

На правах рукописи

ВАСИЛЕВСКИЙ
Сергей Витальевич

СИНТЕЗ И ТРАНСФОРМАЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ
ИМИДАЗОЛИДИНОВЫЕ И ТИОСЕМИКАРБАЗИДНЫЕ
ФРАГМЕНТЫ

(02.00.03 - органическая химия)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2010 г.

Работа выполнена в лаборатории азотсодержащих соединений Учреждения Российской академии наук Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

Научный руководитель:

доктор химических наук, доцент

Кравченко Ангелина Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор

Анатолий Дмитриевич Шуталев

доктор химических наук

Владимир Николаевич Яровенко

Ведущая организация: **Южный федеральный университет**

Защита состоится 14.12.2010 г. в 11 ч 30 мин на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Учреждении Российской академии наук Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу:

119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинский просп., д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан 13.11.2010 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ИОХ РАН,

доктор химических наук



Родиновская

Л.А.

Актуальность темы. Химия гетероциклов в последние десятилетия стала одной из наиболее динамично развивающихся областей органической химии. Роль гетероциклических соединений в различных областях науки и техники (химия, медицина, биология, электроника и др.) трудно переоценить. Поэтому разработка новой стратегии конструирования гетероциклических структур сохраняет высокую актуальность.

Одним из перспективных подходов к решению указанной проблемы является поиск новых универсальных синтонов, трансформация которых под действием самых разнообразных реагентов позволяет создать новые простые подходы к получению как известных, так и новых би- и полигетероциклических систем.

Недавно в лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН получены первые представители 3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов (тионов) и 4,5-ди(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-онов(тионов). Их синтез осуществляется на основе простых реакций 1,3-диалкил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов(тионов) с тиосемикарбазидом. Реакционная способность этих соединений до сих пор не изучена, хотя на их основе можно получать би- и полигетероциклические соединения, содержащие в молекулах самые разнообразные фрагменты с полезными свойствами, например, имидазолидиновые, триазиновые, тиазолидиновые, оксоароматические, фенольные, оксоиндольные в различном сочетании. Большинство этих компонентов входят в состав природных и синтетических органических соединений, проявляющих фармакологические свойства различного типа. К настоящему времени у многих из них выявлены антиоксидантные, цитотоксические и противоопухолевые свойства. Кроме того, среди производных имидазолидин-2-онов и изатинов выявлены вещества с гербицидными и пестицидными свойствами. На основе производных изатина получены красители. Хорошо известно, что фенолы и хиноны - это необходимые компоненты электронотранспортных цепей фотосинтеза и дыхания, регуляторы роста растений и микроорганизмов.

Целью настоящего исследования является разработка методов синтеза неизвестных ранее би- и полигетероциклических структур, содержащих в одной молекуле азот- серу- и кислородсодержащие гетероциклы в различном сочетании, на основе химической трансформации 3-тиопроизводных пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов и 4,5-ди(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-онов(тионов).

В ходе исследований предполагалось решить следующие основные задачи:

1. Разработать методы синтеза S-производных 3-тиопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-она.
2. Исследовать реакционную способность 4,5-ди(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-онов(тионов) и производных 3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов с альдегидами и нитритом натрия в кислой среде.
3. Разработать подходы к синтезу широкого круга гетероциклических систем на основе взаимодействия S-производных 3-тиопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов с пространственно затрудненными *o*-хинонами и изатинами.
4. Исследовать электро- и фотохимические свойства, а также фармакологическую активность отдельных представителей полученных соединений.

Научная новизна. Впервые выявлена реакция сужения пергидротриазинового цикла до имидазолидинового в 3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онах в результате их взаимодействия с ароматическими альдегидами и нитритом натрия в кислой среде. Впервые установлена возможность синтеза 5,7-диалкил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-тионов и тиогликольбурилов в реакциях 4,5-ди(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-онов(тионов) с ароматическими альдегидами.

При изучении взаимодействия галогенуксусных кислот с 5,7-диметил-4а,7а-дифенил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-оном в этаноле и уксусной кислоте обнаружена региоселективность протекания процессов: при использовании этанола конденсация останавливается на образовании [(5,7-диметил-6-оксо-4а,7а-дифенил-4,4а,5,6,7,7а-гексагидро-1*H*-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-ил)тио]уксусной кислоты, тогда как в уксусной кислоте образуется трициклический продукт - 1,3-диметил-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-дион (трицикл).

Впервые исследована трансформация 3-метилтио-, 3-(карбоксиметилтио)пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов и трицикла под действием 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона и его нитроаналога и выявлены неожиданные направления этих реакций. Установлено, что взаимодействие 4,6-ди(*трет*-бутил)-3-нитро-1,2-бензохинона с 5,7-диметил-3-метилтио-4а,7а-дифенил-4а,5,7,7а-тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-оном или с [(5,7-диметил-6-оксо-4а,7а-дифенил-4,4а,5,6,7,7а-гексагидро-1*H*-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-ил)тио]уксусной кислотой приводит к расщеплению триазинового кольца по связям углерод-азот C(7а)-N(1) и углерод-азот C(4а)-N(4) и образованию 1,3-диметил-4,5-дифенил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-она, который дает

устойчивый комплекс с 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитробензол-1,2-дионом, образовавшимся за счет восстановления 4,6-ди(*трет*-бутил)-3-нитро-1,2-бензохинона в условиях реакции. Тогда как реакция 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона с *S*-метильным производным приводит к аналогичному расщеплению, но образующийся 1,3-дигидро-2*H*-имидазол вступает в конденсацию с 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохиноном ([4+2]-циклоприсоединение), что приводит к 5,7-ди(*трет*-бутил)-1,3-диметил-3а,9а-дифенил-1,3,3а,9а-тетрагидро-2*H*-[1,4]бензодиоксино[2,3-*d*]имидазол-2-ону, содержащему аннелированные имидазолидиновый, диоксанный и бензольный фрагменты. Взаимодействие 4,6-ди(*трет*-бутил)-3-нитро-1,2-бензохинона с трициклом в AcOH приводит к образованию 6-(5-*трет*-бутил-7-гидрокси-6-нитро-2-оксо-1-бензофуран-3(2*H*))илиден)-1,3-диметил-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-диона, причем в этой реакции в качестве реагента участвует уксусная кислота.

Впервые исследована альдольно-кротоновая конденсация *N*-замещенных изатинов и 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона с трициклом. Этот подход позволил в одну препаративную стадию получить серию новых гетероциклических систем, содержащих в одной молекуле аннелированные имидазолидиновый, триазиновый, тиазолидиновый фрагменты, связанные кратной «C=C» связью с оксоиндольным или оксоароматическим фрагментами. В реакции с изатинами получены 1,3-диметил-6-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-дионы, с бензохиноном – 6-(3,5-ди(*трет*-бутил)-6-оксоциклогекса-2,4-диен-1-илиден)-1,3-диметил-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-дион (изомер 1 красного цвета) и 7-(3,5-ди(*трет*-бутил)-6-оксоциклогекса-2,4-диен-1-илиден)-1,3-диметил-3а,9а-дифенил-1,3а,4,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-2,8(3*H*,7*H*)-дион (изомер 2 фиолетового цвета). Выявлено, что изомер 1 необратимо перегруппировывается в изомер 2 под действием уксусной кислоты. С изатиновыми производными перегруппировки не происходит.

Исследовано [3+2]-циклоприсоединение 1,3-диметил-6-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-диона с азометинилидом, генерированными *in situ* из формальдегида и саркозина, что привело к диастереоспецифичному протеканию реакции с образованием только одного конгломерата (смеси энантиомерных кристаллов).

Предложены вероятные механизмы выявленных трансформаций 3-тиопроизводных пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов.

Впервые исследованы окислительно-восстановительные и фотохимические свойства изомеров 1 и 2 с кратной C=C связью. На основе данных, полученных методами циклической и дифференциальной импульсной вольтамперометрии на стеклографитовом и платиновом электродах показано, что изомер 1 менее устойчив, чем изомер 2, что объясняет быструю перегруппировку первого во второй.

При использовании методов молекулярной абсорбционной и люминесцентной спектроскопии и стационарной фотохимии изучены спектрально-абсорбционные, спектрально-флуоресцентные и фотохимические свойства изомеров 1 и 2 и показано, что при перегруппировке изомера 1 в изомер 2 процессов, связанных с фотоизомеризацией, не обнаружено.

Практическая значимость. На основе взаимодействия доступных 3-тиопроизводных пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов с коммерческими реагентами разработаны простые 2-3-хстадийные методы синтеза новых би- и полициклических соединений, содержащих имидазолидиновые, триазиновые, тиазолидиновые, бензофурановые, диоксановые, фенольные, оксоароматические и оксоиндольные фрагменты в различных сочетаниях. Разработанные синтетические подходы могут использоваться в органическом синтезе для конструирования новых гетероциклических соединений с полезными свойствами.

Проведены спектрально-кинетические исследования комплекса 1,3-диметил-4,5-дифенил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-она с 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитробензол-1,2-диолом и установлено, что соединение обладает люминесцентными свойствами в растворах ацетонитрила и гексана, проявляя флуоресценцию при фотовозбуждении, что делает этот комплекс перспективным материалом для создания органических светодиодов (OLEDs), а также его можно использовать в качестве активатора для светотрансформирующих полимерных материалов.

Проведены фармакологические исследования отдельных представителей синтезированных соединений для выявления у них цитотоксической, нейротропной и противомикробной активности. Показано, что 1,3-диметил-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-дион проявляет слабые цитотоксические свойства, 4-[[1*E*)-(4-метоксифенил)метил]амино}-1,3-диметил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он оказывает

угнетающее действие на ЦНС.

Установлено, что 4-{{(1E)-(2-гидрокси-фенил)метилен}амино}-1,3-диметил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он обладает ингибирующим действием в отношении тест-культур *E. coli* и *St. aureus*, тогда как для 4-{{(1E)-фенилметилен}амино}-1,3-диэтил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она обнаружены избирательные бактерицидные свойства в отношении культуры *E. coli*.

Проведенные исследования выполнены в соответствии с планом научно-исследовательских работ ИОХ РАН и поддержаны программой фундаментальных исследований «Медицинская и биомолекулярная химия», а также госконтрактом №02.740.11.0258.

Апробация работы. Основные результаты работы представлены на Международных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «ЛОМОНОСОВ» (Москва, МГУ, 2008г, 2009г.), 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur ISOCS-23 (Moscow, 2008г.), Научной конференции ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ «ОРХИМЕД-2008» (Черноголовка, 2008г.), Международных Семинарах по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология) (Ростов-на-Дону, 2008г, 2009г, 2010г.), III конференции молодых ученых ИОХ РАН (Москва, 2009г.), Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009г.), Научно-практической конференции «Биологически активные вещества: Фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Украина, Крым, Новый Свет, 2009г.), Всероссийской конференции по органической химии, (Москва, ИОХ РАН, 2009 г.), International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry, (Ukraine, Miskhor, Crimea, 2010г.), III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений", посвященной 95-летию со дня рождения А.Н. Коста (Москва, 2010г.).

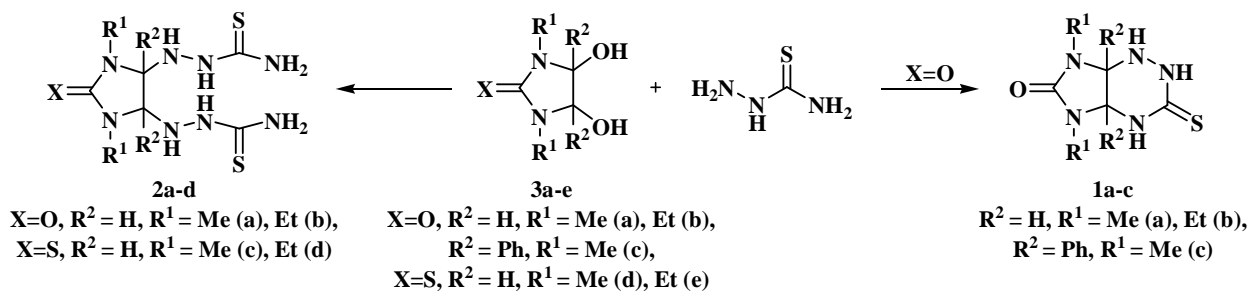
Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи и тезисы 15 докладов на конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы по химической трансформации соединений с тиосемикарбазидными фрагментами, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, приложения и содержит 131 страницу машинописного текста и список цитируемой литературы, включающий 116 наименований.

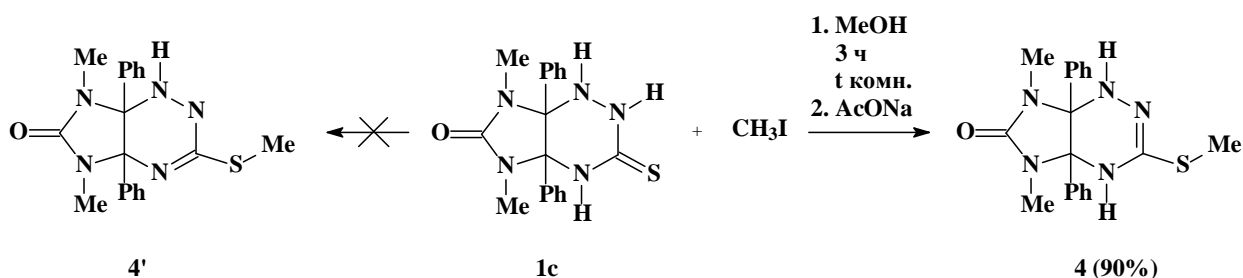
Обсуждение результатов

1. Конденсация производных 5,7-диметил-4а,7а-дифенил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-6-она с иодистым метилом и галогенуксусными кислотами.

В соответствии с целью работы синтезировали исходные 5,7-диалкил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-6-оны **1a,b** и 1,3-диалкил-4,5-ди(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-оны(тионы) **2a-d** по методикам, ранее разработанным в лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН. Метод основан на α -уреидо(тиоуреидо)алкилировании тиосемикарбазидо с помощью 1,3-диалкил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов(тионов) **3a,b** (**3d,e**), полученных взаимодействием глиоксаля с соответствующими 1,3-диалкилмочевинами(тиомочевинами). 5,7-Диметил-4а,7а-дифенил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-6-он **1c** получали циклоконденсацией 4,5-дигидрокси-1,3-диметил-4,5-дифенилимидазолидин-2-она **3c** с тиосемикарбазидом.

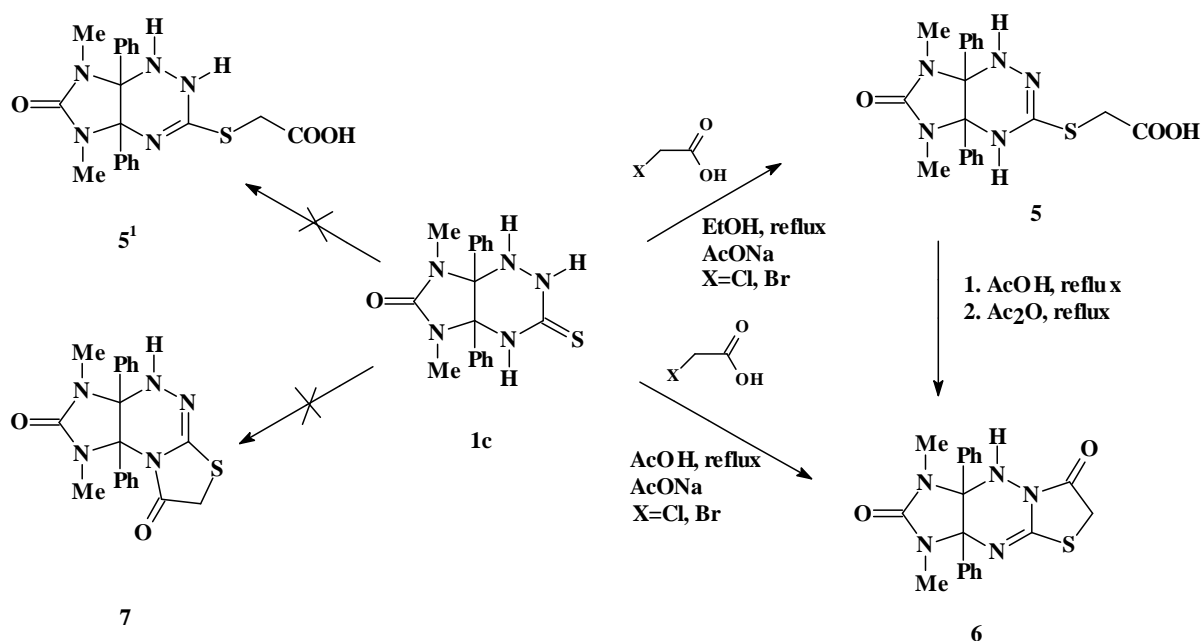


Для синтеза S-производных 3-тиопергидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-6-онов изучалось взаимодействие их с иодистым метилом и галогенуксусными кислотами. 5,7-Диметил-3-метилтио-4а,7а-дифенил-4а,5,7,7а-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-6-он **4** с выходом 90% получили S-метилированием 5,7-диметил-4а,7а-дифенил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-6-она **1c** иодистым метилом. Показано, что этот процесс протекает региоспецифично с образованием только одного из двух региоизомеров **4** или **4'**: так как в ^1H ЯМР спектре образовавшегося соединения отсутствует сигнал протона при N(2), в отличие от исходного имидазотриазина **1c**, можно сделать вывод, что двойная связь в триазиновом кольце находится при атомах N(2) и C(3).



Известны отдельные примеры S-карбоксиметилирования гетероциклов, содержащих NC(S)N-фрагменты в циклах, бром- и хлоруксусными кислотами. В этих работах показано, что при взаимодействии галогенуксусных кислот с соединениями, содержащими пергидротриазиновый цикл, сначала образуются гетероциклические производные тиоуксусной кислоты, которые дегидратируются до соответствующих производных тиазолидина.

Нами изучены не описанные ранее конденсации галогенуксусных кислот с 5,7-диметил-4а,7а-дифенил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-оном **1c** и разработаны методики регионаправленного синтеза [(5,7-диметил-6-оксо-4а,7а-дифенил-4,4а,5,6,7,7а-гексагидро-1*H*-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-ил)тио]-уксусной кислоты **5** и 1,3-диметил-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-дионона **6**.



Реакции проводили в присутствии ацетата натрия при кипячении в безводном этаноле или ледяной уксусной кислоте в течение 1 - 8 ч. В результате исследований установлено, что в этаноле образуется карбоксиметилтиопроизводное **5**. Выбор между изомерами **5** и **5'** был сделан на основании данных ¹H, ¹³C и ¹⁵N ЯМР спектров с использованием методов HSQC и HMBC, которые показали, что связь C=N в триазиновом цикле находится между C(3) и N(2). Наилучшие выходы соединения **5** составляют 85% и 90% соответственно при проведении реакции имидазотриазина **1c** с бромуксусной кислотой в течение 2 ч и в случае хлоруксусной кислоты в течение 6 ч. Проведение реакции в AcOH приводит к 1,3-диметил-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-диону **6** с

выходом 75% при взаимодействии с бромуксусной кислотой в течение 1.5 ч или 63% при использовании хлоруксусной кислоты и кипячении реакционной массы в течение 2.5 ч. Соединение **6** также получали при кипячении соединения **5** в ледяной уксусной кислоте или уксусном ангидриде. Наилучший выход соединения **6** составил 83% при использовании Ac_2O .

Выбор между структурами **6** и **7** в пользу **6** сделан на основании данных ^{13}C и ^1H ЯМР спектров с использованием методик NOESY, TOCSY, HSQCED, HMBC и расчетных программ, а также метода PCA, с помощью которого исследованы кристаллы трех образцов соединения **6**, полученных при кристаллизации из ДМСО- d_6 , бензола и уксусной кислоты. Установлено, что во всех случаях трицикл **6** кристаллизуется с одной молекулой каждого из примененных для получения кристаллов растворителей (приводим один из примеров, рис.1).

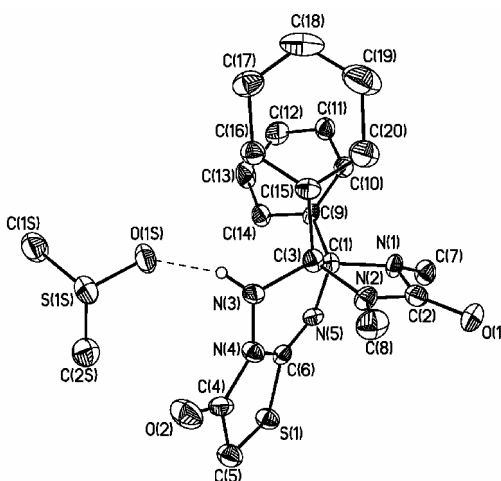


Рис.1. Общий вид молекулы сокристаллизата трицикла **6** с ДМСО- d_6 .

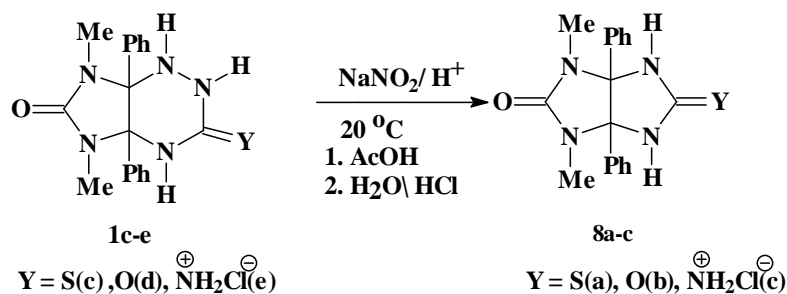
Масс-спектры соединений **5** и **6** по пикам молекулярных и интенсивных фрагментарных ионов полностью соответствуют строению полученных соединений.

2. Трансформации гетероциклов, содержащих имидазолидиновый и тиосемикарбазидный фрагменты, и их аналогов.

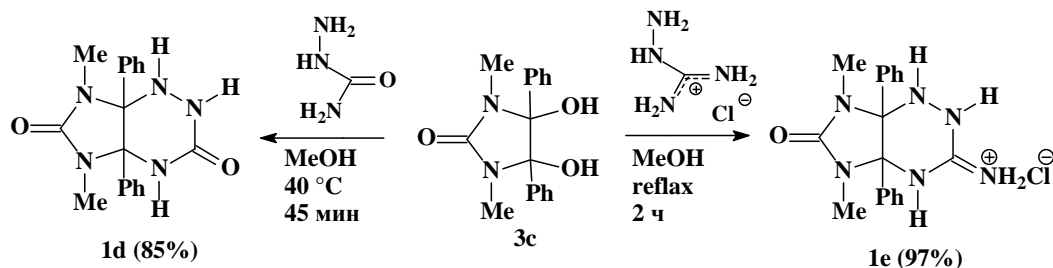
2.1. Трансформации производных 5,7-диметил-4а,7а-дифенил-3-оксо(тиоксо, имино)пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-она при использовании нитрита натрия в кислой среде.

С целью трансформации пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов была изучена реакция имидазотриазина **1c** с NaNO_2 в 10% водном растворе HCl или уксусной кислоте. Образовавшийся продукт **8a** (выходы 70% и 93% соответственно) неожиданно оказался монотиоаналогом гликольбурила. Такой способ получения соединения **8a** не имеет аналогий в литературе и заключается в

сужении триазинового цикла до имидазолидинового.



С целью расширения границ выявленной реакции в аналогичные превращения ввели 5,7-диметил-4а,7а-дифенил-3-оксо(имино)пергидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-6-оны **1d,e**, для которых разработан метод их синтеза α -уреидоалкилированием семикарбазида и гидрохлорида аминокуанидина 4,5-дигидрокси-1,3-диметил-4,5-дифенилимидазолидин-2-оном **3c**, и получили гликольурил **8b** и его моноиминоаналог **8c** с выходами 89% и 85% соответственно.



Строение не описанных ранее соединений **1d,e** и **8a-c** подтверждено методами ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии, а также методом РСА на примере бициклов **1e** и **8b** (рис. 2 и 3). Имидазотриазин **1e** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе P2_1 и является конгломератом.

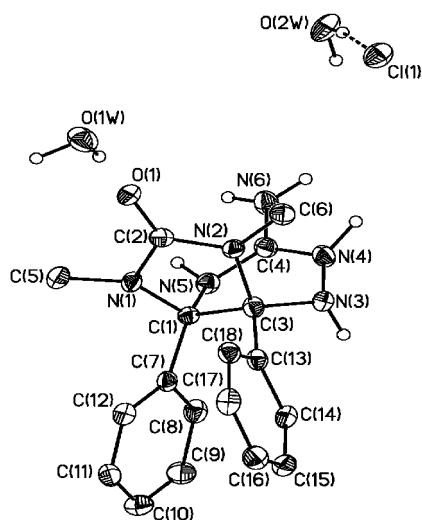


Рис.2. Общий вид молекулы **1e**.

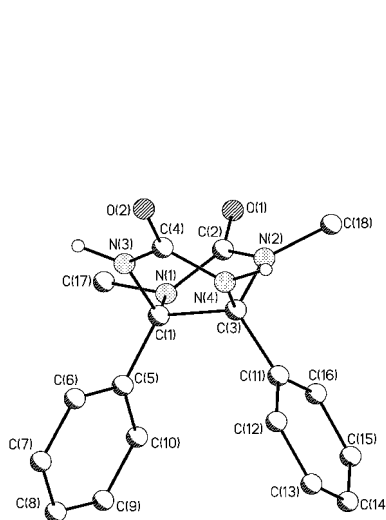
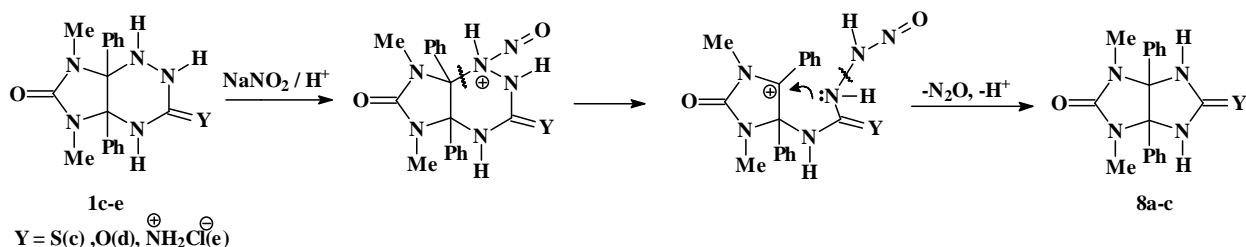


Рис.3 Общий вид молекулы **8b**.

Для выявленного процесса сужения триазинового цикла в имидазотриазинах

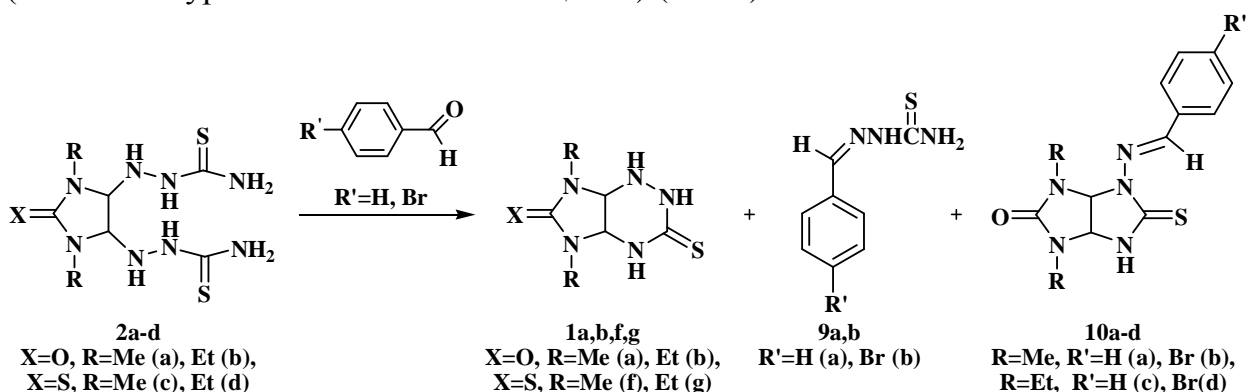
1c-e до имидазолидинового в образующихся гликольурилах **8a-c** нами предложен вероятный механизм, который включает нитрозирование соединений **1c-e** по NH(1)-группе, размыкание образовавшегося интермедиата по N(1)- N(2)-связи и циклизацию нового интермедиата с выбросом N₂O.



2.2. Внутримолекулярная циклизация 1,3-диалкил-4,5-ди(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-онов(тионов) в реакции с ароматическими альдегидами.

Известно, что использование альдегидов в реакциях с соединениями, содержащими тиосемикарбазидный фрагмент, приводит к тиосемикарбазонам и производным 1,3,4-тиадиазолина.

Нами обнаружено, что взаимодействие 1,3-диалкил-4,5-бис[1-(тиосемикарбазидо)]имидазолидин-2-онов (тионов) (**2a-d**) с бензальдегидом и *m*-бромбензальдегидом в метаноле в присутствии HCl (условия, аналогичные литературным) не приводит к производным тиадиазолина. Продуктами изученной нами реакции являются 5,7-диалкил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-оны(тионы) (**1a,b,f,g**), хорошо известные тиосемикарбазоны альдегидов (**9a,b**) и не описанные ранее 1,3-диалкил-4-[(1*E*)-фенилметиле]амино}-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-оны (тиогликольурилы нового типа замещения) (**10a-d**).



Строение тиогликольурилов **10a-d** подтверждено данными элементного анализа, методами масс-спектрометрии и ИК, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии. Для соединения **10a** регистрировали спектры двумерных протон-протонных, протон-

углеродных и протон-азотных корреляций ($^1\text{H}\{-^{13}\text{C}\}$ HMBC, HSQC и $^1\text{H}\{-^{15}\text{N}\}$ HMBC). Соединения **10a-d** могут существовать в виде E- или Z-изомеров. По литературным данным константа спин-спинового взаимодействия $^{15}\text{N}=\text{CH}$ для альдоксимов $^2J < 4$ Гц характерна для E-изомеров и $^2J > 10$ Гц для Z-изомеров. Исходя из величины константы спин-спинового взаимодействия $^{15}\text{N}=\text{CH}$ для соединения **10a**, равной 2.62, можно сделать вывод о существовании этого соединения в виде E-изомера. Окончательно строение соединения (**10a**) было установлено методом РСА (рис.4).

При использовании в аналогичной реакции 1,3-диалкил-4,5-бис(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-тионов (**2c,d**) обнаружено, что образуются только производные имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазина (**1f,g**) и тиосемикарбазоны альдегида **9a,b**. Выходы имидазотриазинов (**1f,g**) составляют 55-63%, тиосемикарбазонов **9a,b** - 80-90% (при эквимольном соотношении исходных соединений **2c,d** и альдегида).

Эта реакция представляет собой новый препаративный метод синтеза соединений **1f,g**, так как ранее они получались с выходом 5-15% в качестве побочного продукта при синтезе соединений **2c,d** конденсацией 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов с тиосемикарбазидом.

Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а строение соединений **1g** и **10a** также методом РСА (рис.4,5).

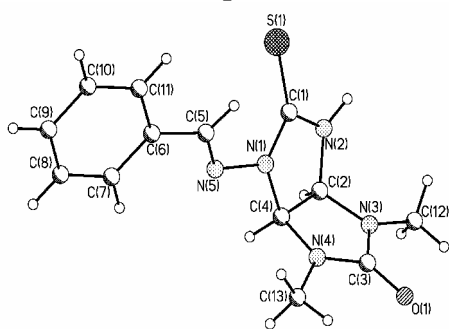


Рис.4. Общий вид молекулы **10a**.

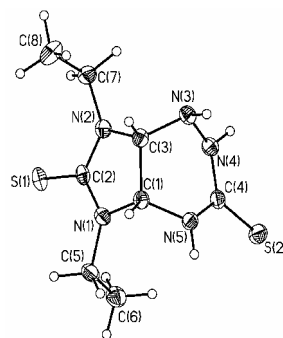
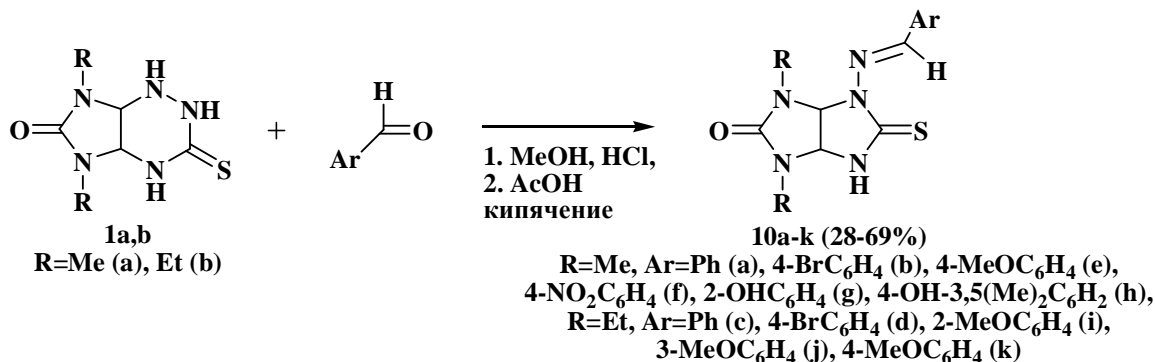


Рис.5. Общий вид молекулы **1g**.

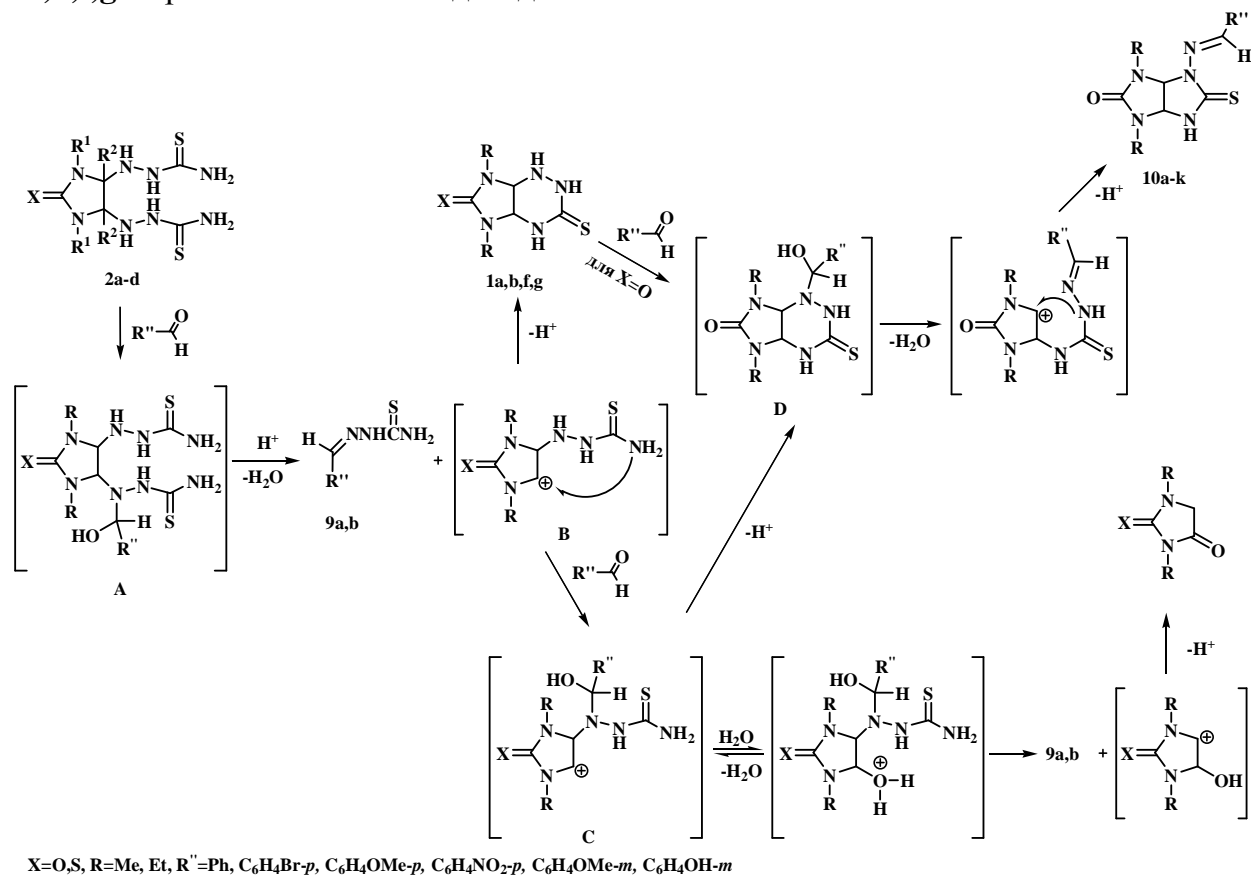
2.3. Сужение цикла в 5,7-диметил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-2-онах под действием ароматических альдегидов – новый способ синтеза тиогликольурилов.

Так как имидазотриазины **1a,b** являются, по-видимому, промежуточными в синтезе тиогликольурилов **10a-d**, мы исследовали реакцию соединений **1a,b** с различными ароматическими альдегидами в метаноле в присутствии соляной кислоты в каталитических количествах или в уксусной кислоте и, действительно,

наблюдали сужение перигидротриазинового цикла в соединениях **1a,b** до имидазолидинового. В результате получили ряд не описанных ранее арилиденаминопроизводных **10a-k** с разными заместителями в бензольном кольце, для которых выявлено влияние структурных факторов в арилальдегидах на выходы. Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии.



На основе полученных данных и механизма образования тиосемикарбазонов мы предположили следующий вероятный механизм протекания реакции 4,5-бис(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-онов(тионов) **2a-d** и имидазотриазинов **1a,b,f,g** с ароматическими альдегидами:



Реакция начинается с нуклеофильной атаки атома азота тиосемикарбазидного фрагмента соединения **2** на карбонильный атом углерода

альдегида с образованием аминоспирта **A**, дегидратация которого в кислой среде приводит к отщеплению тиосемикарбазидного фрагмента от имидазолидинового цикла в виде тиосемикарбазона **9**. Образующийся интермедиат **B** может либо внутримолекулярно циклизироваться в имидазотриазин **1**, либо реагировать со второй молекулой альдегида с образованием интермедиата **C**. Конденсация соединений **1a,b** с альдегидом приводит к аминоспирту **D**, в результате дегидратации которого с последующей рециклизацией образуются тиогликольурилы **10**. Интермедиат **C** либо циклизуется до интермедиата **D**, либо после отщепления новой молекулы тиосемикарбазона **9** превращается в гидантоин.

3. Трансформации модифицированных [пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-2-онов в реакциях с пространственно-затрудненными *o*-хинонами.

Трансформации модифицированных пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов под действием пространственно-затрудненных *o*-хинонов являются вторым направлением исследований. Высокая реакционная способность в сочетании с относительной термической стабильностью по сравнению с другими *o*-хинонами, делает пространственно-затрудненные *o*-хиноны привлекательными для получения новых типов соединений с полезными свойствами.

Все рассмотренные в этой главе исследования проводились в уксусной кислоте, что связано с растворимостью 5,7-диметил-4а,7а-дифенил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-она **1c** и его *S*-модифицированных производных **4-6** в этом растворителе. Контроль за ходом реакций проводился с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol UV254". Синтезированные соединения выделялись с помощью колоночной хроматографии.

3.1. Трансформации *S*-производных 3-тиопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-она под действием 6-нитро-3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона.

При взаимодействии 6-нитро-3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона **11a** как в варианте двухкомпонентной реакции его с 3-метилтиоимидазотриазиноном **4** или *S*-карбоксиметилпроизводным **5**, так и трехкомпонентной реакции с имидазотриазиноном **1c** и бромуксусной кислотой происходит расщепление триазинового кольца по связям углерод-азот C(7a)-N(1) и углерод-азот C(4a)-N(4) и образование 1,3-диметил-4,5-дифенил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-она **12**, который дает устойчивый комплекс **14** с 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитробензол-1,2-диолом **13**, получающимся за счет восстановления 3,5-ди(*трет*-бутил)-6-нитро-1,2-бензохинона **11a** в условиях реакции. Комплекс **14** выпадает в виде осадка из

реакционной массы. В варианте двухкомпонентной конденсации выход соединения **14** составляет 74% при использовании **4** и 40% и 70% при использовании соединения **5** и выдерживание реакционной массы при 70 °С в течение 2 ч или в течение двух дней при комнатной температуре соответственно.

В трех компонентной конденсации его выход снижается до 18%. Строение комплекса **14** доказано с помощью РСА (рис.6).

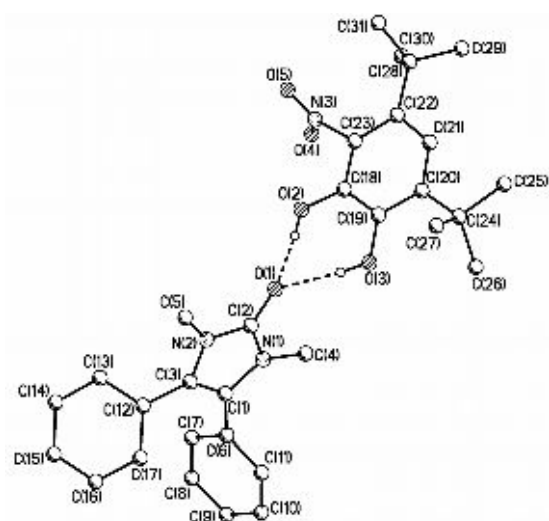
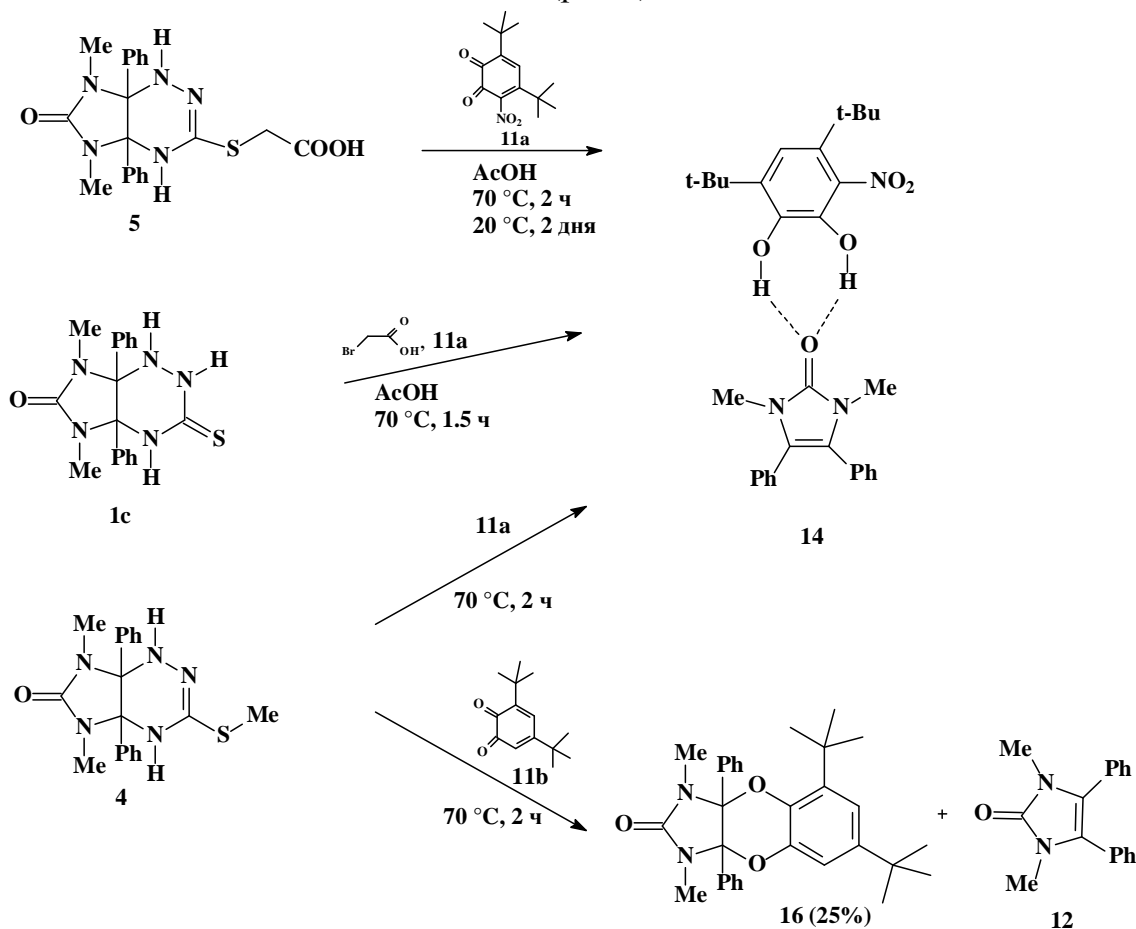


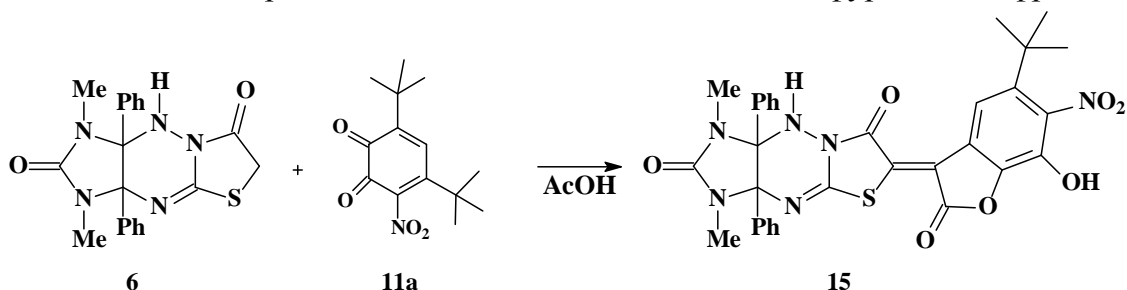
Рис.6. Общий вид молекулы **14**.

Кристаллы **14** получены при кристаллизации его из ледяной уксусной кислоты. В кристалле молекулярного комплекса **14** молекулы **12** и **13** объединяются друг с другом при помощи бифуркатной водородной связи средней силы (O...O 2.655(3) – 2.706(3) Å, ONO 174(1)°). Полученные водородно-связанные пары удерживаются в кристалле за счет множества C-H...O и C-H...π контактов с образованием трехмерного каркаса.

В связи с тем, что нами были замечены флюоресцентные свойства вещества **14** в растворах хлороформа и ДМСО-d₆, оно было передано в лабораторию фотохромных систем Центра фотохимии РАН. Анализ результатов спектрально-кинетического исследования соединения **14** показал, что соединение обладает люминесцентными свойствами в растворах ацетонитрила и гексана, проявляя флуоресценцию при фотовозбуждении, что делает этот комплекс перспективным материалом для создания органических светодиодов (OLEDs), а также его можно использовать в качестве активатора для светотрансформирующих полимерных материалов.

3.2. Конденсация 1,3-диметил-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-диона с 4,6-ди(трет-бутил)-3-нитро-1,2-бензохиноном.

При изучении взаимодействия *o*-хинона **11а** с трициклическим продуктом **6** неожиданно обнаружено, что образуется неизвестное ранее полигетероциклическое соединение - 6-(5-трет-бутил-7-гидрокси-6-нитро-2-оксо-1-бензофуран-3(2*H*)илиден)-1,3-диметил-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]-тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-дион **15**, сочетающее в молекуле имидазолидиновый, триазиновый, тиазолидиновый и бензофурановый фрагменты.



Выход соединения **15** снижается до 25% при выдерживании реакционной массы при температуре 60 °С в течение 3 ч по сравнению с выходом 47% при проведении реакции в течение 7 дней при комнатной температуре.

Строение гетероцикла **15** доказано методом РСА (рис. 7). Конформация имидазолидинового и триазинового циклов в кристалле соединения **15** – конверт с выходом атомов С(3) и N(2) на 0.39(1) и

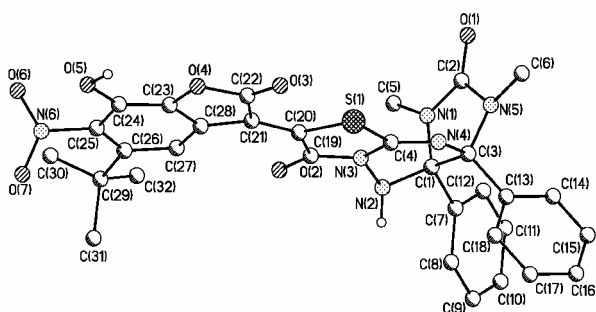


Рис. 7. Общий вид молекулы **15**.

0.50(1) Å соответственно; все остальные гетероциклы плоские (выход атомов из средней плоскости не превышает 0.01(1) Å, незначительное искажение наблюдается в случае тиазолидинового цикла, для которого выход атомов достигает 0.02(2) Å). Плоская конформация центрального фрагмента (включая тиазолидиновый цикл), по-видимому, дополнительно стабилизирована за счет внутримолекулярных контактов C(27)-H...O(2) и O(3)...S(1) (O...S 2.728(3) Å). Последний образован за счет переноса заряда с НЭП атома кислорода на σ^* -орбиталь связи S(1)-C(4).

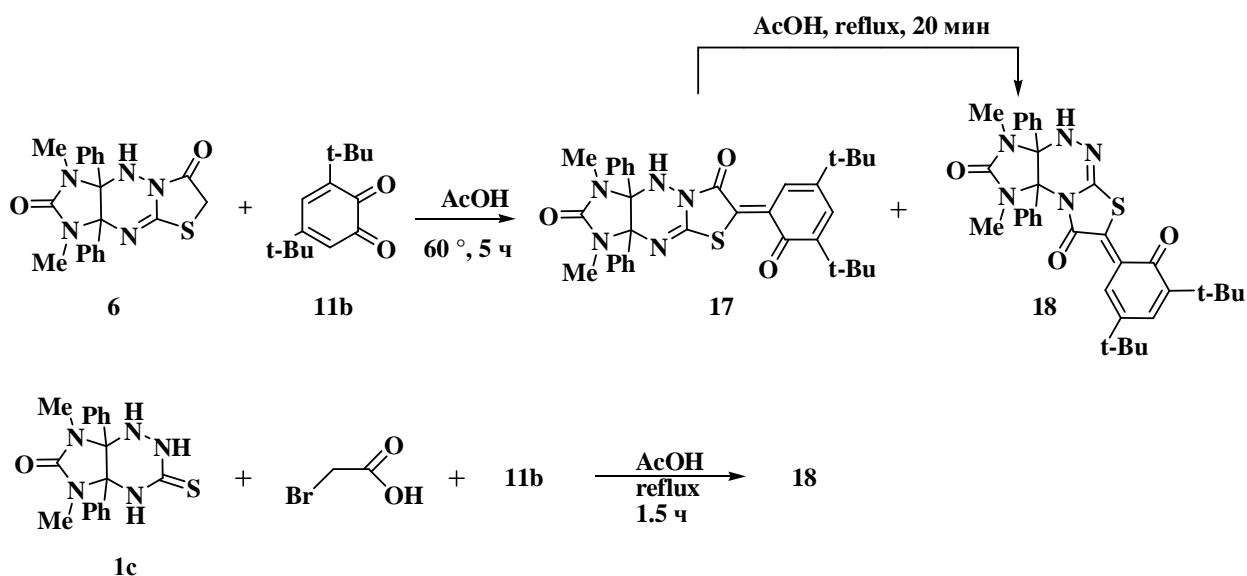
3.3. Трансформация 5,7-диметил-3-метилтио-4а,7а-дифенил-4а,5,7,7а-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-6-она под действием 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона.

При взаимодействии 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона **11b** с 3-метилтио-имидазотриазинном **4** протекает аналогичное расщепление имидазотриазинового цикла в соединении **4**, но образующийся дигидроимидазол **12** вступает в конденсацию ([4+2]-циклоприсоединение) с хиноном **11b**, что приводит к неизвестной ранее гетероциклической системе 5,7-ди(*трет*-бутил)-1,3-диметил-3а,9а-дифенил-1,3,3а,9а-тетрагидро-2H-[1,4]бензодиоксино[2,3-*d*]имидазол-2-ону **16** (выход 25 %), содержащей аннелированные имидазолидиновый, диоксанный и бензольный фрагменты (см. схему на стр.14). Вторым (основным) продуктом является моноцикл **12**. Строение соединения **16** подтверждено ^1H и ^{13}C ЯМР-спектрами и масс-спектрами высокого разрешения методом ESI, а соединения **12** еще и методом PCA.

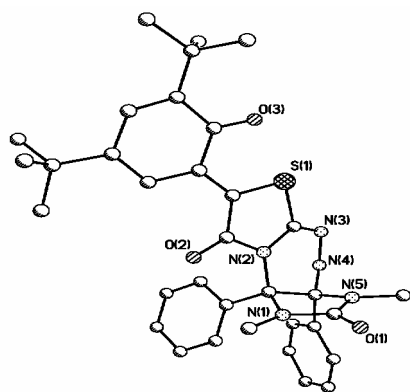
4. Альдольно-кетоновая конденсация [(5,7-диметил-6-оксо-4а,7а-дифенил-4,4а,5,6,7,7а-гексагидро-1H-имидазо[4,5-е]-1,2,4-триазин-3-ил)тио]уксусной кислоты и 1,3-диметил-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-диона с 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохиноном и N-замещенными изатинами.

Исследование как трехкомпонентной реакции 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохиноном **11b** с имидазотриазинном **1c** и бромуксусной кислотой, так и двухкомпонентной конденсации его с трициклом **6** показало, что в результате реакции образуются два новых полигетероциклических соединения: 6-(3,5-ди(*трет*-бутил)-6-оксоциклогекса-2,4-диен-1-илиден)-1,3-диметил-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-дион **17** (изомер красного цвета) и 7-(3,5-ди(*трет*-бутил)-6-оксоциклогекса-2,4-диен-1-илиден)-1,3-диметил-3а,9а-дифенил-1,3а,4,9а-тетрагидроимидазо[4,5-

e][1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-2,8(3*H*,7*H*)-дион **18** (изомер фиолетового цвета), причем под действием уксусной кислоты соединение **17** необратимо перегруппировывается в соединение **18**. Остановить реакцию на стадии образования соединения **17** не удастся. Выходы изомеров в первом случае (60 °С, 3 ч) составляли 14% (для изомера **17**) и 40% (для изомера **18**). Изомеры **17** и **18** с более высокими выходами 35% и 60% соответственно получали при нагревании трицикла **6** и *o*-хинона **11b** в течение 5 ч при температуре 60 °С. В варианте 3-х компонентной конденсации при кипячении реакционной массы в течение 1,5 ч изомер **17** практически весь трансформируется в изомер **18**, выход которого составляет 23%.



Строение соединений **17** и **18** подтверждено данными элементного анализа, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, а строение соединения **18** также методом РСА (рис. 8), на основании данных которого показано, что изомер **18** кристаллизуется в не centrosимметрической группе P2₁ и является конгломератом. Имидазолидиновый и триазиновый циклы в кристалле соединения **18** имеют твист-



конформацию с выходом атомов С(1) и С(3) на 0.29(1) и 0.27(1) Å и атомов С(3) и N(4) на 0.37(1) и 0.28(1) Å соответственно.

Конформация тиазольного цикла – уплощенный конверт (атом С(4) выходит из плоскости остальных на 0.12 Å). Его некоторое уплощение, по-видимому, дополнительно обусловлено за счет внутримолекулярных контактов С(26)-Н...О(2) и О(3)...S(1) (О...S 2.488(3) Å). Последний образован

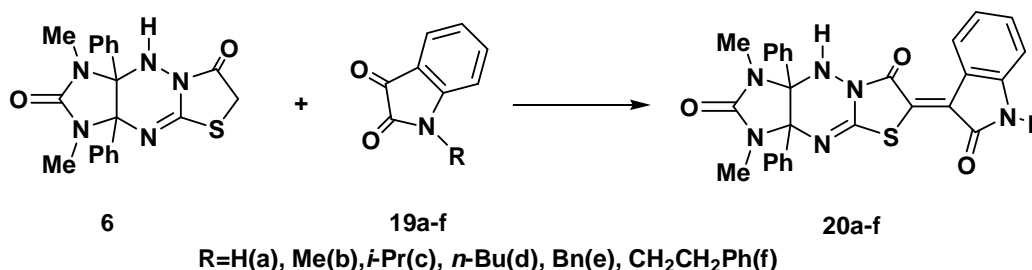
Рис. 8. Общий вид молекулы **18**.

за счет переноса заряда с НЭП атома кислорода на σ^* -орбиталь связи S(1)-C(4). В кристалле молекулы соединения **18** удерживаются за счет N(4)-H...O(1) водородных связей (N...O 2.872(3) Å, НО 170(1)°). Образующиеся водородно-связанные спирали объединяются в трехмерный каркас более слабыми контактами C-H...O, C-H...π и C-H...S типов.

На основе данных, полученных методами циклической и дифференциальной импульсной вольтамперометрии на стеклографитовом и платиновом электродах показано, что изомеры **17** и **18** восстанавливаются подобно 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинону, образуя на первой стадии восстановления стабильные анион радикалы, а на второй – неустойчивые дианионы. Окисление всех соединений протекает необратимо, при этом изомер **17** менее устойчив, чем изомер **18**, что объясняет быструю перегруппировку первого во второй.

При использовании методов молекулярной абсорбционной и люминесцентной спектроскопии и стационарной фотохимии изучены спектрально-абсорбционные, спектрально-флуоресцентные и фотохимические свойства изомеров **17** и **18** и показано, что при перегруппировке изомера **17** в изомер **18** процессов, связанных с фотоизомеризацией, не обнаружено.

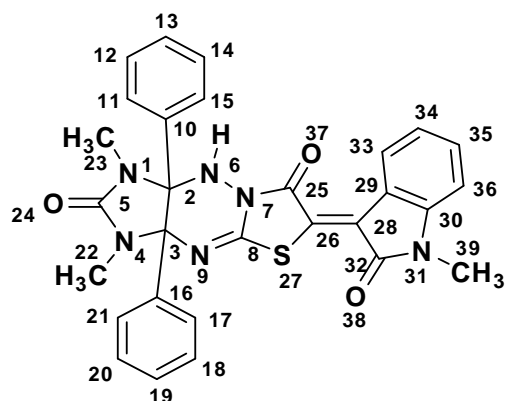
Изучение альдольно-кетоновой конденсации трицикла **6** с производными изатина **19a-f** проводили при кипячении в уксусной кислоте в течение различного времени (от 1 ч и до 2.5 ч), что позволило получить не описанные ранее производные 1,3-диметил-6-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)-3*a*,9*a*-дифенил-3,3*a*,9,9*a*-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-диона **20a-f**. Наибольшие выходы целевых соединений **20a-f** составляют 73-89% при продолжительности их взаимодействия 2.5 ч.



В связи с тем, что в литературе имеются патентные данные по синтезу близких по структуре соединений, полученных одностадийной конденсацией имидазотриазина **1c** с бромуксусной кислотой и альдегидами (RC₆H₄CHO) в кипящем органическом растворителе в присутствии сухого AcONa, мы провели в трехкомпонентном варианте конденсацию изатина **19b** с бициклом **1c** и бромуксусной кислотой в кипящей ледяной уксусной кислоте в присутствии

сухого AcONa в течение 3 ч. Выход соединения **20a** снизился и составил 38%, что говорит о том, что первый подход более перспективный.

Строение соединений **20a-f** доказано на основании данных ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрией методом ESI, а для соединений **20b** и **20f** выполнен PCA (рис.9 и рис. 10). Интересно, что в ПМР-спектрах всех соединений **20a-f** наблюдается сильное смещение сигналов протона при атоме C(33) в область слабого поля (8.84-8.91 м.д.), что, по-видимому, объясняется близостью карбонила C(25)=O(37).



Соединение **20b** кристаллизуется в нецентросимметрической группе $P2_12_12_1$ и является конгломератом, соединение **20f** – рацемат (пространственная группа $P2_1/c$).

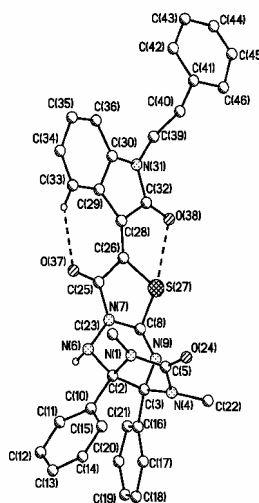
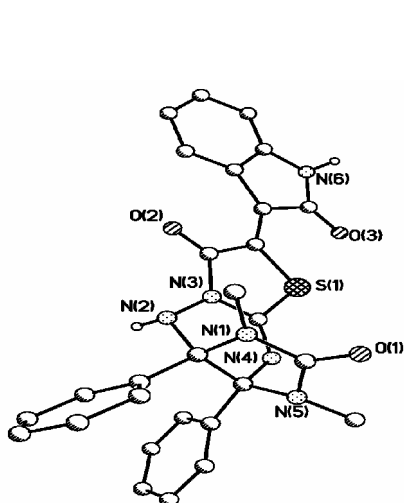


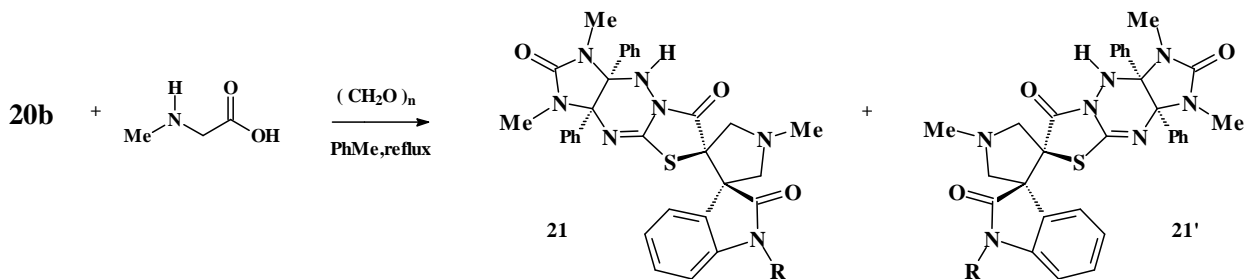
Рис. 9. Общий вид молекулы **20b**.

Рис. 10. Общий вид молекулы **20f**.

5. Конденсация 1,3-диметил-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)-3a,9a-дифенил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-e][1,3]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-диона с формальдегидом и саркозином ([3+2]-циклоприсоединение).

Известно, что изатины используются в реакциях с азометинидами, полученными из формальдегида и саркозина, что способствует формированию алкалоидных фрагментов в молекулах (скафолдов). Мы впервые ввели конгломерат **20b** в аналогичные взаимодействия ([3+2]-циклоприсоединение) при

кипячении в толуоле и получили новый конгломерат гетероциклов **21** и **21'** с выходом 67%, так как на основании данных РСА (рис.11) вещество кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе $P2_1$. Этот результат говорит о том, что в условиях реакции рацемизации не происходит.



Конформация имидазолидинового и тиазолидинового циклов в кристалле молекулы - конверт с выходом атомов C(3) и S(27) на 0.55(1) и 0.30(1) Å соответственно. Конформация триазинового цикла – полукресло (атомы C(2) и N(6) выходят из плоскости остальных на 0.40(1) и 0.29(1) Å). Триазиновый и индольный циклы развернуты относительно пиррольного с соответствующими углами между их среднеквадратичными плоскостями, равными 87.6(3) и 33.7(3)°.

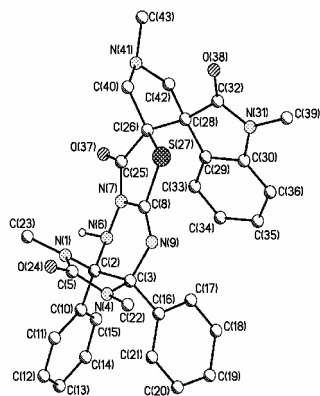


Рис. 11. Общий вид молекулы **21**.

6. Фармакологическая активность синтезированных соединений.

Представители основных типов синтезированных соединений переданы в Институт Технической Химии УрО РАН и Естественнонаучный Институт при Пермском Государственном Университете для изучения цитотоксичности, седативной, а также противомикробной активности. К настоящему времени показано, что соединение **20b** и **10k** – проявили слабую цитотоксичность. Тиогликольурил **10k** в дозе 100 мг/кг угнетает исследовательскую активность мышей, не проявляя анксиолитических свойств.

Изучение противомикробной активности ряда соединений показало, что у соединения **10i** противомикробные свойства в испытанных концентрациях не обнаружены. Гликольурил **10c** проявляет избирательное противомикробное действие, оказывая бактерицидные свойства в отношении культуры *E. coli* грамположительной микрофлоры в интервале концентрации <1000.0 >500.0 мкг/мл. Соединение **10g** обладает ингибирующим действием в отношении тест-культур

E. coli и *St. aureus* в концентрации >1000.0 мкг/мл.

Выводы:

1. Впервые систематически исследованы реакции 3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов с альдегидами, нитритом натрия, галогенуксусными кислотами, иодистым метилом, пространственно затрудненными *o*-хинонами и изатинами и показано, что 3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-оны являются новыми эффективными синтонами в синтезе би- и полигетероциклических соединений.

2. Выявлена внутримолекулярная циклизация производных 4,5-ди-(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-онов(тионов) под действием ароматических альдегидов, что позволило разработать новый способ получения 5,7-диалкил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-тионов и тиогликольурилов нового типа замещения.

3. Впервые обнаружены трансформации 3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов:

- сужение пергидротриазинового цикла в производных 5,7-диалкил-3-оско (тиоксо, имино)пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онах до имидазолидинового под действием нитрита натрия в кислой среде или ароматических альдегидов;

- расщепление тиоксопергидроимидазотриазинового цикла в производных 5,7-диметил-4а,7а-дифенил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-она под влиянием 4,6-ди(*трет*-бутил)-3-нитро-1,2-бензохинона или 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона с образованием в первом случае устойчивого комплекса 1,3-диметил-4,5-дифенил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-она с 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитробензол-1,2-диолом, во втором – 5,7-ди(*трет*-бутил)-1,3-диметил-3а,9а-дифенил-1,3,3а,9а-тетрагидро-2*H*-[1,4]бензодиоксино[2,3-*d*]имидазол-2-она, содержащего аннелированные имидазолидиновый, диоксанный и бензольный фрагменты;

- конденсация трицикла (1,3-диметил-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]триазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-диона) с 4,6-ди(*трет*-бутил)-3-нитро-1,2-бензохиноном и уксусной кислотой, приводящая к образованию нового гетероцикла (6-(5-*трет*-бутил-7-гидрокси-6-нитро-2-оксо-1-бензофуран-3(2*H*))илиден)-1,3-диметил-3а,9а-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-диона), содержащего в одной молекуле имидазолидиновый, триазиновый, тиазолидиновый, бензофурановый циклы.

4. Установлено, что в результате альдольно-кетоновой конденсации 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона и *N*-замещенных изатинов с 5,7-диметил-4а,7а-дифенил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-оном получают соединения с кратной С= связью между тетрагидроимидазо [4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиновым фрагментом и оксоароматическим или оксоиндольным фрагментами соответственно. При этом выявлена кислотнo-индуцируемая перегруппировка красного изомера 1 в фиолетовый изомер 2.

5. Показано, что соединения, содержащие оксоиндольные фрагменты, вступают в конденсацию с *N*-гидроксиметильными производными саркозина с образованием фрагмента алкалоидов (скаффолда).

6. Разработаны простые методы синтеза неописанных ранее полигетероциклических систем, содержащих в одной молекуле имидазолидиновый, триазиновый, тиазолидиновый, диоксановый, бензофурановый, оксоароматический и фенольный циклы в различном сочетании и сочленении между собой.

7. Изучены электро-, фотохимические и фармакологические свойства отдельных представителей синтезированных соединений. Показано, что:

- комплекс 1,3-диметил-4,5-дифенил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-она с 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитробензол-1,2-диолом, проявляя люминисцентные и флуоресцентные свойства, является потенциально перспективным материалом для создания органических светодиодов (OLEDs), а также возможного использования в качестве активатора для светотрансформирующих полимерных материалов;

- изомеры 1 и 2 окисляются необратимо, при этом изомер 1 менее устойчив, чем изомер 2, что объясняет быструю перегруппировку первого во второй;

- 2 соединения из ряда тиогликольурилов обладают бактериостатическим и бактерицидным действием;

- 4-{[(1*E*)-(4-метоксифенил)метиленамино]}-1,3-диметил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он проявляет угнетающее действие на ЦНС.

Основные результаты изложены в следующих публикациях:

1. S. V. Vasilevskii, Yu. V. Nelyubina, A. N. Kravchenko. «Syntheses of imidazo[4,5-*e*]-1,2,4-triazines *via* the reaction of 1,3-dimethyl-4,5-dihydroxy-4,5-diphenylimidazolidin-2-one with aminoguanidine and semicarbazide» *Mendeleev Commun.*, 2009, **19** (5), 279-280.
2. S. V. Vasilevskii, P. A. Belyakov, G. A. Gazieva, Yu. V. Nelyubina, N. G. Kolotyorkina, A. N. Kravchenko. «Condensation of 5,7-dimethyl-4а,7а-diphenyl-3-thioxoperhydroimidazo[4,5-*e*][1,2,4]triazin-6-one with halogenoacetic acids». *Mendeleev Commun.*, 2010, **20**, (1), 47-49.

3. S.V. Vasilevskii, Yu.V. Nelyubina, N.G. Kolotyirkina, P.A. Belyakov, L. B. Kulikova, A. N. Kravchenko «1,3-Dimethyl-3a,9a-diphenyl-3,3a,9,9a-tetrahydroimidazo[4,5-e]-1,3-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazin-2,7(1H,6H)-dione in reactions with isatins». *Mendeleev Commun.*, 2010, **20**, (5), 288-290.
4. G.A. Gazieva, S.V. Vasilevskii, P.A. Belyakov, Yu.V. Nelyubina, E.D. Lubuzh, A.N. Kravchenko, «Intramolecular cyclization of 1,3-dialkyl-4,5-bis[1-(thiosemicarbazido)]imidazolidin-2-ones(thiones) in a reaction with aromatic aldehydes». *Mendeleev Commun.*, 2010, 20, (5), 285-287.
5. С. В.Василевский. "Синтез новых производных имидазотриазинов", *Материалы XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «ЛОМОНОСОВ-2008»*. Москва, 2008, 8-11 апреля, 452.
6. A.N. Kravchenko, G.A. Gazieva, S. V. Vasilevskii, «Unexpected transformation of 1,3-dialkyl-4,5,-bis(thiosemicarbazido)imidazolidin-2-ones(thiones) to 5,7-dialkyl-3-thioxooctahydroimidazo[4,5-e][1,2,4]triazin-6-ones(thiones)». *Abstracts of 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur ISOCS-23*, Moscow, 2008, June 29-july 4, 97-98.
7. A.N. Kravchenko, S. V. Vasilevskii, Yu.V. Nelyubina, L.B. Kulikova. «7,9-Dimethyl-6,10-diphenyloktahydroimidazo(4,5-e)-[1,2,4]triazino-(2,3-b)-triazol-3,8-dione – new synthons in organic synthesis». *Abstracts of 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur ISOCS-23*, Moscow, 2008, June 29-july 4, 99-100.
8. Г. А. Газиева, В. В. Баранов, С. В. Василевский, П. В. Ложкин, Ю. Б. Вихарев, Л. В. Аникина, А. Н. Кравченко, Н. Н. Махова, «Синтез новых биологически активных 1,5-дифенилгликольбурилов и их аналогов». *Сборник тезисов докладов научной конференции ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ «ОРХИМЕД-2008»*, Черноголовка, 2008, 07-11 сентября, 55.
9. S. V. Vasilevskii, P.A. Belyakov, A.N. Kravchenko. «Synthesis and structure of 7,9-Me₂-6,10-Ph₂-октаhydro-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazino[2,3-b]-triazol-3,8-dione». *Abstracts IX International workshop on magnetic resonance (spectroscopy, Tomography and ecology). Book of abstracts. Russia, Rostov-on-Don, 2008, September 15-20, 29.*
10. С. В. Василевский, «Пространственно-затрудненный о-хинон в синтезе новой гетероциклической системы», *Материалы докладов XVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов»*, М: Изд-во МГУ, 2009, 14-16 апреля, 21.
11. С. В. Василевский, А. Н. Кравченко, «Расщепление 3-тиоксо-5,7-диметилпергидроимидазо[4,5-e][1,2,4]триазин-6-она в реакции с BrCH₂COOH», *Сборник «Материалы III конференции молодых ученых ИОХ РАН»*, Москва, 2009, 25-26 апреля, 75.
12. А. Н. Кравченко, В. В. Баранов, Г. А. Газиева, С. В. Василевский, «Новые аспекты химии гликольбурилов и их гетероаналогов», *Материалы Международной*

конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Кисловодск, 2009, 3-8 мая, 65-67.

13. А.Н. Кравченко, Л. В. Аникина, Ю. Б. Вихарев, В. В. Баранов, Г. А. Газиева, С.В. Василевский, Н.Н. Махова, «Синтез и биологическая активность би-, бис- и полигетероциклических соединений, построенных на основе мочевины и их аналогов», *Тезисы докладов научно-практической конференции «Биологически активные вещества: Фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения»*, Украина, Крым, Новый Свет, 2009, 25-30 мая, 101.
14. С. В. Василевский, А.Н. Кравченко, «Синтез новой гетероциклической системы на основе 3,5-ди(трет-бутил-1,2-бензохинона)», *Материалы V Международной конференции по новым технологиям и приложениям современных физико-химических методов (ядерный магнитный резонанс, хроматография/масс-спектрометрия и их комбинации) для изучения окружающей среды, включая секции молодых ученых научно-образовательных центров России*, Ростов-на-Дону, 2009, 1-5 июня, 40.
15. Г. А. Газиева, С. И. Василевский, А. Н. Кравченко, «Новый метод синтеза тиоаналогов гликольурилов: реакция сужения триазинового цикла октагидроимидазотриазинов», *Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции по органической химии*, Москва, ИОХ РАН, 2009, 25-30 октября, 142.
16. С.В. Василевский, А. А. Бумбер, А. Н. Кравченко, «Синтез и свойства гетарилконденсированных о-метилбензохинонов на основе 3,5-ди(трет-бутил)1,2-бензохинона», *Материалы X Международного Семинара по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология)*, Ростов-на-Дону, 2010, 2-7 марта, 98.
17. А. Н. Кравченко, С. В. Василевский, «Химическая модификация имидазо[4,5-е]-1,2,4-триазинов», *Материалы X Международного Семинара по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология)*, Ростов-на-Дону, 2-7 марта 2010, 162.
18. С.В. Василевский, А.Н. Кравченко, «НОВЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ИМИДАЗО[4,5-Е]-1,2,4-ТРИАЗИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ 3,5-ДИ(ТРЕТ-БУТИЛ)-1,2-БЕНЗОХИНОНОВ», *Abstracts International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry*, Miskhor, Crimea, 2010, June 21-25, У-31.
19. Г.А.Газиева, С.В.Василевский, А.Н. Кравченко, "Синтез и свойства 3-тиоксо(оксо,имино)пергидроимидазо[4,5-е]-1,2,4-триазин-6-онов(тионов)", *Сборник тезисов III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений", посвященную 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста*. Москва, 2010, 18-21 октября, У-18.