На правах рукописи

Нефедова Анна Александровна

МОЛЕКУЛЯРНОЕ РЕДАКТИРОВАНИЕ 2,3-ДИГИДРО-5*H*-ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИН-3-ОНОВОЙ ПЛАТФОРМЫ: СИНТЕЗ СПИРО- И КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2026

Работа выполнена в лаборатории химии каликсаренов Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Научный руководитель: **Агарков Артем Сергеевич**
кандидат химических наук

Официальные оппоненты: **Осянин Виталий Александрович**
доктор химических наук, профессор,
профессор Центра медицинской химии Института машиностроения, химии и энергетики, Тольяттинский государственный университет,
г. Тольятти

Бухаров Сергей Владимирович
доктор химических наук, профессор,
профессор кафедры «Технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая», Казанский национальный исследовательский технологический университет,
г. Казань

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук**

Защита диссертации состоится **13 мая 2026 г. в 14 часов** на заседании диссертационного совета 24.1.225.01 при Федеральном исследовательском центре «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте http://www.iopc.ru/.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим присылать по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова, ученому секретарю совета, e-mail: rezeda.fazleeva@iopc.ru

Автореферат разослан « » 2026 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук Р.Р. Фазлеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Поиск новых гетероциклических структур - перспективных платформ для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов - вызывает в настоящее время большой интерес исследователей. Особый интерес представляют хиральные молекулы, поскольку их стереохимия напрямую влияет на биологическую активность и физико-химические свойства. Среди таких гетероциклических производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидины обладают структурным разнообразием и высокой реакционной способностью, что делает их исключительно привлекательными объектами для конструирования сложных молекулярных архитектур. Их производные проявляют широкий спектр биологической активности, описанной в литературе, включая противоопухолевую, антиоксидантную, противомикробную, противотуберкулезную, гипотензивную, противовоспалительную, антибактериальную, снотворную и т.д. Такое разнообразие видов биоактивности является перспективным для применения производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов в качестве основы для создания новых лекарственных средств. Способность к модификации и наличие сопряженных π-систем позволяют также рассматривать их как перспективные платформы для создания органических люминофоров, сенсоров или функциональных материалов для органической электроники.

Удобными реакционными центрами для направленного конструирования гетероциклических производных являются экзоциклические двойные связи, которыми обладают 2-арилметилиденовые производные (C=C) и 2-арилгидразоны (C=N) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. За счет сопряжения с карбонильной группой тиазольного фрагмента, C=C или C=N связи являются электронодефицитными и, следовательно, привлекательными для реакций с нуклеофилами - присоединению по Михаэлю, нуклеофильном присоединении к гидразонам, а также в качестве диполярофила в реакциях с 1,3-диполями. Применение атом-экономных реакций нуклеофильного присоединения, [3+2]-циклоприсоединения, не просто повышает экологичность процессов, но и открывает доступ к новым химическим превращениям, трудноосуществимым классическими методами.

Реакции [3+2]-циклоприсоединения являются мощным инструментом разработки эффективных и стереоселективных методов синтеза сложных гетероциклических систем с несколькими стереоцентрами. Азометинилиды, генерируемые *in situ* в качестве 1,3-диполей, за один синтетический шаг способны образовывать сложные гетероциклические фрагменты, которые могут влиять на биологическую активность и физико-химические свойства целевых продуктов. Это открывает прямой путь к созданию библиотек структурно-сложных и функционально-разнообразных соединений. Селективное образование диастереомеров является важным для создания структур с заданными стереохимическими параметрами, что крайне важно для установления надежных зависимостей «структура-свойство». С другой стороны, селективное присоединение спиртов по электрофильному атому углерода C=N-связи 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов с O-нуклеофилами, позволяет эффективно вводить в молекулу кислородсодержащие фрагменты, что является инструментом управления липофильностью, растворимостью и способностью к образованию водородных связей, критически важными для проявления фармакологического эффекта.

Комплексное решение значимой научной проблемы разработки стереоселективного и экологичного подхода к синтезу новых полигетероциклических структур на основе тиазоло[3,2-*a*]пиримидина - перспективных для фармакологии и материаловедения, несомненно, является **актуальным**.

Цели и задачи работы.

Целью настоящей работы является разработка эффективных и селективных методов синтеза поли(спиро)гетероциклических систем производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина заданной стереохимии реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-арилметилиденовых производных и циклизации 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидина как перспективных биологически активных структур.

Для достижения поставленной цели необходимо решение следующих основных задач:

1. Синтез и структура исходных соединений - 2-арилметилиденовых и 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, оценка их ключевых внутри- и

межмолекулярных взаимодействий в кристаллической фазе методом рентгеноструктурный анализ (РСА).

2. Разработка и оптимизация методов стерео- и региоселективного синтеза новых гетероциклических систем на основе реакций [3+2]-циклоприсоединения производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с азометинилидами.

3. Разработка метода циклизации 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина под действием метанола и пиридина в условиях микроволновой активации и оценка эффективности данного подхода.

4. Установление строения и пространственной конфигурации всех синтезированных соединений с использованием комплекса физико-химических методов (ЯМР-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ).

5. Оценка влияния нековалентных взаимодействий на характер упаковки молекул в кристаллической фазе на основе данных РСА и корреляция между молекулярной структурой полученных соединений и их супрамолекулярной организацией.

Научная новизна.

1. Разработан отвечающий принципам «зеленой химии» *one-pot* метод диастереоселективного синтеза новых диспирогетероциклов на основе арилиденовых производных тиазолопиримидина реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинилидами, генерируемыми *in situ* из 1,2-дикетонов и N-замещенных аминокислот (N-метилглицин и *L*-пролин).

2. Впервые установлена диастереоселективность реакции циклоприсоединения азометинилидов к 2-арилметилиденовым производным тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, показано, что предпочтительным является образование продуктов *анти*-*эндо*-конфигурации.

3. Впервые (на примере 6 соединений) обнаружена новая скелетная перегруппировка 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины, индуцируемая действием метанола и пиридина в условиях микроволновой активации.

4. Синтезирована и охарактеризована комплексом физико-химических методов библиотека из 82 новых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, а именно 2-арилметилиденовых, 2-арилгидразоновых, диспироциклических производных и дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинов с потенциальной биологической активностью.

5. Впервые установлены ключевые структурные факторы, влияющие на кристаллическую упаковку 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина: положение заместителя в ароматическом фрагменте при пятом атоме углерода тиазолопиримидинового каркаса и арилметилиденового фрагмента.

6. Выявлена определяющая роль галогенной связи в формировании супрамолекулярных ансамблей в кристаллической фазе 2-арилметилиденовых, 2-арилгидразоновых и диспироциклических производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, содержащих атом галогена в 3- или 4-положениях ароматических фрагментов при 2 и 5 атомах углерода тиазоло[3,2-*a*]пиримидинового каркаса.

7. Впервые получены галогенсвязанные гомохиральные цепочки в кристаллах *пара*- и *мета*-замещенных 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, что создает предпосылки для хиральной дискриминации и энантиоселективного разделения рацемических смесей.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в разработке новых путей синтеза гетероциклических производных: предложены регио- и диастереоселективные методы синтеза спиросочлененных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов с пирролидиновым или пирролизидиновым фрагментом на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 2-арилметилиденовым производным тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, обнаружена новая перегруппировка в тиазолопиримидиновом ряду в условиях микроволновой активации, приводящая к образованию дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинов, что позволяет в дальнейшем в одну стадию получать широкий ряд соединений с различными функциональными заместителями.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработка и реализация метода синтеза и установление особенностей строения 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, определяющих их реакционную способность и свойства.
2. Разработка и реализация метода синтеза спиропирролидиновых и спиропирролизидиновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина на основе 2-арилметилидентиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов путем регио- и стереоселективного диполярного [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов.
3. Методы синтеза и установленные особенности строения 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-она, влияющие на их таутомерное поведение и реакционную способность.
4. Новая перегруппировка 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины, протекающая в одну стадию в условиях микроволновой активации и расширяющая синтетические возможности получения триазолопиримидинов.
5. Особенности супрамолекулярной организации 2-арилгидразоновых, 2-арилметилиденовых и спиросочлененных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в кристаллической фазе, определяемые природой заместителей и влияющие на формирование различных типов межмолекулярных взаимодействий и архитектур.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены и обсуждались на следующих конференциях: III Школа-конференция «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) (Казань, 2021), IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (Москва, 2022), Итоговая научная конференция за 2023 г. ИОФХ им. А.Е.Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН (Казань, 2024), X Международный симпозиум “Дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур” (Казань, 2024), VI всероссийская конференция по органической химии (Москва, 2024), Итоговая научная конференция за 2024 г. ИОФХ им. А.Е.Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН (Казань, 2025), XI Всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Владикавказ, 2025), Всероссийский Конгресс по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2025» (Владикавказ, 2025).

Публикации. По материалам данной диссертации опубликовано 5 статей в российских (Известия Академии наук) и международных (CrystEngComm, International Journal of Molecular Sciences, Structural Chemistry, MolBank) изданиях, входящих в перечень, рекомендуемых ВАК, а также 8 тезисов докладов в материалах конференций и симпозиумов различного уровня.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 173 страницах печатного текста и содержит 25 таблиц, 43 схемы, 44 рисунка. Структура диссертации включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список использованных сокращений и список литературы, в который входит 166 ссылки на отечественные и зарубежные работы.

В первой главе диссертации представлен обзор литературных данных по химическим свойствам и применению гетероциклических производных, содержащих экзоциклическую C=C или C=N связи. Во второй главе обсуждаются результаты собственных исследований. Третья глава содержит описание экспериментальных данных.

Личный вклад автора. Автор диссертации участвовал в постановке цели и задач исследования, анализе и обобщении литературных данных, реализации экспериментальных исследований, обработке и обсуждении их результатов, подготовке публикаций и представлении докладов по теме диссертационной работы на конференциях различного уровня. Экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, получены автором лично, либо при его непосредственном участии.

Работа выполнена в лаборатории Химии каликсаренов Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ

КазНЦ РАН. Исследования проводили в рамках выполнения государственного задания ФГБУН «ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук» по темам «Создание интеллектуальных систем и функциональных материалов для нано- и биотехнологий, элементной базы наноэлектроники и оптоэлектроники, устройств преобразования и хранения энергии. Диагностика дисперсных систем, наночастиц и материалов, включая наноматериалы» и «Методология тонкого органического синтеза гетероциклических соединений – базовых молекул для малотоннажного производства практически важных веществ и материалов», а также при поддержке проекта РНФ 25-23-00404 «[3+2]-Циклоприсоединение 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с азометинилидами как ключевая концепция синтеза полиспиросочлененных гетероциклических структур».

Автор выражает искреннюю благодарность и признательность научному руководителю к.х.н., с.н.с. Артему Сергеевичу Агаркову за чуткое руководство, а также всестороннюю помощь и поддержку; д.х.н., в.н.с. Светлане Евгеньевне Соловьевой и д.х.н., член-корр. РАН, проф. Игорю Сергеевичу Антипину за мудрое наставничество, помощь в постановке задач и обсуждении результатов настоящего исследования; м.н.с. лаборатории химии каликсаренов Габитовой Э.Р., Кожихову А.А. и Мингажетдиновой Д.О. за помощь и участие в данной работе в рамках выполнения исследовательских работ; д.х.н., проф. Литвинову И.А., к.х.н. Исламову Д.Р. и м.н.с. Французовой Л.В. за проведение рентгеноструктурных исследований; д.х.н., доц. Зуевой Е.М за проведение квантово-химических расчетов; к.х.н., с.н.с. Сякаеву В.В., Ктомас С.В. и Башировой Е.С. за неоценимую помощь в проведении ЯМР-исследований и интерпретации полученных спектров. Автор выражает признательность всей научной группе лаборатории Химии каликсаренов Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова за поддержку и плодотворную работу и ЦКПСАЦ ФИЦ КазНЦ РАН за проведенные исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В рамках данной диссертационной работы проведено исследование двух типов превращений 2-замещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов: [3+2]-циклоприсоединения 2-арилметилиденовых производных и циклизации, активируемой микроволновым излучением, в реакциях с метанолом в присутствии пиридина для 2-арилгидразонов.

Для решения поставленных задач были исследованы химические свойства 2-арилметилиденовых производных, характеризующихся наличием экзоциклической кратной связи, в реакции [3+2]-циклоприсоединения с *in situ* генерируемыми азометинилидами (из 1,2-дикетонов и *N*-замещенных аминокислот). Кроме того, была впервые изучена возможность вовлечения 2-арилгидразоновых производных в реакцию метанолиза в присутствии пиридина, инициированную микроволновым излучением.

Синтез исходных тетрагидропиримидин-2-тионов и тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов

На первом этапе работы был осуществлен синтез исходных тетрагидропиримидин-2-тионов и тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов с использованием модифицированных литературных методик (Схема 1, Таблица 1).

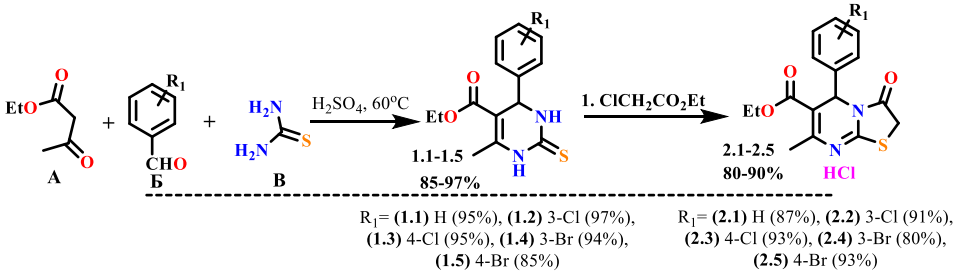


Схема 1.

Таблица 1. Влияние условий протекания реакции на выход продуктов **1.1-1.5** и **2.1-2.5**

Соединение	Растворитель	Реагент или катализатор	Температура	Выход, %
1.1-1.5	-	-	90	82-88
1.1-1.5	**Этанол**	**H_2SO_4**	**60**	**85-97**
1.1-1.5	CH_2Cl_2	I_2	60	39-82
1.1-1.5	Этанол	I_2	90	64-81
1.1-1.5	-	-	100	75-83
2.1-2.5	-	$BrCH_2COOEt$	130	-
2.1-2.5	ТГФ	$ClCH_2COOEt$	65	53-80
2.1-2.5	**-**	**$ClCH_2COOEt$**	**120**	**80-90**

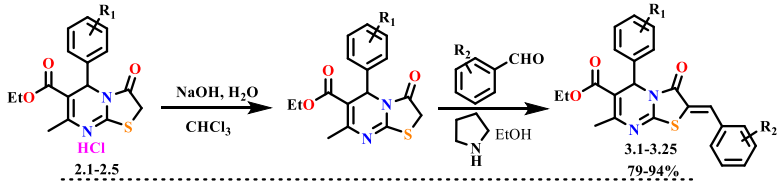
Первая стадия синтеза заключалась в получении пиримидин-2-тионов **1.1-1.5** трехкомпонентной конденсацией Биджинелли, в которой использовали следующие реагенты: ацетоуксусный эфир **А**, ароматические альдегиды **Б** (бензальдегид, *пара*- и *мета*-бромбензальдегиды, *пара*- и *мета*-хлорбензальдегиды) и тиомочевина **В** (Схема 1). Реакцию проводили в среде серной кислоты при температуре 60 °С (Таблица 2.1, Строка 2) с последующей перекристаллизацией из метанола или этанола. В результате были синтезированы рацемические смеси тетрагидропиримидин-2-тионовых производных с выходами 85-97%. Полученные смеси использовали в дальнейшем без разделения. Таким образом, было показано, что для галогенсодержащих ароматических альдегидов в реакции Биджинелли удобнее всего использовать катализ концентрированной серной кислотой, что приводит к наивысшим выходам и отличается простотой при выделении продуктов.

На втором этапе осуществляли конденсацию полученных тетрагидропиримидин-2-тионов **1.1-1.5** с этилхлорацетатом. Реакцию проводили в отсутствие растворителя при нагревании до 110-120 °С в течение 1 часа (Таблица 1, Строка 8). В результате взаимодействия образовывались гидрохлориды тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **2.1-2.5** с выходами 80-90%, которые для последующих превращений переводили в основания посредством обработки водно-щелочным раствором (Схема 2).

Структуры полученных соединений были подтверждены методами ^1H, ^{13}C ЯМР-спектроскопии и ESI MS масс-спектрометрии. Таким образом, был модифицирован метод получения тиазолопиримидиновых производных сокращением времени проведения реакции и использовании небольшого избытка этилхлорацетата (двухкратный избыток).

Синтез 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина

Следующим этапом работы стал синтез 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина конденсацией по Кневенагелю *CH*-активных тиазолопиримидинов **2.1-2.5** с ароматическими альдегидами в присутствии основания. В результате проведенных экспериментов был получен широкий ряд соединений (соединения **3.1-3.25**) с различными заместителями в ароматических кольцах у второго и пятого атомов углерода (Схема 2). Реакцию проводили при кипячении в этаноле в присутствии органического основания – пирролидина в течение 6 часов.



(3.1) R_1= R_2=H (84%), **(3.2)** R_1=H, R_2=3-Cl (87%), **(3.3)** R_1=H, R_2=4-Cl (87%), **(3.4)** R_1=H, R_2=3-Br (89%), **(3.5)** R_1=H, R_2=4-Br (88%), **(3.6)** R_1=H, R_2=*o*-van (89%), **(3.7)** R_1=3-Cl, R_2=H (91%), **(3.8)** R_1=3-Cl, R_2=3-Cl (93%), **(3.9)** R_1=3-Cl, R_2=4-Cl (89%), **(3.10)** R_1=4-Cl, R_2=H (90%), **(3.11)** R_1=4-Cl, R_2=3-Cl (89%), **(3.12)** R_1=4-Cl, R_2=4-Cl (94%), **(3.13)** R_1=4-Cl, R_2=4-Br (90%), **(3.14)** R_1=4-Cl, R_2=*o*-van (89%), **(3.15)** R_1=3-Br, R_2=H (89%), **(3.16)** R_1=3-Br, R_2=3-Cl (88%), **(3.17)** R_1=3-Br, R_2=4-Cl (89%), **(3.18)** R_1=3-Br, R_2=3-Br (87%), **(3.19)** R_1=3-Br, R_2=4-Br (93%), **(3.20)** R_1=4-Br, R_2=H (92%), **(3.21)** R_1=4-Br, R_2=4-Cl (88%), **(3.22)** R_1=4-Br, R_2=3-Br (79%), **(3.23)** R_1=4-Br, R_2=4-Br (89%), **(3.24)** R_1=4-Br, R_2=4-I (81%), **(3.25)** R_1=4-Br, R_2=*o*-van (90%).

Схема 2.

Анализ экспериментальных данных позволяет выявить следующую закономерность: химические сдвиги метиновых протонов при пятом атоме углерода в полученных соединениях **3.1-3.25** характеризуются смещением в область сильных полей и преобладанием значений в интервале от 5.99 до 6.16 м.д. Наличие синглетов в области слабого поля, обусловленное дезэкранированием карбонильной группы тиазолидинового фрагмента, в совокупности с единственным набором сигналов в спектре ^{1}H ЯМР свидетельствует о формировании именно *Z*-изомеров синтезированных соединений.

По данным РСА все синтезированные соединения в кристаллической фазе обладают схожей структурой, характеризующейся планарностью бициклического фрагмента тиазоло[3,2-*a*]пиримидина (за исключением атома C^5) и строго определенной стереохимией экзоциклической двойной связи. Атомы углерода и гетероатомы (S и N) бициклического фрагмента располагаются практически в одной плоскости, а молекулы существуют исключительно в виде *Z*-изомеров, в которых 2-арилиденовый заместитель и атом серы тиазолильного фрагмента имеют *цис*-ориентацию друг относительно друга. Данный факт с учетом наличия только одного набора сигналов в протонном спектре ЯМР указывает на образование только *Z*-изомеров синтезированных производных (Рисунок 1).

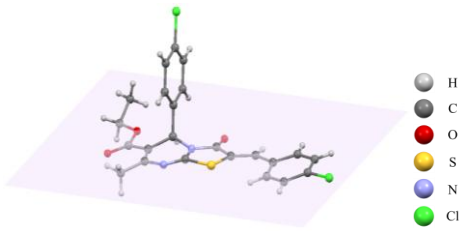


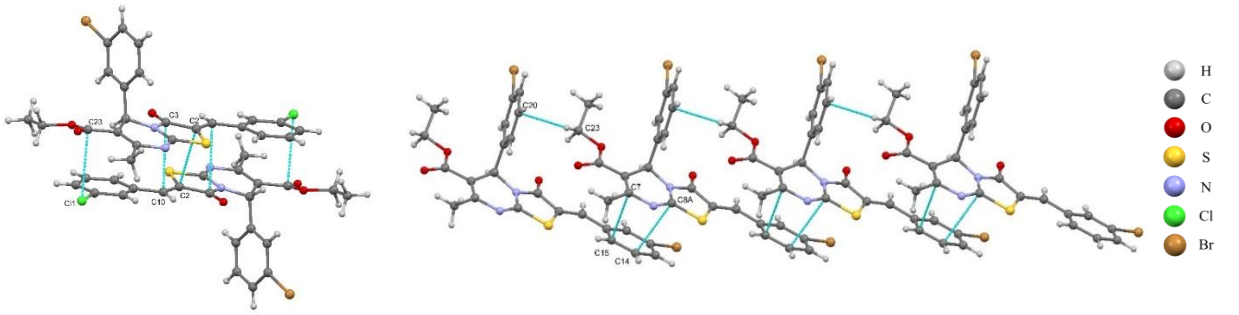
Рисунок 1. Геометрия соединения **3.12** по данным РСА.

Таким образом, синтезированы с высокими выходами (80-94%) и охарактеризованы методами ^{1}H, ^{13}C ЯМР- спектроскопии и ESI MS масс-спектрометрии 17 новых 2-арилметилиденовых производных тиазолопиримидина, содержащих различные группы при втором и пятом атомах углерода.

Структурные особенности и супрамолекулярная организация в кристаллической фазе 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с галогенными заместителями

В синтезированных производных **3.1-3.25** установлено влияние структуры 2-арилметилиденового фрагмента при втором атоме углерода, функционализированного галогенными заместителями, и положения заместителя в арильном фрагменте при пятом атоме углерода на упаковку молекул в кристаллической фазе.

Выявлена роль галогенной связи в образовании супрамолекулярных ансамблей в кристаллической фазе производных 2-арилметилидентиазоло[3,2-*a*]пиримидина, содержащих атом галогена в 3 или 4 положениях ароматических фрагментов при втором и пятом атомах углерода. Так, в случае *мета*-бром-, *мета*-хлорзамещенного производного **3.16** образуется гетерохиральный центросимметричный π-стекинговый димер (Рисунок 2а). При замене атома хлора на атом брома в ароматическом кольце при C^2 в соединении **3.18** наблюдаются короткие межмолекулярные контакты между тиазолопиримидиновым каркасом одной молекулы и арильным фрагментом при атоме C^2 другой молекулы, что способствует образованию смещенных гомохиральных димеров. Дополнительное взаимодействие между бромфенильным кольцом и этоксильной группой в соединении приводит к объединению димеров в гомохиральные цепи (Рисунок 2б).



а б

Рисунок 2. (а) Гетерохиральный димер, образованный за счет π-стекинга соединения **3.16;** (б) Гомохиральные цепочки π-стекингового димера в кристалле **3.18.** Межмолекулярные взаимодействия обозначены голубыми пунктирными линиями.

Для соединений **3.12, 3.13, 3.21, 3.23** и **3.24** самосборка в кристаллах привела к образованию супрамолекулярных гетерохиральных димерных структур за счет взаимодействия двух различных энантиомеров, связанных двумя межмолекулярными галогенными связями типа Hal···O между арильным фрагментом у атома C^5 и карбонильным атомом кислорода сложноэфирной группы (Рисунок 3). сложноэфирной группе. В данном случае атом галогена играет роль акцептора электронов за счет σ-дырок, а атом карбонильного кислорода является электронодефицитным, но выступает в роли донора благодаря сопряжению кратной двойной связи C=O и этоксильного заместителя в

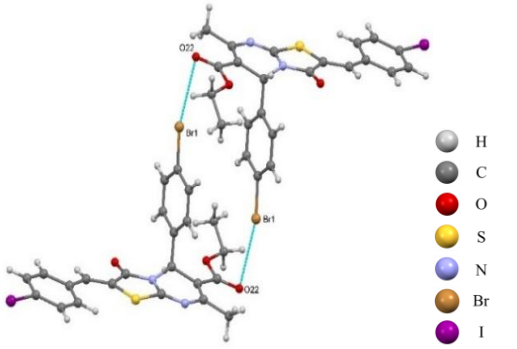


Рисунок 3. Гетерохиральный галоген-связанный димер кристаллического соединения **3.24** (dBr…O = 3.301 Å). Межмолекулярные взаимодействия обозначены голубыми пунктирными линиями.

Интересно отметить, что атом галогена, расположенный во втором положении арильного фрагмента при C^2 атоме соединений **3.16** и **3.18**, не проявляет способности к формированию галогенных связей, даже модификация природы атома галогена (хлора на бром), направленная на увеличение электрофильности σ-дырки в данной позиции, не инициирует образование галогенных связей. В противоположность этому, *пара*-замещение в пятом положении углерода соединений **3.12, 3.13, 3.21, 3.23** и **3.24** способствует образованию гетерохиральных галогенсвязанных димеров, стабилизированных посредством галогенной связи (характеристики межмолекулярных взаимодействий представлены в Таблице 2). Природа атома галогена оказывает влияние на длину межмолекулярного контакта, проявляющееся в незначительном ее изменении.

Таблица 2. Характеристики галогенной связи и π,π-стекинга в кристаллах соединений **3.12, 3.13, 3.21, 3.23 и 3.24.**

Соединение	Hal…O, Å	*	∠ C-O…Hal, °	∠ O…Hal-C, °	π,π-стэкинг, Å
3.12	3.255(2)	3.32	81.89(1)	163.51(8)	3.443
3.13	3.262(8)	3.32	82.11(2)	164.00(7)	3.412
3.21	3.266(4)	3.44	83.01(1)	164.03(6)	3.443
3.23	3.277(3)	3.44	83.43(2)	164.65(1)	3.424
3.24	3.300(7)	3.44	84.09(1)	165.70(7)	3.368
* Сумма Ван-дер-Ваальсовых радиусов согласно литературным данным, Å					

Наличие *мета*-галогензамещенного арильного фрагмента в пятом положении гетероцикла соединений **3.17** и **3.19** изменяет супрамолекулярную самосборку в кристаллической фазе**.** Наблюдается образование галогенной связи ($dBr^1...N^8$ = 3,030 Å для

соединения **3.17** и $dBr^{18}...N^{8}$ = 3,023 Å для соединения **3.19**) между атомом брома и пиримидиновым атомом азота. Специфический супрамолекулярный синтон приводит к реализации линейных гомохиральных цепей (Рисунок 4). Можно сделать вывод, что изменение арильного заместителя при атоме C^{2} не влияет на прочность галогенной связи, так как длина межмолекулярного взаимодействия практически не изменяется. Этого следовало ожидать, поскольку данный арильный фрагмент не участвует в образовании галогенной связи.

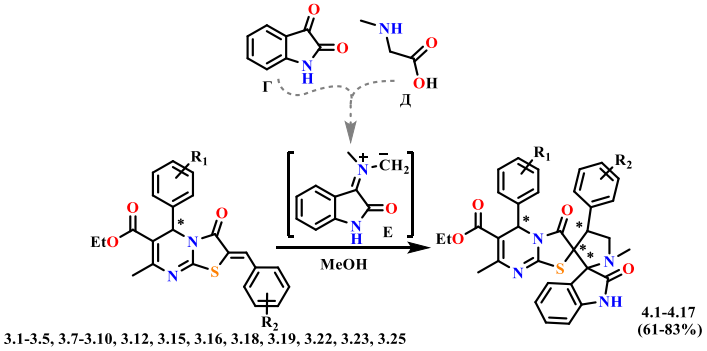
а б

Рисунок 4. Гомохиральные галоген-связанные цепочки кристаллов соединений а) **3.17**, б) **3.19** Галогеннные связи обозначены голубыми пунктирными линиями.

Разработанная методология позволяет контролировать формирование специфических межмолекулярных взаимодействий, таких как галогенные связи, приводящих к образованию гомохиральных цепочек в кристаллах *пара-* и *мета*-галогензамещенных производных, и ее можно использовать для разработки новых методов хирального разрешения и получения оптически чистых энантиомеров, а также для создания материалов с заданными свойствами, определяемыми хиральной организацией молекул в твердой фазе.

Синтез диспиропроизводных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина по реакции [3+2]-циклоприсоединения

Реакции [3+2]-циклоприсоединения 2-арилметилиденовых производных были проведены с использованием азометинилидов, генерируемых *in situ* из изатина и саркозина. Данный подход позволяет избежать необходимости предварительного синтеза и выделения азометинилидов, что упрощает процедуру реакции и повышает ее эффективность. Генерация *in situ* обеспечивает непосредственное взаимодействие диполярофила (соединения **3.1-3.5, 3.7-3.10, 3.12, 3.15, 3.16, 3.18, 3.19, 3.22, 3.23, 3.25**) с образующимся азометинилидом, минимизируя возможность его разложения или побочных реакций. Использование изатина и саркозина в качестве прекурсоров азометинилида является распространенным и хорошо изученным методом в органической химии, обеспечивающим образование стабильных и реакционноспособных диполей (Схема 3).



(4.1) R_1= R_2=H (80%), **(4.2)** R_1=H, R_2=3-Cl (71%), **(4.3)** R_1=H, R_2=4-Cl (66%), **(4.4)** R_1=H, R_2=3-Br (73%), **(4.5)** R_1=H, R_2=4-Br (74%), **(4.6)** R_1=3-Cl, R_2=H (71%), **(4.7)** R_1=3-Cl, R_2=3-Cl (73%), **(4.8)** R_1=3-Cl, R_2=4-Cl (76%), **(4.9)** R_1=4-Cl, R_2=H (83%), **(4.10)** R_1=4-Cl, R_2=4-Cl (76%), **(4.11)** R_1=3-Br, R_2=H (71%), **(4.12)** R_1=3-Br, R_2=3-Cl (80%), **(4.13)** R_1=3-Br, R_2=3-Br (65%), **(4.14)** R_1=3-Br, R_2=4-Br (63%), **(4.15)** R_1=4-Br, R_2=3-Br (64%), **(4.16)** R_1=4-Br, R_2=4-Br (64%), **(4.17)** R_1=4-Br, R_2=*o*-van (73%).

Схема 3.

Оптимизация условий реакции была проведена на примере соединения **4.16** (Таблица 3). Был исследован ряд распространенных протонных (метанол, этанол) и апротонных (ацетонитрил, толуол, диоксан) растворителей при соотношении регентов 1:1,5:1,5.

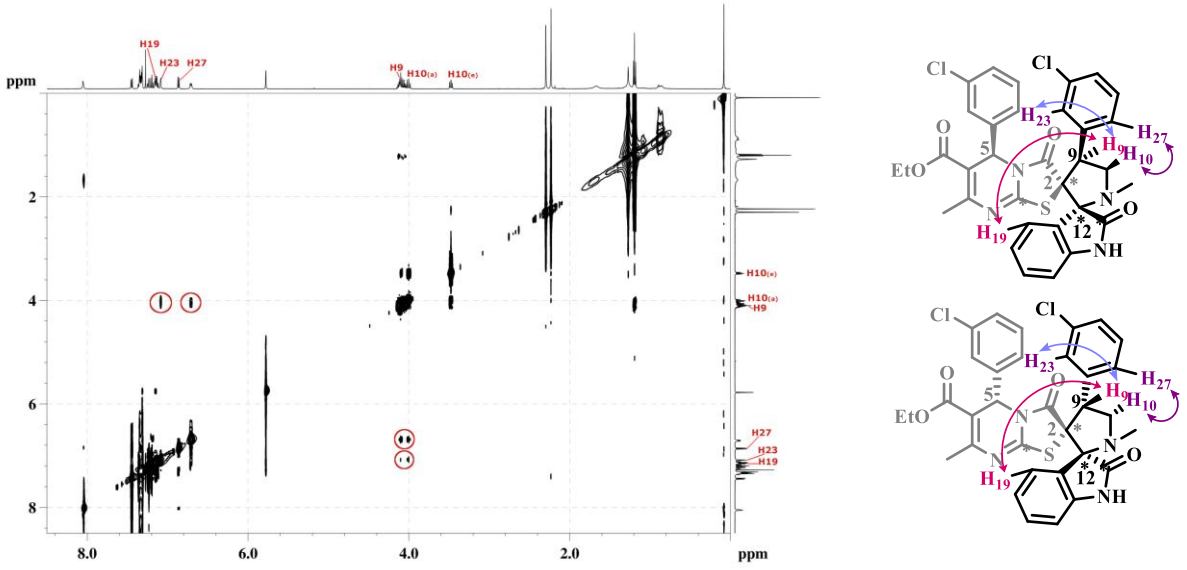
Таблица 3. Влияние условий реакции на выход продукта **4.16**

Растворитель	Температура, °С	Время реакции, час	Выход продукта, %
Ацетонитрил	60 - 65	48	-
Ацетонитрил	кипячение	24	21
Ацетонитрил	кипячение	36	57
Ацетонитрил	кипячение	48	53
Толуол	кипячение	48	Следовые количества
Диоксан	кипячение	48	42
Этанол	кипячение	48	55
Метанол	**кипячение**	**36**	**61**
Метанол	кипячение	48	58
Метанол	60 - 65	48	-

В ходе оптимизации условий реакции было установлено, что оптимальным вариантом для образования аддукта **4.16** является кипячение в метаноле в течение 36 часов. При этом, время реакции для других производных варьируется в диапазоне от 24 до 48 часов.

Вследствие использования в реакции не энантиочистого 2-арилметилиденового производного, а его рацемической смеси, и принимая во внимание образование трех новых стереоцентров в процессе циклоприсоединения, теоретически возможно формирование 16 изомерных продуктов.

Тем не менее, анализ структуры полученных соединений методом двумерной ЯМР-спектроскопии NOESY (Рисунок 5) выявил наличие кросс-корреляций между аксиальным метиленовым протоном H^{10} и протонами хлорбензольного кольца H^{23} и H^{27}.



а б

Рисунок 5. а) Спектр NOESY соединения **4.7** ($CDCl_3$, 303K, t_m = 560 ms) Красными кружками обозначены кросс-пики аксиального протона H^{10}, которые демонстрируют корреляцию с протонами H^{23} и H^{27} *мета*-хлорбензольного фрагмента у атома углерода C^9; б) Основные корреляции протонов (обозначены стрелками), наблюдаемые в спектре NOESY соединения **4.7**

Квантово-химическими расчетами установлено, что присоединение диполя к 2-арилметилиденовому производному **4.7** протекает по двум конкурирующим путям через

переходные состояния с инверсией атома азота. Образование *анти-эндо*-изомера является предпочтительным благодаря вторичным орбитальным взаимодействиям между атомом кислорода диполя и σ-дыркой атома серы тиазолидинового фрагмента.

Структура синтезированного соединения **4.7** также была подтверждена методом РСА (Рисунок 6).

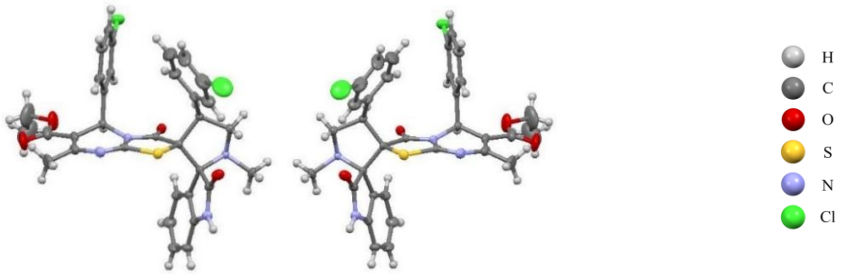
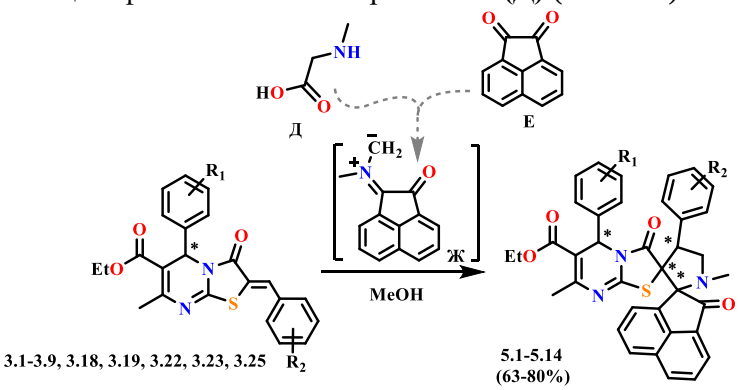


Рисунок 6. Геометрия соединения **4.7** в кристалле.

Таким, образом, методом двумерной NOESY ЯМР-спектроскопии, квантово-химического анализа по результатами РСА (Рисунок 6) установлено, что при протекании реакции образуется единственная пара энантиомеров из 8 теоретически возможных, в которой изатиновый фрагмент расположен под плоскостью тиазолопиримидинового цикла, что указывает на *эндо*-подход азометинилида к диполярофилу.

С целью расширения ряда используемых азометинилидов была проведена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с аценафтохиноном **E** и саркозином **(Д)** (Схема 4).

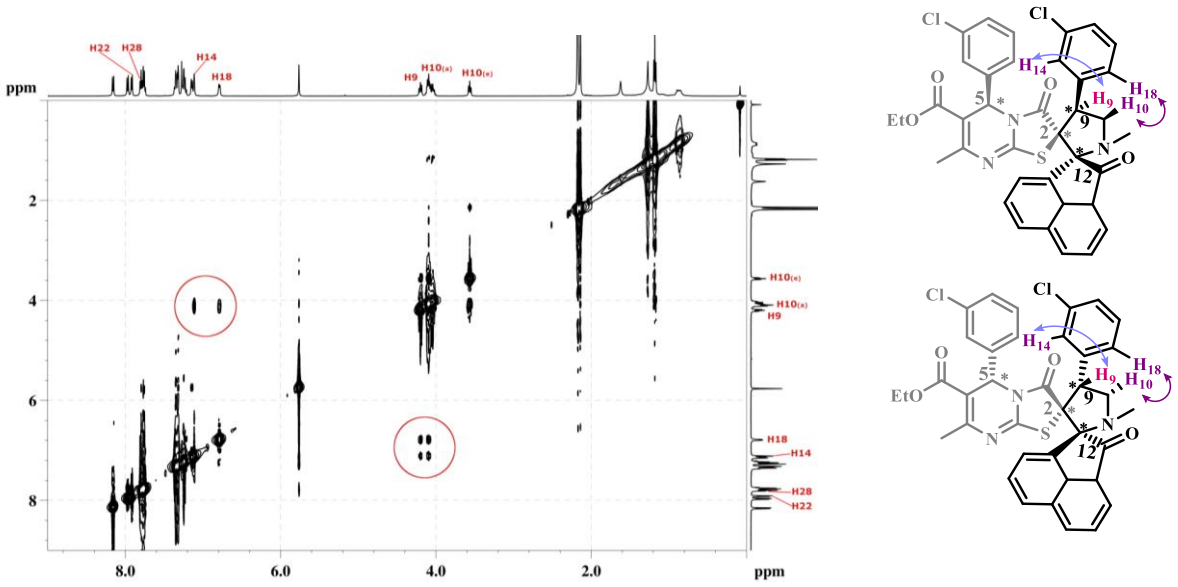


(5.1) R_1= R_2=H (78%), **(5.2)** R_1=H, R_2=3-Cl (67%), **(5.3)** R_1=H, R_2=4-Cl (66%), **(5.4)** R_1=H, R_2=3-Br (80%), **(5.5)** R_1=H, R_2=4-Br (72%), **(5.6)** R_1=H, R_2=*o*-van (71%), **(5.7)** R_1=3-Cl, R_2=H (68%), **(5.8)** R_1=3-Cl, R_2=3-Cl (78%), **(5.9)** R_1=3-Cl, R_2=4-Cl (79%), **(5.10)** R_1=3-Br, R_2=3-Br (80%), **(5.11)** R_1=3-Br, R_2=4-Br (69%), **(5.12)** R_1=4-Br, R_2=3-Br (74%), **(5.13)** R_1=4-Br, R_2=4-Br (70%), **(5.14)** R_1=4-Br, R_2=*o*-van (36%).

Схема 4.

На основании совокупности полученных данных, включая результаты анализа двумерных ЯМР спектров NOESY и HMBC, можно провести аналогичные рассуждения в отношении стереохимического строения соединения **5.8**, как для соединения **4.7**.

Анализ двумерных спектров NOESY показал, что наблюдаемые кросс-пики соответствуют тем же протонам, что и в спектре соединения **4.7.** В частности, аксиальный протон H^{10} демонстрирует корреляцию с протонами H^{14} и H^{18} *мета*-хлорбензольного фрагмента при атоме углерода C^9 в спектре 2D NOESY (Рисунок 7 а,б). Кроме того, в спектре не наблюдаются корреляции между протонами H^{28} и H^{22} и метильными H^{19} и метиленовыми H^{10} протонами, что свидетельствует о значительном удалении указанных протонов друг от друга в пространстве.



а б

Рисунок 7. а) Спектр NOESY соединения **5.8** ($CDCl_3$, 303K, tm = 500 мс). Красными кружками обозначены кросс-пики аксиального протона H^{10}, которые демонстрируют корреляцию с протонами H^{14} и H^{18} *мета*-хлорбензольного фрагмента у атома углерода $C^{9;}$ б) Основные корреляции протонов, наблюдаемые в спектре NOESY соединения **5.8**

Учитывая сходство спектральных характеристик и наличие схожих корреляций между протонами, можно заключить, что пространственное расположение заместителей в молекулах **5.8** и **4.7** одинаково. Следовательно, конфигурации хиральных центров C^{12} и C^{9} в соединении **5.8** можно определить как *S*.

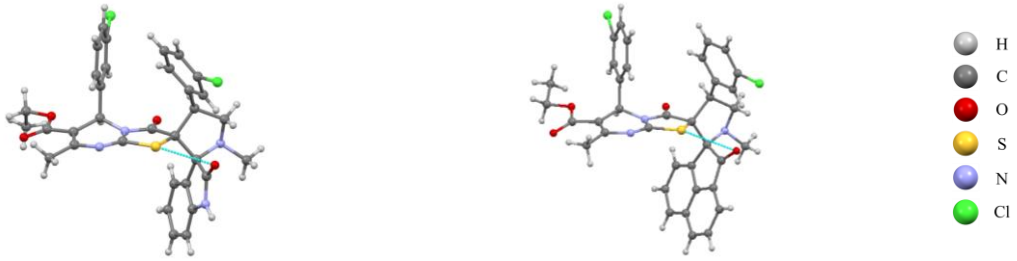
Данное заключение основано на предположении о сохранении стереохимического контроля реакции циклоприсоединения при использовании аценафтохинона в качестве 1,2-дикетона для создания диполя, что приводит к образованию продуктов с идентичной стереохимией.)

Синтезировано 31 новое производное, структуры всех соединений были подтверждены ^{1}H, ^{13}C-ЯМР-спектроскопией, ESI-масс-спектрометрией, данными РСА установлена стереоселективность реакций с образованием *анти*-*эндо*-изомеров.

Супрамолекулярная организация спиропирролидиновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в кристаллической фазе

Анализ кристаллографических данных спиропирролидиновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **4.1, 4.5, 4.7, 4.13, 4.16, 4.17, 5.4, 5.5, 5.8, 5.11** показывает, что все полученные вещества кристаллизуются в виде рацемических смесей двух энантиомеров. Это свидетельствует о наличии равных количеств обеих оптических форм, что является важным аспектом при исследовании их структурных свойств и потенциала использования. В ходе исследования были определены конфигурации хиральных центров в данных соединениях. В частности, установлены следующие конфигурации: 2-*S*, 5-*R*, 9-*S*, 12-*S* для одного из энантиомеров, а также 2-*R*, 5-*S*, 9-*R*, 12-*S* для другого.

Особого внимания заслуживает установленный факт наличия внутримолекулярной халькогенной связи S···O, стабильно фиксируемой во всех исследованных кристаллических образцах (примеры приведены на Рисунке 8).



а б

Рисунок 8. Халькогенная связь S···O в соединениях а) **4.7**, б) **5.8.** Халькогенная связь обозначена голубой пунктирной линией.

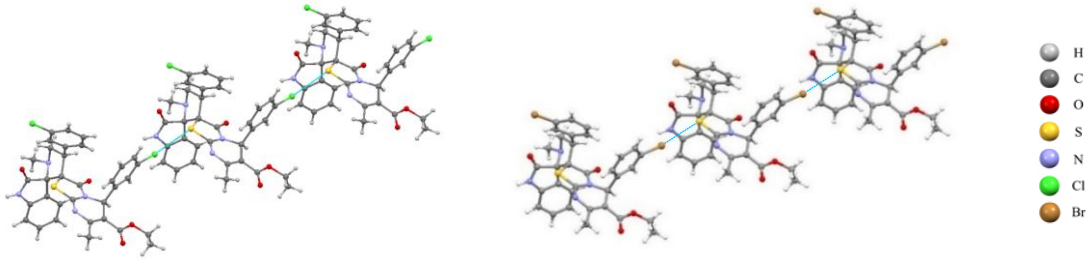
Данное наблюдение свидетельствует о существенной стабилизирующей роли внутримолекулярного взаимодействия между атомами серы и кислорода в формировании и поддержании конформационной структуры изучаемых молекул.

Внутримолекулярные халькогенные взаимодействия, по всей видимости, играют значимую роль в стабилизации конформации синтезированных соединений. В частности, можно предположить, что стабилизация переходного состояния посредством внутримолекулярной координации халькогенов является определяющим фактором в селективном образовании *эндо*-изомера продукта. Длины связей и соответствующие отклонения от суммы ван-дер-ваальсовых радиусов представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Длины связей и величины Ван-дер-Ваальсовых отклонений соединений **4.1, 4.5, 4.7, 4.13, 4.16, 4.17, 5.4, 5.5, 5.8, 5.11.**

Номер соединения	Длина связи S…O, Å	Величина Ван-дер-Ваальсовых отклонений
4.1	2.992	-0.328
4.5	2.950	-0.370
4.7	2.945	-0.375
4.13	2.960	-0.360
4.16	3.144	-0.176
4.17	3.021	-0.299
5.4	3.071	-0.249
5.5	3.045	-0.275
5.8	3.073	-0.247
5.11	3.003	-0.317

Введение атома галогена в третье положение ароматического заместителя при атомах углерода C^2 и C^5 тиазолопиримидинового остова приводит к возникновению иного типа межмолекулярного взаимодействия – галоген-халькогенной связи (Рисунок 9) для спиросочлененных молекул **4.7** и **4.13** Важно отметить, что формирование данного взаимодействия наблюдается исключительно между энантиомерами с одинаковой конфигурацией (*R*,*R*- и *S*,*S*-изомеры), входящими в состав водородно-связанных рацемических пар.



а б

Рисунок 9. Гомохиральные цепочки соединений **4.7** (а) и **4.13** (б), связанные X…O связью по данным РСА. Галоген-халькогенная связь обозначена голубой пунктирной линией.

Особого внимания заслуживают производные **4.1, 4.7** и **4.13**, характеризующиеся ромбоэдрической кристаллической структурой, принадлежащей к пространственной группе *R*3*c*. Анализ кристаллической упаковки данных соединений выявил наличие пор, размер которых варьируется в зависимости от природы заместителей. В незамещенном производном **4.1** размер пор достигает примерно 7 Å (Рисунок 10а), тогда как в *мета*-замещенных ароматических кольцах во 2-м и 5-м положениях тиазолопиримидинов **4.7** и **4.13**, размер пор уменьшается до 4 Å (Рисунок 10б).

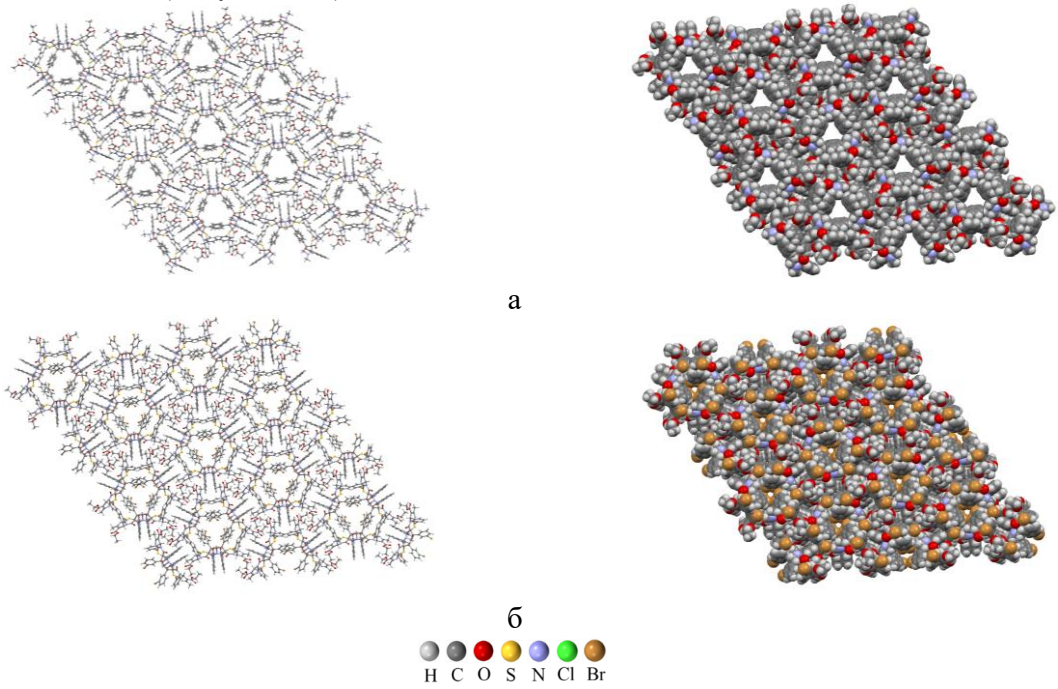
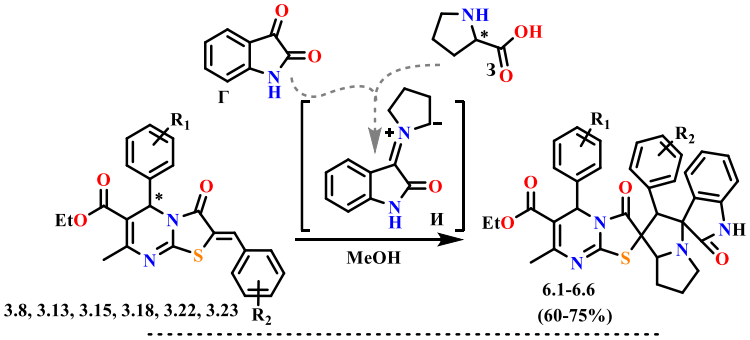


Рисунок 10. Кристаллическая упаковка соединений а) **4.1** б) **4.13.**

Примечательным является тот факт, что в галогенсодержащих производных **4.7** и **4.13** атомы галогенов ориентированы внутрь полостей, формирующихся в кристаллической структуре. Такое расположение атомов галогенов создает дополнительные центры для межмолекулярных взаимодействий внутри каналов, что потенциально может способствовать связыванию молекул-гостей.

Синтез спирипирролизидиновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина

С целью оценки применимости предложенного подхода к синтезу диспиротиазолопиримидинов, расширения спектра используемых диполей и введения дополнительного стереоцентра, в качестве аминокислотного компонента был использован *L*-пролин **З** вместо *N*-метилглицина **Д**. Такой выбор позволяет исследовать влияние стереохимии реагентов на стереоселективность реакции и свойства образующихся продуктов.



(6.1) R_1=3-Cl, R_2=3-Cl (66%), **(6.2)** R_1=4-Cl, R_2=4-Br (75%), **(6.3)** R_1=3-Br, R_2=H (60%), **(6.4)** R_1=3-Br, R_2=3-Br (71%), **(6.5)** R_1=4-Br, R_2=3-Br (62%), **(6.6)** R_1=4-Br, R_2=4-Br (61%)

Схема 5.

Данная реакция потребовала оптимизации условий проведения, поскольку при использовании условий, идентичных применявшимся в предшествующей серии реакций, образование целевого продукта фиксировалось лишь в незначительных, следовых количествах. Исходя из результатов экспериментов, установлено, что для достижения более полной конверсии исходного тиазолопиримидина **3.8, 3.13, 3.15, 3.18, 3.22** и **3.23** необходимо использовать трехкратный избыток аминокислоты и дикетопроизводного.

Данные РСА соединения **6.1** позволили однозначно определить стереохимический результат реакции в кристаллической фазе, демонстрируя образование стерически затрудненного аддукта с 1,3-расположением спироузлов (Рисунок 11).

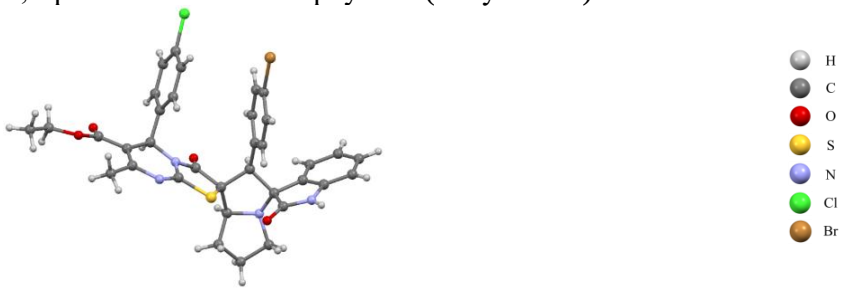
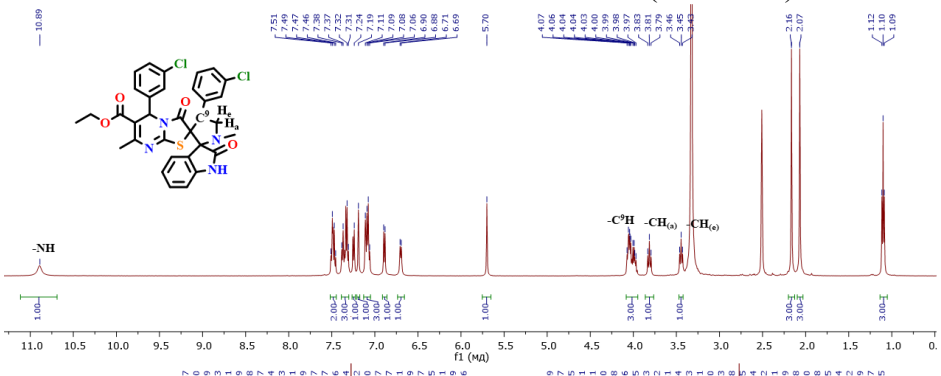


Рисунок 11. Кристаллическая структура соединения **6.1**

Структурные особенности полученных *бис*-спиропирролизидинооксиндолов **6.1–6.6** были подтверждены методами ^{1}H ЯМР-спектроскопии (Рисунок 12). Характерным признаком структуры соединения **6.2** является наличие в спектре сигнала метинового протона пирролизидинового цикла (C^{30}H) при 4.55 м.д., а также синглета метинового протона при атоме углерода C^9 в области 4.51 м.д. Совокупность этих сигналов и их химические сдвиги однозначно свидетельствуют о невицинальном расположении спироузлов в молекулах аддуктов. Данный тип сочленения отличается от классической архитектуры ряда спиропирролидиновых производных (например, соединения **4.7**), где спироузлы расположены у соседних атомов углерода. Дополнительным подтверждением структурных изменений служит значительный сдвиг сигнала протона NH-группы в область более сильных полей (7.57 м.д.) относительно аналогичного значения для соединения **4.7** (10.89 м.д.).

а



б

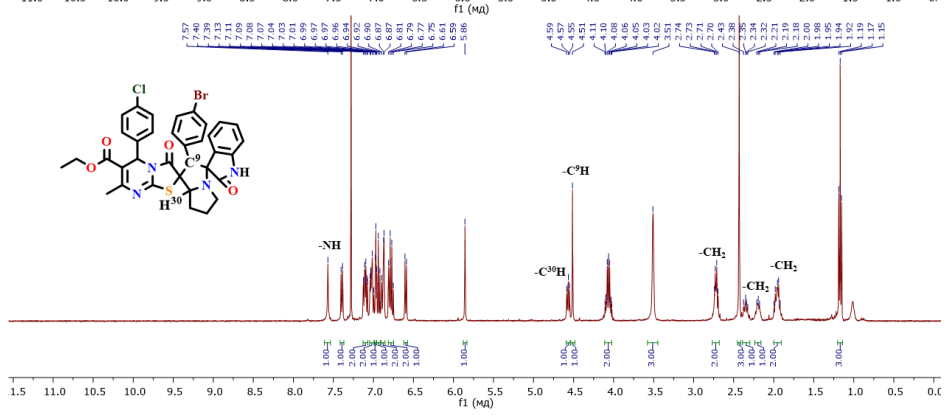
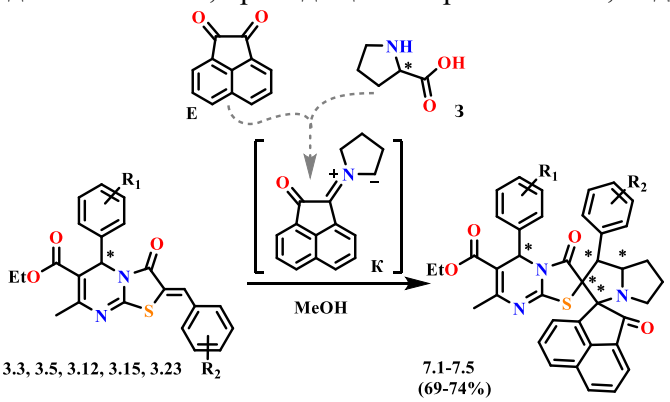


Рисунок 12. ^{1}H ЯМР-спектры соединений а) **4.7** и б) **6.1** (500 МГц, $CDCl_3$, 25C)

В отличие от предыдущей реакции (Схема 5), реакция с аценафтохиноном **E**, проведенная в условиях, аналогичных используемым для синтеза соединений **6.1-6.6**, привела к образованию продуктов **7.1-7.5**, характеризующихся 1,2-расположением спироузлов (Схема 6). Этот результат подчеркивает зависимость региоселективности реакции от природы используемого диполя, в данном случае – (*Z*)-1-(2-оксоаценафтилен-1(2*H*)-илиден)пирролидинилида. Различие в региохимии присоединения может быть обусловлено как электронными, так и стерическими факторами, специфичными для данного диполя, которые стабилизируют переходное состояние, приводящее к образованию 1,2-аддукта.



(7.1) R_1=H, R_2=4-Cl (70%), **(7.2)** R_1=H, R_2=4-Br (74%), **(7.3)** R_1=4-Cl, R_2=4-Cl (71%), **(7.4)** R_1=3-Br, R_2=H (69%), **(7.5)** R_1=4-Br, R_2=4-Br (73%)

Схема 6.

В спектре ЯМР ^{1}H соединения **7.1** (Рисунок 13) сигналы метиленовых протонов пирролизидинового гетероцикла также регистрируются в области сильных полей (1.55-3.82 м.д.). В случае аценафтохиноновых производных, сигналы обоих метиновых протонов демонстрируют большее различие в химических сдвигах по сравнению с предыдущим случаем (Рисунок 13), проявляясь в диапазоне 4.20-4.86 м.д, что соотносится с сигналами протонов в ЯМР спектрах спиропирролидиновых производных. Полученные данные позволяют сделать заключение о 1,2-расположении спиро-узлов в молекуле.

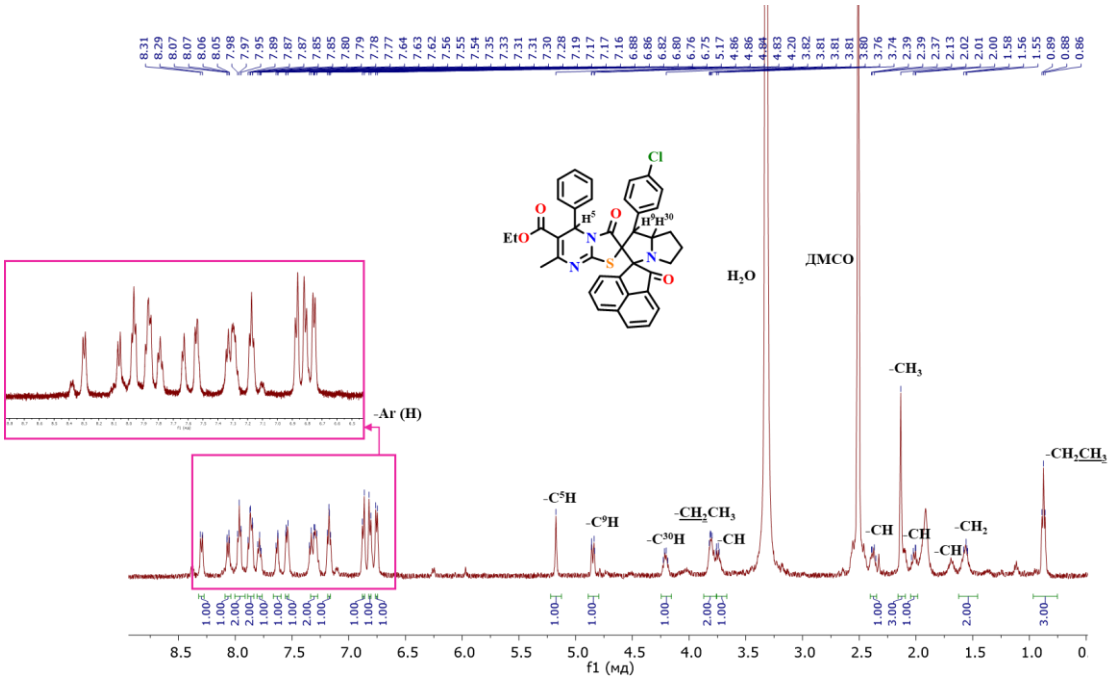
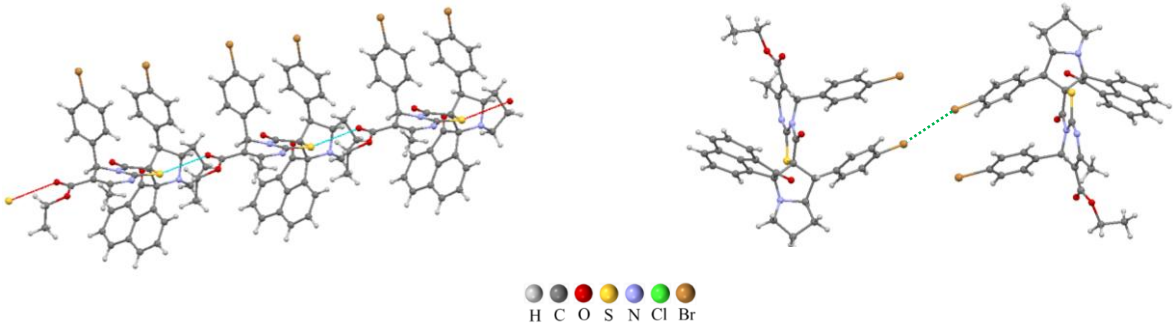


Рисунок 13. ^{1}H ЯМР-спектр соединения **7.1** (500МГц, ДМСО-d_6, 25 °C)

Строение всех синтезированных соединений было подтверждено комплексом физико-химических методов анализа, а именно ^{1}H, ^{13}C и двумерной ЯМР-спектроспией, ESI масс-спектрометрией и РСА.

Супрамолекулярная организация спиропирролизидиновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в кристаллической фазе

Анализ структуры соединения **7.5**, содержащего аценафтохиноновый фрагмент, показал, что в его кристаллической структуре образуется межмолекулярная халькогенная связь (dS…O = 3.304 Å) между атомом серы одного фрагмента и карбонильным атомом кислорода сложноэфирной группы соседней молекулы. Важно отметить, что данное взаимодействие наблюдается между энантиомерами с идентичной конфигурацией. Молекулы, связанные халькоген-кислородной связью, дополнительно стабилизированы межмолекулярной галогенной связью (dBr…Br = 3.649 Å), образующейся между атомами брома, присутствующими в структуре (Рисунок 14).

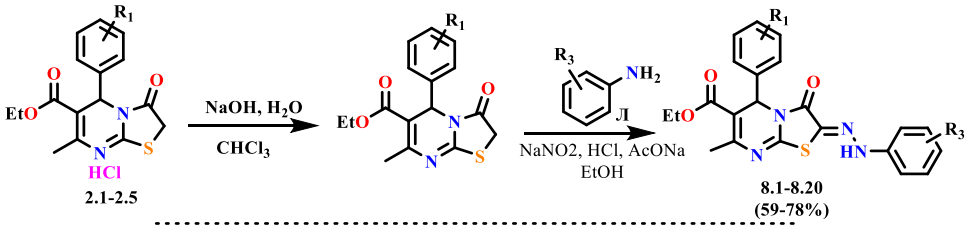


а б

Рисунок 14. а) Гомохиральные цепочки и б) галоген-связанные димеры соединения **7.5** в кристалле. Халькогенная связь обозначена голубой пунктирной линией, галогенная – зеленой.

Синтез 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина

Синтез 2-арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **8.1-8.20** осуществлялся реакцией азосочетания тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **2.1-2.5** с солями диазония. Процедура синтеза заключалась в медленном, добавлении по каплям сгенерированных *in situ* из соответствующих ароматических аминов **Ⅰ** солей диазония к раствору тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **2.1-2.5** в этаноле, содержащем ацетат натрия, при температуре, поддерживаемой в диапазоне 0-5 °C (Схема 7).



(8.1) R_1=H, R_2=H (59%); **(8.2)** R_1=H, R_2=4-Cl (60%); **(8.3)** R_1=H, R_2=4-Br (59%); **(8.4)** R_1=H, R_2=4-I (78%); **(8.5)** R_1=H, R_2=4-COOH (70%); **(8.6)** R_1=3-Cl, R_2=H (66%); **(8.7)** R_1=3-Cl, R_2=3-COOH (70%); **(8.8)** R_1=3-Cl, R_2=4-COOH (68%); **(8.9)** R_1=4-Cl, R_2=H (76%); **(8.10)** R_1=4-Cl, R_2=4-Cl (60%); **(8.11)** R_1=4-Cl, R_2=4-Br (65%); **(8.12)** R_1=4-Cl, R_2=4-COOH (68%); **(8.13)** R_1=3-Br, R_2=H (59%); **(8.14)** R_1=3-Br, R_2=4-Br (65%); **(8.15)** R_1=3-Br, R_2=3-COOH (64%); **(8.16)** R_1=3-Br, R_2=4-COOH (68%); **(8.17)** R_1=4-Br, R_2=H (65%); **(8.18)** R_1=4-Br, R_2=4-Br (62%); **(8.19)** R_1=4-Br, R_2=4-COOH (68%); **(8.20)** R_1=4-Br, R_2=4-NO_2 (65%)

Схема 7.

В спектрах всех синтезированных производных **8.1-8.20** наблюдается характерный синглетный сигнал протона в области слабых полей (9.05-11.46 м.д.) (Рисунок 15). Данный сигнал однозначно соответствует протону NH-гидразонной формы. Отсутствие сигнала, характерного для протона CH-азо-формы, свидетельствует о том, что в исследуемых условиях реализуется только один таутомер – гидразон.

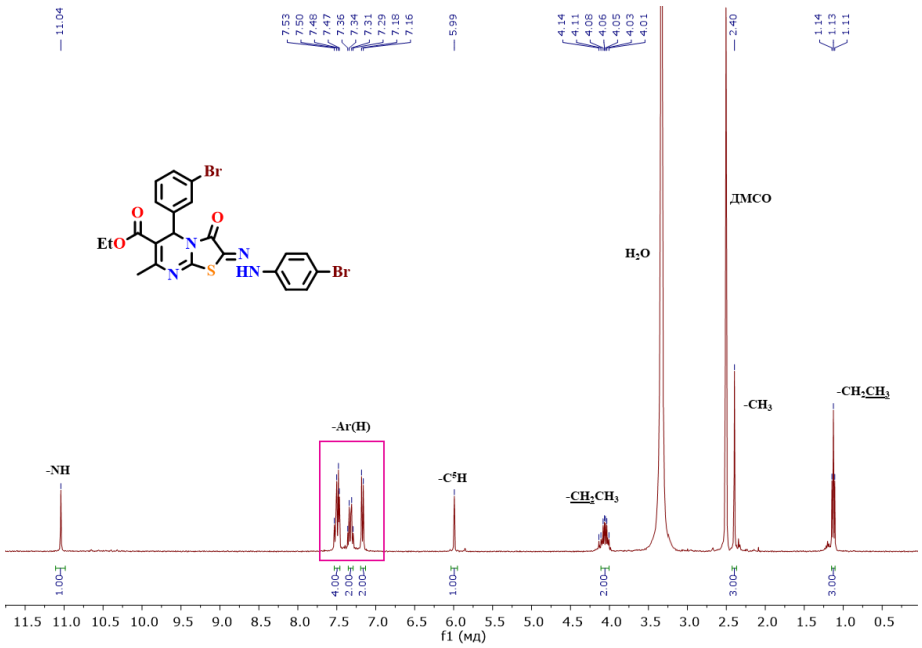
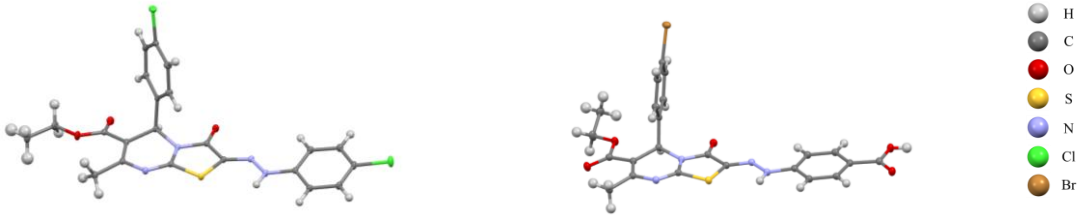


Рисунок 15. ^{1}H ЯМР-спектр соединения **8.14** (500 МГц, ДМСО-d_6, 25 °С).

Вследствие присутствия двойной связи C=N в структуре 2-арилгидразоновых производных, потенциально возможным является образование двух конфигурационных изомеров, а именно *E*- и *Z*-изомеров. Результаты РСА показали, что 2-арилгидразоновые производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в кристаллической фазе существуют в виде единственного геометрического изомера относительно двойной связи C=N, а именно в виде *Z*-изомера (Рисунок 16).



а б

Рисунок 16. Геометрия соединений а) **8.10** и б) **8.19** в кристаллической фазе.

Таким образом, методами ^{1}H ЯМР-спектроскопии и РСА было установлено, что все синтезированные соединения существуют исключительно в гидразо-форме в виде *Z*-изомеров.

Супрамолекулярная организация гидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в кристаллической фазе

Исследование супрамолекулярной организации 2-арилгидразоновых производных выявило, что ключевую роль в формировании кристаллической упаковки играют галогенные связи. Можно выделить два основных синтона, участвующих в образовании галогенных связей: 1) Hal···O и 2) Hal···Hal.

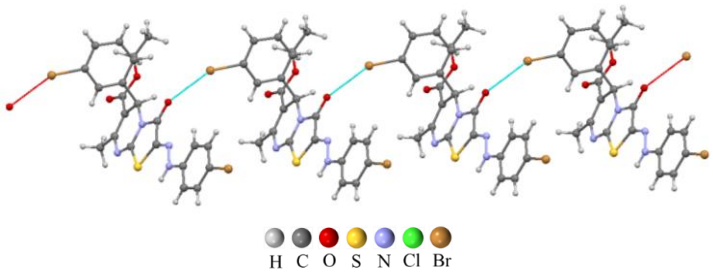


Рисунок 17. Гомохиральные цепочки соединения **8.14**, образованные галогенной связью Br···O. Галогенная связь обозначена голубой пунктирной линией.

В первом рассмотренном случае (Рисунок 17) наблюдается формирование гомохиральных цепочек, стабилизированных посредством галогенных связей Br···O (dBr…O = 3.012 Å).

Для соединения **8.10** содержащего два *мета*-хлорфенильных фрагмента, был получен сольват с диметилсульфоксидом. В кристаллической структуре сольвата наблюдается образование димера, стабилизированного посредством галогенной связи Cl···Cl (dCl…O = 3.006 Å), образующейся между атомами хлора обоих фенильных фрагментов (Рисунок 18).

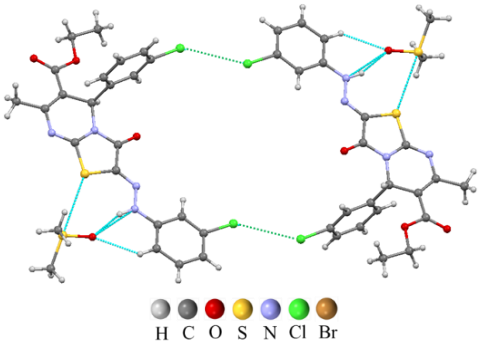
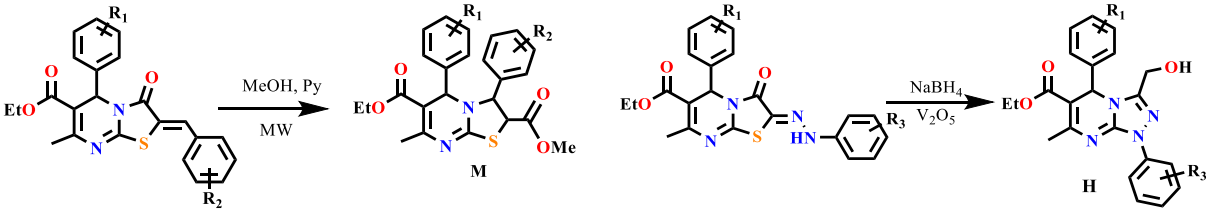


Рисунок 18. Галогенносвязанные димеры соединения **8.10.** Галогенная связь обозначена зеленой пунктирной линией.

Перегруппировка 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в условиях микроволновой активации

В ходе предыдущих исследований, проведенных нашей научной группой, были обнаружены два новых типа перегруппировок в тиазолопиримидиновом ряду. Во-первых, было установлено, что под воздействием микроволнового излучения 2-арилметилиденовые производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина в присутствии пиридина и метанола претерпевают перегруппировку (Схема 8а) с образованием замещенного гетероцикла **M**. Во-вторых, было обнаружено, что при воздействии на 2-арилгидразоновые производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина восстановительной системой, состоящей из боргидрида натрия и оксида ванадия(V) в этаноле, происходит неожиданное образование производных триазоло[4,3-*a*]пиримидина **H** (Схема 8б)



а б

Схема 8.

Поэтому, учитывая способность тиазоло[3,2-*a*]пиримидинового остова к перегруппировкам под воздействием микроволнового излучения, была исследована реакция арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **8** в аналогичных условиях микроволнового облучения в присутствии метанола и пиридина. В результате данной реакции был получен продукт перегруппировки, сопровождающейся десульфуризацией и образованием триазоло[4,3-*a*]пиримидина **9**, а также небольшого количества (около 10%) продукта распада **10**. Данный результат свидетельствует о высокой реакционной способности арилгидразоновых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и образовании продуктов перегруппировок под воздействием микроволнового излучения. (Схема 9).

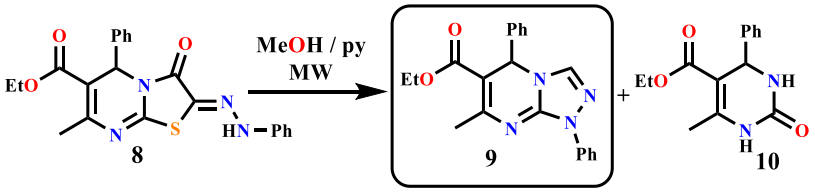
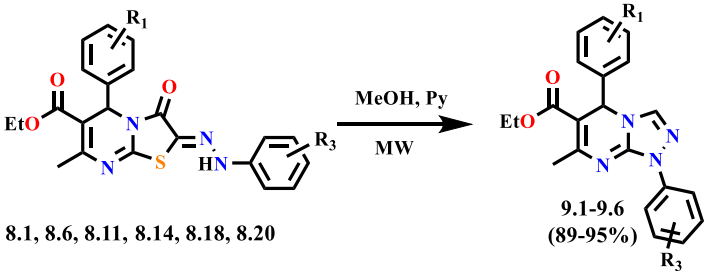


Схема 9.

С целью увеличения выхода целевого продукта была проведена оптимизация условий проведения реакции, оказалось, что наилучшие условия образования триазоло[4,3-*a*]пиримидинов включают использование смеси растворителей метанол/пиридин в соотношении 1:10 и проведение синтеза в течение 2 часов.

В результате был синтезирован ряд производных триазоло[4,3-*a*]пиримидина, различающихся заместителями при втором и пятом атомах углерода (Схема 10). Полученные соединения представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ и объектов для дальнейших исследований в области гетероциклической химии.



(9.1) R_1=R_2=H (90%), **(9.2)** R_1=3-Cl, R_2=H, (91%) **(9.3)** R_1=4-Cl, R_2=4-Cl (93%), **(9.4)** R_1=3-Br, R_2=4-Br (89%), **(9.5)** R_1=4-Br, R_2=4-Br (93%), **(9.6)** R_1=4-Br, R_2=4-NO_2 (95%)

Схема 10.

Предполагаемый механизм данной перегруппировки включает несколько последовательных стадий и представлен на Схеме 11. На начальном этапе происходит нуклеофильная атака пиридина по карбонильному атому углерода тиазолидинового цикла, что приводит к его раскрытию и образованию цвиттер-иона **А**. Последующая внутримолекулярная нуклеофильная атака неподеленной электронной парой атома азота по иминному фрагменту пиримидинового цикла ведет к формированию спиропроизводного **Б**. Далее следует раскрытие тиадиазольного цикла с образованием интермедиата **В**, который подвергается циклизации, давая триазоло[4,3-*a*]пиримидиновую структуру **Г**. Заключительная стадия - элиминирование метоксикарбонилпиридиниевой соли - приводит к целевому триазоло[4,3-*a*]пиримидину **9**.

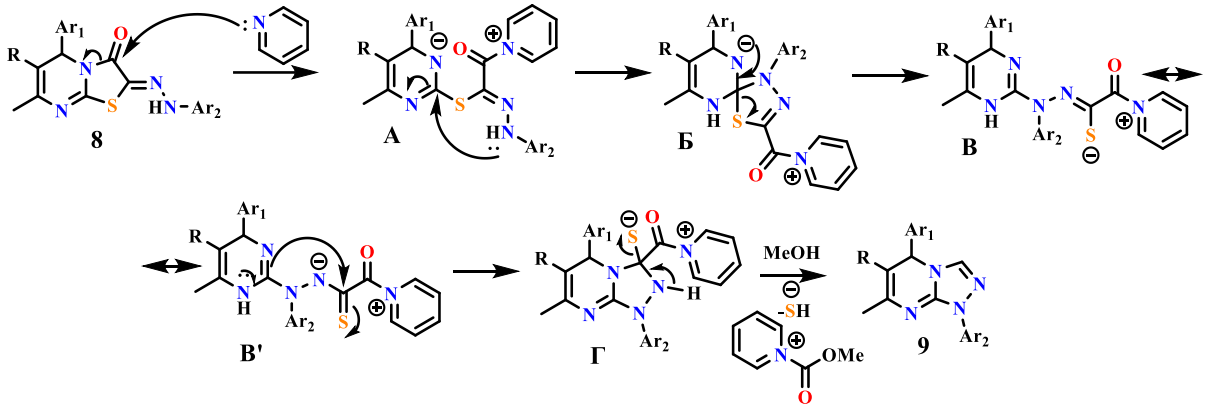


Схема 11.

В спектре ЯМР ^{1}H соединения **9.4** (Рисунок 19) наблюдается появление характерного сигнала метинового протона триазольного фрагмента в области 8.50 м.д. Одновременно с этим происходит исчезновение сигнала протона NH. Совокупность этих спектральных признаков и данных других методов (масс-спектрометрия, РСА) подтверждает образование целевого производного триазоло[4,3-*a*]пиримидина.

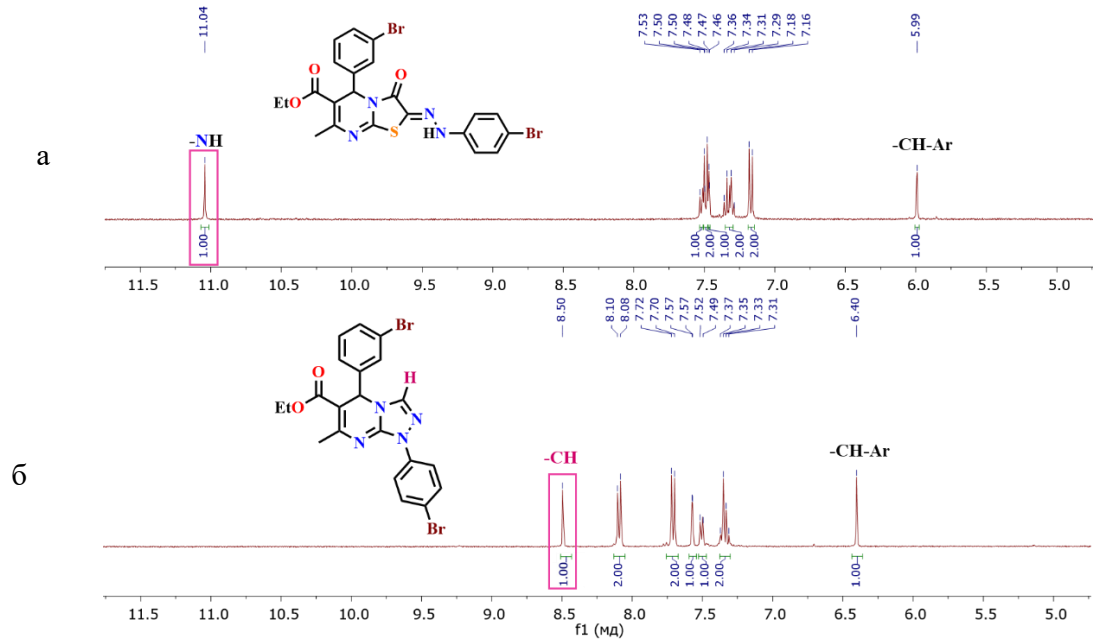
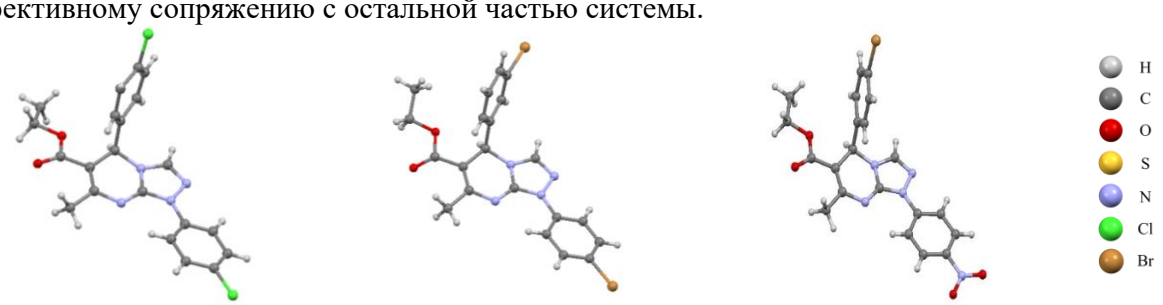


Рисунок 19. Фрагмент спектра ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) соединения а) **8.14**; б) **9.4**

Дополнительно строение соединений **9.3, 9.4** и **9.6** подтверждено методом РСА (Рисунок 20). Согласно полученным данным видно, что триазольный фрагмент сохраняет ожидаемо плоское строение. Такая планарность триазольного кольца способствует эффективному сопряжению с остальной частью системы.



а б в

Рисунок 20. Геометрия соединений а) **9.3**, б) **9.4** и в) **9.6** в кристаллической фазе.

В настоящей диссертационной работе впервые продемонстрирована новая перегруппировка в тиазолопиримидиновом ряду, заключающаяся в превращении 2-арилгидразоновых производных [1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-она в 1-арил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины под действием метанола в присутствии пиридина в условиях микроволновой активации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Синтезированы новые 2-арилметилиденовые производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина (17 соединений), содержащие галогенарильные заместители во втором и пятом положениях тиазолопиримидинового каркаса, и 13 новых 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с галогенарильными заместителями во втором и пятом положениях тиазолопиримидинового каркаса, строение которых было доказано с использованием комплекса современных физико-химических методов (ЯМР, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ).
2. Разработан эффективный однореакторный метод диастереоселективного синтеза 31 полигетероциклических диспиросочленённых новых, характеризующихся наличием четырех хиральных центров, соединений реакциями [3+2]-циклоприсоединения 2-арилметилиденов тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с азометинилидами, генерируемыми *in situ* из аценафтенехинона, изатина и саркозина.

3. Установлено, что реакции [3+2]-циклоприсоединения протекают по механизму *анти-эндо*-присоединения азометинилида к диполярофилу, обеспечивая высокую диастереоселективность и образование рацемических смесей, состоящих из двух энантиомеров, имеющих абсолютные конфигурации: 2-*S*, 5-*R*, 9-*S*, 12-*S* и 2-*R*, 5-*S*, 9-*R*, 12-*R*;
4. Разработан метод синтеза полигетероциклических диспиросочленённых соединений реакцией [3+2]-циклоприсоединения, синтезировано 11 новых тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов со спиропирролизидиноксиндоловыми или спиропирролизидинаценафтенхиноновыми фрагментами, характеризующихся наличием пяти хиральных центров. Показано, что в отличие от реакций с саркозином, приводящих к образованию продуктов с *1,2*-расположением спироузлов, при использовании *L*-пролина реакция протекает с образованием стерически затрудненных молекул, характеризующихся *1,3*-расположением спироузлов.
5. Установлено, что синтезированные диспиросочленённые тиазоло[3,2-*a*]пиримидины со спиропирролидиноксиндоловыми или спиропирролидинаценафтенхиноновыми фрагментами в кристаллической фазе имеют внутримолекулярную халькогенную связь S…O, что свидетельствует о ее существенной роли в стабилизации конформационной структуры молекул;
6. Впервые обнаружена перегруппировка 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-онов в дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины в условиях микроволновой активации в метаноле в присутствии пиридина. С высокими выходами (89-95%) синтезировано 6 новых соединений, структура которых подтверждена комплексом физико-химических методов.
7. На примере 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина продемонстрирована возможность изменения кристаллической упаковки при различном расположении атома галогена в арильных фрагментах, а именно: образование гетерохиральных центросимметричных димеров и гомохиральных цепочек 1,3-дигалогенарил производными за счет π-стекинга; образование гетерохиральных димеров ди-*пара*- галогенарил производными за счет связей Hal…O, а также линейных гомохиральных цепей м*ета*-галогенарил производными в пятом положении тиазоло[3,2-*a*]пиримидина за счет связей Br…N.

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты служат фундаментальной основой **для дальнейшей разработки перспективных синтетических платформ, направленных на создание новых подходов к синтезу ранее труднодоступных гетероциклических структур**. Продемонстрированный высокий синтетический потенциал 2-замещенных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов позволяет получать новые гетероциклические соединения, обладающие потенциально полезными свойствами, что имеет важное значение для развития современной органической химии и направленного дизайна биологически активных молекул.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Статьи:

1. Agarkov, A.S. (2-Hydroxy-3-Methoxybenzylidene)thiazolo[3,2-a]pyrimidines: Synthesis, Self-Assembly in the Crystalline Phase and Cytotoxic Activity / A.S. Agarkov, **A.A. Nefedova**, E.R. Gabitova, D.O. Mingazhetdinova, A.S. Ovsyannikov, D.R. Islamov, S.K. Amerhanova, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, I.A. Litvinov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – V. 24. – № 3. – P. 2084.
2. Furer, V.L. A computational and spectral analysis of 2-arylhydrazone thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives containing p-carboxyphenyl fragment / V.L. Furer, A.S. Agarkov, A.E. Vandyukov, E.R. Gabitova, **A.A. Nefedova**, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // Struct. Chem. – 2025. – V. 36. – №2. – P. 621-636.
3. Mingazhetdinova, D.O. Supramolecular interplay: how non-covalent bonds affect the crystal packing of 2-arylmethylidenethiazolo[3,2-a]pyrimidines / D.O. Mingazhetdinova, **A.A. Nefedova**, A.A. Kozhikhov, A.S. Agarkov, I.A. Litvinov, L.V. Frantsuzova, D.R. Islamov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // CrystEngComm. – 2025. – Т. 27. – №. 42. – С. 6884-6893.
4. Agarkov, A.S. Structure-forming non-covalent bonding of new 2-(4-carboxyphenylhydrazinylidene)[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidines in the crystalline phase / A.S. Agarkov, D.O. Mingazhetdinova, **A.A. Nefedova**, E.R. Gabitova, A.S. Ovsyannikov, I.A. Litvinov, D.R. Islamov,

P.V. Dorovatovskii, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // Russ. Chem. Bull. – 2024. – V. 73. – № 8. – P. 2350-2369.

5. Agarkov, A. Synthesis and Crystal Structure of Ethyl 5-(4-Bromophenyl)-7-methyl-3-oxo-2,3-dihidro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate / A. Agarkov, **A. Nefedova**, A. Ovsyannikov, I. Litvinov, S. Solovieva, I. Antipin // MolBank. – 2023. – V. 2023. – №1. – P. M1581.

Тезисы:

1. **Нефедова А.А.,** Синтез и модификация триазолопиримидиновых производных на тиакаликсареновой платформе / **Нефедова А.А.,** Агарков А.С., Габитова Э.Р., Овсянников А.С., Соловьева С.Е., Антипин И.С. // III Школа-конференция «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) (Казань, Россия, 25-28 октября) – 2021 – С. 119

2. **Нефедова А.А**., Синтез, характеризация и изучение кристаллической структуры производных триазоло[4,3-a]пиримидина с элекноакцепторными заместителями / **Нефедова А.А**., Агарков А.С., Габитова Э.Р., Исламов Д.Р., Овсянников А.С., Соловьева С.Е., Антипин И.С. // IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, Россия, 11-12 ноября). – 2021. – С. 209.

3. **Нефедова А.А**., Синтез, структура и биологические свойства 2-арилгидразонов и 2-арилметилидентиазоло[3,2-a]пиримидинов / **Нефедова А.А.,** Агарков А.С., Габитова Э.Р., Литвинов И.А., Овсянников А.С., Соловьева С.Е., Антипин И.С. // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (Москва, Россия, 11 - 22 апреля) – 2022 – С. 558

4. **Нефедова А.А.** Конденсация 2-арилметилидентиазоло[3,2-a]пиримидинов с азометинилидами и супрамолекулярная организация полученных диспиропроизводных / **Нефедова А.А.,** Третьякова Д.А., Мингажетдинова Д.О., Агарков А.С., Овсянников А.С., Литвинов И.А., Соловьева С.Е., Антипин И.С. // Сборник тезисов X Международный симпозиум “Дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур” посвященный 90 – летнему юбилею академика РАН Александра Ивановича Коновалова – Казань, 2024 г. – С. 86. *–Диплом за лучший доклад в секции молодежных докладов*

5. Третьякова Д.А.**,** Диспиротиазоло[3,2-a]пиримидины: синтез и супрамолекулярная самосборка в кристаллической фазе / Третьякова Д.А., Агарков А.С., **Нефедова А.А.,** Мингажетдинова Д.О., Овсянников А.С., Литвинов И.А., Соловьева С.Е., Антипин И.С. // Сборник тезисов X Международный симпозиум “Дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур” посвященный 90 – летнему юбилею академика РАН Александра Ивановича Коновалова – Казань, 2024 г. – С. 122.

6. **Нефедова А.А.,** Новые диспиропроизводные тиазоло[3,2-a]пиримидинов: синтез и супрамолекулярная самоорганизация в кристаллической фазе / **Нефедова А.А.,** Третьякова Д.А., Мингажетдинова Д.О., Агарков А.С., Овсянников А.С., Литвинов И.А., Соловьева С.Е., Антипин И.С. // Сборник тезисов VI всероссийская конференция по органической химии. – Москва, 23-27 сентября, 2024 г. – С. 83.

7. **Нефедова А.А.,** Направленный синтез на основе 2-замещенных тиазоло[3,2-a]пиримидинов: метанолиз-индуцированная перегруппировка, диспироциклизация и структурные особенности продуктов реакции / **Нефедова А.А.,** Агарков А.С., Мингажетдинова Д.О., Французова Л.В., Литвинов И.А., Соловьева С.Е., Антипин И.С. // Сборник тезисов Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений KOST-2025, г. Владикавказ, Северная Осетия, с. 123.

8. **Нефедова А.А.,** Структурные особенности и реакционная способность 2-замещенных тиазоло[3,2-a]пиримидинов: направленный синтез диспироциклических производных и метанолиз-индуцированная перегруппировка / **Нефедова А.А.,** Агарков А.С., Мингажетдинова Д.О., Французова Л.В., Литвинов И.А., Соловьева С.Е., Антипин И.С. // Сборник тезисов Всероссийской научной конференции Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней, г. Владикавказ, Северная Осетия, 12-14 сентября 2025 года, с. 54.