

УДК 547.781+547.86

<https://doi.org/10.37827/ntsh.chem.2023.73.079>

Наталія СЛИВКА¹, Леся САЛІЄВА¹, Марія ЛІТВІНЧУК², Михайло ВОВК²

РЕАКЦІЯ [3+2]-ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ У СИНТЕЗІ НОВИХ (БЕНЗ)ІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]ТІАЗИНІЛ-1,6а- ДИГІДРОПІРОЛО[3,4-*d*][1,2,3]ТРИАЗОЛ-4,6(3*aH*,5*H*)-ДІОНІВ

¹*Волинський національний університет імені Лесі Українки,
проспект Волі 13, 43025 Луцьк, Україна
e-mail: slivka.natalia@ynu.edu.ua*

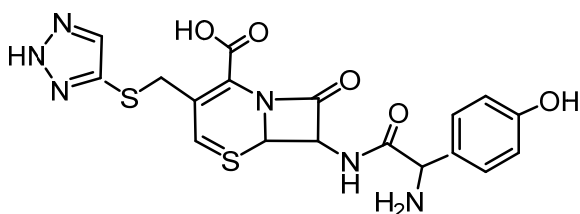
²*Інститут органічної хімії НАН України,
вул. Мурманська 5, 02660 Київ, Україна*

*Описано зручний метод синтезу фармакологічно перспективних гібридних систем, які поєднують у своїй структурі імідазотіазиновий і піролотриазольний скарфолди-1-{(бенз)імідазо[2,1-*b*]тіазиніл}-1,6а-дигідропіроло[3,4-*d*][1,2,3]тріазол-4,6(3*aH*,5*H*)-діонів **3a-e**. Як модельні субстрати для реалізації поставленої синтетичної цілі були використані азидо(бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазині) **1a-c**, які вводили у [3+2]-циклоприєднання із *N*-арилмалеїнімідами **2a-d**. Склад і будова одержаних продуктів надійно підтверджені комплексним фізико-хімічним аналізом, зокрема методами ЯМР ¹H та ¹³C спектроскопії, хроматомас-спектрометрії, а також результатами елементного аналізу.*

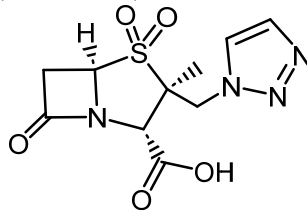
*Ключові слова: азидо(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазині; [3+2]-циклоприєднання; 1-{(бенз)імідазо[2,1-*b*]тіазиніл}-1,6а-дигідропіроло[3,4-*d*][1,2,3]тріазол-4,6(3*aH*,5*H*)-діони; *N*-арилмалеїніміди.*

Впродовж останніх десятиліть похідні триазолів стали вельми затребуваними молекулярними системами для синтетичних, біомедичних і матеріалознавчих досліджень [1, 2]. Зокрема, сполуки ряду 1,2,3-триазолу завдяки своїм унікальним хімічним та фізичним властивостям знайшли широке застосування в органічній, медичній і фармацевтичній хімії, агрохімії та хімії матеріалів [3]. Функціоналізовані 1,2,3-триазоли, побудовані на основі позиційних заміщень, мають широкий спектр біологічної дії, який охоплює протиракову [4], антибактеріальну [5], протималарійну [6], антивірусну [7], протизапальну [8], протитуберкульозну [9] та антимікробну [10] активність. Не менш важливим є те, що заміщені 1,2,3-триазоли виявились унікальними біортогональними зондами та мономерами для хімічної біології та полімерної хімії [11, 12]. Ці властивості та значно ширше міждисциплінарне використання функціоналізованого 1,2,3-триазольного каркасу зумовлюють зростаючу зацікавленість щодо їхнього синтезу та дизайну. Завдяки успіху кількох представників сім'ї триазолів, які виведені на фармацевтичний ринок [13], багато компаній і дослідницьких груп зосередили значну увагу на розробленні нових

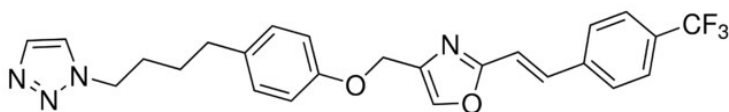
методів синтезу та скринінгу їхньої біологічної активності [14]. На рис. зображені деякі 1,2,3-триазоли, що широко використовують як препарати для лікування різних захворювань, зокрема ефективні протиракові препарати Cefatrizine [15], Mubritinib [16] та антибактеріальний засіб Тазобактам (Tazobactam).



Cefatrizine



Tazobactam



Mubritinib

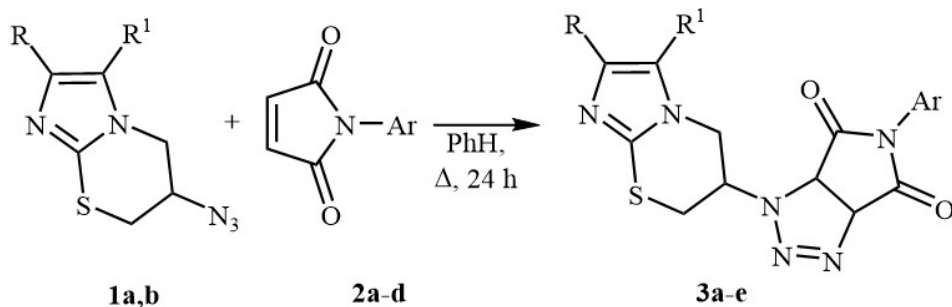
Лікарські препарати, які містять 1,2,3-триазольний цикл.

Medicines containing the 1,2,3-triazole cycle.

Узагальнення інформації, важливої для подальшого скерування напряму наукових досліджень, переконливо свідчить про можливість використання як об'єктів дослідження саме конденсованих 1,2,3-триазолів, які містять у своїй структурі імідазольний або бензімідазольний цикли. Враховуючи той факт, що на базі імідазо[2,1-*b*]тіазинового скарфолда створено потужні інгібітори β -артестину [17], мікобактерій з групи *Mycobacterium tuberculosis complex* (МІК 16 мкг/мл) [18], ефективні агенти для лікування хвороби Шагаса [19] та речовини, що виявляють значну антиексудативну активність [20], хімічне поєднання імідазо-тіазинового та піролотриазольного фрагментів, ймовірно, позитивно впливатиме на наявність різних біоактивностей у нових гібридних структурах. Запропонований підхід до конструювання таких систем ґрунтувався на використанні як базових субстратів азидо(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів **1a-c**, одержання яких нещодавно ми детально описали в [21]. [3+2]-Циклоприєднання азидів **1a-c** до *N*-арилмалеїнімідами **2a-d** під час кип'ятіння в бензені впродовж 24 год, тобто в умовах реакції Х'юзгена, приводить до гібридних структур **3a-e**, в яких імідазотіазиновий цикл зв'язаний із піролотриазольним ядром.

Формування дигідропіролотриазольного біциклу у сполуках **3a-e** надійно підтверджується комплексним фізико-хімічним аналізом, причому ЯМР ^1H та ^{13}C спектри синтезованих сполук характеризуються подвоєнням сигналів всіх протонів та атомів вуглецю, що є свідченням їх існування у вигляді діастереомерної суміші. Аналіз спектрів ЯМР ^1H свідчить про утворення суміші діастереомерів 2,3-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл-1,6а-дигідропіроло[3,4-*d*][1,2,3]триазол-4,6(3*aH*,5*H*)-

діонів у співвідношенні 1:1,1 (**3a**) та 1:1,4 (**3b**). У цьому випадку співвідношення діастереомерів їх бензоаналогів **3c-3e** визначити не вдалося, оскільки в їхніх ЯМР ^1H спектрах спостерігається накладання відповідних сигналів.



1 a $R = R^1 = \text{Ph}$, **b** $RR^1 = (\text{CH}=\text{CH})_2$

2 a $\text{Ar} = \text{Ph}$, **b** $\text{Ar} = p\text{-Tol}$, **c** $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, **d** $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$

3 a $R = R^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$, **b** $R = R^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$,

c $RR^1 = (\text{CH}=\text{CH})_2$, $\text{Ar} = \text{Ph}$, **d** $RR^1 = (\text{CH}=\text{CH})_2$, $\text{Ar} = p\text{-Tol}$,

e $RR^1 = (\text{CH}=\text{CH})_2$, $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$

Схема. Синтез 1-((бенз)імідазо[2,1-*b*]тіазиніл)-1,6а-дигідропіроло[3,4-*d*][1,2,3]тріазол-4,6(3*aH*,5*H*)-діонів **3a-e**.

Scheme. Synthesis 1-((benz)imidazo[2,1-*b*]thiazinyl)-1,6a-dihydropyrrolo[3,4-*d*][1,2,3]triazole-4,6(3*aH*,5*H*)-diones **3a-e**.

Спектри ЯМР ^1H для сполук **3a**, **3b** характеризуються дублетами протонів H^{6a} при 4,68 м.ч. та 4,87 м.ч. (**3a**) і 4,69 м.ч. та 4,87 м.ч. (**3b**), а протони H^{3a} піролотриазольного ядра цих сполук резонують мультиплетами в області 5,76–5,81 м.ч. Для діастереомерів **3c-3e** протони H^{3a} прописуються мультиплетом в області 5,77–5,86 м.ч., тоді як один сигнал протонів H^{6a} проявляється в складі мультиплету з групами тіазинового кільця при 4,79–4,91 м.ч., а інший – дублетом при 4,95 м.ч. (**3c**), 4,93 м.ч. (**3d**), 4,94 м.ч. (**3e**) [22].

Експериментальна хімічна частина

Спектри ^1H ЯМР записано на спектрометрі Varian VXR-400 (400 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі в розчині $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Спектри ^{13}C ЯМР одержано на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) у розчині $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хроматомас-спектри отримано на приладі Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4,6×15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням за атмосферного тиску. Елементний аналіз виконано на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначено на столику Кофлера і не відкореговано.

Загальна методика синтезу 1-((бенз)імідазо[2,1-*b*]тіазиніл)-1,6а-дигідропіроло[3,4-*d*][1,2,3]тріазол-4,6(3*aH*,5*H*)-діонів. До суспензії 0,6 ммоль азиду **1a,b** в 20 мл сухого бензену додавали 0,64 ммоль відповідного *N*-арилмалеїніміду. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 24 год, утворений осад відфільтрували, сушили та перекристалізували з суміші розчинників діоксан-гексан.

1-(2,3-Дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-5-феніл-1,6а-дигідропіроло[3,4-*d*][1,2,3]тріазол-4,6(3*aH*,5*H*)-діон (3а). Вихід: 53%, т.топл. 190–192 °С, Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3,59–3,81 м (4H, 2CH₂S), 4,18–4,22 м (2H, CH₂N), 4,27–4,32 м (1H, CH₂N), 4,356–4,41 м (1H, CH₂N), 4,60–4,65 м (2H, 2CH), 4,69 д (1H, ³*J* = 12,0, CH_{триазол}), 4,87 д (1H, ³*J* = 12,0, CH_{триазол}), 5,76–5,81 м (2H, 2CH_{триазол}), 7,10–7,13 м (2H, Ar), 7,17–7,26 м (8H, Ar), 7,33–7,41 м (13H, Ar), 7,45–7,51 (7H, Ar), Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ, м.ч.: 27,7, 29,2 (C⁷), 46,4, 46,5 (C⁵), 51,1, 53,0 (C⁶), 56,9, 59,6 (C^{3a}), 82,3, 83,4 (C^{6a}), 126,4, 126,7, 127,3, 128,6, 129,2, 129,3, 129,4, 129,5, 129,6, 129,7 (Ar), 129,8, 129,9 (C²), 130,2, 130,3, 131,0, 131,1, 131,8, 131,9, 134,6, 134,7 (Ar), 136,5, 136,6 (C³), 136,7, 136,8 (C⁸), 170,6, 170,8 (C⁶), 171,8, 172,6 (C⁴), Мас-спектр, *m/z*: 507 [M+H]⁺, Розраховано, %: C, 66,39; H, 4,38; N, 16,59, C₂₈H₂₂N₆O₂S, Знайдено, %: C, 66,65; H, 4,32; N, 16,45.

5-(4-Хлорофеніл)-1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-5-феніл-1,6а-дигідропіроло[3,4-*d*][1,2,3]тріазол-4,6(3*aH*,5*H*)-діон (3b). Вихід: 55%, т.топл. 178–180 °С, Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3,59–3,76 м (4H, 2CH₂S), 4,18–4,22 м (2H, CH₂N), 4,26–4,31 м (1H, CH₂N), 4,35–4,40 м (1H, CH₂N), 4,59–4,65 м (2H, 2CH), 4,68 д (1H, ³*J* = 12,0, CH_{триазол}), 4,87 д (1H, ³*J* = 12,0, CH_{триазол}), 5,76–5,80 м (2H, 2CH_{триазол}), 7,09–7,13 м (2H, Ar), 7,16–7,20 м (4H, Ar), 7,27–7,41 м (13H, Ar), 7,46–7,60 (9H, Ar), Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ, м.ч.: 27,7, 29,2 (C⁷), 46,4, 46,5 (C⁵), 51,1, 52,9 (C⁶), 56,8, 59,4 (C^{3a}), 82,3, 83,4 (C^{6a}), 126,4, 126,7, 128,6, 128,8, 129,1, 129,2, 129,3, 129,4, 129,5, 129,6 (Ar), 129,7, 129,8 (C²), 130,2, 130,3, 130,7, 130,8, 131,0, 131,1, 133,7, 133,8, 134,6, 134,7 (Ar), 136,5, 136,6 (C³), 136,7, 136,8 (C⁸), 170,4, 170,6 (C⁶), 171,5, 172,4 (C⁴), Мас-спектр, *m/z*: 541 [M+H]⁺, Розраховано, %: C, 62,16; H, 3,91; N, 15,53, C₂₈H₂₁ClN₆O₂S, Знайдено, %: C, 62,42; H, 3,86; N, 15,64.

1-(3,4-Дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-5-феніл-1,6а-дигідропіроло[3,4-*d*][1,2,3]тріазол-4,6(3*aH*,5*H*)-діон (3с). Вихід: 55%, т.топл. 197–199 °С, Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3,71–3,76 м (2H, CH₂S), 3,78–3,84 м (2H, CH₂S), 4,60–4,69 м (2H, CH₂N), 4,74–4,91 м (5H, CH₂N+2CH+CH_{триазол}), 4,95 д (1H, ³*J* = 12,0, CH_{триазол}), 5,79–5,86 м (2H, CH_{триазол}), 7,18–7,28 м (8H, Ar), 7,47–7,54 м (10H, Ar), Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ, м.ч.: 28,0, 29,4 (C²), 45,5, 45,7 (C⁴), 51,1, 52,6 (C³), 57,6, 60,0 (C^{3a}), 82,7, 83,4 (C^{6a}), 109,3, 109,4 (C⁶), 117,6, 117,7 (C⁹), 121,5, 121,6 (C⁷), 122,4, 122,5 (C⁸), 127,2, 127,3, 129,2, 129,3, 129,5, 129,6, 131,8, 131,9 (Ar), 136,0, 136,1 (C^{3a}), 143,0, 143,1 (C^{9a}), 146,1, 146,2 (C^{10a}), 170,6, 170,7 (C⁶), 172,1, 172,7 (C⁴), Мас-спектр, *m/z*: 405 [M+H]⁺, Розраховано, %: C, 59,39; H, 3,99; N, 20,78, C₂₀H₁₆N₆O₂S, Знайдено, %: C, 59,12; H, 3,93; N, 20,97.

1-(3,4-Дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-5-(*n*-толіл)-1,6а-дигідропіроло[3,4-*d*][1,2,3]тріазол-4,6(3*aH*,5*H*)-діон (3d). Вихід: 50%, т.топл. 183–185 °С, Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 2,35 шир.с (6H, 2CH₃), 3,70–3,84 м (4H, 2CH₂S), 4,59–4,69 м (2H, CH₂N), 4,74–4,87 м (5H, CH₂N+2CH+CH_{триазол}), 4,93 д (1H, ³*J* = 12,0, CH_{триазол}), 5,77–5,84 м (2H, 2CH_{триазол}), 7,07–7,18 м (8H, Ar), 7,27–7,37 м (5H, Ar), 7,46–7,48 м (3H, Ar), Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ, м.ч.: 21,1, 21,2 (Me), 28,0, 29,5 (C²), 45,5, 45,7 (C⁴), 51,2, 52,6 (C³), 57,6,

59,2 (C^{3a}), 82,7, 83,4 (C^{6a}), 109,3, 109,4 (C⁶), 117,6, 117,7 (C⁹), 121,5, 121,6 (C⁷), 122,4, 122,5 (C⁸), 127,0, 128,8, 129,2, 129,3, 120,9, 130,0 (Ar), 136,0, 136,1 (C^{5a}), 138,8, 138,9 (Ar), 143,0, 143,1 (C^{9a}), 146,1, 146,2 (C^{10a}), 170,6, 170,8 (C⁶), 172,2, 172,8 (C⁴), Мас-спектр, *m/z*: 419 [M+H]⁺, Розраховано, %: C, 60,27; H, 4,34; N, 20,08, C₂₁H₁₈N₆O₂S, Знайдено, %: C, 60,01; H, 4,30; N, 20,27.

5-(4-Бромофеніл)-1-(3,4-дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-1,6а-дигідропіроло[3,4-*d*][1,2,3]тріазол-4,6(3*aH*,5*H*)-діон (3е). Вихід: 56%, т.топл. 209–211 °С. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3,70–3,83 м (4H, 2CH₂S), 4,60–4,69 м (2H, CH₂N), 4,73–4,90 м (5H, CH₂N+2CH+CH₂тріазол), 4,94 д (1H, ³*J* = 12,0, CH₂тріазол), 5,79–5,85 м (2H, 2CH₂тріазол), 7,17–7,27 м (8H, Ar), 7,44–7,48 м (5H, Ar), 7,69–7,75 м (3H, Ar), Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ, м.ч.: 28,0, 29,5 (C²), 45,5, 45,7 (C⁴), 51,1, 52,6 (C³), 57,6, 59,5 (C^{3a}), 82,6, 83,4 (C^{6a}), 109,3, 109,4 (C⁶), 117,6, 117,7 (C⁹), 121,6, 121,7 (C⁷), 122,2, 122,3 (Ar), 122,4, 122,5 (C⁸), 129,3, 129,4, 11,2, 131,3, 132,5, 132,6 (Ar), 136,0, 136,1 (C^{5a}), 143,0, 143,1 (C^{9a}), 146,1, 146,2 (C^{10a}), 170,3, 170,5 (C⁶), 171,9, 172,5 (C⁴), Мас-спектр, *m/z*: 483 [M+H]⁺, Розраховано, %: C, 49,70; H, 3,13; N, 17,39, C₂₀H₁₅BrN₆O₂S, Знайдено, %: C, 49,94; H, 3,09; N, 17,12.

Висновки

Отже, [3+2]-циклопрієднання азидо(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів **1а-с** із заміщеними *N*-фенілмалеїнімідами **2а-d** в умовах реакції Х'юзена виявилось ефективним підходом для одержання раніше невідомих 1-{(бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл}-1,6а-дигідропіроло[3,4-*d*][1,2,3]тріазол-4,6(3*aH*,5*H*)-діонів **3а-е**. Запропонований метод синтезу дає змогу отримувати з задовільними виходами цільові продукти, які є перспективними об'єктами для подальших досліджень їхньої біологічної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tam A., Arnold U., Soellner M.B., Raines R.T. Protein prosthesis: 1,5-disubstituted[1,2,3]-triazoles as cis-peptide bond surrogates. *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Vol. 129. P. 12670–12671. (<https://doi.org/10.1021/ja075865s>).
2. Huo J., Hu H., Zhang M., Hu X., Chen M., Chen D., Liu J., Xiao G., Wang Y., Wen Z. A mini review of the synthesis of poly-1,2,3-triazole-based functional materials. *RSC Adv.* 2017. Vol. 7. P. 2281–2287. (<https://doi.org/10.1039/C6RA27012C>).
3. Agalave S.G., Maujan S.R., Pore V.S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem. Asian J.* 2011. Vol. 6. P. 2696–2718. (<https://doi.org/10.1002/asia.201100432>).
4. Xu Z., Zhao S.J., Liu Y. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 183. e111700. (<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111700>).
5. Jiang X., Hao X., Jing L., Wu G., Kang D., Liu X., Zhan P. Recent applications of click chemistry in drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 2019. Vol. 14. P. 779. (<https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1614910>).
6. Chu X.M., Wang C., Wang W.L., Liang L.L., Liu W., Gong K.K., Sun K.L. Triazole derivatives and their antiparasitic and antimalarial activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 166. P. 206. (<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.047>).
7. Gao P., Sun L., Zhou J., Zhan X.Li.P., Lin X. Discovery of novel anti-HIV agents via Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) click chemistry-based approach. *Expert Opin. Drug Discov.* 2016. Vol. 11. P. 857. (<https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1210125>).

8. *Assis S.P.O., Silva M.T., Oliveira R.N., Lima V.L.* Synthesis and anti-inflammatory activity of new alkyl-substituted phthalimide 1H-1,2,3-triazole derivatives. *Scientific World J.* Vol. 2012. P. 1–7. (<https://doi.org/10.1100.2012.925925>).
9. *Zhang S., Xu Z., Gao C., Ren Q.C., Chang L., Lv Z.S., Feng L.S.* Triazole derivatives and their anti-tubercular activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 138. P. 501. (<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.051>).
10. *Wang X.-L., Wan K., Zhou C.-H.* Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3- triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 4631–4639. (<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.031>).
11. *Agard N.J., Preschner J.A., Bertozzi C.R.* A Strain-Promoted [3+2] Azide–Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems. *J. Am. Chem. Soc.* 2004. Vol. 126. P. 15046–15047. (<https://doi.org/10.1021/ja044996f>).
12. *Agard N.J., Baskin J.M., Prescher J.A., Lo A., Bertozzi C.R.* A Comparative Study of Bioorthogonal Reactions with Azides. *ACS Chem. Biol.* 2006. Vol. 1. P. 644–648. (<https://doi.org/10.1021/cb6003228>).
13. *Ferreira V.F., da Rocha D.R., da Silva F.C., Ferreira P.G., Boechat N.A., Magalhães J.L.* Novel 1H-1,2,3-, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- and 4H-1,2,4-triazole derivatives: a patent review (2008–2011). *Expert Opin. Ther. Pat.* 2013. Vol. 23. P. 319–331. (<https://doi.org/10.1517.13543776.2013.749862>).
14. *Mandal S.K., Saha D., Debajyoti M., Jain V.K.* Synthesis and antitubercular activity of some triazole derivatives of propyl gallate. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2010. Vol. 1. P. 465–472. (ISSN: 0975-9492).
15. *Dunn G.L., Hoover J.R., Berges D.A., Taggart J.J., Davis L.D., Dietz E.M., Jakas N., Yim P., Actor J.V., Weisbach J.A.* Orally active 7-phenylglycyl cephalosporins. Structure-activity studies related to cefatrizine (SK&F 60771). *J. Antibiot.* 1976. Vol. 29(1). P. 65–80. (<https://doi.org/10.7164/antibiotics.29.65>).
16. *Pearson M., Garcia-Echeverria C., Fabbro D.* Protein Tyrosine Kinases as Targets for Cancer and Other Indications. 2006. P. 1–29. (<https://doi.org/10.1385/1-59259-962-1:001>).
17. *Schoeder C.T., Kaleta M., Mahardhika A.B., Olejarz-Maciej A., Łazewska D., Kieć-Kononowicz K., Müller C.E.* Structure-activity relationships of imidazothiazinones and analogs as antagonists of the cannabinoid-activated orphan G protein-coupled receptor GPR18. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 155. P. 381–397. (<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.050>).
18. *Gong J.-X., Cui Y., He Z.-L., Guo Y.-W.* Synthesis, spectral characterization, and antituberculosis activity of thiazino[3,2-a]benzimidazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* 2016. Vol. 191(7). P. 1036–1041. (<https://doi.org/10.1080/10426507.2015.1135149>).
19. *Thompson A.M., O'Connor P.D., Marshall A.J., Francisco A.F., Kelly J.M., Riley J., Read K.D., Perez C.J., Cornwall S., Thompson R.C.A., Keenan M., White K.L., Charman S.A., Zulfiqar B., Sykes M.L., Avery V.M., Chatelain E., Denny W.A.* Re-evaluating pretomanid analogues for Chagas disease: Hit-to-lead studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy. *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 207. P. 112849. (<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112849>).
20. *Saliyeva L., Slyvka N., Holota S., Grozav A., Yakovychuk N., Litvinchuk M., Vovk M.* Synthesis and evaluation of bioactivity of 6-[(2-pyridinyloxy)](benzo)imidazo[2,1-b][1,3]thiazines. *Biointerface Research in Applied Chemistry.* 2022. Vol. 12(4). P. 5031–5044. (<https://doi.org/10.33263/BRIAC124.50315044>).
21. *Slyvka N., Saliyeva L., Litvinchuk M., Shishkina S., Vovk M.* Features of interaction (benzo)imidazo[2,1-b][1,3]thiazine mezylates with nucleophilic reagents. *Chem. Chem. Technol.* ID: 673/19.01.23.

22. Dürüst Y., Karakuş H., Kaiser M., Tasdemir D. Synthesis and anti-protozoal activity of novel dihydropyrrolo[3,4-*d*][1,2,3]triazoles. Eur. J. Med. Chem. 2012. Vol. 48. P. 296–304. (<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.12.028>).

SUMMARY

Nataliia SLYVKA¹, Lesya SALIYEVA¹, Mariia LITVINCHUK², Mykhailo VOVK²

REACTION OF [3+2]-CYCLOADDITION IN THE SYNTHESIS OF NEW (BENZ)IMIDAZO[2,1-*b*][1,3]THIAZINYL-1,6a-DIHYDROPYRROLO[3,4-*d*][1,2,3]TRIAZOLE-4,6(3*aH*,5*H*)-DIONES

¹Lesya Ukrainka Volyn National University
13, Voli Ave., Lutsk 43025, Ukraine
e-mail: slivka.natalia@vnu.edu.ua

²Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine
5, Murmanska Str., 02660 Kyiv, Ukraine

1,2,3-Triazoles, due to their unique chemical and physical properties, have found wide application in organic, medical and pharmaceutical chemistry, agrochemistry and materials chemistry. Functionalized 1,2,3-triazoles, built on the basis of positional substitutions, are characterized by a wide spectrum of biological activity. Equally important for the design of potential drug-like molecules is the imidazo[2,1-*b*]thiazine condensed cycle, which is the basis of many drugs and compounds with diverse biological activity. Therefore, the combination of these scaffolds in the structure of one molecule seems quite attractive from a chemical and biological point of view. Synthetically available azido(benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines, the method of synthesis of which was described in our previous work, were used as basic substrates to obtain previously unknown hybrid compounds 1-{(benz)imidazo[2,1-*b*]thiazinyl}-1,6*a*-dihydropyrrolo[3,4-*d*][1,2,3]triazole-4,6(3*aH*,5*H*)-diones. It was established that the [3+2]-cycloaddition of azides to *N*-arylmaleimides during boiling in benzene for 24 h, i.e. under the conditions of the Huisgen reaction, proceeds smoothly and leads to hybrid structures in which the imidazothiazine ring is connected to the pyrrolotriazole nucleus. Composition and structure of synthesized 1-{(benz)imidazo[2,1-*b*]thiazinyl}-1,6*a*-dihydropyrrolo[3,4-*d*][1,2,3]triazole-4,6(3*aH*,5*H*)-diones are unambiguously confirmed by the data of physico-chemical analysis, in particular, chromatography-mass spectrometry, as well as data of elemental analysis. Analysis of ¹H and ¹³C NMR spectra of the synthesized compounds is characterized by a doubling of the signals of all protons and carbon atoms, which is evidence of their existence in the form of a diastereomeric mixture.

Thus, [3+2]-cycloaddition of azido(benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines **1a-c** with substituted *N*-phenylmaleimides **2a-d** turned out to be an effective approach for obtaining previously unknown 1-{(benz)imidazo[2,1-*b*]thiazinyl}-1,6*a*-dihydropyrrolo[3,4-*d*][1,2,3]triazole-4,6(3*aH*,5*H*)-diones **3a-e**. The proposed synthesis method enables satisfactory yields to obtain target products, which are promising objects for further research into their biological activity.

Keywords: azido(benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines; [3+2]-cycloaddition; *N*-arylmaleimides; 1-{(benz)imidazo[2,1-*b*]thiazinyl}-1,6*a*-dihydropyrrolo[3,4-*d*][1,2,3]triazole-4,6(3*aH*,5*H*)-diones.

Стаття надійшла: 25.05.2023.
Після доопрацювання: 05.07.2023.
Прийнята до друку: 29.09.2023.