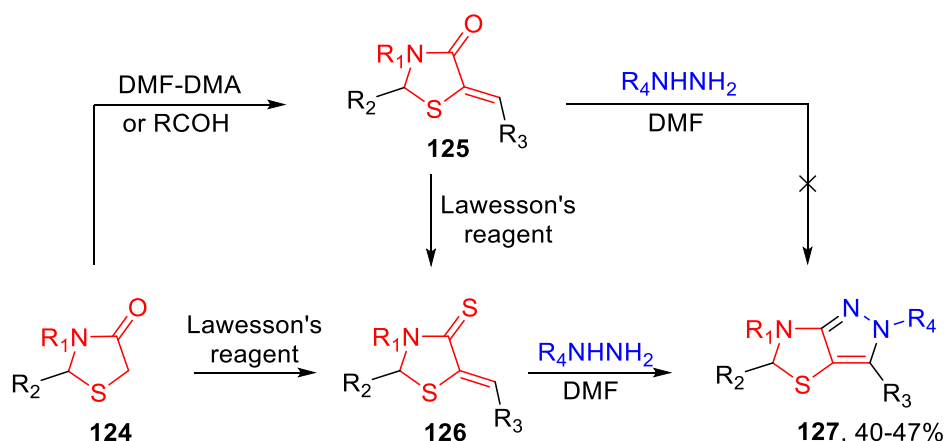
**121a**:  $\text{Ar} = \text{Ar}_1 = \text{Ph}$ , 65%  
**121b**:  $\text{Ar} = \text{Ar}_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ , 76%  
**121c**:  $\text{Ar} = \text{Ar}_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , 82%  
**121d**:  $\text{Ar} = \text{Ar}_1 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ , 58%  
**121e**:  $\text{Ar} = \text{Ar}_1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , 62%  
**122,123**:  $\text{Ar} = \text{Ar}_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , 21%

Тетрациклическая конденсированная система **123** образуется в результате двух последовательных стадий. На первом этапе 5-аминотиазоло[3,2-*a*]пиридин **118** реагирует с триэтилортоформиатом – электрофильным агентом – с образованием соответствующего производного **122**, которое, в свою очередь, подвергается циклизации в реакции с гидразин гидратом с образованием целевого продукта **123** (схема 1.35) [100].

Соединения **119a** и **123** проявляют сильную антипролиферативную активность в отношении двух линий клеток карциномы (**119a**  $IC_{50} = 6.10 \mu M$  для HepG2,  $IC_{50} = 7.80 \mu M$  для MCF-7, **123**  $IC_{50} = 9.43 \mu M$  для HepG2,  $IC_{50} = 8.24 \mu M$  для MCF-7) сопоставимую с референтным препаратом доксорубицином ( $IC_{50} = 4.50 \mu M$  для HepG2,  $IC_{50} = 4.17 \mu M$  для MCF-7). Высокая активность тестируемых образцов связана с наличием amino- и иминогрупп: производные с более чем одной amino- и иминогруппой проявляют значительную антипролиферативную активность по сравнению с производными, содержащими только одну группу [100].

Предложен синтез три- и тетразамещенных пиразоло[3,4-*d*]тиазолов **127**, основанный на тиазолидин-4-онах **124** [103,104]. Обработка соединений **124** *N,N*-диметилформамид - диметилацеталем (DMФА-ДМА) [103] или альдегидом в условиях конденсации Кляйзена [104] приводит к производным **125**, которые не подвержены циклизации при взаимодействии с гидразинами, как в кислых, так и в основных условиях. Повышение реакционной способности тиазолидин-4-онов **125** было достигнуто превращением их в тиазолидин-4-тионы **126** обработкой реагентом Лоуссона в среде диметилформамида. Соединение **126** также может быть получено в одну стадию реакцией тиазолидин-4-она **124** реагентом Лоуссона и DMФ-ДМА в толуоле. Искомые пиразоло[3,4-*d*]тиазолы **127** были получены конденсацией тиазолидинтионов **126** с различными производными гидразина (схема 1.36).

Схема 1.36

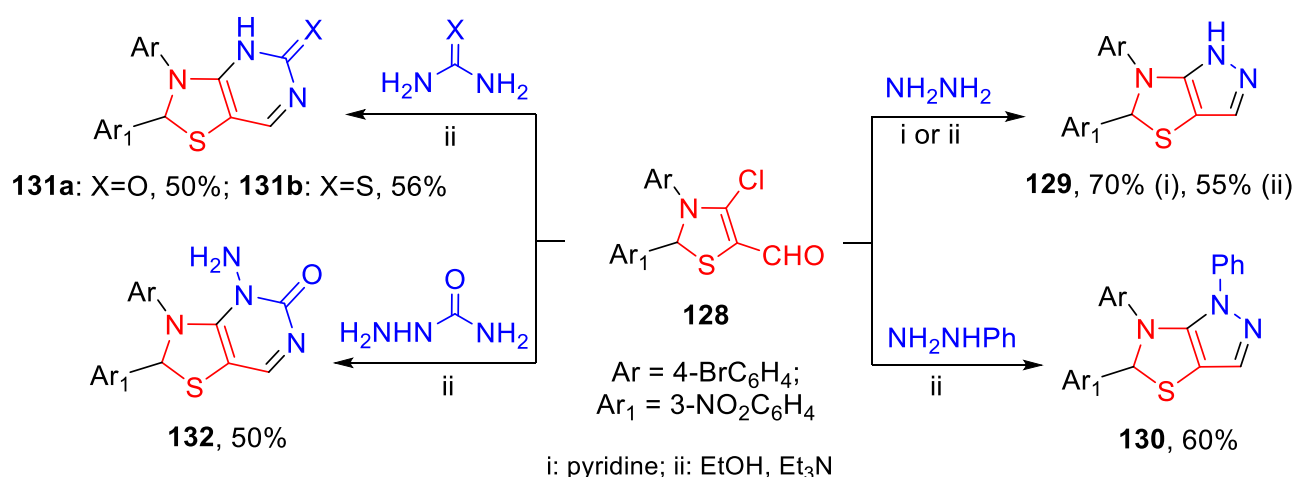


$R_1 = \text{Alk, Cy, Ph, Ar, Het}$ ;  $R_2 = \text{Alk, Cy, Ph, Ar, Het}$ ;  $R_3 = \text{H, Alk, Ar, Het, NMe}_2$ ;  $R_4 = \text{Me, Ph, Ar}$

Другим универсальным синтоном в реакциях с производными гидразина и мочевины является 4-хлор-2,3-дигидротиазол-5-карбоксальдегид **128**, применяемый для синтеза новых полизамещенных тиазоло[4,5-*c*]пиразолов **129**, **130** и тиазоло[4,5-*d*]-пиримидинов **131a-b**, **132** (схема 1.37) [105]. Условия реакции оказывают существенное влияние на реакцию карбоксальдегида **128** с гидразингидратом. Проведение реакции в пиридине приводит к прямой внутримолекулярной циклизации с образованием тиазоло[4,5-*c*]пиразола **129** с выходом 70%. В отличие от этого использование этанола в присутствии триэтиламина позволяет выделить промежуточное основание Шиффа, дальнейшая циклизация которого при нагревании приводит к тому же продукту **129**, но с выходом 55%. Примечательно, что в аналогичных условиях (этанол, Et<sub>3</sub>N) реакция с фенилгидразином протекает непосредственно с образованием производного тиазоло[4,5-*c*]пиразола **130**.

Кроме того, было показано, что тиазол **128** эффективно вступает в реакции циклоприсоединения с мочевиной, тиомочевиной и семикарбазидом. Данные превращения проводили в этаноле в присутствии триэтиламина, что позволило получить соответствующие производные тиазоло[4,5-*d*]пиримидина **131a,b** и **132**.

Схема 1.37



### 1.3 Получение азолотиа(диа)зинов, путем аннелирования тиа(диа)зинового кольца к азольному фрагменту

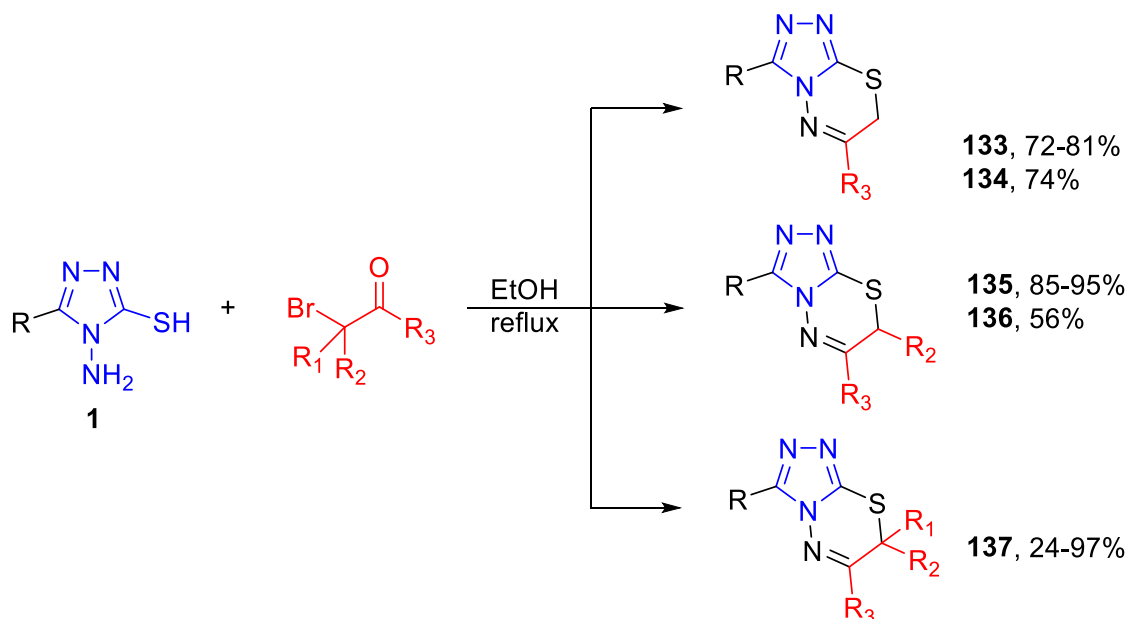
#### 1.3.1 Реакции аминамеркаптоазолов с $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями

Циклоконденсация 4-амино-3-меркаптотриазолов с различными биелектрофилами, такими как фенацилбромиды [28,29,37,38,106–109], гидразоноилгалогениды [110], хлорацетальдегид [111],  $\alpha$ -хлорацетилацетон [112] и пропаргилбромид [113], является одной из наиболее широко изученных групп методов получения [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов [114]. Благодаря варьированию биелектрофилов данный метод открывает путь к значительному структурному разнообразию получаемых конденсированных систем [2].

Значительное внимание к триазолотиадиазинам объясняется их обширным спектром биологической активности, например, противомикробной, противогрибковой, противотуберкулезной, противоопухолевой, противовирусной, противораковой, противовоспалительной, анальгетической и антиоксидантной [115,116].

Триазолотиадиазины **133**, синтезированные тривиальной реакцией с фенацилбромидами (схема **1.38**), проявляют высокую ингибирующую активность в отношении холинэстераз (ацетилхолинэстераза AChE и бутирилхолинэстераза BChE) и моноаминоксидаз (MAO-A), что делает их перспективными для терапии болезни Альцгеймера [31]. Позже в работе [117] было показано, что этот же ряд соединений может выступать в качестве ингибиторов уреазы, предотвращая развитие язвенных и инфекционных заболеваний. Также, сообщалось, что [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины **136** обладают выраженной антибактериальной активностью по отношению к *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* и *S. carlsbergensis* [111], а соединения **137** являются потенциальными селективными нестероидными антагонистам минералкортикоидных рецепторов (MR), которые могут быть использованы для лечения хронической болезни почек (ХБП) и некоторых видов сердечной недостаточности (СН) [118].

## Схема 1.38



**133:** R = Ar, Het; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = Ar, naphthalen-1-yl, biphenyl-4-yl

**134:** R = Ph, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>(CH)Pht

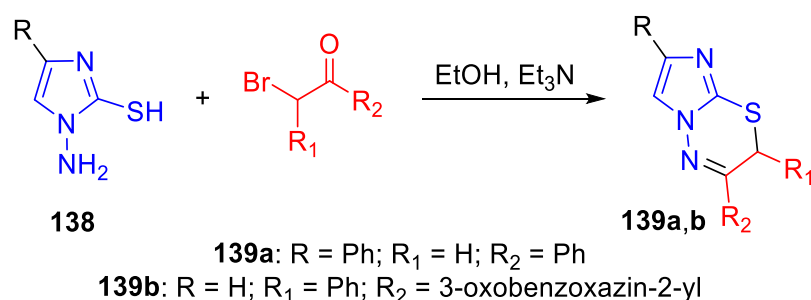
**135:** R = H, CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = Ph, H; R<sub>3</sub> = Ph, Ar

**136:** R = oxazol-3-yl, R<sub>2</sub> = triazol-1-yl, R<sub>3</sub> = Ph

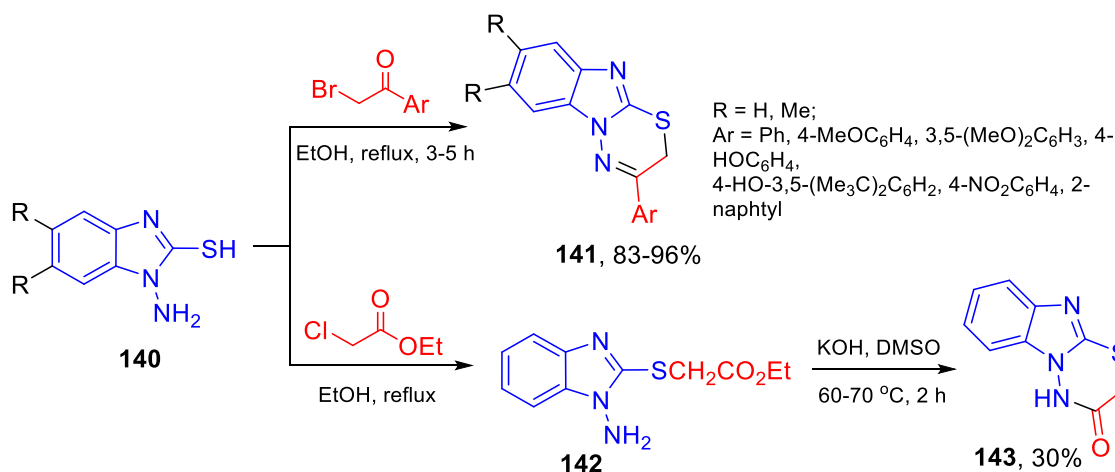
**137:** R = H; R<sub>1</sub> = H, *n*-Pr, Bn, Ph, Ar; R<sub>2</sub> = H, Me; R<sub>3</sub> = 3-oxobenzoxazin-2-yl

Аналогичным образом 1-амино-2-меркаптоимидазолы **138** подвергаются взаимодействию с фенацилбромидами в этаноле в присутствии триэтиламина с образованием имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов **139** (схема 1.39) [118,119].

## Схема 1.39

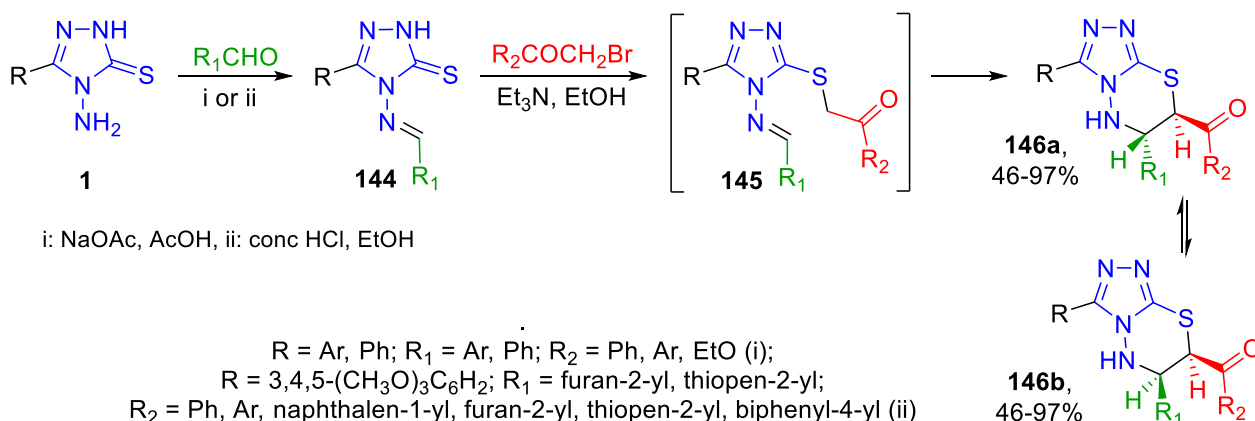


Работы нашей группы по синтезу бензимидазотиадиазинов в литературе предваряют только два примера получения бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов **141** и **143**, которые включают одностадийную реакцию 1-аминобензимидазол-2-тиолов с фенацилбромидами и катализируемую основанием циклизацию этилового эфира (1-амино-2-бензимидазолитио)уксусной кислоты **142** с образованием 3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,3,4-тиадиазино[3,2-*a*]бензимидазолу **143** (схема 1.40) [120,121].



Сообщается, что при взаимодействии оснований Шиффа **144** с  $\alpha$ -бромацетофенонами образуются соответствующие диастеремерно чистые *транс*-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины **146** путем катализируемого основанием образования связи C-C в промежуточном тиоэфире азометина **145** (схема 1.41) [122]. Показано, что *транс*-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины изомеризуются в  $\text{CDCl}_3$  в соответствующие *цис*-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины. Соединения, несущие в 6-м положении триазолотиадиазиновой системы фурановый или тиофеновый фрагменты, обладают антипролиферативной активностью по отношению к HepG2, PC-3, A549 [123].

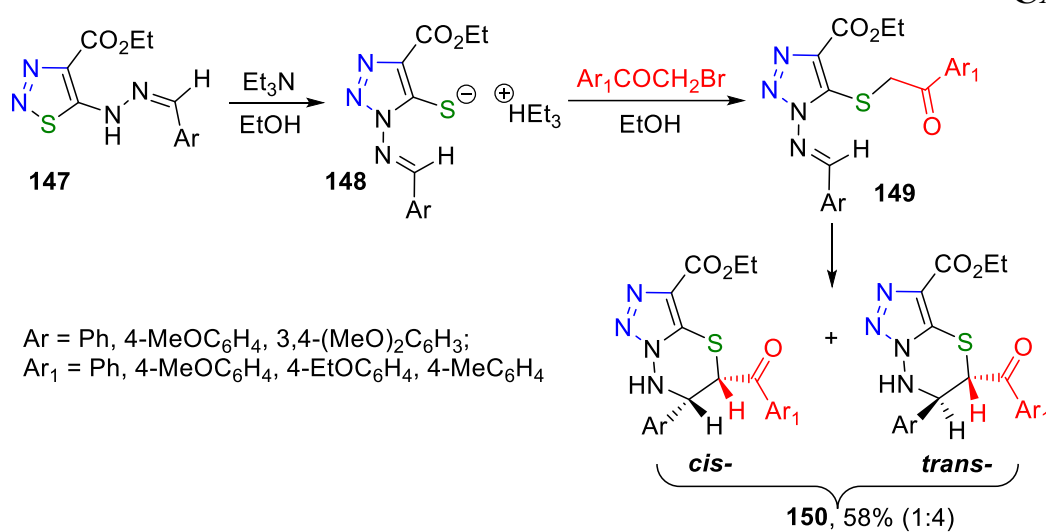
Схема 1.41



Подобное образование *цис*- и *транс*-изомеров 6-фенил-5-бензоил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов **150** с выходом 58% (соотношение 1:4) происходит при взаимодействии 1,2,3-тиадиазолилгидразонов

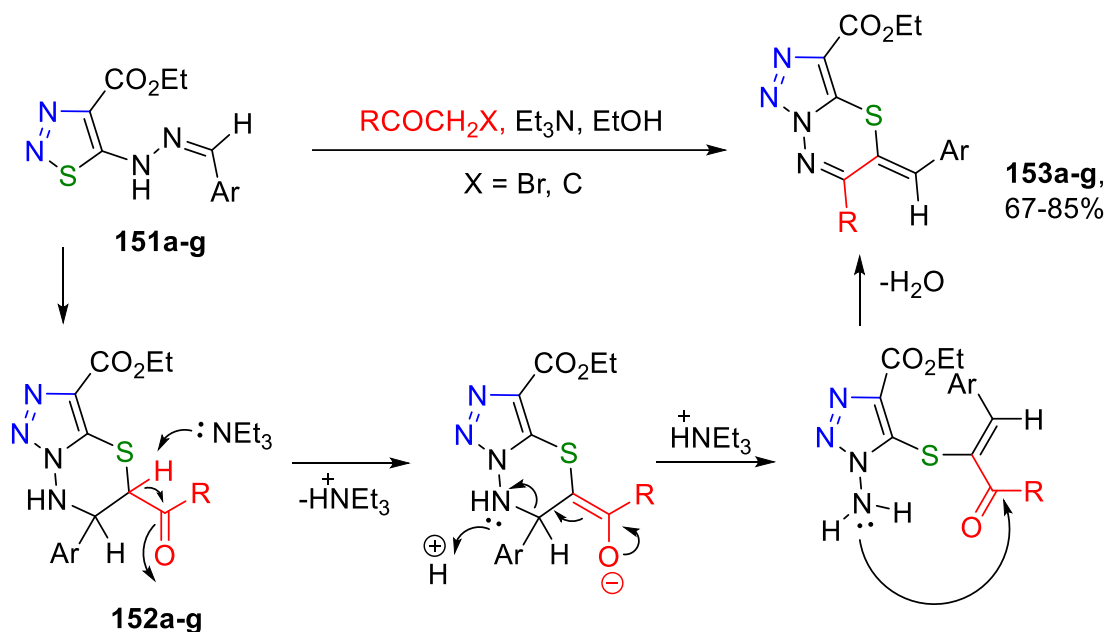
бензальдегидов с  $\alpha$ -бромацетофенонами в присутствии триэтиламина в безводном этаноле (схема 1.42) [124]. Изменение природы растворителя не влияет на изомерное соотношение продуктов **150**, в отличие от наблюдений, описанных выше [122]. Показано, что образование триазолотиадиазинов **150** инициируется перегруппировкой Димрота 5-алкилиденгидразино-1,2,3-тиадиазолов под действием триэтиламина и ведет к образованию 1-алкилиденамино-5-меркапто-1*H*-1,2,3-триазолов, алкилирование которых  $\alpha$ -бромацетофеноном ведет к целевым продуктам.

Схема 1.42



Позднее, та же группа ученых исследовала реакцию 1,2,3-тиадиазолилгидразонов бензальдегидов **151a-d** с  $\alpha$ -бром-4-хлорацетофеноном и хлорацетоном с целью расширения ряда триазолотиадиазинов. Неожиданно было обнаружено, что вместо ожидаемых 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов **152a-g** образуются их дегидратированные аналоги – 5-бензилиден-5*H*-[1,2,3]-триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазины **153a-g** (схема 1.43) [125]. Предполагается, что для соединений **152a-c** реакция дегидратации обусловлена акцепторными свойствами 4-хлорбензоильного заместителя и увеличением  $\text{C}=\text{N}$ -активности 1,3,4-тиадиазинового кольца, тогда как для 5-ацетил-1,2,3-триазоло-1,3,4-тиадиазинов **152d-g** трансформация облегчена меньшими стерическими затруднениями и доступностью протона в положении 5 для отщепления триэтиламиноном.

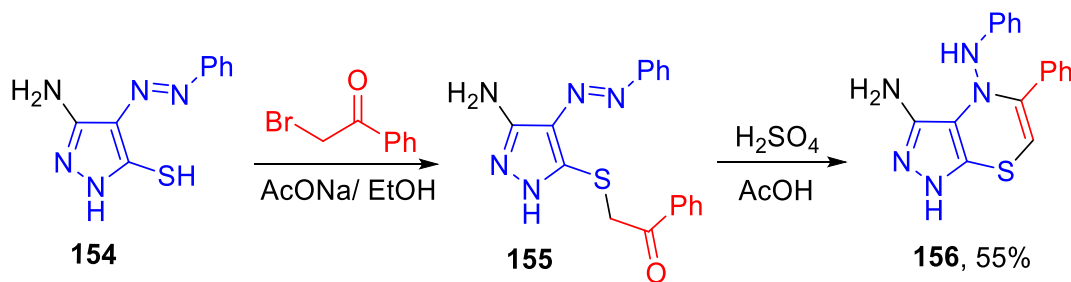
## Схема 1.43



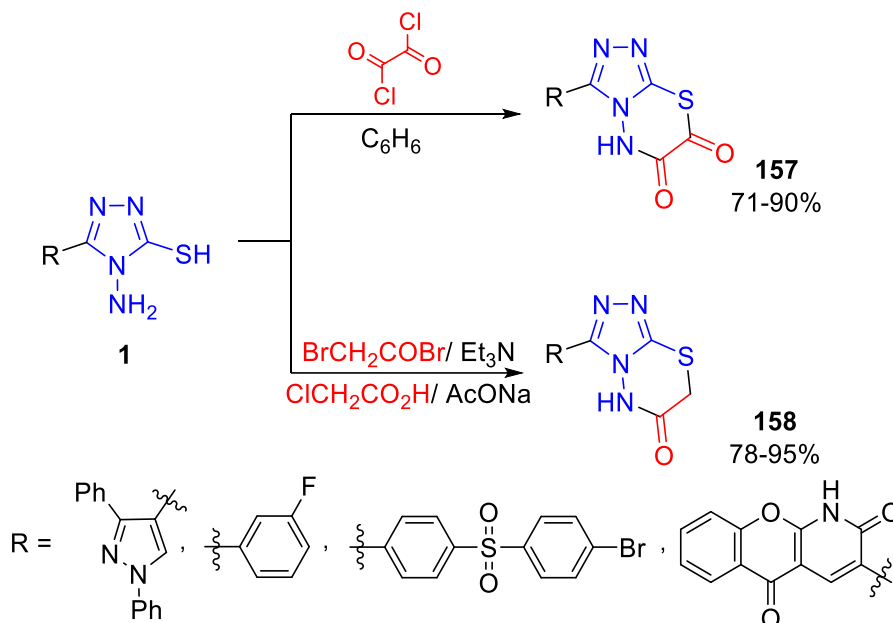
**a,b,c:** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d,e,f,g:** R = Me;  
**a,d:** Ar = Ph; **b,e:** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c,g:** Ar = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **f:** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Циклизация фенацилового эфира **155**, полученного конденсацией 3-амино-5-меркапто-4-фенилазо-1*H*-пиразола **154** с фенацилбромидом, ведет к образованию *N*-4,5-дифенилпиразолов[3,4-*b*][1,4]тиазин-3,4(1*H*)-диамина **156** (схема 1.44) [126].

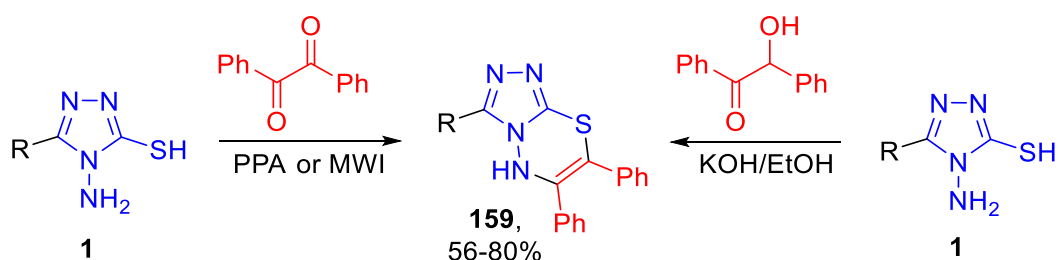
## Схема 1.44



Реакция триазола **1** с оксалилхлоридом в бензоле в течение 6 ч ведет к образованию 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-6,7-дионов **157** (схема 1.45) [127–129]. Микроволновое облучение в течение 2 мин позволяет увеличить выход продукта до 90%. Конденсация триазола с галогенацетилгалогеном или хлоруксусной кислотой позволяет получать 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-6-оны **158** [127,129].



В исследованиях [76,109] показано, что обработка 4-амино[1,2,4]триазол-3-тионов бензоином или дифенилглиоксалем [130,131] открывает путь к производным 6,7-дифенил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **159** (схема **1.46**), которые проявляют противораковые (по отношению к A549 – аденокарцинома легкого и HCT116 – карцинома толстой кишки), антимикробные (по отношению к *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*) и противовирусные (против высокопатогенного птичьего гриппа HPAI – H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) свойства [130,131].

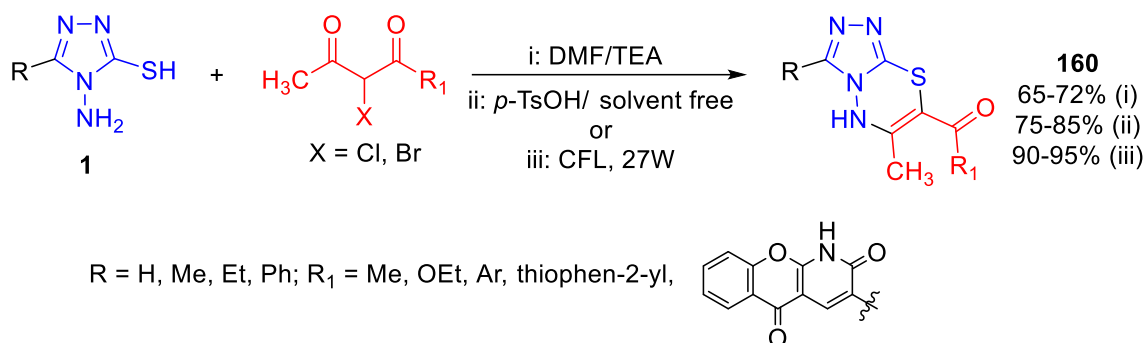


$\text{R} = \text{Me}, n\text{-Bu}, n\text{-C}_7\text{H}_{15}, \text{Ph}, \text{Ar}, \text{Het}$

7-Ароил-6-метил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины **160** можно получить путем взаимодействия 1,3-дикетонов с 4-амино[1,2,4]триазол-3-тионами **1** (схема **1.47**) [132,133]. Показано, что в среде этанол: вода (4:1) при облучении видимым светом происходит окислительно-восстановительный фотокатализ

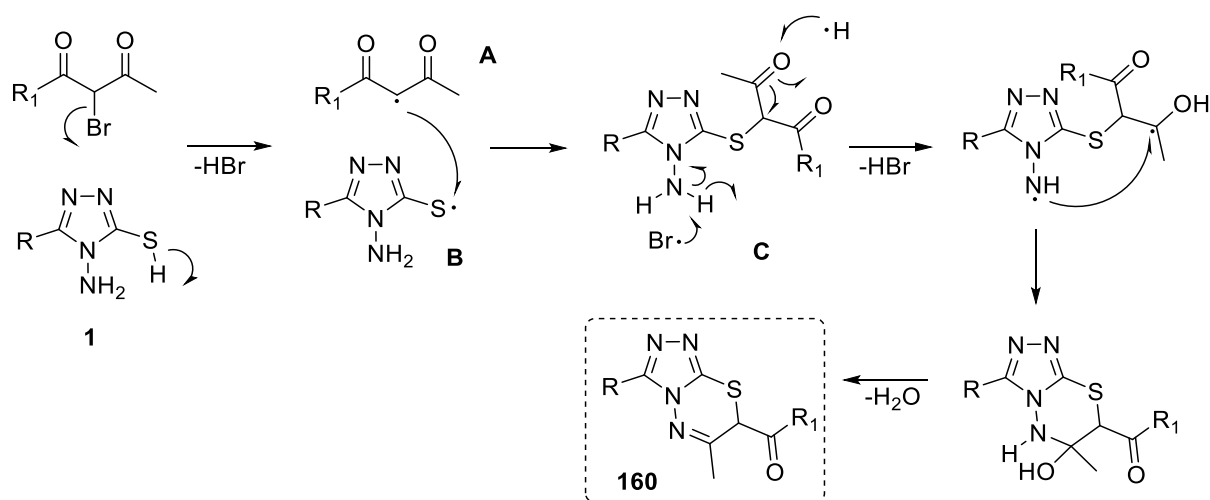
(условия *iii*), время реакции сокращается до 15 мин, а выход продукта увеличивается до 95% [133].

Схема 1.47



Предполагаемый механизм образования 7-ароил-6-метил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **160** включает гомолитический разрыв связей C–Br в  $\alpha$ -бромдикетоне и S–H в триазол-3-тиоле **1** под действием видимого света и образование радикалов **A** и **B**. Их рекомбинация приводит к *S*-алкилированному интермедиату **C**, который подвергается внутримолекулярной циклизации. Этот ключевой этап, инициируемый радикальным отщеплением атома водорода от аминогруппы, протекает с региоселективным присоединением к карбонильной группе у метильного заместителя, что объясняется её меньшей стерической затруднённостью. Последующая дегидратация завершает образование продукта **160** (схема 1.48).

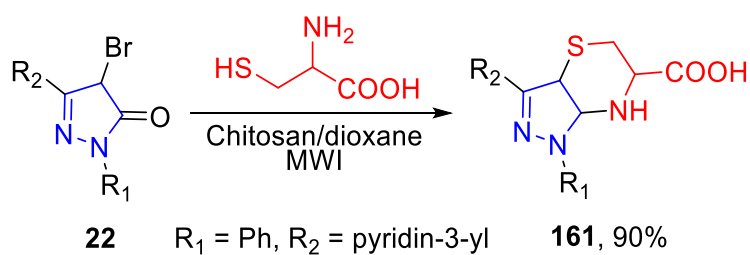
Схема 1.48



Аннелирование тиазинового цикла может происходить и в случае, если вициально расположенные в алкиле амино- и меркаптогруппы взаимодействуют с  $\alpha$ -галогенкарбонильным фрагментом азольного цикла, либо  $\alpha$ -тиолкарбонильный реагент достраивает тиазинный цикл к азольному циклу, несущему атом брома и аминогруппу в соседних положениях.

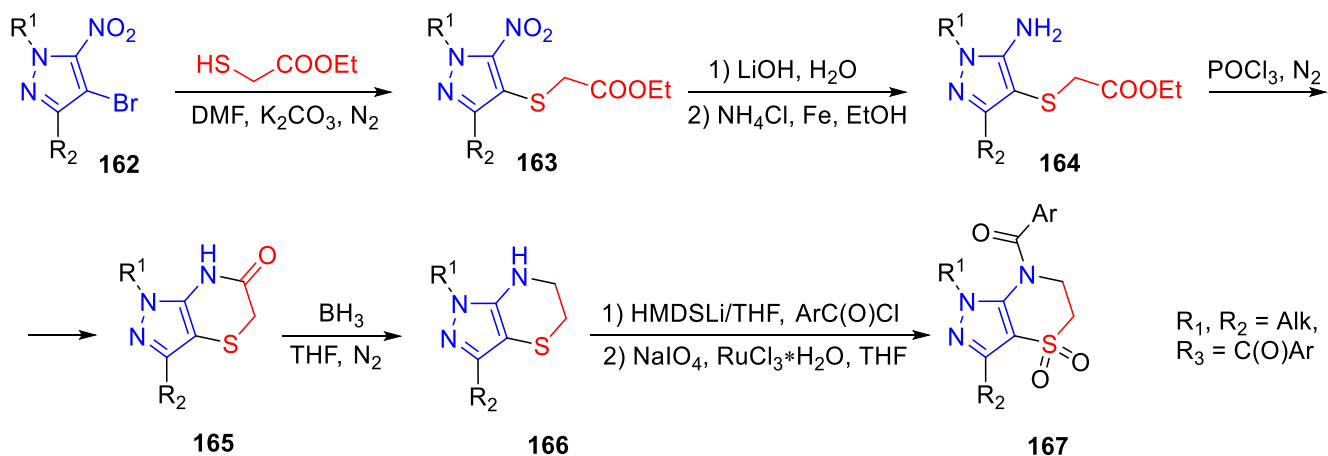
Так, в работе [43] конденсация 4-бром-1*H*-пирозол-5-она **22** с цистеином в присутствии хитозана в качестве катализатора была использована для синтеза тетрагидропиразоло[4,3-*b*][1,4]тиазин-6-карбоновой кислоты **161**, обладающей многообещающей антиоксидантной активностью, близкой к аскорбиновой кислоте (схема 1.49).

Схема 1.49



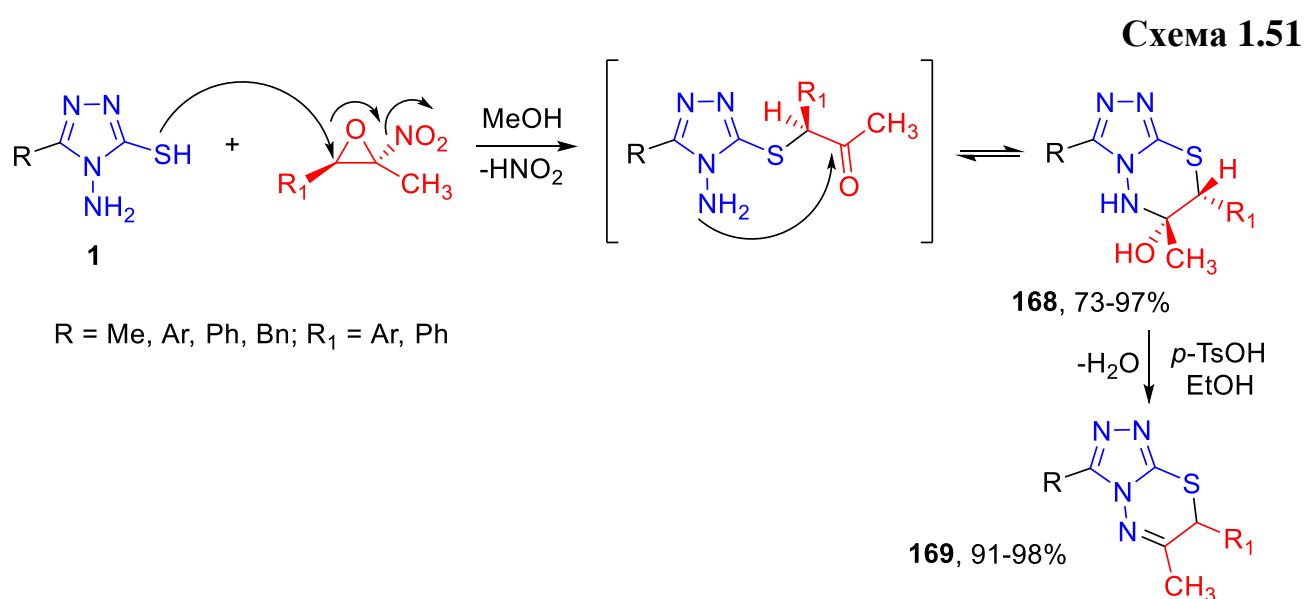
Реакция бромпиразола **162** с этил-2-меркаптоацетатом ведет к образованию эфира **163**, восстановление нитрогруппы которого ведет к аминокислоте **164**. Внутримолекулярная циклизация последней в присутствии  $\text{POCl}_3$  дает целевой дигидропиразоло[4,3-*b*][1,4]тиазинон **165** (схема 1.50) [134,135], который, в свою очередь, может быть восстановлен до амина **166**, а затем ацилирован и окислен до пиразоло[4,3-*b*][1,4]тиазин-1,1-диоксида **167** [134].

Схема 1.50



### 1.3.2 Реакции (амино)меркаптоазолов с эпоксидами

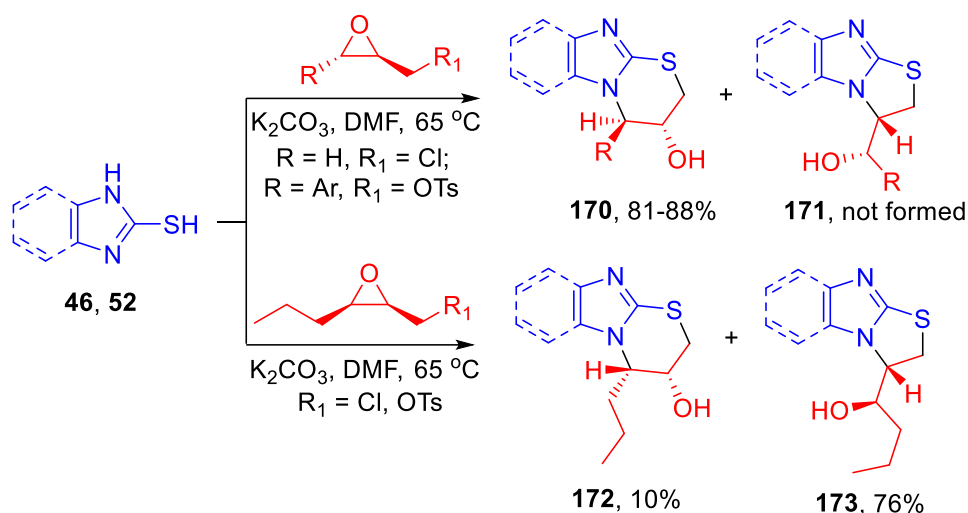
Разработан эффективный, не требующий катализаторов, регио- и диастереоселективный подход к синтезу 7-арил-3-алкил(арил)-6-метил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-6-олов **168** путем реакции 4-амино-[1,2,4]триазол-3-тиолов **1** с нитроэпоксидами в метаноле при комнатной температуре. Продукты реакции подвергались дегидратации в присутствии *p*-TsOH в этаноле при 70 °С с получением соответствующих 7-арил-3-алкил(арил)-6-метил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-6-олов **169** с выходом 91–98% (схема 1.51) [136].



Полициклические системы, содержащие (бенз)имидазотиазиновый фрагмент, были выделены при подобном взаимодействии (бенз)имидазотиазолов **46**, **52** с хлорметилоксираном [137] и 2,3-эпокситозилатом [138]. В случае *транс*-эпоксидов, содержащих арильный или алкильный заместитель в положении С(3) оксирана, реакция начинается с межмолекулярного алкилирования с образованием связи S–C(1), за которым следует *эндо*-селективная внутримолекулярная реакция циклизации с раскрытием эпоксидного цикла и с образованием (бенз)имидазотиазин-6-олов **170** (*эндо*-продукты) как единственных продуктов реакции. В случае *цис*-эпоксидов после стадии алкилирования, наблюдается противоположная *экзо*-селективная внутримолекулярная циклизация с образованием (бенз)имидазотиазолов **173** (*экзо*-продукты) как основных продуктов

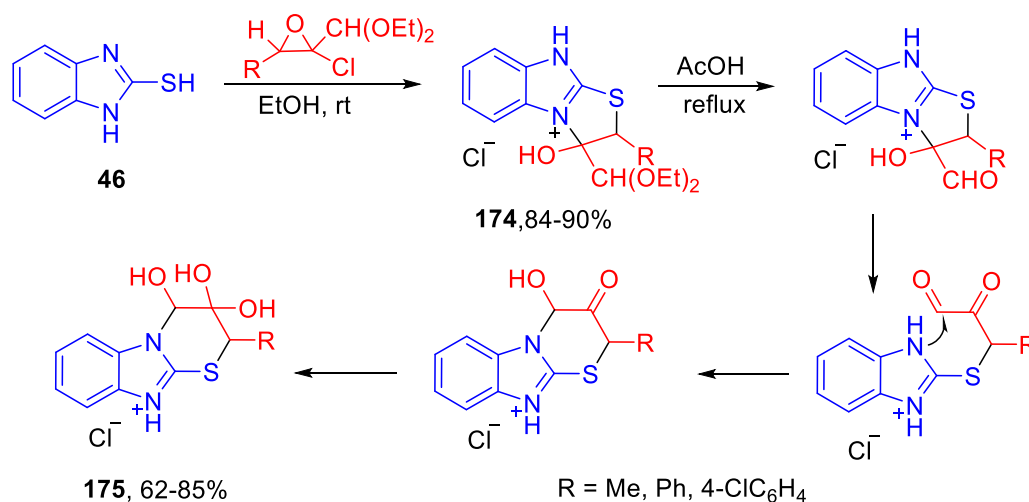
с выходом 76%, а (бенз)имидазотиазинов **172** (*эндо*-продукты) как второстепенных с выходом 10% (схема **1.52**). Таким образом, было показано, что  $\pi$ -донорный эффект заместителя при С(3) и его экваториальная ориентация оказывают существенное влияние и благоприятствуют образованию *эндо*-продукта **170** [138].

Схема 1.52



Соли бенз[4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолия **174** были синтезированы взаимодействием хлороксиранов с 2-меркаптобензимидазолом **46**. Дальнейшее нагревание в уксусной кислоте привело к гидролизу ацетальной группы до альдегида, который реагирует с NH-группой меркаптобензимидазола, что приводит к рециклизации и расширению цикла с образованием солей 3,3,4-тригидрокси-3,4-дигидро-2*H*-бенз[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния **175** (схема **1.53**) [139].

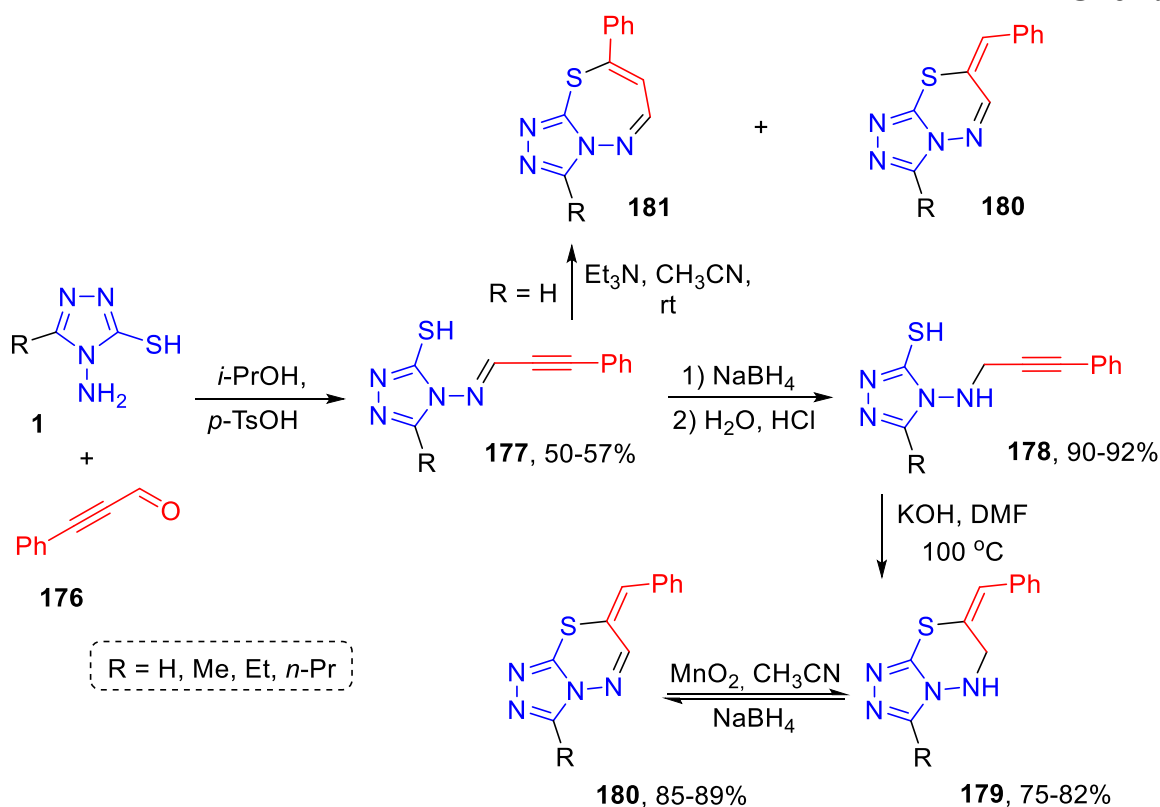
Схема 1.53



### 1.3.3 Реакции (амино)меркаптоазолов с алкинами

В работах [140,141] показаны пути синтеза потенциальных противовирусных препаратов (*Z*)-7-бензилиден[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **179**, **180** и 8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов **181**, основанные на взаимодействии 3-фенил-2-пропиналя **176** и 3-замещенных 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-5-тиолов **1** (схема 1.54). Показано, что реакция идет через образование промежуточных соединений **177** и **178**. Циклизация азометинов **177** в присутствии триэтиламина в ацетонитриле приводит к образованию смеси изомерных продуктов: тиадиазепинов **181** и тиадиазинов **180** в соотношении 4:1. Полученный результат показал непригодность данного синтетического подхода для получения тиадиазинов **180** из-за образования смеси изомеров. Дальнейшие исследования показали, что циклизация аминов **178** в среде ДМФА в присутствии основания протекает региоселективно и приводит к образованию единственного продукта в виде тиадиазинов **179** с высокими выходами, дегидрирование связи C-N которых дает соединения **180**.

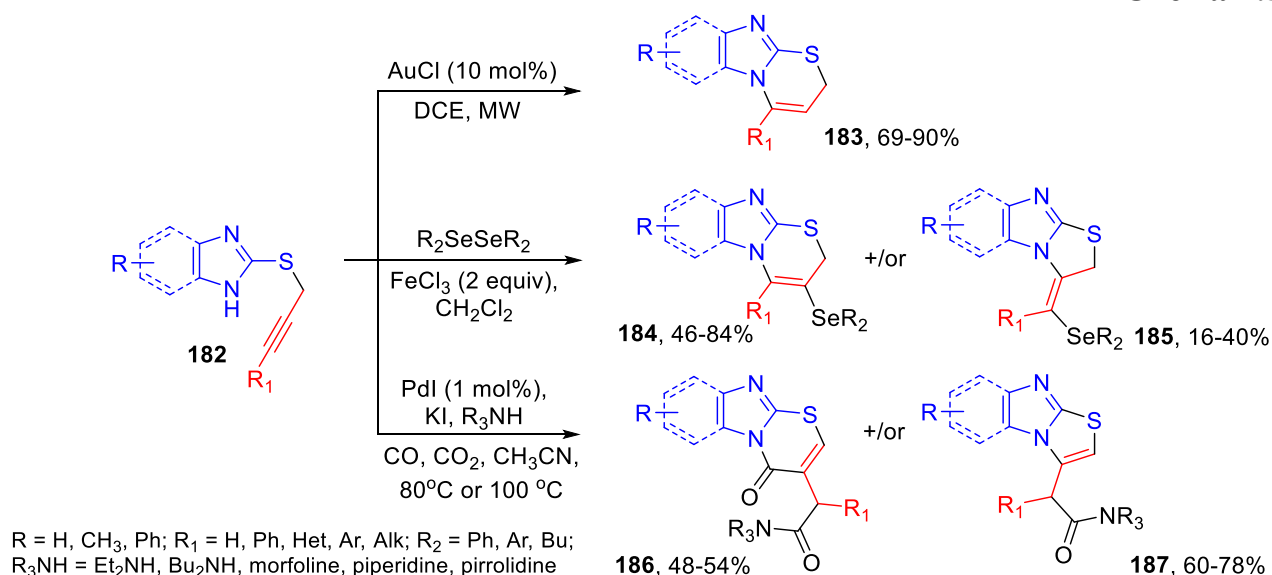
Схема 1.54



В свою очередь, 8-фенил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепины **181** могут быть получены либо из 3-фенил-2-пропиналя **176** и 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-5-тиолов **1** с использованием *трет*-бутиламина в мягких условиях при комнатной температуре [142], либо взаимодействием 3-фенил-2-пропиналя **176** с *трет*-бутиламином с последующим добавлением 3-замещенных 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-5-тиолов **1** [141].

Описаны имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазины **183**, синтезированные путем циклизации 2-алкинилтиоимидазолов **182** с использованием 10% AuCl, которые не только ингибируют агрегацию  $\alpha$ -синуклеина, но и смещают равновесие в сторону неагрегированных состояний белка, что побуждает исследовать их в качестве препаратов против болезни Паркинсона (схема 1.55) [143,144].

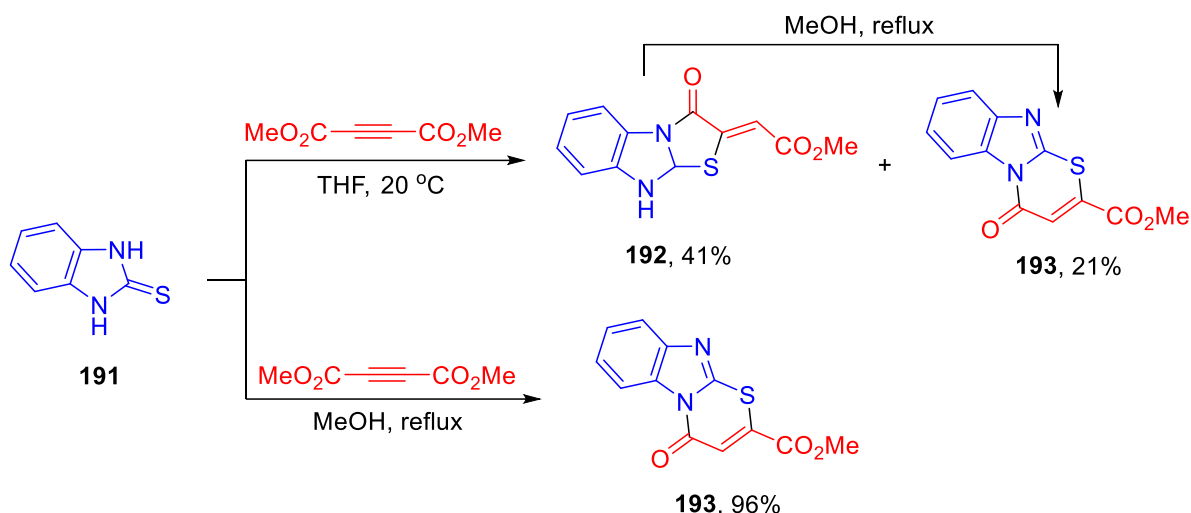
Схема 1.55



Обнаружено, что кооперативное действие хлорида железа (III) и диорганилдиселенидов ускоряет циклизацию тиопропаргилбензимидазолов **182** и ведет к функционализированным селеном конденсированным системам **184** (схема 1.55). Терминальные алкины образуют смеси продуктов, где имидазотиазины **184** являются преобладающими соединениями, а имидазотиазолы **185** побочными. Внутренние алкины обеспечивают преимущественное образование тиазинового цикла [145]. Обратное соотношение продуктов реакции наблюдалось при катализируемой палладием циклизации 2-пропинилтио-1*H*-бензо[*d*]имидазола **182**. В этом случае основным продуктом выступает бензоимидазотиазол **187**. Было

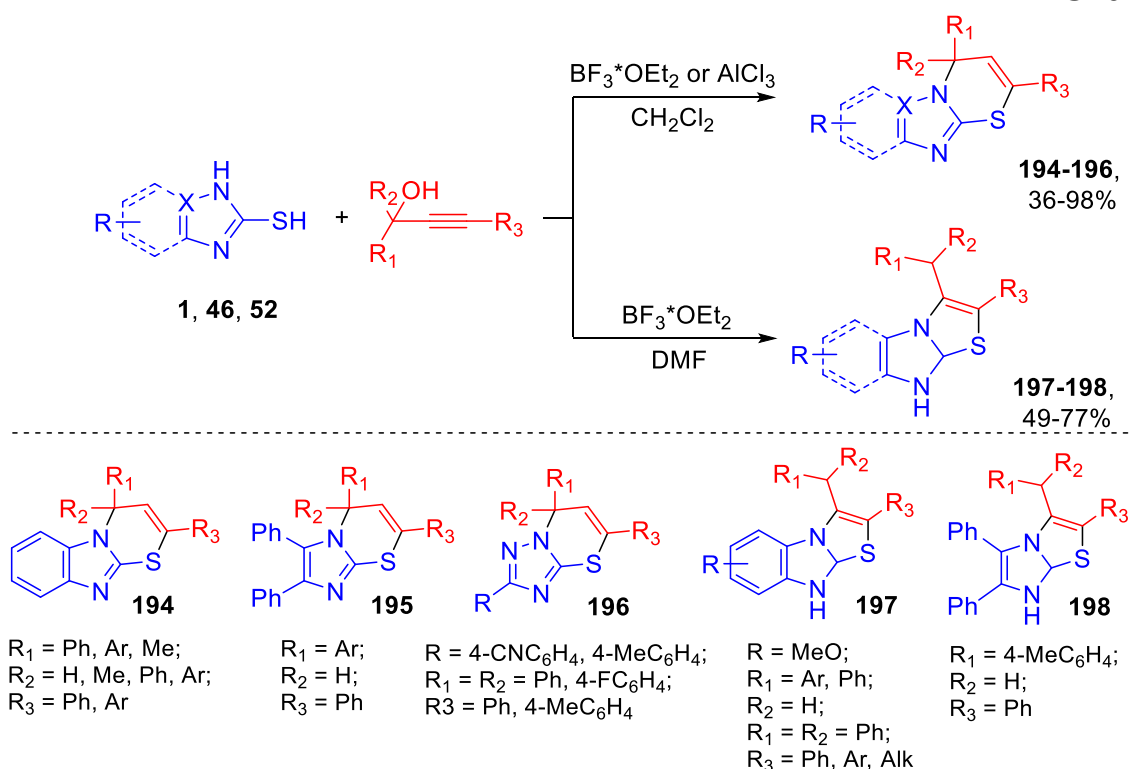


Схема 1.57



Образование соединений **194-196**, содержащих шестичленный азиновый цикл, наблюдается при взаимодействии азолов **1**, **46**, **52** с пропаргиловыми спиртами в присутствии диэтилэфирата трифторида бора в среде дихлорметана [152,153]. Замена дихлорметана на диметилформамид с использованием того же исходного вещества и реагентов приводит к образованию (бенз)имидазолотиазолов **197-198** (схема 1.58) [152]. Таким образом показано, что региоселективность циклизации при взаимодействии 1,2,4-триазол-3-тиолов и бензоимидазол-2-тиолов с пропаргиловыми спиртами зависит от растворителя.

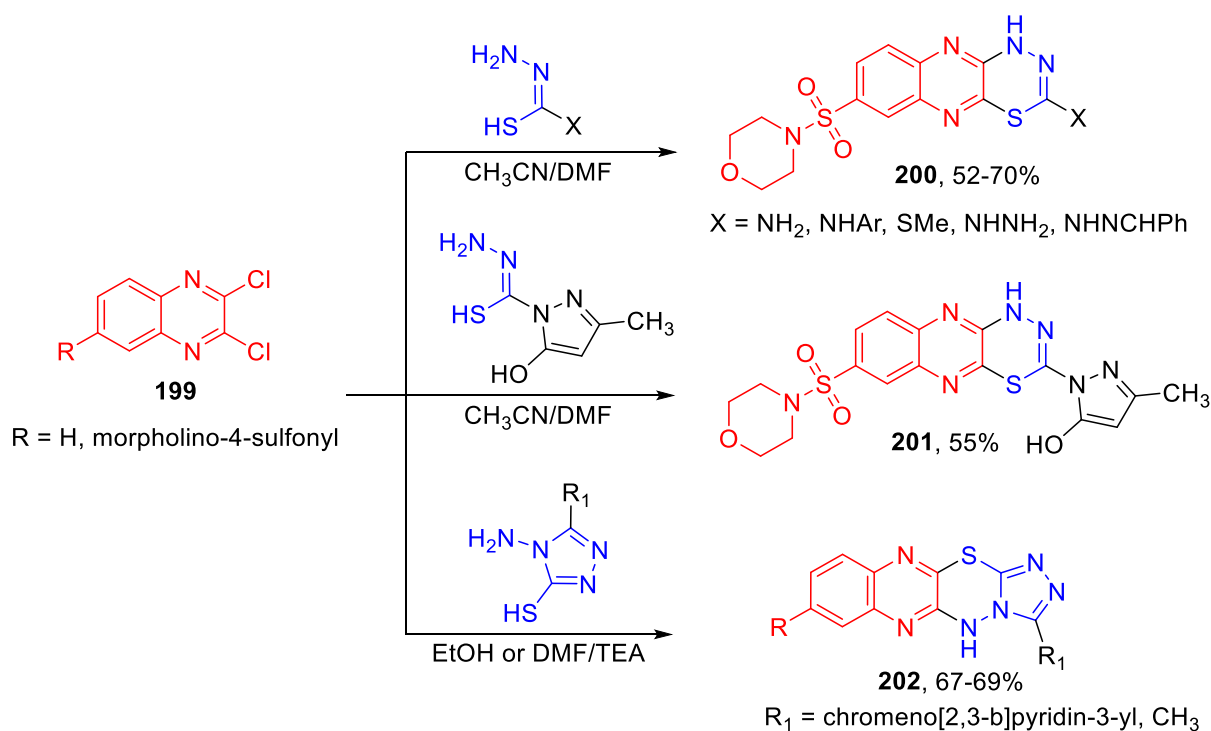
Схема 1.58



### 1.3.4 Реакции (амино)меркаптоазолов с дигалогеналканами, галогенгидроксиалканами

2,3-Дихлорхиноксалин **199**, содержащий активированные атомы хлора, часто используется в качестве исходного материала для синтеза различных конденсированных гетероциклических систем. Производные тиосемикарбазида, содержащие  $\text{NH}_2\text{NHCS}$  фрагмент, используются в качестве 1,4-бинуклеофильного реагента. В исследовании [66] показано, что взаимодействие соединения **199** с различными тиосемикарбазидами и пиразол-1-карботиогидразидом дает соответствующие производные тиадиазино[5,6-*b*]хиноксалина **200** и **201** (схема **1.59**). Вместе с тем, показано, что 4-аминотриазол-3-тиол так же выступает бинуклеофильным реагентом в реакции с хиноксалином **199** с образованием тетрациклического продукта **202**, который обладает значительным антимикробным действием [66,132].

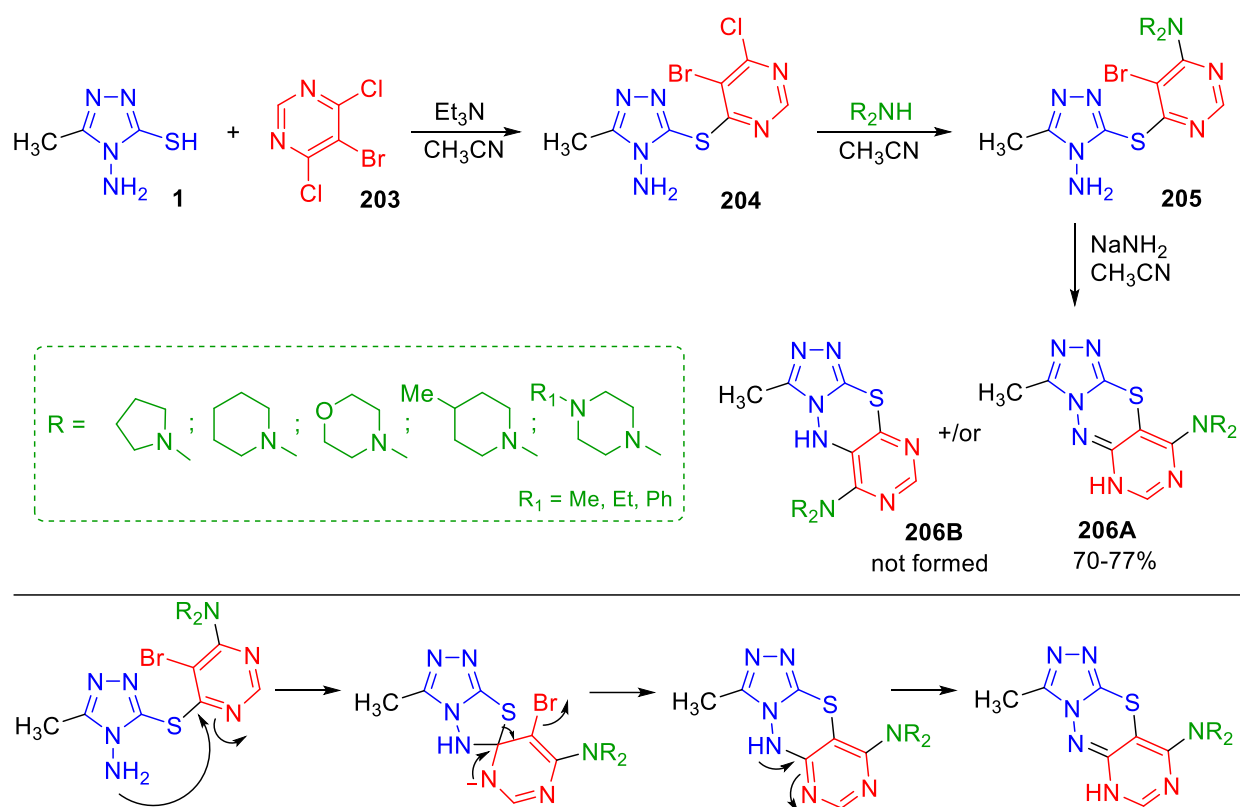
Схема 1.59



В работах [154,155] описано взаимодействие 5-бром-2,6-дихлорпиримидина **203** с 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолом **1** в ацетонитриле, приводящее к образованию ациклического продукта **204** (схема **1.60**). Последующая реакция со вторичными аминами позволяет получить гетероарилтиоэферы **205**. Ключевой

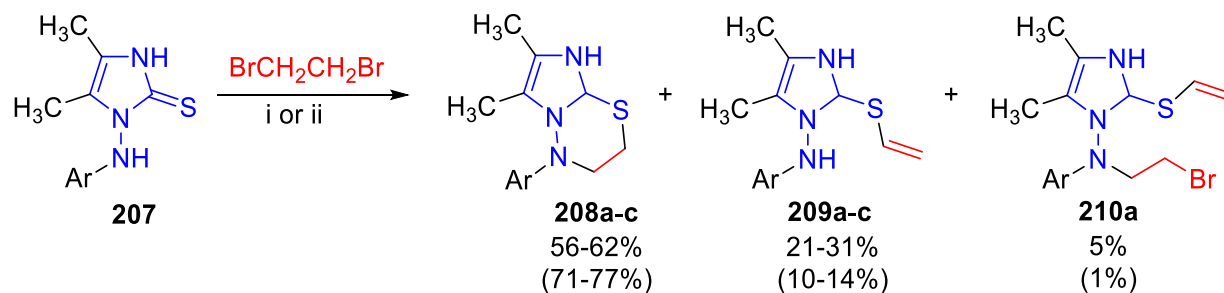
стадий синтеза является гетероциклизация соединений **205**, которая протекает через перегруппировку Смайлса с образованием пиримидо[4,5-*e*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **206А**, а не ожидаемых изомеров **206В**. Согласно предложенному механизму [155] процесс инициируется образованием промежуточного спиросоединения, которое подвергается перегруппировке с элиминированием HBr и замыканием цикла в структуру **206А**.

Схема 1.60



В качестве возможных противовоспалительных препаратов были представлены имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазины **208a-c**, полученные путем конденсации 1,2-дибромэтана с имидазо-2-тионом. Соединения **208a-c** могут быть синтезированы с выходом 56-62% по методу *i* (схема 1.61), однако, при этом образуются побочные продукты в виде *S*-винильных производных **209a-c** (выход 21-31%) и *N*-2-бромэтил-*S*-винильного соединения **210a** (выход 5%). Выход целевых имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов **208a-c** значительно увеличивается путем первоначального добавления 2.2 экв. гидрида натрия с последующим через 30 мин добавлением по каплям 1,2-дибромэтана (метод *ii*) [156].

## Схема 1.61

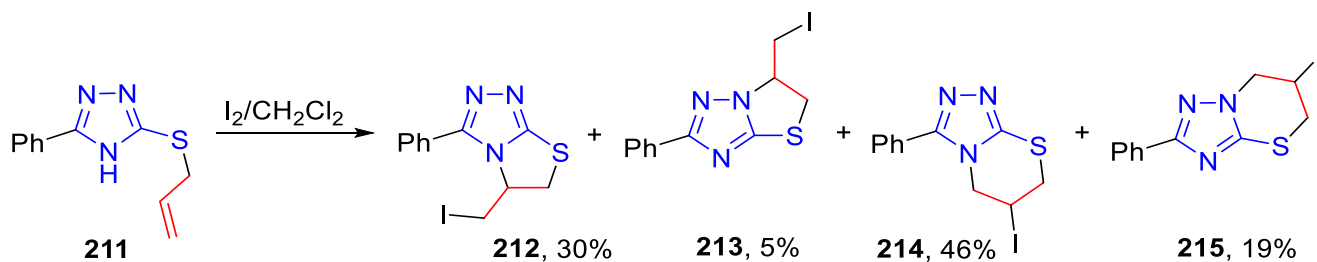


a: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; b: Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; c: Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

i: 1) NaH 1.2 eq; 2) BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br 1.4 eq; 3) NaH 1.2 eq; ii: 1) NaH 2.2 eq; 2) BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br 1.4 eq

При проведении иодоциклизации 3-аллилтио-5-фенил-4*H*-1,2,4-триазолов **211** при комнатной температуре, было обнаружено, что образуются не только два ожидаемых пятичленных продукта циклизации – тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазол **212** и тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол **213**, но и шестичленные изомерные [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин **214** и [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин **215**. Преобладающим продуктом в реакционной смеси является тиазин **214** с выходом 46%. Продукты циклизации по атому N(2) (соединения **213** и **215**) образуются в меньших количествах с выходом 5% и 19%, соответственно (схема 1.62) [157].

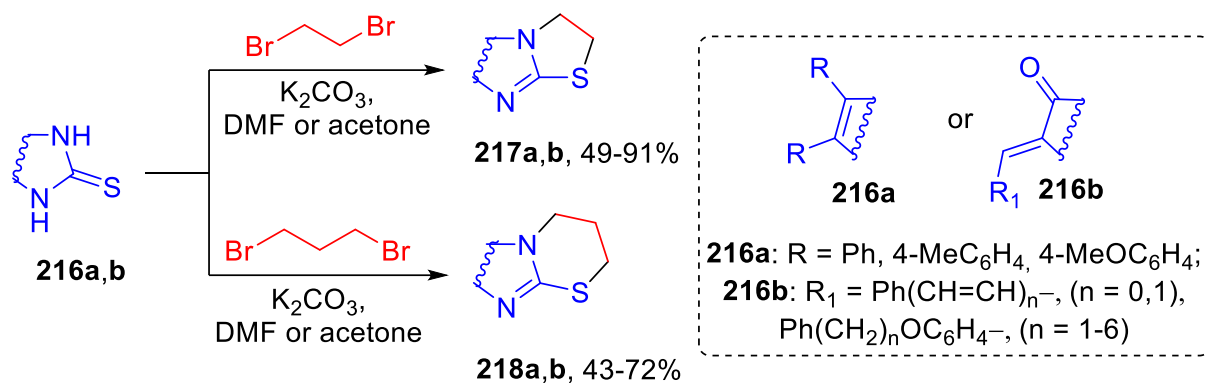
## Схема 1.62



Реакция 4,5-диарилимидазол-2-тиона **216a** или с тиогидантоина **216b** с дигалогенэтаном ведет к образованию имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолов **217**, а имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазины **218** получают путем взаимодействия имидазолов **216** с дигалогенпропаном (схема 1.63) [158–161]. Исследование биологической активности полученных соединений показало, что имидазотиазины **218a**, содержащие метильные или метокси заместители в фенильном кольце, обладают цитотоксическим действием по отношению к модельным клеточным линиям 5RP7 (трансформированные фибробласты эмбриона крыс, несущие онкоген *c-Ha-ras*)

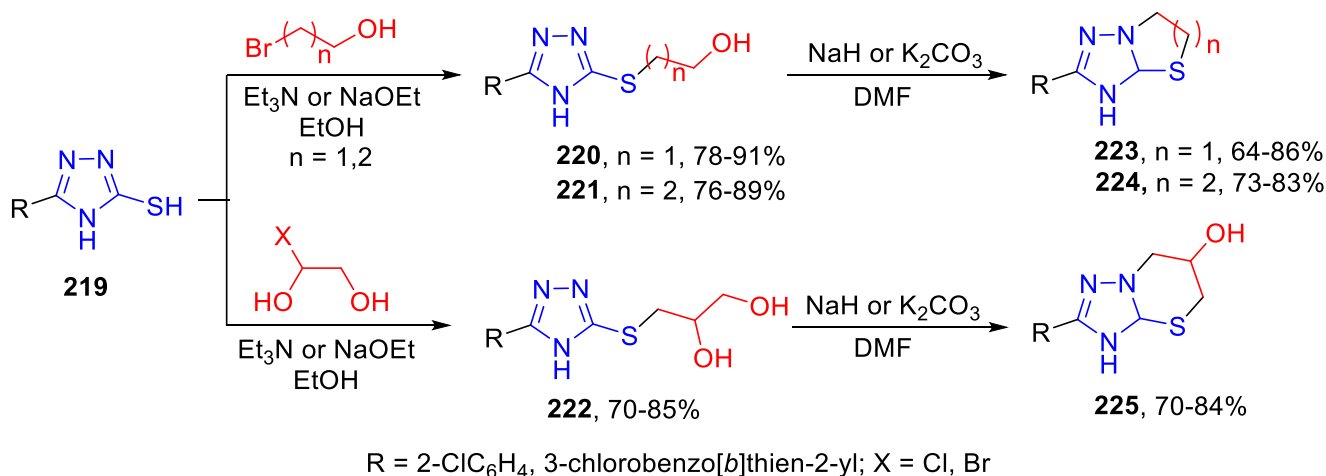
[158]. Имидазотиазины **218b** выступают в качестве перспективных антагонистов рецепторов GPR18 и GPR55, что позволяет исследовать их в качестве анальгезирующих, противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов [159].

Схема 1.63



Внутримолекулярная циклизация путем дегидратации *S*-гидроксиалкилированных триазолов **220-222** является эффективным и простым способом получения триазолотиазолов **223** и триазолотиазинов **224-225**, обладающих значительной противораковой активностью по отношению к трем различным типам клеток: линии клеток рака печени человека (HepG2), линии клеток рака молочной железы (MCF-7) и линии клеток колоректальной карциномы человека (HCT116) (схема 1.64) [162,163].

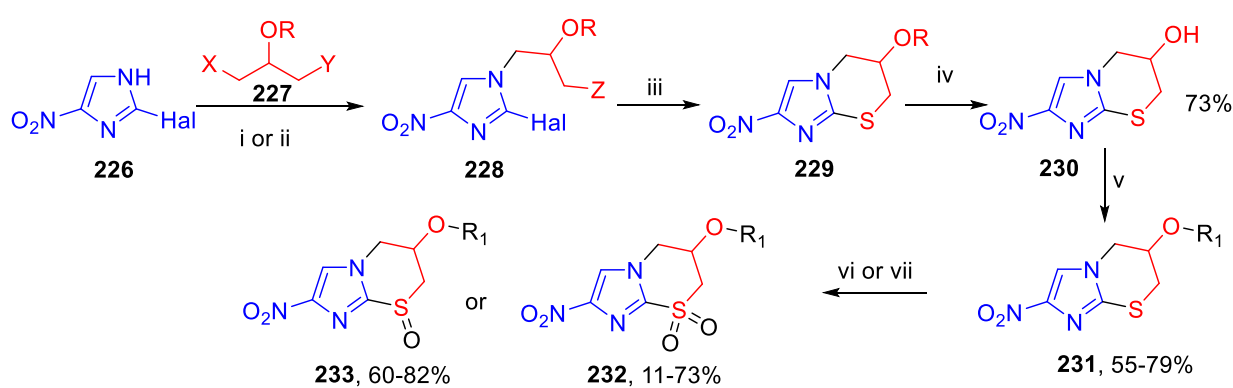
Схема 1.64



Производные нитроимидазотиазина **229**, **231** были синтезированы с помощью последовательных стадий алкилирования 2-галоген-4-нитроимидазола **226** производными галоген 2-пропанола **227** в основной среде и циклизации при

взаимодействии с  $(i\text{-Pr})_3\text{SiSH}$ . Дальнейшее окисление атома серы в полученных имидазотиазинах **231** позволило получить ряды замещенных сульфоксидов **233** и сульфонов **232** (схема 1.65) [164,165]. Исследование противопротозойной активности соединений **232** и **233** выявило выраженную зависимость биологической активности от характера боковой цепи и степени окисления серы. Среди синтезированных соединений сульфоксид **233** ( $R_1 = 4\text{-CF}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ ) проявил наибольшую активность против *Trypanosoma brucei* и *Trypanosoma cruzi*, превосходя препарат сравнения претоманид в 9-11 раз.

Схема 1.65



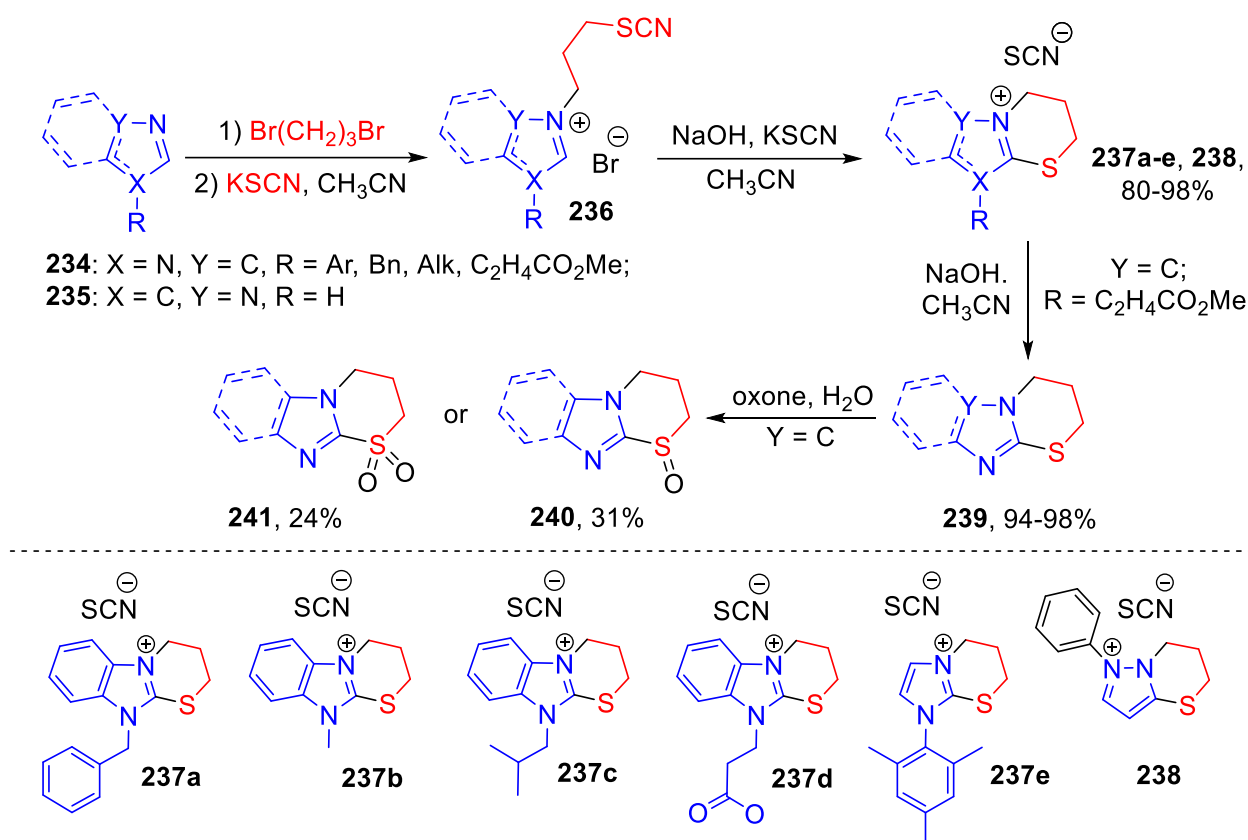
- i:  $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OTHP})\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 80 °C, 18 h  
 ii: 1) TBDMS glycidyl ether, DIPEA, toluene, 70 °C, 18 h  
 2) TBAF, THF, 0–5 °C, 5 h;  
 3) TsCl, pyridine, 0–20 °C, 25 h;  
 iii: 1)  $(i\text{-Pr})_3\text{SiSH}$ , THF, 2) TBAF, THF  
 iv: HCl, MeOH, 20 °C, 3 h  
 v:  $R_1\text{CH}_2\text{Br}$ , NaH, DMF, 0–20 °C, 16–24 h  
 vi: *m*-CPBA,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -10 to 20 °C, 23–72 h  
 vii: Davis reagent,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 °C, 4 days

for i Hal = Br; X = Y = Z = Br, R = THP  
 for ii Hal = Cl, X = I; Y = OTIPS, Z = Cl;  
 R = 4- $\text{CF}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ;  
 $R_1 = 4\text{-CF}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ ; 4-BnOC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>;  
 5-F<sub>3</sub>C-pyridine-2-yl; (5-Br-pyridine-2-yl)CH<sub>2</sub>

В работе [166] был предложен универсальный метод синтеза конденсированных азолотиазолиновых систем **239** из *N*-бромалкилазольевых солей **236**, которые, в свою очередь, получают на основе производных (бенз)имидазолов **234** или пиразола **235** и вводят в реакцию с тиоцианатом калия и гидроксидом натрия. Реакция включает последовательное замещение атома брома на тиоцианатную группу и внутримолекулярную циклизацию (схема 1.66). Благодаря вариативности азольного фрагмента, длины углеродного мостика и заместителей, данный подход позволяет легко получать как катионные тиазолиноазольевы соли, так и нейтральные азолотиазолины, путем дальнейшего взаимодействия солей с гидроксидом натрия в ацетонитриле. Дополнительным

преимуществом метода является возможность окисления полученных соединений до соответствующих сульфонов **240** и сульфоксидов **241** [166].

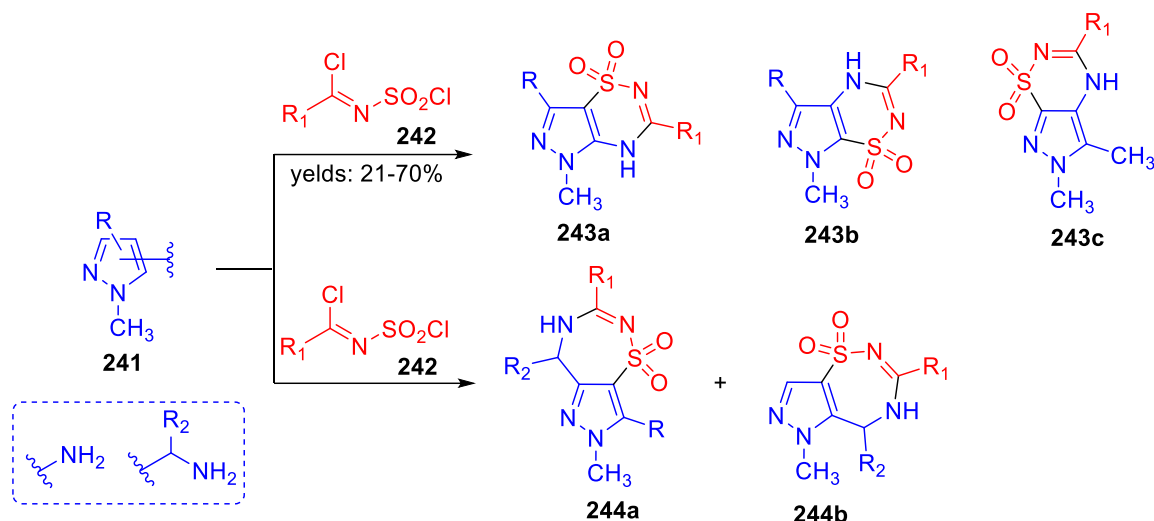
Схема 1.66



### 1.3.5 Реакции на основе *N*-сульфониламинопроизводных

Циклоконденсация *N*-метилзамещенных 4- или 5-аминопиразолов с легкодоступными *N*-(хлорсульфонил)имидаилхлоридами **242** приводит к образованию изомерных систем: дигидропиразоло[3,4-*e*][1,2,4]тиадиазин-1,1-оксидов **243a** или дигидропиразоло[4,3-*e*][1,2,4]тиадиазин-1,1-оксидов **243b-c** [167,168]. Кроме того, при замене аминогруппы на алкиламиногруппу образуются пиразоло[3,4-*f*][1,2,4]тиадиазепин-4,4-оксиды **244a-b**. Примечательно, что трихлорметильные и бромдифторметильные заместители в соединениях **242** могут быть преобразованы в дихлорметильные и дифторметильные группы, что обеспечивает расширенные возможности функционализации получаемых пиразолотиадиазин- и пиразолотиадиазерин-1,1-оксидов (схема 1.67) [167].

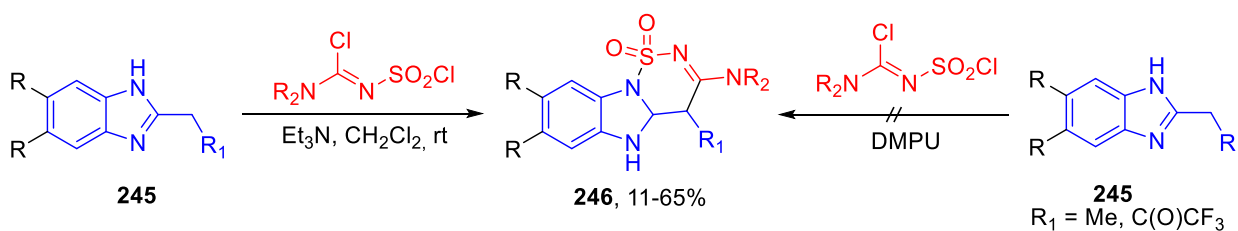
## Схема 1.67



Reaction conditions: DMPU 80 °C or *i*-PrNEt/DMPU or Et<sub>3</sub>N/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/rt or Et<sub>3</sub>N/CH<sub>3</sub>CN  
 R = H, CH<sub>3</sub>, Ph, thien-2-yl, *t*-Bu; R<sub>1</sub> = CCl<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>Br, Me<sub>2</sub>N, Et<sub>2</sub>N, *N*-piperidinyl; R<sub>2</sub> = H, CH<sub>3</sub>

Бензимидазолы **245**, содержащие во втором положении π-акцепторные заместители подвергались подобным реакциям циклизации, образуя бензимидазо[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазин-1,1-диоксиды **246**. Однако в случае взаимодействия 2-метилбензимидазола и 2-трифторацетилметилбензимидазола с *N*-(хлорсульфонил)имидазилхлоридом целевой бензимидазотиадиазин обнаружен не был (схема 1.68) [169].

## Схема 1.68

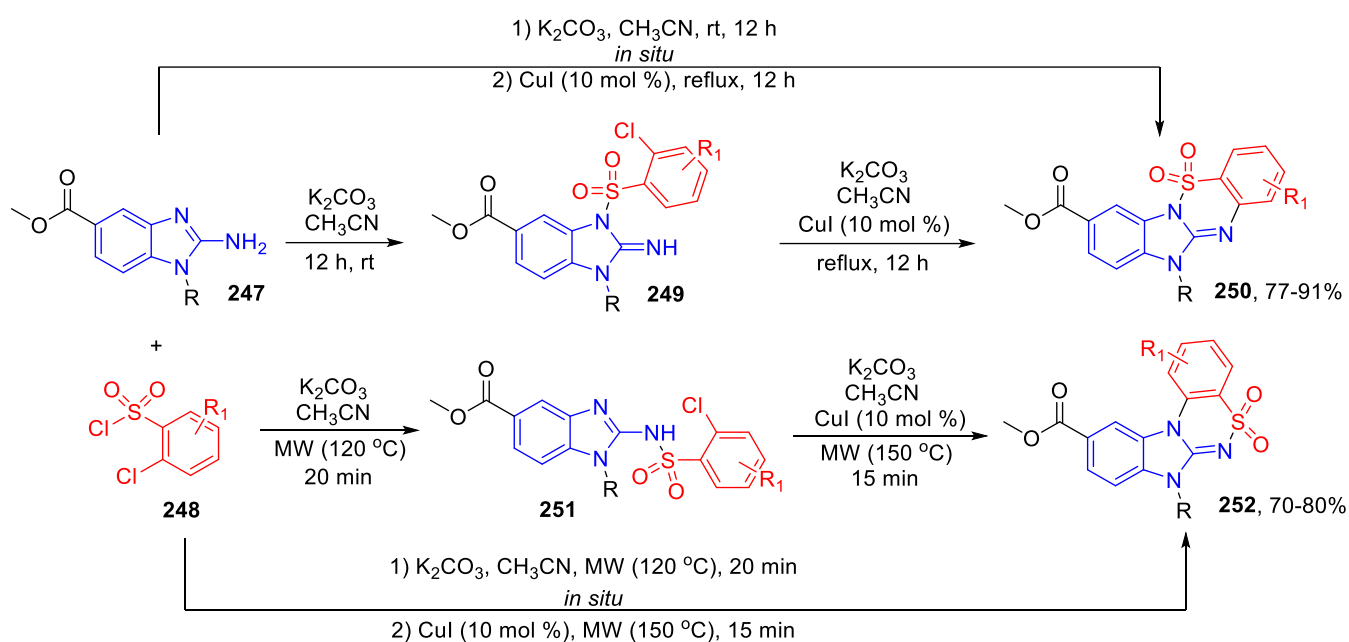


R = H, Me, Cl, F; R<sub>1</sub> = CN, CO<sub>2</sub>Et, C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4; NR<sub>2</sub> = Me<sub>2</sub>N, Et<sub>2</sub>N, *N*-piperidinyl

В работе [170] было описано образование связи N-S, которое оказалось чувствительным к термическим и микроволновым условиям, что, в дальнейшем, приводит к линейным и ангулярным конденсированным тетрациклическим каркасам. Так, реакция 2-аминобензимидазолов **247** с 2-хлорбензолсульфонилхлоридами **248** в дихлорметане при комнатной температуре приводит к образованию двух сульфонамидов – **249** (72%) и **251** (3%). Их образование обусловлено конкурентной нуклеофильной атакой эндоциклического

атома азота или аминогруппы бензимидазольного цикла на хлорсульфонильную группу. Внутримолекулярная циклизация промежуточного соединения **249** реализуется путем реакции  $S_NAr$  с *in situ*-замещением атома хлора и образованием целевого бензимидазо[1,2-*b*][1,2,4]тиадиазино-5,5-диоксида **250** с хорошими выходами. Напротив, при воздействии микроволнового излучения реакция бензимидазола **247** с арилсульфонилхлоридом **248** протекает преимущественно с образованием соединения **251**, последующая циклизация которого вдет к ангулярно конденсированному бензотиадиазину **252** (схема 1.69).

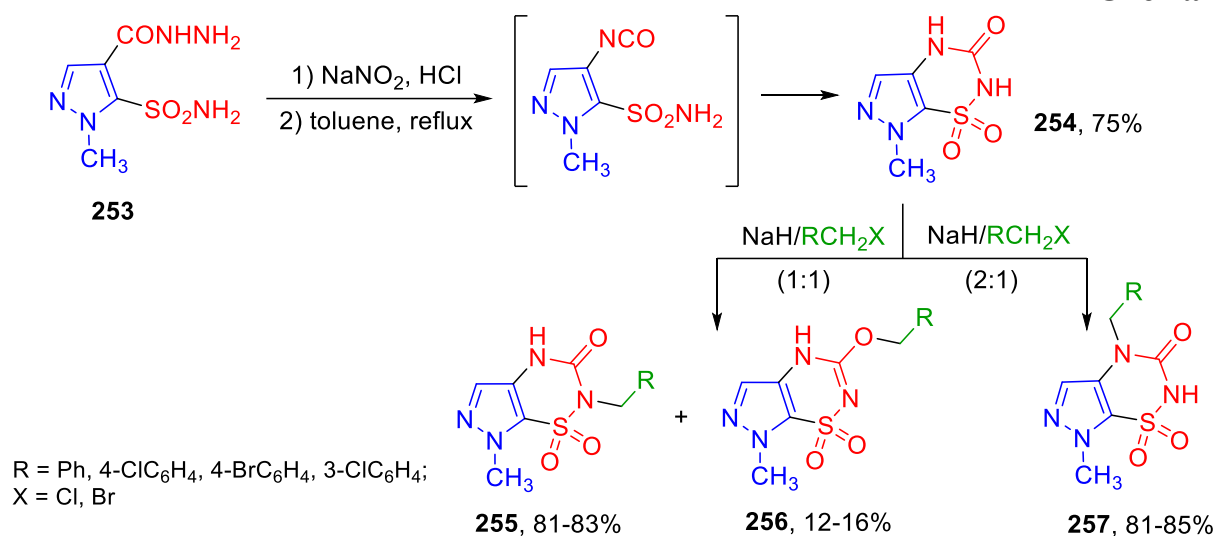
Схема 1.69



Показано, что N(2)- и N(4)-замещённые 7-метилпиразоло[4,5-*e*][1,2,4]тиадиазины **255**, **257** были получены из соединения **254** путём депротонирования тиадиазинового ядра гидридом натрия с последующим алкилированием алкилгалогенидами (схема 1.70). В ряде случаев наблюдалось образование побочных *O*-алкилированных продуктов **256**. Установлено, что направление процесса алкилирования определяется количеством основания: использование одного эквивалента  $NaNH_2$  приводит преимущественно к алкилированию по атому N(2), тогда как при двух эквивалентах основания образуются N(4)-замещённые изомеры. Исследование биологической активности синтезированных соединений выявило активность N(4)-замещённых тиадиазин **257** по отношению к вирусу иммунодефицита человека, что подтверждает

перспективность пиразоло[4,5-*e*][1,2,4]тиадиазинового каркаса для разработки новых препаратов против ВИЧ-инфекции [171].

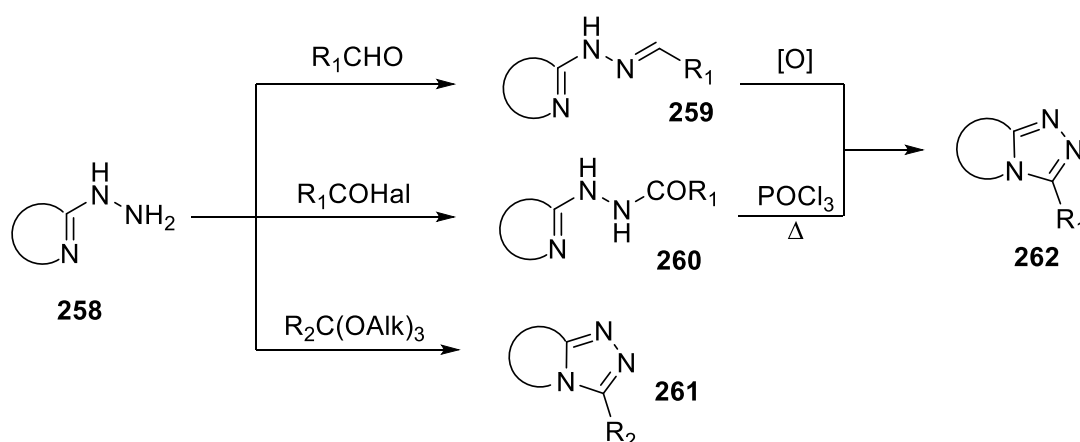
Схема 1.70



#### 1.4 Получение азолотиа(диа)зинов путем аннелирования азола к тиа(диа)зиновому циклу

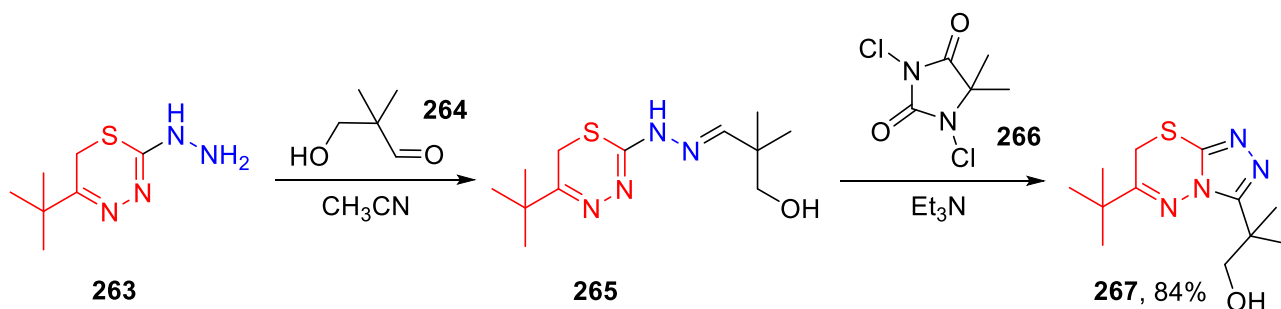
Аннелирование 1,2,4-триазольного цикла к азинам, в том числе тиазинам, содержащим гидразиновый фрагмент, может быть осуществлено либо путем синтеза гидразонов **259** с последующей окислительной конденсацией, либо получением производного **260** с дальнейшей дегидратацией кипячением в POCl<sub>3</sub>, или же их конденсацией с ортоэфирами. Третий путь может быть осуществлен кипячением смеси гидразинильного производного с ортоэфиром или проведением реакции в присутствии трифторуксусной кислоты (схема 1.71) [172].

Схема 1.71



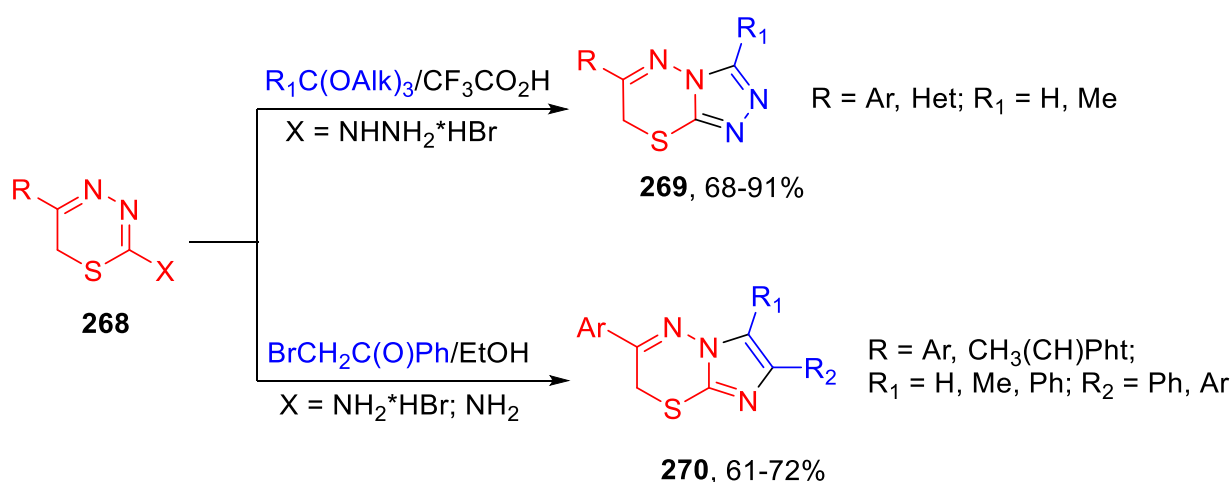
Гидрохлорид 5-*tert*-бутил-1,3,4-тиадиазин-2-ил гидразина **263** был подвергнут реакции с альдегидом **264** в ацетонитриле с образованием основания Шиффа **265**, хлорирование которого 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоином **266** с последующей циклизацией в присутствии триэтиламина привели к целевому [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазину **267** (схема 1.72) [127].

Схема 1.72



В исследовании [173] был предложен метод получения 6-арил(гетарил)-7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **269**, основанный на аннелировании 1,2,4-триазольного цикла к 2-гидразинил-6*H*-1,3,4-тиадиазинам **268** путем реакции с ортоэфирами в присутствии трифторуксусной кислоты, проводимой при комнатной температуре (схема 1.73). В свою очередь, ряд аналогичных имидазо[2,1-*b*][2*H*-1,3,4]тиадиазинов **270** был получен взаимодействием 2-амино-5-(4-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазина с  $\alpha$ -галогенкетонами в этаноле (схема 1.73) [174,175].

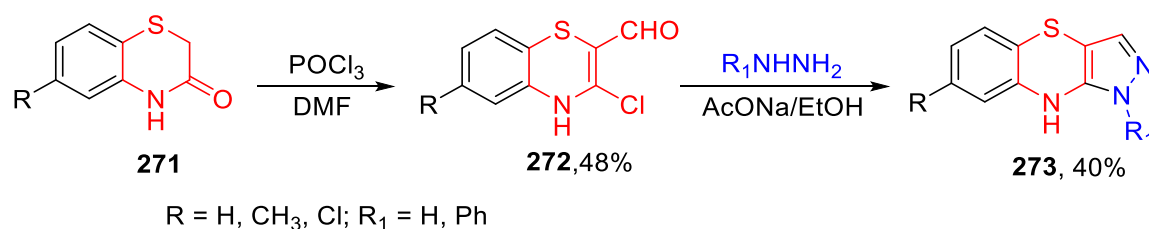
Схема 1.73



Использование реагента Вильсмейера для введения хлоральдегидного фрагмента в лактам позволило получить 3-хлор-2-формил-1,4-бензотиазин **272**,

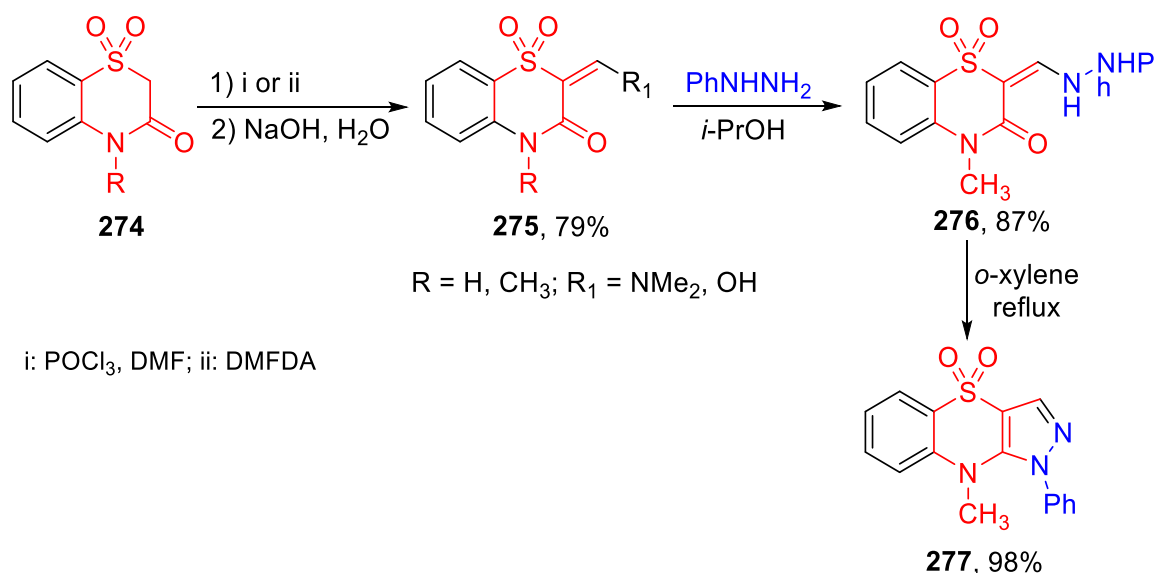
который послужил исходным каркасом для построения 1-(*para*-хлорфенил)-пиразоло[4,3-*b*][1,4]бензотиазина **273** (схема 1.74) [176,177].

Схема 1.74



Подобные пиразолотиазины **277** были выделены при аналогичном взаимодействии 4-метил-2*H*-1,4-бензотиазин-(4*H*)-он-1,1-диоксидов **275** с фенилгидразином (схема 1.75) [178].

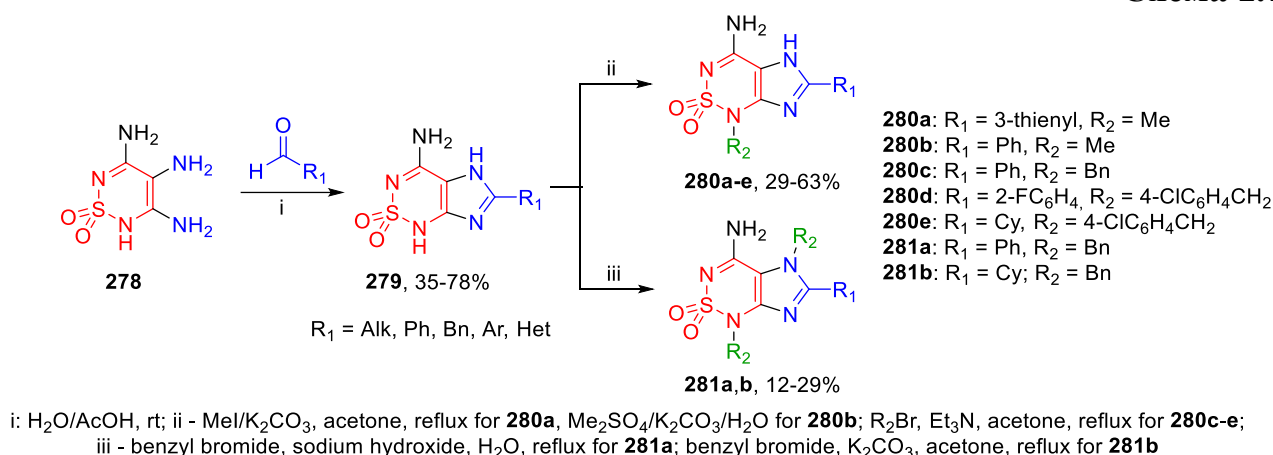
Схема 1.75



Ряд имидазо[4,5-*c*][1,2,6]тиадиазин-2,2-диоксидов **280a-e**, **281a,b** с антипролиферативными свойствами в отношении *Trypanosoma cruzi* был описан в работе [179]. Их синтез осуществлялся на основе 3,4,5-триамино-2*H*-1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксида **278**, который конденсировали с алифатическими и (гетеро)ароматическими альдегидами. Последующая функционализация атомов азота в положениях N(1) и N(5) реакцией алкилирования алкилгалогенидами в ацетоне в присутствии карбоната калия или триэтиламина приводила к образованию моно- и дизамещенных имидазо[4,5-*c*][1,2,6]тиадиазинов. В случае алкилирования бензилбромидом природа основания определяла региоселективность реакции: использование карбоната калия способствовало

образованию смеси моно- и дибензильного производных **280c** и **281a**, тогда как применение триэтиламина обеспечивало селективное N(1)-бензилирование (схема 1.76). Полученные соединения **280a-e**, **281a,b** продемонстрировали ингибирующую активность по отношению к *Trypanosoma cruzi*, сопоставимую с действием бензнидазола и нифуртимокса. Наиболее выраженные трипаноцидные свойства показал имидазо[4,5-*c*][1,2,6]тиадиазин **281a** ( $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{Ph}$ ), который рассматривается как перспективный кандидат для терапии болезни Шагаса.

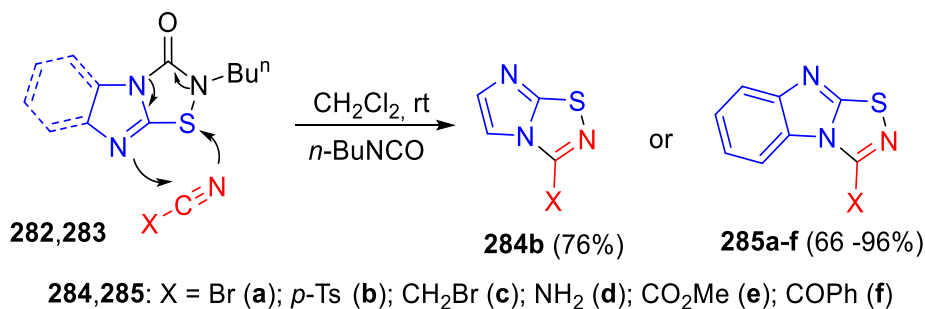
Схема 1.76



## 1.5 Другие реакции

Азолотиадиазольные системы были получены путем перециклизации уже существующих конденсированных систем **282** и **283** под действием нитрилов (схема 1.77). Бициклические имидазо[1,2-*d*][1,2,4]тиадиазолы **284** и трициклические бензимидазо[1,2-*d*][1,2,4]тиадиазолы **285** могут служить шаблонами для дальнейших разработок высокоактивных биомолекул [180].

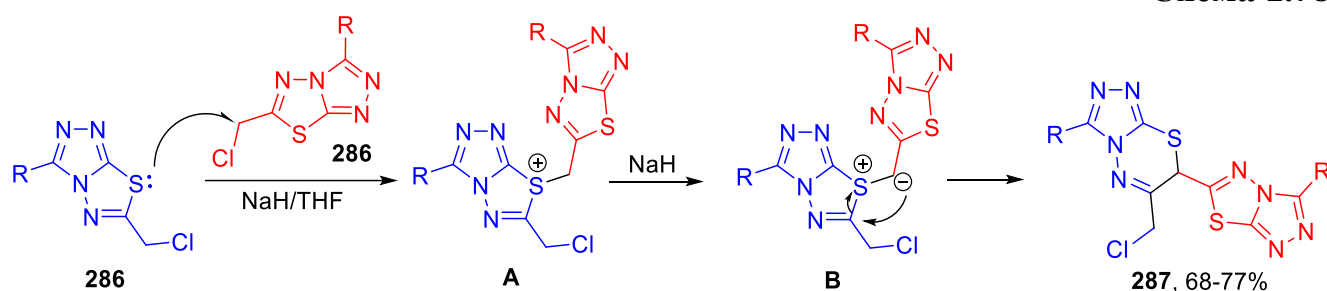
Схема 1.77



Показано, что при действии сильного основания ( $\text{NaN}/\text{THF}$ ) триазолотиадиазолы **286** вступают в межмолекулярную реакцию с образованием

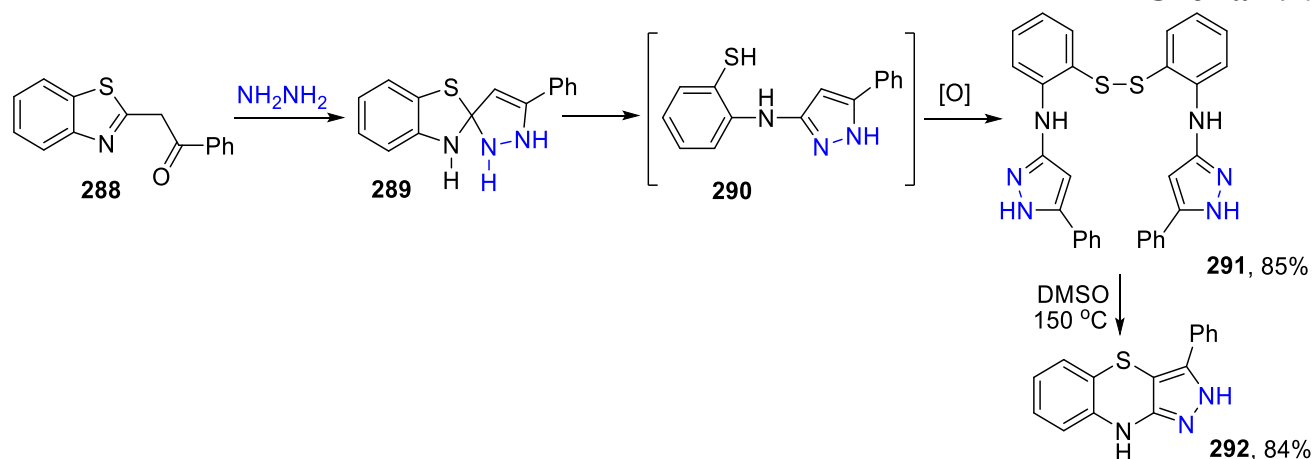
димерных соединений **287**. Предполагаемый механизм процесса заключается в нуклеофильном замещении атомом серы одной молекулы **286** атома хлора в бензильном положении другой молекулы **286**, что приводит к образованию промежуточного тиония **A**. Образование тиокатиона активирует связанную с ним метиленовую группу, облегчая отщепление протона основанием и формирование тиолида **B**. Рециклизация последнего сопровождается расширением цикла и образованием димерного продукта **287** (схема 1.78) [181].

Схема 1.78



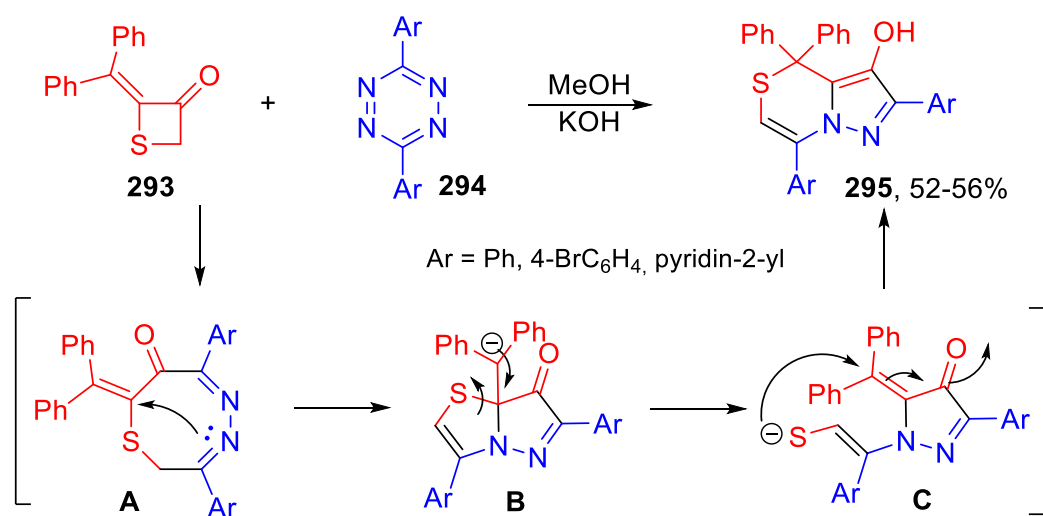
Пиразоло[4,3-*b*][1,4]бензотиазины могут быть получены в результате рециклизации спиросоединения **289**, которое, в свою очередь, получается взаимодействием 2-фенацилбензотиазола **288** с гидразином в пропаноле. Установлено, что спиро-пиразол **289** претерпевает раскрытие тиазольного цикла по связи C-S в диоксане уже при 20-25 °С с образованием тиола **290**, который окисляется до дисульфида **291**. В результате внутримолекулярной электрофильной атаки дисульфидного атома серы по 4-тому положению пиразольного цикла с повышенной электронной плотностью дисульфид **291** превращается в 2,9-дигидропиразоло[4,3-*b*][1,4]бензотиазин **292** (схема 1.79) [182].

Схема 1.79



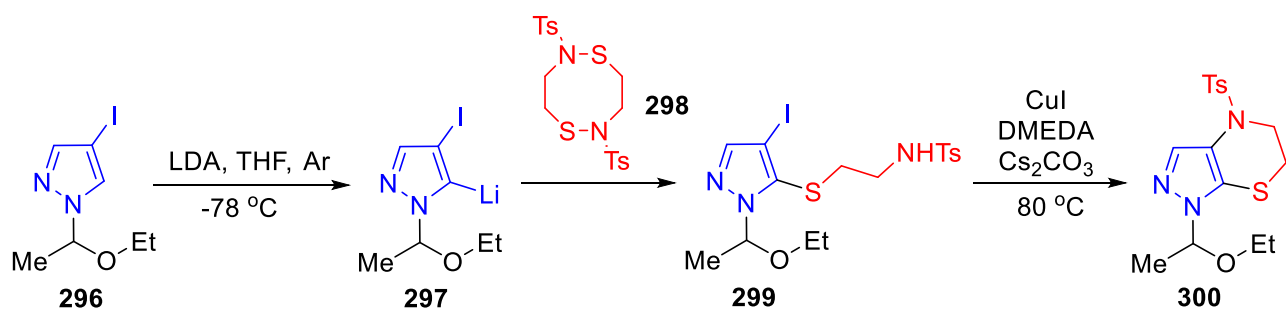
В работе [183] описан метод получения 4*H*-пиразоло[5,1-*c*]тиазинов **295** путем реакции 2-(дифенилметилден)тиетан-3-она **293** с 1,2,4,5-тетразином **294** в основных условиях. Предположительно, данная конденсация протекает через образование промежуточного 8-(дифенилметилден)-2*H*-1,4,5-тиадиазоцин-7(8*H*)-она **A**, который претерпевает многостадийную перегруппировку, включающую редкое анти-Михаэлевское присоединение (схема 1.80).

Схема 1.80



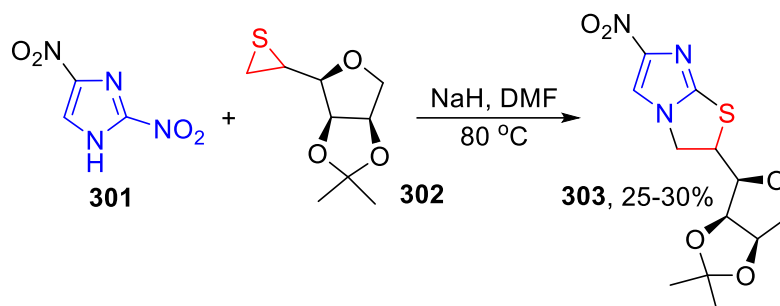
Одностадийное аннелирование тетрагидро-1,4-тиазинового фрагмента путем обработки различных *орто*-галогенсодержащих металлированных ароматических соединений или гетероциклов, например, таких как промежуточное производное пиразола **297**, *N*-тозил-1,5,2,6-дитиадизоканом **298**, протекает через образование продуктов типа **299**. Дальнейшая циклизация путем добавления каталитического количества CuI вместе с лигандом *N,N'*-диметилэтилендиамином (DMEDA) и основанием Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с последующим нагреванием приводит к тетрагидропиразоло[3,4-*b*][1,4]тиазиину **300** с хорошим выходом (схема 1.81) [184].

Схема 1.81



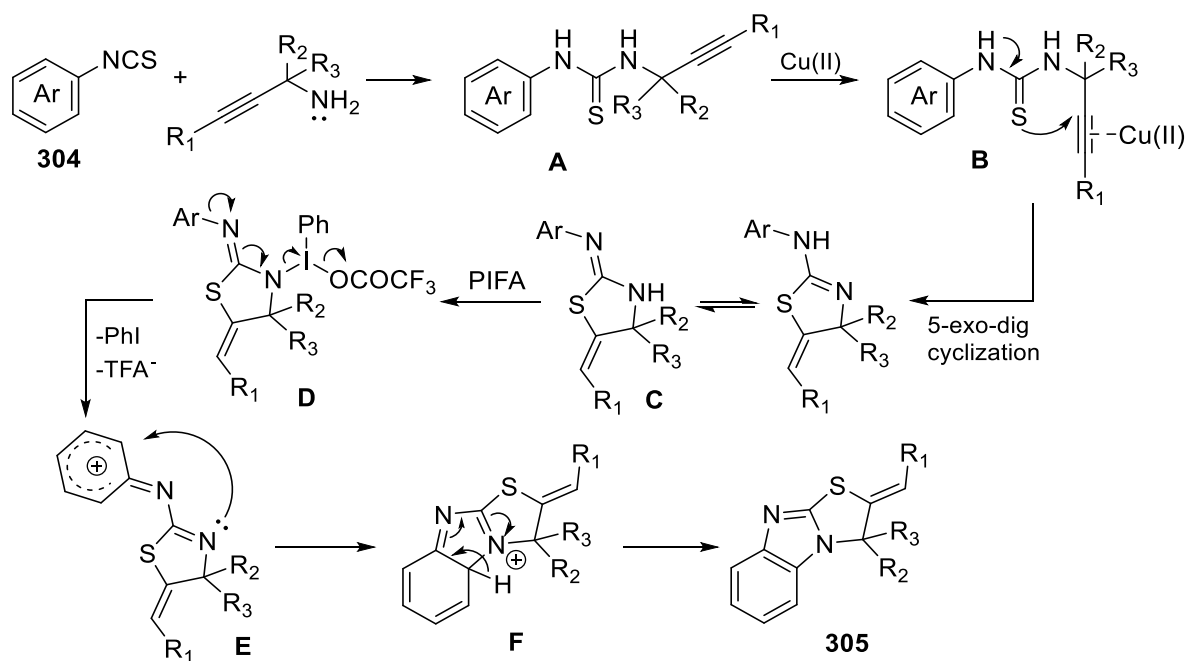
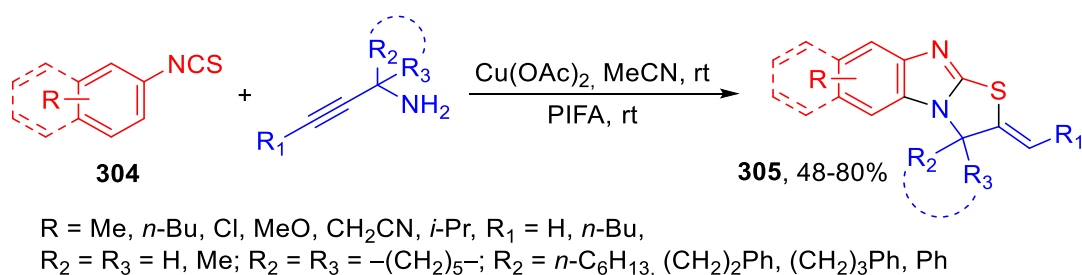
Предложен синтез имидазотиазолов, основанный на последовательном раскрытии и замыкании тиранового цикла **302** при взаимодействии с 2,4-динитро-1*H*-имидазолом **301** с образованием бициклических систем **303** (схема 1.82) [185].

Схема 1.82



В исследовании [186] сообщается, что арилизоцианаты **304** вступают в реакцию с пропаргиловыми аминами с образованием бензимидазо[2,1-*b*]тиазолинов **305** с хорошими выходами (схема 1.83).

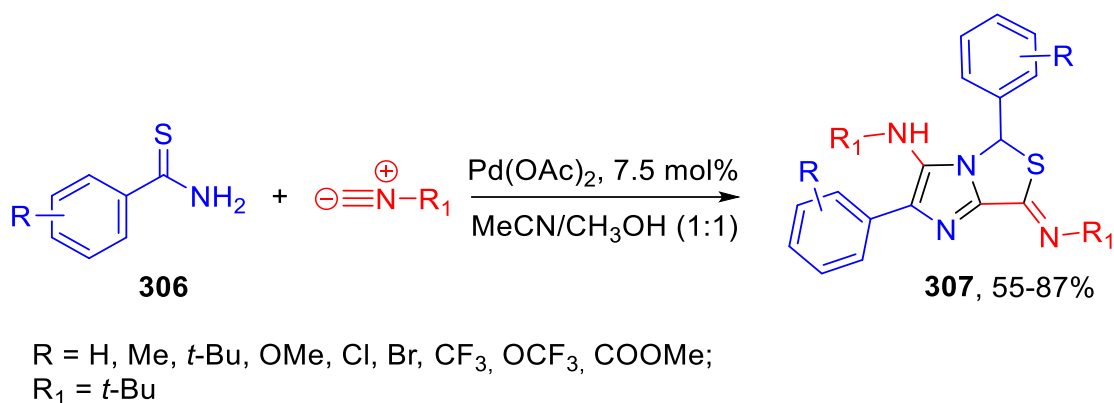
Схема 1.83



Предполагаемый механизм образования 2-алкиленбензимидазо[2,1-*b*]тиазолинов **305** заключается в нуклеофильном присоединении пропаргиламина к изотиоцианату **304**, что ведет к образованию промежуточного производного *N*-пропарилтиомочевина **A**. Катализируемая Cu(II) внутримолекулярная 5-экзо-диг-циклизация дает соответствующее промежуточное соединение **C**, которое путем внутримолекулярного окислительного сочетания в присутствии реагента гипервалентного йода, такого как PIFA, позволяет получить целевой 2-алкиленбензимидазо[2,1-*b*]тиазолин **305**.

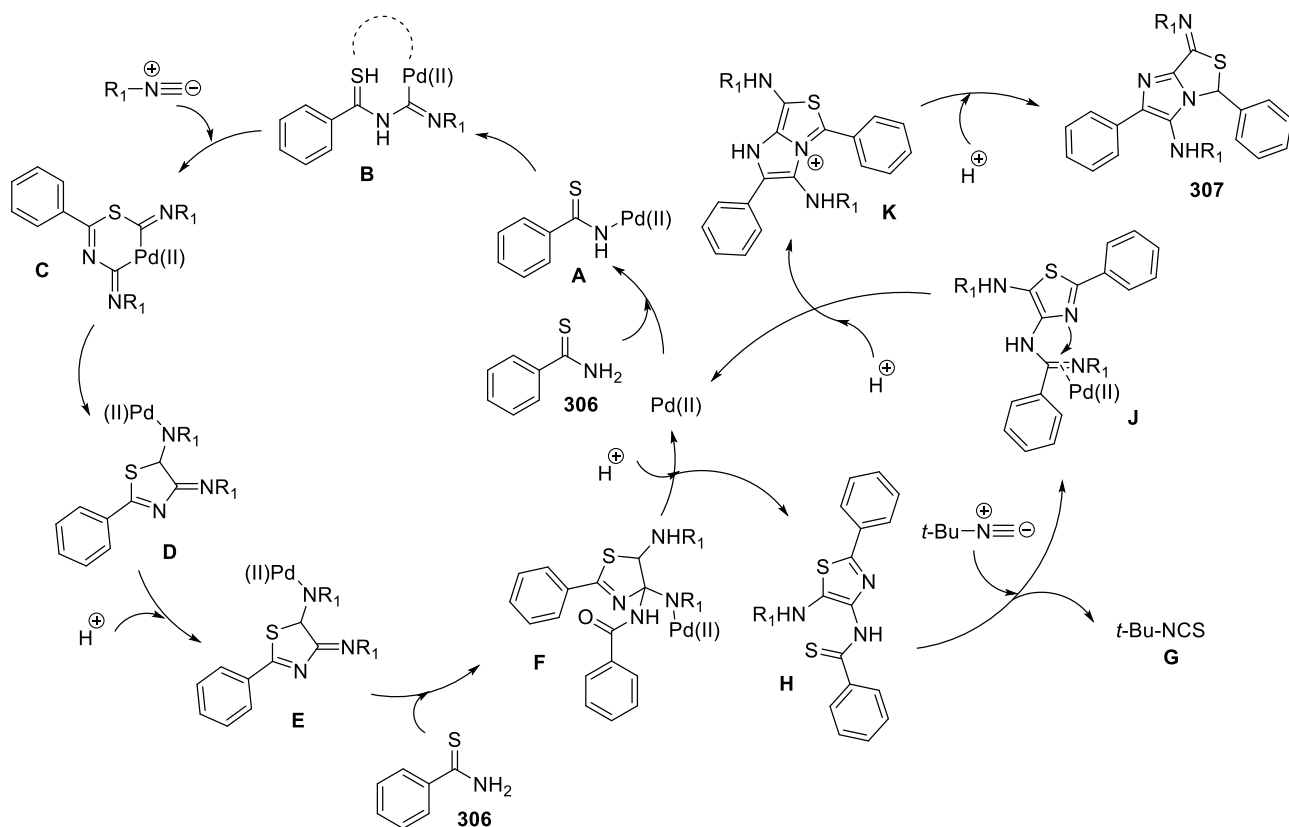
Имидазо[1,2-*c*]тиазолы **307** получают из изонитрилов и тиоамидов в результате Pd-катализируемой каскадной бициклизации (схема 1.84). Исследования противоопухолевой активности соединений **307** *in vitro* проводились с помощью МТТ-анализа, где соединение **307** с R = 4-Ме показало превосходный ингибирующий эффект против HerG2 при концентрации  $7,06 \pm 0,68 \mu\text{M}$ .

Схема 1.84



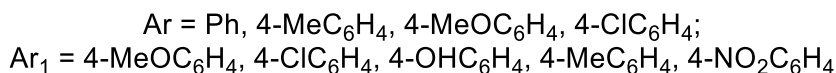
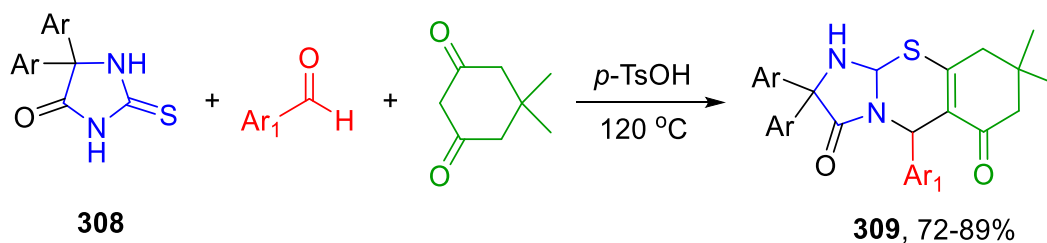
Бициклические структуры образуются путем введения трех молекул изонитрилов в двух молекул тиоамидов в каталитический процесс, включающий два последовательных каталитических цикла с участием Pd(II) с образованием тиазольного и имидазольного циклов, соответственно, методом «one-pot» синтеза (схема 1.85) [187].

Схема 1.85



Производные имидазол[2,1-*b*][1,3]тиазина **309** были получены трехкомпонентной реакцией в условиях отсутствия растворителя между тиогидантоином, ароматическим альдегидом и димедоном в соотношении 1:1:1 в присутствии каталитического количества *para*-толуолсульфоновой кислоты (схема 1.86) [188].

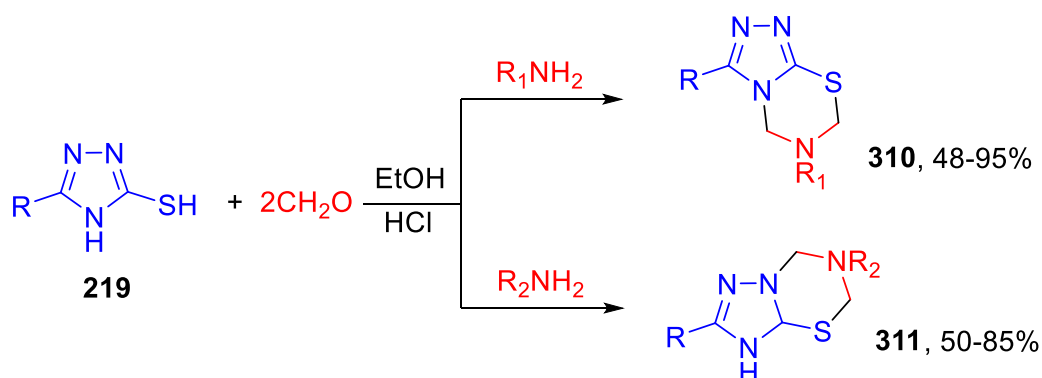
Схема 1.86



Обнаружено, что реакция Манниха 1,2,4-триазол-3-тиола **219** с первичными аминами и формальдегидом в этаноле с использованием кислотного катализатора ведет к образованию 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,5]тиадиазинов **310** и 1,2,4-триазоло[3,2-*b*][1,3,5]-тиадиазинов **311** (схема 1.87) [189–191]. Соединения **311**

обладают анальгетической и противовоспалительной активностью и вызывают сравнительно меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, чем референтные препараты напроксен и индометацин. Эти результаты показали, что производные 1,2,4-триазоло[3,2-*b*][1,3,5]тиадиазина могут представлять собой более безопасную альтернативу существующим анальгетикам/противовоспалительным средствам для лечения и купирования воспалительных заболеваний и боли [191].

Схема 1.87

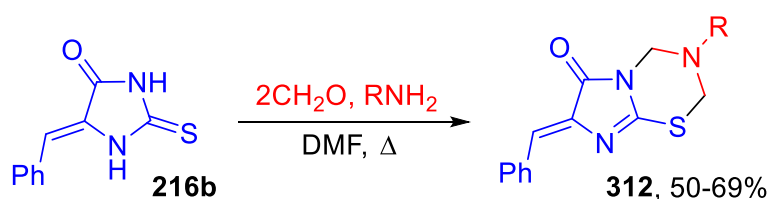


6: R = Ph, Ar, pyridin-3-yl,  $\text{CH}_2\text{OPh}$ ,  $\text{CH}_2\text{OAr}$ , naphthalen-2-yl;  $\text{R}_1$  = Me,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$

7: R = Ph, Bn, Nh,  $\text{R}_2$  = *n*-Bu, Bn,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$

Аналогичные имидазо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины **312** были получены из 5-бензилиден-2-тиогидантоина с формальдегидом и первичными аминами в кипящем ДМФА без какого-либо катализатора (схема 1.88) [192].

Схема 1.88



R = Ph, 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 2- $\text{MeC}_6\text{H}_4$

Полициклические конденсированные (бенз)имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазины **313**, **314** образуются путем межмолекулярного *N*-ацилирования с последующей внутримолекулярной реакцией C-S-сочетания, катализируемой медью. Показано, что как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в

бензоилхлориде способствуют протеканию реакции с хорошими выходами (схема 1.89) [193].

Схема 1.89



Подводя итоги анализу литературных данных, посвященному синтезу и свойствам тиазолов, тиадиазолов, тиазинов и тиадиазинов, конденсированных с 1,2,4-триазолами, 1,2,3-триазолам, имидазолами, бензимидазолами и пиразолами, можно с уверенностью сказать, что несмотря на активно развивающееся разнообразие методов синтеза и исследование свойств, потенциал данных бициклических систем в области гетероциклической и медицинской химии в полной мере еще не раскрыт. Таким образом, поиск простых и практичных методов синтеза конденсированных азолотиазолов и азолотиазинов и возможностей их последующей модификации представляет большой интерес для разных отраслей химической науки и технологии, в первую очередь для нужд медицинской химии.

Современные методы синтеза пиразоло[3,4-d]тиазолов, пиразоло[4,3-d]тиазолов, пиразоло[4,3-b][1,4]тиазинов и пиразоло[3,4-b][1,4]тиазинов с использованием двух основных подходов: аннелирования пиразольного кольца до тиазолов/тиазинов и замыкания цикла тиазол/тиазин в производных пиразола были описаны нами в микрообзоре [194].

## Глава 2. Обсуждение результатов<sup>2</sup>

### 2.1 Синтез и свойства 3,4-дигидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов

#### 2.1.1 Синтез 3,4-дигидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Как было сказано выше (глава 1), конденсированные азолотиадиазольные и азолотиадиазиновые системы широко используются в разработке лекарственных препаратов различного профиля. Они могут выступать как самостоятельные лекарственные средства, так и в качестве матриц для дальнейшего построения биологически активных молекул. Однако, несмотря на высокий интерес к таким структурам, в литературе достаточно мало данных о свойствах бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов в виду отсутствия доступных методов их синтеза. Описаны только два синтетических подхода к бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинам (схема 1.40), которые основываются на реакции 1-аминобензимидазол-2-тиолов с фенацилбромидами или циклизации этилового эфира (1-амино-2-бензимидазолилтио) уксусной кислоты [120,121].

Предварительно в нашей лаборатории на четырех примерах *S*-(*para*-нитробензиловых) эфиров *N*-бензимидазолилиминов было показано, что описанная нами ранее внутримолекулярная циклизация *S*-бензилпроизводных *N*-триазолилиминов, ведущая к производным триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов (схема 1 во введении), может открыть аналогичный доступный путь к получению новых бензимидазотиадиазиновых систем [195].

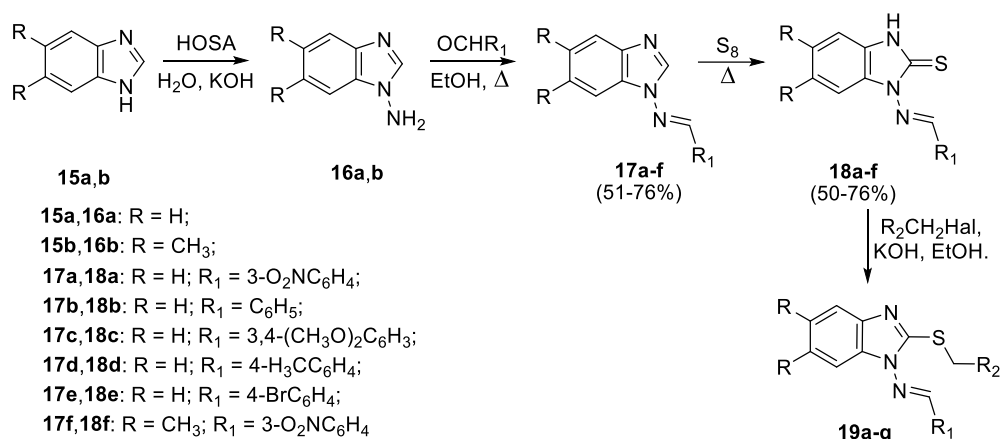
Таким образом, перед нами стояла задача расширить сферу применимости внутримолекулярной циклизации *S*-бензиловых эфиров *N*-бензимидазолилиминов путем варьирования заместителей в бензильных и бензимидазольном фрагментах, а также изучить влияние природы заместителей на формирование дигидротиадиазинового цикла и его последующее превращение.

Исходные 1-((бензилиден)амино)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиолы **18**, в том числе и неописанные ранее, были получены из бензимидазолов **15** известным ранее

<sup>2</sup> Нумерация соединений, схем и таблиц в главе 2 «Обсуждение результатов» продолжает сквозную нумерацию во введении и не связана с главой 1 «Литературный обзор».

методом, основанном на последовательном *N*-аминировании гидросиламин-*O*-сульфоновой кислотой (HOSA) и прямом тиолировании бензимидазола (схема 2.1) [196]. Алкилирование соединений **18** бензилгалогенидами привело к образованию *S*-бензиловых эфиров **19a-q** (схема 2.1, таблица 1).

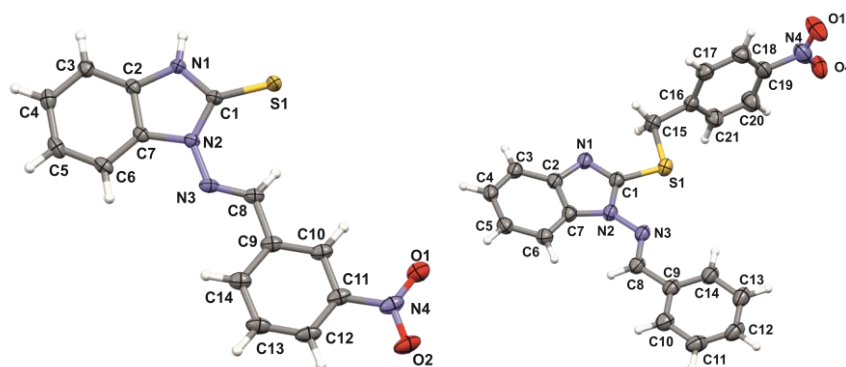
Схема 2.1

Таблица 1 – *S*-Бензиловые эфиры **19a-q**, заместители и выходы

| Соединение | R <sub>1</sub>                                       | R <sub>2</sub>  | R               | Выход, % |
|------------|--|---|-----------------|----------|
| <b>19a</b> | 3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | 4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                         | H               | 60       |
| <b>19b</b> | 3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | 2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                         | H               | 58       |
| <b>19c</b> | 3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | 2-O <sub>2</sub> N-4,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> | H               | 65       |
| <b>19d</b> | 3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | 4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                       | H               | 66       |
| <b>19e</b> | Ph   | 4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                         | H               | 63       |
| <b>19f</b> | Ph   | 2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                         | H               | 50       |
| <b>19g</b> | Ph   | 2-O <sub>2</sub> N-4,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> | H               | 75       |
| <b>19h</b> | Ph   | 4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                       | H               | 56       |
| <b>19i</b> | 3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> | 2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                         | H               | 48       |
| <b>19j</b> | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | 2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                         | H               | 48       |
| <b>19k</b> | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                         | H               | 69       |
| <b>19l</b> | 3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | 4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                         | CH <sub>3</sub> | 46       |
| <b>19m</b> | 3-ON <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | 2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                         | CH <sub>3</sub> | 48       |
| <b>19n</b> | 3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | 2-O <sub>2</sub> N-4,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | 45       |
| <b>19o</b> | 3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | 4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                       | CH <sub>3</sub> | 44       |
| <b>19p</b> | 3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | 4-F <sub>3</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                         | H               | 67       |
| <b>19q</b> | Ph   | 4-F <sub>3</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                         | H               | 80       |

Структура соединений **18a** и **19e** была подтверждена методом РСА (рисунок 1). Рентгеноструктурный анализ показал, что в кристаллическом состоянии соединение **18a** существует в тионной таутомерной форме с длиной двойной связи C(1)-S(1) 1.677 Å. В этом случае бензилиденный и бензимидазольный фрагменты

компланарны (угол скручивания между плоскостями составляет  $3.3^\circ$ , что указывает на их эффективную конъюгацию. Следует отметить, что бензилиденовый фрагмент в соединении **19e** сохраняет планарность относительно бензимидазольного фрагмента (углы скручивания и изгиба между плоскостями составляют  $8.2^\circ$  и  $2.6^\circ$  соответственно), а длина связи C(1)-S(1) увеличивается относительно тиона **18a** и составляет  $1.745 \text{ \AA}$ .



**Рисунок 1** – Молекулярная структура соединений **18a** и **19e** по данным РСА. Тепловые эллипсоиды даны с вероятностью 50%

**Таблица 2** – Оптимизация условий реакции циклизации *S*-бензиловых эфиров *N*-бензимидазолилиминов на примере **19b**

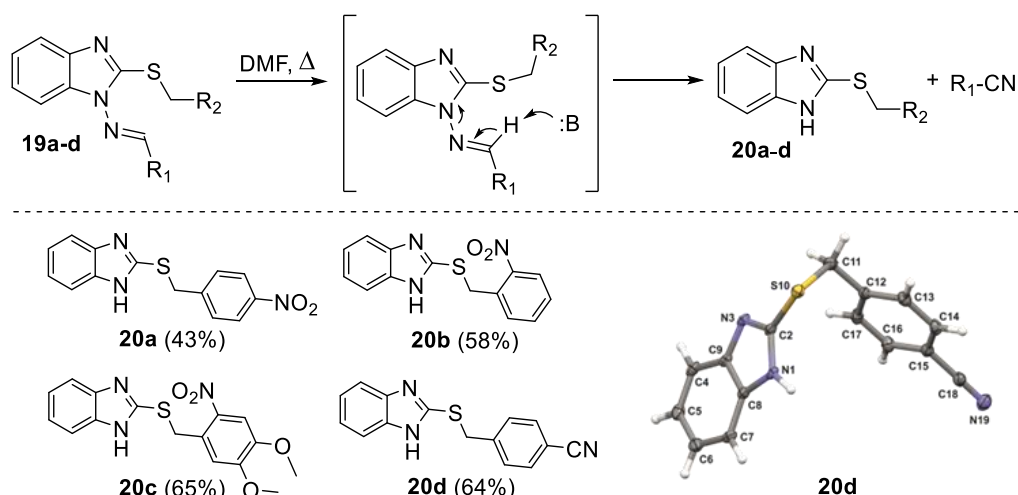
| Опыт | Растворитель     | Основание, экв                     | Температура | Время, ч | Выход <b>21b</b> , % |
|------|------------------|------------------------------------|-------------|----------|----------------------|
| 1    | ДМФА             | -                                  | кипение     | 1        | 0                    |
| 2    | ДМФА             | -                                  | кипение     | 3        | 0                    |
| 3    | <i>o</i> -Ксилол | -                                  | кипение     | 5        | 0                    |
| 4    | MeOH             | TEA, 1                             | кипение     | 1        | 0                    |
| 5    | Ацетон           | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 2 | комн.т-ра   | 24       | 0                    |
| 6    | Ацетон           | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 2 | кипение     | 4        | 17                   |
| 7    | EtOH             | NaHCO <sub>3</sub> , 2             | кипение     | 4        | 21                   |
| 8    | MeOH             | NaOH, 1                            | кипение     | 0.25     | 32                   |
| 9    | ТГФ              | NaN, 1                             | 0 °С        | 0.25     | 37                   |
| 10   | ДМФА:MeOH, 8:1   | KOH, 1                             | комн.т-ра   | 0.25     | 70                   |

При оптимизации условий реакции (**таблица 2**) было обнаружено, что соединение **19b** при нагревании в ДМФА или *o*-ксилоле не подвергается циклизации с образованием желаемых бензоимидазотиазинов **21**. В *o*-ксилоле соединение **19b** медленно разлагалось, тогда как в ДМФА подвергалось быстрому превращению в бензимидазол **20b** (с выходом продукта 58%), сопровождающемуся выделением *m*-нитробензонитрила (**схема 2.2**). Вероятно, под воздействием ДМФА

в качестве основания азометин **19** претерпевает превращение с отщеплением протона и последующим образованием нитрила и разрывом связи N-N. Аналогичная реакция наблюдалась для соединений **19a,c,d**, которые превратились в **20a,c,d** с выходом 43-65% (схема 2.2). Соответствующие бензонитрилы были обнаружены с помощью ГХ-МС анализа реакционных смесей.

Стоит отметить, что лабильность связи N-N в производных *N*-аминобензимидазолов наблюдалась и ранее. Например, термическая циклизация 1-(бензилиденамино)-*N*-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-амин в 3-метил-2-фенил-3*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазол, проводимая в нитробензоле, также сопровождается побочным элиминированием бензонитрила [197].

Схема 2.2

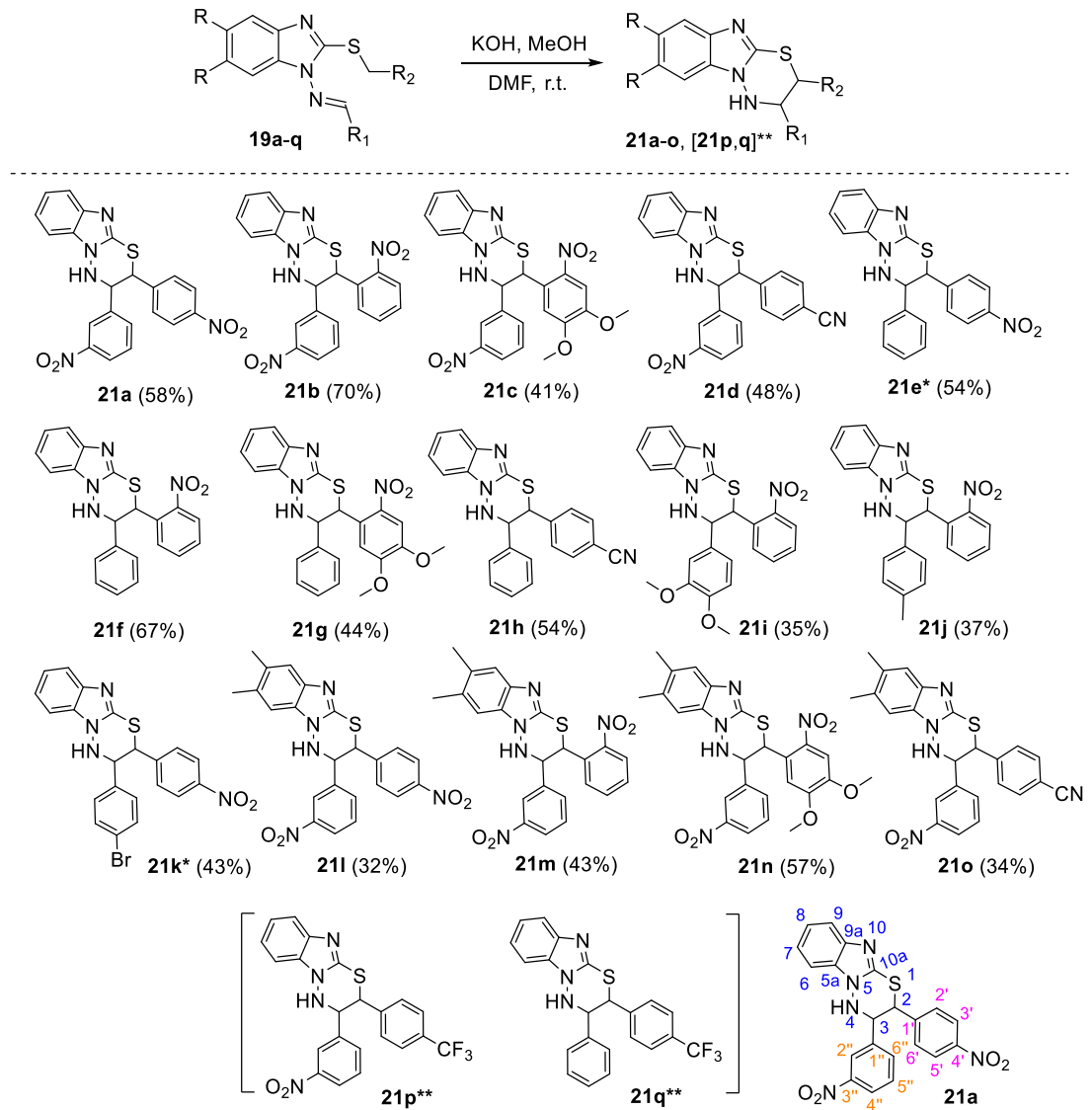


Дальнейшая оптимизация условий внутримолекулярной циклизации была направлена на изучение влияния оснований, используемых в качестве катализаторов (таблица 2, опыт 4-10). Установлено, что кипячение соединения **19b** в метаноле в присутствии триэтиламина не приводило к образованию бензимидазотиадиазина **21b** (таблица 2, опыт 4), как и перемешивание в ацетоне в присутствии карбоната калия (опыт 5). В то же время кипячение **19b** в ацетоне с  $K_2CO_3$  привело к образованию соединения **21b** с выходом 17% (опыт 6). Использование  $NaHCO_3$  в этаноле и  $NaOH$  в метаноле при кипячении приводило к увеличению выхода **21b** до 21% и 32% соответственно (опыт 7 и 8). Обработка **19b** гидридом натрия в ТГФ при 0 °С позволила получить **21b** с выходом 37% (опыт 9). Наиболее эффективным оказалось перемешивание **19b** в ДМФА в присутствии

КОН при комнатной температуре, при котором выход целевого 3,4-дигидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **21b** достигал 70% (опыт 10).

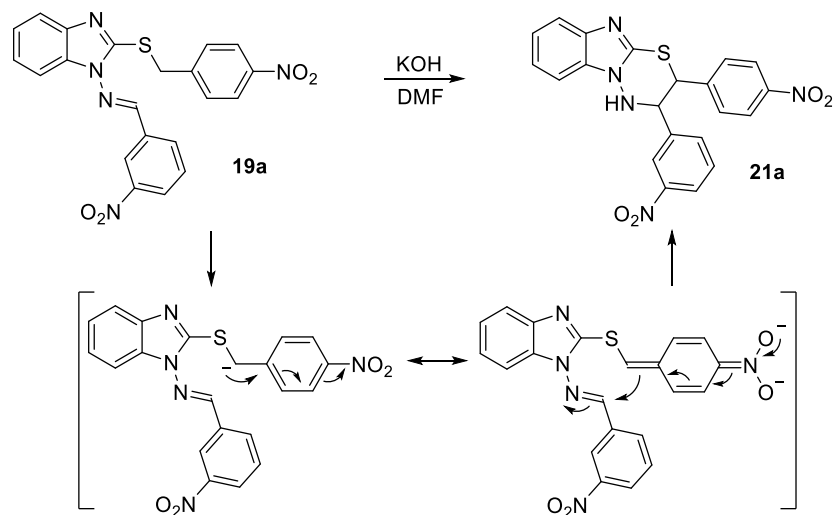
Установленные оптимальные условия циклизации были применены к ряду соединений **19a-q**. Было показано, что соединения **19a-o**, содержащие электроноакцепторные группы в *орто*- и *пара*-положениях бензольного кольца в заместителе R<sub>2</sub>, легко циклизовались с образованием целевых продуктов **21a-o** (схема 2.3). Такое поведение объясняется присутствием нитро- или цианогрупп в *S*-бензиловых эфирах **19a-o**, которые оказывают выраженный отрицательный мезомерный (-M) эффект и стабилизируют C-анион, формирующийся после депротонирования группы SCH<sub>2</sub>Ar. Примечательно, что наличие заместителей с положительным мезомерным эффектом (+M), таких как метоксигруппы, в сочетании с нитрогруппой в соединениях **19c,g,n** не препятствует протеканию циклизации. В то же время, соединения **19p,q**, содержащие 4-трифторметилбензил, оказались практически нереакционноспособными. В реакционных смесях методом ЯМР <sup>1</sup>H были обнаружены лишь следовые количества соответствующих тиadiaзинов **21p,q**. Нежелание соединений **19p,q** реагировать в условиях циклизации, по-видимому, обусловлена отсутствием -M-эффекта у трифторметильной группы в фенильном заместителе R<sub>2</sub>.

Реакция инициируется депротонированием метиленовой группы с последующим внутримолекулярным нуклеофильным присоединением к связи C=N арилиденового фрагмента. Стабилизация отрицательного заряда за счет -M-эффекта заместителя в *пара*- или *орто*-положении бензольного кольца играет ключевую роль в успешном протекании циклизации (схема 2.4). Аналогичные решающие эффекты сильных -M-заместителей наблюдались ранее при катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации *S*-фенацильных и *S*-бензильных производных *N*-имидазолилиминов, которые образуют 3,4-дигидро-2*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазины посредством образования связи C-C при замыкании тиadiaзинового кольца [21,195,198]

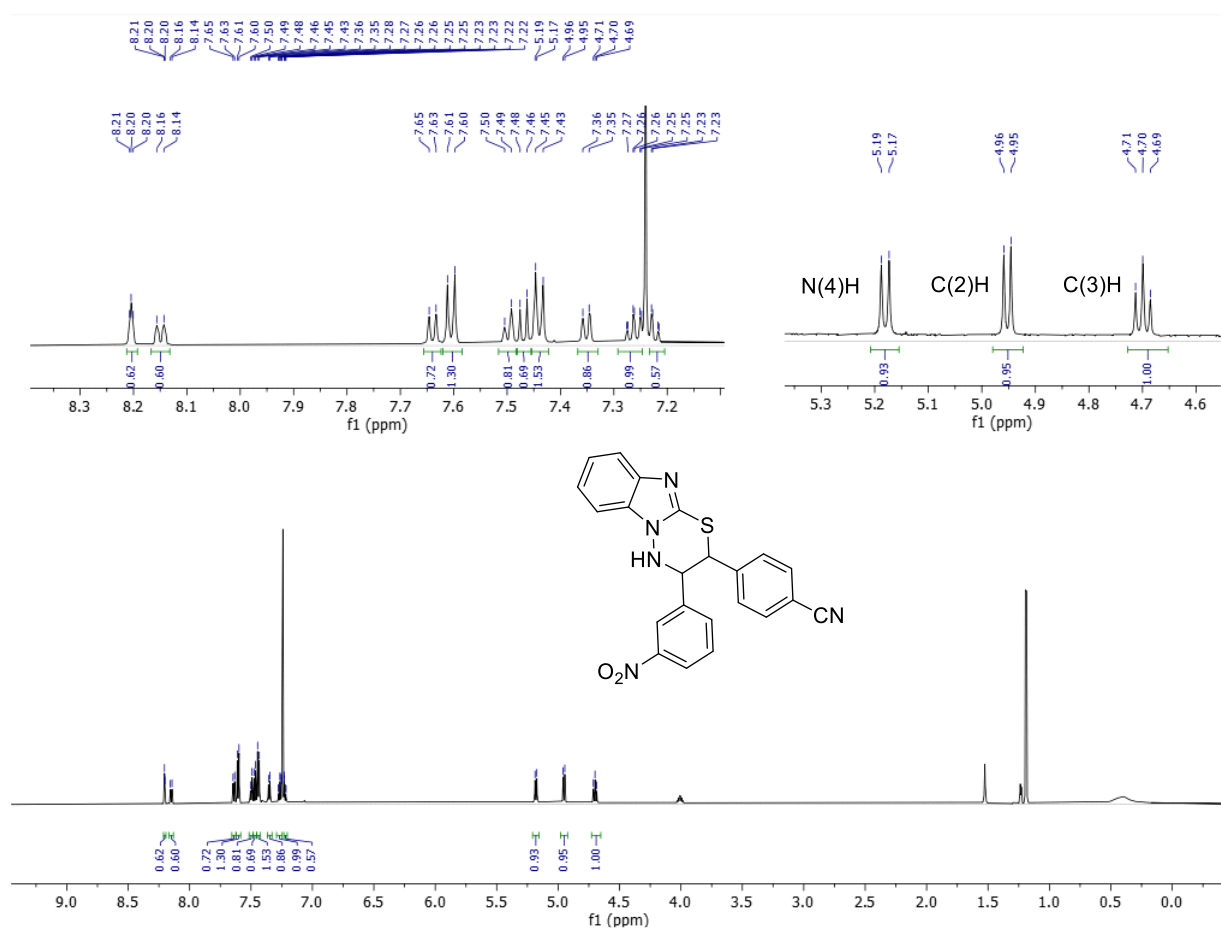


\*Продукты **21e** и **21k** впервые были получены в работе [195] в условиях MeONa/MeOH.

\*\*Продукты **21p,q** были обнаружены в следовых количествах в реакционных смесях с помощью ЯМР  $^1\text{H}$ .



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  тиадиазинов **21** наблюдаются два однопротонных дублета групп N(4)H ( $\delta$  7.2-7.5 в  $\text{DMSO}-d_6$  или 5.2-5.9 м.д. в  $\text{CDCl}_3$ ) и C(2)H ( $\delta$  5.0-5.6 м.д.), а также дублет дублетов группы C(3)H в области 4.6-5.2 м.д. (**рисунок 2**), в отличие от спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **19**, где присутствует характерный двухпротонный синглет S-метиленовой группы и однопротонный синглет азометиновой группы при  $\delta$  4.6–5.0 и 8.8–8.9 м.д соответственно (**рисунок 3**).



**Рисунок 2** – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) соединения **21d**

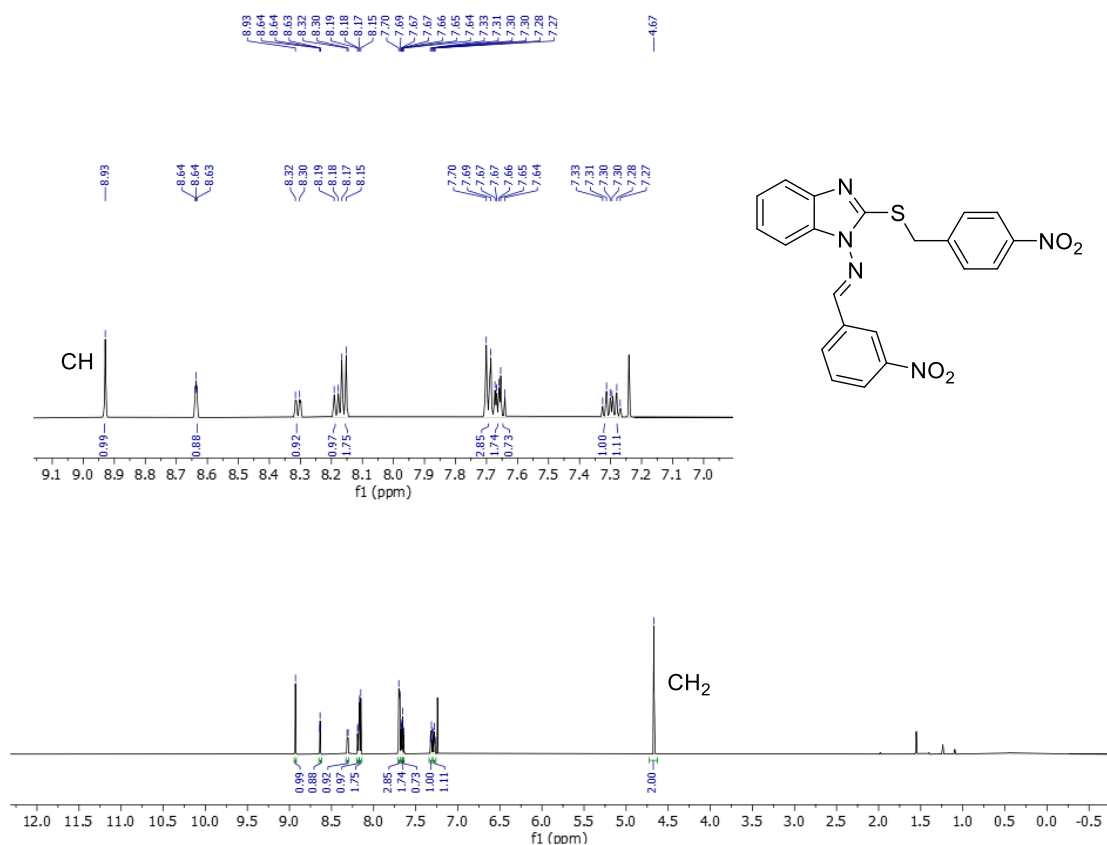
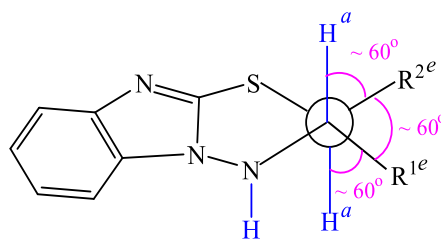


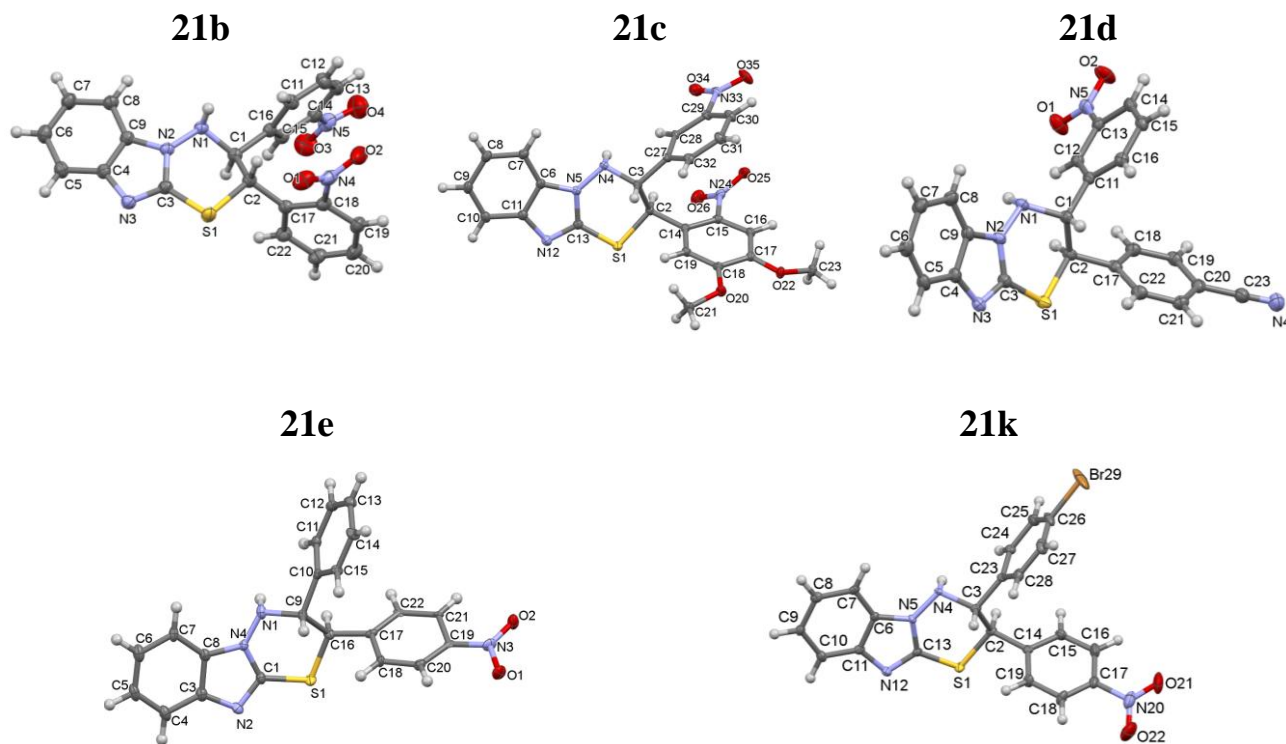
Рисунок 3 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) соединения **19a**

Константы  $J$  спин-спинового взаимодействия порядка 10 Гц для протонов Н(2) и Н(3) указывают на их псевдоаксиальное *транс*-положение относительно тиadiaзинового кольца согласно уравнению Карплуса и Ботнера-Бая для корреляции между  $^3J$ -константами спин-спинового взаимодействия и торсионными углами связей Н-С-С-Н (рисунок 4). Аналогичное поведение наблюдается и для протонов Н(3) и Н(4) тиadiaзинового цикла. Исключением является уменьшение значения данных констант спин-спинового взаимодействия в соединении **21b** в растворе  $\text{CDCl}_3$ , в отличие от данных спектра в растворе  $\text{DMCO-}d_6$ , в виду возможных конформационных процессов, приводящих к изменению торсионного угла между атомами водорода. Отсутствие дополнительных сигналов стереоизомеров указывает на то, что тиadiaзины **21** представляют собой рацемат, а не смесь двух возможных пар диастереомеров из-за наличия двух асимметричных углеродных центров С(2) и С(3).



**Рисунок 4** – Проекция Ньюмана для фрагмента C(3)-C(2), иллюстрирующая конфигурацию атомов H(2), H(3) и H(4), триазинового цикла соединений **21**

Рентгеноструктурный анализ соединений **21b,c,d,e,k** подтвердил структурные выводы, основанные на анализе данных спектроскопии ЯМР (рисунок 5).



**Рисунок 5** – Молекулярная структура соединений **21b,c,d,e,k** по данным РСА<sup>3</sup>

Согласно полученным данным рентгеноструктурного анализа, монокристаллы соединений **21b-e,k** представляют собой рацемическую смесь *S,S*- и *R,R*-энантиомерных молекул, кристаллизующихся в centrosymmetric пространственной группе (*Pbca*) с ортогональной системой для **21b**, в centrosymmetric пространственной группе (*P2<sub>1</sub>/n*) и (*I2/a*) с monoclinic

<sup>3</sup> Здесь и при обсуждении геометрии структур на основе данных рентгенодифракционного анализа приводится с кристаллографической нумерацией атомов.

системой для **21c** и **21d**, соответственно, либо в нецентросимметричной пространственной группе  $Pna2_1$  с ортогональной системой для **21e** и **21k**. Исследование молекулярной геометрии показало, что длины связей и углы значительно отличаются от обычно принимаемых значений.

В силу выявленной однотипности строения соединений **21**, разберем более детально структуры молекул данного ряда на примере соединений **21d** и **21e**. Конформацию тиadiaзинового цикла в соединениях **21d** и **21e** можно описать как искаженное «полукресло», при этом атом C(1) в соединении **21d** и атом C(9) в соединении **21e** отклоняются на 0.687 Å и 0.643 Å, соответственно, от плоскости, образованной остальными атомами шестичленного кольца. Оба ароматических заместителя на асимметричных атомах C(1) и C(2) для **21d** и C(9) и C(16) для **21e** находятся в экваториальных положениях относительно средней плоскости тиadiaзинового фрагмента и повернуты относительно нее с торсионными углами S(1)-C(2)-C(17)-C(22) 42.25° и N(1)-C(1)-C(11)-C(12) 65.16° для тиadiaзина **21d** и S(1)-C(16)-C(17)-C(18) 65.9° и N(1)-C(9)-C(10)-C(11) 52.4° для производного **21e**. Углы, образованные C(1)-C(11) и C(2)-C(17) (**21d**) или C(9)-C(10) и C(16)-C(17) (**21e**) с нормалью плоскости S(1)-C(2)-N(1)-N(2)-C(3) или S(1)-C(16)-N(1)-N(4)-C(1), равны 90.59°(**21d**)/93.9°(**21e**) и 115.50°(**21d**)/116.0°(**21e**) соответственно. Связи H(1N)-N(1), H(1C)-C(1) и H(2C)-C(2) (**21d**) или H(1N)-N(1), H(9C)-C(9) и H(16C)-C(16) (**21e**) занимают псевдоаксиальные положения, в то время как связи H(1N)-N(1) и H(2C)-C(2) (**21d**) или H(1N)-N(1) и H(16C)-C(16) (**21e**) в тиadiaзиновом кольце находятся в *цис*-положении друг к другу и в *транс*-положении к связи H(1C)-C(1)(**21d**)/H(9C)-C(9) (**21e**). Торсионный угол H(1C)-C(1)-C(2)-H(2C) составляет 177.99° в тиadiaзине **21d** и H(9C)-C(9)-C(16)-H(16C) 176.84° в соединении **21e**. Двугранные углы H(1N)-N(1)-C(1)-H(1C) (**21d**) и H(1N)-N(1)-C(9)-H(9C) (**21e**) также имеют аналогичные значения, равные 175.5° и 176.9° для соединений **21d** и **21e** соответственно. Синклиальное расположение арильных заместителей относительно связей C(2)-C(1) (**21d**) или C(16)-C(9) (**21e**) характеризуется торсионным углом C(17)-C(2)-C(1)-C(11), равным 57.22° для **21d** и C(17)-C(16)-C(9)-C(10), равным 57.58° для **21e**.

Несмотря на то, что в отличие от других тиадиазинов **21**, в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР соединения **21b** при использовании дейтерохлороформа наблюдалось отклонение значений  $J$  – констант спин-спинового взаимодействия протонов тиадиазинового кольца, методом рентгеновской дифракции на монокристалле (**рисунок 5**) было установлено, что конфигурация протонов и арильных заместителей в **21b** соответствует конфигурациям **21c-e,k**. Таким образом, возможным объяснением отклонения констант спин-спинового взаимодействия протонов тиадиазинового кольца **21b** в растворе  $\text{CDCl}_3$  являются конформационные процессы, приводящие к изменению торсионного угла между атомами водорода.

### 2.1.2 Прогнозирование биологической активности 3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазинов

С целью предварительной оценки фармакокинетического потенциала синтезированных 3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазинов **21** был проведен расчетный анализ ADMET-параметров (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) с использованием платформы SwissADME. Оценка фармакологического потенциала соединений при помощи ADMET-параметров на ранних этапах разработки биологически активных соединений является важным инструментом современного дизайна лекарств, позволяющим выявить потенциальные ограничения структуры еще до проведения трудоемких биологических исследований.

Для исследуемых соединений рассчитаны ключевые дескрипторы соответствия критериям лекарственных соединений, включая «правило пяти» К. Липински (молекулярная масса ( $MW$ )  $\leq 500$ , nHBA число акцепторов водородных связей  $\leq 10$ , nHBD доноров водородной связи  $\leq 5$ , мера липофильности  $MLogP \leq 5.0$ ), а так же площадь топологической поляной поверхности  $TPSA \leq 140$ , параметр растворимости  $\log S$ , а так же теоретическая величина пассивной абсорбции, определенная при помощи эмпирической формулы:  $\% \text{ ABS} = 109 - (0,345 \times \text{TPSA})$  (**таблица 3**).

**Таблица 3** – параметры ADME и «правило пяти» К. Липински

| Соединение | % ABS | TPSA, Å <sup>2</sup> | logS  | Параметры Липински |      |       |        |                  |
|------------|-------|----------------------|-------|--------------------|------|-------|--------|------------------|
|            |       |                      |       | nHBA               | nHBD | MlogP | MW     | Нарушения        |
| <b>21a</b> | 58.35 | 146.79               | -6.03 | 5                  | 1    | 2.83  | 433.44 | 0                |
| <b>21b</b> | 58.35 | 146.79               | -6.03 | 5                  | 1    | 2.83  | 433.44 | 0                |
| <b>21c</b> | 51.98 | 165.25               | -6.18 | 7                  | 1    | 2.27  | 493.49 | 1, NorO>10       |
| <b>21d</b> | 65.95 | 124.76               | -5.92 | 4                  | 1    | 3.06  | 413.45 | 0                |
| <b>21e</b> | 74.16 | 100.97               | -5.98 | 3                  | 1    | 3.71  | 388.44 | 0                |
| <b>21f</b> | 76.06 | 95.46                | -5.70 | 3                  | 1    | 3.71  | 388.44 | 0                |
| <b>21g</b> | 67.79 | 119.43               | -6.12 | 5                  | 1    | 3.09  | 448.49 | 0                |
| <b>21h</b> | 81.76 | 78.94                | -5.88 | 2                  | 1    | 4.02  | 368.45 | 0                |
| <b>21k</b> | 74.16 | 100.97               | -6.89 | 3                  | 1    | 4.30  | 467.34 | 1,<br>MlogP>4.15 |

Показано, что большинство бензимидазотиадиазинов **21** удовлетворяют критериям Липински и не содержат нарушений. Соединение **21c** имеет одно нарушение, связанное с превышением допустимого числа гетероатомов (согласно расчетным данным), а соединение **21k** характеризуется повышенным значением липофильности (MlogP = 4.30), приближающимся к верхней границе рекомендуемого диапазона. Однако даже в этих случаях значения параметров остаются в пределах, допускающих потенциальную фармакологическую применимость.

Площадь топологической поляной поверхности (TPSA), т.е. поверхность, принадлежащая полярным атомам, является параметром, описывающим пассивный молекулярный транспорт через мембраны и гематоэнцефалический барьер и, следовательно, позволяет прогнозировать транспортные свойства лекарств [199]. Анализ значений TPSA показал, что для большинства соединений, имеющих TPSA > 90 Å<sup>2</sup> прогнозируется низкая вероятность проникновения через гематоэнцефалический барьер, что может рассматриваться как благоприятный фактор с точки зрения минимизации возможных побочных эффектов со стороны центральной нервной системы. Исключение составляет соединение **21h** (TPSA = 78.94 Å<sup>2</sup>), которое по прогнозам может проникать через ГЭБ. При этом все

соединения, за исключением **21a-c** ( $TPSA > 140 \text{ \AA}^2$ ), характеризуются значениями  $TPSA < 140 \text{ \AA}^2$ , что соответствует критериям благоприятной желудочно-кишечной абсорбции. Данные значения согласуются с расчетными значениями %ABS ( $> 50\%$ ), что также указывает на удовлетворительные предпосылки для пассивного мембранного транспорта. Липофильность исследуемых соединений находится в допустимом диапазоне ( $MlogP 2.27 - 4.30$ ), что также указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость.

Вместе с тем, рассчитанные значения  $\log S$  (от  $-5.70$  до  $-6.89$ ) указывают на низкую водную растворимость исследуемых соединений, особенно выраженную для **21k** ( $-6.89$ ). Таким образом, несмотря на благоприятный фармакокинетический профиль, ограниченная растворимость может рассматриваться как потенциальный фактор, влияющий на биодоступность, и требует учета при дальнейшей оптимизации структуры.

Следует отметить, что полученные данные носят прогностический характер и основаны на расчётных моделях. Однако они позволяют сформировать целостное представление о фармакокинетических предпосылках исследуемых бензимидазотиадазинов и определить стратегические направления их дальнейшей оптимизации.

При анализе влияния 3,4-дигидро-2*H*-бенз[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадазинов на ряд белков семейства цитохромов P450 (CYP) (таблица 4) установлено, что большинство соединений не прогнозируются как ингибиторы CYP2D6, что указывает на низкую вероятность лекарственных взаимодействий по данному метаболическому пути. Исключение составили **21g**, **21h**, **21c**, для которых прогнозируется ингибирующая активность в отношении данных ферментов.

Вместе с тем, все исследуемые тиадазины прогнозируются как ингибиторы CYP2C19 и CYP2C9. Учитывая ключевую роль этих ферментов в метаболизме ряда лекарственных средств, включая ингибиторы протонной помпы, антидепрессанты, противомаларийные и антикоагулянтные препараты, выявленные свойства могут свидетельствовать о потенциальном риске межлекарственных взаимодействий.

Особого внимания заслуживает соединение **21h**, для которого прогнозируется возможное ингибирование CYP1A2. Данный фермент участвует в метаболической активации ряда проканцерогенов, а полиморфизмы гена CYP1A2 ассоциированы с риском развития некоторых онкологических заболеваний, включая рак лёгкого и мочевого пузыря.

**Таблица 4** – Фармакокинетика 3,4-дигидро-2H-бенз[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазинов **21**

| Соединение | CYP1A2 | CYP2C19 | CYP2C9 | CYP2D6 | CYP3A4 |
|------------|--------|---------|--------|--------|--------|
| <b>21a</b> | -      | +       | +      | -      | -      |
| <b>21b</b> | -      | +       | +      | -      | -      |
| <b>21c</b> | -      | +       | +      | -      | -      |
| <b>21d</b> | -      | +       | +      | -      | -      |
| <b>21e</b> | -      | +       | +      | -      | -      |
| <b>21f</b> | -      | -       | -      | -      | -      |
| <b>21g</b> | -      | +       | +      | +      | -      |
| <b>21h</b> | +      | +       | +      | +      | -      |
| <b>21k</b> | -      | +       | +      | -      | -      |

\*- для ферментов семейства цитохромов 450 знак «+» обозначает ингибирование, а знак «-» не ингибирование.

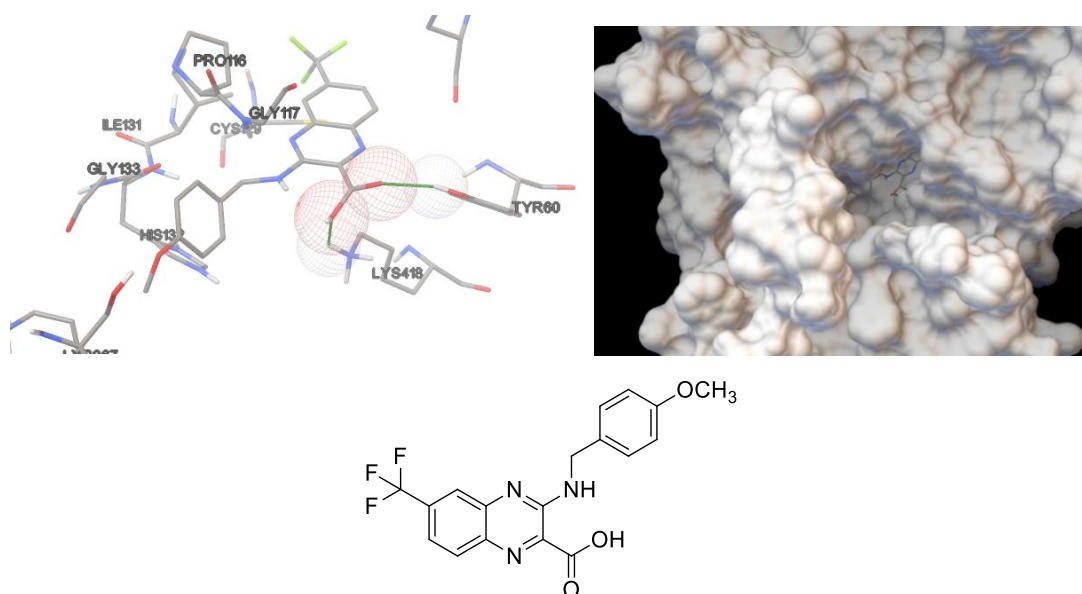
Дальнейшие исследования *in silico* заключались в проведении молекулярного моделирования. Перед проведением молекулярного докинга была выполнена подготовка структуры рецептора. Из кристаллической структуры белка были удалены все небелковые компоненты, такие как кофакторы, связанные лиганды, молекулы воды и гетероатомы. После этого к белковой модели были добавлены полярные атомы водорода и заряды Коллмана. Размер и координаты ячейки сетки активного центра автоматически определяются при помощи сокристаллизованного с белком лиганда. Координаты сетки составили:  $x = 17.068$ ,  $y = -20.257$ ,  $z = 1.485$ , а размер ячейки составляет  $40 \times 40 \times 40 \text{ \AA}$ . Процедура докинга и последующая визуализация результатов выполнялись с использованием программного пакета AutoDock4 [200]. Лиганд из кристаллической структуры комплекса фермент-лиганд был реконструирован и повторно докингован для валидации процедуры докинга.

Молекулярный докинг *in silico* был проведен с целью оценки взаимодействия синтезированных соединений с потенциальной мишенью *Mycobacterium*

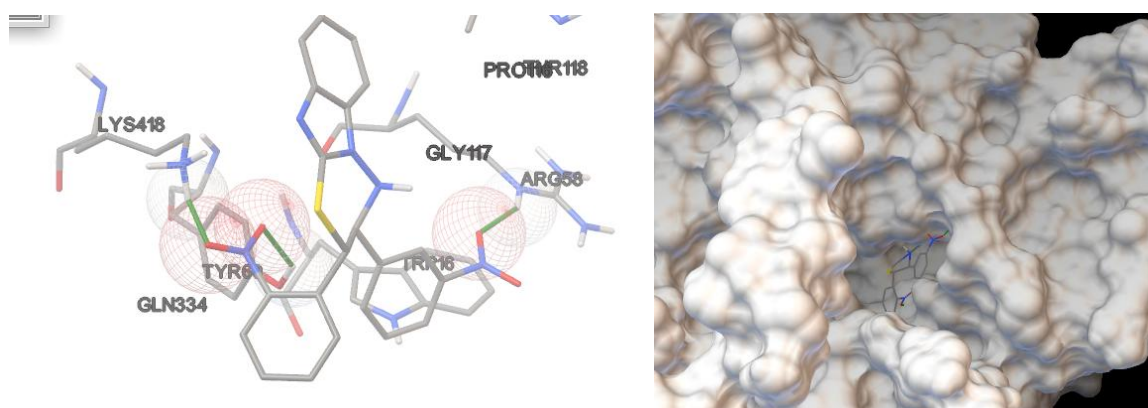
*tuberculosis* – декапренилфосфорил- $\beta$ -D-рибозо-2'-эпимераза (DprE1) *Mycobacterium tuberculosis* (PDB ID: 4P8K). Фермент DprE1 играет ключевую роль в биосинтезе арабиногалактана клеточной стенки *M. tuberculosis* и участвует в формировании миколовых кислот клеточной стенки бактерий, что необходимо для жизнеспособности бактерий. Ингибирование данного фермента рассматривается как перспективное направление разработки противотуберкулезных препаратов.

Результаты докинга показали, что молекулы исследуемых соединений были глубоко встроены в гидрофобный карман в активном центре рецептора DprE1, взаимодействовали с одними из ключевыми аминокислотными остатками Tyr60, His132, Lys134, Ser228, Cys387, Ter415, Lys418, в особенности с Lys418, Tyr60, Arg58. Рассчитанные энергии связывания варьировались от – 8.43 ккал/моль до – 10.08 ккал/моль (таблица 5) и в ряде случаев превосходили референтный лиганд Ту38С (рисунок 6, таблица 5).

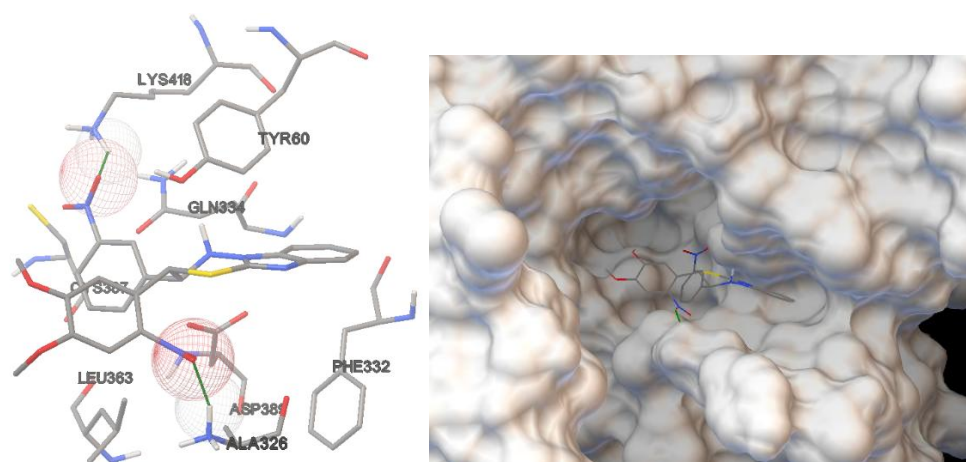
Образование устойчивых комплексов обеспечивается участием NO<sub>2</sub>-групп фенильных заместителей в образовании водородных связей длиной от 1.83 Å до 2.10 Å с аминокислотами Lys418, Tyr60, Arg58 и Ala326 (рисунки 7-11). Наличие 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> в 3-м положении триадиазинового цикла способствует образованию более энергетически выгодных комплексов лиганд-мишень (соединения 21a, 21c, 21d).



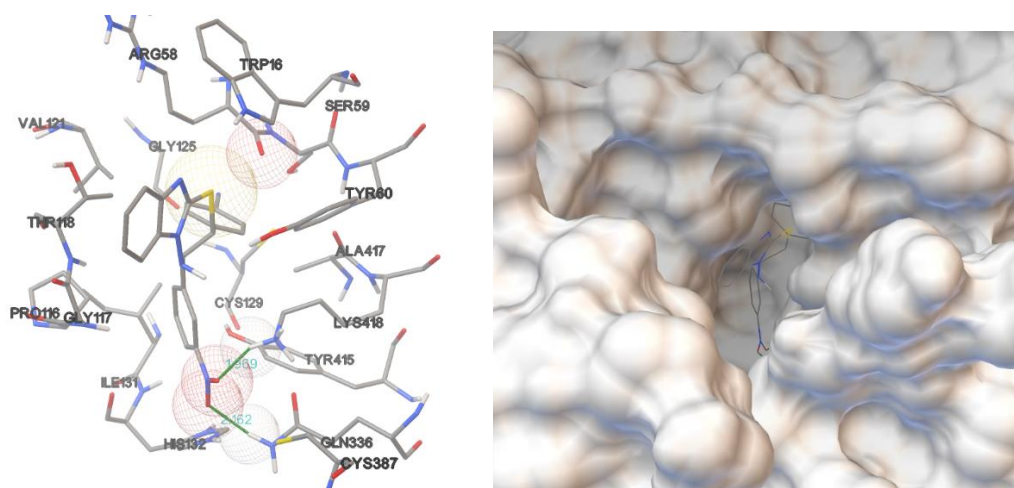
**Рисунок 6** – Комплекс референтного лиганда Ту38С с рецептором DprE1. Водородные связи (слева) и расположение в гидрофобном кармане (справа)



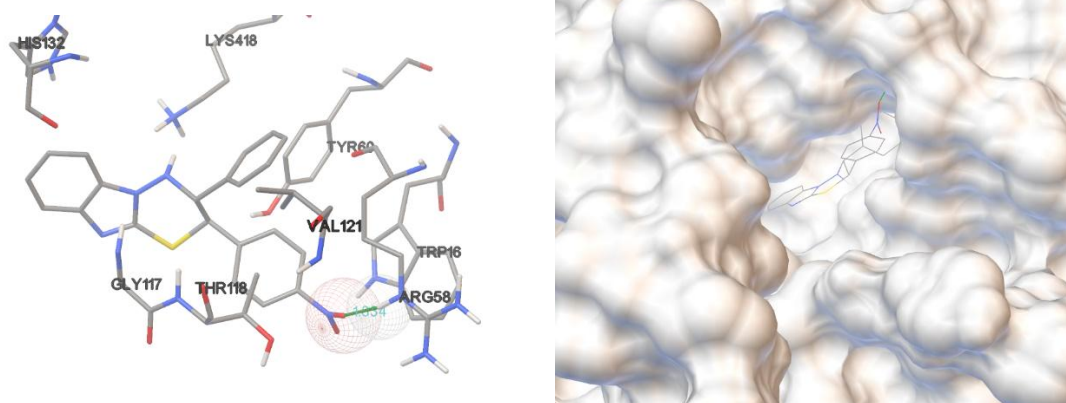
**Рисунок 7** – Комплекс лиганда **21a** с рецептором DprE1. Водородные связи (слева) и расположение в гидрофобном кармане (справа)



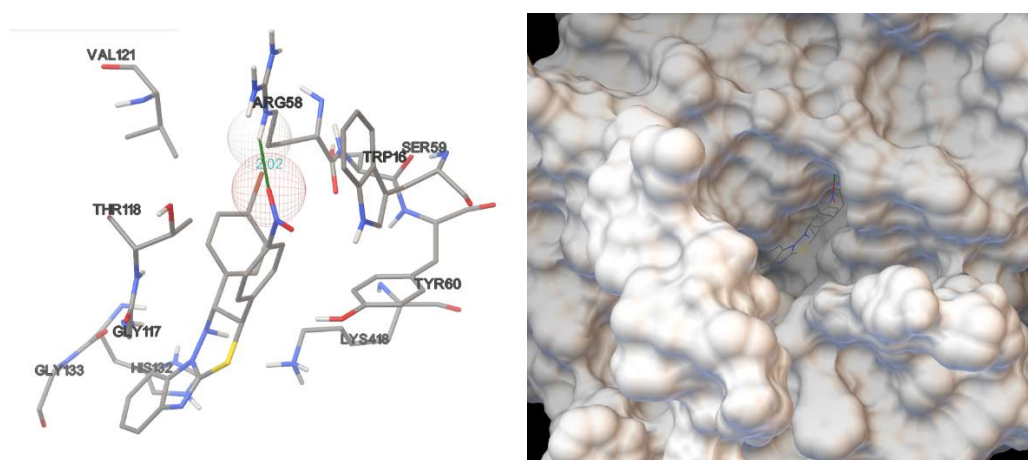
**Рисунок 8** – Комплекс лиганда **21c** с рецептором DprE1. Водородные связи (слева) и расположение в гидрофобном кармане (справа)



**Рисунок 9** – Комплекс лиганда **21d** с рецептором DprE1. Водородные связи (слева) и расположение в гидрофобном кармане (справа)



**Рисунок 10** – Комплекс лиганда **21e** с рецептором DprE1. Водородные связи (слева) и расположение в гидрофобном кармане (справа)



**Рисунок 11** – Комплекс лиганда **21k** с рецептором DprE1. Водородные связи (слева) и расположение в гидрофобном кармане (справа)

Константа ингибирования ( $K_i$ ), полученная в результате расчетов при помощи программного пакета AutoDock4, представляет собой относительный параметр, позволяющий оценить потенциальную эффективность лиганда и ингибитора. Более низкие значения  $K_i$  соответствуют более высокому сродству соединения к биологической мишени и указывают на необходимость меньшей концентрации ингибитора для достижения биологического эффекта.

Сравнительный анализ констант ингибирования ( $K_i$ ) серии тиадиазинов показал, что лидирующим соединением является бензимидазотиадиазин **21d**. Полученные данные свидетельствуют о том, что вся серия исследуемых соединений характеризуется потенциально более низкими значениями констант ингибирования, чем лиганд-сравнения Ту38С (таблица 5).

**Таблица 5** – Результаты молекулярного докинга с рецептором DprE1 (PDB: 4P8N)

| Соединение   | Энергия связывания <i>kcal/mol</i> | Константа ингибирования ( $K_i$ ) | Водородные связи      | Длина связи, Å             |
|--------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| <b>21a</b>   | -9.54                              | 101.37 nM (nanomolar)             | Lys418, Tyr60, Arg58  | 2.05<br>2.02<br>1.87       |
| <b>21c</b>   | -9.12                              | 207.87 nM (nanomolar)             | Lys418, Ala326        | 1.99<br>1.92               |
| <b>21d</b>   | <b>-10.08</b>                      | <b>40.65 nM (nanomolar)</b>       | <b>Gln336, Lys418</b> | <b>2.16</b><br><b>1.96</b> |
| <b>21e</b>   | -8.43                              | 664.31 nM (nanomolar)             | Arg58                 | 1.83                       |
| <b>21k</b>   | -9.04                              | 238.22 nM (nanomolar)             | Arg58                 | 2.02                       |
| <b>Ty38C</b> | -7.12                              | 6.02 uM (micromolar)              | Lys418, Tyr60         | 2.10<br>2.08               |

Геометрическая оптимизация молекул и расчет энергий граничных орбиталей были выполнены методом теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала PBE0 и базисного набора def2-SVP с дисперсионной поправкой D3 в программном пакете ORCA 6.0.1[201–203] с использованием модели растворителя CPCM в DMSO и строгих критериев сходимости SCF.

Граничные молекулярные орбитали (ВЗМО и НСМО) играют важную роль в определении характера взаимодействия молекулы с мишенью [204,205]. ВЗМО выступает в качестве донора электронов, а НСМО в качестве акцептора. В **таблице 6** представлены энергии ВЗМО и НСМО для исследуемых соединений, а также разница энергий между ВЗМО и НСМО ( $\Delta E = E_{\text{ВЗМО}} - E_{\text{НСМО}}$ ).

Разница энергий ( $\Delta E$ ) отражает химическую реакционную способность. Меньшая разница энергий указывает на более высокую химическую реакционную способность и повышенную способность к межмолекулярным взаимодействиям, что характеризует молекулы как более мягкие. Напротив, увеличение разницы энергий свидетельствует о большей стабильности и меньшей реакционной способности, что соответствует более жестким молекулам [206].

Соединения **21a**, **21d** и **21k** демонстрируют наименьшее значение разницы энергий ВЗМО–НСМО (-3.84 эВ, -3.62 эВ и -3.68 эВ соответственно), что связано с

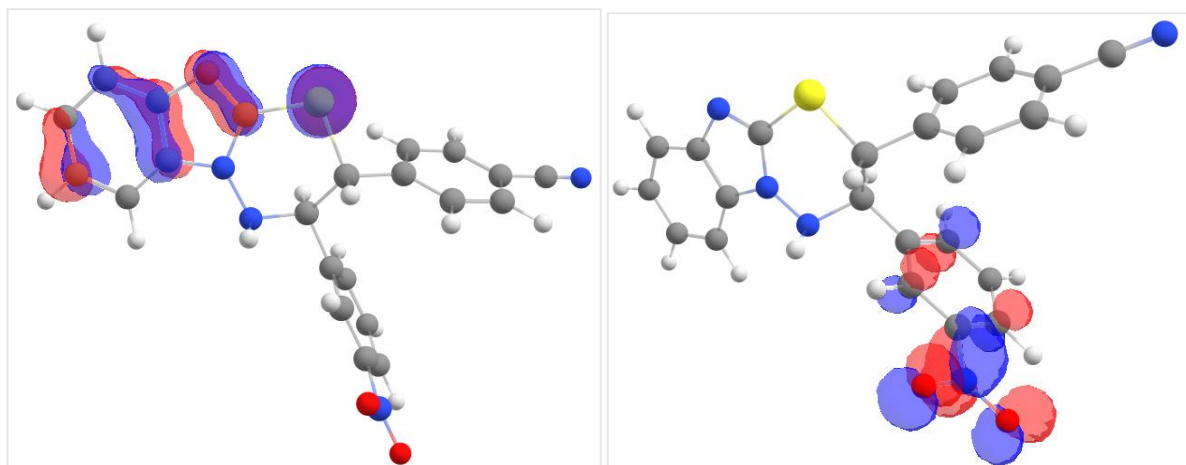
электроакцепторной природой NO<sub>2</sub>- и CN-групп в фенильных фрагментах и указывает на повышенную реакционную способность и склонность вступать в межмолекулярные взаимодействия. Соединение **21c** имеет промежуточное значение (-3.55 эВ), что обусловлено совместным влиянием акцепторных нитрогрупп и донорных метоксигрупп. Соединение **21e** имеет наибольшее значение разницы энергий (-3.24 эВ), что связано с наличием π-насыщенного фенильного фрагмента в третьем положении триадиазинового цикла.

**Таблица 6** – Рассчитанные значения энергии ВЗМО и НСМО орбиталей для исследуемых соединений

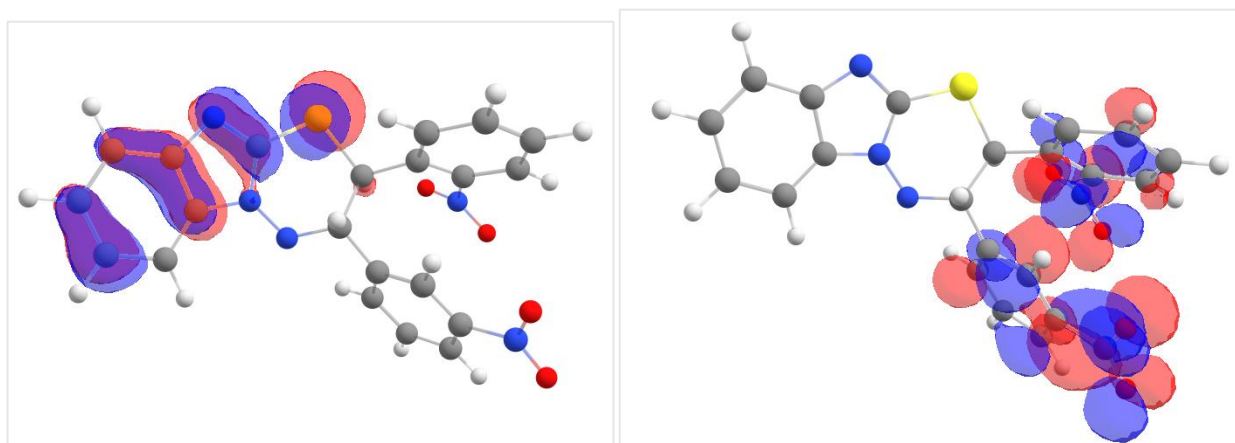
| Соединение | E <sub>ВЗМО</sub> , (eV) | E <sub>НСМО</sub> , (eV) | ΔE <sub>ВЗМО-НСМО</sub> |
|------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>21a</b> | -6.34                    | -2.50                    | -3.84                   |
| <b>21c</b> | -6.29                    | -2.74                    | -3.55                   |
| <b>21d</b> | -6.28                    | -2.66                    | -3.62                   |
| <b>21e</b> | -6.28                    | -3.04                    | -3.24                   |
| <b>21k</b> | -6.29                    | -2.61                    | -3.68                   |

Анализ пространственного распределения смоделированных граничных орбиталей **21d** (рисунок 12), **21a** (рисунок 13) и **21c** (рисунок 14) показал, что ВЗМО локализована преимущественно на бензимидазольном кольце и атоме серы триадиазинового цикла. Напротив, электронное облако НСМО в соединениях **21d** и **21a** сосредоточено на фенильных кольцах, содержащих сильную электроакцепторную NO<sub>2</sub>-группу. Такое распределение указывает на предпочтительное участие данного участка молекулы в акцепторных взаимодействиях, что согласуется с результатами молекулярного докинга, где наличие NO<sub>2</sub>-группы играет существенную роль в образовании акцепторной водородной связи с аминокислотами белка-мишени.

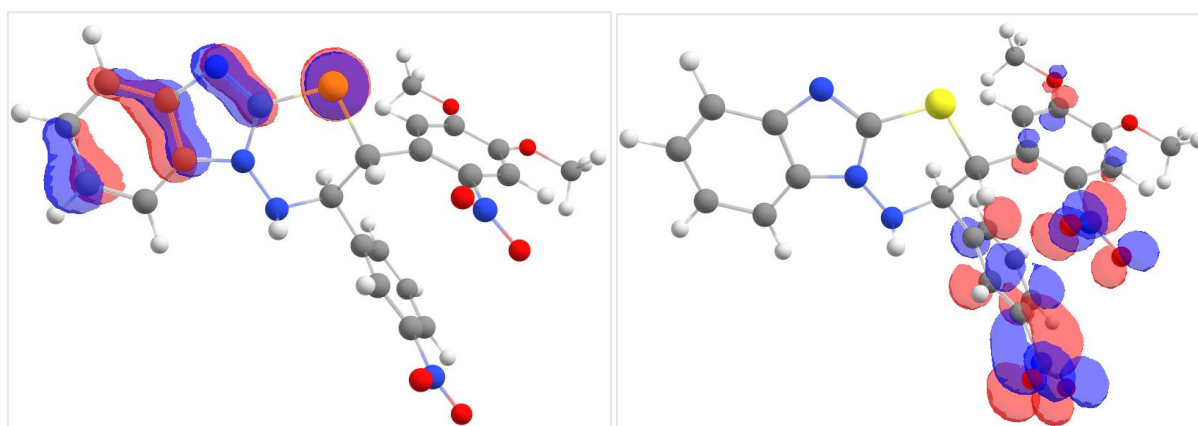
По сравнению с соединением **21a** для соединения **21c** (рисунок 13) наблюдается уменьшение локализации НСМО в фенильном фрагменте, расположенном во втором положении триадиазинового цикла, что объясняется электронодонорным влиянием двух метоксигрупп.



**Рисунок 12** – Граничные молекулярные орбитали для **21d**. ВЗМО – слева, НСМО – справа



**Рисунок 13** – Граничные молекулярные орбитали для **21a**. ВЗМО – слева, НСМО – справа



**Рисунок 14** – Граничные молекулярные орбитали для **21c**. ВЗМО – слева, НСМО – справа

Таким образом, нами разработан простой подход к синтезу неописанных ранее 3,4-дигидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов посредством катализируемой основанием циклизации 2-арилметилтио-*N*-арилиден-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-аминов. Циклизация возможна только при наличии  $\pi$ -акцепторного заместителя, такого как нитро- или цианогруппа, в *para*- или *ortho*-положениях *S*-бензильной группы. Внутримолекулярная циклизация приводит к образованию рацемических смесей (2*S*,3*S*) и (2*R*,3*R*) энантиомеров с экваториальным расположением арильных заместителей в положениях 2 и 3 тиадиазинового кольца. Попытки термической циклизации 2-арилметилтио-*N*-арилиден-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-аминов в отсутствие сильных оснований потерпели неудачу из-за побочной фрагментации исходных соединений с элиминированием бензонитрила и образованием 2-арилметилтиобензимидазолов. Основные результаты данного раздела отражены в работе [207].

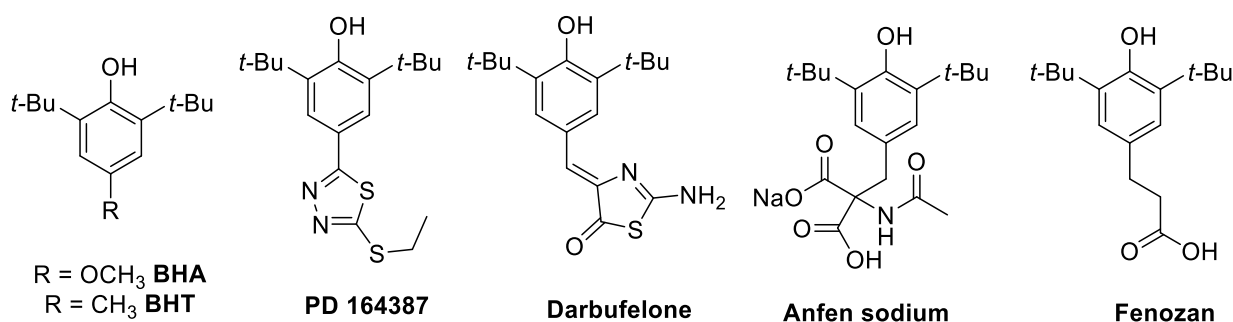
Прогнозирование биологической активности *in silico* 3,4-дигидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов **21** показало, что наличие акцепторных групп в фенильном фрагменте, таких как NO<sub>2</sub>- и CN-, улучшает связывание лиганда с ключевыми аминокислотами в активном центре мишени-рецептора декапренилфосфорил- $\beta$ -*D*-рибозо-2'-эпимераза (DprE1) *Mycobacterium tuberculosis* (PDB ID: 4P8K), а комплекс бензимидазотиадиазин-мишень имеет энергию связывания от -8.43 ккал/моль до -10.08 ккал/моль. 3,4-Дигидро-2*H*-бензо[4,5]-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазины целесообразно исследовать на наличие противотуберкулезной активности.

## 2.2 Реакции циклизации производных *N*-(гет)арилхинониминов

В последние годы окислительно-восстановительный стресс активно изучается в контексте лечения злокачественных образований в доклинических и в клинических испытаниях, потому как установлена его тесная взаимосвязь с процессами зарождения и прогресса опухолей. Поскольку полифенолы и пространственно затруднённые фенолы являются основными источниками антиоксидантов, они представляют особый интерес в качестве новых

химиотерапевтических препаратов. Данные соединения способны оказывать двойственный характер: в нормальных условиях они эффективно защищают клеточные мембраны от повреждающего действия активных форм кислорода, тогда как при повышенном уровне активной формы кислорода они окисляются с образованием реакционноспособных частиц, которые оказывают деструктивное действие на опухолевые клетки [208–211].

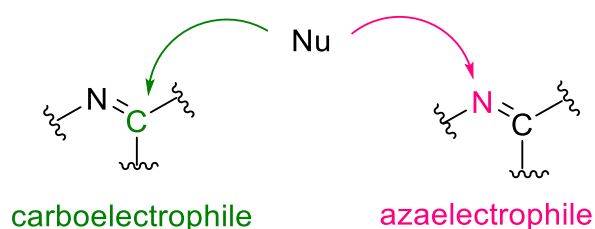
2,6-Ди-*трет*-бутилфенолы занимают особое место среди пространственно затрудненных фенолов, так как отличаются высокой антирадикальной активностью, обусловленной высокой стабильности феноксильного радикала [16]. Например, наиболее часто используемыми синтетическими антиоксидантами являются бутилированный гидроксианизол (ВНА) и бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) (**рисунок 15**) [209], причем ВНТ предотвращает развитие опухолевых процессов за счет перехвата свободных радикалов и активации детоксицирующих ферментов организма [211]. Такие замещенные в *пара*-положении 2,6-ди-*трет*-бутилфенолы, как PD 164387 [212,213] и дарбуфелон [214] (**рисунок 15**), являются мощными, селективными и перорально активными ингибиторами СОХ-2, при этом дарбуфелон ингибирует рост клеточных линий немелкоклеточного рака легких, вызывая остановку клеточного цикла и апоптоз. Анфен натрия и фенозан также проявляют выраженную противоопухолевую активность, причем фенозан в 2019 году Минздравом РФ был внесен в Госреестр лекарственных средств РФ (РУ № ЛП-005332) под названием «Дибуфелон» [211,215,216].



**Рисунок 15** – Пространственно затруднённые фенолы, проявляющие антиоксидантные свойства

Важно отметить, что пространственно затрудненные хиноны являются не только структурными аналогами соответствующих фенолов, но и их удобными синтетическими предшественниками. Высокая реакционная способность хинонов и их азометиновых производных делает такие системы перспективными строительными блоками для направленного конструирования многофункциональных молекул, сочетающих в одной структуре фенольный фрагмент с другими фармакофорами с различными эффектами (противовоспалительной, антибактериальной, антикоагулянтной, противоопухолевой активностью) [217,218].

В органической химии образование C-N связи основано на нуклеофильной природе атома азота, однако, альтернативный подход, использующий так называемые, электрофильные источники азота («N<sup>+</sup>»-синтоны) остается значительно менее изученным (**рисунок 16**). Такие системы реализуют умполунг иминогруппы за счет наличия уходящей группы и/или электроноакцепторного заместителя при атоме азота, что инвертирует его реакционную способность. Существенным ограничением данного направления является необходимость предварительной функционализации и часто многостадийной подготовки электрофильных азотсодержащих реагентов, нередко осложненных их нестабильностью. В этом контексте хинонимины представляют собой перспективный, но пока ограниченно изученный класс «N<sup>+</sup>»-синтонов [219,220].



**Рисунок 16** – Реакционная способность азометиновой группы

Помимо пионерской работы нашей группы [23] в литературе описано несколько примеров, где иминогруппа *N*-арилхинониминов проявляет двойственную природу. Например, получение 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,2,3,5-тетрагидрофеназина реакцией 2,6-ди-*трет*-бутил-1,4-бензохинон-4-(*о*-аминофенил)имина с циклогексаноном [221]. Промежуточные

хинонимины, образующиеся при конденсации в кислой среде 2,6-ди-*трет*-бутил-1,4-бензохинона с *о*-виниланилинами или *орто*-фениланилинами, подвергаются циклизации с образованием *N*-ариллиндолов или 3,5-ди-*трет*-бутил-5'*H*-спиро[циклогексан-1,6'-фенантридин]-2,5-диен-4-онов, соответственно [219]. Кроме того, *N*-(арилокси)имины с аллилкарбонатами под действием палладиевого катализа дают широкий спектр гомоаллильных первичных аминов посредством деароматизирующих реакций образования C–C-связей [222].

### 2.2.1 Циклизация производных *N*-(бенз)имидазолхилолихинониминов, сопровождающаяся рециклизацией в (бенз)имидазотиазол

Ранее в нашей лаборатории исследовали циклизацию *S*-фенацилиловых эфиров *N*-триазолилхинониминов **4** в основных условиях, которая ведет к образованию дигидротиадиазольного цикла **5** (схема 1 во введении) [23]. Также было показано, что *S*-фенациловые эфиры *N*-(бенз)имидазолхилолихинониминов в присутствии этилата натрия в этаноле подвергаются аналогичной циклизации с образованием дигидротиадиазольного цикла [24].

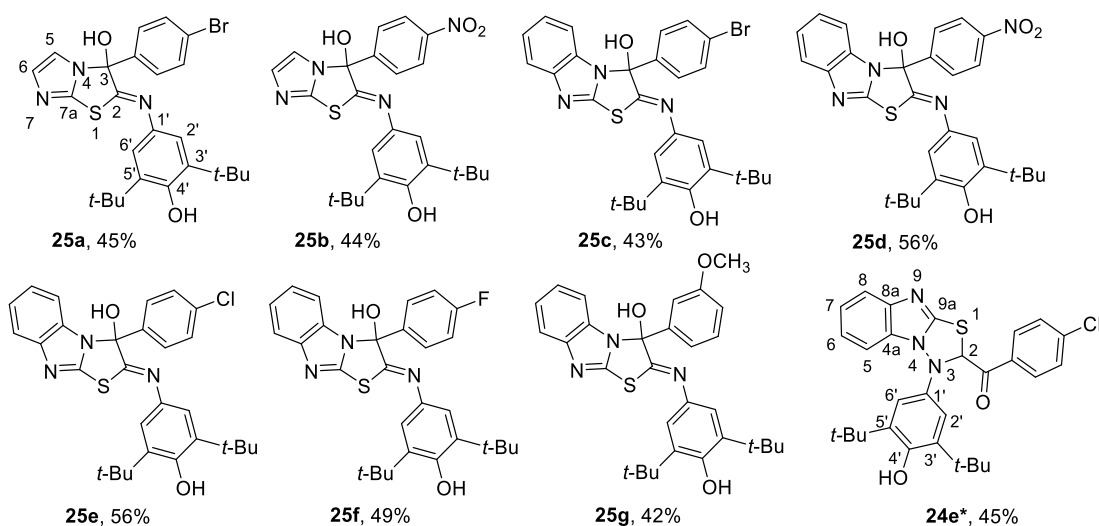
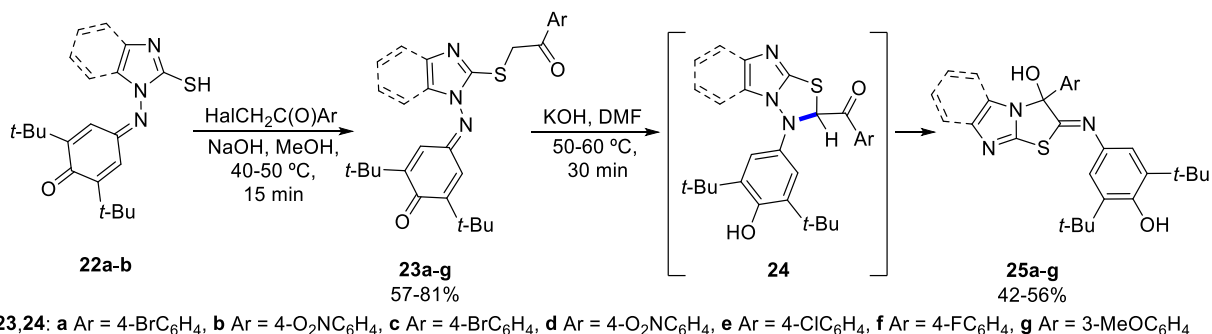
В ходе дальнейших исследований циклизации *S*-фенациловых эфиров *N*-(бенз)имидазолхилолихинониминов **23** в основных условиях нами была обнаружена перегруппировка образующегося в ходе циклизации дигидротиадиазольного **24** цикла, ведущая к образованию дигидротиазольного цикла **25** (схема 2.7).

Хинонимины **22** были получены конденсацией гидрохлорида 1-амино-1*H*-имидазол-2-тиола и 1-амино-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиола с 3,5-ди-*трет*-бутил-*пара*-хиноном. Их дальнейшее алкилирование фенацилгалогенидами позволило получить *S*-фенацил производные **23** (схема 2.7). Структура соединений **22** и **23** охарактеризована спектрами ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, а также масс-спектроскопией высокого разрешения (HRMS), а для соединения **22** проведен рентгеноструктурный анализ, согласно которому молекула существует в кристаллическом состоянии в тионной таутомерной форме (рисунок 17).

При варьировании условий основнокатализируемой циклизации *S*-фенациловых эфиров имидазолхинониминов **23**, было обнаружено, что при

температуре 50-60 °С вместо ожидаемых 2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов **24** образуются изомерные им 2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-3-олы **25** (схема 2.7).

Схема 2.7



\*Соединение **24e** было впервые получено в работе [24] действием на **23e** этилатом натрия в этаноле.

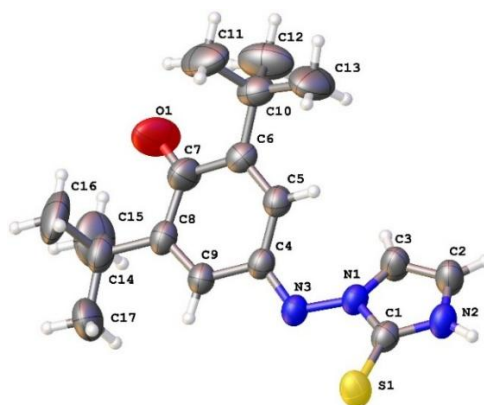
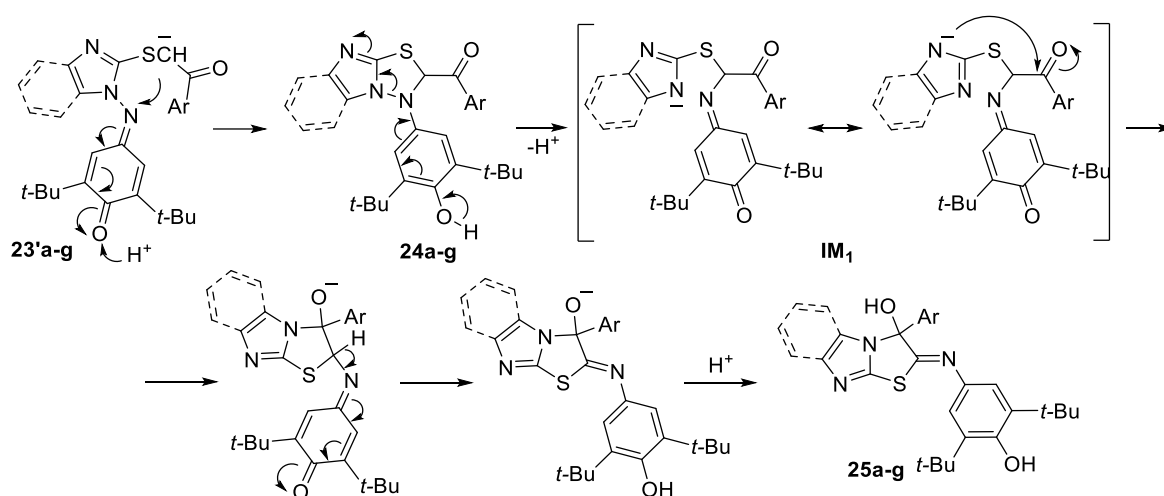


Рисунок 17 – Молекулярная структура соединения **22a**. Тепловые эллипсоиды даны с вероятностью 50%

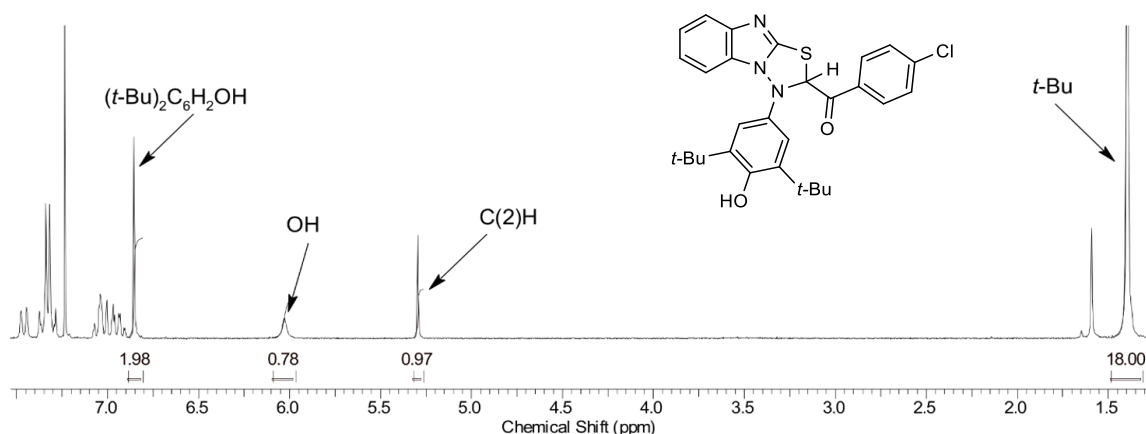
Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 2.8. Образующаяся при действии основания на активированную метиленовую группу анионная форма

**23'** *S*-фенацильных производных хинониминов **23** циклизуется в имидазотиадиазол **24**. Реакция рециклизации тиadiaзола **24** начинается с отрыва протона ОН группы в фенольном кольце, восстановлением хиноновой системы, сопровождающейся дальнейшей стабилизацией отрицательного заряда в имидазольном кольце за счет разрыва тиadiaзольной связи N–N с образованием промежуточного имидазолил-аниона **IM<sub>1</sub>**. Затем имидазолильный *N*-анион взаимодействует с карбонильным атомом углерода, образуя тиазольный цикл, который подвергается последующему депротонированию, что ведет к превращению хинонового фрагмента в фенольный.

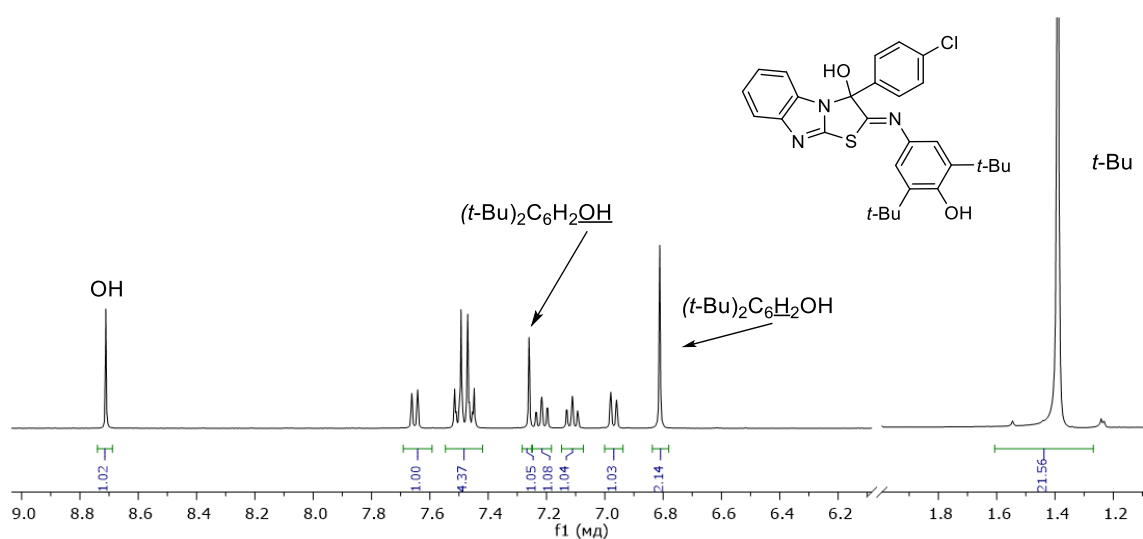
Схема 2.8



Структура имидазотиазолов **25** была определена на основании данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , а также двумерных корреляционных спектров ЯМР и данных масс-спектрологии высокого разрешения (HRMS). Характерными сигналами в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиadiaзолов **24**, описанных ранее [24] (рисунок 18), и полученных 2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазолов **25** (рисунок 19) являются восемнадцатипротонный синглет обеих *трет*-бутильных групп при 1.4 м.д. и двупротонный синглет протонов Н-2' и Н-6' фенольного цикла при 6.8 м.д. При этом сигнал Н(2) дигидротиadiaзольного цикла соединений **24** проявляется в области 5.5 м.д., а сигнал протона фенольного гидроксила при 6.0 м.д., в то время как протон фенольного гидроксила соединений **25** мигрирует в область 7.2-7.3 м.д., а в области 8.6-8.9 м.д. проявляется протон тиазольного гидроксила.

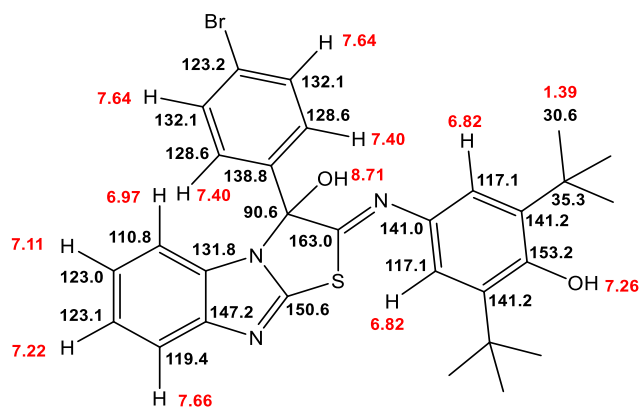


**Рисунок 18** – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) соединения **24e**



**Рисунок 19** – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) соединения **25e**

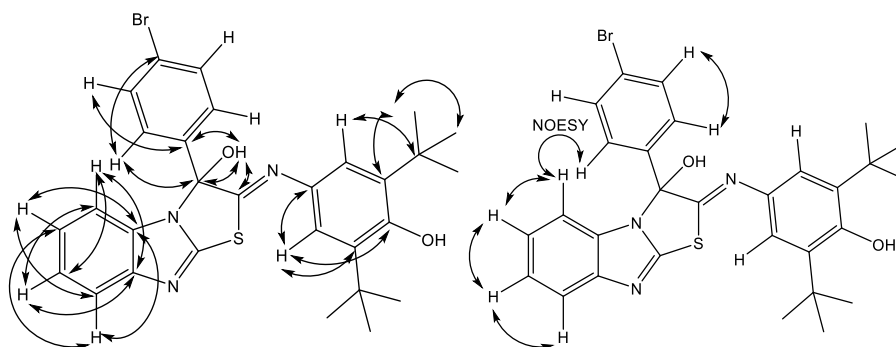
Было проведено полное отнесение сигналов спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **25c** (рисунок 20), выполненное на основании характеристических значений химических сдвигов и анализа кросс-пиков в двумерных спектрах  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляций COSY, NOESY, а также  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляций HSQC, HMBC. Координаты кросс-пиков спектров гетероядерной корреляции  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и HMBC соединения **25c** приведены в таблице 7. Наиболее важные для анализа структуры корреляции  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC и  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY и NOESY соединения **25c** схематично изображены на рисунках 20 и 21, соответственно.



**Рисунок 20** – Отнесение сигналов ЯМР  $^1\text{H}$  (красным) и  $^{13}\text{C}$  (черным) соединения **25c**

**Таблица 7** – Координаты кросс-пиков корреляций  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и HMBC спектров ЯМР соединения **25c**

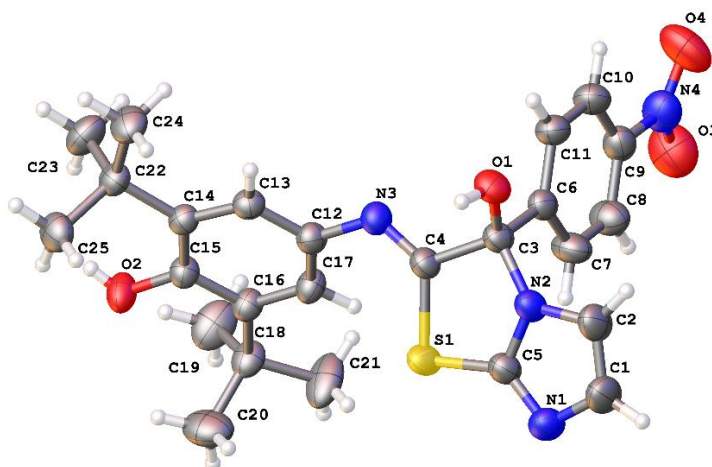
| $^1\text{H}$ , $\delta$ , ppm                     | $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , ppm |   |
|---|----------------------------------|---|
|   | HSQC                             | HMBC                                    |
| 8.71 (HO-3)                                       |                                  | 163.0, 138.8, 90.6                      |
| 7.66 (H-8)  | 119.4                            | 131.8, 123.0                            |
| 7.64 (H-3,5 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4)) | 132.1                            | 138.8                                   |
| 7.40 (H-2,6 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4)) | 128.6                            | 123.2, 90.6                             |
| 7.26 (HO-4')                                      | -                                | -                                       |
| 7.22 (H-7)  | 123.1                            | 147.2, 110.8                            |
| 7.11 (H-6)  | 123.0                            | 131.8, 119.4                            |
| 6.97 (H-5)  | 110.8                            | 147.2, 123.1                            |
| 6.82 (H-2',6')                                    | 117.1                            | 163.0, 153.2, 141.2, 141.0, 117.1, 35.3 |
| 1.39 ( <i>t</i> -Bu)                              | 30.6                             | 141.2, 30.6                             |



**Рисунок 21** – Схема основных двумерных корреляций ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (слева) и  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY и NOESY (справа) соединения **25c**

Структура соединения **25b** была подтверждена рентгеноструктурным анализом (**рисунок 22**). Следует отметить, что рацемическая смесь соединения **25b**

кристаллизуется с образованием centrosимметричной упаковки в пространственной группе P21/c.



**Рисунок 22** – Молекулярная структура соединения **25b** по данным РСА.

Тепловые эллипсоиды даны с вероятностью 50%

### 2.2.2 Квантово-химические расчеты циклизации *S*-(4-бромфенацильных) производных *N*-(гет)арилхинониминов

Для объяснения предпочтительности циклизации *N*-(гет)арилхинониминов с замыканием азольного цикла путем атаки карбаниона на азот азометиновой группы, а не с образованием азинового цикла, как в случае других иминов, мы провели квантово-химические расчеты протекания данного процесса. Поскольку аналогичная циклизация с образованием дигидротиадiazольного цикла ранее наблюдалась в случае *S*-фенацильных производных 1,2,4-триазолилхинониминов (схема 1, введение) и *S*-фенацильных производных *орто*-индотиофенолов (схема 2, введение), мы решили сравнить энергетические профили реакций циклизации *S*-фенацильзамещенных *N*-триазолил-, *N*-имидазолил-, *N*-бензимидазолил- и *N*-фенилхинониминов.

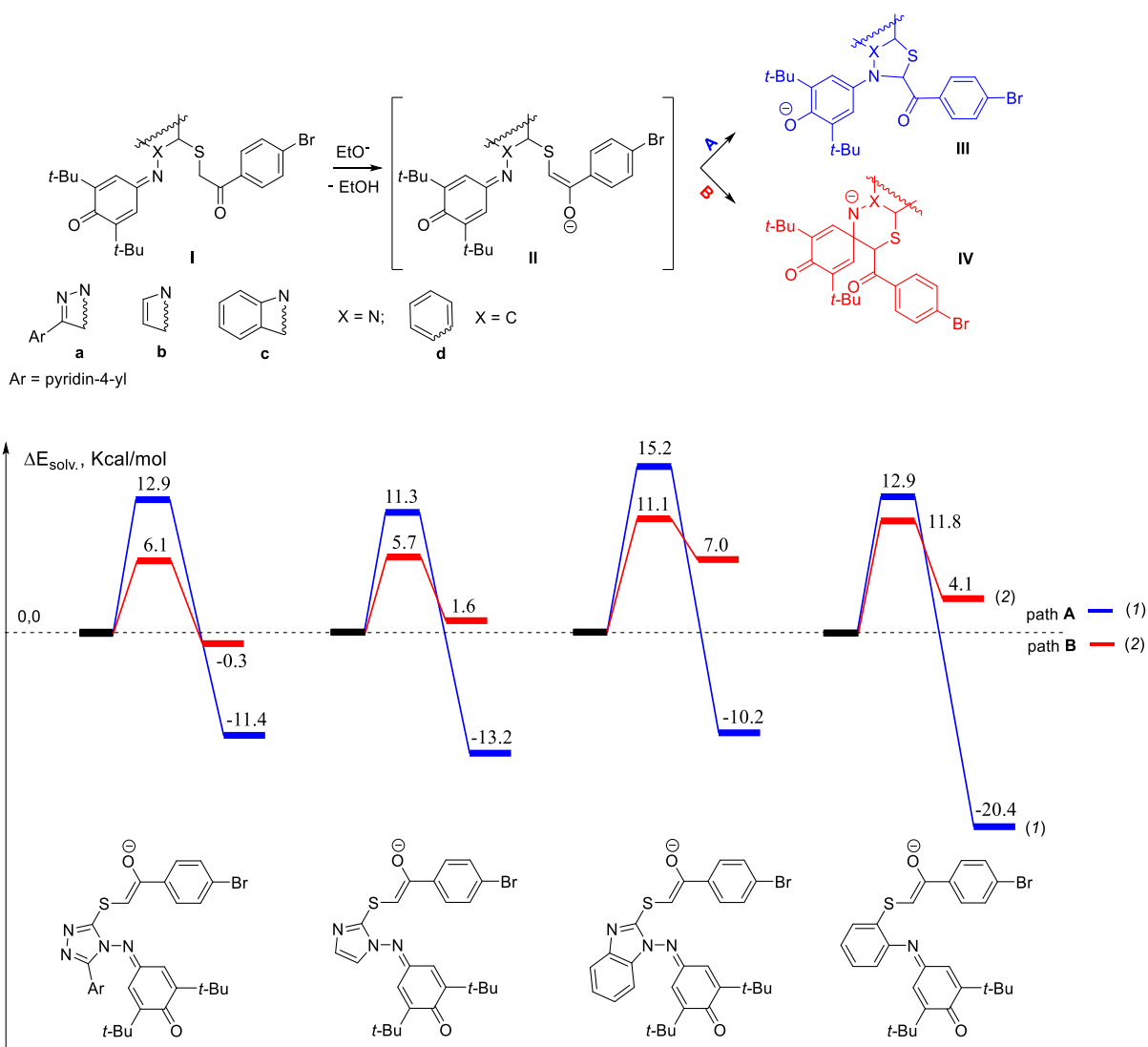
Предварительные расчеты показали, что атом водорода в метиленовой группе фенацильного заместителя обладает повышенной кислотностью и может легко отщепляться в основных условиях, образуя анионную форму реагента II. Поэтому дальнейшие расчеты механизма циклизации были выполнены для аниона

**II** (рисунок 23). В таблице 8 приведены рассчитанные полные энергии и энергетические эффекты данного процесса с учетом эффекта сольватации.

**Таблица 8** – Полные (в а.е.) и относительные (в ккал·моль<sup>-1</sup>) энергии рассчитанных соединений методом wB97XD/6-311++G\*\* в растворе. Учет эффектов сольватации проводился в рамках модели поляризуемого континуума (PCM), в качестве растворителя был выбран этанол

| Соединение                | <b>a</b>    | <b>b</b>    | <b>c</b>    | <b>d</b>    |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>I</b> (E, а.е)         | -4519.57120 | -4256.47677 | -4410.11230 | -4262.53382 |
| EtO <sup>-</sup> (E, а.е) | -154.52835  | -154.52835  | -154.52835  | -154.52835  |
| <b>II</b> (E, а.е)        | -4519.08423 | -4255.98067 | -4409.62235 | -4262.03998 |
| EtOH (E, а.е)             | -155.04634  | -155.04634  | -155.04634  | -155.04634  |
| ΔE, ккал/моль             | -19.5       | -13.7       | -17.6       | -15.2       |

Прежде всего, следует отметить, что реакции циклизации, протекающие как по пути **A**, так и по пути **B**, характеризуются довольно низкими кинетическими барьерами (рисунок 23). Во всех случаях для обоих направлений циклизации активационные барьеры не превышают 16.0 ккал·моль<sup>-1</sup>. Исходя из этих значений, путь **B** является кинетически более предпочтительным для всех производных. При этом минимальная разница в активационных барьерах – 1.1 ккал·моль<sup>-1</sup>, наблюдается для фенильного производного. Однако, не смотря на то, что циклизация по пути **B** кинетически более предпочтительна для всех производных, образующиеся продукты **IV** термодинамически менее устойчивы на 1.6–7.0 ккал·моль<sup>-1</sup>, по сравнению с их прекурсорами. Только в случае 4-пиридин-триазольного производного продукт стабилизируется на незначительные 0.3 ккал·моль<sup>-1</sup>. Анализ рассчитанных термодинамических параметров показывает, что путь **A** более выгоден, поскольку образование 1,3,4-тиадиазольного цикла сопровождается уменьшением полной энергии **II** на величину от 10.2–13.2 ккал·моль<sup>-1</sup>. При этом, в случае образования 1,3-тиазольного цикла происходит наибольшая стабилизация продукта равная 20.4 ккал·моль<sup>-1</sup> (рисунок 23).



**Рисунок 23** – Энергетические диаграммы циклизации анионной формы II (синяя линия (1) – триадиазол; красная линия (2) – триадиазин).  $\Delta E_{\text{solv}}$  – относительная энергия в растворителе (EtOH)

Для рационализации полученной картины региоселективности циклизации был проведен анализ NBO (Natural Bond Orbitals). Полученные результаты показывают, что в случае феноцильного производного хинонимина отрицательный заряд, образующийся после отщепления протона, локализуется на атоме кислорода карбонильной группы феноцильного заместителя, что изображено структурной формулой II на рисунке 23. При образовании азольного цикла (путь A) отрицательный заряд локализуется на атоме кислорода хинонового фрагмента, в результате чего восстанавливается ароматичность хинонового цикла и кислород карбонильной группы восстанавливается до оксоформы, что является движущей

силой процесса. В случае замыкания азинового цикла (путь **В**) отрицательный заряд локализуется на атоме азота иминногруппы цикла, при этом хиноидная структура сохраняется.

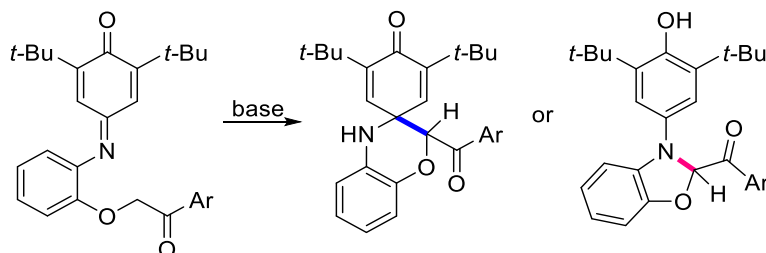
Таким образом, квантово-химическое моделирование механизма реакции циклизации *S*-фенацильных производных (гет)арилхинониминов показало, что, хотя образование азинового цикла (путь **В**) кинетически более предпочтительно, чем азольного, термодинамическая стабильность продуктов в этом случае недостаточна. В то же время образование азольного цикла кинетически менее предпочтительно (путь **А**), но образующиеся в этом случае продукты реакции гораздо более стабильны, что подтверждается экспериментом. Кроме того, было экспериментально показано, что реакция циклизации *S*-фенацил производных *N*-имидазолхилониминов, протекающая через образование тиадiazольного цикла, при повышении температуры реакции подвержена дальнейшей перегруппировке, при которой дигидротиадiazольный цикл раскрывается и рециклизуется в тиазольный. Основные результаты разделов 2.2.1 и 2.2.2 отражены в работе [223].

### 2.2.3 Два направления циклизации 4-((2-(2-арил-2-оксоэтокси)-фенил)имино)-2,6-ди-*трет*-бутилциклогекса-2,5-диен-1-она

Как нами было сказано выше, катализируемая основанием реакция циклизации *S*-фенациловых эфиров *N*-гетарилхинониминов ведет к образованию исключительно дигидротиадiazольного цикла, который может подвергаться дальнейшей рециклизации в тиазольный цикл (**схема 2.7**). Формирование азольного цикла в данных соединениях демонстрирует двойственную природу хинониминной группы, где азот выступает в качестве формального электрофила. Согласно проведенным теоретическим расчетам движущей силой циклизации данных соединений является ароматизация хинона (глава 2.2.2). Поскольку аналогичный путь циклизации реализуется и в случае *орто-S*- и *N*-фенацилзамещенных *N*-фенилхинониминов (**схема 2** введение) мы поставили себе задачу исследовать как в данных условиях ведут себя соответствующие производные *орто*-аминофенолов.

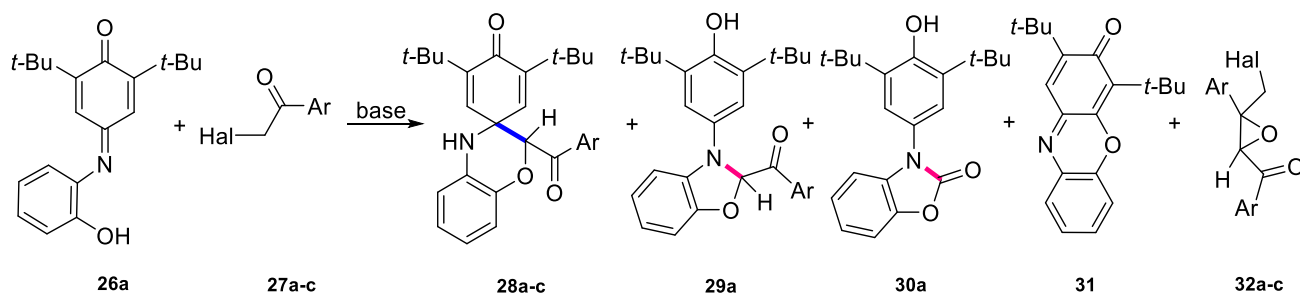
В отличие от перечисленных *орто*-*S*- и *N*-фенацил-*N*-(гет)арилхинониминов, при проведении циклизации *O*-фенациловых эфиров *N*-арилхинониминов, было обнаружено несколько неожиданное образование обоих продуктов, которые получаются либо в результате замыкания шестичленного цикла в спиробензоксазин, либо в результате замыкания пятичленного цикла в дигидробензоксазол (схема 2.9).

Схема 2.9



При изучении влияния условий реакции хинониминов **26** с *пара*-галогензамещенными фенацилгалогенидами **27**, было установлено, что преобладающим продуктом в основных условиях является спиробензоксазин **28** (таблица 9). Образование аналогичных спироциклических азинов наблюдается при циклизации *N*-изатиниминных производных *о*-аминофенолов [224].

В результате оптимизации условий реакции было установлено, что система *t*-BuOK в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (таблица 9, опыт 3, 10, 15) является оптимальной для получения спироциклических соединений **28**. При повышении температуры или увеличении количества *t*-BuOK в качестве побочного продукта наблюдалось образование 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-бензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-она **30** (таблица 9, опыт 4, 5, 11). При использовании системы K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ацетон (таблица 9, опыт 6, 12, 16) реакция протекает очень медленно, и только для 4-бромпроизводного наблюдается преимущественное образование бензоксазола **29a** как продукта формирования N-C-связи (таблица 9, пункт 6). В более жестких условиях в результате внутримолекулярной реакции хинонимина **26a** или взаимодействия молекул фенацилгалогенидов **27** друг с другом образуются 2,4-ди-*трет*-бутил-3*H*-феноксазин-3-он **31** или [3-(галометил)-3-(4-галофенил)оксиран-2-ил](4-галофенил)метанон **32a-c** соответственно (таблица 9, опыты 7, 13, 17).

Таблица 9 – Оптимизация условий реакции фенацилирования соединения **26a**

a: Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; b: Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; c: Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**27a,b, 32a,b**: Hal = Br; **27c, 32c**: Hal = Cl;

| №  | 27/<br>Экв. | Основание<br>/экв.                | Растворитель<br>/Т, °С                 | Время,<br>ч | Продукты (Выход <sup>a</sup> , %) |                 |    |    |    | Конверсия<br>26a <sup>c</sup> |
|----|-------------|-----------------------------------|--|-------------|-----------------------------------|-----------------|----|----|----|-------------------------------|
|    |             |                                   |  |             | 28                                | 29              | 30 | 31 | 32 |                               |
| 1  | a/1         | <i>t</i> -BuOK/1                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 24          | 8                                 |                 |    |    |    | 19                            |
| 2  | a/1         | <i>t</i> -BuOK/1                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 120         | 34                                |                 |    |    |    | 46                            |
| 3  | a/1         | <i>t</i> -BuOK/1                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 240         | 36                                |                 |    |    |    | 50                            |
| 4  | a/1         | <i>t</i> -BuOK/1                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /35-38 | 24          | 12                                |                 | 7  |    |    | 26                            |
| 5  | a/1         | <i>t</i> -BuOK/2                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 24          | 14                                |                 | 8  |    |    | 28                            |
| 6  | a/1         | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /1 | Ацетон/25-30                           | 24          | trace                             | 15 <sup>b</sup> |    |    |    | 20                            |
| 7  | a/1         | KOH/1                             | ДМФА/80-90                             | 1           | 8                                 |                 |    | 44 | 28 |                               |
| 8  | b/1         | <i>t</i> -BuOK/1                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 24          | 14                                |                 |    |    |    | 22                            |
| 9  | b/1         | <i>t</i> -BuOK/1                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 120         | 37                                |                 |    |    |    | 48                            |
| 10 | b/1         | <i>t</i> -BuOK/1                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 240         | 38                                |                 |    |    |    | 51                            |
| 11 | b/1         | <i>t</i> -BuOK/2                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 24          | 10                                |                 | 6  |    |    | 24                            |
| 12 | b/1         | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /1 | Ацетон /25-30                          | 24          | 7                                 |                 |    |    |    | 10                            |
| 13 | b/1         | KOH/1                             | ДМФА/80-90                             | 1           | 10                                |                 |    | 32 | 17 |                               |
| 14 | c/1         | <i>t</i> -BuOK/1                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 120         | 22                                |                 |    |    |    | 33                            |
| 15 | c/1         | <i>t</i> -BuOK/1                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 336         | 27                                |                 |    |    |    | 45                            |
| 16 | c/1         | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /1 | Ацетон /25-30                          | 24          | trace                             |                 |    |    |    | 8                             |
| 17 | c/1         | KOH/1                             | ДМФА/80-90                             | 1           | 5                                 |                 |    | 27 | 13 |                               |
| 18 | a/2         | <i>t</i> -BuOK/1                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 240         | 59                                |                 |    |    |    | 76                            |
| 19 | b/2         | <i>t</i> -BuOK/1                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 240         | 63                                |                 |    |    |    | 80                            |
| 20 | c/2         | <i>t</i> -BuOK/1                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25-30 | 240         | 52                                |                 |    |    |    | 74                            |

a) Выход выделенного продукта.

b) Определено методом ЯМР <sup>1</sup>H.

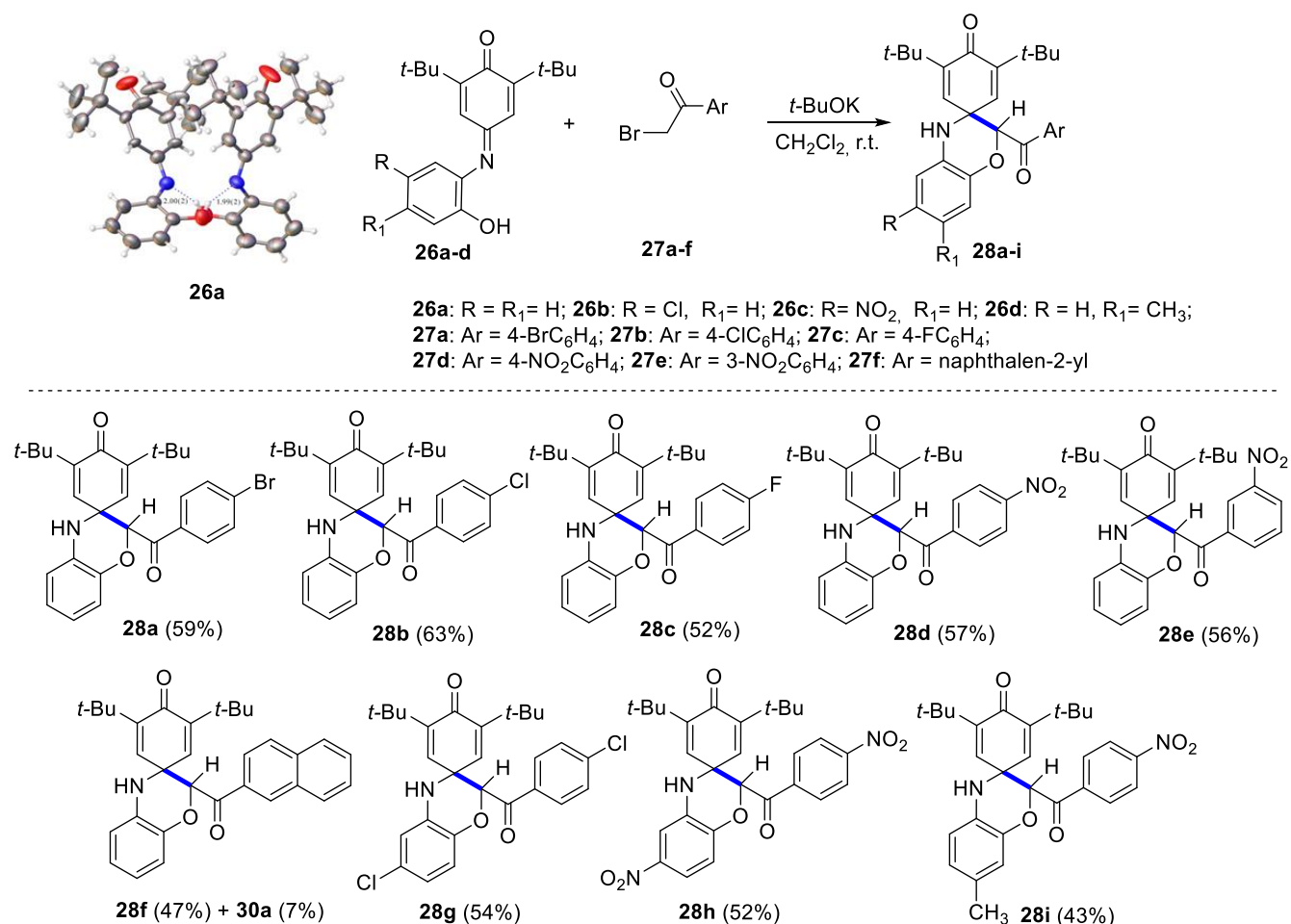
c) Рассчитано на основе количества непрореагировавшего выделенного продукта **26a**.

Конверсия исходного хинонимина **26a** в мягких условиях реакции циклизации составляет около 50% при эквимольных соотношениях соединений **26** и **27**, что, вероятно, объясняется установлением равновесия через 5-10 дней при взаимодействии с фенацилгалогенидом, поскольку более длительное выдерживание реакционной смеси не приводило к увеличению выхода и конверсии

исходного имида. Увеличение молярной концентрации исходного фенацилгалогенида **27** вдвое сдвигает равновесие в сторону продукта реакции и увеличивает степень конверсии хинонимина **26a** до 74-80% (таблица 9, записи 18, 19, 20).

Для расширения ряда были синтезированы исходные хинонимины **26b-d** по методике аналогичной получению **26a** [225]. Структура соединения **26a** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (схема 2.10).

Схема 2.10



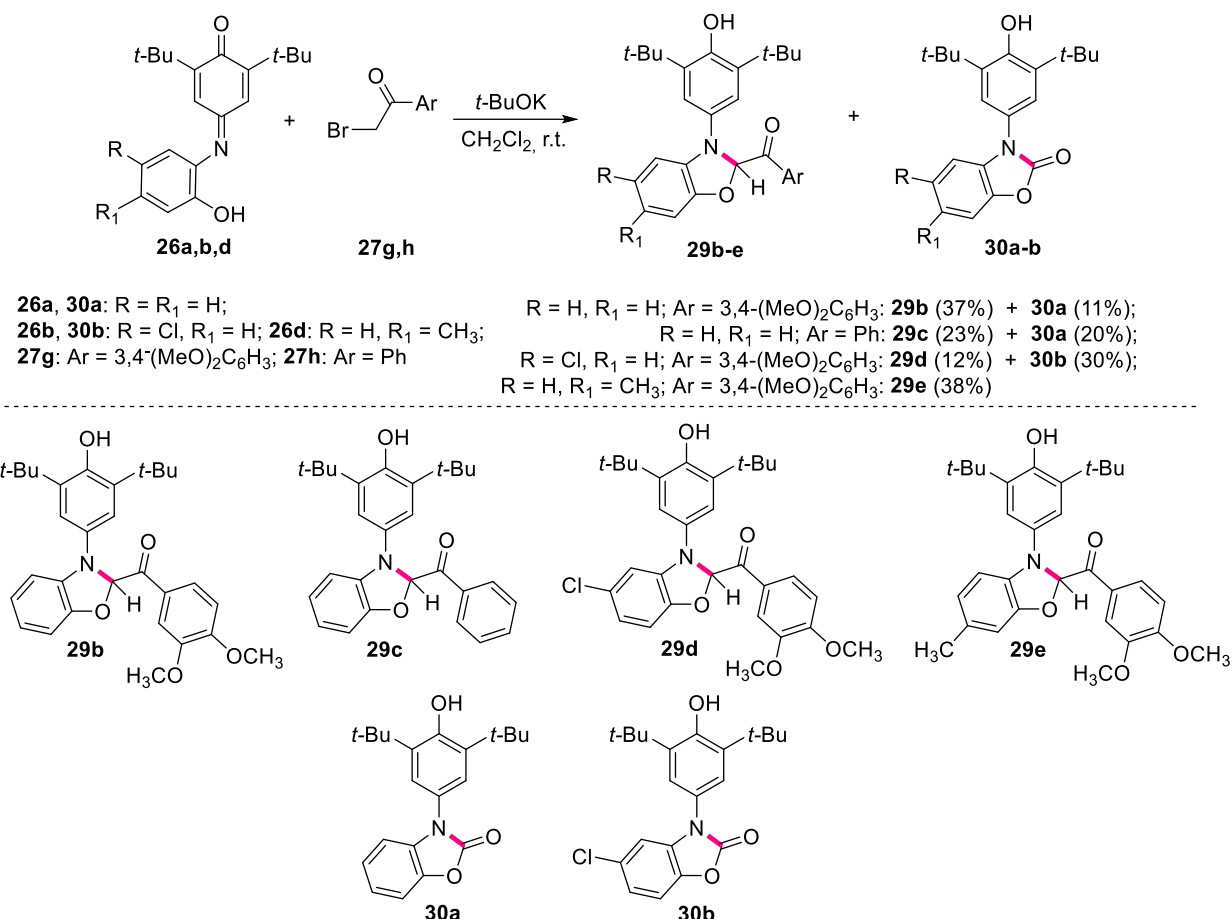
Спироциклические бензоксазины **28a-j** (схема 2.10) были получены при использовании оптимальных условий – эквимольного количества *t*-BuOK в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и двойного эквивалента фенацилгалогенида **27** (таблица 9, записи 18, 19, 20). В случае нафтильного производного **28f** дополнительно был выделен бензоксазолон **30a** в качестве минорного продукта с выходом 7%.

В случае 3,4-диметоксипроизводного **27g** и незамещенного фенацилгалогенида **27h** наблюдалось образование бензоксазольных продуктов

**29b-d** (схема 2.11), аналогично случаю 4-бромфенацилбромида **27a** в условиях  $K_2CO_3$ /ацетон (таблица 9, запись 6).

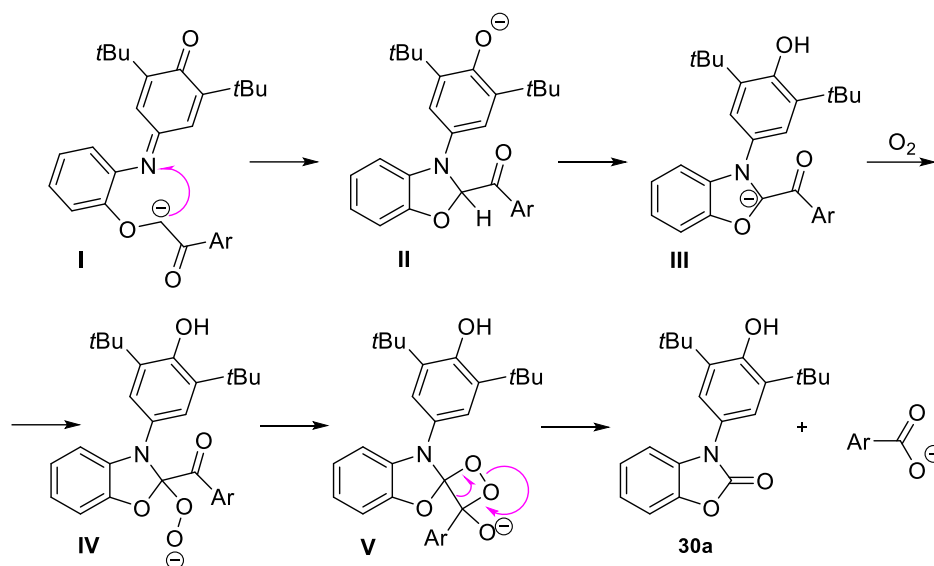
Конверсия исходных хинониминов **26** в бензоксазолы **29** также составляет около 50% при эквимольных соотношениях исходных реагентов, но скорость реакции циклизации значительно выше.

Схема 2.11



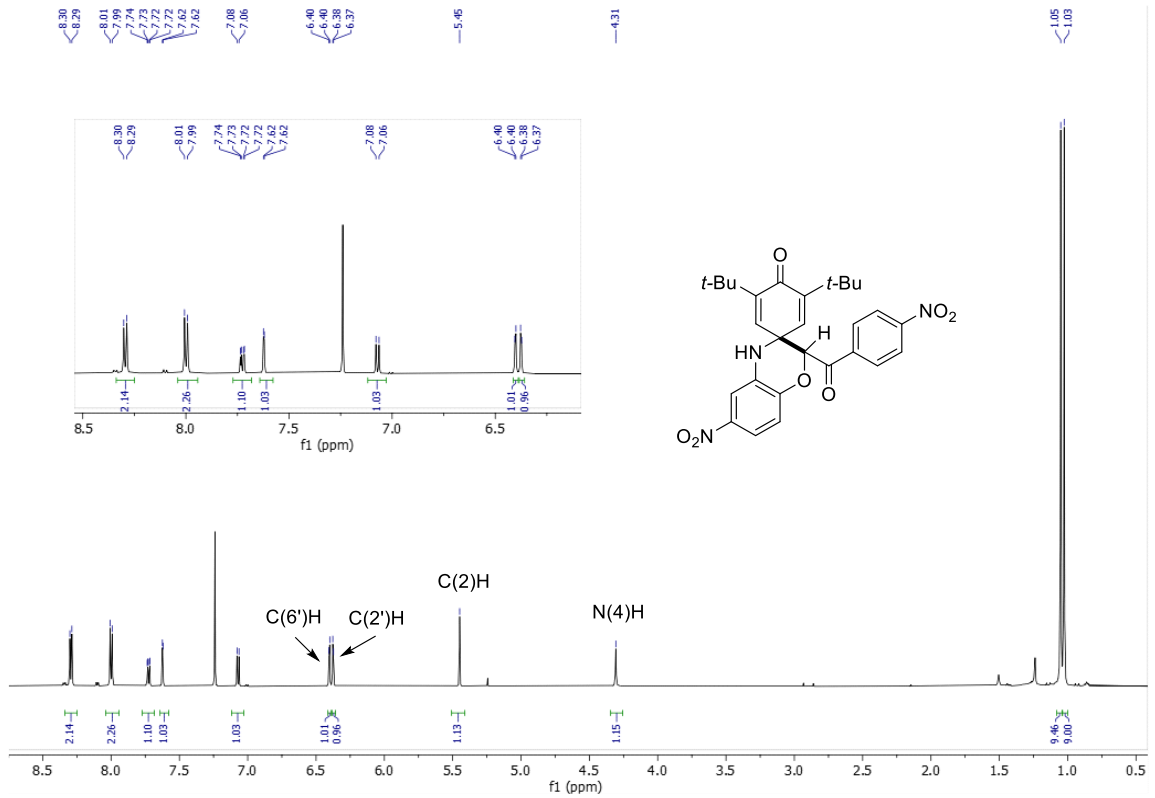
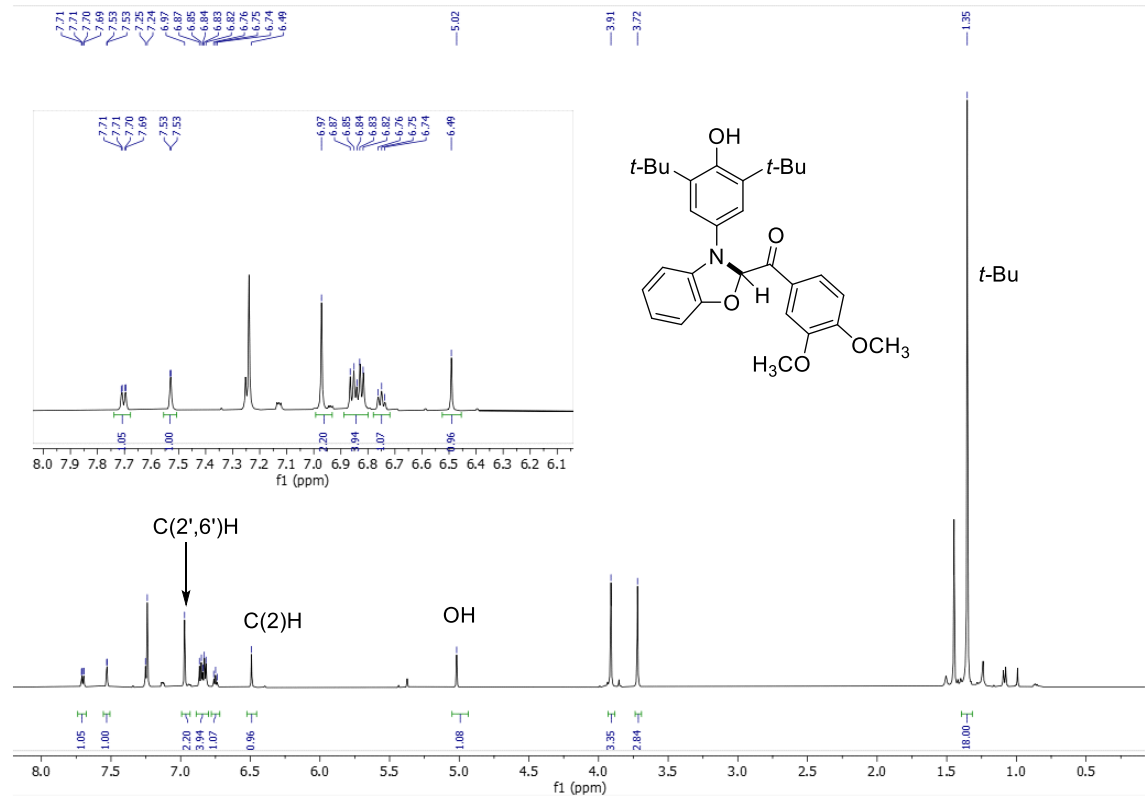
Соединения **29** довольно легко окисляются до бензоксазолонов **30** при попытке их выделения методом колоночной хроматографии, что существенно затрудняет их очистку. Поэтому спектры ЯМР бензоксазолов **29** всегда содержат порядка 25% окисленной формы **30**. Образование соединений **29** также подтверждается данными масс-спектропии высокого разрешения (HRMS).

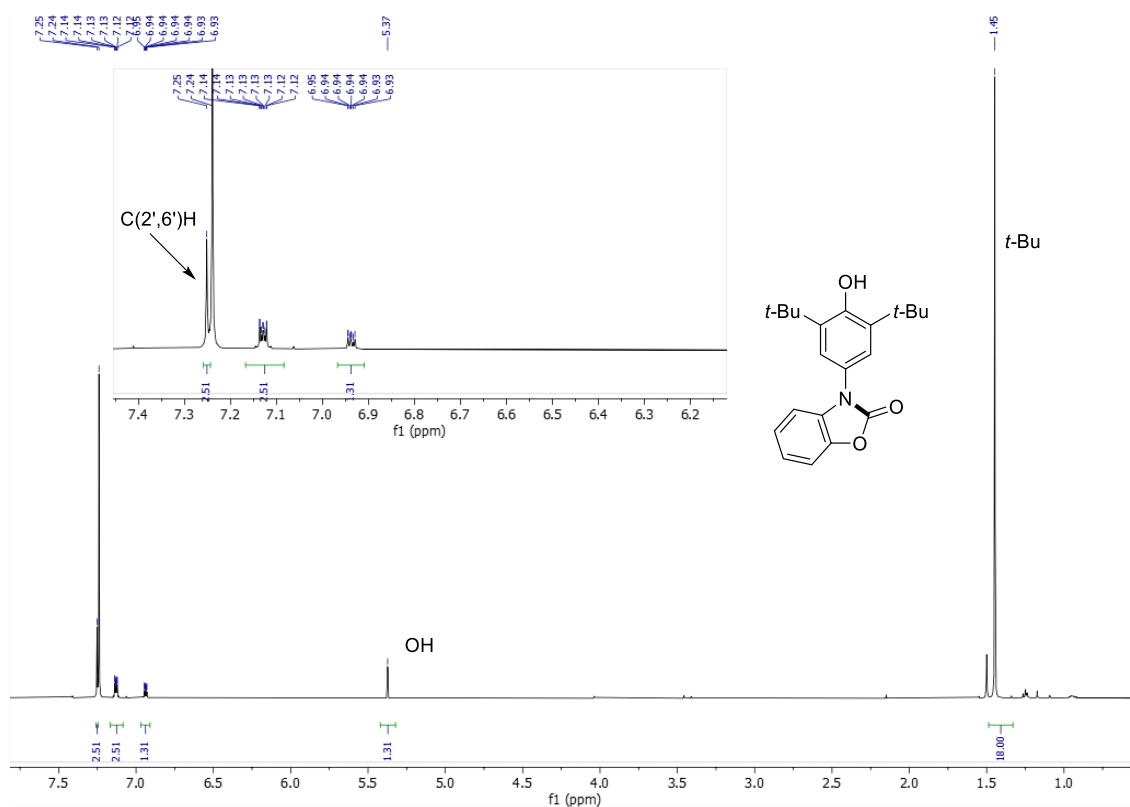
Предполагаемый механизм образования бензоксазолона **30** заключается в окислении промежуточного гидрированного бензоксазола **29** атмосферным кислородом с образованием перекисного интермедиата **IV**, который подвергается дальнейшему элиминированию бензойной кислоты (схема 2.12).



Таким образом, циклизация по пути образования связи C-N может быть использована в качестве удобного метода для получения важных с медицинской и агрохимической точки зрения бензоксазолонов, содержащих стерически затрудненные фенольные фрагменты. Это ценно, поскольку бензоксазолонны являются перспективными структурными элементами в фармацевтической и агрохимической промышленности. Некоторые из их производных используются в клинической практике, например, бензолон и хлорзоксазон являются миорелаксантами, а фосайон – инсектицидом и акарицидом [226,227].

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **28h** присутствуют два однопротонных синглета от групп C(2)H и N(4)H при 5.45 и 4.31 м.д. соответственно. Сигналы C(2')H и C(6')H циклогексадиена проявляются в виде двух дублетов при 6.38 и 6.40 м.д., а *tert*-бутильные группы дают два девятипротонных синглета при 1.03 и 1.05 м.д. (рисунок 24), в отличие от соединений **29b** и **30a**, где наблюдается изохронность сигналов C(2')H и C(6')H циклогексадиена в двухпротонный синглет при 7.00 (для **29b**) или 7.25 м.д. (для **30a**), а также изохронность *tert*-бутильных групп в восемнадцатипротонный синглет при 1.35 (для **29b**) или 1.45 м.д. (для **30a**) (рисунок 25 и 26).

Рисунок 24 - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>) соединения **28h**Рисунок 25 - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>) соединения **29b**



**Рисунок 26** - Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) соединения **30a**

Таким образом, для *O*-фенациловых эфиров *N*-арилхинониминов возможны два способа протекания циклизации. В присутствии акцепторных групп ( $\text{NO}_2$ , F, Cl) в фенильном кольце фенацильного фрагмента преобладает образование шестичленного спиропродукта. Тенденция к циклизации в пятичленное соединение, когда азот иминной группы выступает в качестве формального электрофила, проявляется, если акцепторные свойства заместителя ослабляются на фоне усиления положительного мезомерного эффекта (Br), в отсутствие заместителей (фенил, нафтил) или в присутствии донорных групп (MeO) в фенильном кольце фенацильного фрагмента.

Структура соединений **28b,d,f,g**, **30a**, **31** и **32c** была исследована и подтверждена методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов (**рисунок 27**). Соединения **28d,f,g** кристаллизуются в centrosymmetric пространственных группах  $P_{63}$  (**28d**) и  $P2_1/n$  (**28f,g**) в виде рацемической смеси, тогда как спиробензазин **28b** образует гомохиральные кристаллы (пространственная группа  $P2_1$ ). Выбранный для исследования образец содержал

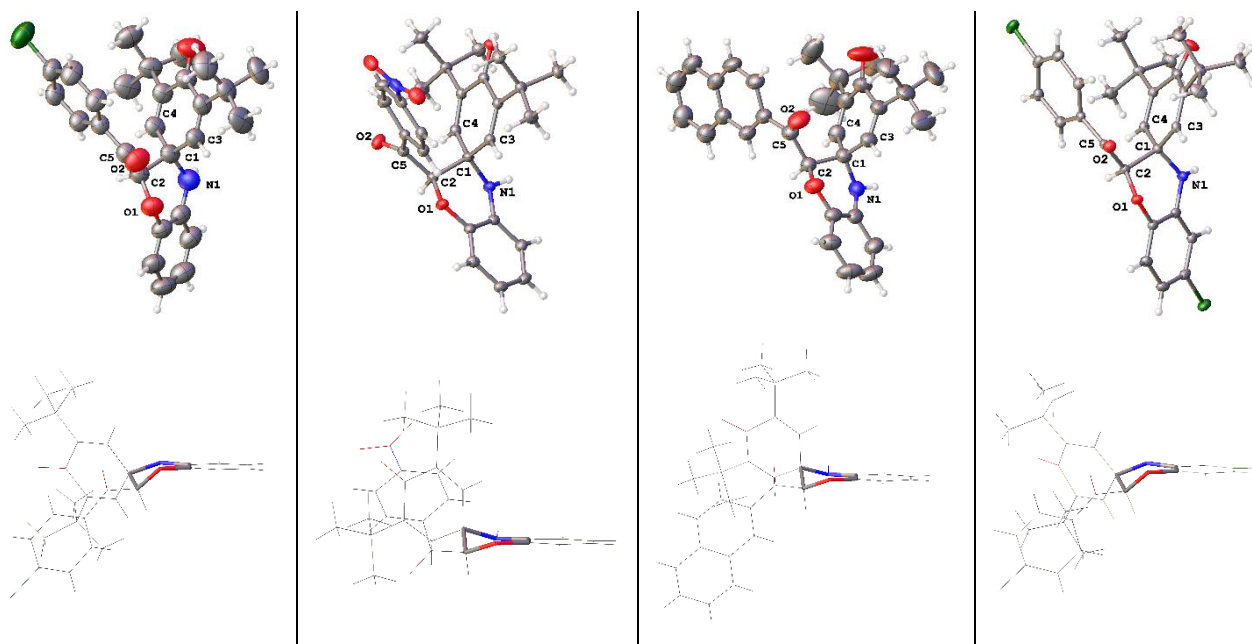
энантиомер с *S*-конфигурацией хирального центра, что было установлено на основании данных аномальной дисперсии.

Близкие значения углов связи вблизи спиро-углеродного атома C(1) указывают на незначительное влияние заместителей на спироциклическую систему в целом (**таблица 10**). Значения углов находятся в пределах допустимых отклонений для  $sp^3$ -гибридного углеродного атома. Стерические препятствия, создаваемые объемными заместителями, устраняются благодаря различным конформационным состояниям оксазинового фрагмента. В спиробензазинах **28b** и **28g** в кристаллическом состоянии это искаженное полукресло, в котором атомы C(1) и C(2) находятся по одну сторону от плоскости четырех оставшихся атомов, а в соединениях **28d** и **28g** – полукресло, где атомы C(1) и C(2) расположены по разные стороны от плоскости цикла (**рисунок 27**). Также отмечено структурное сходство и близкие значения углов связи в соединениях **28b** и **28g**, в которых отсутствие или присутствие атома хлора в бензоксазиновом фрагменте практически не влияет на формирование молекулярного каркаса в кристаллическом состоянии.

Интересно, что среди изученных структур только в случае нитропроизводного **28d** в кристаллическом состоянии карбонильная группа находится в *s-транс*-конформации и повернута относительно оксазинового фрагмента с двугранным углом O(1)-C(2)-C(5)-O(2) около 139.46°. В других случаях ее расположение определяется как *s-цис*-конформация.

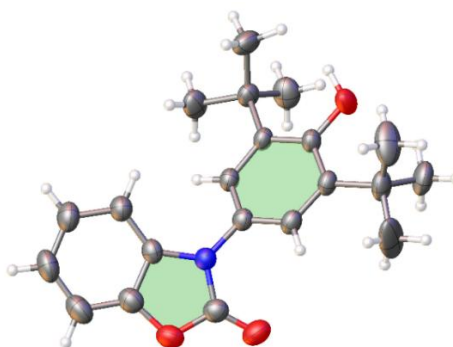
**Таблица 10** – Выбранные значения углов связи в соединениях **28b,d,f,g**

| Соединение | Выбранные значения углов при спиро-углеродном атоме C(1), ° |                |                |                | Объем тетраэдра, Å <sup>3</sup> | Двугранный угол, °<br>O(1)-C(2)-C(5)-O(2) |
|------------|---|----------------|----------------|----------------|---------------------------------|---|
|            | N(1)-C(1)-C(2)  | C(3)-C(1)-N(1) | C(4)-C(1)-N(1) | C(3)-C(1)-C(4) |                                 |   |
| <b>28b</b> | 107.1(4)  | 109.5(4)       | 106.7(4)       | 113.2(4)       | 1.779(7)                        | 22.6(5)                                   |
| <b>28d</b> | 103.17(8)   | 111.51(8)      | 108.55(9)      | 113.96(9)      | 1.7420(18)                      | 139.46(10)                                |
| <b>28f</b> | 103.94(12)  | 111.14(14)     | 108.03(13)     | 112.95(14)     | 1.739(3)                        | 39.03(15)                                 |
| <b>28g</b> | 107.3(1)  | 109.98(10)     | 107.94(10)     | 113.49(11)     | 1.770(2)                        | 21.45(12)                                 |



**Рисунок 27** – Молекулярные структуры соединений **28b,d,f,g** (слева направо), показанные с анизотропными эллипсоидами тепловых колебаний, построенными на уровне вероятности 50%. Для удобства восприятия все структуры на рисунке показаны как *R*-энантиомеры

Соединение **30a** кристаллизуется в тетрагональной сингонии, пространственная группа  $P-421c$  (**рисунок 28**). Углы и длины связей близки к ожидаемым значениям. Плоскости арильных фрагментов повернуты относительно друг друга примерно на  $40^\circ$ .

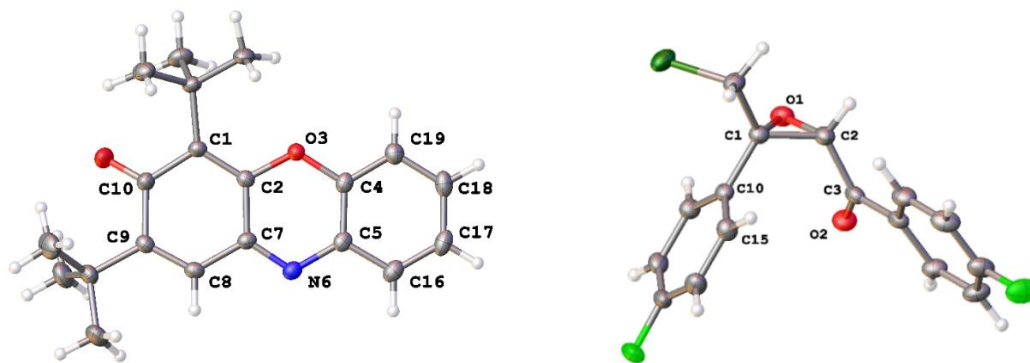


**Рисунок 28** – Молекулярная структура соединения **30a**, показанная с анизотропными эллипсоидами тепловых колебаний, построенными на уровне вероятности 50%. Угол между нормальными плоскостями составляет  $139.85(7)^\circ$  (плоскости отмечены зеленым цветом)

Соединение **31** кристаллизуется в орторомбической сингонии, пространственная группа  $P2_12_12_1$  (**рисунок 29**). Следует отметить, что

феноксазиновый цикл сохраняет плоскостность, но ароматичность хинонового фрагмента несколько снижена. Связи C(1)-C(2) (1.356(2) Å) и C(8)-C(9) (1.340(2) Å) укорочены по сравнению, например, со связью C(18)-C(19) (1.386(2) Å), а атомы C(10) и C(9) отклонены от плоскости на 0.3149(18) Å и 0.1258(18) Å соответственно. Атомы C(1) и C(8), однако, находятся в общей плоскости ароматической системы.

Оксиран **32c** образует кристалл в моноклинной сингонии с пространственной группой P21/c (**рисунок 29**). Торсионный угол между атомами O(1)-C(2)-C(3)-O(2) *para*-хлорбензоильного фрагмента составляет 2.82(19) Å, в то время как *para*-хлорфенильный фрагмент повернут на угол скручивания вдоль связей O(1)-C(1)-C(10)-C(15) равный 146.06(12)°.



**Рисунок 29** – Молекулярная структура соединения **31** (слева) и **32c** (справа), показанная с анизотропными эллипсоидами тепловых колебаний, построенными на уровне вероятности 50%

Таким образом, исследование внутримолекулярной циклизации *O*-фенациловых эфиров *N*-арилхинониминов показало, что данная реакция может протекать двумя возможными способами: путем формирования связи C–C или связи C–N, приводя к образованию 1,4-бензоксазинов или 1,3-бензоксазолов. Выявлена зависимость направления реакции от донорно-акцепторной природы заместителей в *O*-фенацильном фрагменте *N*-арилхинониминов и от условий реакции. Присутствие акцепторного заместителя приводит к образованию спирооксазина, тогда как отсутствие заместителя или наличие значительного донорного эффекта приводит к образованию оксазольного продукта. Данное исследование расширяет понимание инверсии полярности (умполунга)

иминогруппы, когда вместо «стандартной» региоселективности происходит азафильная реакция, а также методы управления этими процессами. Образование и последующее легкое окисление бензоксазольного кольца является новым методом получения бензоксазолонов, содержащих стерически затрудненные фенольные фрагменты. Основные результаты данной главы отражены в работе [228].

#### 2.2.4 Пути циклизации $S(O,N)$ -бензиловых эфиров $N$ -арилхинониминов в основных и термохимических условиях

Ранее была обнаружена термическая циклизация  $S$ - и  $O$ -бензиловых эфиров  $N$ -арилхинониминов **10** и **12** (схема 3 во введении) с образованием спироциклических бензотиазинов **11** (два примера) и бензоксазинов **13** (4 примера) [25,26], при этом  $N$ -бензиловые производные  $N$ -арилхинониминов **14** не претерпевали превращений в данных условиях (кипячение в *o*-ксилоле и др. высококипящих растворителях) [27] в отличие от  $S$ -бензиловых эфиров **10**, циклизовавшихся уже при кипячении в бензоле.

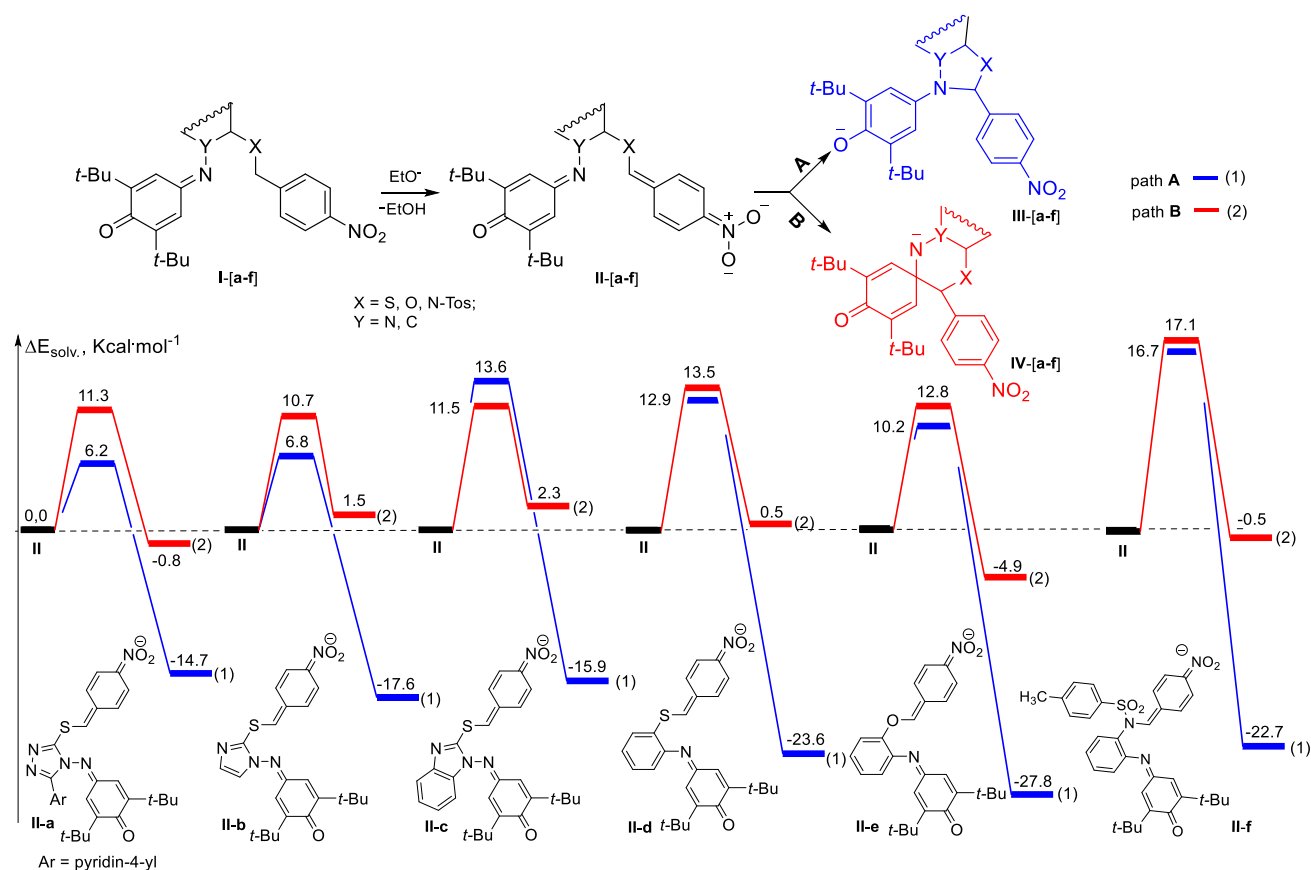
Перед нами стояла задача сравнить реакционную способность  $S(O,N)$ -бензиловых эфиров  $N$ -арилхинониминов в основных, термических условиях и фотохимических условиях.

##### 2.2.4.1 Внутримолекулярная циклизация $S(O,N)$ -бензиловых эфиров $N$ -арилхинониминов в основных условиях

Для выявления возможности и особенностей процессов циклизации  $N$ -арилхинониминов в основных условиях мы предварительно рассчитали механизмы реакций для их  $S(O,N)$ -нитробензильных производных  $N$ -фенилхинониминов и  $S$ -нитробензильных производных  $N$ -азолилхининиминов.

Квантово-химические расчеты показали, что атомы водорода в метиленовой группе обладают повышенной кислотностью и в основных условиях легко отщепляется, генерируя анионную форму реагента **II** (глава 3, таблица 14). Поэтому дальнейшие расчеты механизма циклизации мы проводили для аниона **II** (рисунок 30, глава 3, таблица 15).

Прежде всего стоит отметить, что реакции циклизации, протекающие как по пути **A**, так и по пути **B**, характеризуются довольно низкими кинетическими барьерами. Расчеты показывают, что максимальный активационный барьер составляет менее 17 ккал·моль<sup>-1</sup>, а значит, эти реакции будут протекать быстро. Почти во всех случаях циклизация аниона **II** по пути **B** менее вероятна, и лишь в случае безимидазольного производного скорость реакции циклизации, протекающей по пути **B**, будет выше, поскольку активационный барьер на 2.1 ккал·моль<sup>-1</sup> меньше. С термодинамической точки зрения продукты, образующиеся в результате циклизации аниона **II** по пути **A**, намного более устойчивы, что полностью согласуется с данными эксперимента.



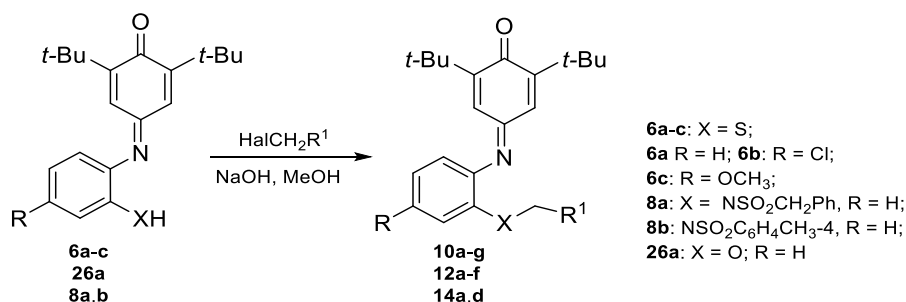
**Рисунок 30** – Энергетические диаграммы циклизации анионной формы **II** (синяя линия (1) – триадиазол; красная линия (2) – триадиазин].  $\Delta E_{\text{solv.}}$  – относительная энергия в растворителе

В случае кислородного производного кинетически более предпочтительна циклизация в азин **IV**, однако, пятичленный азол **III** термодинамически намного более стабилен, чем азин **IV**.

Согласно расчетам, в случае *N*-тозильного производного должна наблюдаться циклизация в пятичленный цикл. Этот процесс лишь слегка менее быстрый, чем циклизация в азин, но термодинамическая устойчивость образующегося азола **III** намного выше, чем у азина **IV**. Таким образом, шестичленный продукт циклизации **IV** должен быть в некотором равновесии с исходной формой, которая будет медленнее, но уже необратимо превращаться в азол **III**.

Алкилированием соединений **6**, **8**, **26**, полученных по методикам [26,27,229] были получены *S*-, *O*- и *N*-бензиловые эфиры *N*-арилхинониминов **10**, **12**, **14** (схема 2.13, таблица 11).

Схема 2.13



**Таблица 11** – Бензиловые эфиры *N*-арилхинониминов **10a-f**, **12a-f**, **14a,d**, заместители и выходы

| Опыт | X   | R                | R <sup>1</sup>                                  | Соединение и выходы (%) <sup>a</sup> | Продукты циклизации <sup>b</sup> |
|------|---|------------------|---|--------------------------------------|----------------------------------|
| 1    | S   | H                | Ph  | <b>10a</b> (36)                      | <b>11a</b>                       |
| 2    | S   | H                | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>10b</b> (34)                      | <b>11b/ 34a</b>                  |
| 3    | S   | Cl               | Ph  | <b>10c</b> (54)                      | <b>11c</b>                       |
| 4    | S   | OCH <sub>3</sub> | Ph  | <b>10d</b> (45)                      | <b>11d</b>                       |
| 5    | S   | Cl               | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>10e</b> (55)                      | <b>11e/ 33b</b>                  |
| 6    | S   | OCH <sub>3</sub> | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>10f</b> (58)                      | <b>34c</b>                       |
| 7    | S   | H                | 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>10g</b> <sup>c</sup>              | <b>11f/33d</b>                   |
| 8    | O   | H                | Ph  | <b>12a</b> <sup>c</sup>              | <b>13a</b> <sup>[26]</sup>       |
| 9    | O   | H                | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>12b</b> (56)                      | <b>13b/ 34e/ 35a</b>             |
| 10   | O   | H                | 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | <b>12c</b> (55)                      | <b>13c/ 35b</b>                  |
| 11   | O   | H                | 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>12d</b> (50)                      | <b>13d</b>                       |
| 12   | O   | H                | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | <b>12e</b> (64)                      | <b>13e</b>                       |
| 13   | O   | H                | 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>12f</b> (20)                      | <b>13f</b>                       |
| 14   | NSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                               | H                | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>14a</b> (68)                      | <b>36 (из 33g)</b>               |
| 15   | NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -4 | H                | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>14d</b> (65)                      | <b>36 (из 33h)</b>               |

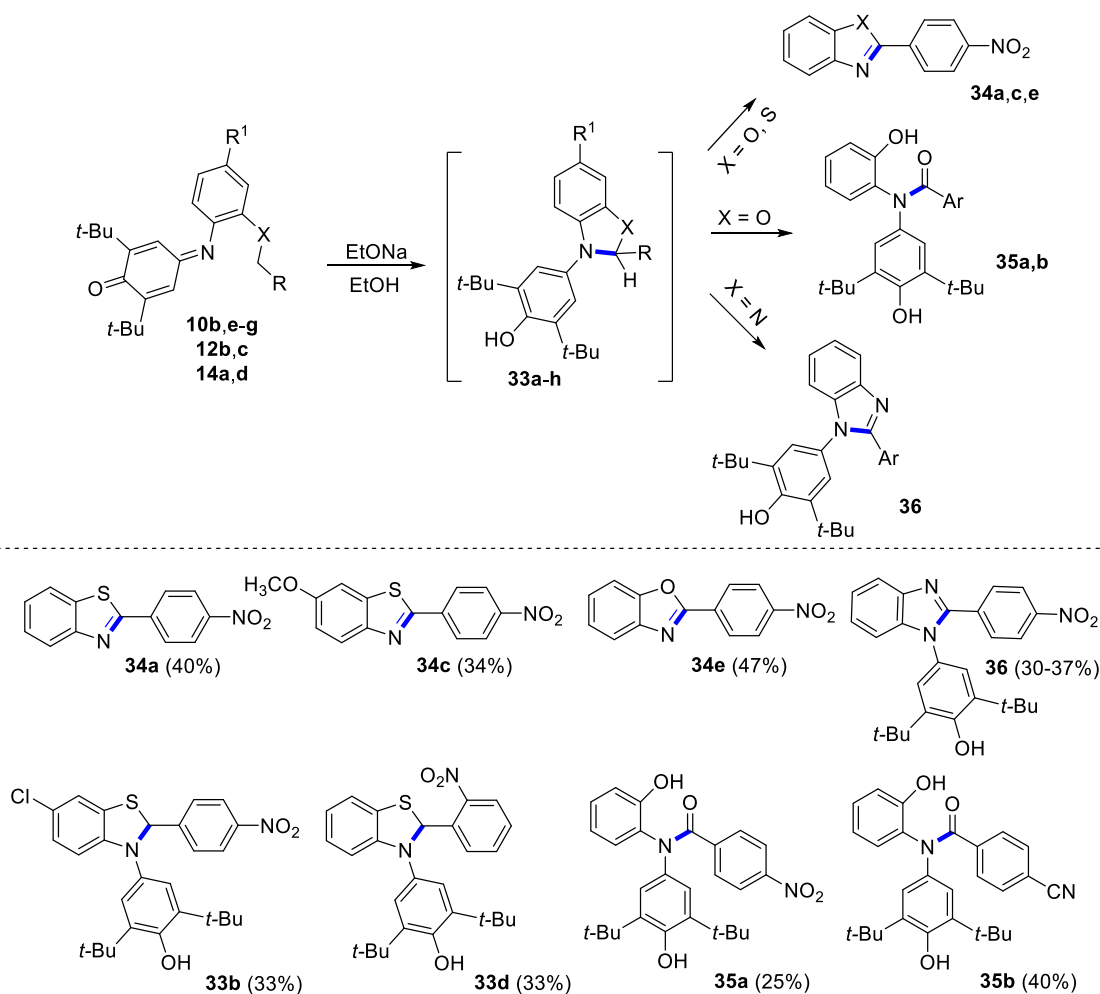
[a] Выходы выделенных продуктов.

[b] Соответствующие продукты циклизации показаны на схемах 2.14 и 2.17.

[c] Использовано без предварительного выделения.

Катализируемая основанием циклизация *S(O,N)*-бензиловых эфиров *N*-арилхинониминов **10a-f**, **12a-f**, **14a,d** полностью подтвердила предсказанный теоретическими расчетами результат. Во всех случаях реакция протекает через образование промежуточного пятичленного производного **33** (схема 2.14), которое в дальнейшем подвергается ароматизации или раскрытию цикла.

Схема 2.14



Ароматизация дигидропроизводных бензотиазолов **33a,c** и бензоксазола **33e** протекает путем элиминирования ди-*трет*-бутилфенола с образованием соответствующих продуктов **34a,c**, а в случае дигидробензимидазолов **33g,h** ароматизация протекает путем элиминирования сульфонильной группы с образованием бензимидазола **36**. В случае циклизации соединения **12b** образуются два продукта: продукт ароматизации **34e** и продукт раскрытия промежуточного дигидробензоксазола **33e** в соотношении 2:1, а в случае циклизации соединения **12c** наблюдается образование единственного продукта **35b** с выходом 40%. Следует

отметить, что протеканию циклизации способствует наличие  $\pi$ -акцепторного заместителя ( $\text{NO}_2$  или  $\text{CN}$  группы), активирующего метиленовую группу бензильного фрагмента. Незамещенные бензиловые эфиры, а также содержащие 4-бром или 4- $\text{CF}_3$  не подвержены циклизации в основных условиях. Таким образом, установлено, что основнокатализируемая циклизация ведет к обращению реакционной способности имино-группы: атом азота начинает выступать как формальный электрофил образуя связь  $\text{C-N}$  с карбанионом  $S$ -метиленовой группы.

Структуры полученных бензотиазолов, бензоксазолов и бензимидазола были подтверждены спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также масс-спектрометрией высокого разрешения. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и другие характеристики бензотиазолов **34a,c** и бензоксазола **34e** полностью совпадают с ранее описанными в литературе.

Структура бензимидазола **36** была подтверждена рентгеноструктурным анализом (рисунок 31). В отличие от почти компланарного расположения бензимидазола и 2-арильного заместителя в ранее описанном близком структурном аналоге бензимидазола **36** [230], межплоскостной угол, образованный имидазольным кольцом и *para*-нитрофенильным фрагментом, составляет  $21.01^\circ$ . При этом скручивание фрагментов 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенила практически идентично; торсионный угол  $\text{C}(15)\text{-C}(14)\text{-N}(2)\text{-C}(2)$  составляет  $58.86^\circ$  (в отличие от  $58.45^\circ$ ).

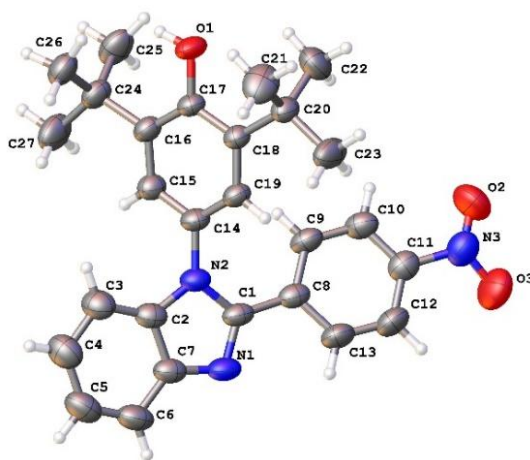
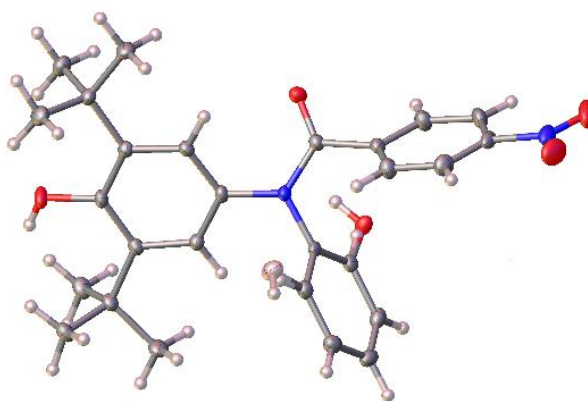


Рисунок 31 - Молекулярная структура соединения **36** по данным РСА

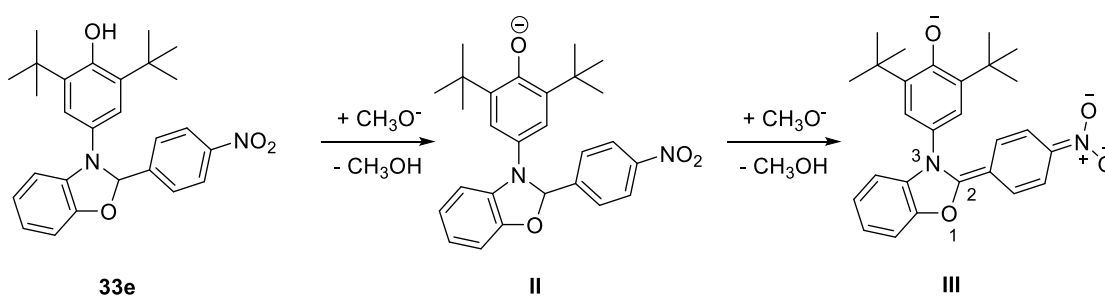
Аналогично спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **33b,d** и **36**, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **35a,b** характеризуются наличием коалесценции сигналов *трет*-бутильных групп в восемнадцатипротонный синглет при 1.26 м.д, а также двупротонным синглетом при 6.87 м.д. протонов при C(2,6) ди-*трет*-бутилилфенольного кольца. Однако, анализ данных масс-спектрологии высокого разрешения соединений **35** показал наличие дополнительного атома кислорода, что указывает на отличие соединений **35** от соответствующих дигидробензазолов **33e,f**. Рентгеноструктурный анализ позволил окончательно установить, что соединения **35a** является *N*-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-*N*-(2-гидроксифенил)-4-нитробензамидом (рисунок 32).



**Рисунок 32** – Молекулярная структура *N*-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-*N*-(2-гидроксифенил)-4-нитробензамида (**35a**)

Нами были проведены квантово-химические расчеты вероятного механизма образования соединения **35a**. Результаты расчётов процесса ионизации исходного соединения **33e** в щелочной среде в дианион **III** показывают, что его двухступенчатая диссоциация является термодинамически выгодным процессом (схема 2.15).

**Схема 2.15**



Первая стадия ионизации, отвечающая отщеплению фенольного протона, протекает с энергетическим эффектом в  $-21.3$  ккал·моль<sup>-1</sup>. Энергетический эффект второй стадии, отвечающей отщеплению оксазольного протона, несколько меньше и составляет  $-16.9$  ккал·моль<sup>-1</sup> (**таблица 12**).

**Таблица 12** – Полные (в а.е.) и относительные (в ккал·моль<sup>-1</sup>) энергии рассчитанных соединений с учётом эффекта растворителя для реакции ионизации оксазола. Влияние растворителя проводилось в рамках модели поляризованного континуума (PCM). Уровень теоретического приближения –PBE0/6-31+G(d)

| Система                        | E, а.е.     | ΔE, ккал·моль <sup>-1</sup> |
|--------------------------------|-------------|-----------------------------|
| <i>первая стадия</i>           |             |                             |
| <b>I</b>                       | -1455.63173 |                             |
| CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup> | -115.08520  |                             |
| <b>II</b>                      | -1455.15670 | -21.3                       |
| CH <sub>3</sub> OH             | -115.59418  |                             |
| <i>вторая стадия</i>           |             |                             |
| <b>II</b>                      | -1455.15670 |                             |
| CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup> | -115.08520  |                             |
| <b>III</b>                     | -1454.67470 | -16.9                       |
| CH <sub>3</sub> OH             | -115.59418  |                             |

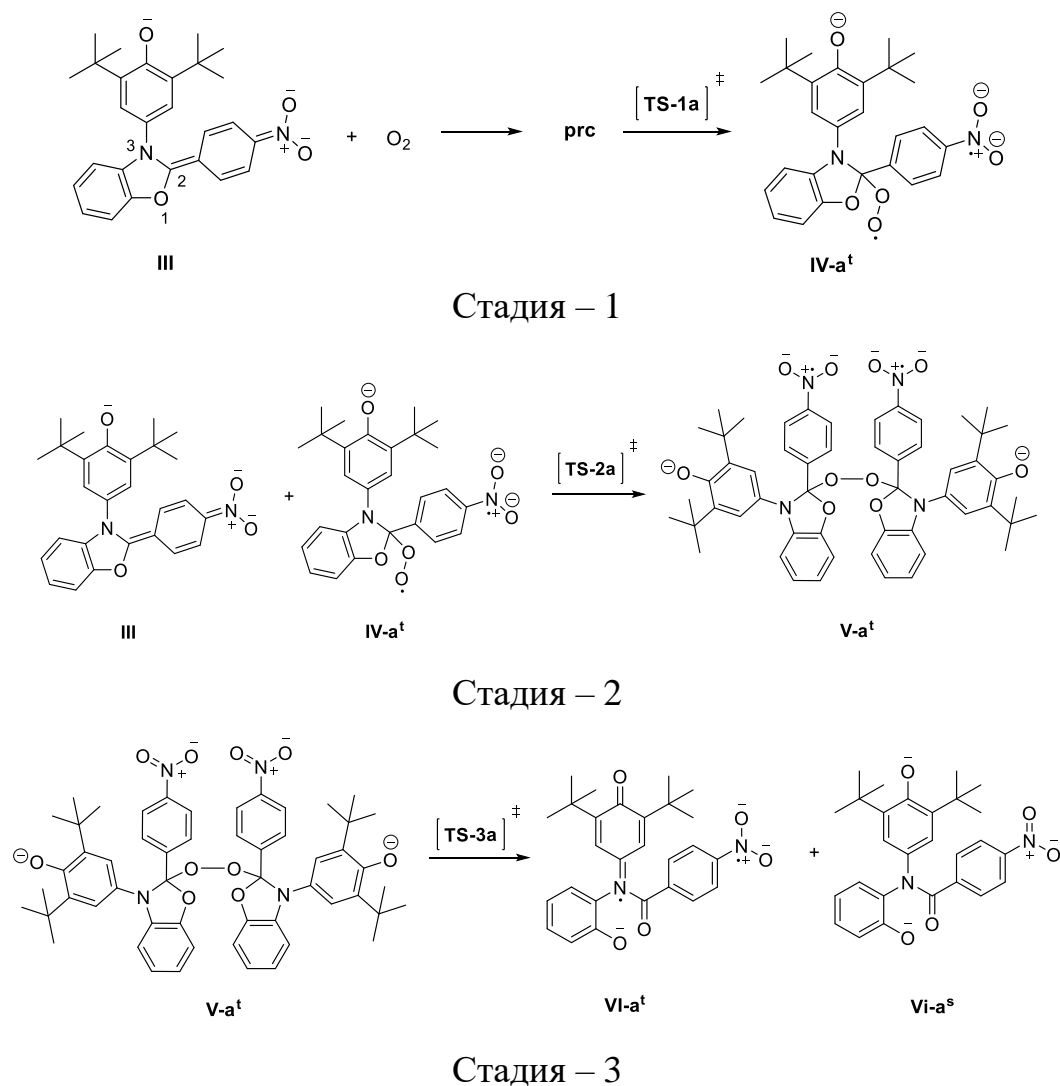
Первая стадия реакции (**схема 2.16**) представляет собой электрофильное присоединение молекулы кислорода к дианиону **III** через формирование предреакционного комплекса - **ргс**, энергия стабилизации которого составляет  $8.3$  ккал·моль<sup>-1</sup>. Далее начинается процесс атаки атома кислорода по атому C(2) оксазольного кольца с образованием перекисного интермедиата **IV-a<sup>t</sup>**, представляющего собой триплетный бирадикальный дианион. Энергетический эффект этой стадии равен  $-7.0$  ккал·моль<sup>-1</sup>, её активационный барьер очень низкий ( $1.7$  ккал·моль<sup>-1</sup>), а энергия стабилизации продукта несколько меньше, чем у предреакционного комплекса. Это указывает на то, что интермедиат **IV-a<sup>t</sup>** находится в состоянии равновесия с предреакционным комплексом и исходными реагентами (**рисунок 33**).

На второй стадии (**схема 2.16**) происходит присоединение триплетного перекисного интермедиата **IV-a<sup>t</sup>** к исходному дианиону **III** с образованием димерного пероксида **V-a<sup>t</sup>**, который представляет собой четырёхзарядный

анионный триплетный бирадикал. Данный процесс протекает безбарьерно, а энергетический эффект этой стадии составляет  $-33.3$  ккал·моль $^{-1}$  (рисунок 33).

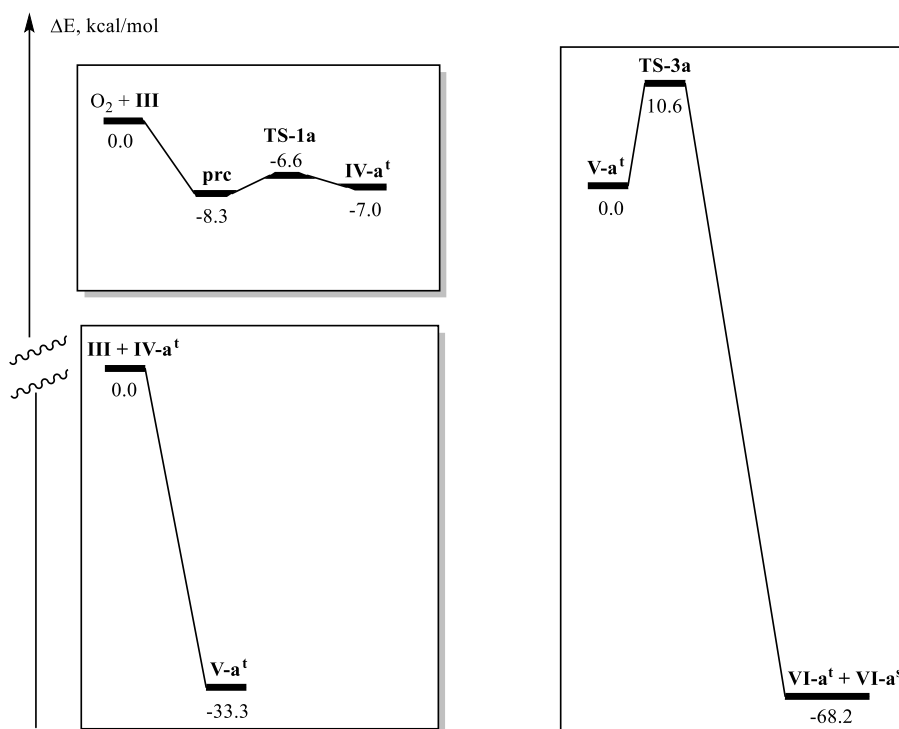
Третья стадия представляет собой диссоциацию димерного пероксида **V-a<sup>t</sup>** по пероксидной связи  $-O-O-$  на продукты реакции, один из которых – **VI-a<sup>s</sup>** находится в синглетном основном состоянии, а другой – **VI-a<sup>t</sup>** в метастабильном – триплетном. Энергия активации этой стадии составляет  $10.6$  ккал·моль $^{-1}$ , а энергетический эффект равен  $-68.2$  ккал·моль $^{-1}$ .

Схема 2.16



Дополнительно был рассмотрен процесс интеркомбинационной конверсии, в результате которого триплетный перекисный интермедиат **VI-a<sup>t</sup>** релаксирует в основное синглетное состояние **VI-a<sup>s</sup>**. Этот переход осуществляется через точку МЕСР (минимальная точка пересечения энергий) и имеет весьма низкий

активационный барьер ( $0.2 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ ), а энергетический эффект такого триплет-синглетного перехода составляет  $-8.1 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ .



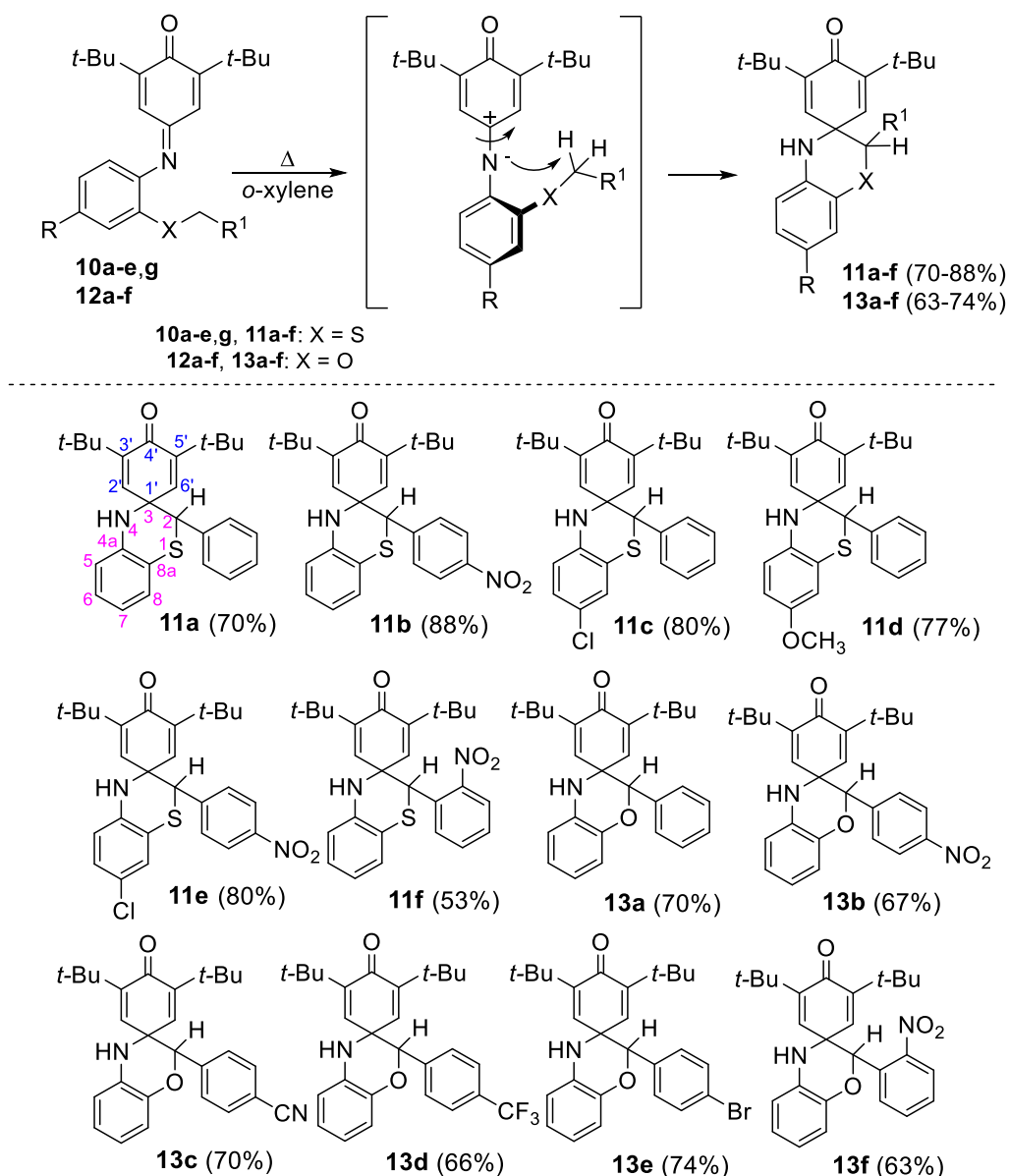
**Рисунок 33** – Энергетический профиль различных стадий окисления дианола **III**

#### 2.2.4.2 Внутримолекулярная циклизация *S(O,N)*-бензиловых эфиров *N*-арилхинониминов в термических условиях

Для установления влияния природы заместителя в бензильном фрагменте на термическую циклизацию *S*- и *O*-бензиловых эфиров *N*-арилхинониминов **10** и **12** помимо использованных ранее незамещенных бензильных и с 4-нитрозамещенных производных (схема **3** введение) нами был расширен ряд заместителей, введением, 2-NO<sub>2</sub>, цианогруппы, 4-бром- и 4-трифторметильного заместителей. Как и ожидалось, циклизация *S*- и *O*-бензиловых эфиров *N*-арилхинониминов **10** и **12** в термических условиях в *o*-ксилоле ведет к образованию спироциклогексадиеновых производных бензотиазинов **11a-e** и бензоксазинов **13a-f** (схема **2.17**). Установлено, что реакция протекает для всех полученных бензиловых эфиров независимо от природы заместителя в фенильном кольце бензильного фрагмента, а также в фенильном кольце *N*-арилхинониминового фрагмента.

Обратная перегруппировка спиранов **11** и **13** в исходные соединения **10** и **12** не происходит в термических условиях.

Схема 2.17



\*Соединения **11a,b** и **13a,b** впервые были получены кипячением в толуоле (**11a**), бензоле (**11b**) и *o*-ксилоле (**13a,b**) и описаны в работах [25,26].

Для установления структур соединений **11** и **13** была проведена полная идентификация сигналов из их спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  на основе характеристических значений химических сдвигов и анализа кросс-пиков в двумерных спектрах соединений **11b, c, e** и **13b-f**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, а также корреляций  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC, HMBC и  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC. Образование спироциклических соединений подтверждается появлением в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  двух однопротонных синглетов



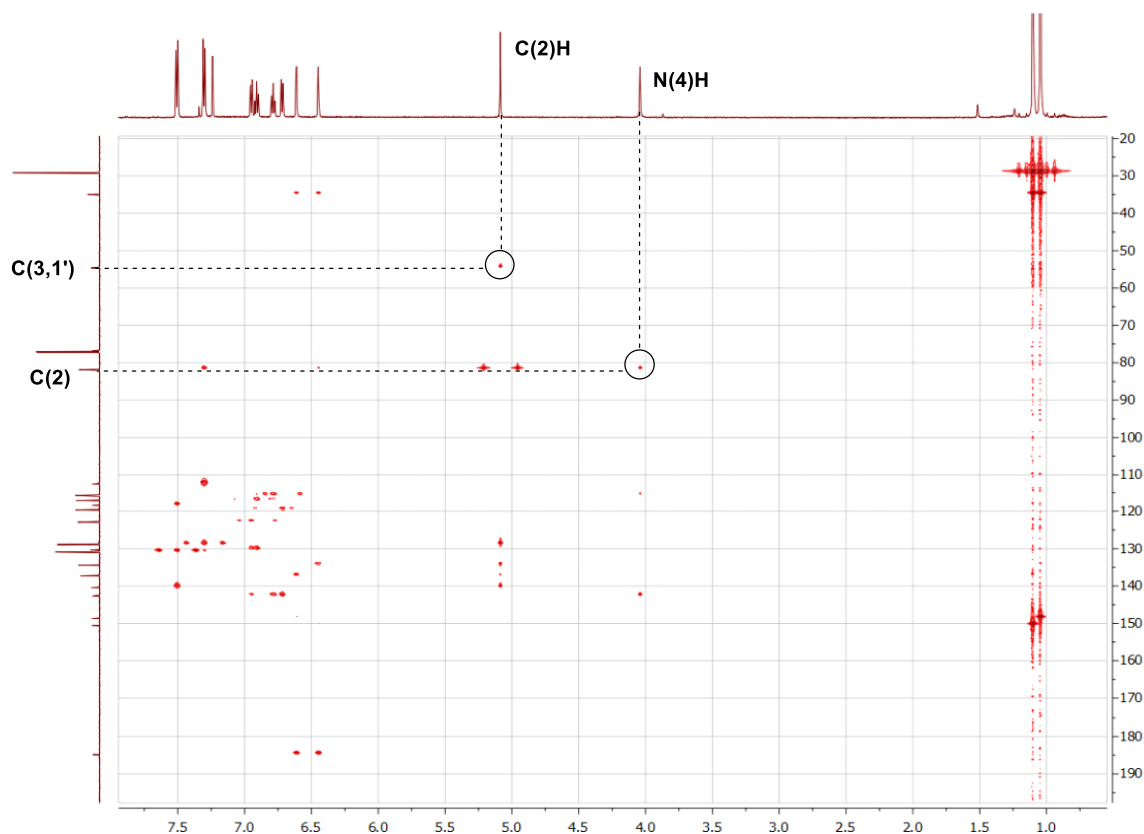


Рисунок 35 –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBSC соединения **13c**

Структуры соединений **11c**, **13b**, **13c**, **13f**, **13e** были подтверждены данными рентгеноструктурного анализа (рисунок 36). Данные рентгеноструктурного анализа спироциклических соединений **11c** и **13b**, **13c**, **13e**, **3f** указывают на диастереоспецифичность конфигурации продуктов перегруппировки: в обеих структурах одинаково вероятны (*R*)- и (*S*)-энантиомеры продуктов с исключительно псевдоэкваториальной ориентацией арильного заместителя, расположенного у асимметричного атома углерода C(2) относительно образованных тиазиновых или оксазиновых колец. Анализ структурных данных полученных спиросоединений показывает, что бензольное кольцо в **11c** почти компланарно конденсированному тиазиновому фрагменту, за исключением спироатома C(1). В то же время атомы C(1) и C(2) в соединении **13e** расположены выше и ниже плоскости, образованной аминофенольным фрагментом, отклоняясь от нее на 0.317 и 0.424 Å соответственно. Угол связи [C(2) – C(1) – N(1)], образованный спироуглеродным атомом, увеличивается со 104.9° в соединении **13e** до 107.3° в спиротиазине **11c**, что, по-видимому, обусловлено значительно большей длиной

связи S(1)-C(2) (1.889 Å) по сравнению с O(1)-C(2) (1.434 Å). В остальном существенных различий между длинами связей и углами связей в структурах нет.

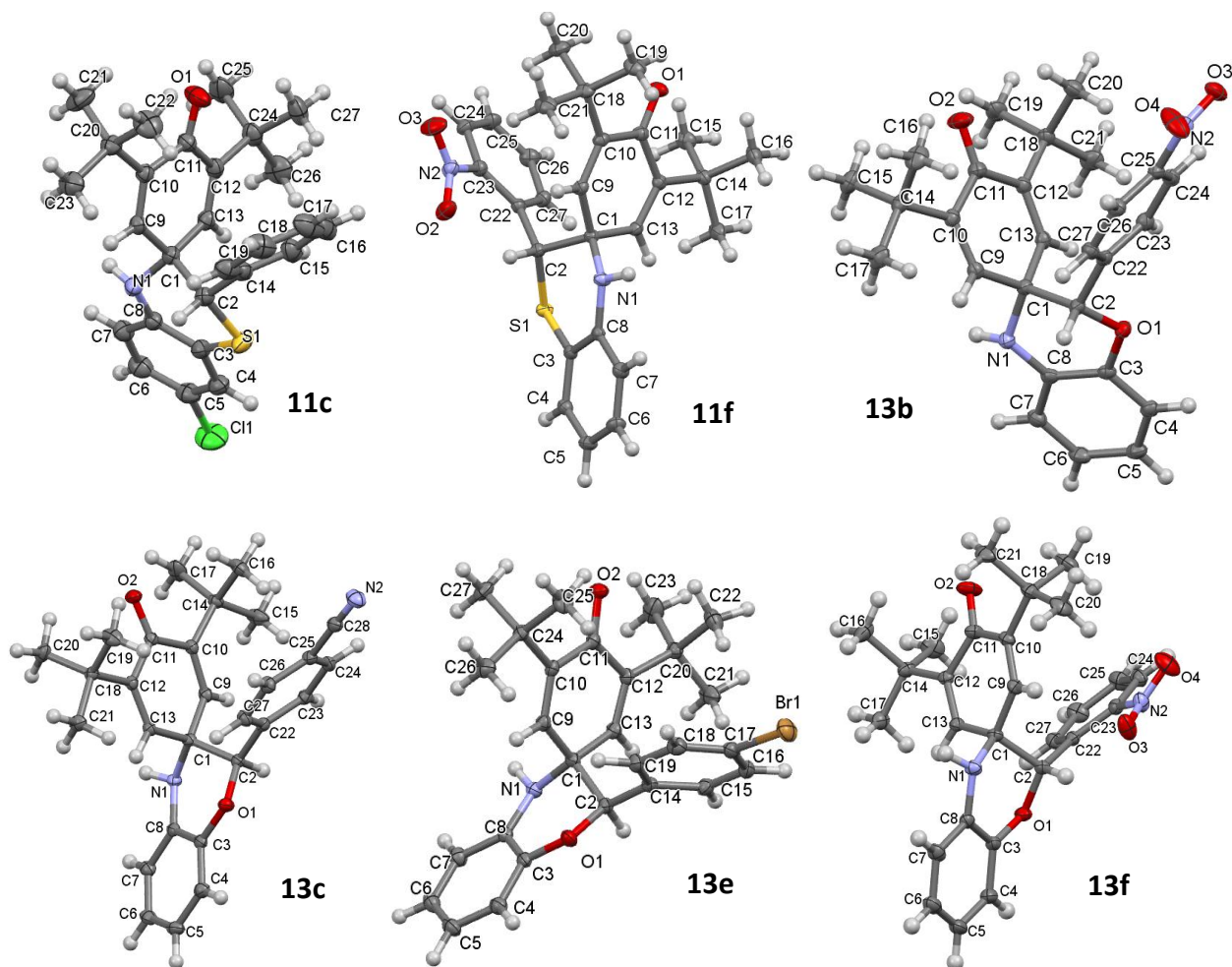


Рисунок 36 – Молекулярная структура соединений 11с, 13b, 13с, 13е, 13f по данным рентгеноструктурного анализа

### 2.2.4.3 Исследование возможности циклизации *орто*-замещенных *N*-арилхинониминов в фотохимических условиях

Представляло интерес изучить возможность протекания прямой или обратной реакции циклизации *орто*-*S(O,N)*-бензилзамещенных *N*-арилхинониминов в фотохимических условиях.

Для этого мы первоначально зарегистрировали УФ-видимые спектры синтезированных *орто*-*S(O,N)*-бензилзамещенных *N*-арилхинониминов в апротонных растворителях различной полярности: гептане и ацетонитриле.

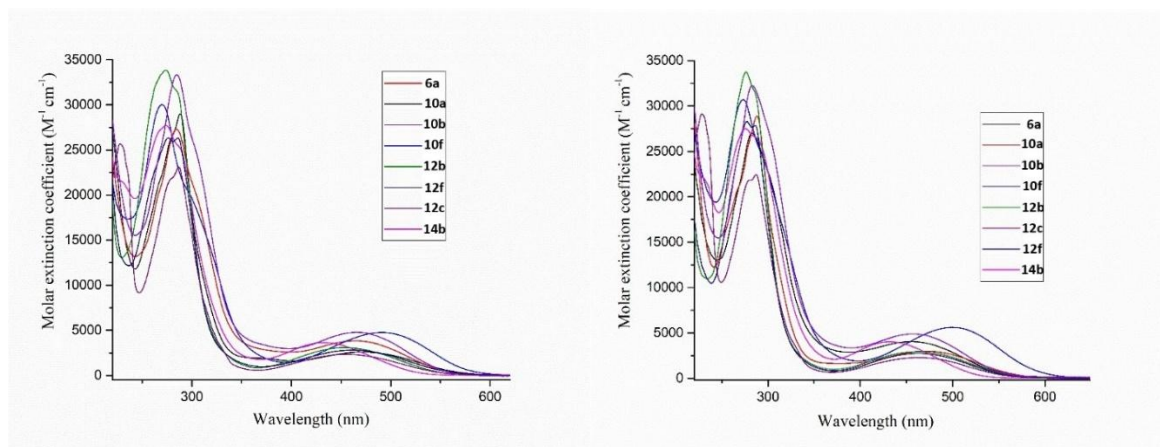
Характеристики электронного поглощения исследованных соединений представлены в таблице 14 и на рисунках 37 – 39.

Растворы ациклических производных *N*-арилхинониминов **6a, 10a, b, f, 12b, c, f** и **14d** окрашены и характеризуются слабоинтенсивной длинноволновой полосой поглощения в области 432-498 нм (таблица 13, рисунок 37 и 38), а также коротковолновой полосой поглощения с максимумом при 270-288 нм.

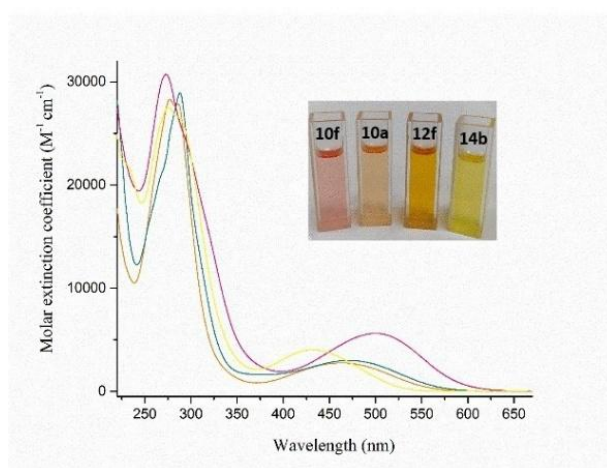
**Таблица 13** – УФ-спектроскопические данные для производных *N*-арилхинониминов

| Поглощение, $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ , $10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) |  |   |
|---|--|---|
| Соединение  | Гептан   | Ацетонитрил   |
| <b>6a</b>   | 462 (3.8), 284 (27.3), 218 (23.8)                            | 456 (4.1), 283 (27.0)                               |
| <b>10a</b>  | 472 (2.6), 288 (29.0), 216sh (27.8)                          | 475 (3.0), 288 (28.9)                               |
| <b>10b</b>  | 464 (4.8), 285 (33.3), 217 (28.8)                            | 457 (4.9), 283 (32.3)                               |
| <b>10f</b>  | 492 (4.8), 270 (30.0)  | 498 (5.6), 273 (30.7)                               |
| <b>12b</b>  | 454 (3.0), 282sh(31.9), 274 (33.8),                          | 464 (2.9), 276 (33.8), 282sh (31.8)                 |
| <b>12f</b>  | 463 (2.6), 286 (26.3), 276 (26.3),                           | 465 (2.8), 286 (27.9) 277 (28.3)                    |
| <b>12c</b>  | 457 (2.3), 287 (23.1), 279sh (21.4), 227 (25.6)              | 466 (2.2), 287 (22.0), 279sh (21.4), 228 (28.5)     |
| <b>14b</b>  | 432 (3.6), 282sh (28.9), 274 (27.7)                          | 434 (4.0), 275 (27.5), 284sh (26.7)                 |
| <b>11a</b>  | 356 (0.9), 317sh (4.8), 307 (5.8), 257sh (12.6), 227 (49.0). | 340 sh (1.0), 310 (5.0), 257sh (10.9), 227 (36.0)   |
| <b>11b</b>  | 338sh (3.3), 285sh (8.3), 253sh (23.6), 230 (47.2)           | 336sh (3.7), 295sh (10.4), 256sh (22.9), 232 (48.3) |
| <b>13b</b>  | 333sh (1.6), 286sh (7.7), 241 (25.8)                         | 331sh (2.1), 286sh (11.6), 244 (25.1)               |
| <b>13c</b>  | 340 (1.2), 293 (5.6), 227 (36.1)                             | 338sh (1.5), 273sh (16.5), 227 (34.4)               |

Электронные спектры поглощения растворов *орто*-индотиофенола (соединение **6a**) в гептане характеризуются слабоинтенсивной длинноволновой полосой поглощения с максимумом при 462 нм и молярным коэффициентом экстинкции  $3800 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , а также коротковолновой полосой поглощения при 284 нм с молярным коэффициентом экстинкции  $27300 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . При переходе к полярному ацетонитрилу в электронных спектрах поглощения наблюдается гипсохромное смещение максимума длинноволновой полосы поглощения на 6 нм (таблица 13).



**Рисунок 37** – Электронные спектры поглощения  $S(O,N)$ -бензилзамещенных  $N$ -арилхинониминов в гептане (слева) и в ацетонитриле (справа)



**Рисунок 38** – Электронные спектры поглощения  $S(O,N)$ -бензил производных  $N$ -арилхинониминов **10a** (зеленый), **10f** (розовый), **12f** (оранжевый), **14d** (желтый) в ацетонитриле и фото их растворов

Напротив,  $S$ -бензиловый эфир *орто*-индотиофенола **10a** демонстрирует небольшое батохромное смещение максимума длинноволновой полосы при переходе от гептана к ацетонитрилу с 472 к 475 нм (таблица 13). Введение акцепторной нитрогруппы в бензильный фрагмент **10a** приводит к гипсохромному сдвигу максимума полосы длинноволнового поглощения **10b** до 464 нм в гептане. При переходе к полярному растворителю происходит еще большее смещение поглощения в коротковолновую область с локализацией максимума при 457 нм. Введение метоксильной группы в фенильное кольцо *орто*-индотиофенола привело в соединении **10f** к снижению энергии длинноволнового перехода  $S_0 \leftarrow S_1$  по сравнению как с соединением **10b**, так и производными **10a** и **6a**, с локализацией

максимума полосы поглощения при 492 в гептане. При переходе к полярному растворителю зарегистрировано батохромное смещение максимума до 498 нм в ацетонитриле. Для электронного перехода  $S_0 \leftarrow S_2$  полоса поглощения для соединения **10f** зарегистрирована при 270 и 273 нм с коэффициентом молярной экстинкции 30000 и 30700  $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$  в гептане и ацетонитриле, соответственно.

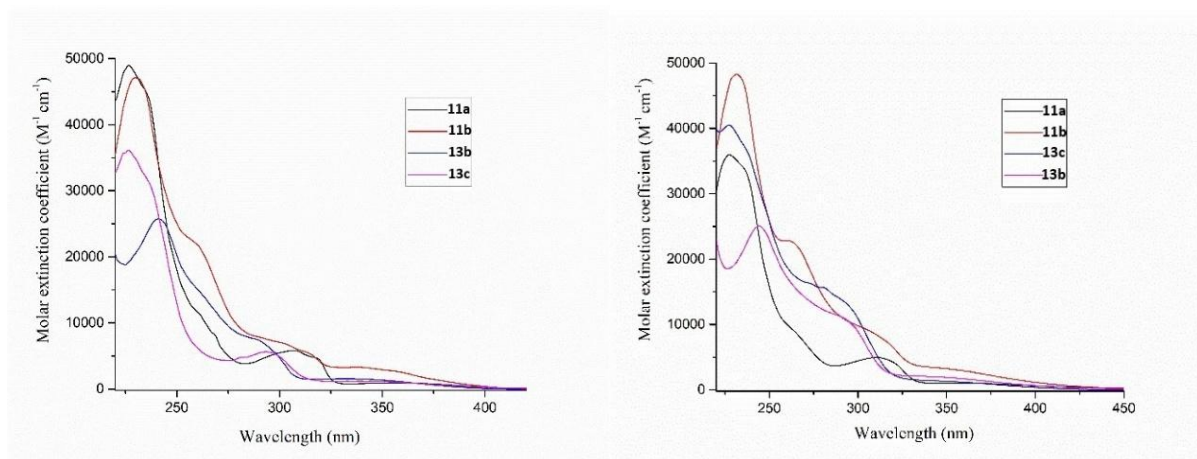
Замена гетероатома серы на кислород приводит к гипсохромному смещению максимума длинноволновой полосы поглощения соединения **12b** на 7-10 нм по сравнению с **10b**. Но, в отличие от соединений **10b**, *орто*-индофенол **12b** показывает батохромное смещение максимума длинноволновой полосы поглощения при увеличении полярности растворителя и приобретает большую сольватохромную чувствительность по сравнению с другими исследованными ациклическими производными *N*-арилхинониминов. Так, при переходе от неполярного гептана к полярному ацетонитрилу сдвиг длинноволновой полосы составил 10 нм, в то время как для соединения **10b** сольватохромный сдвиг не превышает 7 нм. Изменение положения нитро-группы в фенильном фрагменте с *пара*- на *орто*- приводит к длинноволновому смещению максимума полосы длинноволнового поглощения с 454 нм у соединения **12b** до 463 нм у соединения **12f**. При этом в отличие от соединения **12b** поглощение соединения **12f** незначительно зависит от полярности растворителей (таблица 13). Замена нитрогруппы на CN-группу в соединении **12c** привело к небольшому батахромному смещению (2-3 нм) максимума длинноволновой полосы поглощения до 457 нм. Схожа сольватохромная чувствительность бензилпроизводных *орто*-индофенолов **12b** и **12c**, батахромный сдвиг при переходе от неполярного в полярный растворитель для **12c** составил 9 нм.

По сравнению с рассмотренными *орто*-индофенолами **10** и **12**, *N*-(4-нитробензил) замещенный *орто*-индоанилин **14d** характеризуется большим по энергии переходом  $S_0 \leftarrow S_1$  с максимумом поглощения при 432 и 434 нм и коэффициентом молярной экстинкции 3600  $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$  и 4100  $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$  в гептане и ацетонитриле, соответственно.

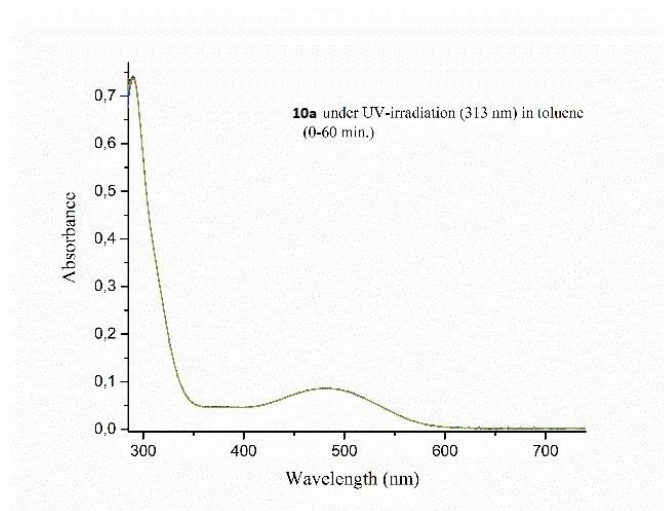
Характеристики электронного поглощения полученных спиро-сопряженных бензоксазинов и -тиазинов показаны на **рисунке 39** и в **таблице 14**. В отличие от ациклических *орто*-*S(O,N)*-бензилзамещенных *N*-арилхинониминов, растворы соединений **11,13** бесцветны. Соединение **11a** в гептане характеризуется слабоинтенсивной длинноволновой полосой электронного поглощения с максимумом при 307 нм, а также плечом при 356 с коэффициентом молярной экстинкции 5800 и 900  $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , соответственно. Коротковолновая полоса поглощения локализована при 227 нм с коэффициентом молярной экстинкции 49000  $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . При переходе к полярному ацетонитрилу регистрировали слабое батохромное смещение максимума полосы длинноволнового поглощения до 310 нм. Для спирана **11b**, содержащего нитрогруппу в бензильном фрагменте, спектр электронного поглощения характеризуется интенсивной полосой в коротковолновой области спектра с единственным выраженным максимумом при 230 и 232 нм и коэффициентом молярной экстинкции 47200 и 48300  $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$  в гептане и ацетонитриле, соответственно. Спектр поглощения в длинноволновой области включает три плеча: при 338 нм, 285 нм и 253 нм. Замена гетероатома серы (соединение **11b**) на кислород (соединение **13b**) приводит к батохромному сдвигу коротковолновой полосы поглощения на 11-12 нм. Замена  $\text{NO}_2$  группы в бензильном фрагменте (соединение **13b**) на CN группу (соединение **13c**) приводит к длинноволновому смещению максимума длинноволнового поглощения от 333 нм до 340 нм. Сольватохромные сдвиги данных спиранов выражены слабо и не превышают 3 нм (**таблица 13**). Полученные спиро-бензотиазины **11,13** практически не восприимчивы к полярности растворителя, при переходе от гептана к ацетонитрилу сдвиг максимума полосы электронного поглощения не превышает 2 нм.

Далее для *орто*-*S(O,N)*-бензилзамещенных *N*-арилхинониминов исследована возможность протекания реакции внутримолекулярной циклизации фотохимическим путем (**рисунок 40-44**). Для этого растворы производных *N*-арилхинониминов подвергали УФ-облучению. Процесс фотолиза растворов исследовали при разных условиях облучения, однако, каких-либо изменений в

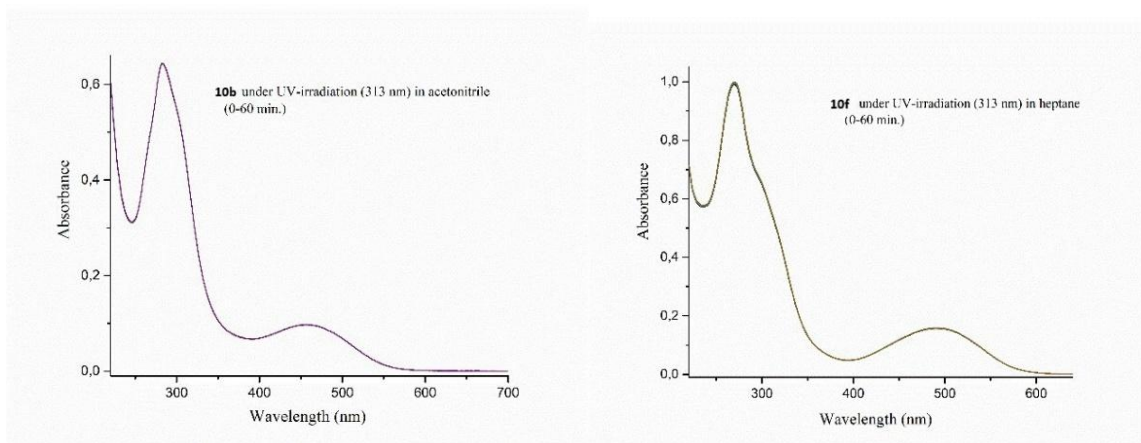
спектрах их электронного поглощения, указывающих на протекание фотохимической реакции не зарегистрировано. Протекание обратной фотохимической реакции для исследованных спиро-бензотиазинов и бензоксазинов при УФ-облучении их растворов не обнаружено.



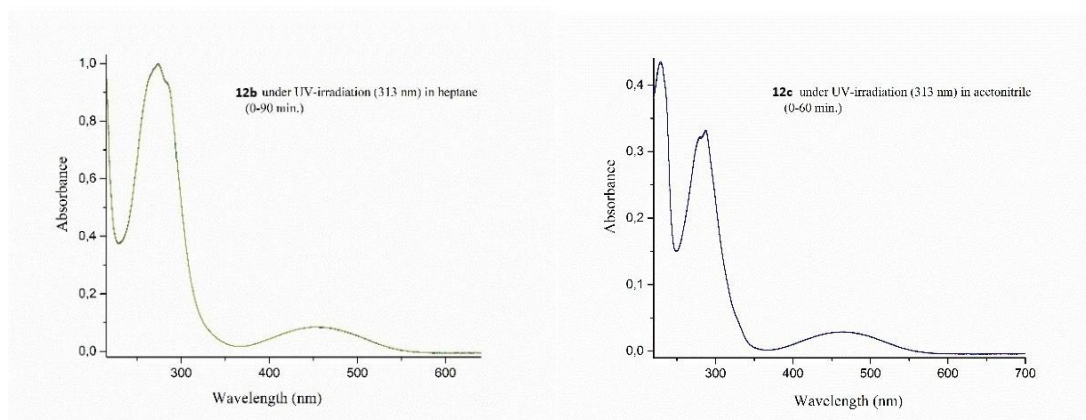
**Рисунок 39** – Электронные спектры поглощения спиро-сопряженных бензоксазинов и -тиазинов в гептане (слева) и в ацетонитриле (справа)



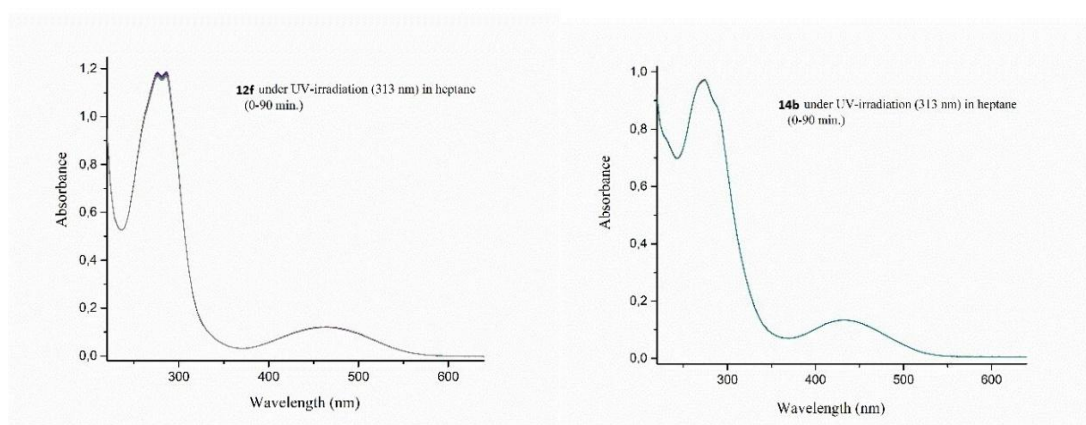
**Рисунок 40** – Электронные спектры поглощения соединения **10a** в толуоле под действием УФ – облучения



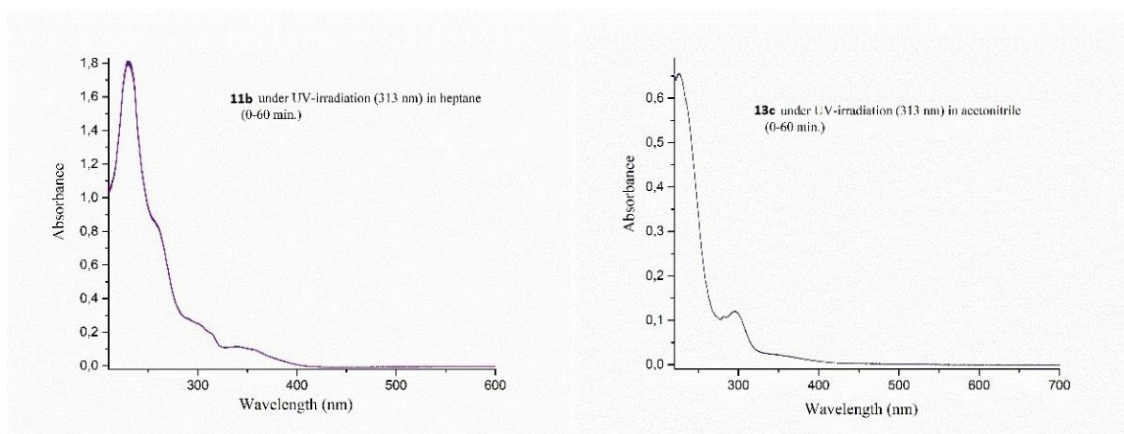
**Рисунок 41** – Электронные спектры поглощения соединения **10b,f** в гептane под действием УФ – облучения



**Рисунок 42** – Электронные спектры поглощения соединения **12b,c** в ацетонитриле под действием УФ – облучения



**Рисунок 43** – Электронные спектры поглощения соединения **12f,14d** в гептane под действием УФ – облучения



**Рисунок 44** – Электронные спектры поглощения соединения **11b,13c** в ацетонитриле под действием УФ – облучения

Таким образом, варьирование гетероатома в ациклических  $S(O,N)$ -бензил производных, а также введение заместителей в молекулярную структуру позволяет модулировать цвета красителей, а также настраивать сольватохромную чувствительность  $N$ -арилхинониминов. Для полученных соединений не обнаружена возможность внутримолекулярной фотохимической циклизации, напротив, для ряда исследованных *орто*- $S(O,N)$ -бензилзамещенных  $N$ -арилхинониминов показана высокая фотостабильность спектральных характеристик в условиях УФ-облучения.

В результате проведенных исследований показано, что путь протекания реакции циклизации бензиловых эфиров  $N$ -арилхинониминов зависит от условий: в основных условиях циклизация протекает через образование дигидроазольного цикла с последующей ароматизацией системы в бензотиазольные, бензоксазольные и бензимидазольные циклы или с образованием  $N$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)- $N$ -(2-гидроксифенил)бензамида; в термических условиях, в случае *о*-индофенолов и *о*-индотиофенолов, циклизация протекает через образование спирализованного азинового кольца, тогда как в фотохимических условиях ни прямая циклизация, ни обратная реакция не происходят. Таким образом установлено, что в основных условиях происходит обращение реакционной способности  $C=N$ -группы хинониминов, т.е. азот выступает в роли формального электрофила. Основные результаты раздела 2.2.4 отражены в работах [231,232].

### Глава 3. Экспериментальная часть

#### Общая информация

Все реагенты и растворители приобретены у коммерческих поставщиков и использовались без дополнительно очистки. Все реакции проводились на воздухе, если не указано иное. Тонкослойная хроматография (ТСХ) проводилась на пластинках Merck 60 F254 с силикагелем на алюминиевой подложке в сочетании с УФ-детектированием (254 нм). Температуры плавления определялись с помощью лабораторного прибора Mel-Temp II; значения не скорректированы.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker AV-600 (600 и 151 МГц), Bruker Avance HD 400 (400 и 100 МГц) или VarianUnity-300 в ДМСО- $d_6$  или в  $\text{CDCl}_3$  по остаточным сигналам растворителя в качестве внутреннего стандарта (ДМСО- $d_6$ : 2.50 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 40.5 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ;  $\text{CDCl}_3$ : 7.26 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 77.2 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Химические сдвиги ( $\delta$ ) приводятся в миллионный долях (м. д.), относительно тетраметилсилана (TMS). Данные представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв = квартет, м = мультиплет, дд = дублет дублетов, ддд = дублет дублетов дублетов), константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) и интегральная интенсивность. Константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) указаны в герцах (Гц). Проведено соотнесение резонансных пиков с использованием двумерной спектроскопии COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , NOSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , HMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  для структур **11b,c,e**, **12c**, **13b-f**, **18b-c**, **19a-e,g,h,j,m,p,q**, **20b,c**, **21a,c-e,g,j-n**, **22b**, **23b,d,f**, **24e**, **25a-g**, **28**, **34a,c**.

Спектры HRMS-ESI записывали на масс-спектрометре Bruker UHR-TOF Maxis<sup>TM</sup> Impact (ионизация электрораспылением). Масс-спектры записывали на приборе Kratos MS-30 с ионизацией ЭУ при 70 эВ и 200 °С.

Для определения бензонитрила методом ГХ-МС использовали газовый хроматограф Agilent 7890A GC, оснащенный масс-селективным детектором (электронная ионизация, 70 эВ) и колонкой HP-5MS (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм пленки), используя гелий в качестве газа-носителя.

Инфракрасные спектры записаны на FT-IR-спектрофотометре Varian Excalibur-3100 для порошкообразных соединений.

УФ/видимые спектры были записаны для  $4 \cdot 10^{-5}$  М растворов на спектрофотометре Varian Cary-50.

Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем медленного испарения раствора при комнатной температуре.

Рентгеноструктурный анализ проводился на дифрактометре Agilent SuperNova с использованием микрофокусного источника рентгеновского излучения с медным анодом и детектором Atlas S2 CCD. Отражения были зарегистрированы, а параметры элементарной ячейки определены и уточнены с помощью специализированного программного пакета CrysAlisPro [233] (см. Приложение А). Структура была определена с помощью программы ShelXT [234] и уточнена с помощью программы ShelXL [234].

Полная информация об изучаемых структурах и CIF-файлы были депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC: 2178541 (**11c**), 2178540 (**13e**), 2345197 (**18a**), 2345190 (**19e**), 2345191 (**21d**), 2345186 (**20d**), 2345193 (**21e**), 2109334 (**22a**), 2109338 (**25b**), 2473782 (**26a**), 2433905 (**28b**), 2440092 (**28d**), 2433909 (**28f**), 2440098 (**28g**), 2433911 (**30a**), 2433912 (**31**), 2433915 (**32c**), 2331259 (**35**), 2178539 (**36**)), <http://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>.

Квантово-химические расчеты выполнены с использованием пакета программ Gaussian 16 [235]. Для решения уравнения Шредингера использовалось приближение теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного обменно-корреляционного функционала wB97XD, включающего поправку на обменные взаимодействия дальнего порядка. Электронная плотность описывалась стандартным трехэкспоненциальным базисом расщепленной валентности 6-311++G(d,p). Характер обнаруженных стационарных точек проверялся путем расчета матрицы силовых постоянных (Гессiana). Эффекты сольватации учитывались в рамках модели поляризуемого континуума (ПКМ). В качестве растворителя был выбран этанол.

Прогнозирование параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) и предполагаемой биологической активности проводилось при помощи открытого программного пакета SwissADME [236]. Для анализа взаимодействия лигандов с рецепторами *Mycobacterium tuberculosis* было проведено молекулярное моделирование *in silico* с помощью программ AutoDock4 и MGTools-1.5.6 [200]. Структуры лигандов были оптимизированы и минимизированы по энергии при помощи ORCA 6.0.1 [201–203]. Кристаллическая структура рецептора была получена из базы данных белков Protein Data Bank (PDB ID: 4P8K). Недостающие остатки и атомы рецепторов были исправлены с помощью инструментов MGTools-1.5.6.

### Общая методика синтеза соединений 17a-f

1-Амино-бензимидазолы **16a,b** были получены согласно описанной процедуре [196]. (*E*)-*N*-Бензилиден-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амины **17** были получены из 1-амино-бензимидазолов **16** (7.6 ммоль) и ароматических альдегидов (7.6 ммоль) согласно ранее описанной процедуре [196].

(*E*)-*N*-(3'-Нитробензилиден)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**17a**). Желтые кристаллы, выход 1.5 г (76%); т.пл. 175-178 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (с, 1H, H(N=CH)), 8.73 (с, 1H, H(2')), 8.40 (с, 1H, H(2)), 8.34 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, H(4')), 8.22 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, H(6')), 7.82 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H(4)), 7.79 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H(7)), 7.69 (дд, *J* = 8.2, 8.1 Гц, 1H, H(5')), 7.41 (дд, *J* = 7.8, 7.3 Гц, 1H, H(5)), 7.36 (дд, *J* = 7.8, 7.3 Гц, 1H, H(6)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.9, 147.6, 142.8, 137.2, 134.9, 133.2, 131.6, 130.1, 125.7, 124.6, 123.7, 122.7, 121.1, 111.0. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 267.0877; найдено 267.0875.

(*E*)-*N*-Бензилиден-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**17b**). Белые кристаллы, выход 1.2 г (72%); т.пл. 123-125 °С (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (с, 1H, (H(N=CH))), 8.36 (с, 1H, H(2)), 7.89 (дд, *J* = 7.5, 2.2 Гц, 2H, H(2', 6')), 7.81 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, H(4)), 7.75 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, H(7)), 7.54 – 7.46 (м, 3H, H(3', 4', 5')), 7.37 (дд, *J* = 8.1, 7.3 Гц, 1H, H(5)), 7.33 (дд, *J* = 8.1, 7.3 Гц, 1H, H(6)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.9, 142.7, 136.7, 133.0, 131.9, 131.9, 129.1 (2C), 128.1 (2C), 124.1, 123.2,

120.8, 110.9. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{14}H_{12}N_3$  222.1026; найдено 222.1025.

*(E)-N-(3',4'-Диметоксибензилиден)-1H-бензо[d]имидазол-1-амин (17c).*

Белые кристаллы, выход 1.1 г (51%); т.пл. 130-132 °С (этил ацетат: гексан, 1:2).  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.69 (с, 1H, H(N=CH)), 8.32 (с, 1H, H(2)), 7.80 (м, 1H, H(4)), 7.73 (м, 1H, H(7)), 7.56 (д,  $J = 2.0$  Гц, 1H, H(2')), 7.36 – 7.33 (м, 1H, H(6)), 7.32-7.29 (м, 1H, H(5)), 7.28 (дд,  $J = 8.5, 2.0$  Гц, 1H, H(6')), 6.93 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, H(5')), 3.98 (с, 3H, H(3'-OCH<sub>3</sub>)), 3.94 (с, 3H, H(4'-OCH<sub>3</sub>)).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  152.6, 152.5, 149.7, 142.6, 136.8, 131.7, 125.9, 123.9, 123.8, 122.9, 120.8, 110.8, 110.7, 108.5, 56.0 (2C). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{16}H_{16}N_3O_2$  282.1237; найдено 282.1238.

*(E)-N-(4'-Метилбензилиден)-1H-бензо[d]имидазол-1-амин (17d).* Белые

кристаллы, выход 1.0 г (54%); т.пл. 105-106 °С ( $CH_3CN$ ).  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.74 (с, 1H, H(N=CH)), 8.34 (с, 1H, H(2)), 7.80 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, H(4)), 7.77 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H, H(2', 6')), 7.74 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, H(7)), 7.37-7.34 (м, 1H, H(5)), 7.34-7.30 (м, 1H, H(6)), 7.29 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H, H(3', 5')), 2.42 (с, 3H, H(CH<sub>3</sub>)).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  152.4, 142.6, 142.4, 136.7, 130.3, 129.8 (2C), 128.1 (2C), 124.0, 123.1, 120.8, 110.8, 21.6. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{15}H_{14}N_3$  236.1182; найдено 236.1184.

*(E)-N-(4'-Бромбензилиден)-1H-бензо[d]имидазол-1-амин (17e).* Белые

кристаллы, выход 1.4 г (60%); т.пл. 145-148 °С ( $CH_3CN$ ).  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.73 (с, 1H, H(N=CH)), 8.35 (с, 1H, H(2)), 7.81 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, H(4)), 7.76 – 7.72 (м, 3H, H(7, 2', 6')), 7.63 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H, H(3', 5')), 7.37 (дд,  $J = 7.6, 7.1$  Гц, 1H, H(5)), 7.33 (дд,  $J = 7.2, 7.1$  Гц, 1H, H(6)).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  150.1, 142.7, 136.8, 132.4 (2C), 132.0, 131.8, 129.4 (2C), 126.2, 124.3, 123.4, 120.9, 110.8. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{14}H_{11}BrN_3$  300.0131; найдено 300.0130.

*(E)-5,6-Диметил-N-(3'-нитробензилиден)-1H-бензо[d]имидазол-1-амин (17f).*

Светло-желтые кристаллы, выход 1.2 г (53%); т.пл. 220-222 °С ( $CH_3CN$ ).  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.83 (с, 1H, H(N=CH)), 8.71 (дд,  $J = 2.3, 2.0$  Гц, 1H, H(2')), 8.32 (ддд,  $J = 8.1, 2.3, 1.0$  Гц, 1H, H(4')), 8.26 (с, 1H, H(2)), 8.20 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, H(6')),

7.67 (дд,  $J = 8.1, 7.7$  Гц, 1H, H(5')), 7.55 (с, 1H, H(4)), 7.54 (с, 1H, H(7)), 2.43 (с, 3H, H(5-CH<sub>3</sub>)), 2.38 (с, 3H, H(6-CH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.8, 146.6, 141.5, 137.3, 135.2, 133.9, 133.0, 132.8, 130.1, 129.9, 125.5, 122.5, 121.1, 111.3, 20.6, 20.2. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 295.1190; найдено 295.11890.

### Общая методика синтеза соединений 18a-f

(*E*)-*N*-Бензилиден-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин **17** (8.9 ммоль) и серу (10 ммоль) сплавляли при температуре 165-170 °С в течение 1-1.5 ч. После охлаждения экстрагировали и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

(*E*)-1-((3'-Нитробензилиден)амино)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тион (**18a**). Желтые кристаллы, выход 2.0 г (76%); т.пл. 262-264 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13.12 (уш.с, 1H, H(NH)), 10.24 (с, 1H, H(N=CH)), 8.76 (с, 1H, H(2')), 8.41 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H, H(4', 6')), 7.85 (дд,  $J = 8.1, 8.1$  Гц, 1H, H(5')), 7.57 (д,  $J = 6.4$  Гц, 1H, H(4)), 7.36 – 7.13 (м, 3H, H(5, 6, 7)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 164.1, 158.4, 148.3, 134.6, 134.2, 131.4, 130.7, 128.9, 126.1, 124.1, 122.9, 122.5, 109.9, 109.8. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub>S 321.0417; найдено 321.0414.

(*E*)-1-(Бензилиденамино)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тион (**18b**). Светло-желтые кристаллы, выход 1.2 г (56%); т.пл. 225-230 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.44 (уш.с, 1H, H(NH)), 10.22 (с, 1H, H(N=CH)), 7.95 (д,  $J = 6.7$  Гц, 2H, H(2', 6')), 7.55 – 7.44 (м, 4H, H(4, 3', 4', 5')), 7.28 – 7.20 (м, 3H, H(5, 6, 7)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.4 (C(2)), 161.0 (C(N=CH)), 133.2 (C(1')), 132.7 (C(3a)), 131.9 (C(4')), 128.8 (2C, C(3',5')), 128.6 (2C, C(2',6')), 128.1 (C(7a)), 124.1 (C(5)), 123.3 (C(6)), 110.4 (C(4)), 109.5 (C(7)). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>S 254.0770; найдено 254.0748.

(*E*)-1-((3',4'-Диметоксибензилиден)амино)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тион (**18c**). Белые кристаллы, выход 1.4 г (50%); т.пл. 210-213 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.91 (уш.с, 1H, H(NH)), 9.71 (с, 1H, H(N=CH)), 7.56 (д,  $J = 2.0$  Гц, 1H, H(2')), 7.44 (дд,  $J = 8.2, 2.0$  Гц, 1H, H(4)), 7.41 – 7.38 (м, 1H, H(6')), 7.25 – 7.17 (м, 3H, H(5, 6, 7)), 7.09 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H, H(5')), 3.83 (с, 3H, H(3'-OCH<sub>3</sub>)), 3.82 (с, 3H, H(4'-OCH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 163.3,

162.8, 152.4, 149.1, 131.6, 128.7, 125.1, 123.8, 123.5, 122.5, 111.5, 109.7, 109.4, 109.3, 55.6, 55.5. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  вычислено для  $C_{16}H_{15}N_3NaO_2S$  336.0768; найдено 336.0784.

*(E)*-1-((4'-Метилбензилиден)амино)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-тион (**18d**). Бежевые кристаллы, выход 1.2 г (50%); т.пл. 230-232 °С ( $CH_3CN$ ).  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.27 (уш.с, 1H, H(NH)), 10.10 (с, 1H, H(N=CH)), 7.84 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, H(2', 6')), 7.54 – 7.43 (м, 1H, H(4)), 7.29 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, H(3', 5')), 7.23 – 7.18 (м, 3H, H(5, 6, 7)), 2.43 (с, 3H, H( $CH_3$ )).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  163.4 (C(2)), 161.6 (C(N=CH)), 142.7 (C(4')), 132.7 (C(3a)), 130.4 (C(1')), 129.6 (2C, C(3',5')), 128.7 (2C, C(2',6')), 128.1 (C(7a)), 124.0 (C(5)), 123.2 (C(6)), 110.3 (C(4)), 109.5 (C(7)), 21.7 (C( $CH_3$ )). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  вычислено для  $C_{15}H_{13}N_3NaS$  290.0722; найдено 290.0724.

*(E)*-1-((4'-Бромбензилиден)амино)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-тион (**18e**). Бежевые кристаллы, выход 2.0 г (68%); т.пл. 258-260 °С ( $CH_3CN$ ).  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.39 (с, 1H, H(N=CH)), 9.31 (уш.с, 1H, H(NH)), 7.80 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H, H(2', 6')), 7.62 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, H(3', 5')), 7.53 – 7.48 (м, 1H, H(4)), 7.27 – 7.25 (м, 2H, H(5, 6)), 7.20 – 7.17 (м, 1H, H(7)).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.4, 158.5, 136.0, 132.9, 132.2 (2C), 130.7, 129.8 (2C), 125.4, 124.3, 123.4, 110.5, 109.3. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  вычислено для  $C_{14}H_{10}BrN_3NaS$  353.9671; найдено 353.9671.

*(E)*-5,6-Диметил-1-((3'-нитробензилиден)амино)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-тион (**18f**). Желтые кристаллы, выход 2.0 г (68%); т.пл. 262-264 °С ( $CH_3CN$ ).  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12.88 (уш.с, 1H, H(NH)), 10.20 (с, 1H, H(N=CH)), 8.68 (дд,  $J = 2.2, 1.8$  Гц, 1H, H(2')), 8.36 (дд,  $J = 8.1, 2.2$  Гц, 1H, H(4')), 8.35 – 8.34 (м, 1H, H(6')), 7.80 (дд,  $J = 8.1, 8.1$  Гц, 1H, H(5')), 7.32 (с, 1H, H(4)), 6.99 (с, 1H, H(7)), 2.28 (с, 3H, H(5- $CH_3$ )), 2.26 (с, 3H, H(6- $CH_3$ )).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  163.9 (C(2)), 157.5 (C(N=CH)), 148.7 (C(3')), 135.6 (C(1')), 134.5 (C(6')), 133.0 (C(6)), 131.8 (C(3a)), 131.1 (C(5')), 130.2 (C(5)), 127.6 (C(9a)), 126.3 (C(4')), 122.8 (C(2')), 110.9 (C(7)), 110.8 (C(4)), 20.04 C(5- $CH_3$ ), 20.0 C(6- $CH_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  вычислено для  $C_{16}H_{14}N_4NaO_2S$  349.0730; найдено 349.0736.

### Общая методика синтеза соединений 19а-г

Необходимое количество бензилгалогенида (0.53 ммоль) добавляли к раствору 0.53 ммоль КОН и соответствующего 1-((бензилиден)амино)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиола **18** (0.53 ммоль) в 25 мл EtOH. Реакционную смесь нагревали до кипения и остужали до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали и перекристаллизовали из ацетонитрила.

(*E*)-*N*-(3''-Нитробензилиден)-2-((4'-нитробензил)тио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**19a**). Желтые кристаллы, выход 0.14 г (60%); т.пл. 200-203 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (с, 1H, H(N=CH)), 8.64 (дд, *J* = 1.9, 1.7 Гц, 1H, H(2'')), 8.31 (дд, *J* = 8.1, 1.9 Гц, 1H, H(4'')), 8.18 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H(6'')), 8.16 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, H(3', 5')), 7.69 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, H(2', 6')), 7.69-7.66 (м, 2H, H(4, 7)), 7.65 (м, 1H, H(5'')), 7.33 – 7.30 (м, 1H, H(5)), 7.30-7.26 (м, 1H, H(6)), 4.67 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.8 (C(2)), 148.8 (C(3'')), 147.3 (C(4')), 146.7 (C(N=CH)), 144.9 (C(1')), 143.3 (C(3a)), 135.1 (C(1'')), 132.8 (C(6'')), 131.9 (C(7a)), 130.1 (3C, (C(2', 6', 5'')), 125.6 (C(4'')), 123.9 (C(5)), 123.8 (2C, C(3', 5')), 123.3 (C(6)), 122.7 (C(2'')), 119.5 (C(4)), 110.7 (C(7)), 34.7 (C(CH<sub>2</sub>)). HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>4</sub>S 456.0737; найдено 456.0739.

(*E*)-*N*-(3''-Нитробензилиден)-2-((2'-нитробензил)тио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**19b**). Желтые кристаллы, выход 0.13г (58%); т.пл. 173-175 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.89 (с, 1H, H(N=CH)), 8.56 (дд, *J* = 2.1, 1.9 Гц, 1H, H(2'')), 8.30 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, H(4'')), 8.24 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, H(6'')), 8.05 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, H(3')), 7.93 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, H(6')), 7.70 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, H(4)), 7.66 (м, 1H, H(5'')), 7.63 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, H(7)), 7.55 (дд, *J* = 7.7, 7.6 Гц 1H, H(5')), 7.41 (дд, *J* = 8.2, 7.6 Гц, 1H, H(4')), 7.30 (дд, *J* = 8.3, 7.5 Гц, 1H, H(6)), 7.26 (дд, *J* = 8.3, 7.5 Гц, 1H, H(5)), 4.96 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.3 (C(2)), 148.7 (C(3'')), 148.4 (C(2')), 146.8 (C(N=CH)), 143.3 (C(3a)), 135.2 (C(1'')), 133.8 (C(1')), 133.5 (C(5')), 133.0 (C(7a)), 132.6 (C(6'')), 132.1 (C(6')), 130.1 (C(5'')), 128.6 (C(4')), 125.6 (C(4'')), 125.1 (C(3')), 123.7 (C(6)), 123.6 (C(2'')), 123.0 (C(5)), 119.5 (C(4)), 110.6 (C(7)), 32.5

(C(CH<sub>2</sub>)). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>4</sub>S 456.0737; найдено 456.0739.

(*E*)-2-((4',5'-Диметокси-2'-нитробензил)тио)-*N*-(3''-нитробензилиден)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**19c**). Желтые кристаллы, выход 0.18 г (65%); т.пл. 227-230 °C (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.89 (с, 1H, H(N=CH)), 8.56 (дд, *J* = 1.9, 1.9 Гц, 1H, H(2'')), 8.31 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, H(4'')), 8.26 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H(6'')), 7.68 (с, 1H, H(3')), 7.67 – 7.63 (м, 3H, H(5'', 4, 7)), 7.57 (с, 1H, H(6')), 7.31 – 7.28 (м, 1H, H(5)), 7.28 – 7.24 (м, 1H, H(6)), 4.94 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)), 3.94 (с, 3H, H(5'-OCH<sub>3</sub>)), 3.90 (с, 3H, H(4'-OCH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.6 (C(2)), 153.1 (C(5')), 148.7, 148.3 (C(4')), 147.1 (C(N=CH)), 143.29 (C(3a)), 140.2 (C(2')), 135.1 (C(1'')), 132.6 (C(6'')), 132.1 (C(7a)), 130.1 (C(5'')), 128.9 (C(1')), 125.6 (C(4'')), 123.7 (C(5)), 123.1 (C(6)), 123.0 (C(2'')), 118.9 (C(4)), 114.8 (C(6')), 110.7 (C(7)), 108.3 (C(3')), 56.4 (C(5'-OCH<sub>3</sub>)), 56.3 (C(4'-OCH<sub>3</sub>)), 33.2 (C(CH<sub>2</sub>)). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>6</sub>S 516.0948; найдено 516.0937.

(*E*)-*N*-(3''-Нитробензилиден)-2-((4'-цианобензил)тио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**19d**). Желтые кристаллы, выход 0.14 г (66%); т.пл. 218-220 °C (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (с, 1H, H(N=CH)), 8.64 (дд, *J* = 1.9, 1.9 Гц, 1H, H(2'')), 8.32 – 8.30 (м, 1H, H(4'')), 8.19 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H(6'')), 7.70 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, H(4)), 7.68-7.65 (м, 2H, H(7, 4'')), 7.63 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, H(2', 6')), 7.59 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, H(3', 5')), 7.33 – 7.30 (м, 1H, H(5)), 7.29-7.25 (м, 1H, H(6)), 4.63 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.89 (C(2)), 148.8 (C(3'')), 146.7 (C(N=CH)), 143.3 (C(3a)), 142.8 (C(1')), 135.2 (C(1'')), 132.8 (C(6'')), 132.3 (2C, C(3', 5')), 131.9 (C(7a)), 130.1 (C(5'')), 129.9 (2C, C(2', 6')), 125.6 (C(4'')), 123.9 (C(5)), 123.2 (C(6)), 122.7 (C(2'')), 119.5 (C(4)), 118.6 (C(CN)), 111.6 (C(4')), 110.7 (C(7)), 35.0 (C(CH<sub>2</sub>)). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>2</sub>S 436.0839; найдено 436.0830.

(*E*)-*N*-Бензилиден-2-((4'-нитробензил)тио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**19e**). Светло-желтые кристаллы, выход 0.13 г (63%); т.пл. 140-142 °C (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (с, 1H, H(N=CH)), 8.15 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, H(3', 5')), 7.84 (д, *J* = 6.5 Гц, 2H, H(2'', 6'')), 7.71 – 7.69 (м, 1H, H(4)), 7.68 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, H(2', 6')), 7.64 (д, *J* = 7.2 Гц, 1H, H(7)), 7.53 – 7.44 (м, 3H, H(3'', 4'', 5'')), 7.31 – 7.25

(м, 2H, H(5, 6)), 4.67 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.3 (C(2)), 151.3 (C(N=CH)), 146.8 (C(4')), 144.6 (C(1')), 142.6 (C(3a)), 132.6 (C(1'')), 131.6 (C(7a)), 131.1 (2C, C(3'',5'')), 129.5 (2C, C(2',6')), 128.5 (C(4'')), 127.5 (2C, C(2'', 6'')), 123.2 (2C, C(3',5')), 122.7 (C(5)), 122.3 (C(6)), 118.7 (C(4)), 109.8 (C(7)), 34.2 (C(CH<sub>2</sub>)). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 389.1059; найдено 389.1067.

*(E)-N-Бензилиден-2-((2'-нитробензил)тио)-1H-бензо[d]имидазол-1-амин (19f)*. Светло-желтые кристаллы, выход 0.12 г (50%); т.пл. 140-141 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84 (с, 1H, H(N=CH)), 8.03 (д, *J* = 9.7 Гц, 1H, H(3')), 7.94 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H(6')), 7.83 (дд, *J* = 7.6, 1.9 Гц, 2H, H(2'', 6'')), 7.70 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H(4)), 7.61 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, H(7)), 7.53 (дд, *J* = 7.8, 7.0 Гц, 1H, H(5')), 7.50 – 7.42 (м, 3H, H(3'', 4'', 5'')), 7.39 (дд, *J* = 9.7, 7.0 Гц, 1H, H(4')), 7.30 – 7.25 (м, 1H, H(5)), 7.24-7.20 (м, 1H, H(6)), 4.96 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.5, 151.7, 148.4, 143.1, 134.1, 133.5, 133.2, 133.0, 132.3, 131.6, 128.9 (2C), 128.5, 128.1 (2C), 125.1, 123.1, 122.6, 119.2, 110.3, 32.4. HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 389.1078; найдено 389.1067.

*(E)-N-Бензилиден-2-((4',5'-диметокси-2'-нитробензил)тио)-1H-бензо[d]имидазол-1-амин (19g)*. Светло-желтые кристаллы, выход 0.18 г (75%); т.пл. 161-163 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (с, 1H, H(N=CH)), 7.83 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, H(2'', 6'')), 7.67 (с, 1H, H(3')), 7.65 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, H(4)), 7.61 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H, H(7)), 7.60 (с, 1H, H(6')), 7.50 – 7.43 (м, 3H, H(3'', 4'', 5'')), 7.28-7.25 (м, 1H, H(5)), 7.24-7.20 (м, 1H, H(6)), 4.94 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)), 3.93 (с, 3H, H(5'-OCH<sub>3</sub>)), 3.89 (с, 3H, H(4'-OCH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.9 (C(2)), 153.1 (C(5')), 152.0 (C(4')), 148.2 (C(N=CH)), 143.0 (C(3a)), 140.2 (C(2')), 133.1 (C(1'')), 132.3 (C(7a)), 131.6 (C(4'')), 129.3 (C(1')), 129.0 (2C, C(3'',5'')), 128.1 (2C, C(2'',6'')), 123.1 (C(5)), 122.6 (C(6)), 118.7 (C(4)), 114.8 (C(6')), 110.4 (C(7)), 108.3 (C(3')), 56.4 (C(5'-OCH<sub>3</sub>)), 56.36 (C(4'-OCH<sub>3</sub>)), 33.1 (C(CH<sub>2</sub>)). HRMS (ESI) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>4</sub>S 471.1097; найдено 471.1086.

*(E)-N-Бензилиден-2-((4'-цианобензил)тио)-1H-бензо[d]имидазол-1-амин (19h)*. Белые кристаллы, выход 0.11 г (56%); т.пл. 178-180 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (с, 1H, H(N=CH)), 7.84 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, H(2'', 6'')), 7.69 (д, *J* =

8.4 Гц, 1H, H(4)), 7.64 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, H(7)), 7.62 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, H(2', 6')), 7.58 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, H(3', 5')), 7.53 – 7.44 (м, 3H, H(3'', 4'', 5'')), 7.30 – 7.25 (м, 2H, H(5, 6)), 4.63 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.0 (C(2)), 151.9 (C(N=CH)), 143.2 (C(1')), 143.0 (C(3a)), 133.2 (C(1'')), 132.4 (2C, C(3',5')), 132.1 (C(7a)), 131.7 (C(4'')), 129.9 (2C, C(2',6')), 129.0 (2C, C(2'', 6'')), 128.0 (2C, C(3'',5'')), 123.3 (C(5)), 122.9 (C(6)), 119.3 (C(4)), 118.7 (C(CN)), 111.4 (C(4')), 110.4 (C(7)), 35.1 (C(CH<sub>2</sub>)). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>S 369.1163; найдено 369.1168.

*(E)-N-(3'',4''-Диметоксибензилиден)-2-((2'-нитробензил)тио)-1H-бензо[d]имидазол-1-амин (19i)*. Светло-желтые кристаллы, выход 0.11 г (48%); т.пл. 170-173 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (с, 1H, H(N=CH)), 8.03 (дд,  $J = 8.2, 1.3$  Гц, 1H, H(3')), 7.94 (дд,  $J = 7.7, 1.5$  Гц, 1H, H(6')), 7.69 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, H(4)), 7.56 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, H(6'')), 7.52 (ддд,  $J = 7.7, 7.6, 1.3$  Гц, 1H, H(5')), 7.49 (д,  $J = 2.1$  Гц, 1H, H(2'')), 7.41 – 7.36 (м, 1H, H(4')), 7.28 – 7.23 (м, 2H, H(5, 6)), 7.22 – 7.19 (м, 1H, H(7)), 6.91 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, H(5'')), 4.96 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)), 3.97 (с, 3H, H(3''-OCH<sub>3</sub>)), 3.93 (с, 3H, H(4''-OCH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.3, 152.6, 152.5, 149.7, 148.4, 142.9, 134.1, 133.5, 133.0, 132.5, 128.5, 126.0, 125.1, 123.6, 122.8, 122.4, 119.1, 110.8, 110.0, 108.6, 56.1, 56.1, 32.5. HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 449.1278; найдено 449.1285.

*(E)-N-(4''-Метилбензилиден)-2-((2'-нитробензил)тио)-1H-бензо[d]имидазол-1-амин (19j)*. Светло-желтые кристаллы, выход 0.10 г (48%); т.пл. 175-178 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9.11 (с, 1H, H(N=CH)), 8.03 (дд,  $J = 8.2, 1.3$  Гц, 1H, H(3')), 8.02 – 8.00 (м, 1H, H(7)), 7.90 (дд,  $J = 7.6, 1.5$  Гц, 1H, H(6')), 7.84 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, H(2'', 6'')), 7.70 (ддд,  $J = 7.6, 7.5, 1.3$  Гц, 1H, H(5')), 7.63 – 7.60 (м, 1H, H(4)), 7.55 – 7.52 (м, 1H, H(4')), 7.34 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, H(3'', 5'')), 7.29 – 7.24 (м, 2H, H(5, 6)), 4.88 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)), 2.38 (с, 3H, H(CH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 152.9 (C(N=CH)), 152.6 (C(2)), 148.5 (C(2')), 142.2 (C(3a)), 141.6 (C(4'')), 133.7 (C(5')), 132.9 (C(1')), 132.4 (C(6')), 131.5 (C(7a)), 130.4 (C(1'')), 129.5 (2C, C(3'',5'')), 128.8 (C(4')), 127.9 (2C, C(2'', 6'')), 124.6 (C(3')), 122.9 (C(5)), 122.6 (C(6)), 118.4 (C(4)), 111.3 (C(7)), 31.1 (C(CH<sub>2</sub>)), 21.1 (C(CH<sub>3</sub>)). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 403.1223; найдено 403.1226.

(*E*)-*N*-(4''-Бромбензилиден)-2-((4'-нитробензил)тио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**19k**) был описан ранее [197].

(*E*)-5,6-Диметил-2-((4'-нитробензил)тио)-*N*-(3''-нитробензилиден)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**19l**). Желтые кристаллы, выход 0.11 г (46%); т.пл. 205-208 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (с, 1H, H(N=CH)), 8.62 (с, 1H, H(2'')), 8.31 – 8.25 (м, 1H, H(4'')), 8.22 – 8.17 (м, 1H, H(6'')), 8.15 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, H(3', 5')), 7.68 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, H(2', 6')), 7.66 – 7.61 (м, 1H, H(5'')), 7.46 (с, 1H, H(4)), 7.43 (с, 1H, H(7)), 4.64 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)), 2.40 (с, 3H, H(5-CH<sub>3</sub>)), 2.37 (с, 3H, H(6-CH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.8, 146.7, 145.5, 145.1, 141.9, 135.4, 133.0, 132.7, 132.3, 130.1 (2C), 130.0, 125.4, 123.8 (2C), 122.7, 122.6, 121.1, 119.9, 111.4, 34.7, 20.6, 20.2. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 462.1231; найдено 462.1232.

(*E*)-5,6-Диметил-2-((2'-нитробензил)тио)-*N*-(3''-нитробензилиден)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**19m**). Желтые кристаллы, выход 0.12 г (48%); т.пл. 228-230 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (с, 1H, H(N=CH)), 8.55 (дд, *J* = 2.0, 1.8 Гц, 1H, H(2'')), 8.28 (дд, *J* = 8.0, 2.0 Гц, 1H, H(4'')), 8.25 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, H(6'')), 8.03 (дд, *J* = 8.4, 1.2 Гц, 1H, H(3')), 7.91 (дд, *J* = 7.7, 1.5 Гц, 1H, H(6')), 7.64 (дд, *J* = 8.1, 7.5 Гц, 1H, H(5'')), 7.53 (ддд, *J* = 7.7, 7.5, 1.2 Гц, 1H, H(5')), 7.46 (с, 1H, H(4)), 7.40 (с, 1H, H(7)), 7.40 – 7.36 (м, 1H, H(4')), 4.93 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)), 2.39 (с, 3H, H(5-CH<sub>3</sub>)), 2.36 (с, 3H, H(6-CH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.98 (C(2)), 153.2 (C(N=CH)), 148.7 (C(3'')), 148.4 (C(2')), 145.5 (C(1')), 141.9 (C(3a)), 135.4 (C(1'')), 133.58 (C(5')), 132.9 (C(6')), 132.4 (C(6'')), 132.0 (C(7a)), 130.5 (C(5-CH<sub>3</sub>)), 130.0 (C(5'')), 129.9 (C(6-CH<sub>3</sub>)), 128.5 (C(4')), 125.3 (C(4'')), 125.1 (C(3')), 123.0 (C(2'')), 119.8 (C(4)), 111.3 (C(7)), 32.4 (C(CH<sub>2</sub>)), 20.5 (C(5-CH<sub>3</sub>)), 20.1 (C(6-CH<sub>3</sub>)). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 462.1231; найдено 462.1232.

(*E*)-5,6-Диметил-2-((4',5'-диметокси-2'-нитробензил)тио)-*N*-(3''-нитробензилиден)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**19n**). Желтые кристаллы, выход 0.12 г (45%); т.пл. 235-237 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (с, 1H, H(N=CH)), 8.53 (дд, *J* = 2.3, 1.9 Гц, 1H, H(2'')), 8.28 (ддд, *J* = 8.1, 2.3, 1.1 Гц, 1H, H(4'')), 8.25 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, H(6'')), 7.66 (с, 1H, H(3')), 7.64 (дд, *J* = 8.1, 7.6 Гц, 1H,

H(5''), 7.55 (с, 1H, H(6')), 7.40 (с, 1H, H(4)), 7.40 (с, 1H, H(7)), 4.91 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)), 3.93 (с, 3H, H(5'-OCH<sub>3</sub>)), 3.90 (с, 3H, H(4'-OCH<sub>3</sub>)), 2.39 (с, 3H, H(5-CH<sub>3</sub>)), 2.36 (с, 3H, H(6-CH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7, 153.1, 148.7, 148.3, 145.8, 141.9, 140.2, 135.4, 132.6, 132.4, 132.0, 130.6, 130.0, 129.1, 125.4, 123.1, 119.4, 114.7, 111.4, 108.3, 56.4, 56.3, 33.1, 20.5, 20.2. HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 522.1442; найдено 522.1441.

*(E)*-5,6-Диметил-*N*-(3''-нитробензилиден-2-((4'-цианобензил)тио))-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**19o**). Светло-желтые кристаллы, выход 0.10 г (44%); т.пл. 252-253 °С (этил ацетат). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (с, 1H, H(N=CH)), 8.62 (дд, *J* = 2.3, 1.1 Гц, 1H, H(2'')), 8.29 (ддд, *J* = 8.1, 2.3, 1.2 Гц, 1H, H(4'')), 8.19 (ддд, *J* = 7.8, 1.2, 1.1 Гц, 1H, H(6'')), 7.64 (дд, *J* = 8.1, 7.8 Гц, 1H, H(5'')), 7.62 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, H(2', 6')), 7.58 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, H(3', 5')), 7.45 (с, 1H, H(4)), 7.43 (с, 1H, H(7)), 4.60 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)), 2.40 (с, 3H, H(5-CH<sub>3</sub>)), 2.36 (с, 3H, H(6-CH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.9, 148.8, 145.5, 143.0, 142.0, 135.5, 132.8, 132.7, 132.3 (2C), 132.2, 130.4 (2C), 130.0, 129.9 (2C), 125.3, 122.7, 119.9, 118.7, 111.4, 35.0, 20.6, 20.2. HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 442.1332; найдено 442.1328.

*(E)*-*N*-(3''-Нитробензилиден)-2-((4'-(трифторметил)бензил)тио))-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**19p**). Светло-желтые кристаллы, выход 0.17 г (67%); т.пл. 195-200 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (с, 1H, H(N=CH)), 8.63 (дд, *J* = 2.0, 2.0 Гц, 1H, H(2'')), 8.31 (ддд, *J* = 8.1, 2.0, 1.4 Гц, 1H, H(4'')), 8.20 (м, 1H, H(6'')), 7.71 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, H(4)), 7.68 – 7.64 (м, 2H, H(7, 5'')), 7.63 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, H(2', 6')), 7.57 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, H(3', 5')), 7.31 (м, 1H, H(5)), 7.28 (м, 1H, H(6)), 4.65 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.1 (C(2)), 148.8 (C(3'')), 146.7 (C(N=CH)), 143.4 (C(3a)), 141.1 (C(1')), 135.2 (C(1'')), 132.7 (C(6'')), 131.9 (C(7a)), 130.0 (C(5'')), 129.8 (q, *J* = 30.6 Гц, 1C, (C(4')), 129.5 (2C, C(2', 6')), 125.57 (q, *J* = 3.7 Гц, 2C, (C(3', 5')), 125.56 (C(4'')), 124.0 (q, *J* = 272.4 Гц, 1C, C(CF<sub>3</sub>)), 123.8 (C(5)), 123.1 (C(6)), 122.7 (C(2'')), 119.5 (C(4)), 110.6 (C(7)), 35.1 (C(CH<sub>2</sub>)). HRMS (ESI) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub>S 479.0753; найдено 479.0760.

*(E)*-*N*-Бензилиден-2-((4'-(трифторметил)бензил)тио))-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин (**19q**). Белые кристаллы, выход 0.17 г (80%); т.пл. 173 -176 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H

ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (с, 1H, H(N=CH)), 7.84 (дд,  $J = 7.7, 2.0$  Гц, 2H, H(2'', 6'')), 7.70 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, H(4)), 7.64 (дд,  $J = 7.5, 1.3$  Гц, 1H, H(7)), 7.62 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H, H(2', 6')), 7.56 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H, H(3', 5')), 7.52 – 7.45 (м, 3H, H(3'', 4'', 5'')), 7.28 (ддд,  $J = 7.5, 7.3, 1.3$  Гц, 1H, H(5)), 7.26 – 7.24 (м, 1H, H(6)), 4.65 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)).  
<sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.3 (C(2)), 151.8 (C(N=CH)), 143.2 (C(3a)), 141.3 (C(1')), 133.2 (C(1'')), 132.1 (C(7a)), 131.9 (C(4'')), 129.8 (q,  $J = 32.5$ , 1C, (C(4')), 129.6 (2C, C(2',6')), 128.6 (2C, C(3'',5'')), 128.0 (2C, C(2'', 6'')), 125.6 (q,  $J = 3.8$ , 2C, (2C, C(3',5')), 124.0 (q,  $J = 271.8$ , 1C, C(CF<sub>3</sub>)), 123.2 (C(5)), 122.8 (C(6)), 119.3 (C(4)), 110.3 (C(7)), 35.1 (C(CH<sub>2</sub>)). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S 412.1090; найдено 412.1082.

### Общая методика синтеза соединений 20a-d

*N*-Бензилиден-2-(бензилтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амин **19** (0.2 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и кипятили с обратным холодильником 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (30 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, высушивали на воздухе и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

2-((4'-Нитробензил)тио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол (**20a**). Бежевые кристаллы, выход 0.03 г 43%; т.пл. 195 – 197 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.07 (уш.с, 1H, H(NH)), 8.10 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, H(3', 5')), 7.73 – 7.64 (м, 1H, H(4)), 7.55 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, H(2', 6')), 7.34 – 7.27 (м, 1H, H(7)), 7.23 – 7.15 (м, 2H, H(5, 6)), 4.60 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.2, 147.3, 143.8, 134.5, 133.9, 129.8 (2C), 123.8 (2C), 122.9, 122.4, 118.5, 110.0, 36.1. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 286.0645; найдено 286.0638.

2-((2'-Нитробензил)тио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол (**20b**). Бежевые кристаллы, выход 0.03 г (58%); т.пл. 135 -138 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.33 (уш.с, 1H, H(NH)), 8.00 (дд,  $J = 8.2, 1.6$  Гц, 1H, H(3')), 7.68 (м, 2H, H(4, 6')), 7.47 - 7.45 (м, 1H, H(4')), 7.39 - 7.34 (м, 1H, H(5')), 7.32 - 7.26 (м, 1H, H(7)), 7.22 – 7.15 (м, 2H, H(5, 6)), 4.86 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.1 (C(2)), 147.9 (C(2')), 143.8 (C(3a)), 134.7 (C(7a)), 133.7 (C(1')), 133.6 (C(4')), 132.6 (C(6')), 128.7 (C(5')), 125.2 (C(3')), 122.7 (C(5)), 122.2 (C(6)), 118.4 (C(4)), 110.0 (C(7)), 34.2

(C(CH<sub>2</sub>)). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 286.0645; найдено 286.0644.

*2-((4',5'-Диметокси-2'-нитробензил)тио)-1H-бензо[d]имидазол (20c).*

Бежевые кристаллы, выход 0.04 г (65%); т.пл. 175-178 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (уш.с, 1H, H(NH)), 7.65 (д, *J* = 9.6 Гц, 2H, H(4, 3')), 7.29 (д, *J* = 9.2 Гц, 2H, H(7, 6')), 7.23 – 7.15 (м, 2H, H(5, 6)), 4.87 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)), 3.89 (с, 3H, H(5'-OCH<sub>3</sub>)), 3.78 (с, 3H, H(4'-OCH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.1 (C(5')), 149.5 (C(2)), 148.3 (C(4')), 143.8 (C(3a)), 139.9 (C(2')), 134.6 (C(7a)), 128.9 (C(1')), 122.7 (C(5)), 122.3 (C(6)), 118.0 (C(4)), 114.4 (C(6')), 109.9 (C(7)), 108.4 (C(3')), 56.3 (2C, C(4', 5'- OCH<sub>3</sub>)), 34.7 (C(CH<sub>2</sub>)). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 346.0856; найдено 346.0851.

*2-((4'-Цианобензил)тио)-1H-бензо[d]имидазол (20d).* Белые кристаллы, выход 0.03 г (64%); т.пл. 186 - 188 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (уш.с, 1H, H(NH)), 7.74 – 7.59 (м, 1H, H(4)), 7.54 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, H(3', 5')), 7.49 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, H(2', 6')), 7.38 – 7.26 (м, 1H, H(7)), 7.24 – 7.18 (м, 2H, H(5, 6)), 4.57 (с, 2H, H(CH<sub>2</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.4, 143.5, 142.9, 137.1, 134.7, 132.4 (2C), 129.6 (2C), 122.7, 118.5, 114.5, 111.5, 110.1, 36.4. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>S 266.0746; найдено 266.0743.

### Общая методика синтеза соединений 21a-q

Соответствующий (*E*)-*N*-бензилиден-2-бензилтио-1H-бензо[d]имидазол-1-амин **19** (0.2 ммоль) растворяли в 16 мл ДМФА и добавляли раствор 0.2 ммоль КОН в 2 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 10-15 мин до тех пор, пока цвет раствора не переставал меняться, затем разбавляли водой (30 мл) и нейтрализовывали разбавленной уксусной кислотой. Образовавшийся осадок отфильтровывали, высушивали на воздухе и перекристаллизовали.

*2-(4'-Нитрофенил)-3-(3''-нитрофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (21a).* Бежевые кристаллы, выход 0.05 г (58%); т.пл. 215-220°С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.33 – 8.31 (м, 1H, H(2'')), 8.08 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, H(3',5')), 8.06 – 8.04 (м, 1H, H(6'')), 7.75 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, H(4'')), 7.72 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, H(2',6')), 7.54 (дд, *J* = 8.1, 8.1 Гц, 1H, H(5'')), 7.52

– 7.47 (м, 1H, H(9)), 7.44 (д,  $J = 10.3$  Гц, 1H, N(4)H), 7.41 – 7.36 (м, 1H, H(6)), 7.20 – 7.13 (м, 2H, H(7,8)), 5.41 (д,  $J = 9.5$  Гц, 1H, H(2)), 5.21 (дд,  $J = 10.3$  Гц,  $J = 9.5$  Гц, 1H, H(3)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  148.4 (C(3'')), 147.0 (C(4')), 145.1 (C(1')), 143.0 (C(9a)), 140.6 (C(10a)), 139.7 (C(1'')), 135.0 (C(5a)), 135.0 (C(4'')), 130.9 (2C, C(2',6')), 130.6 (C(5'')), 124.3 (2C, C(3',5')), 123.7 (C(6'')), 123.1 (C(2'')), 122.5 (C(8)), 121.9 (C(7)), 118.2 (C(9)), 109.3 (C(6)), 62.8 (C(3)), 47.8 (C(2)). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  434.0918; найдено 434.0926.

*2-(2'-Нитрофенил)-3-(3''-нитрофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (21b)*. Светло-желтые кристаллы, выход 0.06 г (70%); т.пл. 251-254 °С ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 – 8.29 (м, 1H, H(2'')), 8.11 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, H(4'')), 8.05 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, H(3')), 7.84 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, H(6')), 7.73 – 7.68 (м, 2H, H(6, 9)), 7.64 – 7.61 (м, 1H, H(5'')), 7.56 (дд,  $J = 8.0, 7.6$  Гц, 1H, H(5')), 7.53 – 7.49 (м, 1H, H(6'')), 7.46 (дд,  $J = 8.3, 8.0$  Гц 1H, H(4')), 7.29 – 7.26 (м, 2H, H(7, 8)), 5.89 (д,  $J = 5.0$  Гц, 1H, N(4)H), 5.31 (д,  $J = 5.6$  Гц, 1H, H(2)), 5.00 (дд,  $J = 5.6, 5.0$  Гц, 1H, H(3)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.1, 147.8, 140.2, 139.9, 137.3, 134.0, 133.9, 133.3, 131.8, 130.5, 129.6, 129.5, 125.2, 122.9, 122.6, 122.0, 121.6, 118.2, 107.9, 60.6, 42.1.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.29 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 8.14-8.04 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.78-7.69 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.61-7.38 (м, 5H, N(4),  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.24-7.16 (м, 2H), 5.75 (д,  $J = 9.2$  Гц, 1H, H(2)), 5.31 (дд,  $J = 9.6, 9.2$  Гц, 1H, H(3)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  149.9, 148.2, 143.0, 140.6, 139.5, 135.1, 134.6, 134.2, 131.7, 131.1, 130.8, 130.3, 124.6, 123.8, 122.6, 122.5, 122.1, 118.2, 109.3, 62.5, 42.6. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  434.0918; найдено 434.0908.

*2-(4',5'-Диметокси-2'-нитрофенил)-3-(3''-нитрофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (21c)*. Светло-бежевые кристаллы, выход 0.04 г (41%); т.пл. 243-245 °С ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.32 (дд,  $J = 2.0, 2.3$  Гц, 1H, H(2'')), 8.10 (ддд,  $J = 8.3, 2.3, 1.0$  Гц, 1H, H(4'')), 7.72 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, H(6'')), 7.57 (дд,  $J = 8.3, 7.6$  Гц, 1H, H(5'')), 7.54 – 7.51 (м, 1H, H(9)), 7.48 (с, 1H, H(6')), 7.44 (д,  $J = 10.2$  Гц, 1H, N(4)H), 7.42 – 7.36 (м, 1H, H(6)), 7.28 (с, 1H, H(3')), 7.21 – 7.14 (м, 2H, H(7, 8)), 5.91 (д,  $J = 9.7$  Гц, 1H, H(2)), 5.42 (дд,  $J = 10.2, 9.7$

Гц, 1H, H(3)), 3.89 (с, 3H, H(5'-OCH<sub>3</sub>)), 3.74 (с, 3H, H(4'-OCH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 152.8 (C(5')), 148.2 (C(3'')), 147.7 (C(4')), 143.1 (C(9a)), 142.1 (C(10a)), 140.2 (C(2')), 139.2 (C(1'')), 134.7 (C(5a)), 134.1 (C(6'')), 130.3 (C(5'')), 124.3 (C(1')), 123.1 (C(4'')), 122.1 (C(2'')), 121.9 (C(8)), 121.4 (C(7)), 117.6 (C(9)), 112.2 (C(6')), 108.6 (C(6)), 107.4 (C(3')), 62.1 (C(3)), 56.6 (C(5'-OCH<sub>3</sub>)), 56.0 (C(4'-OCH<sub>3</sub>)), 42.53 (C(2)). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 494.1129; найдено 494.1119.

*3-(3''-Нитрофенил)-2-(4'-цианофенил)-3,4-дигидро-2H-*

*бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазин (21d)*. Белые кристаллы, выход 0.04 г (48%); т.пл. 157-180 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (дд, *J* = 2.0, 2.0 Гц, 1H, H(2'')), 8.16 – 8.13 (м, 1H, H(4'')), 7.64 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H(9)), 7.60 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, H(3', 5')), 7.51-7.49 (м, 1H, H(6'')), 7.46 (м, 1H, H(5'')), 7.44 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, H(2', 6')), 7.35 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, H(6)), 7.28-7.24 (м, 1H, H(8)), 7.24-7.21 (м, 1H, H(7)), 5.18 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H, N(4)H), 4.95 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, H(2)), 4.70 (дд, *J* = 8.6, 8.0 Гц, 1H, H(3)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.1 (C(3'')), 141.7 (C(10a)), 141.79 (C(1')), 139.9 (C(9a)), 137.3 (C(1'')), 133.8 (C(5a)), 132.7 (C(5'')), 132.5 (2C, C(3',5')), 129.7 (C(5'')), 128.6 (2C, C(2',6')), 123.3 (C(4'')), 122.5 (C(8)), 122.0 (C(7)), 121.2 (C(2'')), 118.2 (C(9)), 117.1 (C(CN)), 112.7 (C(4')), 108.0 (C(6)), 63.6 (C(3)), 48.6 (C(2)). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 414.1019; найдено 414.1013.

*2-(4'-Нитрофенил)-3-фенил-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-*

**b*][1,3,4]тиадиазин (21e)*. Бежевые кристаллы, выход 0.042 г (54%); т.пл. 234-236 °С (EtOH). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.05 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H, H(3', 5')), 7.67 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H, H(2', 6')), 7.51 – 7.46 (м, 1H, H(9)), 7.38 – 7.35 (м, 1H, H(6)), 7.35-7.32 (м, 2H, H(2'', 6'')), 7.25 – 7.17 (м, 4H, H(3'', 4'', 5''), N(4)H), 7.17 – 7.13 (м, 2H, H(7, 8)), 5.31 (д, *J* = 10.5 Гц, 1H, H(2)), 4.91 (дд, *J* = 10.5, 9.5 Гц, 1H, H(3)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 146.95 (C(4')), 145.01 (C(1')), 142.79 (C(9a)), 140.04 (C(10a)), 136.91 (C(1'')), 134.55 (C(5a)), 130.34 (2C, C(2',6')), 128.48 (2C, C(3'',5'')), 128.09 (C(4'')), 127.74 (2C, C(2'', 6'')), 123.49 (2C, C(3',5')), 121.81 (C(8)), 121.25 (C(7)),

117.51 (C(9)), 108.78 (C(6)), 63.21 (C(3)), 47.58 (C(2)). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{21}H_{17}N_4O_2S$  389.1067; найдено 389.1079.

*2-(2'-Нитрофенил)-3-фенил-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (2If)*. Светло-оранжевые кристаллы, выход 0.052 г (67%); т.пл. 235-237 °С (EtOH).  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $CH_{arom}$ ), 7.70 – 7.63 (м, 2H,  $CH_{arom}$ ), 7.49 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H,  $CH_{arom}$ ), 7.43-7.38 (м, 1H,  $CH_{arom}$ ), 7.35 (д,  $J = 10.2$  Гц, 1H, N(4)H), 7.26 – 7.21 (м, 2H,  $CH_{arom}$ ), 7.21 – 7.11 (м, 6H,  $CH_{arom}$ ), 5.65 (д,  $J = 9.6$  Гц, 1H H(2)), 4.97 (дд,  $J = 10.2, 9.6$  Гц, 1H, H(3)).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  149.4, 142.8, 140.1, 136.8, 134.6, 133.4, 131.2, 131.1, 129.4, 128.5 (2C), 128.1, 127.2 (2C), 123.8, 121.8, 121.3, 117.5, 108.6, 63.0, 42.4. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{21}H_{17}N_4O_2S$  389.1067; найдено 389.1068.

*2-(4',5'-Диметокси-2'-нитрофенил)-3-фенил-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (2Ig)*. Светло-оранжевые кристаллы, выход 0.04 г (44%); т.пл. 215-217 °С (CH<sub>3</sub>CN).  $^1H$  ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.62 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, H(9)), 7.42 – 7.40 (м, 2H, H(6, 6')), 7.29 – 7.25 (м, 3H, H(3'', 4'', 5'')), 7.23 – 7.19 (м, 4H, H(7, 8, 2'', 6'')), 7.13 (с, 1H, H(3')), 6.14 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, N(4)H), 5.08 (д,  $J = 8.9$  Гц, 1H, H(2)), 4.65 (дд,  $J = 8.9, 7.5$  Гц, 1H, H(3)), 3.88 (с, 3H, H(5'-OCH<sub>3</sub>)), 3.80 (с, 3H, H(4'-OCH<sub>3</sub>)).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.6 (C(5')), 148.7 (C(4')), 142.7 (C(10a)), 141.5 (C(9a)), 140.7 (C(2')), 135.8 (C(1'')), 134.55 (C(5a)), 129.2 (C(4'')), 128.8 (2C, C(3'',5'')), 127.4 (C(1')), 126.7 (2C, C(2'', 6'')), 122.7 (C(8)), 122.1 (C(7)), 118.5 (C(9)), 111.5 (C(6')), 108.6 (C(3')), 108.3 (C(6)), 64.4 (C(3)), 56.6 (C(5'-OCH<sub>3</sub>)), 56.4 (C(4'-OCH<sub>3</sub>)), 43.8 (C(2)). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{23}H_{21}N_4O_4S$  449.1278; найдено 449.1291.

*3-Фенил-2-(4'-цианофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (2Ih)*. Светло-бежевые кристаллы, выход 0.04 г (54%); т.пл. 215-217 °С (CH<sub>3</sub>CN).  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.67 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, H(3', 5')), 7.58 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, H(2', 6')), 7.49-7.46 (м, 1H,  $CH_{arom}$ ), 7.38-7.33 (м, 1H,  $CH_{arom}$ ), 7.32 (м, 2H, N(4)H,  $CH_{arom}$ ), 7.25 – 7.16 (м, 4H,  $CH_{arom}$ ), 7.16 – 7.11 (м, 2H,  $CH_{arom}$ ), 5.22 (д,  $J = 10.3$  Гц, 1H, H(2)), 4.89 (дд,  $J = 10.3, 10.2$  Гц, 1H, H(3)).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  142.9, 141.2, 140.0, 136.9, 134.5, 132.3 (2C), 129.9 (2C)),

128.9, 128.4 (2C), 128.2, 127.75(2C), 121.7, 121.2, 118.2, 117.4, 108.7, 63.1, 47.8. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{22}H_{17}N_4S$  369.1168; найдено 369.1171.

*3-(3'',4''-Диметоксифенил)-2-(2'-нитрофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (21i)*. Белые кристаллы, выход 0.03 г (35%); т.пл. 248-250 °С (MeOH).  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (дд,  $J = 7.9$ , 1.1 Гц, 1H,  $CH_{arom}$ ), 7.69 – 7.64 (м, 2H,  $CH_{arom}$ ), 7.50 – 7.47 (м, 1H,  $CH_{arom}$ ), 7.44 – 7.39 (м, 1H,  $CH_{arom}$ ), 7.36 – 7.33 (м, 1H,  $CH_{arom}$ ), 7.18 – 7.12 (м, 2H,  $CH_{arom}$ ), 7.10 (д,  $J = 11.05$  Гц, 1H, N(4)H), 6.92 (с, 1H, H(2'')), 6.73 (м, 2H,  $CH_{arom}$ ), 5.61 (д,  $J = 9.4$  Гц, 1H, H(2)), 4.85 (дд,  $J = 11.0$ , 9.4 Гц, 1H, H(3)), 3.63 (с, 3H, H(OCH<sub>3</sub>)), 3.59 (с, 3H, H(OCH<sub>3</sub>)).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  150.2, 149.1, 148.9, 143.3, 140.7, 135.2, 133.9, 131.7, 131.6, 129.9, 129.5, 124.4, 122.4, 121.8, 120.7, 118.1, 112.2, 111.1, 109.2, 63.5, 55.9, 55.7, 42.7. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{23}H_{21}N_4O_4S$  449.1278; найдено 449.1282.

*2-(2'-Нитрофенил)-3-(пара-толил)-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (21j)*. Бежевые кристаллы, выход 0.03г (37%); т.пл. 208-210 °С (EtOH).  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.03 (дд,  $J = 8.0$ , 1.2 Гц, 1H, H(3')), 7.71 (дд,  $J = 8.5$ , 1.4 Гц, 1H, H(6')), 7.68 (дд,  $J = 8.0$ , 7.7 Гц, 1H, H(4')), 7.52 – 7.49 (м, 1H, H(6)), 7.44 (дд,  $J = 8.5$ , 7.7 Гц, 1H, H(5')), 7.38 – 7.33 (м, 1H, H(9)), 7.18 – 7.15 (м, 3H, N(4)H, H(7, 8)), 7.15 – 7.12 (м, 2H, H(2'', 6'')), 7.02 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H, H(3'', 5'')), 5.65 (д,  $J = 9.8$  Гц, 1H, H(2)), 4.95 (дд,  $J = 10.5$ , 9.8 Гц, 1H, H(3)), 2.19 (с, 3H, H(CH<sub>3</sub>)).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  149.4 (C(2')), 142.8 (C(4'')), 140.1 (C(10a)), 137.3 (C(9a)), 134.6 (C(1'')), 133.9 (C(1')), 133.4 (C(5')), 131.2 (C(5a)), 131.1 (C(6')), 129.4 (C(4')), 129.0 (2C, C(3'',5'')), 127.1 (2C, C(2'', 6'')), 123.8 (C(3')), 121.8 (C(8)), 121.2 (C(7)), 117.5 (C(9)), 108.6 (C(6)), 62.7 (C(3)), 42.3 (C(2)), 20.5 (C(CH<sub>3</sub>)). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{22}H_{19}N_4O_2S$  403.1223; найдено 403.1227.

*3-(4''-Бромфенил)-2-(4'-нитрофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (21k)*. Белые кристаллы, выход 0.04 г (43%); т.пл. 243-245 °С (CH<sub>3</sub>CN).  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, H(3', 5')), 7.71 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, H(2', 6')), 7.54 – 7.50 (м, 1H, H(9)), 7.48 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, H(2'', 6'')), 7.41 – 7.36 (м, 1H, H(6)), 7.33 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, H(3'', 5'')), 7.27 (д,  $J = 10.6$  Гц, 1H,

N(4)H), 7.20 – 7.14 (м, 2H, H(8, 7)), 5.33 (д,  $J = 9.6$  Гц, 1H, H(2)), 5.00 (дд,  $J = 10.6, 9.6$  Гц, 1H, H(3)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  147.6 (C(4')), 145.3 (C(1')), 143.2 (C(9a)), 140.5 (C(10a)), 136.9 (C(1'')), 135.0 (C(5a)), 132.9 (C(4'')), 132.0 (2C, C(2'', 6'')), 130.9 (2C, C(2',6')), 130.5 (2C, C(3'',5'')), 124.2 (2C, C(3',5')), 122.4 (C(8)), 121.9 (C(7)), 118.1 (C(9)), 109.3 (C(6)), 63.0 (C(3)), 47.9 (C(2)). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$  467.0172; найдено 467.0178.

*7,8-Диметил-3-(3''-нитрофенил)-2-(4'-нитрофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (21l)*. Светло-бежевые кристаллы, выход 0.03 г (32%); т.пл. 185-190 °С (EtOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (дд,  $J = 2.0, 2.0$  Гц, 1H, H(2'')), 8.10 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H, H(3', 5')), 8.09 – 8.07 (м, 1H, H(4'')), 7.77 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, H(6'')), 7.73 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H, H(2', 6')), 7.56 (дд,  $J = 8.3, 8.1$  Гц, 1H, H(5'')), 7.37 (д,  $J = 10.3$  Гц, 1H, N(4)H), 7.29 (с, 1H, H(9)), 7.19 (с, 1H, H(6)), 5.40 (д,  $J = 9.8$  Гц, 1H, H(2)), 5.18 (дд,  $J = 10.3, 9.8$  Гц, 1H, H(3)), 2.29 (два с, оба для 3H, H(7,8 - CH<sub>3</sub>)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  148.4 (C(3'')), 147.6 (C(4')), 145.1 (C(1')), 141.6 (C(9a)), 139.8 (C(1'')), 139.1 (C(10a)), 134.9 (C(6'')), 133.5 (C(5a)), 130.9 (2C, C(2',6')), 130.6 (2C, C(7,8)), 130.6 (C(5'')), 124.2 (2C, C(3',5')), 123.6 (C(4'')), 123.0 (C(2'')), 118.4 (C(9)), 109.5 (C(6)), 62.9 (C(3)), 47.8 (C(2)), 20.32 (C(8-CH<sub>3</sub>)), 20.30 (C(7-CH<sub>3</sub>)). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  462.1231; найдено 462.1231.

*7,8-Диметил-2-(2'-нитрофенил)-3-(3''-нитрофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (21m)*. Светло-желтые кристаллы, выход 0.04 г (43%); т.пл. 245-247 °С (CH<sub>3</sub>CN).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.27 (дд,  $J = 2.3, 1.7$  Гц, 1H, H(2'')), 8.09 (ддд,  $J = 8.1, 2.3, 1.0$  Гц, 1H, H(4'')), 8.05 (дд,  $J = 8.3, 1.2$  Гц, 1H, H(3')), 7.73 – 7.68 (м, 3H, H(5', 6', 6'')), 7.55 (дд,  $J = 8.1, 7.9$  Гц, 1H, H(5'')), 7.46 (ддд,  $J = 8.3, 7.6, 1.5$  Гц, 1H, H(4')), 7.34 (д,  $J = 10.5$  Гц, 1H, N(4)H), 7.30 (с, 1H, H(9)), 7.18 (с, 1H, H(6)), 5.70 (д,  $J = 9.6$  Гц, 1H, H(2)), 5.23 (дд,  $J = 10.5, 9.6$  Гц, 1H, H(3)), 2.29 (два с, оба для 3H, H(7,8-CH<sub>3</sub>)).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  149.9 (C(2')), 148.3 (C(3'')), 145.6 (C(1')), 141.5 (C(10a)), 139.6 (C(1'')), 139.2 (C(9a)), 134.5 (C(6'')), 134.1 (C(4')), 133.6 (C(5a)), 131.7 (C(5')), 131.1 (C(6')), 130.7 (C(5'')), 130.2 (C(8)), 126.3 (C(7)), 124.4 (C(3')), 123.6 (C(4'')), 122.6 (C(2'')), 118.4 (C(9)),

109.4 (C(6)), 62.8 (C(3)), 42.7 (C(2)), 20.3 (C(8-CH<sub>3</sub>)), 20.0 (C(7-CH<sub>3</sub>)). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 462.1231; найдено 462.1230.

*7,8-Диметил-2-(4',5'-диметокси-2'-нитрофенил)-3-(3''-нитрофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (21n)*. Светло-бежевые кристаллы, выход 0.06 г (57%); т.пл. 215-220 °С (CH<sub>3</sub>CN). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.31 (дд,  $J = 2.4, 2.1$  Гц, 1H, H(2'')), 8.09 (ддд,  $J = 8.3, 2.4, 1.0$  Гц, 1H, H(4'')), 7.72 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, H(6'')), 7.56 (дд,  $J = 8.3, 7.8$  Гц, 1H, H(5'')), 7.47 (с, 1H, H(6')), 7.35 (д,  $J = 10.5$  Гц, 1H, N(4)H), 7.29 (с, 1H, H(9)), 7.27 (с, 1H, H(3')), 7.18 (с, 1H, H(6)), 5.87 (д,  $J = 9.6$  Гц, 1H, H(2)), 5.38 (дд,  $J = 10.5, 9.6$  Гц, 1H, H(3)), 3.88 (с, 3H, H(5'-OCH<sub>3</sub>)), 3.74 (с, 3H, H(4'-OCH<sub>3</sub>)), 2.29 (с, 3H, H(8-CH<sub>3</sub>)), 2.28 (с, 3H, H(7-CH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 153.3, 148.7, 148.3, 143.7, 142.4, 142.1, 139.9, 139.2, 134.6, 133.7, 130.7, 130.6, 124.9, 123.6, 122.7, 118.3, 112.7, 109.4, 107.9, 62.7, 57.1, 56.5, 42.9, 20.3, 20.2. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 522.1442; найдено 522.1435.

*7,8-Диметил-3-(3''-нитрофенил)-2-(4'-цианофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин (21o)*. Светло-желтые кристаллы, выход 0.03 г (34%); т.пл. 200-202 °С (Колоночная хроматография: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.32 (дд,  $J = 2.0$  Гц, 1H, H(2'')), 8.09 (ддд,  $J = 8.2, 2.3, 1.0$  Гц, 1H, H(4'')), 7.77 – 7.74 (м, 1H, H(6'')), 7.73 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, H(3', 5')), 7.64 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, H(2', 6')), 7.56 (дд,  $J = 8.2, 8.0$  Гц, 1H, H(5'')), 7.35 (д,  $J = 10.3$  Гц, 1H, N(4)H), 7.29 (с, 1H, H(9)), 7.18 (с, 1H, H(6)), 5.31 (д,  $J = 9.6$  Гц, 1H, H(2)), 5.15 (дд,  $J = 10.3, 9.6$  Гц, 1H, H(3)), 2.29 (с, 3H, H(CH<sub>3</sub>)), 2.28 (с, 3H, H(CH<sub>3</sub>)). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 148.3, 143.1, 141.7, 139.8, 139.1, 134.9, 133.5, 133.1 (2C), 130.6, 130.5, 130.5, 130.5 (2C), 123.6, 123.0, 118.7, 118.3, 111.5, 109.5, 62.8, 48.1, 20.3, 20.2. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 442.1332; найдено 442.1324.

## Общая методика синтеза соединений 22

Исходные 1-амино-1*H*-имидазол-2-тиол гидрохлорид и 1-амино-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиол были получены согласно описанной ранее методике [120,237].

Раствор 0.015 моль 1-амино-1*H*-имидазол-2-тиол гидрохлорида или 1-амино-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиола и 0.015 моль 2,6-ди-*трет*-бутил-*пара*-хинона в EtOH кипятили 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой (30 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент: CHCl<sub>3</sub>) и перекристаллизовывали из метанола.

2,6-Ди-*трет*-бутил-4-((2-тиоксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)имино)циклогекса-2,5-диен-1-он (**22a**). Темно-красные кристаллы, выход 44 %, т.пл. 193-195 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (д, 1H, *J* = 2.6 Гц), 6.85-6.93 (м, 3H), 1.34 (с, 9H), 1.28 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.8, 162.3, 154.8, 154.3, 131.4, 120.2, 117.9, 36.1, 35.8, 29.43 (3C), 29.4 (3C). MS, *m/z*, (%): 317 (15.0) [M]<sup>+</sup>, 302 (10), 260 (20), 218 (10), 202 (5), 188 (5), 100 (15), 77 (8), 57 (48), 41 (100). HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>NaOS: 340.1454; найдено: 340.1455.

2,6-Ди-*трет*-бутил-4-((2-тиоксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)имино)циклогекса-2,5-диен-1-он (**22b**). Темно-красные кристаллы, выход 55%, т.пл. 205-207 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,) δ 7.22-7.37 (м, 4H), 7.16 (д, 1H, *J* = 7.7 Гц), 6.87 (д, 1H, *J* = 2.4 Гц), 1.39 (с, 9H), 1.24 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>,) δ 187.0, 164.6, 154.5, 153.4, 132.4, 131.1, 130.2, 129.6, 124.6, 123.4, 121.7, 110.3, 110.2, 35.9, 35.8, 29.5 (3C), 29.4 (3C). MS, *m/z*, (%): 367 (5.0) [M]<sup>+</sup>, 350 (4), 310 (10), 218 (4), 150 (15), 134 (10), 122 (15), 108 (10), 91 (15), 77 (15), 57 (50), 41 (100). HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaOS: 390.1611; найдено: 390.1609.

### Общая методика синтеза соединений 23

К раствору NaOH (3 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли раствор хинонимина **22** (3 ммоль) в метаноле (10 мл). Затем добавляли 3 ммоль фенацилбромида (или фенацилхлорида для **23f**). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 40-50 °С, затем добавляли 50 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывали. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент: CHCl<sub>3</sub>).

4-[(2-[[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]тио}-1*H*-имидазол-1-ил)имино]-2,6-ди-*трет*-бутилциклогекса-2,5-диен-1-он (**23a**). Красные кристаллы, выход 57%, т.пл.

135-137 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц), 7.76 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц), 7.70 (д, 1H,  $J = 1.7$  Гц), 7.08-7.13 (м, 2H), 7.01 (д, 1H,  $J = 2.6$  Гц), 4.75 (с, 2H), 1.28 (с, 9H), 1.25 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  193.3, 187.2, 155.9, 154.4, 153.0, 142.5, 140.9, 134.9, 132.3 (2C), 130.8 (2C), 129.6, 128.2, 121.3, 120.7, 40.1, 36.2, 35.6, 29.5 (3C), 29.3 (3C). HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{NaO}_2\text{S}$ : 536.0978; найдено: 536.0979.

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[(2-{[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил]тио}-1H-имидазол-1-ил)имино]циклогекса-2,5-диен-1-он (23b)*. Красные кристаллы, выход 67%, т.пл. 146-148 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.71 (д, 1H,  $J = 1.5$  Гц), 8.36 (д, 2H,  $J = 8.9$  Гц), 8.25 (д, 2H,  $J = 8.9$  Гц), 7.12 (д, 1H,  $J = 2.6$  Гц), 7.09 (д, 1H,  $J = 1.5$  Гц), 7.02 (д, 1H,  $J = 2.6$  Гц), 4.83 (с, 2H), 1.28 (с, 9H), 1.25 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  193.4, 187.1, 155.8, 154.5, 153.0, 150.5, 142.5, 140.7, 132.2, 130.3 (2C), 129.7, 124.3 (2C), 121.4, 120.7, 40.1, 36.2, 35.6, 29.5 (3C), 29.3 (3C). HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{NaO}_4\text{S}$ : 503.1723; найдено: 503.1722.

*4-[(2-{[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]тио}-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)имино]-2,6-ди-трет-бутилциклогекса-2,5-диен-1-он (23c)*. Красные кристаллы, выход 61%, т.пл. 153-155 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц), 7.81 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц), 7.53-7.56 (м, 1H), 7.22-7.27 (м, 4H), 6.90 (д, 1H,  $J = 2.6$  Гц), 5.08 (с, 2H), 1.34 (с, 9H), 1.15 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  193.0, 187.1, 159.4, 153.9, 153.6, 152.1, 142.2, 134.9, 134.4, 132.4 (2C), 131.6, 130.9 (2C), 128.4, 123.7, 123.2, 121.5, 118.7, 110.3, 40.4, 36.1, 35.8, 29.5 (3C), 29.3 (3C). HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{NaO}_2\text{S}$ : 586.1134; найдено: 586.1118.

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[(2-{[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил]тио}-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)имино]циклогекса-2,5-диен-1-он (23d)*. Красные кристаллы, выход 64%, т.пл. 180-182 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.40 (д, 2H,  $J = 8.9$  Гц), 8.32 (д, 2H,  $J = 8.9$  Гц), 7.51-7.55 (м, 1H), 7.22-7.29 (м, 4H), 6.90 (д, 1H,  $J = 2.6$  Гц), 5.15 (с, 2H), 1.34 (с, 9H), 1.15 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  193.2, 187.1, 159.4, 154.0, 153.6, 152.0, 150.6, 142.3, 140.7, 134.5, 131.6, 130.3 (2C), 124.4 (2C), 123.7, 123.2, 121.5, 118.8, 110.4, 40.5, 36.1, 35.8, 29.6 (3C), 29.3 (3C). HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{NaO}_4\text{S}$ : 553.1880; найдено: 553.1878.

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[(2-{[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]тио}-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)имино]циклогекса-2,5-диен-1-он (23e)*. Красные кристаллы, выход 81%, т.пл. 122-124 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.11 (д, 2H, *J* = 8.6 Гц), 7.67 (д, 2H, *J* = 8.6 Гц), 7.53-7.56 (м, 1H), 7.22-7.29 (м, 4H), 6.90 (д, 1H, *J* = 2.6 Гц), 5.09 (с, 2H), 1.34 (с, 9H), 1.15 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 192.8, 187.1, 159.4, 153.9, 153.6, 152.1, 142.3, 139.2, 134.7, 134.4, 131.6, 130.8 (2C), 129.5 (2C), 123.7, 123.2, 121.5, 118.8, 110.3, 40.4, 36.1, 35.8, 29.6 (3C), 29.3 (3C). HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>S: 542.1639; найдено: 542.1635.

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[(2-{[2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил]тио}-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)имино]циклогекса-2,5-диен-1-ое (23f)*. Красные кристаллы, выход 70%, т.пл. 173-175 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.15-8.21 (м, 2H), 7.53-7.57 (м, 1H), 7.40-7.45 (м, 2H), 7.22-7.29 (м, 4H), 6.90 (д, 1H, *J* = 2.6 Гц), 5.10 (с, 2H), 1.34 (с, 9H), 1.15 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 192.2, 187.1, 165.8 (д, 1C, *J* = 252.4 Гц), 159.4, 153.9, 153.6, 152.2, 142.2, 134.4, 132.7 (д, 1C, *J* = 2.9 Гц), 132.0 (д, 2C, *J* = 9.6 Гц), 131.6, 123.7, 123.2, 121.5, 118.7, 116.4 (д, 2C, *J* = 22.0 Гц), 110.4, 40.1, 36.1, 35.8, 29.6 (3C), 29.3 (3C). HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>S: 526.1935; найдено: 526.1936.

### Общая методика синтеза соединений 25

Соединение **23** (1 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), затем по каплям добавляли раствор КОН (1 ммоль) в 3 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 50-60 °С, затем разбавляли водой (30 мл) и нейтрализовали разбавленной АсОН. Образовавшийся осадок отфильтровывали. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

*(Z)-2-((3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)имино)-3-(4-бромфенил)-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ол (25a)*. Светло-розовые кристаллы, выход 45%, т.пл. 190 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (уш.с, 1H, HO-3), 7.64 (д, 2H, *J* = 8.5 Гц, H-3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4)), 7.33 (д, 1H, *J* = 1.4 Гц, H-5), 7.26 (д, 2H, *J* = 8.5 Гц, H-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4)), 7.22 (уш.с, 1H, HO-4'), 7.11 (д, 1H, *J* = 1.4 Гц, H-6), 6.77 (с, 2H, H-2',6'), 1.37 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 164.2 (C-2), 153.1 (C-4'), 141.2 (C-7a), 141.1 (2C, C-3',5'), 141.0 (C-1'), 140.2 (C-1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4)), 133.6 (C-6),

132.0 (2C, C3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4)), 128.3 (2C, C-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-4)), 122.9 (C-4 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4)), 117.2 (2C, C-2',6'), 117.1 (C-5), 90.8 (C-3), 35.2 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (6C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI):  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>S: 536.0978; найдено: 536.0978.

(*Z*)-2-((3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)имино)-3-(4-нитрофенил)-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ол (**25b**). Бесцветные кристаллы, выход 44%, т.пл. 192 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.89 (уш.с, 1H, HO-3), 8.30 (д, 2H,  $J = 8.9$  Гц, H-3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4)), 7.60 (д, 2H,  $J = 8.9$  Гц, H-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4)), 7.36 (д, 1H,  $J = 1.4$  Гц, H-5), 7.24 (уш.с, 1H, HO-4'), 7.14 (д, 1H,  $J = 1.4$  Гц, H-6), 6.78 (с, 2H, H-2',6'), 1.37 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  163.6 (C-2), 153.2 (C-4'), 148.3 (C-NO<sub>2</sub>), 147.3 (C-1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4)), 141.4 (C-7a), 141.1 (2C, C-3',5'), 140.8 (C-1'), 133.9 (C-6), 127.7 (2C, C-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4)), 124.3 (2C, C-3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4)), 117.2 (2C, C-2',6'), 117.1 (C-5), 90.6 (C-3), 35.2 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (6C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 481.1904; найдено: 481.1904.

(*Z*)-3-(4-Бромфенил)-2-((3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)имино)-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ол (**25c**). Светло-розовые кристаллы, выход 43%, т.пл. 207-208 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.71 (уш.с, 1H, HO-3), 7.66 (д, 1H,  $J = 7.8$  Гц, H-8), 7.64 (д, 2H,  $J = 8.5$  Гц, H-3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4)), 7.40 (д, 2H,  $J = 8.5$  Гц, H-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4)), 7.26 (уш.с, 1H, HO-4'), 7.22 (дд, 1H,  $J = 7.8$  и  $7.5$  Гц, H-7), 7.11 (дд, 1H,  $J = 7.9$  и  $7.5$  Гц, H-6), 6.97 (д, 1H,  $J = 7.9$  Гц, H-5), 6.82 (с, 2H, H-2',6'), 1.39 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  163.0 (C-2), 153.2 (C-4'), 150.6 (C-9a), 147.2 (C-8a), 141.2 (2C, C-3',5'), 141.0 (C-1'), 138.8 (C-1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4)), 132.1 (2C, C-3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4)), 131.8 (C-4a), 128.6 (2C, C-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4)), 123.2 (C-Br), 123.1 (C-7), 123.0 (C-6), 119.4 (C-8), 117.1 (2C, C-2',6'), 110.8 (C-5), 90.6 (C-3), 35.3 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (6C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 564.1315; найдено: 564.1305.

(*Z*)-2-((3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)имино)-2,3-дигидро-3-(4-нитрофенил)бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ол (**25d**). Бежевые кристаллы, выход 56%, т.пл. 205-207 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.94 (уш.с, 1H, HO-3), 8.29 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц, H-3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4)), 7.75 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц, H-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-

4)), 7.67 (д, 1H,  $J = 8.0$  Гц, H-8), 7.29 (уш.с, 1H, HO-4'), 7.23 (дд, 1H,  $J = 8.0$  и  $7.5$  Гц, H-7), 7.11 (дд, 1H,  $J = 7.9$  and  $7.5$  Гц, H-6), 6.93 (д, 1H,  $J = 7.9$  Гц, H-5), 6.82 (с, 2H, H-2',6'), 1.39 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  162.5 (C-2), 153.4 (C-4'), 150.8 (C-9a), 148.4 (C-NO<sub>2</sub>), 147.2 (C-8a), 146.6 (C-1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4)), 141.2 (2C, C-3',5'), 140.8 (C-1'), 131.7 (C-4a), 128.0 (2C, C-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4)), 124.4 (2C, C-3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4)), 123.3 (C-7), 123.2 (C-6), 119.5 (C-8), 117.2 (2C, C-2',6'), 110.7 (C-5), 90.3 (C-3), 35.3 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (6C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI):  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>4</sub>S: 553.1875; найдено: 553.1871.

(*Z*)-2-((3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)имино)-3-(4-хлорфенил)-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ол (**25e**). Белые кристаллы, выход 56%, т.пл. 176-178 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.71 (уш.с, 1H, HO-3), 7.65 (д, 1H,  $J = 8.0$  Гц, H-8), 7.50 (д, 2H,  $J = 8.9$  Гц, H-3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4)), 7.46 (д, 2H,  $J = 8.9$  Гц, H-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4)), 7.26 (уш.с, 1H, HO-4'), 7.22 (дд, 1H,  $J = 8.0$  и  $7.2$  Гц, H-7), 7.11 (дд, 1H,  $J = 7.9$  и  $7.2$  Гц, H-6), 6.97 (д, 1H,  $J = 7.9$  Гц, H-5), 6.81 (с, 2H, H-2',6'), 1.39 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  163.1 (C-2), 153.2 (C-4'), 150.6 (C-9a), 147.2 (C-8a), 141.2 (2C, C-3',5'), 141.0 (C-1'), 138.4 (C-1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4)), 134.3 (C-Cl), 131.8 (C-4a), 129.2 (2C, C-3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4)), 128.3 (2C, C-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4)), 123.2 (C-7), 123.1 (C-6), 119.4 (C-8), 117.1 (2C, C-2',6'), 110.8 (C-5), 90.5 (C-3), 35.3 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (6C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 520.1829; найдено: 520.1819.

(*Z*)-2-((3',5'- Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)имино)-3-(4-фторфенил)-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ол (**25f**). Светло-розовые кристаллы, выход 49 %, т.пл. 199-201 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.67 (уш.с, 1H, HO-3), 7.63 (д, 1H,  $J = 7.2$  Гц, H-8), 7.45-7.52 (м, 2H, H-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4)), 7.23-7.28 (м, 3H, HO-4', H-3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4)), 7.21 (м, 1H, H-7), 7.11 (м, 1H, H-6), 6.97 (д, 1H,  $J = 7.8$  Гц, H-5), 6.80 (с, 2H, H-2',6'), 1.39 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  163.2 (C-2), 153.2 (C-4'), 150.6 (C-9a), 147.2 (C-8a), 141.2 (2C, C-3',5'), 141.0 (C-1'), 135.7 (д, 1C,  $J = 2.5$  Гц, C-1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4)), 131.9 (C-4a), 128.66 (д, 2C,  $J = 8.7$  Гц, C-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4)), 123.1 (C-7), 123.0 (C-6), 119.4 (C-8), 117.1 (2C, C-2',6'), 116.0 (д, 2C,  $J = 21.8$  Гц, C-

3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4)), 110.8 (C-5), 90.6 (C-3), 35.3 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (6C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI): m/z [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 504.2116; найдено: 504.2116.

(Z)-2-((3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)имино)-2,3-дигидро-3-(3-метоксифенил)бензо[4,5]имидазо[2,1-b]тиазол-3-ол (**25g**). Соединение **22b** (1 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), добавляли раствор КОН (1 ммоль) в 3 мл EtOH. Далее добавляли 1 ммоль 3-метоксифенацил бромид. Выдержали 15 мин, затем добавляли еще 1 ммоль раствора КОН в EtOH. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 50-60 °С, затем разбавляли водой (30 мл) и нейтрализовали разбавленной AcOH. Образовавшийся осадок отфильтровали. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), бежевые кристаллы, выход 42%, т.пл. 221-223 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (уш.с, 1H, HO-3), 7.63 (д, 1H, J = 8.0 Гц, H-8), 7.32 (дд, 1H, J = 7.8 и 8.1 Гц, H-5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-3)), 7.26 (уш.с, 1H, HO-4'), 7.20 (дд, 1H, J = 8.0 и 7.5 Гц, H-7), 7.10 (дд, 1H, J = 7.9 и 7.5 Гц, H-6), 7.09 (с, 1H, H-2 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-3)), 7.01 (д, 1H, J = 7.9 Гц, H-5), 6.98 (д, 1H, J = 8.1 Гц, H-4 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-3)), 6.84 (д, 1H, J = 7.8 Гц, H-6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-3)), 6.81 (с, 2H, H-2',6'), 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.39 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 163.4 (C-2), 159.7 (C-OCH<sub>3</sub>), 153.2 (C-4'), 150.6 (C-9a), 147.1 (C-8a), 141.3 (2C, C-3',5'), 141.2 (C-1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-3)), 141.1 (C-1'), 132.0 (C-4a), 130.4 (C-5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-3)), 123.0 (C-7), 122.9 (C-6), 119.3 (C-8), 118.2 (C-6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-3)), 117.0 (2C, C-2',6'), 114.5 (C-4 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-3)), 112.3 (C-2 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-3)), 110.9 (C-5), 90.7 (C-3), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 35.3 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (6C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI): m/z [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 516.2315; найдено: 516.2312.

3-(3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-2-(4-хлорбензоил)-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол (**24e**). Соединение **23e** (1 ммоль) помещали в раствор NaOEt (3 ммоль) в 10 мл EtOH, при охлаждении в ледяной бане. Смесь разбавляли водой (30 мл), осадок отфильтровали. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент: CHCl<sub>3</sub>).

Оранжевые кристаллы, выход 51%; т.пл. 187-189 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (д, 1H, J = 7.7 Гц, H-8), 7.37 (д, 2H, J = 8.8 Гц, H-3,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4)), 7.31 (д, 2H, J = 8.8 Гц, H-2,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4)), 6.91-7.09 (м, 3H, H-5,6,7), 6.86 (с, 2H, H-2',6'),

6.03 (уш.с, 1H, OH), 5.29 (с, 1H, H-2), 1.40 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>,) δ 161.1 (C=O), 153.4 (C-4'), 151.8 (C-9a), 146.8 (C-8a), 139.7 (2C, C-1', C-1 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 137.4 (2C, C3',5'), 135.7 (C-Cl), 131.8 (C-4a), 129.4 (2C, C-2,6 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 127.9 (2C, C-3,5 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 123.5 (C-7), 123.4(C-6), 119.4 (C-8), 118.6 (2C, C-2',6'), 111.2 (C-5), 91.1 (C-2), 34.9 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (6C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI): m/z [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 520.1820; найдено: 520.1825.

### Общая методика синтеза соединений 26a-d

Исходные *N*-арилхинонимины **1a-d** были получены конденсацией соответствующего *орто*-аминофенола с 2,6-ди-*трет*-бутилхиноном согласно описанной ранее методике [225]. *орто*-Индофенол **26a** был описан ранее [225].

2,6-Ди-*трет*-бутил-4-((2'-гидрокси-5'-хлорфенил)имино)циклогекса-2,5-диенон (**26b**). Ярко-красные кристаллы, выход 0.41 г (80%); т.пл. 133-135 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14 (дд, *J* = 8.7, 2.4 Гц, 1H, H-4'), 7.11 (д, *J* = 2.7 Гц, 1H, H-5), 6.99 (д, *J* = 2.7 Гц, 1H, H-3), 6.94 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H, H-3'), 6.82 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H, H-6'), 6.46 (уш.с, 1H, OH), 1.31 (с, 9H, C-6-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (с, 9H, C-2- C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.4, 159.4, 155.1, 153.6, 150.1, 135.9, 134.2, 128.6, 124.7, 121.4, 121.1, 116.5, 36.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.5 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.4 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI) m/z вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 346.1568; найдено 346.1578.

2,6-Ди-*трет*-бутил-4-((2'-гидрокси-5'-нитрофенил)имино)циклогекса-2,5-диенон (**26c**). Ярко-оранжевые кристаллы, выход 0.40 г (75%); т.пл. 193-195 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (дд, *J* = 9.0, 2.6 Гц, 1H, H-4'), 7.81 (д, *J* = 2.6 Гц, 1H, H-6'), 7.14 (уш.с, 1H, OH), 7.12 (д, *J* = 2.7 Гц, 1H, H-5), 7.09 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, H-3'), 7.01 (д, *J* = 2.7 Гц, 1H, H-3), 1.32 (с, 9H, C-6-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (с, 9H, C-2- C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.2, 160.8, 156.8, 156.0, 154.4, 140.9, 134.6, 133.8, 124.6, 120.8, 116.9, 115.4, 36.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.4 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI) m/z вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 357.1809; найдено 357.1816.

2,6-Ди-*трет*-бутил-4-((2-гидрокси-4-метилфенил)имино)циклогекса-2,5-диен-1-он (**26d**). Ярко-красные кристаллы, выход 0.30 г (83%); т.пл. 147-150 °С. <sup>1</sup>H

ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (д,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 7.00 (д,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 6.85 (с, 1H), 6.85 (уш.с, 1H, OH), 6.73 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 6.70 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 2.33 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (с, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.25 (с, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.7, 157.2, 153.8, 153.4, 152.1, 140.57, 134.7, 133.0, 122.1, 121.4, 120.7, 116.0, 35.8, 35.2, 29.5 (3C), 29.4 (3C), 21.5. HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 326.4525; найдено 326.2119.

### Общая методика синтеза соединений **28**

*орто*-Индофенол **26** (0.5 ммоль) добавляли к раствору *t*-BuOK (0.5 ммоль) в 25 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, далее добавляли соответствующий фенацил галогенид **27** (1.0 ммоль) и полученную смесь перемешивали 240 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали, остаток разделяли методом колоночной хроматографии (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, петролейный эфир/бензол 1:1) с выделением продукта **28** (R<sub>f</sub> ~ 0.7) и непрореагировавшего исходного индофенола **26** (R<sub>f</sub> ~ 0.1) в количестве 20-27%. В случае синтеза соединения **28f**, соединение **30a** с выходом 7% (R<sub>f</sub> ~ 0.4) было так же выделено.

*2-(4-Бромбензоил)-3',5'-ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1',3'-спиро-2,4-дигидро-2H-1,4-бенз[b][1,4]оксазин* (**28a**). Светло-оранжевые кристаллы, выход 0.15 г (59%); т.пл. 138-140 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, H-2,6 (4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.57 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, H-3,5 (4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 6.99 (дд,  $J = 8.0, 1.6$  Гц, 1H, H-8), 6.90 (ддд,  $J = 7.9, 7.5, 1.6$  Гц, 1H, H-6), 6.79 (ддд,  $J = 8.0, 7.5, 1.5$  Гц, 1H, H-7), 6.69 (дд,  $J = 7.9, 1.5$  Гц, 1H, H-5), 6.60 (д,  $J = 3.1$  Гц, 1H, H-6'), 6.39 (д,  $J = 3.1$  Гц, 1H, H-2'), 5.35 (с, 1H, H-2), 3.91 (уш.с, 1H, H-4, NH), 1.06 (с, 9H, C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.01 (с, 9H, C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.5 (C=O), 185.3 (C-4'), 149.2 (C-5'), 148.1 (C-3'), 141.8 (C-8a), 137.1 (C-2'), 135.5 (C-6'), 135.2 (C-1 (4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 132.1 (2C, C-3,5 (4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 130.4 (2C, C-2,6 (4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 130.1 (C-4a), 128.9 (C-4 (4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 122.9 (C-6), 119.79 (C-7), 117.2 (C-8), 115.8 (C-5), 80.7 (C-2), 52.6 (C-1'(3)), 34.9 (C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.8 (C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.1 (3C, C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.0 (3C, C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>BrNNaO<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 530.1301; найдено 530.1300.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1',3-спиро-2-(4-хлорбензоил)-2,4-дигидро-2Н-1,4-бенз[*b*][1,4]оксазин (28b).* Светло-желтые кристаллы, выход 0.15 г (63%); т.пл. 145-148 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н, Н-2,6 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.40 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н, Н-3,5 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 6.99 (дд, *J* = 8.1, 1.6 Гц, 1Н, Н-8), 6.90 (ддд, *J* = 7.9, 7.4, 1.6 Гц, 1Н, Н-6), 6.79 (ддд, *J* = 8.1, 7.4, 1.5 Гц, 1Н, Н-7), 6.70 (дд, *J* = 7.9, 1.5 Гц, 1Н, Н-5), 6.60 (д, *J* = 3.0 Гц, 1Н, Н-6'), 6.39 (д, *J* = 3.0 Гц, 1Н, Н-2'), 5.37 (с, 1Н, Н-2), 3.92 (с, 1Н, Н-4 (NH)), 1.05 (с, 9Н, C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.01 (с, 9Н, C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.3 (C=O), 185.3 (C-4'), 149.2 (C-5'), 148.1 (C-3'), 141.8 (C-8a), 140.3 (C-4 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 137.1 (C-2'), 135.6 (C-6'), 134.8 (C-1 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 130.3 (2С, C-2,6 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 130.1 (C-4a), 129.1 (2С, C-3,5 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 122.9 (C-6), 119.8 (C-7), 117.2 (C-8), 115.8 (C-5), 80.6 (C-2), 52.6 (C-1'(3)), 34.9 (C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.8 (C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.1 (3С, C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.0 (3С, C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI) *m/z* вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClNNaO<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 486.1806; найдено 486.1805.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1',3-спиро-2-(4-фторбензоил)-2,4-дигидро-2Н-1,4-бенз[*b*][1,4]оксазин (28c).* Светло-бежевые кристаллы, выход 0.12 г (52 %); т.пл. 173-175 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (дд, *J* = 8.6, 5.4 Гц, 2Н, Н-2,6 (4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.09 (дд, *J* = 8.6, 8.4 Гц, 2Н, Н-3,5 (4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.00 (д, *J* = 7.8 Гц, 1Н, Н-8), 6.90 (дд, *J* = 7.6, 7.1 Гц, 1Н, Н-6), 6.79 (дд, *J* = 7.8, 7.1 Гц, 1Н, Н-7), 6.70 (дд, *J* = 7.6, 1.3 Гц, 1Н, Н-5), 6.60 (д, *J* = 3.0 Гц, 1Н, Н-6'), 6.39 (д, *J* = 3.1 Гц, 1Н, Н-2'), 5.38 (с, 1Н, Н-2), 3.92 (уш.с, 1Н, Н-4 (NH)), 1.05 (с, 9Н, C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.01 (с, 9Н, C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.8 (C=O), 185.3 (C-4'), 166.1 (д, *J* = 245.03 Гц, C-4 (4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 149.1 (C-5'), 148.1 (C-3'), 141.9 (C-8a), 137.2 (C-2'), 135.7 (C-6'), 131.7 (д, *J* = 9.4 Гц, 2С, C-2,6 (4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 130.1 (C-4a), 129.7 (C-1 (4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 122.9 (C-6), 119.8 (C-7), 117.2 (C-8), 115.9 (д, *J* = 21.93 Гц, 2С, C-3,5 (4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 115.8 (C-5), 80.6 (C-2), 52.6 (C-1'(3)), 34.9 (C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.8 (C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.1 (3С, C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.0 (3С, C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI) *m/z* вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>FNNaO<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 470.2102; найдено 470.2111.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1',3-спиро-2-(4-нитробензоил)-2,4-дигидро-2Н-1,4-бенз[*b*][1,4]оксазин (28d).* Светло-оранжевые

кристаллы, выход 0.14 г (57%); т.пл. 99-100 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, H-3,5 (4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 8.04 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, H-2,6 (4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 6.98 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H, H-8), 6.92 (дд,  $J = 7.8$ , 7.6 Гц, 1H, H-6), 6.80 (дд,  $J = 8.2$ , 7.8 Гц, 1H, H-7), 6.71 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, H-5), 6.61 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-6'), 6.42 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-2'), 5.32 (с, 1H, H-2), 3.96 (с, 1H, H-4 (NH)), 1.05 (с, 9H, C-3'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.03 (с, 9H, C-5'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.5 (C=O), 185.3 (C-4'), 150.4 (C-4 (4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 149.6 (C-5'), 148.4 (C-3'), 141.4 (C-8a), 140.9 (C-1 (4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 136.8 (C-2'), 135.1 (C-6'), 130.2 (2C, C-2,6 (4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 130.1 (C-4a), 123.7 (2C, C-3,5 (4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 123.2 (C-6), 119.9 (C-7), 117.2 (C-8), 115.9 (C-5), 81.8 (C-2), 52.7 (C-1'(3)), 35.0 (C-5'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.9 (C-3'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.1 (6C, C-3',5'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  497.2047; найдено 497.2050.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1',3-спиро-2-(3-нитробензоил)-2,4-дигидро-2H-1,4-бенз[b][1,4]оксазин (28e)*. Светло-оранжевые кристаллы, выход 0.13 г (56%); т.пл. 158-161 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.79 (с, 1H, H-2 (3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 8.40 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, H-4 (3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 8.18 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, H-6 (3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 7.63 (дд,  $J = 8.0$ , 7.5 Гц, 1H, H-5 (3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 7.00 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, H-8), 6.93 (дд,  $J = 7.8$ , 7.7 Гц, 1H, H-6), 6.80 (дд,  $J = 8.1$ , 7.7 Гц, 1H, H-7), 6.72 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, H-5), 6.67 (д,  $J = 3.1$  Гц, 1H, H-6'), 6.45 (д,  $J = 3.1$  Гц, 1H, H-2'), 5.33 (с, 1H, H-2), 3.99 (с, 1H, H-4 (NH)), 1.05 (с, 9H, C-3'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.01 (с, 9H, C-5'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.6 (C=O), 185.2 (C-4'), 149.7 (C-5'), 148.3 (C-3'), 148.2 (C-3 (3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 141.4 (C-8a), 137.4 (C-1 (3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 136.9 (C-2'), 135.1 (C-6'), 134.6 (C-6 (3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 130.1 (C-4a), 129.9 (C-5 (3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 127.6 (C-4 (3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 124.2 (C-2 (3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ )), 123.3 (C-6), 119.9 (C-7), 117.3 (C-8), 115.9 (C-5), 82.0 (C-2), 52.8 (C-1'(3)), 35.0 (C-5'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.9 (C-3'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.4 (3C, C-5'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.1 (3C, C-3'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  497.2047; найдено 497.2048.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1',3-спиро-2-(2"-нафтоил)-2,4-дигидро-2H-1,4-бенз[b][1,4]оксазин (28f)*. Светло-бежевые кристаллы, выход 0.11 г (47%); т.пл. 146-150 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (с, 1H, H-1"), 7.90 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, H-8"), 7.87 – 7.81 (м, 3H, H-3", 4", 5"), 7.59 (дд,  $J = 7.4$ , 7.0 Гц, 1H,

H-6"), 7.54 (дд,  $J = 8.0, 7.4$  Гц, 1H, H-7"), 7.04 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, H-8), 6.91 (дд,  $J = 8.0, 7.3$  Гц, 1H, H-6), 6.81 (дд,  $J = 7.9, 7.3$  Гц, 1H, H-7), 6.72 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, H-5), 6.67 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-6'), 6.42 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-2'), 5.64 (с, 1H, H-2), 3.93 (с, 1H, H-4 (NH)), 1.04 (с, 9H, C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.83 (с, 9H, C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.4 (C=O), 185.3 (C-4'), 148.8 (C-5'), 147.9 (C-3'), 142.1 (C-8a), 137.3 (C-2'), 135.9 (C-6'), 135.7 (C-2"), 133.9 (C-10"), 132.4 (C-9"), 130.6 (C-1"), 130.2 (C-4a), 129.6 (C-8"), 128.9 (C-4"), 128.8 (C-6"), 127.8 (C-5"), 127.1 (C-7"), 124.1 (C-3"), 122.8 (C-6), 119.8 (C-7), 117.3 (C-8), 115.8 (C-5), 80.1 (C-2), 52.7 (C-1'(3)), 34.9 (C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.6 (C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.1 (3C, C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.8 (3C, C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 502.2353; найдено 502.2351.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1',3-спиро-6-хлор-2-(4-хлорбензоил)-2,4-дигидро-2H-1,4-бенз[b][1,4]оксазин (28g)*. Светло-желтые кристаллы, выход 0.13 г (54%); т.пл. 143-145 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H, H-2,6 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.40 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H, H-3,5 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 6.94 – 6.88 (м, 1H, H-8), 6.76 – 6.68 (м, 1H, H-7), 6.67 (с, 1H, H-6'), 6.51 (с, 1H, H-5), 6.36 (с, 1H, H-2'), 5.34 (с, 1H, H-2), 3.98 (с, 1H, H-4 (NH)), 1.05 (с, 9H, C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.01 (с, 9H, C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.1 (C=O), 185.1 (C-4'), 149.4 (C-5'), 148.5 (C-3'), 140.4 (C-8a), 140.3 (C-4 (4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 136.5 (C-2'), 135.1 (C-6'), 134.6 (C-1 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 131.2 (C-6), 130.7 (C-4a), 130.2 (2C, C-2,6 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 129.2 (2C, C-3,5 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 119.5 (C-7), 118.1 (C-8), 115.3 (C-5), 80.17 (C-2), 52.5 (C-1'(3)), 35.0 (C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.9 (C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.1 (3C, C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.0 (3C, C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>NNaO<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 520.1417; найдено 520.1421.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1',3-спиро-6-нитро-2-(4-нитробензоил)-2,4-дигидро-2H-1,4-бенз[b][1,4]оксазин (28h)*. Светло-желтые кристаллы, выход 0.13 г (52%); т.пл. 222-224 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, H-3,5 (4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 8.00 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, H-2,6 (4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.73 (дд,  $J = 8.9, 2.6$  Гц, 1H, H-7), 7.62 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H, H-5), 7.07 (д,  $J = 8.9$  Гц, 1H, H-8), 6.40 (д,  $J = 3.1$  Гц, 1H, H-6'), 6.37 (д,  $J = 3.1$  Гц, 1H, H-2'), 5.45 (с, 1H, H-2), 4.31 (с, 1H, H-4 (NH)), 1.05 (с, 9H, C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.03 (с, 9H, C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151

МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.6 (C=O), 184.9 (C-4'), 150.7 (C-4 (4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 150.2 (C-3'), 149.7 (C-5'), 146.3 (C-8a), 143.4 (C-6), 140.3 (C-1 (4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 135.5 (C-2'), 133.8 (C-6'), 130.4 (C-4a), 129.9 (2C, C-2,6 (4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 124.0 (2C, C-3,5 (4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 117.1 (C-8), 115.8 (C-7), 110.9 (C-5), 80.6 (C-2), 52.2 (C-1'(3)), 35.1 (C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.1 (C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.1 (3C, C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.0 (3C, C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI) *m/z* вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M - H]<sup>-</sup> 518.1933; найдено 518.1930.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1',3-спиро-7-метил-2-(4-нитробензоил)-2,4-дигидро-2H-1,4-бенз[b][1,4]оксазин (28i)*. Светло-желтые кристаллы, выход 0.13 г (43%), т.пл. 138-141 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.04 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.81 (с, 1H), 6.73 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H), 6.62 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H), 6.59 (с, 1H), 6.42 (с, 1H), 5.31 (с, 1H, H-2), 3.85 (с, 1H, H-4 (NH)), 2.27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.05 (с, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.01 (с, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.57 (C=O), 185.39 (C-4'), 150.36 (C-4 (4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 149.43 (C-3'), 148.41 (C-5'), 141.31 (C-8a), 140.93 (C-1 (4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 137.08 (C-2'), 135.12 (C-6'), 130.19 (2C, C-2,6 (4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 129.88 (C-4a), 127.32 (C-7), 123.81 (C-6), 123.74 (2C, C-3,5 (4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 117.57 (C-8), 116.05 (C-5), 81.92 (C-2), 52.64 (C-1'(3)), 35.00 (C-5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.93 (C-3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.10 (6C, C-3',5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.63 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) *m/z* вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 511.5645; найдено 511.5338.

### Общая методика синтеза соединений **29** и **30**

*орто*-Индофенол **26** (0.5 ммоль) добавляли к раствору *t*-BuOK (0.5 ммоль) в 25 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем добавляли соответствующий фенацил галогенид **27** (0.5 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре (ТСХ контроль). Растворитель упаривали, остаток разделили методом колоночной хроматографии (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, петролейный эфир/бензол 1:1) с выделением продукта **29** (R<sub>f</sub> ~ 0.5) (и/или **30** с R<sub>f</sub> ~ 0.4) и непрореагировавшего исходного индофенола **26** (R<sub>f</sub> ~ 0.1) в количестве 45-50%.

*2-(4-Бромбензоил)-3-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-2,3-дигидробензо[d]оксазол (29a)* был получен путем добавления *орто*-индофенола **1** (0.5 ммоль) и 4-Br-фенацил галогенида к раствору K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 ммоль) в 25 ml мл

ацетона и перемешивания в течение 24 ч при комнатной температуре (ТСХ контроль). Раствор разбавляли водой, осадок отфильтровывали. Продукт ( $R_f \sim 0.5$ ) выделяли методом колоночной хроматографии ( $Al_2O_3$ , петролейный эфир/бензол 1:1). Светло-желтые кристаллы, выход 15%, т.пл. 176 °С.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.88 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.56 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.95 (с, 2H, Н-2', 6'), 6.90-6.75 (м, 4H,  $H_{Ar}$ ), 6.46 (с, 1H, Н-2), 5.06 (уш.с, 1H, OH), 1.35 (с, 18H, С-3',5'- $C(CH_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для  $C_{28}H_{30}BrNNaO_3$  [ $M + Na$ ] $^+$  530.1301; найдено 530.1305.

*3-(3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-2,3-дигидро-2-(3,4-диметоксибензоил)бензо[d]оксазол (29b)*. Светло-бежевые кристаллы, выход 0.09 г (37%); т.пл. 135-138 °С.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.70 (дд,  $J = 8.5, 2.0$  Гц, 1H, Н-6 (3,4-( $OCH_3$ ) $_2C_6H_3$ )), 7.53 (д,  $J = 2.0$  Гц, 1H, Н-2 (3,4-( $OCH_3$ ) $_2C_6H_3$ )), 6.97 (с, 2H, Н-2', 6'), 6.88 – 6.80 (м, 4H,  $H_{Ar}$ ), 6.75 (дд,  $J = 7.7, 7.5$  Гц, 1H,  $H_{Ar}$ ), 6.49 (с, 1H, Н-2), 5.02 (уш.с, 1H, OH), 3.91 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.72 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 1.35 (с, 18H, С-3',5'- $C(CH_3)_3$ ).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  191.1 (C=O), 153.8 (C-4'), 150.8, 150.4, 148.9, 137.2 (2C), 136.0, 133.7, 126.9, 124.2, 121.9, 120.1, 118.3 (2C), 111.4, 110.4, 109.5, 108.7, 98.9, 56.0, 55.7, 34.6 (2C,  $C(CH_3)_3$ ), 30.1 (6C,  $C(CH_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для  $C_{30}H_{35}NNaO_5$  [ $M + Na$ ] $^+$  512.2407; найдено 512.2414.

*2-Бензоил-3-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-2,3-дигидробенз[d]оксазол (29c)*. Светло-желтые кристаллы, выход 0.05 г (23%), т.пл. 175-178 °С.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.05-7.99 (м, 2H, Ph), 7.60-7.52 (м, 1H, Ph), 7.46-7.40 (м, 2H, Ph), 6.98 (с, 2H, Н-2', 6'), 6.88- 6.72 (м, 4H,  $H_{Ar}$ ), 6.56 (с, 1H, Н-2), 5.02 (уш.с, 1H, OH), 1.35 (с, 18H, С-3',5'- $C(CH_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для  $C_{28}H_{31}NNaO_3$  [ $M + Na$ ] $^+$  452.5404; найдено 452.5408.

*3-(3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-2,3-дигидро-2-(3,4-диметоксибензоил)-5-хлорбенз[d]оксазол (29d)*. Светло-бежевые кристаллы, выход 0.03 г (12%); т.пл. 128-130 °С. ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.72 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.50 (с, 1H,  $H_{Ar}$ ), 6.95 (с, 2H, Н-2', 6'), 6.92-6.83 (м, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.71-6.66 (м, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.56 (с, 1H, Н-2), 5.09 (уш.с, 1H, OH), 3.94 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.79 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 1.35 (с, 18H,  $C(CH_3)_3$ ). ЯМР  $^{13}C$  (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  189.9 (C=O), 153.5 (C-4'), 153.2,

150.9, 148.5, 136.8 (2C), 131.9, 123.9, 123.6, 122.0, 118.8 (2C), 118.5, 111.9, 110.8, 109.8, 108.6, 108.3, 90.5, 55.5. 55.2, 34.0 (2C,  $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.5 (6C,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClNNaO}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  546.2018; найдено 546.2008.

*3-(3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-2,3-дигидро-6-метил-2-(3,4-диметоксибензоил)бенз[d]оксазол (29e)*. Светло-бежевые кристаллы, выход 38%, т.пл. 173-175°C. ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (дд,  $J = 8.5, 2.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.52 (д,  $J = 2.1$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.95 (с, 2H, H-2', 6'), 6.86 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.75 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.66 (м, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.45 (с, 1H, H-2), 5.00 (уш.с, 1H, OH), 3.91 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.73 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.27 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (с, 18H,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.34 (C=O), 153.78 (C-4'), 150.62, 150.49, 148.88, 137.14 (2C), 134.53, 133.43, 130.23, 126.93, 124.21, 123.86, 121.86, 117.65 (2C), 111.43, 110.98, 110.34, 109.80, 109.69, 99.24, 56.05, 55.67, 34.60 (2C,  $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.13 (6C,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 21.11 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{NNaO}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  526.6189; найдено 526.3278.

*3-(3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)бенз[d]оксазол-2(3H)-он (30a)*. Светло-оранжевые кристаллы, выход 11-20%, т.пл. 184-185 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.22 (м, 3H, H-2',6',7), 7.15 – 7.11 (м, 2H, H-5,6), 6.96 – 6.92 (м, 1H, H-4), 5.37 (уш.с, 1H, OH), 1.45 (с, 18H,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.8 (C-2), 153.7(C-4'), 142.7 (C-7a), 137.4 (2C, C-3',5'), 132.3 (C-3a), 124.9 (C-1'), 123.8 (C-5), 122.7 (C-6), 122.4 (2C, C-2',6'), 110.1 (C-7), 109.2 (C-4), 34.5 (2C,  $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.1 (6C,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  362.1727; найдено 362.1734.

*3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-5-хлорбенз[d]оксазол-2(3H)-он (30b)*. Светло-розовые кристаллы, выход 0.05 г (30%); т.пл. 145-147 °C. ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (с,2H, H-2',6'), 7.16 (д,  $J = 8.4$  Гц, H-7), 7.10 (д,  $J = 8.4$  Гц, H-6), 6.90 (с, 1H, H-4), 5.42 (уш.с, 1H, OH), 1.45 (с, 18H,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154,2, 153.6, 141.2, 137.7 (2C), 133.3, 129.5, 124.4, 122.61, 122.60 (2C), 110.9, 109.7, 34.6 (2C,  $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 30,1 (6C,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNNaO}_3$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  396.1337; найдено 396.1344.

### Общая методика синтеза соединений **31** и **32c**

*орто*-Индофенол **26a** (0.5 ммоль) добавили к раствору КОН (0.5 ммоль) в 25 мл ДМФА, далее добавили соответствующий 4-*F*-фенацил хлорид (0.5 ммоль), смесь нагревали в течение 60 минут при 80-90 °С (ТСХ контроль). Раствор разбавили водой, осадок отфильтровали. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, петролейный эфир/бензол 1:2) с выделением соединения **31** (R<sub>f</sub> ~ 0.8) и соединения **32c** (R<sub>f</sub> ~ 0.3).

*2',4'*-Ди-*трет*-бутил-3*H*-феноксазин-3-он (**31**). Ярко оранжевые кристаллы, выход 0.04 г (27%); т.пл. 125-130 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (дд, *J* = 7.7, 1.6 Гц, 1H, H-8), 7.41 (ддд, *J* = 7.7, 7.4, 1.5 Гц, 1H, H-7), 7.28 – 7.22 (м, 2H, H-5,6), 7.12 (с, 1H, H-1'), 1.50 (с, 9H, C-2'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 (с, 9H, C-4' - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.8, 168.3, 155.8 (2C), 153.5, 149.8, 143.9, 132.7, 131.1, 129.3, 128.1, 124.6, 115.6, 35.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.5 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI) *m/z* вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 310.1802; найдено 310.1803.

[3-(Бромметил)-3-(4-хлорфенил)оксиран-2-ил](4-хлорфенил)метанон (**32a**) и [3-(бромметил)-3-(4-бромфенил)оксиран-2-ил](4-бромфенил)метанон (**32b**) были описаны ранее в работе [238].

(3-(4''-Фторфенил-3-хлорметил)оксиран-2-ил)(4'-фторфенил)метанон (**32c**). Бесцветные кристаллы, выход 0.02 г (13%); т.пл. 112-115 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (дд, *J* = 8.4, 5.6 Гц, 2H, H-2',6' (4'-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.31 (дд, *J* = 8.4, 5.4 Гц, 2H, H-2'',6'' (4''-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.08 (дд, *J* = 8.4, 8.3 Гц, 2H, H-3',5' (4'-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 6.89 (дд, *J* = 8.4, 8.3 Гц, 2H, H-3'',5'' (4''-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 4.53 (с, 1H, H-2), 4.00 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.2 (C=O), 166.2 (д, *J* = 256.9 Гц, C-4' (4'-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 162.8 (д, *J* = 248.6 Гц, C-4'' (4''-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 131.8 (д, *J* = 2.9 Гц, C-1' (4'-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 131.1 (д, *J* = 9.5 Гц, 2C, C-2', 6' (4'-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 129.0 (д, *J* = 8.4 Гц, 2C, C-2'', 6'' (4''-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 128.7 (д, *J* = 3.3 Гц, C-1'' (4''-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 115.9 (д, *J* = 22.0 Гц, 2C, C-3', 5' (4'-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 115.3 (д, *J* = 21.9 Гц, 2C, C-3'', 5'' (4''-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 64.9 (C-3), 63.6 (C-2), 48.4 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI) *m/z* вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na [M + H]<sup>+</sup> 331.0263; найдено 331.0269.

### Общая методика синтеза соединений ба-с

*орто*-Индотиофенолы **ба-с** были получены из соответствующих *орто*-аминотиофенолов согласно ранее описанной методике [25].

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[(2-тиофенил)имино]-2,5-циклогексадиен-1-он (ба)*. Красные кристаллы, выход 60%, т.пл. 58-60 °С (лит. [25] т.пл. 58 °С). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (дд, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.19 (м, 1H), 7.13 (м, 1H), 7.08 (д, *J* = 2.6 Гц, 1H), 6.76 (д, *J* = 2.6 Гц, 1H), 6.64 (дд, *J* = 7.7, 1.1 Гц, 1H), 1.33 (с, 9H), 1.19 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.6, 159.4, 154.3, 153.5, 147.6, 134.3, 129.3, 127.3, 126.8, 126.3, 121.8, 120.1, 35.8, 35.5, 29.5 (3C), 29.4 (3C).

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[(4-хлор-2-тиофенил)имино]-2,5-циклогексадиен-1-он (бб)*. Красные кристаллы, выход 60%, т.пл. 185 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (д, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.18 (дд, *J* = 8.3, 1.9 Гц, 1H), 7.07 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H), 6.74 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H), 6.59 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 1.31 (с, 9H), 1.19 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.7, 159.0, 153.9, 153.1, 145.3, 136.6, 134.5, 129.9, 128.2, 127.7, 121.9, 120.3, 35.8, 35.4, 29.5, 29.4.

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[(4-метокси-2-тиофенил)имино]-2,5-циклогексадиен-1-он (бс)*. Красные кристаллы, выход 57%, т.пл. 145-147 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.23 (м, 2H), 7.05 (д, *J* = 2.7 Гц, 1H), 6.79 (д, *J* = 2.7 Гц, 1H), 3.85 (с, 3H), 1.31 (с, 9H), 1.19 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.7, 159.0, 154.0, 153.2, 145.3, 136.7, 134.5, 130.0, 128.2, 127.8, 122.0, 120.3, 55.6, 35.8, 35.5, 29.52, 29.5.

### Общая методика синтеза соединений 10a-f

*орто*-Индотиофенол **6** (0.02 моль) и соответствующий бензил галогенид (0.02 моль) добавили к раствору КОН (0.02 моль) в 35 мл MeOH, после чего полученную смесь кипятили 30 минут. Растворитель выпарили, остаток очистили методом колоночной хроматографии (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, петролейный эфир/бензол 1:1).

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[[2-(бензилтио)фенил]имино]-2,5-циклогексадиен-1-он (10a)*. Ярко-красные кристаллы, выход 36%, т.пл. 98-100 °С (лит. [25] т.пл. 98-100 °С). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.30 (м, 3H), 7.29-7.25 (м, 2H), 7.23-7.19 (м, 1H), 7.16 (м, 1H), 7.10 (дд, *J* = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 7.09 (д, *J* = 2.6 Гц, 1H), 6.69 (д, *J* = 2.6 Гц, 1H), 6.63 (дд, *J* = 7.7, 1.5 Гц, 1H), 4.10 (с, 2H), 1.32 (с, 9H), 1.17 (с, 9H). <sup>13</sup>C

ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.6, 158.8, 153.9, 153.3, 148.3, 136.8, 134.5, 129.5, 128.9, 128.6, 128.5, 127.3, 125.9, 125.8, 121.9, 120.0, 37.3, 35.7, 35.4, 29.5 (3C), 29.4 (3C). HRMS (ESI):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>NOS: 418.2199; найдено 418.2194.

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[[2-(4-нитробензил)тио)фенил]имино]-2,5-циклогексадиен-1-он (10b)* был описан ранее в работе [25].

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[[2-(бензилтио)-4-хлорфенил]имино]-2,5-циклогексадиен-1-он (10c)*. Красно-оранжевые кристаллы, выход 54%, т.пл. 95-98 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (м, 6H), 7.11 (дд,  $J = 8.3, 2.12$  Гц, 1H), 7.04 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.67 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.55 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 4.1 (с, 2H), 1.3 (с, 9H), 1.15 (с, 9H). HRMS (ESI):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClNOS: 452.1629; найдено 452.1631.

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[[2-(бензилтио)-4-метоксифенил]имино]-2,5-циклогексадиен-1-он (10d)*. Красно-оранжевые кристаллы, выход 45%, т.пл. 90-93 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.3 (м, 5H), 7.08 (д,  $J = 2.5$  Гц, 1H), 6.86 (д,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 6.82 (д,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 6.69 (дд,  $J = 8.6, 2.5$  Гц, 1H), 6.58 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 4.11 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 1.28 (с, 9H), 1.18 (с, 9H).

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[[2-[(4-нитробензил)тио]-4-хлорфенил]имино]-2,5-циклогексадиен-1-он (10e)*. Красно-оранжевые кристаллы, выход 55%, т.пл. 125-128 °С. ИК ( $\nu, \text{cm}^{-1}$ ): 2960, 2911, 2989, 1649, 1632, 1589, 1569, 1455, 1360, 1247, 885, 764, 696. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H), 7.48 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H), 7.22 (д,  $J = 2.2$  Гц, 1H), 7.16 (дд,  $J = 8.3, 2.2$  Гц, 1H), 7.03 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.62 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.59 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 4.16 (с, 2H), 1.31 (с, 9H), 1.18 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.5, 156.4, 154.7, 153.9, 147.1, 144.2, 136.8, 134.0, 131.2, 129.7, 128.7, 126.8, 123.9, 121.4, 121.1, 36.6, 35.8, 35.5, 29.5 (3C), 29.4 (3C). HRMS (ESI)  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 497.1660, найдено 497.1657.

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[[4-метокси-2-[(4-нитробензил)тио]фенил]имино]-2,5-циклогексадиен-1-он (10f)*. Красно-оранжевые кристаллы, выход 58%, т.пл. 143-145 °С. ИК ( $\nu, \text{cm}^{-1}$ ): 2947, 2911, 2859, 1647, 1621, 1581, 1518, 1347, 1294, 1067, 812, 727. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H), 7.49 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H), 7.06 (д,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 6.79 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.78 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.73 (дд,  $J = 8.6,$

2.6 Гц, 1H), 6.61 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 4.16 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 1.32 (с, 9H), 1.20 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.8, 158.4, 158.2, 153.7, 153.0, 147.2, 144.9, 142.1, 134.5, 130.9, 129.7, 123.8, 121.9, 121.8, 115.1, 111.6, 55.5, 36.7, 35.8, 35.4, 29.5, 29.4. HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + H]^+$  вычислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : 493.2156, найдено 493.2146.

### Общая методика синтеза соединений **12a-f**

*орто*-Индофенол **26a** (3.4 ммоль) и бензил галогенид (3.4 ммоль) добавляли в раствор KOH (3.4 ммоль) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь кипятили 6 ч (ТСХ контроль). После упаривания метанола, продукт был выделен методом колоночной хроматографии ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , элюент:  $\text{C}_6\text{H}_6$  /петролейный эфир 1:1).

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[[2-[(4-нитробензил)окси]фенил]имино]-2,5-циклогексадиен-1-он (12b)*. Красные кристаллы, выход 56%, т.пл. 105-109 °С. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 2869, 1650, 1631, 1584, 1514, 1339, 1240, 1108, 1026, 825, 740.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 7.47 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 7.12 (ддд,  $J = 8.2, 7.7, 1.7$  Гц, 1H), 7.09 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 7.03 (ддд,  $J = 8.2, 7.7, 1.2$  Гц, 1H), 6.94 (дд,  $J = 8.2, 1.2$  Гц, 1H), 6.80 (дд,  $J = 7.7, 1.7$  Гц, 1H), 6.70 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 2.06 (с, 2H), 1.33 (с, 9H), 1.14 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.6, 159.8, 153.3, 153.2, 147.9, 144.4, 139.9, 134.5, 127.1, 126.4, 123.7, 122.2, 122.1, 122.0, 114.0, 69.5, 35.6, 35.4, 29.5, 29.4. HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + H]^+$  вычислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ : 447.2278, найдено 447.2260.

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[[2-[(4-цианобензил)окси]фенил]имино]-2,5-циклогексадиен-1-он (12c)*. Красные кристаллы, выход 55%, т.пл. 67-70 °С. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2959, 2925, 2860, 2226, 1649, 1630, 1586, 1404, 1362, 1234, 1115, 823, 764, 550.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, H-3,5 (4-NCC $_6\text{H}_4$ )), 7.40 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, H-2,6 (4-NCC $_6\text{H}_4$ )), 7.12 (ддд,  $J = 8.2, 7.7, 1.7$  Гц, 1H, H-4'), 7.09 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H, H-3), 7.02 (ддд,  $J = 8.2, 7.7, 1.2$  Гц, 1H, H-5'), 6.93 (дд,  $J = 8.2, 1.2$  Гц, 1H, H-3'), 6.80 (дд,  $J = 7.7, 1.7$  Гц, 1H, H-6'), 6.68 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H, H-5), 5.12 (с, 2H, CH $_2$ ), 1.33 (с, 9H, *t*-Bu), 1.13 (с, 9H, *t*-Bu).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.6 (C=O), 159.8 (1C, C-4), 153.3 (1C, C-5), 153.1 (1C, C-2), 147.8 (1C, C-2'), 142.4 (1C, CN), 139.9 (1C, C-1'), 134.5 (1C, C-3), 132.3 (2C, C-3,5 (4-NCC $_6\text{H}_4$ )), 127.1 (2C, C-2,6 (4-NC-C $_6\text{H}_4$ )), 126.4 (1C, C-4'), 122.3 (1C, C-5), 122.1 (1C, C-6'), 122.0 (1C, C-5'), 118.6 (1C,

C-1 (4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 114.1 (1C, C-3'), 111.7 (1C, C-4 (4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 69.7 (1C, CH<sub>2</sub>), 35.6 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.4 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.5 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.4 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI)  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 427.2380, найдено 427.2371.

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[[2-[(4-трифторметил)бензил)окси]фенил]имино]циклогекса-2,5-диен-1-он (12d)*. Красные кристаллы, выход 50%, т.пл. 74–78 °С. ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2958, 2869, 1650, 1632, 1585, 1480, 1328, 1237, 1162, 1112, 1067, 1007, 876, 738. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.53 (д,  $J$  = 8.0 Гц, 2H), 7.41 (д,  $J$  = 8.0 Гц, 2H), 7.13-7.10 (м, 1H), 7.09 (д,  $J$  = 2.6 Гц, 1H), 7.01 (м, 1H), 6.95 (д,  $J$  = 8.2 Гц, 1H), 6.80 (дд,  $J$  = 7.6, 1.7 Гц, 1H), 6.69 (д,  $J$  = 2.6 Гц, 1H), 5.13 (с, 2H), 1.32 (с, 9H), 1.12 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.7, 159.8, 153.2, 153.0, 148.0, 139.9, 134.6, 130.2, 130.1 (q,  $^2J_{CF}$  = 32.5 Гц, 1C), 127.2 (q,  $^1J_{CF}$  = 270.5 Гц, 1C, CF<sub>3</sub>), 126.8, 126.4, 125.40 (q,  $^3J_{CF}$  = 3.72 Гц, 1C), 122.4, 122.1, 121.8, 114.0, 69.9, 35.6, 35.4, 29.5 (3C), 29.3 (3C). HRMS (ESI)  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 447.2301, найдено 447.2303.

*4-[[2-[(4-Бромбензил)окси]фенил]имино]-2,6-ди-трет-бутилциклогекса-2,5-диен-1-он (12e)*. Красные кристаллы, выход 64%, т.пл. 65-67 °С. ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2956, 2920, 2866, 1649, 1631, 1583, 1479, 1359, 1235, 1002, 806, 739. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 (д,  $J$  = 7.7 Гц, 2H), 7.24 (с, 1H), 7.17 (д,  $J$  = 7.7 Гц, 2H), 7.13-7.09 (м, 1H), 7.00 (м, 1H), 6.95 (д,  $J$  = 8.1 Гц, 1H), 6.81 (м, 1H), 6.68 (с, 1H), 5.03 (с, 2H), 1.33 (с, 9H), 1.13 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.6, 159.9, 153.2, 153.1, 148.3, 135.9, 134.3, 131.6, 130.1, 129.2, 128.5, 126.6, 122.4, 122.2, 121.4, 114.2, 70.1, 35.6, 35.5, 29.50, 29.4. HRMS (ESI)  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>2</sub>: 480.1533, найдено 480.1520.

*2,6-Ди-трет-бутил-4-[[2-[(2-нитробензил)окси]фенил]имино]циклогекса-2,5-диен-1-он (12f)*. Красные кристаллы, выход 20 %, т.пл. 158-160 °С. ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2964, 2868, 1661, 1636, 1588, 1512, 1333, 1101, 836, 740. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.12 (д,  $J$  = 8.0 Гц, 1H), 7.69 (д,  $J$  = 7.8 Гц, 1H), 7.51 (м, 1H), 7.42 (м, 1H), 7.15 (м, 1H), 7.11 (д,  $J$  = 2.6 Гц, 1H), 7.07-7.01 (м, 1H), 6.85 (дд,  $J$  = 7.6, 1.6 Гц, 1H), 6.69 (д,  $J$  = 2.6 Гц, 1H), 5.47 (с, 2H), 1.34 (с, 9H), 1.09 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.7, 159.9, 153.1, 153.0, 147.5, 146.6, 139.6, 134.6, 133.8, 128.3, 128.26,

128.2, 126.5, 124.9, 122.4, 122.1, 122.0, 113.9, 67.6, 35.5, 35.4, 29.5, 29.3. HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + H]^+$  вычислено для  $C_{27}H_{31}N_2O_4$ : 447.2278, найдено 447.2262.

#### Общая методика синтеза соединений 14

*N*-Бензил производные *N*-арилхинониминов **14a,d** были получены из *орто*-фенилендиаминов аналогично процедуре [27].

*N*-[2-((3,5-Ди-трет-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)амино)фенил]-*N*-(4-нитробензил)-1-фенилметансульфамид (**14a**).  
Оранжевые кристаллы, выход 68%, т.пл. 163 -165 °С (лит. [27] т.пл. 165 °С). ИК ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2961, 2912, 2868, 1652, 1598, 1588, 1562, 1517, 1481, 1341, 1149, 1072, 883, 782, 697, 613, 537, 521.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.04 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 7.43-7.40 (м, 2H), 7.37-7.32 (м, 5H), 7.29-7.25 (м, 1H), 7.08-7.07 (м, 2H), 7.03 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.73 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.62 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 4.72 (с, 2H), 4.31 (с, 2H), 1.35 (с, 9H), 1.18 (с, 9H).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  187.5, 159.8, 154.8, 154.20, 148.2, 147.6, 143.8, 133.8, 132.6, 130.9, 130.5, 129.7, 129.0, 128.9, 128.8, 126.4, 123.5, 122.1, 121.6, 59.4, 53.6, 35.9, 35.5, 29.5, 29.4. HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + Na]^+$  вычислено для  $C_{34}H_{37}N_3NaO_5S$ : 622.2346, найдено 622.2348.

*N*-(2-((3,5-Ди-трет-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)амино)фенил)-4-метил-*N*-(4-нитробензил)фенилсульфамид (**14d**).  
Оранжевые кристаллы, выход 65 %, т.пл. 152 -154 °С. ИК ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2957, 2865, 1650, 1632, 1600, 1518, 1343, 1163, 1106, 1093, 1073, 885, 774, 653, 573, 546.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.08 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 7.53-7.48 (м, 4H), 7.21 (м, 1H), 7.16 (дд,  $J = 7.9, 1.4$  Гц, 1H), 7.10 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.09-7.03 (м, 1H), 6.63 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.54 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.46 (дд,  $J = 7.8, 1.5$  Гц, 1H), 5.07 (с, 2H), 2.25 (с, 3H), 1.33 (с, 9H), 1.19 (с, 9H).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  187.5, 158.3, 153.2, 152.8, 147.5, 147.4, 144.3, 143.2, 137.0, 134.4, 133.4, 130.7, 129.6, 129.56, 128.7, 127.4, 126.5, 123.5, 122.4, 121.9, 52.2, 35.7, 35.3, 29.6, 29.4, 21.6. HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + Na]^+$  вычислено для  $C_{34}H_{37}N_3NaO_5S$ : 622.2346, найдено 622.2344.

### Общая методика синтеза соединений 33-36

Исходные соединения **10**, **12**, или **14** (1 ммоль) добавляли в раствор NaOEt (1 ммоль) в 10 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 40-50 °С, затем разбавляли водой (30 мл) и нейтрализовали разбавленной AcOH. Образовавшийся осадок отфильтровывали. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> /петролейный эфир 1:1).

Физико-химические характеристики полученных соединений **34a,c,e** соответствуют описанным ранее [239–241].

*2-(4'-Нитрофенил)бензо[d]тиазол (34a)*. Желтые кристаллы, выход 40%, т.пл. 215-220 °С (лит. [239]. т.пл. 216-220 °С). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, H-3',5'), 8.30 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, H-2',6'), 8.16 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, H-4), 7.99 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H-7), 7.59 (м, 1H, H-5), 7.50 (м, 1H, H-6). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.8 (1C, C-2), 154.2 (1C, C-3a), 149.0 (1C, C-4'), 139.1 (1C, C-1'), 135.4 (1C, C-7a), 128.3 (2C, C-2',6'), 126.9 (1C, C-5), 126.2 (1C, C-6), 124.3 (2C, C-3',5'), 123.9 (1C, C-4), 121.8 (1C, C-7).

*3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-2,3-дигидро-2-(4-нитрофенил)-6-хлорбензо[d]тиазол (33b)*. Светло-желтые кристаллы, выход 33%, т.пл. 101-103 °С. ИК (ν, cm<sup>-1</sup>): 3573, 2959, 2877, 1641, 1596, 1515, 1334, 1239, 1107, 877, 768. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 8.06 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.97 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.67 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.54 (дд, *J* = 8.7, 2.0 Гц, 1H), 7.13 (м, 1H), 6.82 (с, 2H), 5.25 (с, 1H), 1.28 (с, 18H). HRMS (ESI) *m/z* [*M* -H]<sup>-</sup> вычислено для C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 495.1504; найдено 495.1490.

*6-Метокси-2-(4'-нитрофенил)бензо[d]тиазол (34c)*. Желтые кристаллы, выход 34%, т.пл. 213-215 °С (лит. [240]. т.пл. 216-217 °С). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, H-3',5'), 8.19 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, H-2',6'), 7.98 (д, *J* = 8.9 Гц, 1H, H-4), 7.37 (д, *J* = 2.5 Гц, 1H, H-7), 7.13 (дд, *J* = 8.9, 2.5 Гц, 1H, H-5), 3.90 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.2 (1C, C-2), 158.6 (1C, C-6), 148.8 (1C, C-4'), 148.7 (1C, C-3a), 139.4 (1C, C-1'), 137.1 (1C, C-7a), 127.9 (2C, C-2',6'), 124.5 (1C, C-4), 124.3 (2C, C-3',5'), 116.6 (1C, C-5), 104.1 (1C, C-7), 55.9 (1C, OCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) *m/z* [*M* + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 287.0489; найдено 287.0485.

*3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-2,3-дигидро-2-(2-нитрофенил)бензо[d]тиазол (33d)* был получен без предварительного выделения исходного соединения **1g**. Светло-желтые кристаллы, выход 33%, т.пл. 121-124 °С. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3571, 2949, 2867, 1641, 1598, 1517, 1325, 1229, 1100, 875, 772.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09-8.01 (м, 1H), 7.69-7.58 (м, 1H), 7.53-7.35 (м, 2H), 7.15-6.93 (м, 2H), 6.81-6.71 (м, 2H), 6.63 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 6.48 (с, 2H), 4.95 (с, 1H), 1.25 (с, 18H). HRMS (ESI)  $m/z$  [ $M - \text{H}$ ] $^-$  вычислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 461.1893; найдено 461.1902.

*N-(3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-N-(2''-гидроксифенил)-4-нитробензамид (35a)*. Бесцветные кристаллы, выход 25%, т.пл. 173 – 175 °С. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3569, 2949, 2871, 1643, 1600, 1514, 1430, 1335, 1234, 1103, 855, 769, 636.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (д, 2H,  $J = 8.3$ , H(3,5)), 7.47 (д, 2H,  $J = 8.3$ , H(2,6)), 7.15-7.20 (м, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.02-7.11 (м, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.90 -6.95 (м, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.87 (с, 2H, H(2',6')), 6.74-6.82 (м, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 5.23 (с, 1H, C(4')OH), 1.26 (с, 18H, *t*-Bu).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.2, 150.7, 147.9, 142.7, 137.3, 134.0, 131.3, 129.2, 128.7, 126.7, 125.3, 122.9, 121.6, 119.1, 116.9, 34.3 (2C), 30.1 (6C). HRMS (ESI)  $m/z$  [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  вычислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5^+$  485.2047; найдено 485.2027.

Соединение **35a** также было получено методом **B**: К раствору соединения **12b** (1 ммоль) в 10 мл ДМФА при комнатной температуре добавляли раствор КОН (2 ммоль) в 2 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем 1 ч при температуре 35°C, после чего добавляли 30 мл воды, нейтрализовывали разбавленной АсОН и отфильтровывали выпавший осадок. Продукт был выделен методом колоночной хроматографии ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , элюент:  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{ЛПЭ}$  1:1). Бесцветные кристаллы, выход 41%, т.пл. 175 °С.

*N-(3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-N-(2''-гидроксифенил)-4-цианобензамид (35b)*. Бесцветные кристаллы, выход 40%, т.пл. 153 -155 °С. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3574, 2957, 2922, 2870, 2234, 1642, 1596, 1490, 1431, 1357, 1296, 1112, 859, 769, 640.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (с, 18H), 5.02 (с, 1H), 6.71 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.75-6.78 (м, 1H), 6.85-6.87 (м, 1H), 6.88 (с, 2H), 6.90 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.45-7.54 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.1 (6C), 34.4 (2C), 106.5, 107.5, 112.9,

116.4, 118.5, 118.9, 120.4, 121.8, 127.2, 128.8, 131.5, 133.7, 138.8, 142.2, 151.3, 154.0. HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + NaO]^+$  вычислено для  $C_{28}H_{30}N_2NaO_3$ : 465.2149; найдено 465.2137.

*2-(4-Нитрофенил)бензо[d]оксазол (34e)*. Светло-желтые кристаллы, выход 47%, т.пл. 260-263 °С (лит. [241] 263-265 °С).  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.43 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 8.37 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 7.81 (дд,  $J = 7.0, 1.7$  Гц, 1H), 7.61 (дд,  $J = 7.2, 1.4$  Гц, 1H), 7.43-7.40 (м, 2H).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.7, 151.1, 149.5, 142.0, 132.8, 128.4, 126.3, 125.2, 124.2, 120.7, 110.9.

*1-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-2-(4-нитрофенил)-1H-бензо[d]имидазол (36)*. Бесцветные кристаллы, т.пл. 220-222 °С, выход 30% (из **33g**) and 37% (из **33h**). ИК ( $\nu, cm^{-1}$ ): 3056, 2955, 2913, 2665, 1600, 1523, 1468, 1434, 1390, 1343, 1249, 1219, 1117, 1026, 882, 740, 694.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.17 (д,  $J = 9.1$  Гц, 2H), 7.99 (с, 2H), 7.91 (дд,  $J = 8.1, 1.3$  Гц, 1H), 7.77 (д,  $J = 9.1$  Гц, 2H), 7.40-7.35 (м, 1H), 7.35-7.30 (м, 2H), 5.49 (с, 1H), 1.41 (с, 18H).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  154.2, 149.7, 147.9, 142.9, 138.0 (2C), 137.6, 136.6, 130.1 (2C), 127.9, 124.2, 123.8 (2C), 123.4, 123.2 (2C), 120.3, 111.0, 34.6 (2C), 30.1 (6C). HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + H]^+$  вычислено для  $C_{27}H_{30}N_3O_3$ : 444.2282, найдено 444.2284.

### Общая методика синтеза спиро-сопряженных 1,4-бензотиазинов 11 и 1,4-бензоксазинов 13

Исходные соединения **10** или **12** (2 ммоль) кипятили в *o*-ксилоле в течение 2–6 ч. Растворитель упаривали. В случае тиазинов **11** остаток хроматографировали на колонке ( $Al_2O_3$ /бензол), а в случае оксазинов **13** остаток перекристаллизовывали из  $CH_3CN$ .

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1'(3)-спиро-3,4-дигидро-2-фенил-2H-бензо[b][1,4]тиазин (11a)*. Светло-желтые кристаллы, выход 70%, т.пл. 202 – 204 °С. ИК ( $\nu, cm^{-1}$ ): 3384, 2954, 2913, 2863, 1656, 1635, 1590, 1473, 1362, 1311, 1246, 1077, 881, 744, 702, 439.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.22 - 7.09 (м, 6H), 6.99 (м, 1H), 6.89 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.75 (м, 1H), 6.62 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 6.39 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 4.38 (с, 1H), 4.14 (с, 1H, NH), 1.14 (с, 9H), 1.02 (с, 9H).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  185.1, 148.6, 147.2, 140.1, 139.2, 138.0, 135.9, 129.5 (2C), 128.4, 127.7 (2C),

127.3, 125.9, 118.9, 116.9, 116.1, 54.3, 52.4, 35.0, 34.7, 29.2 (3C), 29.1 (3C). HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + H]^+$  вычислено для  $C_{27}H_{32}NOS$ : 418.2199, найдено 418.2190.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1'(3)-спиро-3,4-дигидро-2-(4-нитрофенил)-2H-бензо[b][1,4]тиазин (11b)*. Светло желтые кристаллы, выход 88%, т.пл. 202 °С. ИК ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3369, 2968, 2908, 2885, 1662, 1642, 1594, 1059, 1479, 1347, 1319, 1074, 829, 753.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.06 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, H-3,5 (4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.32 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, H-2,6 (4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.12 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, H-8), 7.03 (м, 1H, H-6), 6.79 (м, 1H, H-7), 6.68 (д,  $J = 2.9$  Гц, 1H, H-6'), 6.65 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, H-5), 6.48 (д,  $J = 2.9$  Гц, 1H, H-2'), 4.38 (с, 1H, H-2), 4.19 (с, 1H, NH), 1.13 (с, 9H, *t*-Bu), 1.05 (с, 9H, *t*-Bu).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  184.9 (1C, C=O), 148.9 (1C, C-4 (4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 148.2 (1C, C-5'), 147.6 (1C, C-3'), 144.2 (1C, C-1(4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 139.4 (1C, C-2'), 138.9 (1C, C-4a), 137.4 (1C, C-6'), 130.3 (2C, C-2,6 (4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 127.3 (1C, C-8), 126.4 (1C, C-6), 122.9 (2C, C-3,5 (4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 119.4 (1C, C-7), 116.4 (1C, C-5), 115.5 (1C, C-8a), 53.6 (1C, C-1'(3)), 51.8 (1C, C-2), 35.1 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.9 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.2 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.2 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + Na]^+$  вычислено для  $C_{27}H_{30}N_2NaO_3S$ : 485.1869, найдено 485.1868.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1'(3)-спиро-3,4-дигидро-2-фенил-7-хлор-2H-бензо[b][1,4]тиазин (11c)*. Светло-желтые кристаллы, выход 80%, т.пл. 215-220 °С. ИК ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3342, 2957, 2919, 2864, 1661, 1629, 1588, 1470, 1364, 1249, 1156, 1030, 863, 808, 741, 697, 607, 542.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.12 – 7.22 (м, 3H, Ph), 7.10 (д,  $J = 2.3$  Гц, 1H, H-8), 6.93 (дд,  $J = 8.6, 2.3$  Гц, 1H, H-6), 6.81 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-2'), 6.54 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H, H-5), 6.36 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-6'), 4.37 (с, 1H, H-2), 4.16 (с, 1H, NH), 1.14 (с, 9H, *t*-Bu), 1.02 (с, 9H, *t*-Bu).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  184.94 (1C, C=O), 148.90 (1C, C-5'), 147.51 (1C, C-3'), 139.63 (1C, C-6'), 137.80 (1C, C-4a), 137.38 (1C, C-2'), 135.46 (1C, C-1, Ph), 129.4 (2C, Ph), 128.5 (1C, Ph), 127.8 (2C, Ph), 126.4 (1C, C-8), 125.8 (1C, C-6), 123.6 (1C, C-7), 118.6 (1C, C-8a), 117.0 (1C, C-5), 54.2 (1C, C-3), 52.2 (1C, C-2), 35.0 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.7 (1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.2 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.1 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + Na]^+$  вычислено для  $C_{27}H_{30}ClNNaOS$ : 474.1629; найдено 474.1628.

3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1'(3)-спиро-3,4-дигидро-7-метокси-2-фенил-2H-бензо[b][1,4]тиазин (**11d**). Желтые кристаллы, выход 77%, т.пл. 200-205 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21-7.10 (м, 6H), 6.83 (д, *J* = 2.9 Гц, 1H), 6.70 - 6.58 (м, 3H), 6.39 (д, *J* = 2.9 Гц, 1H), 4.41 (с, 1H), 3.92 (с, 1H, NH), 3.75 (с, 3H), 1.13 (с, 9H), 1.02 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 185.0, 148.9, 147.5, 139.6, 137.8, 137.4, 135.5, 129.5, 128.6, 127.8, 125.8, 125.5, 123.6, 118.6, 117.0, 55.6, 54.9, 52.3, 35.0, 34.76, 29.21, 29.1.

3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1'(3)-спиро-2-(4-нитрофенил)-3,4-дигидро-7-хлор-2H-бензо[b][1,4]тиазин (**11e**). Светло-желтые кристаллы, выход 80%, т.пл. 200 °С. ИК (ν, см<sup>-1</sup>): 3367, 2969, 2887, 1661, 1640, 1596, 1063, 1337, 1318, 1063, 832, 755. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, H-3,5 (4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.26 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, H-2,6 (4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.06 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H, H-8), 6.93 (дд, *J* = 8.6, 2.3 Гц, 1H, H-6), 6.55 (д, *J* = 3.0 Гц, 1H, H-2'), 6.53 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H, H-5), 6.40 (д, *J* = 3.0 Гц, 1H, H-6'), 4.32 (с, 1H, H-2), 4.17 (с, 1H, NH), 1.08 (с, 9H, *t*-Bu), 1.00 (с, 9H, *t*-Bu). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.8 (C=O), 149.1 (1C, C-5'), 148.4 (1C, C-3'), 147.6 (1C, C-4 (4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 139.0 (1C, C-6'), 137.4 (1C, C-4a), 136.9 (1C, C-2'), 130.4 (2C, C-2,6 (4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 126.4 (1C, C-8), 126.3 (1C, C-6), 124.1 (1C, C-7), 122.9 (2C, C-3,5 (4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 121.5 (1C, C-1 (4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 117.3 (1C, C-5), 117.1 (1C, C-8a), 53.4 (1C, C-3(1')), 51.5 (1C, C-2), 35.2 (1C, 3'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.9 (1C, 5'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.2 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.1 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI) *m/z* [*M* + Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S: 519.1480; найдено 519.1477.

3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1'(3)-спиро-3,4-дигидро-2-(2-нитрофенил)-2H-бензо[b][1,4]тиазин (**11f**). Желтые кристаллы, выход 53%, т.пл. 175-179 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.47 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.44 - 7.34 (м, 2H), 7.10 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.02 (дд, *J* = 7.8, 7.8 Гц, 1H), 6.86 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H, H-2'), 6.77 (дд, *J* = 7.5, 7.5 Гц, 1H), 6.64 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H), 6.43 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H, H-6'), 5.29 (с, 1H, H-2), 4.20 (с, 1H, NH), 1.16 (с, 9H, *t*-Bu), 0.99 (с, 9H, *t*-Bu). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.99, 150.05, 149.42, 147.98, 138.87, 138.64, 136.70, 131.98, 131.10, 130.38, 129.11, 127.32, 126.29, 124.25, 119.15, 116.46, 115.84,

54.44, 44.54, 35.10, 34.74, 29.25, 28.92. HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + Na]^+$  вычислено для  $C_{27}H_{30}N_2NaO_3S$ : 485.1869, найдено 485.1865.

Соединение **13a** было ранее описано в работе [26].

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1'(3)-спиро-3,4-дигидро-2-(4-нитрофенил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин (13b)*. Желтые кристаллы, выход 67%, т.пл. 184 °С (лит.[27] т.пл. 198°С). ИК ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3350, 2951, 2865, 1661, 1640, 1606, 1596, 1523, 1498, 1345, 1273, 1049, 847, 743.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.08 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H, H-3,5 (4- $O_2NC_6H_4$ )), 7.37 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H, H-2,6 (4- $O_2NC_6H_4$ )), 6.96 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, H-8), 6.94-6.90 (м, 1H, H-6), 6.81-6.78 (м, 1H, H-7), 6.73 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, H-5), 6.63 (д,  $J = 2.1$  Гц, 1H, H-6'), 6.47 (д,  $J = 2.1$  Гц, 1H, H-2'), 5.14 (с, 1H, H-2), 4.06 (с, 1H, NH), 1.11 (с, 9H, *t*-Bu), 1.05 (с, 9H, *t*-Bu).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  184.8 (1C, C=O), 150.6 (1C, C-3'), 148.8 (1C, C-5'), 147.6 (1C, C-4 (4- $O_2NC_6H_4$ )), 142.6 (1C, C-8a), 142.2 (1C, C-1 (4- $O_2NC_6H_4$ )), 137.2 (1C, C-2'), 134.3 (1C, C-6'), 130.3 (1C, C-4a), 129.1 (2C, C-2,6 (4- $O_2NC_6H_4$ )), 122.9 (1C, C-6), 122.3 (2C, C-3,5 (4- $O_2NC_6H_4$ )), 119.7 (1C, C-7), 117.1 (1C, C-8), 115.7 (1C, C-5), 81.6 (1C, C-2), 54.6 (1C, C-1'(3)), 34.99 (1C,  $\underline{C}(CH_3)_3$ ), 34.98 (1C,  $\underline{C}(CH_3)_3$ ), 29.2 (3C,  $C(\underline{CH}_3)_3$ ), 29.1 (3C,  $C(\underline{CH}_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + Na]^+$  вычислено для  $C_{27}H_{30}N_2NaO_4$ : 469.2098; найдено 469.2089.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1'(3)-спиро-2-(4-бензонитрил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин (13c)*. Желтые кристаллы, выход 70%, т.пл. 192-194 °С. ИК ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3350, 2967, 2912, 2867, 2227, 1662, 1633, 1611, 1593, 1497, 1364, 1263, 1207, 1045, 883, 741, 538.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.51 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H, H-3,5 (4- $NCC_6H_4$ )), 7.31 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H, H-2,6 (4- $NCC_6H_4$ )), 6.95 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, H-8), 6.91 (м, 1H, H-6), 6.79 (м, 1H, H-7), 6.72 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, H-5), 6.61 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-6'), 6.45 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-2'), 5.09 (с, 1H, H-2), 4.04 (с, 1H, NH), 1.10 (с, 9H, *t*-Bu), 1.05 (с, 9H, *t*-Bu).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  184.8 (1C, C=O), 150.5 (1C, C-3'), 148.7 (1C, C-5'), 142.7 (1C, C-8a), 140.4 (1C,  $\underline{CN}$ ), 137.3 (1C, C-2'), 134.4 (1C, C-6'), 130.9 (2C, C-3,5 (4- $NCC_6H_4$ )), 130.3 (1C, C-4a), 128.9 (2C, C-2,6 (4- $NCC_6H_4$ )), 122.9 (1C, C-6), 119.6 (1C, C-7), 118.4 (1C, C-1 (4- $CN-C_6H_4$ )), 117.1 (1C, C-8), 115.7 (1C, C-5), 112.4 (1C,  $\underline{C-CN}$ ), 81.8 (1C, C-2), 54.6 (1C, C-

1`3)), 35.0 (1C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.9 (1C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.2 (3C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.1 (3C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + \text{Na}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_2$ : 449.2199; найдено 449.2202.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1'(3)-спиро-3,4-дигидро-2-(4-(трифторметил)фенил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин (13d)*. Желтые кристаллы, выход 66%, т.пл. 170-172 °С. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3353, 2956, 2920, 2866, 1659, 1633, 1609, 1500, 1326, 1161, 1109, 1067, 839, 735.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, H-3,5 (4- $\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ )), 7.31 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, H-2,6 (4- $\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ )), 6.96 (дд,  $J = 7.8, 1.3$  Гц, 1H, H-8), 6.91 (м, 1H, H-6), 6.79 (м, 1H, H-7), 6.72 (дд,  $J = 7.7, 1.4$  Гц, 1H, H-5), 6.66 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-6'), 6.46 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-2'), 5.11 (с, 1H, H-2), 4.03 (с, 1H, H-4 (NH)), 1.10 (с, 9H, *t*-Bu), 1.05 (с, 9H, *t*-Bu).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.8 (1C, C=O), 150.2 (1C, C-3'), 148.5 (1C, C-5'), 142.9 (1C, C-8a), 139.2 (1C, C-1 (4- $\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ )), 137.6 (1C, C-2'), 134.7 (1C, C-6'), 130.8 (1C,  $^2J_{\text{CF}} = 32.7$  Гц, C-4 (4- $\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ )), 130.4 (1C, C-4a), 128.5 (2C, C-2,6 (4- $\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ )), 124.1 (q, 2C,  $^3J_{\text{CF}} = 3.7$  Гц, C-3,5 (4- $\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ )), 123.8 (q, 1C,  $^1J_{\text{CF}} = 272.2$  Гц,  $\text{F}_3\text{C}$ ), 122.7 (1C, C-6), 119.6 (1C, C-7), 117.1 (1C, C-8), 115.7 (1C, C-5), 82.0 (1C, C-2), 54.7 (1C, C-3), 35.9 (2C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.12 (3C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.09 (3C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{NO}_2$ : 469.2098; найдено 469.2089.

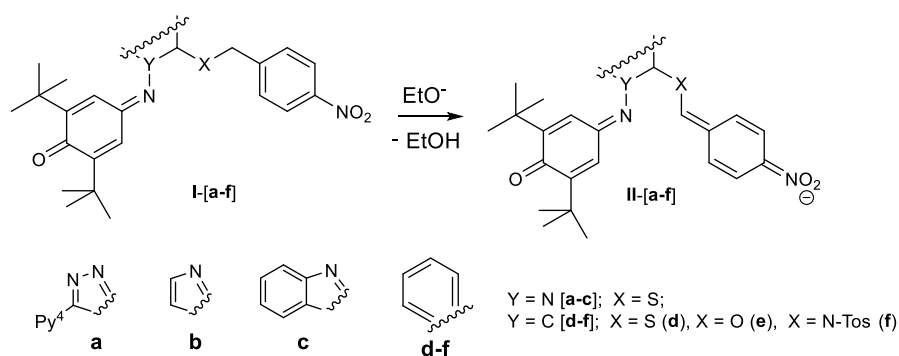
*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1'(3)-спиро-2-(4-бромфенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин (13e)*. Желтые кристаллы, выход 74%, т.пл. 164-167 °С. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3343, 2950, 2909, 2884, 1654, 1626, 1595, 1499, 1364, 1256, 1070, 1042, 1007, 880, 748.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H, H-3,5 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ )), 7.05 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H, H-2,6 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ )), 6.94 (дд,  $J = 8.9, 1.3$  Гц, 1H, H-8), 6.89 (м, 1H, H-6), 6.77 (м, 1H, H-7), 6.70 (дд,  $J = 7.8, 1.5$  Гц, 1H, H-5), 6.63 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-6'), 6.42 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-2'), 5.01 (с, 1H, H-2), 3.99 (с, 1H, H-4 (NH)), 1.10 (с, 9H, *t*-Bu), 1.07 (с, 9H, *t*-Bu).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185.0 (1C, C=O), 150.1 (1C, C-3'), 148.4 (1C, C-5'), 143.2 (1C, C-8a), 137.8 (1C, C-2'), 134.9 (1C, C-6'), 134.3 (1C, C-1 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ )), 130.5 (1C, C-4a), 130.3 (2C, C-3,5 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ )), 129.7 (2C, C-2,6 (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ )), 122.6 (1C, C-6), 119.5 (1C, C-7), 117.1 (1C, C-8), 115.6 (1C, C-5), 82.1 (1C, C-2), 54.6 (1C, C-3), 34.94 (1C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.91 (1C,

$\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ , 29.19 (3C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.16 (3C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + H]^+$  вычислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{BrNO}_2$ : 480.1533; найдено 480.1527.

*3',5'-Ди-трет-бутил-2',5'-циклогексадиен-4'-он-1'(3)-спиро-3,4-дигидро-2-(2-нитрофенил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин (13f)*. Светло-желтые кристаллы, выход 63%, т.пл. 203- 205 °С. ИК ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3344, 2964, 2920, 2869, 1657, 1637, 1628, 1595, 1524, 1498, 1338, 1270, 1250, 1038, 916, 880, 735, 700.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (дд,  $J = 8.24, 1.3$  Гц, 1H, H-3 (2- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ )), 7.57 (дд,  $J = 7.9, 1.5$  Гц, 1H, H-6 (2- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ )), 7.53-7.49 (м, 1H, H-4 (2- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ )), 7.44-7.40 (м, 1H, H-5 (2- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ )), 6.95 (дд,  $J = 8.0, 1.3$  Гц, 1H, H-8), 6.94-6.90 (м, 1H, H-6), 6.81-6.77 (м, 1H, H-7), 6.74 (дд,  $J = 7.9, 1.5$  Гц, 1H, H-5), 6.66 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-6'), 6.49 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H, H-2'), 6.22 (с, 1H, H-2), 4.09 (с, 1H, NH), 1.09 (с, 9H, *t*-Bu), 1.02 (с, 9H, *t*-Bu).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185.2 (1C, C=O), 150.1 (1C, C-3'), 148.6 (1C, 1C, C-5'), 148.3 (1C, C-2 (2- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ )), 143.2 (1C, C-8a), 136.8 (1C, C-2'), 134.2 (1C, C-6'), 132.2 (1C, C-5 (2- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ )), 130.9 (1C, C-6 (2- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ )), 130.5 (1C, C-4a), 130.3 (1C, C-1 (2- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ )), 129.4 (1C, C-4 (2- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ )), 124.4 (1C, C-3 (2- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ )), 122.8 (1C, C-6), 119.5 (1C, C-7), 117.2 (1C, C-8), 116.0 (1C, C-5), 76.9 (1C, C-2), 56.0 (1C, C-3), 34.9 (1C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.8 (1C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.2 (3C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.9 (3C,  $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + \text{Na}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_4$ : 469.2098; найдено 469.2085.

### **Квантово-химические расчеты циклизации *S(O,N)*-нитробензильных производных *N*-фенилхинониминов и *S*-нитробензильных производных *N*-азолилхининиминов**

Была оценена вероятность отщепления протона от метиленовой группы у нитроарильного заместителя в условиях основного катализа. Результаты расчетов показали, что атом водорода в метиленовой группе с нитроарильным заместителем способен легко отщепляться в основных условиях, образуя анионную форму реагента **II** (схема 3.1). Рассчитанные полные энергии и энергетические эффекты этого процесса с учетом эффекта сольватации показаны в **таблице 14**.

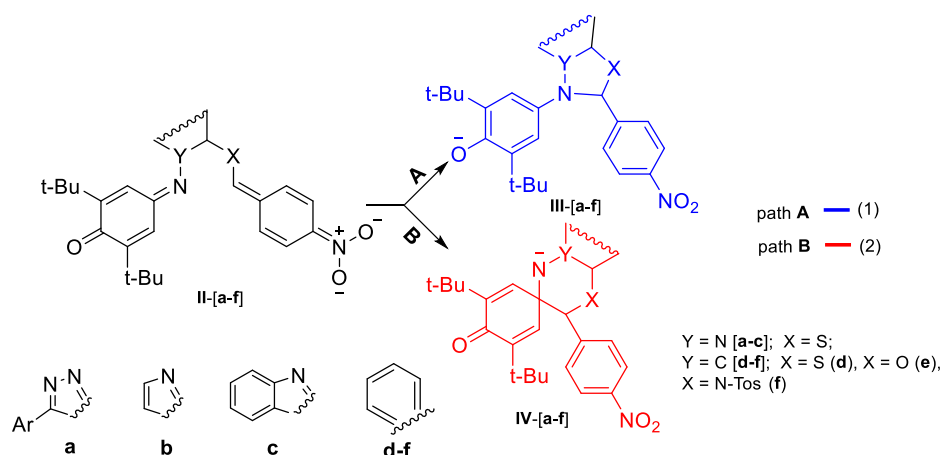


**Таблица 14** - Полная (а.е) и относительная (ккал/моль) энергия соединения **II[a-f]** рассчитанная методом wB97XD/6-311++G\*\* в растворе. Влияние сольватации было учтено в рамках поляризуемой континуальной модели (ПМК); в качестве растворителя был выбран этанол

|                              | <b>a</b>    | <b>b</b>    | <b>c</b>    | <b>d</b>    | <b>e</b>    | <b>f</b>    |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>I</b><br>(E, a.e)         | -2037.18583 | -1774.08243 | -1927.71718 | -1780.13488 | -1457.14652 | -2256.22469 |
| EtO <sup>-</sup><br>(E, a.e) | -154.52835  | -154.52835  | -154.52835  | -154.52835  | -154.52835  | -154.52835  |
| <b>II</b><br>(E, a.e)        | -2036.68722 | -1773.58435 | -1927.21857 | -1779.63856 | -1456.64552 | -2255.72541 |
| EtOH<br>(E, a.e)             | -155.04634  | -155.04634  | -155.04634  | -155.04634  | -155.04634  | -155.04634  |
| ΔE,<br>ккал/моль             | -12.2       | -12.5       | -12.2       | -13.6       | -10.7       | -11.7       |

Из данных, представленных в **таблице 14**, видно, что для всех производных соединения **I** элиминирование протона энергетически выгодно, поскольку такой процесс всегда сопровождается уменьшением полной энергии системы на 10,7–13,6 ккал/моль.

На **схеме 3.2** показаны реакции циклизации аниона **II**, протекающие по двум путям: циклизация с образованием азола (путь А) и циклизация с образованием азина (путь В). Рассчитанные полные и относительные энергии реакции, изображенной на **схеме 3.2**, для всех заместителей с учетом эффекта сольватации представлены в **таблице 15**.



**Таблица 15-** Рассчитанные данные для аниона **II(a-e)**. Полная ( $E_{\text{scrf}}$  в а.е.) и относительная ( $\Delta E_{\text{scrf}}$  в ккал·моль<sup>-1</sup>) энергии исходного соединения, переходного состояния (ПС) и продукта реакции, рассчитанные методом  $\omega$ B97XD/6-311++G\*\* в растворе. Влияние сольватации было учтено в рамках поляризуемой континуальной модели (ПМК); в качестве растворителя был выбран этанол

| Compound          | Путь А             |                          | Путь В             |                          |
|-------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|
|                   | $E_{\text{scrf}}$  | $\Delta E_{\text{scrf}}$ | $E_{\text{scrf}}$  | $\Delta E_{\text{scrf}}$ |
| II-a              | -2036.68722        | 0.0                      | -2036.68722        | 0.0                      |
| ПС-a              | -2036.67565        | 7.3                      | -2036.66928        | 11.3                     |
| <b>продукт-a</b>  | <b>-2036.71227</b> | <b>-15.7</b>             | <b>-2036.68857</b> | <b>-0.8</b>              |
| II-b              | -1773.58435        | 0.0                      | -1773.58435        | 0.0                      |
| ПС -b             | -1773.57347        | 6.8                      | -1773.56730        | 10.7                     |
| <b>продукт -b</b> | <b>-1773.61245</b> | <b>-17.6</b>             | <b>-1773.58198</b> | <b>1.5</b>               |
| II-c              | -1927.21857        | 0.0                      | -1927.21857        | 0.0                      |
| ПС -c             | -1927.19684        | 13.6                     | -1927.20018        | 11.5                     |
| <b>продукт -c</b> | <b>-1927.24398</b> | <b>-15.9</b>             | <b>-1927.21485</b> | <b>2.3</b>               |
| II-d              | -1779.63856        | 0.0                      | -1779.63856        | 0.0                      |
| ПС -d             | -1779.61799        | 12.9                     | -1779.61711        | 13.5                     |
| <b>продукт -d</b> | <b>-1779.67624</b> | <b>-23.6</b>             | <b>-1779.63783</b> | <b>0.5</b>               |
| II-e              | -1456.64552        | 0.0                      | -1456.64552        | 0.0                      |
| ПС -e             | -1456.62925        | 10.2                     | -1456.62520        | 12.8                     |
| <b>продукт -e</b> | <b>-1456.68987</b> | <b>-27.8</b>             | <b>-1456.65330</b> | <b>-4.9</b>              |
| II-f              | -2255.72541        | 0.0                      | -2255.72541        | 0.0                      |
| ПС -f             | -2255.69874        | 16.7                     | -2255.69814        | 17.1                     |
| <b>продукт -f</b> | <b>-2255.76155</b> | <b>-22.7</b>             | <b>-2255.72615</b> | <b>-0.5</b>              |

### Заключение (выводы)

1) Расширены границы применимости метода синтеза 3,4-дигидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, основанного на катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации 2-арилметилтио-*N*-арилиден-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-аминов. Установлено, что циклизация реализуется только при наличии π-акцепторного заместителя в бензильном фрагменте и приводит к образованию рацемических смесей (2*S*,3*S*) и (2*R*,3*R*) энантиомеров с экваториальным расположением арильных заместителей в положениях 2 и 3 тиадиазинового кольца.

2) Показано, что термическое воздействие на 2-арилметилтио-*N*-арилиден-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-амины не инициирует протекание циклизации, а ведет к фрагментации путем элиминирования бензонитрильного фрагмента и образования 2-арилметилтиобензимидазолов.

3) Реакция циклизации *S*-фенацил производных *N*-имидазолилхинониминов в основных условиях при повышенной температуре не останавливается на стадии образования 2,3-дигидро(бенз)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, который подвергается рециклизации в 2,3-дигидро(бенз)имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ол, что открывает синтетические подходы к получению двух типов (бенз)имидазотиазольных продуктов, содержащих фармакофорный ди-*трет*-бутил-*n*-фенольный фрагмент. На основании квантово-химических расчетов установлено, что замыкание 2-фенацилтиоэфиров *N*-гетарилихинониминов в пятичленный азолотиазольный продукт кинетически менее предпочтительно, но при этом более выгодно с точки зрения термодинамической стабильности продукта.

4) Установлена закономерность влияния донорно-акцепторных свойств заместителей в фенацильном фрагменте на направление внутримолекулярной циклизации *O*-фенациловых эфиров *N*-арилхинониминов: электроноакцепторные заместители способствуют образованию спирооксазиновых структур, тогда как отсутствие заместителей либо наличие сильных донорных групп приводит к формированию оксазольных производных.

5) Предложен синтетический подход к получению бензоксазолонов, содержащих стерически затрудненные фенольные фрагменты, основанный на образовании бензоксазольного интермедиата с последующим направленным окислением до ароматизированных бензоксазолоновых систем.

6) Установлено, что направление циклизации *орто-S(O,N)*-бензилзамещенных *N*-арилхинониминов определяется условиями реакции: в основных условиях циклизация протекает через образование дигидроазольного цикла с последующей ароматизацией системы в соответствующие бензотиазольные, бензоксазольные и бензимидазольные циклы, в термических условиях *орто-S* и *O*-бензилзамещенные *N*-арилхинонимины циклизуются с образованием спиранового азинового кольца, независимо от природы заместителя в фенильных фрагментах.

### Список сокращений и условных обозначений

- TBAF – Фторид тетрабутиламмония  
 TBAB – Бромид тетрабутиламмония  
 DMAD – Диметилацетилендикарбоксилат  
 TEBA – Триэтилбензиламмоний хлористый  
 DMF-DMA – *N,N*-диметилформаид диметилацеталь  
 DBU – Диазабициклоундецен  
 DMAP – 4-Диметиламинопиридин  
 DCE – 1,2-Дихлорэтан  
 DME – Диметоксиэтан  
 DEAD – Диэтилазодикарбоксилат  
 DBA – Дибензилиденацетон  
 DMEDA – *N, N'*-Диметилэтилендиамин  
 DMPU – 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1*H*)-пиримидинон  
 PyBOP – Бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинфосфоний гексафторфосфат  
 DIPEA – Диизопропилэтиламин  
 TBSCl (или TBDMSCl) – *tert*-Бутилдиметилсилилхлорид  
 TIPS – Триизопропилсилил  
 TBS – *tert*-Бутилдиметилсилан  
*m*-CPBA – *meta*-Хлорнадбензойная кислота  
 THP – тетрагидропиран  
 TEA – Триэтиламин  
 Вос – *tert*-Бутоксикарбонильная группа  
 PIFA – фенилиодин(III)-бис(трифторацетата)  
 PEG – Полиэтиленгликоль  
 1,10-phen – 1,10 – Фенантролин  
 IBD – Иодбензол диацетат  
 PPA – Полифосфорная кислота  
 HMDS – Гексаметилдисилазан  
 DMFDA - Диметилформаид диметилацеталь  
 LDA – Диизопропилаид лития  
 HRMS – Масс-спектрокопия высокого разрешения  
 ВЗМО – Высшая занятая молекулярная орбиталь  
 НСМО – Низшая свободная молекулярная орбиталь  
 ADMET – Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity – фармакокинетические параметры молекул  
 TPSA – Topological Polar Surface Area – топологическая площадь полярной поверхности  
 CYP – цитохромы P450

**Список литературы**

1. Meshram, P. Review on Synthetic Strategies for 1,3,4-Thiadiazines and its Biological Activity / P. Meshram, M. Pardhi, P. Bamgude, D. Kamble, P. Chavan, S. Tupare // *Biointerface Research in Applied Chemistry*. – 2024. – V. 14. – № 4. – P. 46.
2. Aggarwal, R. Vision on Synthetic and Medicinal Facets of 1,2,4-Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine Scaffold / R. Aggarwal, M. Hooda, P. Kumar, G. Sumran // *Top. Curr. Chem.* – 2022. – V. 380. – № 2. – P.10.
3. Mamidala, S. A facile one-pot, three component synthesis of a new series of 1,3,4-thiadiazines: Anticancer evaluation and molecular docking studies / S. Mamidala, V. Vangala, S. R. Peddi, R. Chedupaka, V. Manga., R. R. Vedula // *J. Mol. Struct.* – 2021. – V. 1233. – P. 130111.
4. Nechak, R. Synthesis, identification and antimicrobial activity of substituted thiazolines and 1,3,4-thiadiazines from dehydroacetic acid / R. Nechak, S. Achouche Bouzroua, Y. Benmalek, N. Boufroua, B. Nedjar Kolli, S. Poulain Martini, E. Duñach // *Synth. Commun.* – 2019. – V. 49. – № 15. – P. 1895 – 1905.
5. Ragab, F. A. F. Design, synthesis and biological evaluation of some new 1,3,4-thiadiazine-thiourea derivatives as potential antitumor agents against non-small cell lung cancer cells / F.A.F. Ragab, S.A. Abdel-Aziz, M. Kamel, A.M.A. Ouf, H.A. Allam // *Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 93. – P. 103323.
6. Jilloju, P. C. Discovery of ( $\pm$ )-3-(1*H*-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives with promising in vitro anticoronavirus and antitumoral activity / P. C. Jilloju, L. Persoons, S.K. Kurapati, D. Schols, S. De Jonghe, D. Daelemans, R. R.Vedula // *Mol. Divers.* – 2022. – V. 26. – № 3. – P. 1357 – 1371.
7. Huo, X. Synthesis and biological evaluation of novel 5-substituted/unsubstituted triazolothiadiazines as tubulin depolymerizing and vascular disrupting agents with promising antitumor activity / X. S. Huo, J. Tang-Yang, W. B. Zeng, X. E. Jian, X. X. Ma, P. Yue-Yang, Y. Wen-Wei, P.-L. Zhao // *Drug Dev. Res.* – 2023. – V. 84. – № 5. – P. 975 – 987.

8. Pathare, B. Review – biological active benzimidazole derivatives / B. Pathare, T. Bansode // *Results Chem.* – 2021. – V. 3. – P. 100200.
9. Yadav, G. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review / G. Yadav, S. Ganguly // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 97. – P. 419 – 443.
10. Badshah, S. Bioactive Thiazine and Benzothiazine Derivatives: Green Synthesis Methods and Their Medicinal Importance / S. Badshah, A. Naeem // *Molecules.* – 2016. – V. 21. – № 8. – P. 1054.
11. Ahmad, Saddique F. Recent trends toward the synthesis of fused-benzothiazines and their derivatives / F. Ahmad Saddique, M. Ahmad, A. Kanwal, S. Aslam, A. Fawad Zahoor // *Synth. Commun.* – 2021. – V. 51. – № 3. – P. 351 – 378.
12. Rai, A. 1,4-Benzothiazines-A Biologically Attractive Scaffold / A. Rai, A. K. Singh, V. Raj, S. Saha // *Mini-Reviews Med. Chem.* – 2017. – V. 18. – № 1 – P. 42 – 57.
13. Bhattacharya, S. Greener Approaches Towards 1,4-Benzothiazine Synthesis: Recent Updates and Outlook / S. Bhattacharya, B. Basu // *Curr. Organocatalysis.* – 2023. – V. 10. – № 3. – P. 230 – 236.
14. Fringuelli, R. Role of 1,4-Benzothiazine Derivatives in Medicinal Chemistry/ R. Fringuelli, L. Milanese, F. Schiaffella // *Mini-Reviews Med. Chem.* – 2005. – V. 5. – № 12. – P. 1061 – 1073.
15. Alharbi, A. S. Romaizan A. N. Al, Abdel-Rahman R. M. Advances in Organic Synthesis / A. S. Alharbi, A. N. Al Romaizan, R. M. Abdel-Rahman // *Bentham science publishers* – 2022. – V. 17. – P. 291.
16. Kadoma, Y. Mechanisms of cytotoxicity of 2- or 2,6-di-tert-butylphenols and 2-methoxyphenols in terms of inhibition rate constant and a theoretical parameter / Y. Kadoma, S. Ito, T. Atsumi, S. Fujisawa // *Chemosphere.* – 2009. – V. 74 – № 5. – P. 626 – 632.
17. Gibadullina, E. New 2,6-diaminopyridines containing a sterically hindered benzylphosphonate moiety in the aromatic core as potential antioxidant and anti-cancer drugs / E. Gibadullina, T.T. Nguyen, A. Strel'nik, A. Sapunova, A. Voloshina, I. Sudakov,

A. Vyshtakalyuk, J. Voronina, M. Pudovik, A. Burilov // Eur. J. Med. Chem. – 2019. – V. 184. – P. 111735.

18. Chugunova, E. Diverse Biological Activity of Benzofuroxan/Sterically Hindered Phenols Hybrids / E. Chugunova, E. Gibadullina, K. Matylitsky, B. Bazarbayev, M. Neganova, K. Volcho, A. Rogachev, N. Akylbekov, H. B. T. Nguyen, A. Voloshina, A. Lyubina, S. Amerhanova, V. Syakaev, A. Burilov, N. Appazov, M. Zhanakov, L. Kuhn, O. Sinyashin, I. Alabugin // Pharmaceuticals. – 2023. – V. 16 – № 4. – P. 499.

19. Колодина, А.А. Синтез и раскрытие тиadiaзинового цикла 6,7-дигидро-5*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиadiaзинов / А.А. Колодина, Н.И. Гапоненко, А.В. Лесин // Изв. АН. Серия химическая. – 2008. – Т. 6. – С. 1249–1252.

20. Kolodina, A.A. Ring formation and ring opening reactions of a dihydrothiadiazine cycle fused to 1,2,4-triazole / A.A. Kolodina, A.V. Lesin, Y.V. Nelyubina // Mendeleev Commun. – 2008. – V. 18. – № 5. – P. 253–254.

21. Gaponenko, N. I. Synthesis of spiro[indole-3,3'-[1,3,4]thiadiazino[3,2-*a*]benzimidazoles] and spiro[indole-3,6'-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines] / N.I. Gaponenko, A.A. Kolodina, A.V. Lesin, S.V. Kurbatov, Z.A. Starikova, Yu.V. Nelyubina // Russ. Chem. Bull. – 2010. – V. 59 – № 4. – P. 838–844.

22. Kolodina, A.A. 6,7-Dihydro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine Ring Cleavage and Tautomerism of the Products: Experimental and Theoretical Study / A.A. Kolodina, A.A. Tsaturyan, M.S. Galkina, I.G. Borodkina, E.V. Vetrova, O.P. Demidov, A.G. Berezhnaya, A.V. Metelitsa // ChemistrySelect. – 2020. – V. 5. – № 12. – P. 3586–3592.

23. Kolodina, A.A. Intramolecular Cyclization of 4-Amino-3-alkylsulfanyl-1,2,4-triazoles as a Method for Annelation of Thiadiazine and Thiadiazole Rings / A.A. Kolodina, A.V. Lesin // Russ. J. Org. Chem. – 2009. – V. 45. – № 1. – P. 139–145.

24. Гапоненко, Н.И. Синтез дигидротиadiaзолов и дигидротиadiaзинов, конденсированных с азолами / Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук: 02.00.03 – органическая химия. Ростов-на-Дону, 2012. – 135 с.

25. Lesin, A.V. A new synthesis of spiro-fused 1,4-benzothiazines / A.V. Lesin, O.Y. Borbulevych, S.V. Kurbatov, A.E. Ruzhnikov, M.Yu. Antipin, L.P. Olekhnovich // *Russ. Chem. Bull.* – 2001. – V. 50. – P. 1264 – 1267.
26. Kurbatov, S. V. Tautomerism and Stereodynamics of Indophenols, Amidines, Their Derivatives, and Analogs: XIII. Intramolecular Cyclization of 2,6-Di-tert-butyl-4- (o-alkoxyphenylimino)-2,5-cyclohexadienones as a Method of Synthesis of Spiro Benzoxazines / S.V. Kurbatov, V.I. Simakov, N.I. Vikrishchuk, A.E. Ruzhnikov, Yu.A. Zhdanov, L.P. Olekhnovich // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2001. – V. 71. – P. 776-779.
27. Kurbatov, S.V. Tautomerism and Stereodynamics of Indophenols, Amidines, Their Derivatives, and Analogs: XIV. New Methods of Synthesis of Spiro-Fused Quinoxalines / S.V. Kurbatov, N.I. Vikrishchuk, V.I. Simakov, D.N. Kuznetsov, Yu.A. Zhdanov, L.P. Olekhnovich // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2001. – V. 71. – P. 950 – 955.
28. Kattimani, P.P. C5-Alkyl-1,3,4-Oxadiazol-2-ones Undergo Dealkylation upon Nitrogen Insertion to Form 2*H*-1,2,4-Triazol-3-ones: Synthesis of 1,2,4-Triazol-3-one Hybrids with Triazolothiadiazoles and Triazolothiadiazines / P.P. Kattimani, R.R. Kamble, A. Dorababu, R.K. Hunnur, A.A. Kamble, H.C. Devarajegowda // *J. Heterocycl. Chem. HeteroCorporation.* – 2017. – V. 54. – № 4. – P. 2258–2265.
29. Khan, I. Synthesis, crystal structure and biological evaluation of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines / I. Khan, S. Zaib, A. Ibrar, N.H. Rama, J. Simpson, J. Iqbal // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 78. – P. 167–177.
30. Fan, Z. Synthesis, Crystal Structure, and Biological Activity of 4-Methyl-1,2,3-thiadiazole-Containing 1,2,4-Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles / Z. Fan, Z. Yang, H. Zhang, N. Mi, H.Wang, F.Cai, X.Zuo, Q. Zheng, H. Song. // *J. Agric. Food Chem.* – 2010. – V. 58. – № 5. – P. 2630 – 2636.
31. Khan, I. Exploration of a library of triazolothiadiazole and triazolothiadiazine compounds as a highly potent and selective family of cholinesterase and monoamine oxidase inhibitors: Design, synthesis, X-ray diffraction analysis and molecular docking studies / I. Khan, S.M. Bakht, A. Ibrar, S. Abbas, S. Hameed,

J.M.White, A.U. Rana, S. Zaib, M. Shahid, J. Iqbal // RSC Adv. – 2015. –V. 5. – № 27. – P. 21249 – 21267.

32. Karthikeyan, M.S. Biological studies of some 2,4-dichloro-5-fluorophenyl containing triazolothiadiazoles / M.S. Karthikeyan, B.S. Holla, B. Kalluraya, N.S. Kumari // Monatshefte fur Chemie. – 2007. – V. 138. – № 12. – P. 1309 – 1316.

33. Mathew, V. Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and their dihydro analogues / V. Mathew, J. Keshavayya, V.P. Vaidya, D. Giles // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – V. 42. – № 6. – P. 823 – 840.

34. Yan, D. Synthesis, characterization and properties of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4] thiadiazole derivatives and their europium complexes / D. Yan, Y. Xiang, K. Li, Y. Chen, Z. Yang, D. Guo // J. Mol. Struct. Elsevier. – 2014. – V. 1074. – P. 487 – 495.

35. Palekar, V.S. Synthesis and antibacterial activity of some novel bis-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and bis-4-thiazolidinone derivatives from terephthalic dihydrazide / V.S. Palekar, A.J. Damle, S.R. Shukla // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – V. 44 – № 12. – P. 5112 – 5116.

36. Shivarama, H.B. New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents / B. Shivarama Holla, K.N. Poojary, B.S. Rao, M.K. Shivananda // Eur. J. Med. Chem. – 2002. – V. 37. – P. 511 – 517.

37. Elwahy, A. H. M. Novel bis(triazolo[3,4-*b*]thiadiazoles and bis(triazolo[3,4-*b*]thiadiazines) with antioxidant activity / A.H.M. Elwahy, A.R.S. Ginidi, M.R. Shaaban, A.H. Mohamed, H.M. Gaber, L.I. Ibrahim, A.M. Farag, M.E. Salem // Arkivoc. – 2024. – V. 2024. – № 7. – P. 202412181.

38. Badr, S.M.I. Synthesis of some new [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles starting from 5-nitro-2-furoic acid and evaluation of their antimicrobial activity / S.M.I Badr, R.M. Barwa // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – V. 19 – № 15. – P. 4506 – 4512.

39. Kukaniev, M.A. Synthesis of 3-methyl-6-R-6*H*-thiazolo-[4,3-*b*]-1,2,4-triazolo[4,3-*d*][1,3,4]thiadiazoles / M.A. Kukaniev, M.M. Akbarova, Z.G. Sangov, S.S.

Safarov, D.M. Osimov // Chem. Heterocycl. Compd. – 2010. – V. 46 – № 5. – P. 605 – 607.

40. Zarganes-Tzitzikas, T. Azodicarboxylates: Valuable reagents for the multicomponent synthesis of novel 1,3,4-thiadiazoles and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles / T. Zarganes-Tzitzikas, C.G. Neochoritis, J. Stephanidou-Stephanatou, C.A. Tsoleridis, G. Buth, G.E. Kostakis // Tetrahedron. – 2013. – V. 69 – № 24. – P. 5008 – 5015.

41. Boraei, A.T.A. Design and synthesis of new phthalazine-based derivatives as potential EGFR inhibitors for the treatment of hepatocellular carcinoma / A.T.A. Boraei, H.K. Ashour, El S.H. El Tamany, N. Abdelmoaty, A.I. El-Falouji, M.S. Gomaa // Bioorg. Chem. Elsevier – 2019. – V. 85. – P. 293 – 307.

42. Alamshany, Z.M. New pyrazolopyridine and pyrazolothiazole-based compounds as anti-proliferative agents targeting *c*-Met kinase inhibition: design, synthesis, biological evaluation, and computational studies / Z.M. Alamshany, E.M. Algamdi, I.M.M. Othman, M.M. Anwar, E.S. Nossier // RSC Adv. Royal Society of Chemistry. – 2023. – V. 13. – № 19. – P. 12889 – 12905.

43. El-Borai, M.A. An Eco-Friendly Synthesis of Heterocyclic Moieties Condensed with Pyrazole System under Green Conditions and Their Biological Activity / M.A. El-Borai, H.F. Rizk, M.R. Sadek, M.M. El-Keiy // Green Sustain. Chem. – 2016. – V. 06. – № 02. – P. 88 – 100.

44. Chande, M. S. ChemInform Abstract: Novel Synthesis of New 5,7-Disubstituted-2-alkyl/arylamino-4*H*-pyrazolo[4,5-*e*][1,3,4]thiadiazines and 4,6-Disubstituted-3-amino/anilino-2-alkyl/arylaminopyrazolo[3,4-*d*]thiazolines / M.S. Chande, R.D. Joshi // ChemInform. – 1995. – V. 26. – № 29.

45. Wang, Z. A Novel Method for the Synthesis of Pyrazolo[5,1-*b*]Thiazole / Z. Wang, J. Ren, Z. Li // Synth. Commun. – 2000. – V. 30. – № 4. – P. 763 – 769.

46. Berry, S. Stereoselective synthesis of trans-3-functionalized-4-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole-3-carboxylate substituted  $\beta$ -lactams: Potential synthons for diverse biologically active agents / S. Berry, S.S. Bari, P. Yadav, A. Garg, S. Khullar, S.K. Mandal, A. Bhalla // Synth. Commun. – 2020. – P. 2969 – 2980.

47. Rizk, H.F. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking study based on novel fused pyrazolothiazole scaffold / H.F. Rizk, M.A. El-Borai, A. Ragab, S.A. Ibrahim // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2020. – V. 17. – № 10. – P. 2493–2505.

48. Zeng, W. One-pot Microwave-assisted Synthesis of Pyrazolopyrimidines from 5-Amino-4-thiocyanato-pyrazoles with Vilsmeier Reagent / W.-Zh. Zeng, J.-J. Zeng, C.-Y. Chung, N. Uramaru, F.F. Wong // *ChemistrySelect.* – 2024. – V. 9. – № 9. – P. e202304319.

49. Shehab, W. S. Design, Synthesis, Molecular Docking, and Evaluation Antioxidant and Antimicrobial Activities for Novel 3-Phenylimidazolidin-4-One and 2-Aminothiazol-4-One Derivatives / W.S. Shehab, M. Abdelaziz, N.Kh.R. Elhoseni, M.G. Assy, M.H. Abdellatif, E.O. Hamed // *Molecules.* – 2022. – V. 27. – № 3 – P.767.

50. Vicentini, B.C. Synthesis of 5,7-Dimethylpyrazolo[3',4':4,5]thiazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazole, an Analogue of Tricyclazole / B.C. Vicentini, M. Manfrini, D. Mares, C. A.Veronese // *Heterocycles.* – 1999. – V. 51. – № 4. – P. 829.

51. Mares, D. Synthesis and Antifungal Action of New Tricyclazole Analogues / D. Mares, C. Romagnoli, E. Andreotti, M. Manfrini, C.B. Vicentini // *J. Agric. Food Chem.* – 2004. – V. 52. – № 7. – P. 2003–2009.

52. Alkhaldi, A.A.M. 3-Methylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole-benzenesulfonamide conjugates as novel carbonic anhydrase inhibitors endowed with anticancer activity: Design, synthesis, biological and molecular modeling studies / A.A.M. Alkhaldi, M.M. Al-Sanea, A. Nocentini, W.M. Eldehna, Z.M. Elsayed, A. Bonardi, M.F. Abo-Ashour, A.K. El-Damasy, M.S. Abdel-Maksoud, T. Al-Warhi, P. Gratteri, H.A. Abdel-Aziz, C.T. Supuran, R. El-Haggar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 207 – P. 112745.

53. Serykh, V.Y. Regioselective reaction of imidazole-2-thiols with *N*-sulfonylphenyldichloroacetaldimines: En route to novel sulfonylamino-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles / V.Yu. Serykh, A.R. Kaliev, I.A. Ushakov, T.N. Borodina, V.I. Smirnov, I.B. Rozentsveig // *Arkivoc.* – 2018. – V. 3. – P. 62–75.

54. Xu, J. DMSO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Promoted Regioselective Synthesis of Benzoimidazo[2,1-*b*]thiazoles from 2-Mercaptobenzimidazoles and Ketones in Water / J. Xu, R. Deng, J. Chen, X. Tang, J. Zhao // *Adv. Synth. Catal.* Wiley. – 2019. – V. 361. – № 22. – P. 5144 – 5148.
55. Zhao, J. Metal-Free Synthesis of Imidazo[2,1-*b*]thiazoles from Thioimidazoles and Ketones Mediated by Selectfluor / J. Zhao, Q. Xiao, J. Chen, J. Xu // *European J. Org. Chem.* – 2020. – V. 2020. – № 32. – P. 5201–5206.
56. Yousif, M. N. M. Synthesis and anticancer activity of novel 2-phenylindole linked imidazolothiazole, thiazolo-s-triazine and imidazolyl-sugar systems / M.N.M. Yousif, H.A.R. Hussein, N.M. Yousif, M.A. El-Manawaty, W.A. El-Sayed // *J. Appl. Pharm. Sci.* – 2019. – V. 9. – № 1. – P. 6–14.
57. Sayed, H. H. Synthesis and reactions of some novel nicotinonitrile, thiazolotriazole, and imidazolotriazole derivatives for antioxidant evaluation / H.H.Sayed, E.M. H. Morsy, E.M. Flefel // *Synth. Commun.* – 2010. – V. 40. – № 9. – P. 1360–1370.
58. Lesyk, R. New 5-substituted thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol-6-ones: Synthesis and anticancer evaluation / R. Lesyk, O. Vladzimirska, S. Holota, L. Zaprutko, A. Gzella // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – V. 42. – № 5. – P. 641–648.
59. Assarzadeh, M.J. Synthesis of new thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazole-6(5*H*)-one derivatives as potent analgesic and anti-inflammatory agents / M.J. Assarzadeh, A. Almasirad, A. Shafiee, M.N. Koopaei, M. Abdollahi // *Med. Chem. Res.* – 2014. – V. 23. – № 2. – P. 948–957.
60. Sarigol, D. Novel thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazoles derived from naproxen with analgesic/anti-inflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies / D. Sarigol, A. Uzgoren-baran, B. Cahide, E.Inci, I. Kazkayasi. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – P. 1–11.
61. Tratat, C. Design, synthesis and biological evaluation of new substituted 5-benzylideno-2-adamantylthiazol[3,2-*b*][1,2,4]triazol-6(5*H*)ones. Pharmacophore models for antifungal activity / C. Tratat, M. Haroun, A. Papisva, A. Geronikaki, Ch.

Kamoutsis, A. Ćirić, J. Glamočlija, M. Soković, Ch. Fotakis, P. Zoumpoulakis, S. S. Bhunia, A.K. Saxena // *Arab. J. Chem.* – 2018. – V. 11. – № 4. – P. 573 – 590.

62. Rzhetskii, A. A. Condensation of 5-(4-methylphenyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione with haloacetic acids / A.A. Rzhetskii, N.P. Gerasimova, E.M. Alov, O.S. Kozlova, A.S. Danilova, S.A. Khapova, K.Yu. Suponitskii // *Russ. Chem. Bull.* – 2012. – V. 61. – № 11. – P. 2133 – 2136.

63. Xu, H. Copper-Catalyzed Synthesis of N-Fused Heterocycles through Regioselective 1,2-Aminothiolation of 1,1-Dibromoalkenes / H. Xu, Y. Zhang, J. Huang, W. Chen // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – № 16. – P. 3704 – 3707.

64. Shen, G. Copper- and Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of N-Fused Benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]thiazole Derivatives via Substituted *trans*-1,2-Diiodoalkenes, 1*H*-Benzo[*d*]imidazole-2-thiols, and Halobenzenes / G. Shen, B. Yang, X. Huang, Y. Hou, H. Gao, J. Cui, C. Cui, T. Zhang // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – № 7. – P. 3798 – 3805.

65. Wang, D. Direct Nucleophilic Attack/Addition Cyclization and C–H Bond Activation Reactions to Synthesize 3-Benzyl-/3-Benzyl-2-phenylbenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]thiazoles / D. Wang, L. Zhao, Y. Zhang, Y. Zhang, X. Huang, G. Shen // *ACS Omega.* – 2023. – V. 8. – № 48. – P. 45867 – 45877.

66. Ammar, Y.A. Antimicrobial evaluation of thiadiazino and thiazolo quinoxaline hybrids as potential DNA gyrase inhibitors; design, synthesis, characterization and morphological studies / Y.A. Ammar, A.A. Farag, A.M. Ali, S.A. Hessein, A.A. Askar, E.A. Fayed, D.M. Elsis, A. Ragab // *Bioorg. Chem.* – 2020. – V. 99 – P. 103841.

67. Beresneva, T. Novel Cu-catalyzed methods for the synthesis of fused thiazoles using S,N-diarylation reaction / T. Beresneva, J. Popelis, E. Abele // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2013. – V. 49. – № 2. – P. 345–347.

68. Gao, J. Synthesis of benzimidazo[2,1-*b*]benzothiazole derivatives through sequential Cu-catalyzed domino coupling and Pd-catalyzed Suzuki reaction / J. Gao, J. Zhu, L. Chen, Y. Shao, J. Zhu, Y. Huang, X. Wang, X. Lv // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – № 22. – P. 3367–3373.

69. Cascioferro, S. 3-(6-phenylimidazo [2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-yl)-1*H*-Indole derivatives as new anticancer agents in the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma / S.Cascioferro, G.L. Petri, B. Parrino, B. El Hassouni, D. Carbone, V. Arizza, U. Perricone, A. Padova, N. Funel, G.J. Peters, G. Cirrincione, E. Giovannetti, P. Diana // *Molecules*. – 2020. – V. 25. – № 2 – P. 329.
70. Alwan, W.S. Novel imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles as promising antifungal agents against clinical isolate of *Cryptococcus neoformans* / W.S. Alwan, R. Karpoomath, M.B. Palkar, H.M. Patel, R.A. Rane, M.S. Shaikh, A. Kajee, K.P. Mlisana // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 95. – P. 514 – 525.
71. Patel, H.M. 2,5,6-Trisubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles: Search for antihyperlipidemic agents / H.M. Patel, M.N. Noolvi, A. Goyal, B.S. Thippeswamy // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 65. – P. 119 – 133.
72. Ramprasad, J. Synthesis and biological evaluation of new imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-benzimidazole derivatives / J. Ramprasad, N. Nayak, U. Dalimba, P. Yogeewari, D. Sriram, S.K. Peethambar, R. Achur, H.S.S. Kumar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 95. – P. 49–63.
73. Copin, C. Synthesis of 2,6-disubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles through cyclization and Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions / C. Copin, N. Henry, F. Buron, S. Routier // *European J. Org. Chem.* – 2012. – № 16. – P. 3079 – 3083.
74. Kolavi, G. Intramolecular amidation: Synthesis of novel imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole fused diazepinones / G. Kolavi, V. Hegde, I.A. Khazi // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – № 16. – P. 2811 – 2814.
75. Wang, X. A neat and rapid synthesis of 2-aryloxymethylene-6-arylimidazo [2,1-*b*][1,3,4]-thiadiazole under microwave irradiation / X. Wang, M. Wang, Z. Quan, Z. Li // *Synth. Commun.* – 2005. – V. 35. – № 22. – P. 2881 – 2888.
76. Kidwai, M. Green Route to the 2,6-Disubstituted Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles by the Cyclocondensation of Bromoacetophenone Derivative and 1,3,4- Thiadiazoles Using Ionic Liquids / M. Kidwai, S. Rastogi // *Lett. Org. Chem.* – 2006. – V. 3. – № 2. –P. 149 – 152.

77. Kumar, P. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis and evaluation of biological activity of imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazolo [2,3-*c*]-*s*-triazoles, *s*-Triazolo[3,4-*b*]1,3,4-thiadiazolo[3,2-*b*]imidazo[4,5-*b*]quinoxaline and bis-(*s*-Triazolo [3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazolo [3, 2-*b*][imidazo[4, 5-*b*]-cyclohexane]-5a, 6a-diene) / P. Kumar, A. Kuamr, L.J. Mohan, J.K. Makrandi // Bull. Korean Chem. Soc. – 2010. – V. 31. – № 11. – P. 3304–3308.

78. Hamama, W. S. Chemistry of bicyclic [1,3,4]thiadiazole 5-5 systems containing ring-junction nitrogen / W.S. Hamama, M.E. Ibrahim, H.A. Raof, H.H. Zoorob // Research on Chemical Intermediates. – 2017. – V. 43. – № 11. – P. 6259 – 6291.

79. Park, J.H. New imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: Synthesis, in vitro anticancer evaluation, and in silico studies / J.H. Park, M.I. El-Gamal, Y.S. Lee, C.H. Oh // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – V. 46. – № 12. – P. 5769 – 5777.

80. El-Borai, M.A. Microwave Assisted Synthesis of Fused Thiazoles in Multicomponent System and Their in vitro Antitumor, Antioxidant, and Antimicrobial Activities / M.A. El-Borai, H.F. Rizk, S.A. Ibrahim, H.F. El-Sayed // J. Heterocycl. Chem. – 2017. – V. 54. – № 2. – P. 1031 – 1041.

81. Kamal, A. Design and Synthesis of Imidazo[2,1-*b*]thiazole – Chalcone Conjugates: Microtubule-Destabilizing Agents / A. Kamal, M. Balakrishna, V.L. Nayak, T.B. Shaik, S. Faazil, V.D. Nimbarte // ChemMedChem. – 2014. – V. 9. – № 12. – P. 2766 – 2780.

82. Sayed, S. Synthesis of new pyridazin-6-ones, pyridazin-6-imines, 4-pyridazinals, and pyridines / S. Sayed, M. Khalil, M. Ahmed, M. Raslan // Synth. Commun. – 2002. – V. 32. – № 3. – P. 481 – 495.

83. Vu, C.B. Discovery of Imidazo[1,2-*b*]thiazole Derivatives as Novel SIRT1 Activators / C.B. Vu, J.E. Bemis, J.S. Disch, P.Y. Ng, J.J. Nunes, J.C. Milne, D.P. Carney, A.V. Lynch, J.J. Smith, S. Lavu, P.D. Lambert, D.J. Gagne, M.R. Jirousek, S. Schenk, J.M. Olefsky, R.B. Perni // J. Med. Chem. – 2009. – V. 52. – № 5. – P. 1275 – 1283.

84. Mukherjee, C. Microwave assisted synthesis of novel imidazo [2,1-*b*]thiazole derivative attached to quinoxalinones / C. Mukherjee, K.T. Watanabe, E.R. Biehl // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V.53. – № 45. – P. 6008–6014.
85. Fandy, R.F. Synthesis of Heterocyclic Quinones Containing Bridgehead Nitrogen Atom from 2-Aminonaphtho[2,3-*d*]thiazole-4,9-dione / R.F. Fandy // *Heterocycl. Commun.* – 2000. – V. 6. – № 6. – P. 585 – 589.
86. Vekariya, R.H. Microwave-assisted green synthesis of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives and their antimicrobial, antimalarial, and antitubercular activities / R.H. Vekariya, K.D. Patel, M.K. Vekariya, N.P. Prajapati, D.P. Rajani, S.D. Rajani, H.D. Patel // *Res. Chem. Intermed.* – 2017. – V. 43. – № 11. – P. 6207 – 6231.
87. Samala, G. Design, synthesis and biological evaluation of imidazo[2,1-*b*]thiazole and benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as *Mycobacterium tuberculosis* pantothenate synthetase inhibitors / G. Samala, P.B. Devi, S. Saxena, N. Meda, P. Yogeewari, D. Sriram // *Bioorganic Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – № 6. – P. 1298–1307.
88. Zhao, T. Harmine-inspired design and synthesis of benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives bearing 1,3,4-oxadiazole moiety as potential tumor suppressors / T. Zhao, Y. Yang, J. Yang, Y. Cui, Z. Cao, D. Zuo, X. Zhai // *Bioorganic & Med. Chem.* – 2021. – V. 46. – P. 116367.
89. Serafini, M. Synthesis, docking and biological evaluation of a novel class of imidazothiazoles as IDO1 inhibitors / M. Serafini, E. Torre, S. Aprile, A. Massarotti, S. Fallarini, T. Pirali // *Molecules.* – 2019. – V. 24. – № 10 – P. 1874.
90. Claudio-Catalán, M. Á. Solvent- and Catalyst-Free One-Pot Green Bound-Type Fused Bis-Heterocycles Synthesis via Groebke-Blackburn-Bienaymé Reaction/S<sub>N</sub>Ar/Ring-Chain Azido-Tautomerization Strategy / M.Á. Claudio-Catalán, S.G. Pharande, A. Quezada-Soto, K.G. Kishore, A. Rentería-Gómez, F. Padilla-Vaca, R. Gámez-Montaña // *ACS Omega.* – 2018. – V. 3. – № 5. – P. 5177–5186.
91. Kishore, K.G. Synthesis of unsymmetrical bis-heterocycles containing the imidazo[2,1-*b*]thiazole framework and their benzo[*d*]fused analogues by an acid-free Groebke–Blackburn–Bienaymé reaction / K.G. Kishore, A. Islas-Jácome, A. Rentería-

Gómez, A.S. Conejo, U.M.V. Basavanag, K. Wrobel, R. Gámez-Montaña // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – № 31. – P. 3556 – 3560.

92. Shivhare, K.N. Visible-light-activated C-C and C-N bond formation in the synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines and imidazo[2,1-*b*]thiazoles under catalyst and solvent-free conditions / K.N. Shivhare, M.K. Jaiswal, A. Srivastava, S.K. Tiwari, I.R. Siddiqui // *New J. Chem.* – 2018. – V. 42. – № 20. – P. 16591–16601.

93. Rassokhina, I.V. Synthesis of Imidazo[2,1-*b*]thiazoles via Copper-Catalyzed A3-Coupling in Batch and Continuous Flow / I.V. Rassokhina, T.A. Tikhonova, S.G. Kobylskoy, I.Yu. Babkin, V.Z. Shirinian, V. Gevorgyan, I.V. Zavarzin, Y.A. Volkova // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – № 18. – P. 9682 – 9692.

94. Othman, I. M. M. Synthesis, Structure-Activity Relationship and in silico Studies of Novel Pyrazolothiazole and Thiazolopyridine Derivatives as Prospective Antimicrobial and Anticancer Agents / I.M.M. Othman, M.A.M. Gad-Elkareem, H.A. Radwan, R. Badraoui, K. Aouadi, M. Snoussi, A. Kadri // *ChemistrySelect.* – 2021. – V. 6. – № 31. – P. 7860–7872.

95. Kasralikar, H.M. Design, synthesis and molecular docking of pyrazolo [3,4-*d*] thiazole hybrids as potential anti-HIV-1 NNRT inhibitors / H.M. Kasralikar, S.C. Jadhavar, S.V. Goswami, N.S. Kaminwar, S.R. Bhusare // *Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 86. – P. 437 – 444.

96. Abd El-Sattar, N.E.A. Design and synthesis of new CDK2 inhibitors containing thiazolone and thiazolthione scaffold with apoptotic activity / N.E.A. Abd El-Sattar, E.H.K. Badawy, W.H. AbdEl-Hady, M.I. Abo-Alkasem, A.A. Mandour, N.S.M. Ismail // *Chem. Pharm. Bull.* – 2021. – V. 69. – № 1. – P. 106 – 117.

97. Srinivas, A. Microwave Assisted Synthesis of Methylene Bisthiazolo Arylvinyl Pyrazoles as Potential Biological Agents / A. Srinivas // *Acta Chim. Slov.* – 2024. – V. 71. – № 4. – P. 660 – 667.

98. Nemr, M. T. M. Design, synthesis and antiproliferative evaluation of new tricyclic fused thiazolopyrimidines targeting topoisomerase II: Molecular docking and apoptosis inducing activity / M.T.M. Nemr, A. Sonousi, A. A. Marzouk // *Bioorg. Chem.* – 2020. – V. 105. – P. 104446.

99. Pemawat, G. Synthesis of ethoxyphthalimido derivatized thiazolodihydropyridines assembled with pyrazole and isoxazole systems from common intermediate chalcone and evaluation of their antibacterial activity / G. Pemawat, G.L.Talesara // Indian J. Chem. – 2011. – V. 50. – № 9. – P. 1173 – 1180.

100. Mahmoud, N.F.H. Synthesis of various fused heterocyclic rings from thiazolopyridine and their pharmacological and antimicrobial evaluations / N.F.H. Mahmoud, M.G. Balamon // J. Heterocycl. Chem. – 2020. – V. 57. – № 8. – P. 3056 – 3070.

101. Elhagali, G.A.M. Molecular modeling and cyclization reactions of 2-(4-oxothiazolidine-2-ylidene) acetonitrile / G.A.M. Elhagali, G.A. Elsayed, R.A. Eliswey, A.A. El-Sherif // J. Iran. Chem. Soc. – 2018. – V. 15. – № 6. – P. 1243 – 1254.

102. El-Hag Ali, G.A.M. Novel synthesis of pyrano[2,3-*d*]thiazole, thiazolo[3,2-*a*]pyridine, and pyrazolo[3',4':4,5]thiazolo[3,2-*a*]pyridine derivatives / G.A.M. El-Hag Ali, M.T. Abd El-Rahman, M.H.M. Helal, M.S.A. El-Gaby // Phosphorus – 2008. – V. 183. – № 12. – P. 3023 – 3036.

103. Gautam, P. Regioselective synthesis of new 2,5,6-trisubstituted 5,6-dihydro-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles from 5-dimethylaminoethylene-thiazolidin-4-thiones / P. Gautam, D. Gautam, R.P. Chaudhary // J. Sulfur Chem. – 2014. – V. 35. – № 6. – P. 628 – 640.

104. Pelletier, S. A general synthesis of tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]thiazoles / S. Pelletier, B. Pinson, T. Smejkal, C. Lamberth // Tetrahedron. – 2013. – V. 69. – № 23. – P. 4641 – 4651.

105. El Rady, E.A.A Convenient and Facile Synthesis of New Thiazole Derivatives / E.A.A El Rady // Phosphorus. Sulfur. – 2008. – V. 183. – № 7. – P. 1659 – 1671.

106. Ahmad, A. Synthesis and anticancer activity of long chain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4-triazol-3-thione and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives / A. Ahmad, H. Varshney, A. Rauf, A. Sherwani, M. Owais // Arab. J. Chem. – 2017. – V. 10. – P. S3347 – S3357.

107. Jilloju, S. C. Characterization and molecular docking studies of substituted 3-(2-benzylidenehydrazinyl)-6-phenyl-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines synthesized via *a* one-pot, three-component reaction / S.C. Jilloju, P.C. Jilloju, M. Jatavath, M.A. Rao // *J. Mol. Struct.* – 2021. – V. 1237 – P. 130403.

108. Rajurkar, V.G. Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Antitumor Activity of 4-(6-aryl-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3]thiazin-3-yl) Aniline / V.G. Rajurkar, V.K. Deshmukh, M.V. Gosavi, R.B. Patil // *Pharmaceutical Resonance.* – 2018. – V. 1. – P. 1

109. Moustafa, A.H. The Synthesis of Triazolothiadiazines and Thiadiazoles From 1,2-Bis-(4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)-Ethanol and Ethane / A.H. Moustafa, R.A. Haggam, M.E. Younes, E.S.H. El Ashry // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* – 2006. – V. – 181 – № 10. – P. 2361–2371.

110. Shawali, A.S. Synthesis, Acidity Constants and Tautomeric Structure of 7-Arylhydrazono[1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines in Ground and Excited States / A.S. Shawali, I.F. Zeid, M.H. Abdelkader, A.A. Elsherbini, F.M.A. Altalbawy // *J. Chinese Chem. Soc.* – 2001. – V. 48. – № 1. – P. 65 – 72.

111. Hui, X.P. Synthesis and Antibacterial Activity of 3-(5-Methylisoxazol-3-yl)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]1,3,4-thiadiazine Derivatives / X.P. Hui, P.F. Xu, Q. Wang, Q. Zhang, Z.Y. Zhang // *Chinese J. Chem.* – 2001. – V. 19. – № 10. – P. 991 – 995.

112. Mosselhi, M.A.N. Synthesis and Tautomeric Structure of 7-Arylhydrazono-7*H*-[1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]Thiadiazines / M.A.N. Mosselhi, M.A. Abdallah, Y.F. Mohamed, A.S. Shawali // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* – 2002. – V. 177. – № 2. – P. 487 – 496.

113. Motamedi, R. Facile routes to 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines and 1,2,4-triazino[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine by heteropolyacides / R. Motamedi, M.M. Heravi, F.F. Bamoharram, A. Haeri // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008. – V. 45. – № 4. – P. 1211 – 1214.

114. Mostafa, M.S. Synthetic Methods and Pharmacological Potentials of Triazolothiadiazines: A Review / M.S. Mostafa, I.A.M. Radini, N.M.A. El-Rahman, R.E. Khidre // *Molecules.* – 2024. – V. 29. – № 6. – P. 1326.

115. Khan, I. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines-Biologically attractive scaffolds / I. Khan, A. Ibrar, N. Abbas // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 63. – P. 854 – 868.
116. Dincel, E.D., Ulusoy Güzeldemirci N. Discovery, Synthesis and Activity Evaluation of Novel Compounds Bearing 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine Moiety: A Review / E.D. Dincel, N.U. Güzeldemirci // *Istanbul Univ. Inst. Heal. Sci. J. Adv. Res. Heal. Sci.* – 2019. – V. 2. – № 2. – P. 60 – 70.
117. Uddin, J. Triazolothiadiazoles and Triazolothiadiazines as New and Potent Urease Inhibitors: Insights from In Vitro Assay, Kinetics Data, and In Silico Assessment / J. Uddin, S. Ullah, S.A. Halim, M. Waqas, A. Ibrar, I. Khan, A. Bin Muhsinah, A. Khan, A. Al-Harrasi // *ACS Omega*. – 2023. – V. 8. – № 35. – P. 31890 – 31898.
118. Hasui, T. Identification of benzoxazin-3-one derivatives as novel, potent, and selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists / T. Hasui, N. Matsunaga, T. Ora, N. Ohyabu, N. Nishigaki, Y. Imura, Y. Igata, H. Matsui, T. Motoyaji, T. Tanaka, N. Habuka, S. Sogabe, M. Ono, C.S. Siedem, T.P. Tang, C. Gauthier, L.A. De Meese, S.A. Boyd, S. Fukumoto // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – № 24. – P. 8616 – 8631.
119. Shawali, A.S. Synthesis and Tautomeric Structure of 2-arylaazo-4*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazines / A.S. Shawali, M.A.N. Mosselhi, T.A. Farghaly // *J. Chem. Res.* – 2007. – V. 2007. – № 8. – P. 479 – 483.
120. Kryshchalyuk, O.V. Synthesis of 1-amino-2-mercapto- and 1-amino-2-alkylthiobenzimidazoles / O.V. Kryshchalyuk, V.V. Kuz'menko, A.F. Pozharskii // *Zh Org Khim (Rus J Org Chem)*. – 1992. – V. 28. – P. 2328 – 2333.
121. Kuz'menko, T.A. Ring contraction of thia(seleno)diazine rings into pyrazoles in the reaction of 3-aryl-10-methyl-2*H*-1,3,4-thia(seleno)diazino[3, 2-*a*]benzimidazolium salts with bases / T.A. Kuz'menko, V.V. Kuz'menko, O.V. Kryshchalyuk, A.F. Pozharskii // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1992. – V. 28. – № 12. – P. 1461 – 1467.
122. Al-Etaibi, A. Stereoselective synthesis of dihydrothiadiazinoazines and dihydrothiadiazinoazoles and their pyrolytic desulfurization ring contraction / A. Al-

Etaibi, E. John, M.R. Ibrahim, N.A. Al-Awadi, Y.A. Ibrahim // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67. – № 34. – P. 6259 – 6274.

123. Zhang, B. Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4] thiadiazines bearing furan and thiophene nucleus / B. Zhang, Y.H. Li, Y. Liu, Y.R. Chen, E.S. Pan, W.W. You, P.L. Zhao // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 103. – P. 335 – 342.

124. Kalinina, T.A. Transformation of 1,2,3-Thiadiazolyl Hydrazones as Method for Preparation of 1,2,3-Triazolo[5,1-*b*][1,3,4]thiadiazines / T.A. Kalinina, O.A. Bystrykh, T.V. Glukhareva, Y.Y. Morzherin // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – V. 54. – № 1. – P. 137 – 146.

125. Глухарева, Т. В. Синтез и изучение фунгицидной активности 5-бензилиден-5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов / Т.В. Глухарева, Т.А. Калинина, К.Л. Обыденнов, О.А. Высокова, П.А. Слепухин // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2024. – Т. 73. – № 8 – С. 2385-2393.

126. Fikry, R. Synthesis and reactions of new purazole Derivatives / R. Fikry, N. Ismail, S. Raslan, H. El-Tahawe // *Eur. Chem. Bull.* – 2016. – V. 5. – № 5. – P. 157 – 162.

127. Abdel-Wahab, B.F. Recent Progress in the Synthetic Routes to Triazolothiadiazines / B.F. Abdel-Wahab, I. Althagafi // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* – 2014. – V. 189. – № 10. – P. 1433 – 1454.

128. Almajan, G.L. New 6-amino-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazin-6-ones: Synthesis, characterization and antibacterial activity evaluation / G.L. Almajan, S.F. Barbuceanu, I. Saramet, C. Draghici // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – № 7. – P. 3191 – 3195.

129. Aouad, M.R. Preparation of Novel 3-Fluorophenyl Triazolothiadiazoles and of Triazolothiadiazines / M.R. Aouad, A.M.H. Al-Saedi, A.A. Ali, N. Rezki, M. Messali // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2016. – V. 48. – № 4. – P. 355 – 370.

130. Abou-Elmagd, W.S.I. Synthesis and Antitumor Activity Evaluation of Some Novel-Fused and Spiro Heterocycles Derived from a 2(3*H*)-Furanone Derivative / W.S.I.

Abou-Elmagd, A.I. Hashem // *J. Heterocycl. Chem.* – 2016. – V. 53. – № 1. – P. 202 – 208.

131. Ramadan, S.K. Synthesis and anti H5N1 activities of some novel fused heterocycles bearing pyrazolyl moiety / S.K. Ramadan, W.S.I. Abou-Elmagd // *Synth. Commun.* – 2018. – V. 48. – № 18. – P. 2409 – 2419.

132. Ibrahim, M. A. First Synthesis of the Novel Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]Thiadiazoles and Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]Thiadiazines Linked Chromeno[2,3-*b*]Pyridine / M.A. Ibrahim, S.A. Al-Harbi, E.S. Allehyani, E.A. Alqurashi, F.M. Alshareef // *Polycycl. Aromat. Compd.* – 2024. – V. – 44. – № 1. – P. 361 – 374.

133. Aggarwal, R. Visible-light mediated regioselective approach towards synthesis of 7-aryloxy-6-methyl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines / R. Aggarwal, S. Sharma, M. Hooda, D. Sanz, R.M. Claramunt, B. Twamley, I. Rozas // *Tetrahedron.* – 2019. – V. 75. – № 50. – P. 130728.

134. Zhou, Z. Heterocyclic derivatives and use thereof. / Z.Zhou, H.Xu, Y.Rong, L. Chen, Z.Chen, R.Tan, L.Yang, X.Wang, H. Tan, B. Liu, C. Zhou, Y. Gao, L. Jiang, S. Lin, X. Zhao, W. Wang. // Patent US 2022/0354860 A1 USA. - № 17/454,669

135. Ivashchenko, A. A. Heterocyclic inhibitors of an hh-signal cascade, medicinal compositions based thereon and methods for treating diseases caused by the aberrant activity of an hh-signal system / A. A. Ivashchenko, Y. V. Lavrovsky, F. Lakner, S. V. Malyarchuk, I. M. Okun, N. F. Savchuk, S. Y. Tkachenko, A. V. Khvat, A. V. Ivashchenko. // Patent WO 2009/077956 A2.

136. Mohammadlou, M. Regio- and Diastereoselective Synthesis of Substituted Triazolo [3,4-*b*]thiadiazin-6-ols and Triazolo[3,4-*b*]thiadiazines / M. Mohammadlou, A.Z. Halimehjani // *Synthesis (Stuttg.)* – 2024. – V. 56. – № 14. – P. 2284 – 2294.

137. Saliyeva, L. Synthesis and Evaluation of Bioactivity of 6-[(2-Pyridinyloxy)](Benzo)Imidazo[2,1-*b*][1,3]Thiazine Derivatives / L. Saliyeva, N. Slyvka, S. Serhii Holota, A. Grozav, N. Yakovychuk, M. M. Litvinchuk, M. Vovk // *Biointerface Res. Appl. Chem.* – 2021. – V. 12. – № 4. – P. 5031 – 5044.

138. Das, A. J. Switching of regioselectivity in base-mediated diastereoselective annulation of 2,3-epoxy tosylates and their: N-tosylaziridine analogs with 2-

mercaptobenzimidazole / A.J. Das, H. Borgohain, B. Sarma, S.K. Das // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – № 3. – P. 441 – 449.

139. Guseinov, F.I. Recyclization of diethoxymethyl substituted benzimidazo-fused thiazolium salts / F.I. Guseinov, M.F. Pistsov, V.M. Malinnikov, O.M. Lavrova, E.M. Movsumzade, L.M. Kustov // *Mendeleev Commun.* – 2020. – V. 30. – № 5. – P. 674 – 675.

140. Skryl'nikova, M.A. A new approach to the synthesis of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines / M.A. Skryl'nikova, A.V. Khranchikhin, M.N. Krivchun // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2017. – V. 87. – № 6. – P. 1321 – 1322.

141. Khranchikhin, A.V. Novel [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazepine Derivatives: Synthesis, Anti-Viral In Vitro Study and Target Validation Activity / A.V. Khranchikhin, M.A. Skryl'nikova, I.L. Esaulkova, E.O. Sinegubova, V.V. ZarubaeV, M.A. Gureev, A.M. Puzyk, V.A. Ostrovskii // *Molecules.* – 2022. – V. 27. – № 22. – P. 7940.

142. Karpov, M.V. Reactions of Phenylpropynal N-tert-Butylimine with 4-Amino-3-mercapto-1,2,4-triazole Derivatives / M.V. Karpov, A.V. Khranchikhin, M.D. Stadnichuk // *Russ J Gen Chem.* – 2005. – V. 75. – P. 487 – 488.

143. Misiūnaitė, I. Straightforward Approach to 5-Substituted 7*H*-Imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines via Cyclization of 2-Alkynylthioimidazoles / I. Misiūnaitė, R. Bajarūnaitė, R. Bukšnaitienė, A. Brukštus, I. Žutautė // *Synth.* Georg Thieme Verlag. – 2023. – V. 55. – № 24. – P. 4213 – 4223.

144. Misiūnaitė, I. Imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine Derivatives as Potential Modulators of Alpha-Synuclein Amyloid Aggregation / I. Misiūnaitė, K. Mikalaukaitė, M. Paulauskaitė, R. Sniečkutė, V. Smirnovas, A. Brukštus, M. Žiaunys, I. Žutautė // *ACS Chem.* – 2024. – V. 15. – № 24. – P. 4418 – 4430.

145. Goulart, T.A.C. Cyclization of Thiopropargyl Benzimidazoles by Combining Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides / T.A.C. Goulart, J.A.G. Kazmirski, D.F. Back, G. Zeni // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – № 21. – P. 14113 – 14126.

146. Veltri, L. Palladium-Catalyzed Carbonylative Multicomponent Synthesis of Functionalized Benzimidazothiazoles / L. Veltri, G. Grasso, R. Rizzi, R. Mancuso, B. Gabriele // *Asian J. Org. Chem.* – 2016. – V. 5. – № 4. – P. 560 – 567.
147. Veltri, L. Divergent Multicomponent Tandem Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation-Cyclization Approaches to Functionalized Imidazothiazinones and Imidazothiazoles / L. Veltri, R. Mancuso, A. Altomare, B. Gabriele // *ChemCatChem.* – 2015. – V. 7. – № 14. – P. 2206 – 2213.
148. Sun, K. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed in situ Activation of Alkynyl Acids for C–S Bond Formation: Access to Imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazinones / K. Sun, S. Jin, J. Zhu, X. Zhang, M. Gao, W. Zhang // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – V. 30. – № 23. – P. 4515 – 4522.
149. Shah, T.A. One step synthesis of highly functionalized thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole, triazolo[1,5-*a*]pyrimidine and triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine / T.A. Shah, Z. Ahmad, N.A. Mir, M. Muneer, N.P. Rath, M. Ahmad // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – № 130. – P. 107931 – 107937.
150. Akrami, S. A novel protocol for catalyst-free synthesis of fused six-member rings to triazole and pyrazole / S. Akrami, B. Karami, M. Farahi // *Mol. Divers.* – 2020. – V. 24. – № 1. – P. 225–231.
151. Britsun, V.N. Cycloacylation of thioamides and their derivatives by compounds containing an activated multiple bond (review) / V.N. Britsun, M.O. Lozinskii // *Chem. Het. Comp.* – 2007. – V. 43. – № 9. – P. 1283–1313.
152. Goulart, T.A.C. Selective 5-Exo-Dig versus 6-Endo-Dig Cyclization of Benzoimidazole Thiols with Propargyl Alcohols / T.A.C. Goulart, A.M.S. Recchi, D.F. Back, G. Zeni // *Adv. Synth. Catal.* – 2022. – V. 364. – № 12. – P. 1989 – 1997.
153. Muthusamy, S. Malarvizhi M., Suresh E. AlCl<sub>3</sub>-Catalyzed Synthesis of Triazolo[5,1-*b*]thiazines / S. Muthusamy, M. Malarvizhi, E. Suresh // *ChemistrySelect.* – 2021. – V. 6. – № 38. – P. 10258 – 10262.
154. Afrough, T. Synthesis and characterisation of new 3-methyl-6-[1-(pyrimidin-4-yl)ethyl]-5*H*-pyrimido[5,4-*e*][1,2,4]triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]thiadiazine

derivatives / T. Afrough, M. Bakavoli, H. Eshghi // *J. Chem. Res.* – 2017. – V. 41. – № 7. – P. 376–379.

155. Ebrahimpour, Z. Synthesis of New Pyrimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine Derivatives via S/N Smiles Rearrangement / Z. Ebrahimpour, A. Shiri, M. Bakavoli, S.M. Seyedi, T. Asghari, J. Mague // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – V. 54. – № 1. – P. 235–241.

156. Neochoritis, C. 1-Arylaminoimidazole-2-thiones as intermediates in the synthesis of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazines / C. Neochoritis, C.A. Tsoleridis, J. Stephanidou-Stephanatou // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64. – № 16. – P. 3527–3533.

157. Shmygarev, V. I. Unexpected direction of iodocyclization of 3-allylthio-5-phenyl-4*h*-1,2,4-triazole / V.I. Shmygarev, D.G. Kim // *Chem. Het. Comp.* – 2004. – V. 40. – № 9. – P. 1391–1395.

158. Meriç, A. Synthesis of some 3,4-disubstituted-6,7-dihydro-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole and 3,4-disubstituted-7,8-dihydro-6*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine derivatives and evaluation of their cytotoxicities against F2408 and 5RP7 cells / A. Meriç, Z. Incesu, I. Hatipoğlu // *Med. Chem. Res.* – 2008. – V. 17. – № 1. – P. 30–41.

159. Rempel, V. Bicyclic imidazole-4-one derivatives: a new class of antagonists for the orphan G protein-coupled receptors GPR18 and GPR55 / V. Rempel, K. Atzler, A. Behrenswerth, T. Karcz, C. Schoeder, S. Hinz, M. Kaleta, D. Thimm, K. Kiec-Kononowicz, C.E. Müller // *Med. Chem. Commun.* – 2014. – V. 5. – № 5. – P. 632–649.

160. Kieć-Kononowicz, K. Imidazo-thiazine, -diazinone and -diazepinone derivatives. Synthesis, structure and benzodiazepine receptor binding / K. Kieć-Kononowicz, J. Karolak-Wojciechowska, C.E. Müller, B. Schumacher, E. Pękala, E. Szymańska // *Eur. J. Med. Chem.* – 2001. – V. 36. – № 5. – P. 407–419.

161. Schoeder, C.T. Structure-activity relationships of imidazothiazinones and analogs as antagonists of the cannabinoid-activated orphan G protein-coupled receptor GPR18 / C.T. Schoeder, M. Kaleta, A.B. Mahardhika, A. Olejarz-Maciej, D. Łażewska, K. Kieć-Kononowicz, C.E. Müller // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 155. – P. 381–397.

162. El Ashry, E.S.H. Novel regioselective formation of s- and n-hydroxyl-alkyls of 5-(3-chlorobenzo[*b*]thien-2-yl)-3-mercapto-4*H*-1,2,4-triazole and a facile synthesis of triazolo-thiazoles and thiazolo-triazoles. Role of catalyst and microwave / E.S.H. El Ashry, A.A. Kassem, H. Abdel-Hamid, F.F. Louis, S.A.N. Khattab, M.R. Aouad // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. – 2007. – V. 26. – № 5. – P. 437 – 451.

163. Aouad, M.R. Introducing of acyclonucleoside analogues tethered 1,2,4-triazole as anticancer agents with dual epidermal growth factor receptor kinase and microtubule inhibitors / M.R. Aouad, H.M. Al-Mohammadi, F.F. Al-blewi, S. Ihmaid, H.M. Elbadawy, S.S. Althagfan, N. Rezki // *Bioorg. Chem.* – 2020. – V. 94. – P. 103446.

164. Thompson, A. M. Assessment of a pretomanid analogue library for African trypanosomiasis: Hit-to-lead studies on 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine 8-oxides / A.M. Thompson, A.J. Marshall, L. Maes, N. Yarlett, C.J. Bacchi, E. Gaukel, S.A. Wring, D. Launay, S. Braillard, E. Chatelain, C.E. Mowbray, W.A. Denny // *Bioorganic Med. Chem.* – 2018. – V. 28. – № 2. – P. 207 – 213.

165. Thompson, A. M. Synthesis, Reduction Potentials, and Antitubercular Activity of Ring A/B Analogues of the Bioreductive Drug (6-*S*)-2-Nitro-6-{[4-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy}-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazine (PA-824) / A.M. Thompson, A. Blaser, R.F. Anderson, S.S. Shinde, S.G. Franzblau, Z. Ma, W.A. Denny, B.D. Palmer // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – № 3. – P. 637 – 645.

166. Teng, Q. Fused azole-thiazolines: Via one-pot cyclization of functionalized N-heterocyclic carbene precursors / Q. Teng, C. Singh, Y. Han, H.V. Huynh // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – № 13. – P. 2487 – 2491.

167. Shalimov, O. Efficient Synthesis of Fused Heterocycles Incorporating Pyrazole/Thiadiazine or Pyrazole/Thiadiazepine Fragments Using N-Chlorosulfonyltrihaloacetimidoyl Chlorides / O. Shalimov, M. Kolotylo, D. Otsaliuk, S. Shishkina, O. Muzychka, P. Onys'ko // *ChemistrySelect*. – 2023. – V. 8. – № 43 – P. e202302929.

168. Norman, R.E. *N,N*-Dialkyl-*N'*-Chlorosulfonyl Chloroformamidines in Heterocyclic Synthesis. Part XII. Synthesis and Reactivity of the Pyrazolo[3,4-

*e*][1,2,4]thiadiazine Ring System / R.E. Norman, M.V. Perkins, A.J. Liepa, C.L. Francis // Aust. J. Chem. – 2015. – V. 68. – № 9. – P. 1455 – 1466.

169. Innes, D. *N,N*-Dialkyl-*N'*-Chlorosulfonyl Chloroformamidines in Heterocyclic Synthesis. Part XIV. Synthesis and Reactivity of the New Benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*][1,2,6]thiadiazine Ring System / D. Innes, M.V. Perkins, A.J. Liepa, C.L. Francis // Aust. J. Chem. – 2018. – V. 71 – № 1. – P. 58 – 69.

170. Dalvi, P.B. Rhodium-Catalyzed Regioselective Synthesis of Isocoumarins through Benzothiadiazine-Fused Frameworks / P.B. Dalvi, K.L. Lin, M.V. Kulkarni, C.M. Sun // Org. Lett. – 2016. – V. 18. – № 15. – P. 3706 – 3709.

171. Liu, X. Y. Regioselective synthesis and anti-HIV activity of the novel 2- and 4-substituted pyrazolo[4,5-*e*][1,2,4]thiadiazines / X.Y. Liu, R.Z. Yan, N.G. Chen, W.F. Xu // Chinese Chem. Lett. – 2007. – V. 18. – № 2. – P. 137 – 140.

172. Kamal, R. Hypervalent-Iodine(III)-Mediated Oxidative Methodology for the Synthesis of Fused Triazoles / R. Kamal, V. Kumar, R. Kumar // Chem. – An Asian J. – 2016. – V. 11. – № 14. – P. 1988 – 2000.

173. Kulikov, A.S. Effective synthesis of 7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines / A.S. Kulikov, M.A. Epishina, L.L. Fershtat, N.N. Makhova // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – V. 54. – № 6. – P. 669 – 672.

174. Knak, S. Synthesis of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazines and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines / S. Knak, W.D. Pfeiffer, H. Dollinger, A.S. Saghyan, P. Langer // J. Heterocycl. Chem. – 2015. – V. 52. – № 2. – P. 463 – 467.

175. Yang, Y. J. Synthesis and cytotoxic activity of heterocycle-substituted phthalimide derivatives / Y.J. Yang, Y.N. Yang, J.S. Jiang, Z.M. Feng, H.Y. Liu, X.D. Pan, P.C. Zhang // Chinese Chem. – 2010. – V. 21. – № 8. – P. 902 – 904.

176. Aki, O. The Vilsmeier-Haack Reaction of Lactams : Chloroformylation of 1, 3, 4, 5-Tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one and 2*H*-1,4-Thiazin-3-ones / O. Aki, Y. Nakagawa // Chem. Pharm. Bull. – 1972. – V. 20. – № 6. – P. 1325 – 1327.

177. Mithat, M. Pyrazolooxazines, pyrazolothiazines, and pyrazoloquinolines and their use as medicaments / M. Mithat, R. Sundermann, F. Hoffmeister, W.D. Busse, H. Horstmann, S. Raddatz // Patent US4552874. - 1985.

178. Popov, K. Novel Benzothiazine Derivatives via Formylation of 2,3-Dihydro-4*H*-benzo[*e*][1,4]thiazin-3-on-1,1-dioxide / K. Popov, T.Volovnenko, Y.Volovenko // J. Heterocycl. Chem. – 2013. – V. 50. – № S1 – P. E217-E220.

179. Guerra, A. Novel Imidazo[4,5-*c*][1,2,6]thiadiazine 2,2-dioxides as antiproliferative trypanosoma cruzi drugs: Computational screening from neural network, synthesis and in vivo biological properties / A. Guerra, P. Gonzalez-Naranjo, N.E. Campillo, J. Varela, M.L. Lavaggi, A. Merlino, H. Cerecetto, M. González, A. Gomez-Barrio, J.A. Escario, C. Fonseca-Berzal, G. Yaluf, J. Paniagua-Solis, J.A. Páez // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – V. 136. – P. 223–234.

180. Leung-Toung, R. Synthesis of 3-substituted bicyclic imidazo[1,2-*d*][1,2,4]thiadiazoles and tricyclic benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,2,4]thiadiazoles / R. Leung-Toung, T.F. Tam, Y. Zhao, C.D. Simpson, W. Li, D. Desilets, K. Karimian // J. Org. Chem. – 2005. – V. 70. – № 16. – P. 6230 – 6241.

181. Liu, N. Design, Synthesis, and Biological Activities of Novel Triazolothiadiazole Derivatives Linked with Amino Side Chain Containing Urea Group as DOT1L Inhibitors/ N. Liu, S. Guo, J. Liu, Y. Chen, X. Xu, J. Zhang, Y. Kang, C. Luo, S. Chen, H. Chen // Chinese J. Org. Chem. – 2020. – V. 40. – № 8. – P. 2450 – 2459.

182. Dzvinchuk, I. B. Hydrazinolytic recyclization of 2-phenacylbenzothiazole / I.B. Dzvinchuk, A.V. Vypirailenko, M.O. Lozinskii // Russ. Chem. Bull. – 2005. – V. 54. – № 3. – P. 748–751.

183. Suen, Y.F. Transannular anti-Michael addition: formation of 4*H*-pyrazolo[5,1-*c*]thiazines / Y.F. Suen, H. Hope, M.H. Nantz, M.J. Haddadin, M.J. Kurth // Tetrahedron Lett. – 2006. – V. 47. – № 45. – P. 7893 – 7896.

184. Javorskis, T. *N*-Tosyl-1,5,2,6-dithiadiazocane: A waste-free electrophilic sulfur reagent for the efficient synthesis of medium-ring *S,N*-heterocycles / T. Javorskis, G. Bagdžiunas, E. Orentas // Chem. Commun. – 2016. – V. 52. – № 23. – P. 4325 – 4328.

185. Mugunthan, G. Synthesis and biological evaluation of sugar-derived chiral nitroimidazoles as potential antimycobacterial agents / G. Mugunthan, D. Sriram, P.

Yogeeswari, K.P. Ravindranathan Kartha // Carbohydr. Res. – 2011. – V. 346. – № 13. – P. 1760 – 1766.

186. Wang, H. One-Pot Synthesis of Benzimidazo[2,1-*b*]thiazoline Derivatives through an Addition/Cyclization/Oxidative Coupling Reaction / H. Wang, X. Wu, L. Wang, E. Li, X. Li, T. Tong, H. Kang, J. Xie, G. Shen, X. Lv // J. Org. Chem. – 2020. – V. 85. – № 18. – P. 11934 – 11941.

187. Peng, X. Synthesis of imidazo[1,2-*c*]thiazoles through Pd-catalyzed bicyclization of *tert*-butyl isonitrile with thioamides / X. Peng, F. Qin, M. Xu, S. Zhu, Y. Pan, H. Tang, X. Meng, H. Wang // Org. Biomol. – 2019. – V. 17. – № 36. – P. 8403 – 8407.

188. Ghanbari, M. M. An efficient synthesis of imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazins via a one-pot, three-component and solvent-free reaction / M.M. Ghanbari // Green Chem. Lett. Rev. – 2016. – V. 9. – № 4. – P. 203 – 207.

189. Wang, Z. Novel synthesis of condensed heterocyclic systems containing 1,2,4-triazole ring / Z. Wang, H. Shi, H. Shi // Synth. Commun. – 2001. – V. 31. – № 18. – P. 2841 – 2848.

190. Shi, H. Efficient one-pot synthesis of s-triazolo[3,4-*b*][1,3,5]thiadiazines containing a chiral side chain by double mannich type reaction / H. Shi, H. Shi, Z. Wang // J. Heterocycl. Chem. – 2001. – V. 38. – № 4. – P. 929 – 932.

191. Sert-Ozgun, S. Design and Synthesis of 1,2,4-Triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-thiadiazine Derivatives as a Novel Template for Analgesic Anti-Inflammatory Activity / S. Sert-Ozgun, B.C. Tel, E.I. Somuncuoglu, I. Kazkayasi, M. Ertan, B. Tozkoparan // Arch. Pharm. – 2017. – V. 350 – № 7 – P. e1700052.

192. Frolov, K.A. Mannich reaction in the synthesis of *N,S*-containing heterocycles. 1. Synthesis of novel derivatives of imidazo[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine / K.A. Frolov, V.V. Dotsenko, S.G. Krivokolysko, V.P. Litvinov // Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya. – 2005. – V. 54. – № 9. – P. 2158–2160.

193. Yu, Z. Copper-Catalyzed Cascade Acylation/Coupling Cyclization Process for the Synthesis of Polycyclic Fused Imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazinones / Z. Yu, B. Zhang, X. Sun // Chin. J. Chem. – 2011. – V. 29. – P. 2775 – 2780.

194. Khodykina, E.S. Recent methods for the synthesis of fused pyrazolo[3,4(4,3)-*d*]thiazoles and pyrazolo[3,4(4,3)-*d*][1,4]thiazines (microreview) / E.S. Khodykina, A.A. Kolodina // Chem. Heterocycl. Compd. – 2023. – V. 59. – № 9. – P. 643–645.
195. Gaponenko, N.I. Intramolecular cyclization of S-alkyl derivatives of aminomercaptoimidazoles and -benzimidazoles as a method for the annulation of the thiadiazine ring / N. I. Gaponenko, A.A. Kolodina, A.V. Lesin, S.V. Kurbatov // Russ. Chem. Bull. – 2012. – V. 61. – № 6. – P. 1154 – 1160.
196. Kuz'menko, V.V. Direct thiolation of N-benzylideneaminoazoles. *a* new method for the synthesis of N-amino-1,2,4-triazolinthiones and N-aminobenzimidazoline-2-thiones / V.V. Kuz'menko, A.F. Pozharskii, T.A. Kuzmenko // Zh Org Khim (Rus J Org Chem). – 1993. – V. 29. – № 9. – P. 1896 – 1901.
197. Kuz'menko, T.A. Oxidative cyclization of 2-amino-1-arylideneaminobenzimidazoles into 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]benzimidazoles / T.A. Kuz'menko, V.V. Kuz'menko, A.F. Pozharskii, N.A. Klyuev // Chem. Heterocycl. Compd. – 1988. – V. 24. – № 9. – P. 1012 – 1017.
198. Kolodina, A.A. Synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-imidazo-[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazines / A. A. Kolodina, N.I. Ganonenko, A.V. Lesin // Chem. Heterocycl. Compd. – 2007. – V. 43. – № 9. – P. 1202 – 1209.
199. Ertl, P. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as *a* Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties / P. Ertl, B. Rohde, P. Selzer // J. Med. Chem. – 2000. – V. 43. – № 20. – P. 3714 – 3717.
200. Steffen, C. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility / C. Steffen, K. Thomas, U. Huniar, A. Hellweg, O. Rubner, A. Schroer // J. Comput. Chem. – 2010 – V. 31 – № 16 – P. 2967 – 2970.
201. Neese, F. The ORCA program system / F. Neese // WIREs Comput. Mol. Sci. – 2012. – V. 2. – № 1. – P. 73 – 78.
202. Neese, F. Software update: the ORCA program system, version 4.0 / F. Neese // WIREs Comput. Mol. Sci. – 2018. – V. 8. – № 1 – P. e1327.

203. Neese, F. и др. The ORCA quantum chemistry program package / F. Neese // *J. Chem. Phys.* – 2020. – V. 152. – № 22.
204. Sable, Y.R. Design, synthesis, and antitubercular evaluation of piperazinyl-pyrazolyl-2-hydrazinyl thiazole derivatives: Experimental, DFT and molecular docking insights / Y.R. Sable, V.A. Adole, E.A. Pithawala, R.D. Amrutkar // *J. Sulfur Chem.* – 2025. – V. 46. – № 3. – P. 513 – 538.
205. Jayaprakash, P. A new organic compound ( $C_9H_{12}N_2O_2$ ): Crystal structure, characterization, Hirshfeld surface analysis, electronic properties, NLO properties, DFT calculation and molecular docking / P. Jayaprakash, S. Selvaraj, A.R. Kumar // *Solid State Sci.* – 2024. – V. 154. – P. 107587.
206. Kumar, S. Design, synthesis, characterization, and biological evaluation of novel pyrazine-1,3,4-oxadiazole/[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine hybrids as potent antimycobacterial agents / S. Kumar, P. Dinesha, D. Udayakumar, V.P. Shetty, V. K. Deekshit // *J. Mol. Struct.* – 2024. – V. 1304. – P. 137657.
207. Khodykina, E.S. A facile approach to the synthesis of 3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazines / E.S. Khodykina, D.Y. Pobedinskaya, I.G. Borodkina, A.V. Astakhov, O.P. Demidov, A.V. Metelitsa, V.M. Chernyshev, A.A. Kolodina // *J Sulfur Chem.* – 2024. – V. 45. – № 6. – P. 917 - 940.
208. Liu, R. Synthetic Phenolic Antioxidants: A Review of Environmental Occurrence, Fate, Human Exposure, and Toxicity / R. Liu, S.A. Mabury // *Environ. Sci. Technol.* – 2020. – V. 54. – № 19. – P. 11706 – 11719.
209. Yehye, W.A. Butylated Hydroxytoluene Analogs: Synthesis and Evaluation of Their Multipotent Antioxidant Activities // *Molecules.* – 2012. – V. 17. – № 7. – P. 7645 – 7665.
210. Yehye, W.A. Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): A review / W.A. Yehye, N.A. Rahman, A. Ariffin, S.B. Abd Hamid, A.A. Alhadi, F.A. Kadir, M. Yaeghoobi // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 101. – P. 295 – 312.
211. Синяшин, О.Г. Редокс-активные молекулярные системы в создании эффективных противоопухолевых препаратов: монография / О.Г.Синяшин, И.В.

Алабугин, А.Р. Бурилов, Е.А. Чугуннова, М.Е. Неганова, А.С. Газизов, Э.М. Гибадуллина, Ю.Р. Александрова, А.В. Богданов // Казань – ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РФН – 2024 – 108с.

212. Song, Y. Synthesis, Structure–Activity Relationships, and in Vivo Evaluations of Substituted Di- tert -butylphenols as a Novel Class of Potent, Selective, and Orally Active Cyclooxygenase-2 Inhibitors. 2. 1,3,4- and 1,2,4-Thiadiazole Series / Y. Song, D.T. Connor, A.D. Sercel, R.J. Sorenson, R. Doubleday, P.C. Unangst, B.D. Roth, V.G. Beylin, R.B. Gilbertsen, K. Chan, D.J. Schrier, A. Guglietta, D.A. Bornemeier, R.D. Dyer // J. Med. Chem. – 1999. – V. 42. – № 7. – P. 1161 – 1169.

213. Marnett, L.J. Design of selective inhibitors of cyclooxygenase-2 as nonulcerogenic anti-inflammatory agents / L. J. Marnett, A.S. Kalgutkar // Curr. Opin. Chem. Biol. – 1998. – V. 2. – № 4. – P. 482 – 490.

214. Ye, X. Darbufelone, a novel anti-inflammatory drug, induces growth inhibition of lung cancer cells both in vitro and in vivo / X. Ye, W. Zhou, Y. Li, Y. Sun, Y. Zhang, H. Ji, Y. Lai // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2010. – V. 66. – № 2. – P. 277 – 285.

215. Erokhin, V. N. Effect of antioxidant  $\beta$ -(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphenyl)Propionic acid (phenosan) on the development of malignant neoplasms / V.N. Erokhin, A.V. Kremntsova, V.A. Semenov, E.B. Burlakova // Biol. Bull. – 2007. – V. 34. – № 5. – P. 485 – 491.

216. Mil, E. M. Apoptotic effect of the anphen sodium antioxidant in combination with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> on Lewis carcinoma cells / E.M. Mil', V.N. Erokhin, V.I. Binyukov, A.A. Albantova, A.A. Volod'kin, A.N. Goloshchapov // Russ. Chem. Bull. – 2019. – V. 68. – № 12. – P. 2359 – 2364.

217. Koshelev, V.N. Synthesis, Redox Properties and Antibacterial Activity of Hindered Phenols Linked to Heterocycles / V. N. Koshelev, O. V. Primerova, S. V. Vorobyev, L.V. Ivanova // Molecules. – 2020. – V. 25. – № 10. – P. 2370.

218. Zhang, H.-Y. Multipotent antioxidants: from screening to design / H.-Y. Zhang, D.-P. Yang, G.-Y. Tang // Drug Discov. Today. – 2006. – V. 11. – № 15–16. – P. 749 – 754.

219. Mori-Quiroz, L.M. Exploiting Iminoquinones as Electrophilic at Nitrogen “N<sup>+</sup>” Synthons for C–N Bond Construction / L. M. Mori-Quiroz, C. G. Comadoll, J. E. Super, M. D. Clift // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – № 18. – P. 7008 – 7013.

220. Roth, T. Azaphilic versus Carbophilic Coupling at C-N Bonds: Key Steps in Titanium-Assisted Multicomponent Reactions / T. Roth, H. Wadepohl, E. Clot, L. H. Gade // *Chem. A Eur. J.* – 2015. – V. 21. – № 51. – P. 18730 – 18738.

221. Ukhin, L.Y. Synthesis and crystal structure of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,2,3,5-tetrahydrophenazine / L. Y. Ukhin, K. Y. Suponitskii, L. V. Belousova, T. N. Griбанова // *Russ. Chem. Bull.* – 2009. – V. 58 – № 5. – P. 940–943.

222. Mori-Quiroz, L. M. Formal  $\alpha$ -Allylation of Primary Amines by a Dearomative, Palladium-Catalyzed Umpolung Allylation of N-(Aryloxy)imines / L.M. Mori-Quiroz, S.S. Londhe, M.D. Clift // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85. – № 23. – P. 14827 – 14846.

223. Kolodina, A.A. Unusual cyclization of N-imidazolyl quinone imines with the formation of thiadiazole ring and its subsequent recyclization / A.A. Kolodina, D.V. Steglenko, E.S. Khodykina, N.I. Gaponenko, M.S. Galkina, O.P. Demidov, A.V. Metelitsa // *MendComm.* – 2022. – V. 32. – № 3. – P. 386–389.

224. Huang, X. Construction of functionalized spiro 1,4-benzoxazine oxindole derivatives via domino Mannich-alkylation of  $\alpha$ -halocarbonyl compounds with imines / X. Huang, Y.R. Zhang, X.S. Li, D. C. Xu, J.W. Xie // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – № 44. – P. 5857 – 5860.

225. Ivakhnenko, E.P. Zinc(II) Chelate Complexes with Redox-Active o-Indophenols: Synthesis and Structure / E.P. Ivakhnenko, Yu.G. Vitkovskaya, K.A. Lysenko, S.E. Kislitsyn, A.G. Starikov, P.A. Knyazev, A.A. Tereshchenko, V.I. Minkin // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2023. – V. 68. – № 9. – P. 1159 – 1168.

226. Poupaert, J. 2(3*H*)-Benzoxazolone and Bioisosters as Privileged Scaffold; in the Design of Pharmacological Probes / J. Poupaert, P. Carato, E. Colacino // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – V. 12. – № 7. – P. 877 – 885.

227. Rajendar, K. Molecular Iodine-Mediated Domino Reaction for the Synthesis of Benzamides, 2,2-Diazidobenzofuran-3(2*H*)-ones and Benzoxazolones / K. Rajendar, R. Kant, T. Narender // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – V. 355. – № 18. – P. 3591 – 3596.

228. Khodykina, E.S. Two cyclization directions of 4-((2-(2-aryl-2-oxoethoxy)phenyl)imino)-2,6-di-*tert*-butylcyclohexa-2,5dien-1-one: synthesis, spectroscopic characterization, crystallographic studies, and Hirshfeld surface analysis / E.S. Khodykina, A.D. Pugachev, D.Yu. Pobedinskaya, I.G. Borodkina, O.P. Demidov, A.A. Kolodina // *JMS* – 2026. – V. 1349. – P.143783.

229. Olekhnovich, L. P. New advances in chemistry of spatially shielded ortho-substituted *N*-arylquinoneimines / L.P. Olekhnovich, E.P. Ivakhnenko, S.N. Lyubchenko, V.I. Simakov, G.S. Borodkin, A.V. Lesin // *Russ. Khimicheskij Zhurnal.* – 2004. – V. 48. – № 1. – P. 103 – 117.

230. Ivakhnenko, E. P. Synthesis, Structure and Redox Properties of Cu(II) Chelate Complexes on the Basis of 2-(Hydroxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl Phenol Ligands / E.P. Ivakhnenko, P.A. Knyazev, Yu.G. Vitkovskaya, L.D. Popov, K.A. Lyssenko, O.P. Demidov, A.G. Starikov, G.S. Borodkin, V.I. Minkin // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2021. – V. 21. – P. 2055 – 2062.

231. Khodykina, E.S. Intramolecular Cyclization of the *ortho*-Substituted *N*-arylquinone Imines under Basic and Thermal Conditions / E.S. Khodykina, D.V. Steglenko, E.V. Vetrova, A.D. Pugachev, M.S. Galkina, I. G. Borodkina, A.V. Lesin, O. P. Demidov, A.V. Metelitsa, A.A. Kolodina // *ChemistrySelect.* – 2023 – V. 8. – №. 3. – P. e202204317.

232. Khodykina, E.S. Alternative product of the cyclization of *ortho*-[*O*-(4-nitrobenzyl)]-substituted *N*-phenylquinone imine: structure and quantum chemical studies of the mechanism of formation / E.S. Khodykina, D.V. Steglenko, K.E. Shepelenko, O.P. Demidov, A.A. Kolodina // *Russ. Chem. Bull.* – 2025. – V. – 74. – №. 2. – P. 538–543.

233. CrysAlisPro, version 1.171.38.41, Rigaku Oxford Diffraction, 2015.

234. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* – 2015. – V. 71. – № 1. – P. 3 – 8.

235. Frisch, M.J. Gaussian 16 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox //Gaussian, Inc., Wallingford CT. – 2016.

236. Daina, A. SwissADME: *a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules* / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // *Sci. Rep.* –2017. – V. 7. – № 1. – P. 42717.

237. Thorwart, W. New imidazo and triazolo thiadiazine, method for the production thereof, the medicinal products containing it and their use, and some intermediates produced in the production of the same compounds / W. Thorwart, U. Gebert, R. Schleyerbach, R. Bartlett// Patent DE 3702757 A1 USA. – 1988.

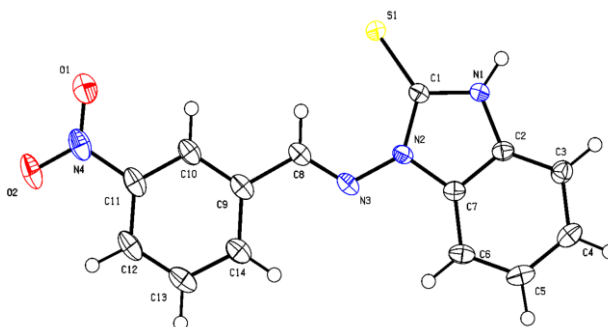
238. Toche, R.B. Formation of oxiranes during the preparation of aroylacetonitriles / R. B. Toche, M.N. Jachak, N.S. Badgular, A.B. Avhale, D.B. Kendre // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2005. – V. 37. – № 4. – P. 405 – 408.

239. Weekes, A. A. An efficient synthetic route to biologically relevant 2-phenylbenzothiazoles substituted on the benzothiazole ring / A.A. Weekes, M.C. Bagley, A.D. Westwell // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. –№ 40. – P. 7743 – 7747.

240. Subba, Rao A. V. Synthesis and biological evaluation of cis-restricted triazole/tetrazole mimics of combretastatin-benzothiazole hybrids as tubulin polymerization inhibitors and apoptosis inducers / A.V. Subba Rao, K. Swapna, S.P.

Shaik, V. Lakshma Nayak, T. Srinivasa Reddy, S. Sunkari, T.B. Shaik, C. Bagul, A. Kamal // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – V. 25. – № 3. – P. 977 – 999.

241. Patil, V.D.  $\text{BiCl}_3$  – an eco-friendly catalyst for an efficient synthesis of benzoxazoles at room temperature / V. D. Patil, N. R. Sutar, K. P. Patil, P. Giddh // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – V. 51. – № 11 – 12. – P. 1019 – 1022.

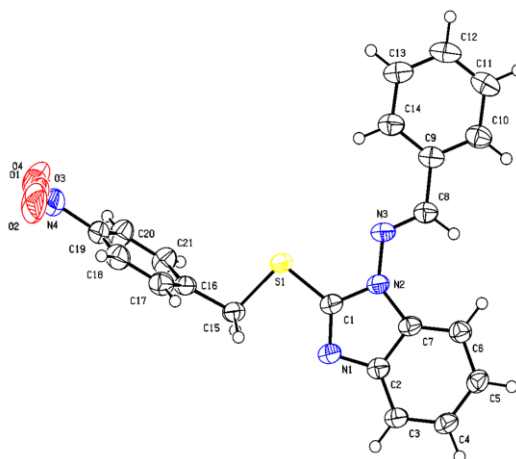
Приложение А<sup>4</sup>

**Рисунок А.1** - Молекулярная структура соединения **18a** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.1** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **18a**

|  |   |
|--|---|
| CCDC номер   | 2345197   |
| Брутто-формула   | $C_{14}H_{10}N_4O_2S$   |
| Молекулярный вес   | 298.32  |
| Температура/К  | 100.00(10)  |
| Кристаллическая решетка  | моноклинная   |
| Пространственная группа  | $P2_1/c$  |
| $a/\text{Å}$   | 6.88383(4)  |
| $b/\text{Å}$   | 10.22839(7)   |
| $c/\text{Å}$   | 19.22489(13)  |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 94.7279(6)  |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 1349.029(16)  |
| $Z$  | 4   |
| $\rho_{\text{calc}} \text{ г/см}^3$  | 1.469   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 2.234   |
| $F(000)$   | 616.0   |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$  | $0.373 \times 0.139 \times 0.085$                             |
| Излучение  | $\text{CuK}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                    |
| Диапазон сбора данных по $2\Theta$ , град.                                 | 9.232 -152.9  |
| Диапазон индексов  | $-7 \leq h \leq 8, -12 \leq k \leq 12, -24 \leq l \leq 23$    |
| Число измеренных отражений   | 27130   |
| Число независимых отражений  | 2838 [ $R_{\text{int}} = 0.0264, R_{\text{sigma}} = 0.0134$ ] |
| Данные/ограничения/параметры   | 2838/0/190  |
| Соответствие $F^2$   | 1.042   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]   | $R_1 = 0.0353, wR_2 = 0.0996$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0366, wR_2 = 0.1011$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{ e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.43/-0.38  |

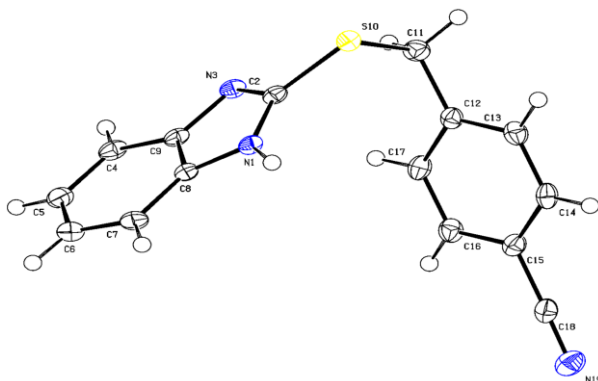
<sup>4</sup> Нумерация таблиц и рисунков в приложении А автономна и не связана с нумерацией в диссертации и начинается с единицы.



**Рисунок А.2** – Молекулярная структура соединения **19e** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.2** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **19e**

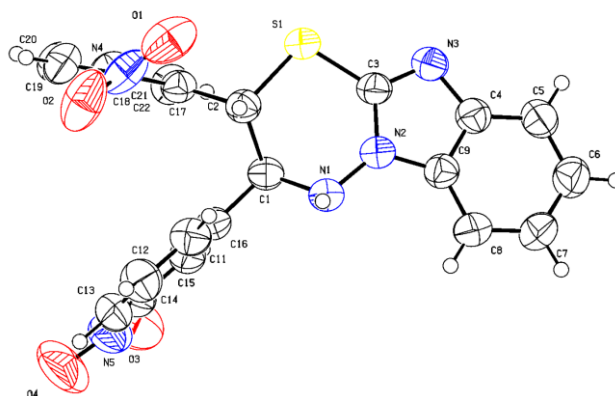
|  |  |
|--|--|
| CCDC номер   | 2345190  |
| Брутто-формула   | $C_{21}H_{16}N_4O_2S$  |
| Молекулярный вес   | 388.44   |
| Температура/К  | 100.01(10)   |
| Кристаллическая решетка  | триклинная   |
| Пространственная группа  | P-1  |
| a/Å  | 5.1508(2)  |
| b/Å  | 13.3162(3)   |
| c/Å  | 15.6247(5)   |
| $\alpha/^\circ$  | 111.016(3)   |
| $\beta/^\circ$   | 97.936(3)  |
| $\gamma/^\circ$  | 95.019(2)  |
| Объем /Å <sup>3</sup>  | 979.88(6)  |
| Z  | 2  |
| $\rho_{\text{calc}}$ г/см <sup>3</sup>                                 | 1.317  |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 1.667  |
| F(000)   | 404.0  |
| Размер кристалла/мм <sup>3</sup>                                       | 0.257 × 0.241 × 0.156  |
| Излучение  | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                            |
| Диапазон сбора данных по 2 $\theta$ , град.                            | 7.19 - 153.254   |
| Диапазон индексов  | -6 ≤ h ≤ 6, -15 ≤ k ≤ 16, -19 ≤ l ≤ 19                           |
| Число измеренных отражений   | 20547  |
| Число независимых отражений  | 4121 [ $R_{\text{int}} = 0.0474$ , $R_{\text{sigma}} = 0.0305$ ] |
| Данные/ограничения/параметры   | 4121/2/272   |
| Соответствие F <sup>2</sup>  | 1.031  |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]                                       | $R_1 = 0.0569$ , $wR_2 = 0.1539$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0617$ , $wR_2 = 0.1607$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ , e /Å <sup>-3</sup> | 0.65/-0.45   |



**Рисунок А.3** - Молекулярная структура соединения **20d** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.3** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **20d**

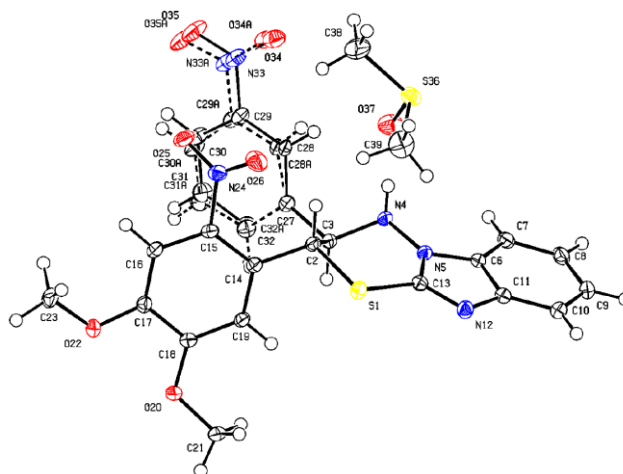
|  |   |
|--|---|
| CCDC номер   | 2345186   |
| Брутто-формула   | $C_{15}H_{11}N_3S$  |
| Молекулярный вес   | 265.33  |
| Температура/К  | 100(2)  |
| Кристаллическая решетка  | моноклинная   |
| Пространственная группа  | Ia  |
| $a/\text{Å}$   | 9.2441(2)   |
| $b/\text{Å}$   | 14.7050(3)  |
| $c/\text{Å}$   | 9.8935(2)   |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 103.788(2)  |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 1306.11(5)  |
| Z  | 4   |
| $\rho_{\text{calc}} \text{ г/см}^3$                                | 1.349   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 2.096   |
| F(000)   | 552.0   |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$                                    | $0.371 \times 0.241 \times 0.199$                             |
| Излучение  | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                         |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                         | 11 - 152.278  |
| Диапазон индексов  | $-11 \leq h \leq 11, -18 \leq k \leq 18, -10 \leq l \leq 12$  |
| Число измеренных отражений   | 6575  |
| Число независимых отражений  | 2122 [ $R_{\text{int}} = 0.0323, R_{\text{sigma}} = 0.0260$ ] |
| Данные/ограничения/параметры                                       | 2122/2/176  |
| Соответствие $F^2$   | 1.095   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]                                   | $R_1 = 0.0303, wR_2 = 0.0875$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0315, wR_2 = 0.0879$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, e/\text{Å}^{-3}$ | 0.19/-0.25  |



**Рисунок А.4** - Молекулярная структура соединения **21b** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.4** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **21b**

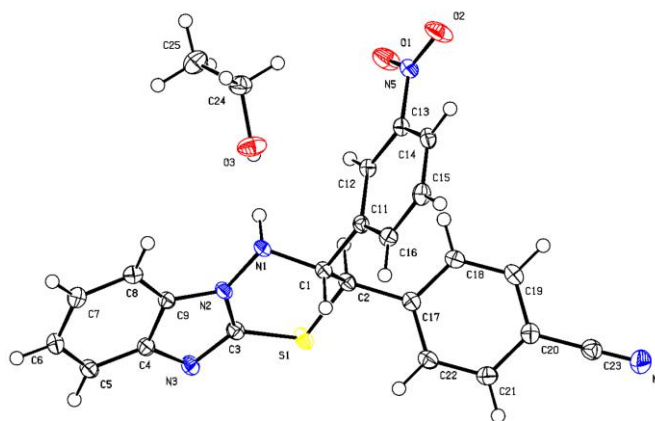
|   |   |
|---|---|
| CCDC Number   | 2374492   |
| Брутто-формула  | $C_{21}H_{15}N_5O_4S$   |
| Молекулярный вес  | 433.44  |
| Температура/К   | 293(2)  |
| Кристаллическая решетка   | орторомбическая   |
| Пространственная группа   | Pbca  |
| $a/\text{Å}$  | 14.2743(5)  |
| $b/\text{Å}$  | 9.4348(3)   |
| $c/\text{Å}$  | 29.5177(10)   |
| $\alpha/^\circ$   | 90  |
| $\beta/^\circ$  | 90  |
| $\gamma/^\circ$   | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$   | 3975.3(2)   |
| Z   | 8   |
| $\rho_{\text{calc}} \text{ г/см}^3$                                       | 1.448   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$  | 1.801   |
| F(000)  | 1792.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$   | $0.194 \times 0.059 \times 0.029$                             |
| Излучение   | $\text{CuK}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                    |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                | 5.988 - 153.082   |
| Диапазон индексов   | $-17 \leq h \leq 13, -11 \leq k \leq 7, -35 \leq l \leq 37$   |
| Число измеренных отражений  | 31026   |
| Число независимых отражений   | 4151 [ $R_{\text{int}} = 0.0768, R_{\text{sigma}} = 0.0382$ ] |
| Данные/ограничения/параметры  | 4151/0/284  |
| Соответствие $F^2$  | 1.059   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0.0666, wR_2 = 0.1718$                                 |
| R-фактор [все данные]   | $R_1 = 0.0866, wR_2 = 0.1936$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.55/-0.29  |



**Рисунок А.5** - Молекулярная структура соединения **21c** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.5** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **21c**

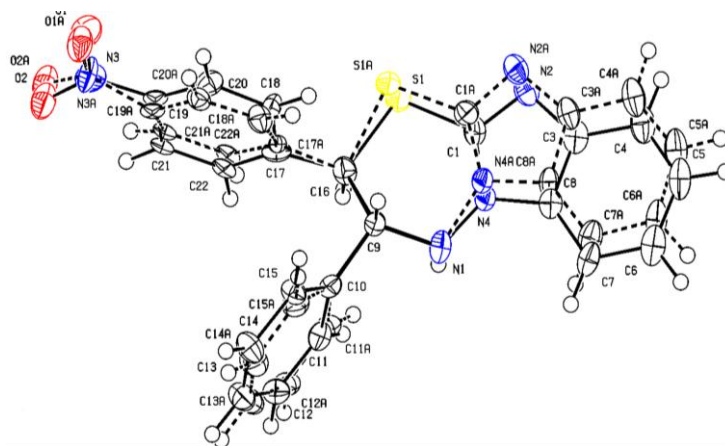
|   |   |
|---|---|
| Брутто-формула  | $C_{25}H_{25}N_5O_7S_2$                                       |
| Молекулярный вес  | 571.62  |
| Температура/К   | 100.00(10)  |
| Кристаллическая решетка   | моноклинная   |
| Пространственная группа   | $P2_1/n$  |
| $a/\text{Å}$  | 12.57200(10)  |
| $b/\text{Å}$  | 8.37860(10)   |
| $c/\text{Å}$  | 24.7901(2)  |
| $\alpha/^\circ$   | 90  |
| $\beta/^\circ$  | 96.2130(10)   |
| $\gamma/^\circ$   | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$   | 2595.95(4)  |
| $Z$   | 4   |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$  | 1.463   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$  | 2.342   |
| $F(000)$  | 1192.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$   | $0.416 \times 0.122 \times 0.074$                             |
| Излучение   | $\text{Cu K}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                   |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                | 7.174 to 152.816  |
| Диапазон индексов   | $-15 \leq h \leq 15, -10 \leq k \leq 7, -31 \leq l \leq 31$   |
| Число измеренных отражений  | 29459   |
| Число независимых отражений   | 5396 [ $R_{\text{int}} = 0.0251, R_{\text{sigma}} = 0.0174$ ] |
| Число уточняемых параметров   | 5396/129/387  |
| Соответствие $F^2$  | 1.038   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0.0289, wR_2 = 0.0744$                                 |
| R-фактор [все данные]   | $R_1 = 0.0306, wR_2 = 0.0763$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.31/-0.30  |



**Рисунок А.6** - Молекулярная структура соединения **21d** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.6** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **21d**

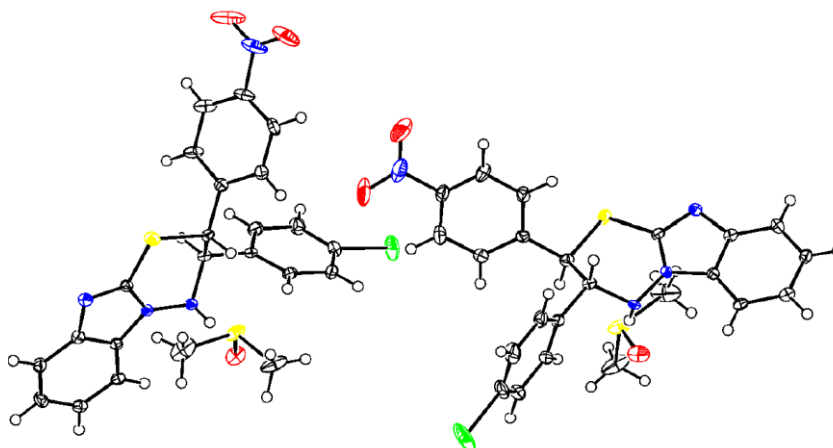
|  |   |
|--|---|
| CCDC номер   | 2345191   |
| Брутто-формула   | $C_{24}H_{21}N_5O_3S$   |
| Молекулярный вес   | 459.52  |
| Температура/К  | 100.00(10)  |
| Кристаллическая решетка  | моноклинная   |
| Пространственная группа  | $I2/a$  |
| $a/\text{Å}$   | 18.4216(2)  |
| $b/\text{Å}$   | 8.11300(10)   |
| $c/\text{Å}$   | 30.1315(3)  |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 104.4680(10)  |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 4360.47(9)  |
| Z  | 8   |
| $\rho_{\text{calc}} \text{ г/см}^3$  | 1.400   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 1.636   |
| F(000)   | 1920.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$  | $0.312 \times 0.268 \times 0.082$                             |
| Излучение  | $\text{CuK}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                    |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                 | 9.918 - 152.52  |
| Диапазон индексов  | $-23 \leq h \leq 23, -7 \leq k \leq 9, -37 \leq l \leq 37$    |
| Число измеренных отражений   | 23564   |
| Число независимых отражений  | 4511 [ $R_{\text{int}} = 0.0275, R_{\text{sigma}} = 0.0201$ ] |
| Данные/ограничения/параметры   | 4511/0/315  |
| Соответствие $F^2$   | 1.056   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]   | $R_1 = 0.0326, wR_2 = 0.0870$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0356, wR_2 = 0.0898$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{ e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.29/-0.29  |



**Рисунок А.7** - Молекулярная структура соединения **21e** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.7** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **21e**

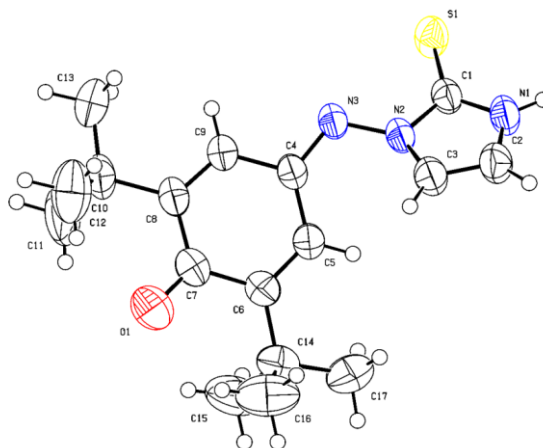
|   |   |
|---|---|
| CCDC номер  | 2345193   |
| Брутто-формула  | $C_{21}H_{16}N_4O_2S$   |
| Молекулярный вес  | 388.44  |
| Температура/К   | 100.15  |
| Кристаллическая решетка   | орторомбическая   |
| Пространственная группа   | $Pna_21$  |
| $a/\text{\AA}$  | 21.6043(2)  |
| $b/\text{\AA}$  | 8.38690(10)   |
| $c/\text{\AA}$  | 10.12930(10)  |
| $\alpha/^\circ$   | 90  |
| $\beta/^\circ$  | 90  |
| $\gamma/^\circ$   | 90  |
| Объем/ $\text{\AA}^3$   | 1835.36(3)  |
| $Z$   | 4   |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$  | 1.406   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$  | 1.780   |
| $F(000)$  | 808.0   |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$   | $0.35 \times 0.3 \times 0.23$                                 |
| Излучение   | $\text{CuK}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                    |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                  | 8.186 - 152.788   |
| Диапазон индексов   | $-27 \leq h \leq 21, -10 \leq k \leq 10, -12 \leq l \leq 12$  |
| Число измеренных отражений  | 10766   |
| Число независимых отражений   | 3391 [ $R_{\text{int}} = 0.0240, R_{\text{sigma}} = 0.0238$ ] |
| Данные/ограничения/параметры  | 3391/439/448  |
| Соответствие $F^2$  | 1.043   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0.0228, wR_2 = 0.0594$                                 |
| R-фактор [все данные]   | $R_1 = 0.0233, wR_2 = 0.0600$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{\AA}^{-3}$ | 0.14/-0.11  |



**Рисунок А.8** - Молекулярная структура соединения **21k** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.8** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **21k**

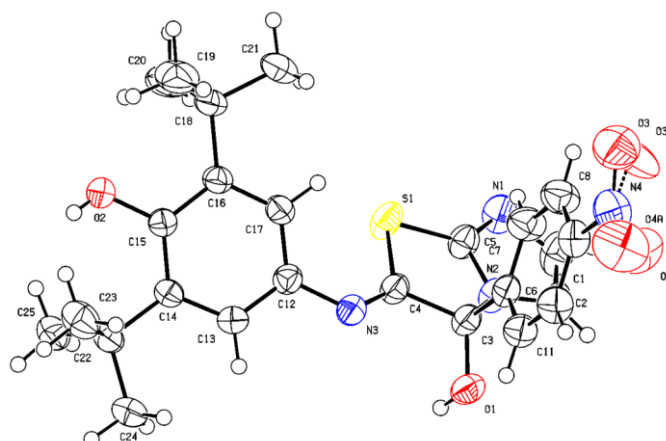
|   |  |
|---|--|
| Брутто-формула  | $C_{23}H_{21}BrN_4O_3S_2$                                    |
| Молекулярный вес  | 545.47   |
| Температура/К   | 100.00(10)   |
| Кристаллическая решетка   | орторомбическая  |
| Пространственная группа   | $Pna2_1$   |
| $a/\text{Å}$  | 20.35235(19)   |
| $b/\text{Å}$  | 8.01497(6)   |
| $c/\text{Å}$  | 29.0736(2)   |
| $\alpha/^\circ$   | 90   |
| $\beta/^\circ$  | 90   |
| $\gamma/^\circ$   | 90   |
| Объем/ $\text{Å}^3$   | 4742.59(7)   |
| $Z$   | 8  |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$  | 1.528  |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$  | 4.289  |
| $F(000)$  | 2224.0   |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$   | $0.58 \times 0.34 \times 0.22$                               |
| Излучение   | $\text{Cu K}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                  |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                | 6.08 to 153.464  |
| Диапазон индексов   | $-25 \leq h \leq 25, -10 \leq k \leq 10, -36 \leq l \leq 36$ |
| Число измеренных отражений  | 9456   |
| Число независимых отражений   | 9456 [ $R_{\text{int}} = ?$ , $R_{\text{sigma}} = 0.0226$ ]  |
| Число уточняемых параметров   | 9456/1/608   |
| Соответствие $F^2$  | 1.039  |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0.0391, wR_2 = 0.1188$                                |
| R-фактор [все данные]   | $R_1 = 0.0412, wR_2 = 0.1224$                                |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.50/-0.78   |



**Рисунок А.9** - Молекулярная структура соединения **22a** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.9** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **22a**

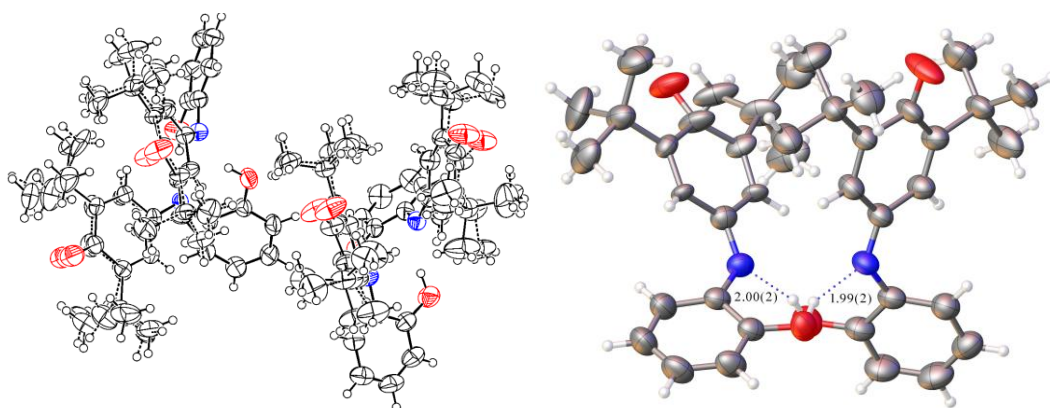
|   |  |
|---|--|
| CCDC номер  | 2109334  |
| Брутто-формула  | $C_{17}H_{23}N_3OS$  |
| Молекулярный вес  | 317.44   |
| Температура/К   | 293(2)   |
| Кристаллическая решетка   | моноклинная  |
| Пространственная группа   | $P2_1/c$   |
| $a/\text{Å}$  | 16.0957(4)   |
| $b/\text{Å}$  | 10.7722(2)   |
| $c/\text{Å}$  | 11.3986(2)   |
| $\alpha/^\circ$   | 90   |
| $\beta/^\circ$  | 104.602(2)   |
| $\gamma/^\circ$   | 90   |
| Объем/ $\text{Å}^3$   | 1912.52(7)   |
| Z   | 4  |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$  | 1.102  |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$  | 1.534  |
| F(000)  | 680.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$   | $0.412 \times 0.233 \times 0.055$                            |
| Излучение   | $\text{CuK}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                   |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                | 5.674 - 153.132  |
| Диапазон индексов   | $-20 \leq h \leq 20, -13 \leq k \leq 13, -14 \leq l \leq 14$ |
| Число измеренных отражений  | 7572   |
| Число независимых отражений   | 7572 [ $R_{\text{sigma}} = 0.0141$ ]                         |
| Данные/ограничения/параметры  | 7572/0/206   |
| Соответствие $F^2$  | 1.099  |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0.0472, wR_2 = 0.1460$                                |
| R-фактор [все данные]   | $R_1 = 0.0543, wR_2 = 0.1513$                                |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.30/-0.23   |



**Рисунок А.10** - Молекулярная структура соединения **25b** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.10** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **25b**

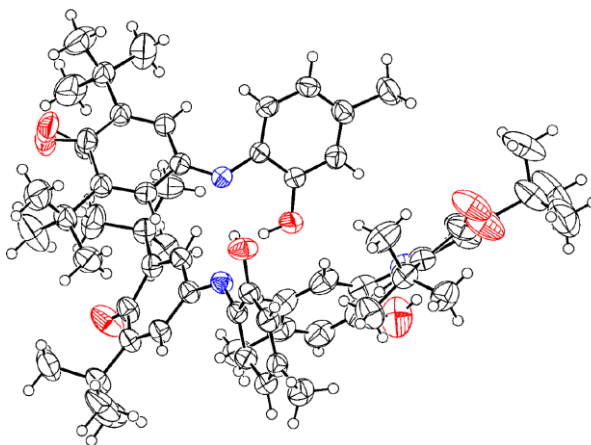
|  |   |
|--|---|
| CCDC номер   | 2109338   |
| Брутто-формула   | $C_{25}H_{28}N_4O_4S$   |
| Молекулярный вес   | 480.57  |
| Температура/К  | 293(2)  |
| Кристаллическая решетка  | моноклинная   |
| Пространственная группа  | $P2_1/c$  |
| $a/\text{Å}$   | 11.71400(10)  |
| $b/\text{Å}$   | 9.61590(10)   |
| $c/\text{Å}$   | 21.90520(10)  |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 90.3090(10)   |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 2467.38(4)  |
| Z  | 4   |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$                                 | 1.294   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 1.482   |
| F(000)   | 1016.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$                                    | $0.26 \times 0.197 \times 0.092$                              |
| Излучение  | $\text{CuK}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                    |
| Диапазон сбора данных по $2\Theta$ , град.                         | 7.548 - 152.766   |
| Диапазон индексов  | $-14 \leq h \leq 14, -12 \leq k \leq 12, -21 \leq l \leq 27$  |
| Число измеренных отражений   | 50172   |
| Число независимых отражений  | 5170 [ $R_{\text{int}} = 0.0261, R_{\text{sigma}} = 0.0139$ ] |
| Данные/ограничения/параметры                                       | 5170/0/340  |
| Соответствие $F^2$   | 1.063   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]                                   | $R_1 = 0.0380, wR_2 = 0.1047$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0403, wR_2 = 0.1070$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, e/\text{Å}^{-3}$ | 0.31/-0.31  |



**Рисунок А.11** - Молекулярная структура соединения **26a** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.11** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **26a**

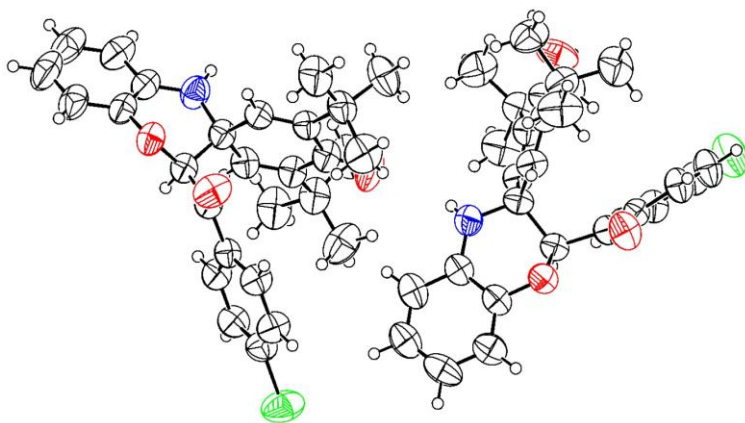
|   |  |
|---|--|
| Брутто-формула  | $C_{20}H_{25}NO_2$   |
| CCDC номер  | 2473833  |
| Молекулярный вес  | 311.41   |
| Температура/К   | 297.48(17)   |
| Кристаллическая решетка   | моноклинная  |
| Пространственная группа   | $P2_1/c$   |
| $a/\text{Å}$  | 23.6298(2)   |
| $b/\text{Å}$  | 10.50470(10)   |
| $c/\text{Å}$  | 30.6122(3)   |
| $\alpha/^\circ$   | 90   |
| $\beta/^\circ$  | 100.3830(10)   |
| $\gamma/^\circ$   | 90   |
| Объем/ $\text{Å}^3$   | 7474.25(12)  |
| $Z$   | 16   |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$  | 1.107  |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$  | 0.556  |
| $F(000)$  | 2688.0   |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$   | $0.43 \times 0.15 \times 0.03$                                 |
| Излучение   | $\text{Cu K}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                    |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                | 5.87 to 152.67   |
| Диапазон индексов   | $-29 \leq h \leq 29, -13 \leq k \leq 9, -38 \leq l \leq 38$    |
| Число измеренных отражений  | 117631   |
| Число независимых отражений   | 15586 [ $R_{\text{int}} = 0.0351, R_{\text{sigma}} = 0.0179$ ] |
| Число уточняемых параметров   | 15586/977/1337   |
| Соответствие $F^2$  | 1.012  |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0.0445, wR_2 = 0.1156$                                  |
| R-фактор [все данные]   | $R_1 = 0.0579, wR_2 = 0.1271$                                  |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.20/-0.24   |



**Рисунок А.12** - Молекулярная структура соединения **26d** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.12** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **26d**

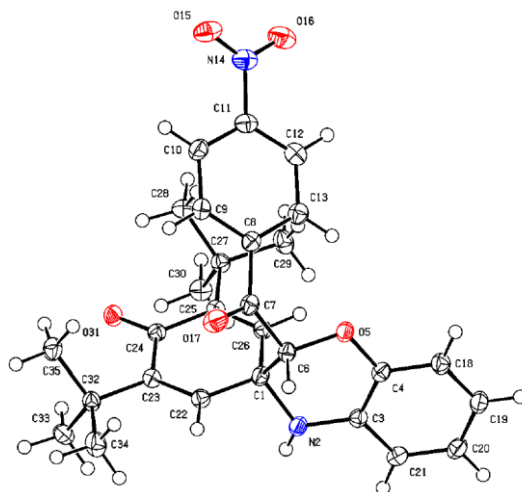
|   |  |
|---|--|
| Брутто-формула  | $C_{21}H_{27}NO_2$   |
| Молекулярный вес  | 325.43   |
| Температура/К   | 293(2)   |
| Кристаллическая решетка   | моноклинная  |
| Пространственная группа   | $P2_1/c$   |
| $a/\text{Å}$  | 16.4796(3)   |
| $b/\text{Å}$  | 29.6279(6)   |
| $c/\text{Å}$  | 12.17458(18)   |
| $\alpha/^\circ$   | 90   |
| $\beta/^\circ$  | 98.1003(16)  |
| $\gamma/^\circ$   | 90   |
| Объем/ $\text{Å}^3$   | 5885.00(19)  |
| $Z$   | 12   |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$  | 1.102  |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$  | 0.548  |
| $F(000)$  | 2112.0   |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$   | $0.42 \times 0.3 \times 0.21$                                  |
| Излучение   | $\text{Cu K}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                    |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                | 5.416 to 152.73  |
| Диапазон индексов   | $-20 \leq h \leq 20, -36 \leq k \leq 37, -15 \leq l \leq 13$   |
| Число измеренных отражений  | 87565  |
| Число независимых отражений   | 12276 [ $R_{\text{int}} = 0.0378, R_{\text{sigma}} = 0.0224$ ] |
| Число уточняемых параметров   | 12276/14/697   |
| Соответствие $F^2$  | 1.030  |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0.0484, wR_2 = 0.1294$                                  |
| R-фактор [все данные]   | $R_1 = 0.0586, wR_2 = 0.1408$                                  |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.23/-0.20   |



**Рисунок А.13** - Молекулярная структура соединения **28b** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.13** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **28b**

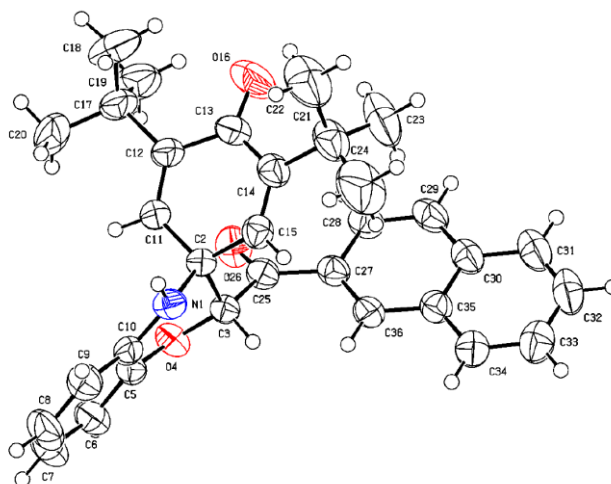
|  |   |
|--|---|
| CCDC номер   | 2433905   |
| Брутто-формула   | $C_{28}H_{30}ClNO_3$  |
| Молекулярный вес   | 463.98  |
| Температура/К  | 293(2)  |
| Кристаллическая решетка  | моноклинная   |
| Пространственная группа  | $P2_1$  |
| $a/\text{Å}$   | 15.0203(3)  |
| $b/\text{Å}$   | 11.0770(2)  |
| $c/\text{Å}$   | 15.4293(3)  |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 91.319(2)   |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 2566.44(9)  |
| $Z$  | 4   |
| $\rho_{\text{calc}} \text{ г/см}^3$  | 1.201   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 1.537   |
| $F(000)$   | 984.0   |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$  | $0.471 \times 0.174 \times 0.115$                             |
| Излучение  | $\text{Cu K}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                   |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                 | 5.73 - 152.142  |
| Диапазон индексов  | $-18 \leq h \leq 18, -9 \leq k \leq 13, -19 \leq l \leq 19$   |
| Число измеренных отражений   | 36895   |
| Число независимых отражений  | 8143 [ $R_{\text{int}} = 0.0335, R_{\text{sigma}} = 0.0216$ ] |
| Число уточняемых параметров  | 8143/1/615  |
| Соответствие $F^2$   | 1.035   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]   | $R_1 = 0.0563, wR_2 = 0.1681$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0614, wR_2 = 0.1772$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{ e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.48/-0.37  |



**Рисунок А.14** - Молекулярная структура соединения **28d** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.14** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **28d**

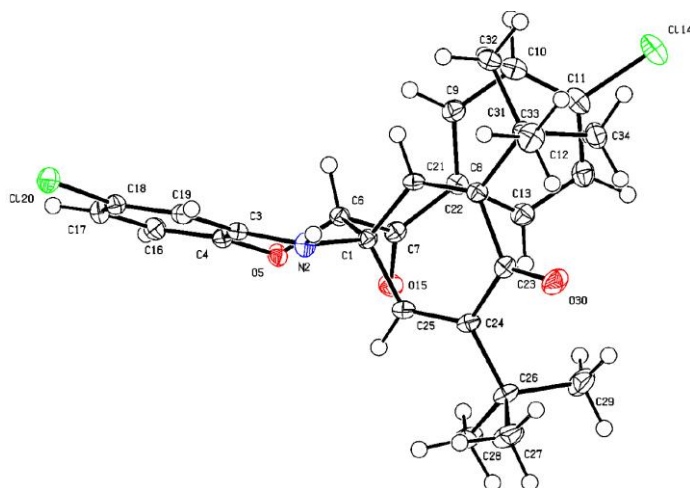
|   |   |
|---|---|
| CCDC номер  | 2440092   |
| Брутто-формула  | $C_{28}H_{30}N_2O_5$  |
| Молекулярный вес  | 474.54  |
| Температура/К   | 100.02(11)  |
| Кристаллическая решетка   | орторомбическая   |
| Пространственная группа   | Pbca  |
| $a/\text{Å}$  | 11.69650(10)  |
| $b/\text{Å}$  | 19.6187(2)  |
| $c/\text{Å}$  | 21.6072(2)  |
| $\alpha/^\circ$   | 90  |
| $\beta/^\circ$  | 90  |
| $\gamma/^\circ$   | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$   | 4958.21(8)  |
| Z   | 8   |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$  | 1.271   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$  | 0.710   |
| F(000)  | 2016.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$   | $0.5 \times 0.27 \times 0.2$                                  |
| Излучение   | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                         |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                | 8.184 - 152.608   |
| Диапазон индексов   | $-14 \leq h \leq 14, -24 \leq k \leq 24, -18 \leq l \leq 26$  |
| Число измеренных отражений  | 38050   |
| Число независимых отражений   | 5176 [ $R_{\text{int}} = 0.0264, R_{\text{sigma}} = 0.0134$ ] |
| Число уточняемых параметров   | 5176/0/326  |
| Соответствие $F^2$  | 1.058   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0.0363, wR_2 = 0.0919$                                 |
| R-фактор [все данные]   | $R_1 = 0.0377, wR_2 = 0.0931$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.26/-0.23  |



**Рисунок А.15** - Молекулярная структура соединения **28f** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.15** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **28f**

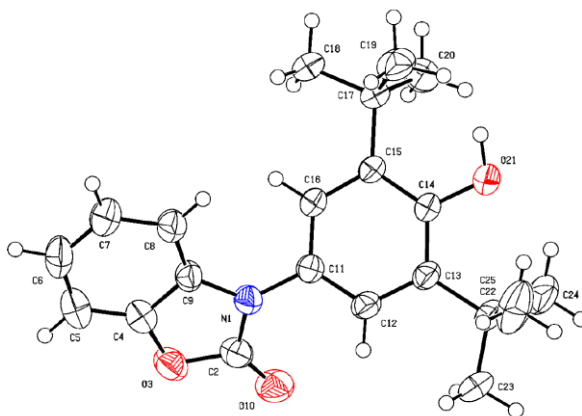
|  |   |
|--|---|
| CCDC номер   | 2433909   |
| Брутто-формула   | $C_{32}H_{33}NO_3$  |
| Молекулярный вес   | 479.59  |
| Температура/К  | 293(2)  |
| Кристаллическая решетка  | моноклинная   |
| Пространственная группа  | $P2_1/n$  |
| $a/\text{Å}$   | 9.2930(2)   |
| $b/\text{Å}$   | 12.7444(2)  |
| $c/\text{Å}$   | 23.5935(5)  |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 90.773(2)   |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 2794.01(10)   |
| Z  | 4   |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$                                 | 1.140   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 0.570   |
| F(000)   | 1024.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$                                    | $0.183 \times 0.07 \times 0.011$                              |
| Излучение  | $\text{CuK}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                    |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                         | 7.494 - 152.416   |
| Диапазон индексов  | $-11 \leq h \leq 11, -16 \leq k \leq 10, -29 \leq l \leq 29$  |
| Число измеренных отражений   | 41910   |
| Число независимых отражений  | 5810 [ $R_{\text{int}} = 0.0562, R_{\text{sigma}} = 0.0300$ ] |
| Число уточняемых параметров  | 5810/0/336  |
| Соответствие $F^2$   | 1.049   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]                                   | $R_1 = 0.0489, wR_2 = 0.1178$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0730, wR_2 = 0.1305$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, e/\text{Å}^{-3}$ | 0.17/-0.13  |



**Рисунок А.16** - Молекулярная структура соединения **28g** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.16** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **28g**

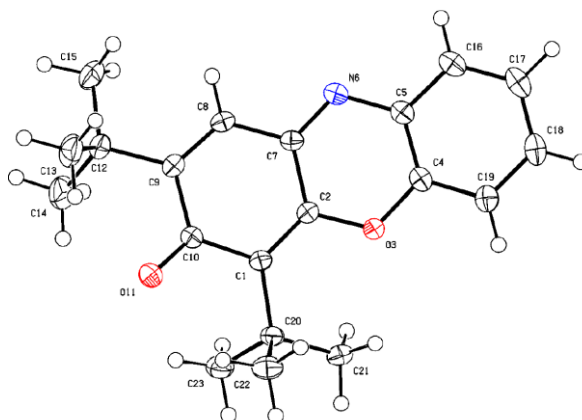
|  |   |
|--|---|
| CCDC номер   | 2440098   |
| Брутто-формула   | $C_{28}H_{29}Cl_2NO_3$  |
| Молекулярный вес   | 498.42  |
| Температура/К  | 100.00(10)  |
| Кристаллическая решетка  | моноклинная   |
| Пространственная группа  | $P2_1/n$  |
| $a/\text{Å}$   | 14.0528(2)  |
| $b/\text{Å}$   | 10.80820(10)  |
| $c/\text{Å}$   | 17.0879(2)  |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 103.7360(10)  |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 2521.18(5)  |
| $Z$  | 4   |
| $\rho_{\text{calc}} \text{ г/см}^3$                                | 1.313   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 2.555   |
| $F(000)$   | 1048.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$                                    | $0.43 \times 0.15 \times 0.04$                                |
| Излучение  | $\text{Cu K}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                   |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                         | 7.344 - 152.812   |
| Диапазон индексов  | $-17 \leq h \leq 17, -13 \leq k \leq 9, -21 \leq l \leq 21$   |
| Число измеренных отражений   | 23459   |
| Число независимых отражений  | 5241 [ $R_{\text{int}} = 0.0275, R_{\text{sigma}} = 0.0223$ ] |
| Число уточняемых параметров  | 5241/0/317  |
| Соответствие $F^2$   | 1.042   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]                                   | $R_1 = 0.0327, wR_2 = 0.0849$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0364, wR_2 = 0.0892$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, e/\text{Å}^{-3}$ | 0.34/-0.35  |



**Рисунок А.17** - Молекулярная структура соединения **30a** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.17** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **30a**

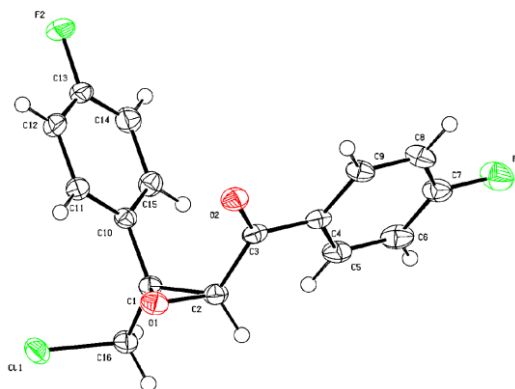
|   |   |
|---|---|
| CCDC номер  | 2433911   |
| Брутто-формула  | $C_{21}H_{25}NO_3$  |
| Молекулярный вес  | 339.42  |
| Температура/К   | 293(2)  |
| Кристаллическая решетка   | тетрагональная  |
| Пространственная группа   | $P-42_1c$   |
| $a/\text{Å}$  | 19.7834(2)  |
| $b/\text{Å}$  | 19.7834(2)  |
| $c/\text{Å}$  | 9.38850(10)   |
| $\alpha/^\circ$   | 90  |
| $\beta/^\circ$  | 90  |
| $\gamma/^\circ$   | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$   | 3674.50(8)  |
| $Z$   | 8   |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$  | 1.227   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$  | 0.651   |
| $F(000)$  | 1456.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$   | $0.333 \times 0.247 \times 0.102$                             |
| Излучение   | $\text{Cu K}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                   |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                | 6.318 - 152.016   |
| Диапазон индексов   | $-24 \leq h \leq 24, -24 \leq k \leq 24, -11 \leq l \leq 11$  |
| Число измеренных отражений  | 28332   |
| Число независимых отражений   | 3821 [ $R_{\text{int}} = 0.0490, R_{\text{sigma}} = 0.0226$ ] |
| Число уточняемых параметров   | 3821/0/247  |
| Соответствие $F^2$  | 1.025   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0.0357, wR_2 = 0.1007$                                 |
| R-фактор [все данные]   | $R_1 = 0.0365, wR_2 = 0.1020$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.13/-0.12  |



**Рисунок А.18** - Молекулярная структура соединения **31** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.18** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **31**

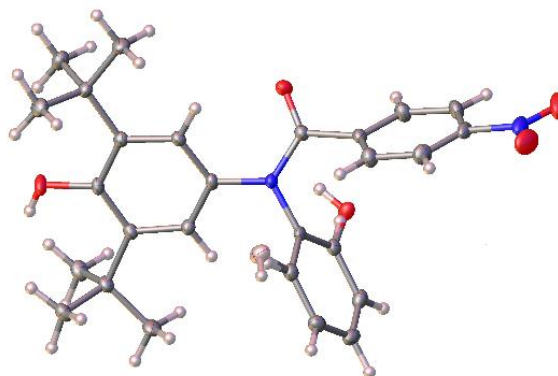
|  |   |
|--|---|
| CCDC номер   | 2433912   |
| Брутто-формула   | $C_{20}H_{23}NO_2$  |
| Молекулярный вес   | 309.39  |
| Температура/К  | 100.00(10)  |
| Кристаллическая решетка  | орторомбическая   |
| Пространственная группа  | $P2_12_1$   |
| $a/\text{Å}$   | 6.69550(10)   |
| $b/\text{Å}$   | 27.9844(4)  |
| $c/\text{Å}$   | 9.12570(10)   |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 90  |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 1709.88(4)  |
| $Z$  | 4   |
| $\rho_{\text{calc}} \text{ г/см}^3$  | 1.202   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 0.607   |
| $F(000)$   | 664.0   |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$  | $0.2 \times 0.15 \times 0.08$                                 |
| Излучение  | $\text{Cu K}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                   |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                 | 6.316 - 152.362   |
| Диапазон индексов  | $-8 \leq h \leq 5, -35 \leq k \leq 34, -11 \leq l \leq 11$    |
| Число измеренных отражений   | 18703   |
| Число независимых отражений  | 3484 [ $R_{\text{int}} = 0.0312, R_{\text{sigma}} = 0.0201$ ] |
| Число уточняемых параметров  | 3484/0/214  |
| Соответствие $F^2$   | 1.072   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]   | $R_1 = 0.0342, wR_2 = 0.0935$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0353, wR_2 = 0.0952$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{ e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.27/-0.17  |



**Рисунок А.19** - Молекулярная структура соединения **32c** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.19** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **32c**

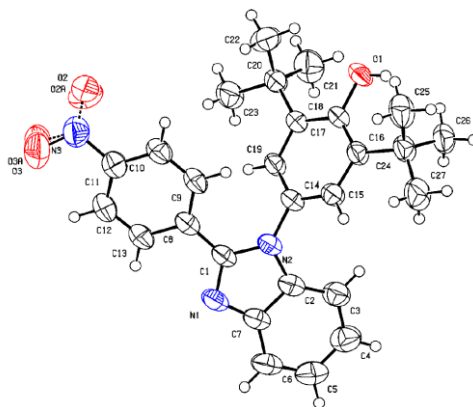
|  |   |
|--|---|
| CCDC номер   | 2433915   |
| Брутто-формула   | $C_{16}H_{11}ClF_2O_2$  |
| Молекулярный вес   | 308.70  |
| Температура/К  | 100.02(13)  |
| Кристаллическая решетка  | моноклинная   |
| Пространственная группа  | $P2_1/c$  |
| $a/\text{Å}$   | 8.11230(10)   |
| $b/\text{Å}$   | 16.6848(4)  |
| $c/\text{Å}$   | 10.5206(2)  |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 92.185(2)   |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 1422.95(5)  |
| $Z$  | 4   |
| $\rho_{\text{calc}} \text{ г/см}^3$  | 1.441   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 2.611   |
| $F(000)$   | 632.0   |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$  | $0.131 \times 0.07 \times 0.039$                              |
| Излучение  | $\text{Cu K}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                   |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                 | 9.944 - 152.268   |
| Диапазон индексов  | $-9 \leq h \leq 10, -20 \leq k \leq 20, -13 \leq l \leq 10$   |
| Число измеренных отражений   | 14940   |
| Число независимых отражений  | 2962 [ $R_{\text{int}} = 0.0357, R_{\text{sigma}} = 0.0272$ ] |
| Число уточняемых параметров  | 2962/0/190  |
| Соответствие $F^2$   | 1.026   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]   | $R_1 = 0.0361, wR_2 = 0.0901$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0413, wR_2 = 0.0940$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{ e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.28/-0.57  |



**Рисунок А.20** - Молекулярная структура соединения **35a** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.20** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **35a**

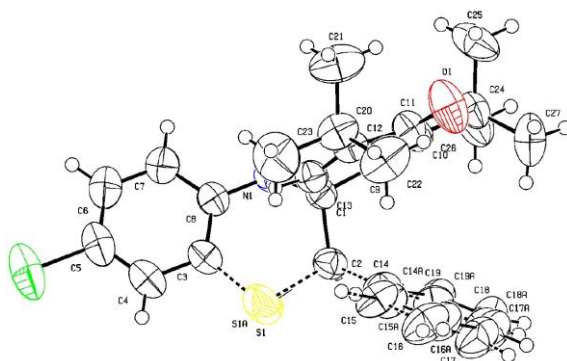
|   |  |
|---|--|
| CCDC номер  | 2331259  |
| Брутто-формула  | $C_{27}H_{30}N_2O_5$   |
| Молекулярный вес  | 462.53   |
| Температура/К   | 100.00(10)   |
| Кристаллическая решетка   | моноклинная  |
| Пространственная группа   | $P2_1/c$   |
| $a/\text{Å}$  | 10.03310(10)   |
| $b/\text{Å}$  | 11.86960(10)   |
| $c/\text{Å}$  | 20.2338(2)   |
| $\alpha/^\circ$   | 93.4650(10)  |
| $\beta/^\circ$  | 2405.22(4)   |
| $\gamma/^\circ$   | 10.03310(10)   |
| Объем/ $\text{Å}^3$   | 11.86960(10)   |
| Z   | 4  |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$  | 1.277  |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$  | 0.717  |
| F(000)  | 984.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$   | $0.297 \times 0.232 \times 0.2$                              |
| Излучение   | $\text{Cu K}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                  |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                | 8.64 to 152.828  |
| Диапазон индексов   | $-12 \leq h \leq 10, -14 \leq k \leq 14, -25 \leq l \leq 25$ |
| Число измеренных отражений  | 26363  |
| Число независимых отражений   | 5041   |
| Число уточняемых параметров   | 330  |
| Соответствие $F^2$  | 1.046  |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0.0404, wR_2 = 0.0988$                                |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.45/-0.68   |



**Рисунок А.21** - Молекулярная структура соединения **36** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.21** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **36**

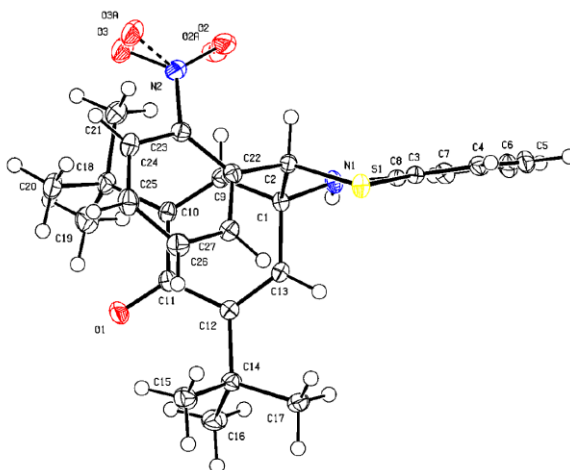
|  |   |
|--|---|
| CCDC номер   | 2178539   |
| Брутто-формула   | $C_{27}H_{29}N_3O_3$  |
| Молекулярный вес   | 443.53  |
| Температура/К  | 293(2)  |
| Кристаллическая решетка  | триклинная  |
| Пространственная группа  | P-1   |
| $a/\text{Å}$   | 9.7335(2)   |
| $b/\text{Å}$   | 10.2503(2)  |
| $c/\text{Å}$   | 13.2645(2)  |
| $\alpha/^\circ$  | 93.022(2)   |
| $\beta/^\circ$   | 101.508(2)  |
| $\gamma/^\circ$  | 97.040(2)   |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 1282.98(4)  |
| Z  | 2   |
| $\rho_{\text{calc}} \text{ г/см}^3$                                | 1.148   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 0.604   |
| F(000)   | 472.0   |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$                                    | $0.485 \times 0.183 \times 0.08$                              |
| Излучение  | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                         |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                         | 6.822 - 152.816   |
| Диапазон индексов  | $-11 \leq h \leq 12, -12 \leq k \leq 12, -16 \leq l \leq 13$  |
| Число измеренных отражений   | 26585   |
| Число независимых отражений  | 5360 [ $R_{\text{int}} = 0.0229, R_{\text{sigma}} = 0.0190$ ] |
| Число уточняемых параметров  | 5360/0/324  |
| Соответствие $F^2$   | 1.068   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]                                   | $R_1 = 0.0408, wR_2 = 0.1206$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0462, wR_2 = 0.1270$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, e/\text{Å}^{-3}$ | 0.18/-0.20  |



**Рисунок А.22** - Молекулярная структура соединения **11c** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.22** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **11c**

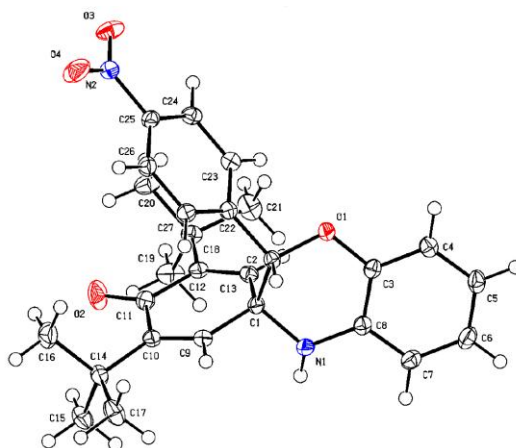
|  |   |
|--|---|
| CCDC номер   | 2178541   |
| Брутто-формула   | $C_{27}H_{30}ClNOS$   |
| Молекулярный вес   | 452.03  |
| Температура/К  | 293(2)  |
| Кристаллическая решетка  | тетрагональная  |
| Пространственная группа  | $I4_1/a$  |
| $a/\text{Å}$   | 29.03000(10)  |
| $b/\text{Å}$   | 29.03000(10)  |
| $c/\text{Å}$   | 12.01510(10)  |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 90  |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 10125.62(11)  |
| $Z$  | 16  |
| $\rho_{\text{calc}} \text{ г/см}^3$                                | 1.186   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 2.233   |
| $F(000)$   | 3840.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$                                    | $0.519 \times 0.238 \times 0.083$                             |
| Излучение  | $\text{Cu K}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                   |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                         | 7.964 - 152.982   |
| Диапазон индексов  | $-28 \leq h \leq 36, -26 \leq k \leq 36, -14 \leq l \leq 14$  |
| Число измеренных отражений   | 27310   |
| Число независимых отражений  | 5277 [ $R_{\text{int}} = 0.0192, R_{\text{sigma}} = 0.0108$ ] |
| Число уточняемых параметров  | 5277/133/355  |
| Соответствие $F^2$   | 1.004   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]                                   | $R_1 = 0.0460, wR_2 = 0.1287$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0532, wR_2 = 0.1379$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, e/\text{Å}^{-3}$ | 0.28/-0.39  |



**Рисунок А.23** - Молекулярная структура соединения **11f** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.23** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **11f**

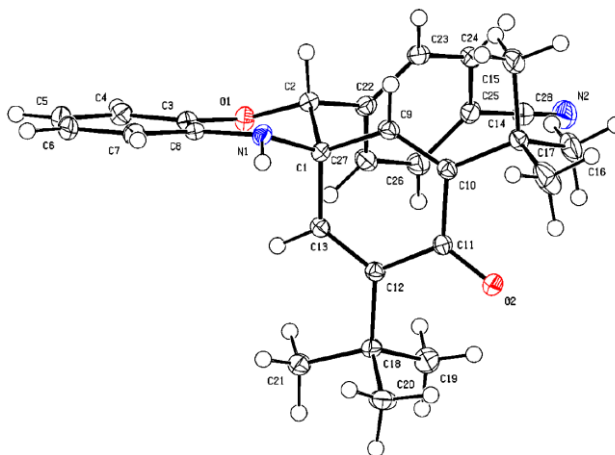
|  |   |
|--|---|
| Брутто-формула   | $C_{27}H_{30}N_2O_3S$   |
| Молекулярный вес   | 462.59  |
| Температура/К  | 100.00(10)  |
| Кристаллическая решетка  | орторомбическая   |
| Пространственная группа  | Pbca  |
| $a/\text{Å}$   | 12.10220(10)  |
| $b/\text{Å}$   | 18.48900(10)  |
| $c/\text{Å}$   | 21.77490(10)  |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 90  |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 4872.30(5)  |
| Z  | 8   |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$                                 | 1.261   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 1.424   |
| F(000)   | 1968.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$                                    | $0.366 \times 0.226 \times 0.181$                             |
| Излучение  | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                         |
| Диапазон сбора данных по $2\Theta$ , град.                         | 8.12 to 152.568   |
| Диапазон индексов  | $-12 \leq h \leq 15, -22 \leq k \leq 23, -25 \leq l \leq 27$  |
| Число измеренных отражений   | 34650   |
| Число независимых отражений  | 5076 [ $R_{\text{int}} = 0.0371, R_{\text{sigma}} = 0.0235$ ] |
| Число уточняемых параметров  | 5076/20/321   |
| Соответствие $F^2$   | 1.063   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]                                   | $R_1 = 0.0371, wR_2 = 0.0995$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0390, wR_2 = 0.1015$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, e/\text{Å}^{-3}$ | 0.46/-0.27  |



**Рисунок А.24** - Молекулярная структура соединения **13b** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.24** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **13b**

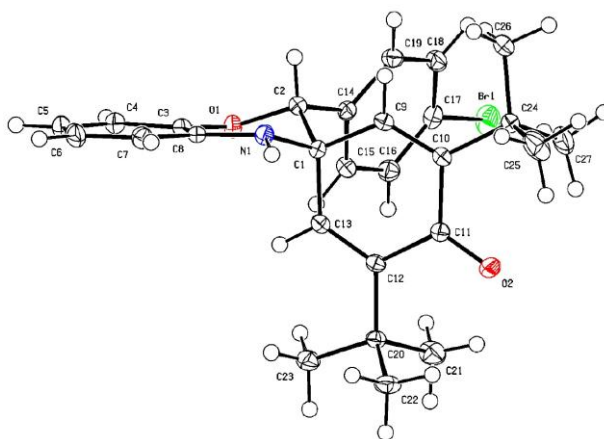
|  |   |
|--|---|
| Брутто-формула   | $C_{27}H_{30}N_2O_4$  |
| Молекулярный вес   | 446.53  |
| Температура/К  | 100.00(10)  |
| Кристаллическая решетка  | триклинная  |
| Пространственная группа  | P-1   |
| $a/\text{Å}$   | 8.0344(2)   |
| $b/\text{Å}$   | 12.5549(3)  |
| $c/\text{Å}$   | 12.7643(3)  |
| $\alpha/^\circ$  | 86.165(2)   |
| $\beta/^\circ$   | 75.850(2)   |
| $\gamma/^\circ$  | 76.420(2)   |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 1213.52(5)  |
| Z  | 2   |
| $\rho_{\text{calc}} \text{ г/см}^3$                                | 1.222   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 0.661   |
| F(000)   | 476.0   |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$                                    | $0.537 \times 0.292 \times 0.289$                             |
| Излучение  | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                         |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                         | 7.142 to 152.622  |
| Диапазон индексов  | $-10 \leq h \leq 6, -15 \leq k \leq 15, -16 \leq l \leq 15$   |
| Число измеренных отражений   | 17244   |
| Число независимых отражений  | 5017 [ $R_{\text{int}} = 0.0211, R_{\text{sigma}} = 0.0180$ ] |
| Число уточняемых параметров  | 5017/0/309  |
| Соответствие $F^2$   | 1.041   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]                                   | $R_1 = 0.0358, wR_2 = 0.0914$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0378, wR_2 = 0.0929$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, e/\text{Å}^{-3}$ | 0.30/-0.24  |



**Рисунок А.25-** Молекулярная структура соединения **13c** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.25–** Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **13c**

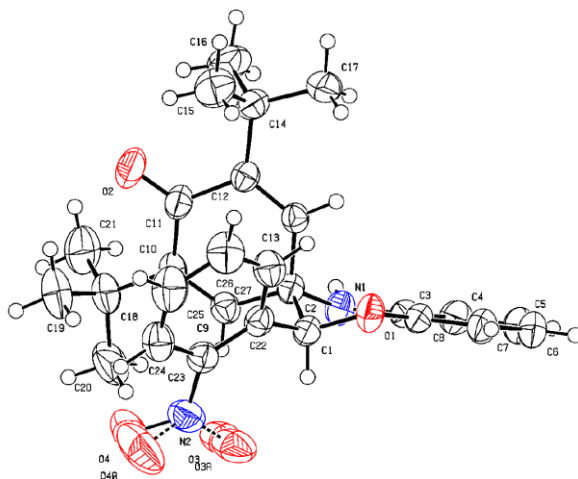
|   |   |
|---|---|
| Брутто-формула  | $C_{28}H_{30}N_2O_2$  |
| Молекулярный вес  | 426.54  |
| Температура/К   | 100.00(10)  |
| Кристаллическая решетка   | моноклинная   |
| Пространственная группа   | $P2_1/c$  |
| $a/\text{Å}$  | 10.80260(10)  |
| $b/\text{Å}$  | 11.62250(10)  |
| $c/\text{Å}$  | 19.2697(2)  |
| $\alpha/^\circ$   | 90  |
| $\beta/^\circ$  | 94.6220(10)   |
| $\gamma/^\circ$   | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$   | 2411.51(4)  |
| $Z$   | 4   |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$  | 1.175   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$  | 0.579   |
| $F(000)$  | 912.0   |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$   | $0.256 \times 0.209 \times 0.171$                             |
| Излучение   | $\text{Cu K}\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                   |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                                | 8.212 to 152.668  |
| Диапазон индексов   | $-13 \leq h \leq 12, -14 \leq k \leq 14, -24 \leq l \leq 24$  |
| Число измеренных отражений  | 23121   |
| Число независимых отражений   | 5020 [ $R_{\text{int}} = 0.0209, R_{\text{sigma}} = 0.0143$ ] |
| Число уточняемых параметров   | 5020/0/295  |
| Соответствие $F^2$  | 1.039   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0.0359, wR_2 = 0.0894$                                 |
| R-фактор [все данные]   | $R_1 = 0.0387, wR_2 = 0.0918$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^{-3}$ | 0.28/-0.22  |



**Рисунок А.26** - Молекулярная структура соединения **13e** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.26** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **13c**

|  |   |
|--|---|
| CCDC номер   | 2178540   |
| Брутто-формула   | $C_{27}H_{30}BrNO_2$  |
| Молекулярный вес   | 480.43  |
| Температура/К  | 100.00(10)  |
| Кристаллическая решетка  | моноклинная   |
| Пространственная группа  | $P2_1/n$  |
| $a/\text{Å}$   | 10.84590(10)  |
| $b/\text{Å}$   | 11.27420(10)  |
| $c/\text{Å}$   | 19.8276(2)  |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 100.9200(10)  |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 2380.59(4)  |
| Z  | 4   |
| $\rho_{\text{calc}} \text{ г/см}^3$                                | 1.340   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 2.525   |
| F(000)   | 1000.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$                                    | $0.414 \times 0.385 \times 0.253$                             |
| Излучение  | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                         |
| Диапазон сбора данных по $2\theta$ , град.                         | 8.676 - 152.392   |
| Диапазон индексов  | $-13 \leq h \leq 13, -11 \leq k \leq 14, -24 \leq l \leq 24$  |
| Число измеренных отражений   | 25645   |
| Число независимых отражений  | 4972 [ $R_{\text{int}} = 0.0218, R_{\text{sigma}} = 0.0144$ ] |
| Число уточняемых параметров  | 4972/0/290  |
| Соответствие $F^2$   | 1.090   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]                                   | $R_1 = 0.0274, wR_2 = 0.0677$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0279, wR_2 = 0.0680$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, e/\text{Å}^{-3}$ | 0.32/-0.49  |



**Рисунок А.27** - Молекулярная структура соединения **13f** (Тепловые эллипсоиды изображены на уровне вероятности 50%)

**Таблица А.27** – Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры **13f**

|  |   |
|--|---|
| Брутто-формула   | $C_{27}H_{30}N_2O_4$  |
| Молекулярный вес   | 446.53  |
| Температура/К  | 293(2)  |
| Кристаллическая решетка  | орторомбическая   |
| Пространственная группа  | Pbca  |
| $a/\text{Å}$   | 11.92600(10)  |
| $b/\text{Å}$   | 19.1263(2)  |
| $c/\text{Å}$   | 21.3149(2)  |
| $\alpha/^\circ$  | 90  |
| $\beta/^\circ$   | 90  |
| $\gamma/^\circ$  | 90  |
| Объем/ $\text{Å}^3$  | 4861.93(8)  |
| Z  | 8   |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{г/см}^3$                                 | 1.220   |
| $\mu/\text{мм}^{-1}$   | 0.660   |
| F(000)   | 1904.0  |
| Размер кристалла/ $\text{мм}^3$                                    | $0.442 \times 0.273 \times 0.22$                              |
| Излучение  | Cu $K\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                          |
| Диапазон сбора данных по $2\Theta$ , град.                         | 8.296 to 152.67   |
| Диапазон индексов  | $-14 \leq h \leq 15, -16 \leq k \leq 24, -26 \leq l \leq 26$  |
| Число измеренных отражений   | 26887   |
| Число независимых отражений  | 5068 [ $R_{\text{int}} = 0.0188, R_{\text{sigma}} = 0.0109$ ] |
| Число уточняемых параметров  | 5068/29/322   |
| Соответствие $F^2$   | 1.041   |
| R-фактор [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]                                   | $R_1 = 0.0407, wR_2 = 0.1105$                                 |
| R-фактор [все данные]  | $R_1 = 0.0444, wR_2 = 0.1143$                                 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, e/\text{Å}^{-3}$ | 0.31/-0.15  |