МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени М.В.ЛОМОНОСОВА ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Барашкин Александр Анатольевич

Разработка синтетических подходов к хиральным диспироиндолинонам

1.4.3 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель Доктор химических наук, доцент Белоглазкина Елена Кимовна

Оглавление

Оглавление	2
1. Введение	4
2. Обзор литературы	9
2.1. Биохимическое значение диспироиндолинонов	9
2.2. Методы получения спироиндолинонов	11
2.2.1. Двухкомпонентная реакция внутримолекулярной конденсации-циклизации	12
2.2.2. Домино-циклизация изатина с акцепторами Михаэля	12
2.2.3. Окислительная перегруппировка тетрагидро-β-карболинов	13
2.2.4. Реакции расширения цикла	14
2.2.5. Последовательные реакции Михаэля-Анри и Манниха	15
2.2.6. Реакция Дильса-Альдера с использованием органических катализаторов	16
2.2.7. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения	17
2.2.8. Особенности регио- и стереоселективности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединен	ия19
2.3. Методы разделения диспироиндолинонов на индивидуальные стереоизомеры	21
2.3.1. Высокоэффективная жидкостная хроматография с хиральной неподвижной фазой	22
2.3.2. Получение энантимерно чистых индолинонов через разделение их диастереомерных производных	23
2.3.3. Хиральный катализ в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения	31
2.4. Синтез диполярофилов ряда тиогидантоинов, гидантоинов и роданинов	35
2.4.1. Синтез гидантоинов и 2-тиогидантоинов.	35
2.4.2. Синтез 5-арилиден-2-тиогидантоинов	37
2.4.3. Синтез роданинов	39
2.4.4. Синтез 5-метилензамещенных роданинов	41
2.5. Методы синтеза N-замещенных изатинов	44
2.5.1. Синтез N-замещенных изатинов по Штолле	45
2.5.2. Синтез N-замещенных изатинов по Зандмейеру	46
2.5.3. Синтез N-замещенных изатинов по Гассману	47
2.5.4. Синтез замещенных изатинов N-алкилированием изатина	47
2.5.5. Прочие методы синтеза 1-замещенных изатинов	48
3. Обсуждение результатов	50
3.1. Введение хирального заместителя к атому N исходного изатина (синтетический подход I)	54
3.1.1. Синтез N-замещенных изатинов алкилированием изатина	54
3.1.2. Синтез 1-замещенных изатинов по методу Штолле	55
3.2. Синтез исходных 5-арилиден-1-фенил-2-тиогидантоинов	57

3.3. Синтез диспироиндолинонов на основе 1-фенилэтилизатина	58
3.4. Диспироиндолиноны на основе 1-(4-метоксифенилэтил)изатина	50
3.4.1. Синтез диспироиндолинонов на основе 1-(4-метоксифенилэтил)изатина	50
3.4.2. Удаление 1-(4-метоксифенил)этильного заместителя с изатинового атома азота диспироиндолинона	50
3.2. Введение хирального заместителя к атому N(3) исходного имидазолона (синтетический подход I	I) 52
3.2.1. Синтез рацемических N(3)-незамещенных и N(3)-арил-диспиро-индолинон-пирролидин- имидазолонов	52
3.2.2. Диастереоселективный синтез диспиро-индолинон-пирролидин-имидазолонов	54
3.2.3. Синтез энантимерно чистых диспиро-индолинон-пирролидин-имидазолонов на основе 5- арилиден-2-тиогидантоинов с хиральными заместителями при атоме N(3)	59
3.2.4. Использование синтетического подхода II для получения хиральных диспиророданинов	79
3.3. Диастереоселективность реакций арилидентиогидантоинов с азометилилидами - производными пролина	36
3.5. Исследование цитотоксичности диспиро-индолинон-пирролидин-тиоимидазолонов	39
4. Экспериментальная часть	€
4.1. Общие сведения	€
4.2. Синтез соединений) 2
Заключение14	11
Список литературы14	12

1. Введение

<u>Актуальность темы</u>. В современном мире онкологические заболевания являются одной из главных причин смертности, уступая по числу случаев лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. Химиотерапия или комбинация химиотерапии с другими методами представляет собой основной способ лечения раковых патологий.

Одним из перспективных подходов к лечению некоторых видов рака является воздействие на белок-белковое взаимодействие p53-MDM2. Белок p53 способен вызывать апоптоз злокачественных клеток, но примерно в 50% видов раковых клеток его функция нарушена из-за сильного связывания с белком MDM2. Ингибирование белка MDM2 в таких клетках приводит к высвобождению p53 и апоптозу.

Известно несколько структурных типов ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53-MDM2, наибольшую эффективность среди которых демонстрируют

спироиндолиноны; некоторые спироиндолиноновые производные в настоящее время проходят различные стадии клинических испытаний. Соединения ряда спироиндолинонов могут существовать в виде нескольких оптических изомеров, для которых билогическая активность существенно различается.

К настоящему времени методы получения спироиндолинонов в виде индивидуальных стереоизомеров остаются недостаточно исследованными. Для выделения их энантимеров из рацемических смесей описано использование хиральной хроматографии и разделения через диастереомерные производные. Оба метода являются дорогостоящими или малоэффективными для разделения значительных количеств веществ. Поэтому поиск методов получения спироиндолинонов в виде индивидуальных стереоизомеров представляется высоко актуальным.

Степень разработанности темы. В настоящее время клинические испытания проходит препарат для лечения колоректального рака SAR405838, в структуре которого присутствует спирооксиндольный фрагмент. Для получения его в виде индивидуального стереоизомера предложен метод разделения через диастереомерные производные с использованием в синтезе энантимерно чистого дифенилморфолин-2-она. При этом получение исходных соединений представляет собой нетривиальную задачу, а промежуточные соединения подвергаются значительной рацемизации в ходе синтеза. Другим известным способом получения энантиомерно чистых спироиндолинонов является использование хиральных катализаторов, однако этот способ применим лишь для некоторых структурных типов спироиндолинонов, и хиральный катализатор и условия реакции подбираются под каждую структуру отдельно. Простого и универсального метода синтеза спироиндолинонов в виде индивидуальных стереоизомеров к настоящему времени не описано.

Целью работы является исследование возможности получения энантиомерно чистых диспироиндолинонов реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к арилидензамещенным гидантоинам, тиогидантоинам и роданинам путем последовательных: (1) введения в молекулу одного из реагентов вспомогательного 1-арилэтильного фрагмента с асимметрическим центром известной конфигурации; (2) реакции циклоприсоединения с получением смеси диастереомерных производных; (3) разделения диастереомеров и удаления вспомогательной хиральной группы.

Задачами работы являются: (1) разработка методики синтеза изатинов с хиральными 1арилэтильными заместителями при атоме азота и синтез диспироиндолинонов на их основе; (2) разработка методов синтеза 5-арилиден-2-тиогидантоинов и 5-арилиденгидантоинов с 1арилэтильными заместителями при атоме азота N(3) и изучение влияния хирального заместителя на диастереоселективность реакций 1.3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к полученным производным; (3) разработка и оптимизация методики получения энантиомерно чистых диспироиндолинонов на основе тиогидантоинов; (4) разработка методов синтеза 5-арилиден-роданинов с 1-арилэтильными заместителями при атоме азота и изучение влияния хирального заместителя на диастереоселективность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к полученным производным; (5) исследование возможности проведения и диастереоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к тиогидантоинам азометинилидов, генерируемых из α-аминокислот с хиральными заместителями при атоме азота, а также пролина; (6) изучение цитотоксичности некоторых полученных соединений.

<u>Предметом исследования</u> являлись методы получения диспироиндолинонов, содержащих структурные фрагменты 2-тиогидантоинов, гидантоинов и роданинов, в виде индивидуальных энантиомеров или диастереомеров, а также изучение влияния 1-арилэтильных заместителей в структуре исходных изатинов, тиогидантоинов, гидантоинов и роданинов на стереоселективность реакции 1.3-диполярного циклоприсоединения к ним азометинилидов.

Научная новизна работы состоит в: 1) впервые предложенной методологии получения диспироиндолинонов на основе 2-тиогидантоинов в виде индивидуальных энантиомеров; 2) разработке и оптимизации методики введения 1-арилэтильных группировки в молекулы гидантоинов, тиогидантоинов и роданинов, и ее последующего удаления реакциями ацидолиза; 3) разработке метода получения изатинов с хиральными 1-арил-этильными заместителями при атоме азота, и их использовании для получения диспироиндолинонов; 4) получении ранее

неизвестного структурного типа диспиро-индолинон-пирролидин-тиогидантоинов, содержащих гексагидро-1Н-индолизиновый фрагмент.

Теоретическая и практическая значимость. 1) Впервые разработан метод синтеза диспироиндолинонов на основе арилиден-тиогидантоинов, гидантоинов и роданинов с 1арилалкильными заместителями при атоме азота имидазолонового цикла, показано влияние 1арилалкильного заместителя на диастереоселективность реакций указанных арилиденовых азометинилидами; 2) впервые 1 - (2, 4 производных с предложено использовать диметоксифенил)этильный заместитель при атоме азота имидазолонового цикла исходных диполярофилов в качестве удаляемой хиральной группировки при разделении продуктов 1,3диполярного циклоприсоединения азометинилидов на индивидуальные энантиомеры; 3) получена серия ранее неописанных диспироиндолинонов на основе тиогидантоинов, гидантоинов и роданинов, проведены исследования цитотоксичности полученных соединений; 4) проведено соотнесение абсолютной конфигурации исходных 1-арилэтиламинов с относительной конфигурацией получаемых на их основе диспиро-имидазолон-пирролидининдолинонов.

Методология диссертационного исследования. Целевые соединения были получены с использованием реакций конденсации, алкилирования, ацилирования, 1,3-диполярного циклоприсоединения и ацидолиза. Очистка полученных соединений проводилась методами колоночной хроматографии, перегонки, перекристаллизации, экстракции. Структура, состав и чистота полученных соединений определялись методами TCX, спектроскопии ЯМР, ИКспектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ВЭЖХ-МС, в том числе с хиральной неподвижной фазой.

Положения, выносимые на защиту:

1. 1-(1-Арилэтил)изатины можно получить реакциями алкилирования изатина алкилгалогенидами или по реакции Штолле. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием (1-арилэтил)замещенных диспироиндолинонов, 5-арилидентиогидантоинов и саркозина протекают диастереоселективно.

2. 5-Арилиден-2-тиогидантоины с хиральными 1-арилэтильными заместителями при атоме N(3) могут быть получены двухстадийным синтезом исходя из соответствующих 1-арилэтиламинов, этилового эфира изотиоцианоуксусной кислоты и замещенных бензальдегидов.

3. Диастереомерный избыток в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-арилидензамещённым тиогидантоинам возрастает при увеличении объёма хиральной группировки при атоме N(3) исходного арилидентиогидантоина.

4. Энантиомерно чистые диспироиндолиноны получаются реакциями 1,3диполярного циклоприсоединения азометинилида, генерируемого *in situ* из изатина и саркозина, к 5-арилиден-2-тиогидантоинам с хиральными 1-арилэтильными заместителями при атоме N(3), с последующим разделением диастереомеров и удалением вспомогательной 1арилэтильной группировки в условиях ацидолиза.

5. 2"-Тиоксодиспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5"-тиазолидин]-2,4"-дионы с хиральными (*R*)-1-фенилэтильным и (*R*)-1-(2,4-диметоксифенил)этильным заместителями при атоме N(1) получаются по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 5-арилиденроданинов с хиральными заместителями при атоме N(1) с азометинилидами, генерируемыми из саркозина и изатина.

6. Диспироиндолиноны, содержащие фрагмент гексагидро-1Н-пирролизина, могут быть диастереоселективно получены реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых из изатина и пролина, к 5-арилиден-2-тиоимидазолонам.

<u>Личный вклад автора</u> состоял в поиске и анализе литературных данных, постановке экспериментальных задач, проведении синтетических и аналитических экспериментов, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов к публикации, представлении полученных результатов на конференциях.

<u>Степень участия в работах, опубликованных в соавторстве.</u> Во всех опубликованных работах вклад автора является определяющим. Автор принимал активное участие в постановке научных задач, разработке метода синтеза, анализе литературы, а также интерпретации результатов физико-химических методов анализа (ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, Масс-спектрометрия), анализе полученных результатов и предоставлении их в печати.

Автор является соруководителем нескольких дипломных работ, в рамках которых осуществлялось практическое выполнение некоторых частей данной работы. Часть синтеза энантиомерно чистых тиогидантоинов и диспироиндолинонов на их основе осуществлялась в рамках дипломной работы Полякова В.С., часть синтеза изатинов по методу Штолле осуществлялась в рамках дипломной работы Шикуть Н.Л., часть синтеза роданинов и диспироиндолинонов осуществлялась в рамках дипломной работы Котовского Г.А.

Автором была проведена значительная работа над текстом статей, а также представление их в архив и редакции журналов и переписка с редакторами и рецензентами.

<u>Публикации.</u> По материалам работы опубликованы 9 печатных работ: 3 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных диссертационным советом МГУ для

публикации результатов научно-квалификационных работ, и 6 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация результатов. Результаты работы были представлены в виде докладов на следующих конференциях: «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Красновидово, Россия, 18-21 января 2019), Пятая международная научная конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, Россия, 22-26 апреля 2019), Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения» (Красновидово, Россия, 17-20 января 2020), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020» (Москва, Россия, 10-27 ноября 2020), Первая всероссийская школа по медицинской химии для молодых ученых (г. Новосибирск, 4-9 июля 2021).

Структура и объем работы. Работа состоит из пяти разделов: введения, обзора литературы, содержащего сведения о методах синтеза и биологической активности диспироиндолинонов, а также получении исходных соединений (арилиденгидантоинов, арилиденроданинов и изатинов) для синтеза диспироиндолинонов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, обсуждения результатов, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 151 странице текста и включает 18 рисунков, 110 схем, 14 таблиц и список цитируемой литературы из 122 наименований.

2. Обзор литературы

Представленный обзор литературы содержит сведения о методах синтеза и биологической активности диспироиндолинонов, в том числе в виде индивидуальных стереоизомеров, а также получении исходных соединений (арилиденгидантоинов, арилиденроданинов и изатинов) для синтеза диспироиндолинонов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Литературный обзор состоит из 5 разделов: биохимическое значение диспироиндолинонов; методы синтеза диспироиндолинонов; методы разделения диспироиндолинонов на стереоизомеры; методы синтеза гидантоинов, 2-тиогидантоинов и роданинов, а также их 5-метиленовых производных; методы синтеза N-замещенных изатинов.

2.1. Биохимическое значение диспироиндолинонов

Для клеточного белка p53, который в научной литературе также называют «стражем генома», в 1989 году была доказана функция супрессора опухолей [1]. В отсутствии факторов клеточного стресса содержание и активность p53 в клетках млекопитающих регулируются E3убиквитин-зависимой лигазой MDM2 (у человека - HMD2) [2]. Белки p53 и MDM2 включены в единый цикле отрицательной обратной связи, и в норме уровни белков остаются примерно постоянными (Рис. 1) [3].



Рис. 1. Регуляция p53 белком MDM2: p53 и MDM2 формируют авторегулируемый цикл обратной связи. p53 способствует экспрессии MDM2, а MDM2, в свою очередь, ингибирует активность p53, так как стимулирует его деградацию в ядре и цитоплазме, блокирует транскрипционную активность и способствует его экспорту из ядра [4].

Аномальное поведение клеток, связанное с возникновением опухоли, может возникать из-за нарушения функции p53 за счет гиперэкспрессии MDM2. Активация белка p53 за счет

конкурентного ингибирования MDM2 рассматривается как перспективный подход к терапии онкологических заболеваний [5].

В 1996 году было показано, что взаимодействие между p53 и MDM2 происходит прежде всего за счет нескольких аминокислотных остатков (Рис. 2) [6]: Phe19, Trp23 и Leu23, которые встраиваются в гидрофобную полость в MDM2. Стоит отметить, что Trp23 находится в глубокой гидрофобной полости MDM2. Особенности структуры комплекса p53-MDM2 позволяют подобрать низкомолекулярные ингибиторы данного взаимодействия.





Противоопухолевая активность и связывание с MDM2 впервые были подтверждены для *цис*-имидазолинов, получивших название «Нутлины» [7].

На сегодняшний день открыто множество ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53-MDM2. К наиболее распространенным типам ингибиторов относятся имидазолины, в том числе нутлины, бензодиазепиндионы, спирооксииндолы, пиперединоны, изоиндолиноны (Схема 1).



Схема 1. Ингибиторы белок-белкового взаимодействия p53-MDM2 [8].

Данные молекулы содержат функциональные группы, которые, имитируя фрагменты аминокислот белка p53, взаимодействуют с MDM2. Ингибиторами MDM2 могут являться соединения на основе спироиндолинонов с функциональными группами, соответствующими Phe19 и Leu26 в белке p53 и оксиндольной группой, в которой NH-группа выступает в роли донора водородной связи, имитирующего Trp23 [9].

Важно отметить, что одним из лучших на данный момент ингибиторов взаимодействия белков p53 и MDM2 является соединение SAR405838 (Схема 1), которое продемонстрировало очень высокую ингибирующую активность (K_i=0,88 nM) [10]. За 2 десятилетия клинических испытаний было показано, что противоопухолевая активность спироиндолинонов существенно выше, чем у препарата-предшественника – Нутлина-3.

2.2. Методы получения спироиндолинонов

Спирооксииндольные алкалоиды впервые были выделены из растений семейства Мареновые (*Rubiacae*) и Кутровые (*Apocynaceae*) [11]. Представители данного класса соединений проявили заметную противоопухолевую активность на различных клеточных линиях. В течение нескольких последующих десятилетий был предложен ряд способов синтеза подобных структур.

Большое разнообразие методов получения спироиндолинонов из изатинов объясняется активностью карбонильной группы изатинового цикла. Изатины способны реагировать с нуклеофилами в мягких условиях [12]. На приведенной ниже схеме (Схема 2) суммированы основные синтетические пути получения диспироиндолинонов из изатина.



Схема 2. Основные синтетические подходы к спироиндолинонам

В данном разделе литературного обзора рассмотрены методы получения диспироиндолинонов: двухкомпонентные реакции конденсации-циклизации, методы доминоциклизации, окислительные перегруппировки, методы расширения малых циклов, реакции Михаэля-Анри и Манниха, реакции Дильса-Альдера, 1,3-диполярное-циклоприсоединение. В конце раздела представлены выводы о наиболее практически удобных путях синтеза.

2.2.1. Двухкомпонентная реакция внутримолекулярной конденсации-циклизации

Наиболее простым синтетическим способом получения спироиндолинонов, описанным в литературе, являются реакции конденсации между 1,2- и 1,3-диаминами и изатином с образованием пяти- и шестичленных спиро-азогетероциклов (Схема 3) [13].



Схема 3. Схема двухкомпонентной реакции получения спироиндолинонов

Амино-группа (особенно алифатическая) обладает значительной нуклеофильностью, поэтому она легко вступает во взаимодействие с карбонильной группой изатина, а полученные имины повторно взаимодействуют со второй амино-группой исходного диамина, что приводит к образованию спиросоединения.

Интересно, что та же реакция в уксусной кислоте приводит к образованию продукта присоединения двух молекул диамина, вероятно из-за того, что протонирование значительно снижает нуклеофильность атома азота.

2.2.2. Домино-циклизация изатина с акцепторами Михаэля

Изатин вступает в реакцию конденсации Кневенагеля с СН-кислотными соединениями с образованием соответствующих электронодефицитных алкенов. Полученные алкены являются акцепторами Михаэля, и их высокая активность позволяет получать разнообразные аддукты в реакциях с нуклеофилами (Схема 4) [14].



Схема 4. Получение спиро-пираноксииндолов

В данной реакции под действием иода происходит образование стабилизированных анион-радикалов карбонильного соединения, в результате чего получается высоко нуклеофильная частица, которая легко вступает в реакцию сопряженного присоединения к акцептору Михаэля. На следующей стадии полученное производное вступает в реакцию циклизации (самоконденсации) с образованием полициклической спиро-сопряженной системы с выходами до 66-85%.

2.2.3. Окислительная перегруппировка тетрагидро-β-карболинов

Тетрагидро-β-карболины могут быть исходными субстратами для синтеза спиро[пирролидин-3,3'-оксиндол]ов. Бодо в 1991 году описал первое превращение тетрагидроβ-карболина в спирооксиндольный алкалоид (±)-хорсфилин. Взаимодействие производного тетрагидро-β-карболина с ацетатом свинца (IV) с последующей кислотно-катализируемой перегруппировкой приводит к хорсфилину в виде рацемической смеси (Схема 5) [15].



Схема 5. Схема синтеза (±)-хорсфилина с помощью окислительной перегруппировки
Также в литературе описана окислительная перегруппировка Пикте-Шпинглера (Схема
б) для фенилзамещённых тетрагидро-β-карболинов [16] и различных триптаминов [17].



Схема 6. Перегруппировка Пикте-Шпинглера

Несмотря на то, что в результате реакции образуются спироиндолиноны с высокими выходами (до 98%), основной проблемой метода является трудоемкость синтеза исходных веществ, поэтому данная методика не применялась для синтеза широкого ряда спироиндолинонов.

2.2.4. Реакции расширения цикла

Карейра и сотрудники в 2000 году разработали метод создания спироиндолинонового фрагмента, используя имины и спироциклопропилоксиндолы в присутствии иодида магния. MgI₂ используется в реакции не только как активирующая кислота Льюиса, но в качестве донора нуклеофильного противоиона, обеспечивающего раскрытие трехчленного цикла. Предложенная авторами схема механизма реакции показана на Схеме 7 [18].



Схема 1. Расширение цикла спирооксиндола в присутствии MgI₂

В реакцию могут быть введены как алифатические, так и ароматические имины и даже N-тозилизоцианаты; циклопропановое кольцо может быть также замещенным, что открывает доступ к широкому кругу аддуктов. Схема 8 иллюстрирует синтетические возможности данного метода [19].



Схема 8. Синтетические возможности метода расширения цикла

Карейра и сотрудники первоначально пытались провести эту реакцию для синтеза природного алкалоида *спиротрипростатина В* — вещества, проявляющего антимитотические свойства, которое потенциально может использоваться как противоопухолевый препарат, однако полученные в работе результаты позволили также значительно расширить библиотеку синтетических спироиндолинонов. Методика отличается высокими выходами (55-97%) и мягкими условиями синтеза, однако для получения исходных циклопропановых производных необходимы еще несколько синтетических стадий, начиная с изатина.

2.2.5. Последовательные реакции Михаэля-Анри и Манниха

Природные алкалоиды *цитринадин Б и циклопиамин Б*, а также их синтетические аналоги содержат в своей структуре 3-циклопентан-2-оксиндольный фрагмент (Схема 9).



Схема 92. Структуры природных алкалоидов, содержащих спирооксиндольный фрагмент

Для синтеза подобных структур в 2012 году был разработан метод, основанный на последовательных реакциях Михаэля-Анри в присутствии хиральных органических катализаторов из нитроалкенов и 3-замещённых оксиндолов (Схема 10). Этот метод позволяет с

высокой диастереоселективностью (до > 30:1 *dr*) и энантиоселективностью (до 99+% *ee*) получать спироциклопентан-оксиндолы с препаративным выходом (до 91-98%) [20].



Схема 10. Синтез спироиндолинона последовательностью реакций Михаэля-Анри

Данишевский и Нуссбаум использовали конденсацию Манниха для синтеза спиротрипростатина Б. Синтез осуществили из коммерчески доступных альдегидов и метилового эфира триптофана. На первой стадии происходило образование кето-группы во 2 положении индольного цикла триптофана за счет присоединения Me₂S⁺Cl⁻ и отщепления Me₂S, затем продукт вводили в реакцию Манниха с 3-метилбутен-2-алем с последующей спироциклизацией с выходом до 73% [21, 22] (Схема 11).



Схема 31. Синтеза спироциклического фрагмента спиротрипростатина Б

2.2.6. Реакция Дильса-Альдера с использованием органических катализаторов

Стереоселективный синтез спиро[тетрагидрокарбазол-3,3'-оксиндола] был осуществлён в 2012 году как [4+2]-циклоприсоединение с использованием в качестве катализатора хиральной *бис*-нафтилфосфорной кислоты (Схема 12) [23]. В ходе реакции образуется продукт, содержащий три стереоцентра, с 96%-ным выходом и высокими значениями энантиомерной и диастереомерной чистоты (97% *ee* и *dr* 19:1). Авторы показали, что снижение количества катализатора в два раза и введение в его молекулу различных по природе групп (как электроноакцепторных, так и электронодонорных) практически не влияет на показатели селективности. Хиральный катализатор выступает в качестве кислоты Брёнстеда и основания Льюиса, активируя одновременно амидную группу в изатине и аминогруппу в индоле:



Схема 12. Синтез диспироиндолинона реакцией Дильса-Альдера

Однако в результате реакции Дильса-Альдера можно получить только 6-членные циклы, хотя наибольшую биологическую активность, а, значит, и синтетическую значимость, имеют оксиндолы, спиросочлененные с пятичленными гетероциклами. Важнейшей реакцией получения таких производных является другой тип реакций циклоприсоединения, а именно реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

2.2.7. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения известны как один из самых удобных способов синтеза пятичленных гетероциклических колец. Несмотря на разнообразие используемых диполей, наиболее часто применяются для создания замещенных пирролидинов, в том числе спиросочлененных, азометинилиды в реакциях с алкенами. Эти реакции могут применяться для синтеза спиро[пирролидин-3,3'-оксиндол]овых и спиро[пирролидин-2,3'-оксиндол]овых систем.

В 2001 году Пальмизано и др. представили синтез (–)-хорсфилина по реакции Nметилазометинилида, получаемого *in situ* из формальдегида и саркозина, с электронодефицитным алкеном путём восстановительной гетероциклизации с выходом до 78% [24] (Схема 13).



Схема 13. Схема синтеза (–)-хорсфилина с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

Гандули и др. в 2002 году представили первую диастереоселективную трёхкомпонентную реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием изатина.

В этой реакции изатин взаимодействовал с пролином с генерацией азометинилида *in situ*. Диполь далее реагировал с третьим компонентом реакции, которым являлся хиральный алкен. В ходе реакции в смеси 1,4-диоксана с водой образуется единственный стереоизомер спироиндолинона с отличным выходом (до 98%; Схема 14) [25].



Схема 14. Трёхкомпонентная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения

Группа Сяо в 2013 году осуществила стереоселективную реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, используя изатин в качестве источника диполя и диполярофила. В трёхкомпонентную реакцию вступали N-бензилизатин и энантиомерно чистый пролин, образуя азометинилид в качестве промежуточного соединения. Этот азометинилид далее присоединялся к диполярофилу (3-метилиден-индолинону) при комнатной температуре, образуя единственный продукт с 92%-ным выходом. Важной особенностью данного подхода является возможность образования азометинилида при комнатной температуре. При более низких температурах возможно дополнительное наведение хиральности, что может быть важным для энантиоселективных реакций (Схема 15) [26].



Схема 15. Синтез диспироиндолинона реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения

Подобные электронодефицитные алкены, полученные из изатина, также могут вступать во взаимодействие с другими диполями. Важнейшими диполями для данных целей являются илиды, генерируемые из альдегидов и α-незамещенных аминов. Например, для синтеза веществ серии МІ основным является именно этот подход (Схема 16) [27]. Хорошие выходы (54-89%) этой реакции сделали возможным получение большой серий подобных спиросочлененных структур.



Схема 4. Схема синтеза спироиндолинона серии MI из хирального енамина

В качестве 1,3-диполей, присоединяющихся к производным изатина, могут выступать также нитроны и нитрилоксиды, которые генерируются из соответствующих иминов и оксимов [28].

2.2.8. Особенности регио- и стереоселективности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых из изатина и саркозина, с различными диполярофилами, могут приводить к сложной смеси продуктов. р-Орбитали диполя способны взаимодействовать с р-орбиталями диполярофила двумя способами, что потенциально приводит к образованию 2-х региоизомерных продуктов. Региоселективность реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения определяется взаимодействием граничных орбиталей диполя и диполярофила; в статье [29] обсуждается региоселективность реакции при взаимодействии электроно-обогащенных диполярофилов и электронодефицитных диполей. Использование подобных субстратов приводит к практически полной региоселективности (Схема 17). Авторы отмечают, что в присутствии ионов лития происходит также образование небольшого количества (менее 10%) второго региоизомера, что объясняется тем, что жесткий ион лития способен облегчать взаимодействие между диполем и диполярофилом за счет его сольватации атомами кислорода спироиндольного фрагмента.



Схема 17. Различные региоизомеры, образующиеся в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

В статье, посвященной изучению диастереоселективности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения [30], исследовалась реакция между 3-карбэтоксиметилен-замещенными и 3-(2-галогенэтил)-замещенными индолинонами, катализируемая хиральными производными 1,2-диаминоциклобутенов. В результате взаимодействия диполя и диполярофила образовалась сложная смесь 3-х диастереомерных пар целевого вещества. Авторы использовали хиральные катализаторы для увеличения диастереомерной и энантиомерной чистоты продукта. Наилучшим результатом является соотношение диастереомеров 13.7:2.1:1 и энантиомерный избыток основного продукта 94%, что не позволяет говорить о высокой стереоселективности реакции (Схема 18).



Схема 18. Реакция между 3-карбэтоксиметилен-замещенными и 3-(2-галогенэтил)замещенными индолинонами

Совершенно результаты 1,3-диполярного иные показывают реакции циклоприсоединения с электронодефицитными диполями, в структуре которых присутствуют пятичленные гетероциклические фрагменты, например, гидантоинами, 2-тиогидантоинами, роданинами, оксазалонами. В работе [31] обсуждается региоселективность реакции 1,3диполярного циклоприсоединения к производным роданинов (Схема 19). Было показано, что при присоединении азометинилидов, генерированных из изатинов и N-замещенных аминокислот, к 5-бензилиден-роданинам образуется единственный диастереомер аддукта циклоприсоединения. Реакция идет диастереоселективно и региоселективно во всех случаях. Аналогичный результат был получен для реакции индолиноновых азометинилидов с 5бензилиден-2-тиогидантоинами. Выходы реакций в обоих методах, как для роданинов, так и для 2-тиогидантоинов, достигают 88% [32] (Схема 19).



Схема 19. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с электронодефицитными диполями

Таким образом, наиболее эффективным способом синтеза диспироиндолинонов с гетероциклическими спиро-сочлененными фрагментами можно считать реакции 1,3диполярного циклоприсоединения: реакции протекают с высокими выходами, в мягких условиях и позволяет получать продукты с высокой регио- и стереоселективностью.

2.3. Методы разделения диспироиндолинонов на индивидуальные стереоизомеры

Большинство вышеописанных методов синтеза не позволяет получить оптически чистые спироиндолиноны. Однако именно изучение биологической активности энантиомерно чистых соединений открывает возможность понимания механизма их действия. На примере спироциклических препаратов серии Нутлин (Схема 20) было подтверждено, что противоопухолевая активность оптических изомеров спиропроизводных различна и целевым для синтеза является лишь один изомер [33]. Побочный изомер может воздействовать на другие функции клетки, приводя к нежелательным эффектам [34]. Таким образом, повышение энантиомерной чистоты препарата способно увеличить его активность при уменьшении вводимой дозы. Для получения энантиомерно чистых соединений в литературе описаны следующие основные подходы: разделение энантиомеров хроматографическими методами с использованием хиральной неподвижной фазы, использование хиральных катализаторов для обеспечения стереоспецифичности реакций, использование дополнительных хиральных заместителей для получения диастереомерной пары соединений, которые могут быть разделены с последующим выделением индивидуальных энантиомеров после удаления хиральной вспомотельаной группы.



Схема 20. Нутлин-3, ингибитор p53-MDM-2-взаимодействия 2.3.1. Высокоэффективная жидкостная хроматография с хиральной неподвижной фазой

Первое разделение энантиомеров с помощью жидкостной хроматографии было проведено для α-аминокислот в 1971 году [35]. В 1980-е годы улучшение качества аппаратуры привело к повышению эффективности метода и появлению множества хиральных неподвижных фаз (ХНФ); на сегодняшний день известно более ста коммерчески доступных ХНФ. Хиральная неподвижная фаза обычно приготавливается из оптически активных соединений, которые наносятся на силикагель. Можно выделить два типа хиральных небольшие способные неподвижных фаз: органические молекулы, к хиральному распознаванию, и оптически активные полимеры, из которых наиболее популярными являются производные полисахаридов: целлюлозы и амилозы. По данным [36] почти 90% существующих хиральных соединений могут быть выделены с помощью ХНФ на основе полисахаридов.

На Схеме 21 приведены некоторые часто применяемые ХНФ на основе низкомолекулярных оптически активных компонентов. Полимер 1 содержит в своем составе остаток пролина; впервые он был применено в 1971 году для разделения α -аминокислот в присутствии ионов меди [35], после чего были успешно использованы многие его аналоги, в том числе соединение 2. ХНФ на основе хинолина 3 способна разделять кислотные соединения благодаря ионному взаимодействию [36], ХНФ 4 содержит в своем составе две амидные группы, способные к образованию водородных связей, и 3,5-динитрофенильный фрагмент, способный к π - π взаимодействиям с донорными молекулами [37].



Схема 21. Примеры ХНФ с различными хиральными фрагментами

Хиральное распознавание ХНФ с оптически активным полимером зависит от стереорегулярности и структуры полимера, поэтому способность хирального распознавания трудно предсказать исходя из структуры мономера [38]. Предпочтительно использовать полимеры регулярного строения; помимо синтетических полимеров могут быть использованы и природные хиральные полимеры: белки и полисахариды. Белки, однако, часто являются конформационно нестабильными, и поэтому не могут обеспечивать стабильного хирального распознавания [39]. Полисахариды, такие как целлюлоза и амилоза, являются наиболее распространенными полимерами для ХНФ, поскольку они полностью стереорегулярны и легко могут быть модифицированы до сложных эфиров и карбаматов, которые проявляют высокое хиральное распознавание.

Хиральное разделение с помощью ВЭЖХ является практически полезным методом для определения оптической чистоты и для получения оптических изомеров. Тем не менее, отсутствие удовлетворительной теории не позволяет заранее оценивать степень расщепления конкретной пары изомеров, поэтому поиск подходящей ХНФ может быть затруднен.

2.3.2. Получение энантимерно чистых индолинонов через разделение их диастереомерных производных

Введение в структуру производных индолинонов дополнительных хиральных заместителей с известной конфигурацией стереоцентров позволяет получить в ходе реакций диастереомерную пару соединений, которые могут быть разделены тем или иным методом (обычно хроматографически или дробной перекристаллизацией) с последующим выделением индивидуальных энантиомеров после удаления хиральной группы. В случае индолиноновых производных их выделяют либо в виде солей с хиральными кислотами, которые после разделения диастереомеров переводят в свободные основания, либо вводят хиральную группировку известной конфигурации в состав синтезируемой молекулы с образованием ковалентной связи. В ряде случаев такая вспомогательная хиральная группировка может быть удалена на заключительной стадии синтеза.

2.3.2.1. Примеры синтеза энантиомерно чистых индолинонов

В 2003 году Стук с коллегами произвели синтез оптически чистого изомера пагаклона, успокоительного вещества, с использованием вспомогательного хирального реагента. Для этого вводили в реакционную смесь *L*- или *D*-яблочную кислоту, в результате чего получали смесь диастереомеров, которые различались по своим физическим свойствам (Схема 22). Путём перекристаллизации выделяли один из диастереомеров [40]. Преимуществами данного синтеза являются его простота, доступность исходных веществ и возможность масштабирования реакции.



Схема 5. Разделение стереоизомеров пагаклона с использованием энантиомеров яблочной кислоты

В 2007 году Канамицу предложил аналогичный способ разделения индолинонов путём образования диастереомерных солей с использованием (*R*)- или (*S*)-фенилэтиламина (Схема 23) и последующей перекристаллизации. Была получена серия оптически чистых производных изоиндолин-1-она, которые обладали седативным эффектом. Выходы оптически чистого продукта оказались низкими (~ 5%) ввиду очень высокой растворимости солей в воде [41]:



Схема 6. Разделение стереоизомеров с использованием изомеров 1-фенилэтиламина

В 2018 году группой под руководством Р. Саллио был предложен вариант синтеза хирального производного изоиндолина с использованием в качестве вспомогательных реагентов (*R*)- и (*S*)-1-фенилэтиламинов (Рис. 24) [42]. Главными требованиями по выбору вспомогательного реагента было отсутствие рацемизации в ходе реакции, а также лёгкость удаления хирального заместителя из молекулы. Дэвис и др. ранее опубликовали серию работ, в которой показали наличие таких свойств у 1-фенилэтиламина, с помощью которого удалось успешно синтезировать большую серию оптически чистых производных N-гетероциклов [43]. Синтез осуществляли в соответствии со Схемой 24.



Схема 7. Получение стереоизомеров с использованием изомеров 1-фенилэтиламина

Далее было проведено варьирование растворителя, основания и времени реакции с целью получения соединений с максимальным энантиомерным избытком. Наилучшие условия синтеза представлены на Схеме 25. Удаление фрагмента фенилэтиламина проводили действием трифторуксусной кислоты; целевые соединения были получены с высокими выходами и энантиоселективностью.



Схема 8. Синтез хирального производного пирролидина с использованием хирального катализатора

В 2001 году Эндерс и др. описали синтез хирального изоиндолинона с использованием хиральных реагентов (*R*)-1-амино-2-(метоксиметил)пирролидина ((*R*)-AMP) и (*S*)-1-амино-2-(метоксиметил)пирролидина ((*S*)-AMP) [44]. Данный метод позволяет с высокой энантиоселективностью получать индивидуальные стереоизомеры, однако для соединений с некоторыми заместителями выход оказался низким. Синтез проводили согласно Схеме 26.



Схема 26. Разделение на стереоизомеры с использованием соединений (R)AMP и (S)AMP

В других работах 2008 года описана стереоселективная реакция (S)-AMP с реактивами Гриньяра [45]. Полученное производное изоиндолинона обрабатывали трифторуксусной кислотой в присутствии триэтилсилана (Схема 27), что позволило выделить единственный энантиомер продукта с высокой стереоселективностью.



Схема 27. Разделение на стереоизомеры с использованием соединения SAMP

Наиболее перспективные низкомолекулярные ингибиторы взаимодействия p53-MDM2 - спироиндолиноны серии MI (в том числе SAR405838, Схема 28) [46] были синтезированы в энантиомерно чистом виде с использованием похожего подхода с выходом 68% на заключительной стадии (Схема 28).



Схема 28. Синтез соединения SAR405838

Стереоцентры известной конфигурации присутствовали в морфолиноновом цикле исходного соединения. После выделения индивидуального диастереомера промежуточного продукта на заключительной стадии синтеза его вводили в реакцию окисления с церий(IV)нитратом c получением необходимого энантиомера целевого аммоний вещества. Существенным преимуществом подобной методики является то, что образующиеся диастереомерные производные можно легко разделить перекристаллизацией, причем в работе удалось охарактеризовать все многочисленные полученные стереоизомеры. Главным недостатком метода являются невысокие выходы целевого продукта из-за большого числа образующихся стереоизомеров, а также то, что в процессе реакции окислительной деструкции диастереомерного производного происходит незначительная рацемизация продукта [29].

2.3.2.2. Выбор вспомогательного хирального заместителя и методов его удаления

В большинстве случаев в качестве вспомогательной хиральной группы, вводимой в молекулу азотсодержащих гетероциклов для разделения стереоизомеров, выступает 1фенилэтильная группа или ее аналоги, которые могут быть удалены из целевого продукта гидрогенизацией на палладиевом катализаторе.

Так, Гловачка и соавторы [47] провели гидрирование азиридинфосфонатов с N-1фенилэтильным заместителем на Pd(OH)₂/C (Схема 29). Для этого исходные диастереомерные азиридинфосфонаты растворяли в этаноле, содержащем Boc₂O и перемешивали в токе водорода над 20% Pd(OH)₂/C в течение двух дней, после чего выделяли продукты колоночной хроматографией, и полученные фракции перекристаллизовывали из гексана; при этом выход на стадии гидрогенизации составил 50%. Авторы заявляют о получении энантиомерно чистых соединений, но значения *ee* в статье не приводятся.



Схема 9. Схема реакции раскрытия азиридинового цикла гидрированием

В отличие от азиридинов, удаление 1-фенилэтильного заместителя гидрированием на палладиевом катализаторе в азетидинах происходит без раскрытия цикла (Схема 30) [48]. Для проведения показанной на Схеме 30 реакции исходный амин растворяли в метаноле, добавляли 4M HCl в MeOH при 0°C, перемешивали 20 минут и упаривали. Остаток смешивали с 10%Pd/C в метаноле и перемешивали 24 ч в атмосфере водорода. Полученное вещество отфильтровывали и очищали методом колоночной хроматографии. Выход продукта составил 90%, рацемизации не наблюдалось.



Схема 30. Схема удаления 1-фенилэтильного фрагмента гидрогенолизом

К подобной же методике проведения реакции прибегли и авторы [49] для получения Dсерина, меченного ¹⁴C (Схема 31). Гидрогенолиз проводили на 10% Pd/C в метаноле в токе водорода в течение 18 часов. Полученную смесь отфильтровывали и очищали методом ВЭЖХ; радиохимический выход составил 26%. Энантиомерная чистота полученного D-(1-¹⁴C)-серина составила более 99%.



Схема 31. Схема удаления 1-фенилэтильного заместителя из молекулы аминокислоты

Удаление хирального 1-фенилэтиламинного фрагмента может проводиться как с помощью гидрирования на Pd/C, так и Pd(OH)₂. Условия проводимых реакций суммированы в Таблице 1.



Таблица 1. Примеры удаления 1-фенил-этильного заместителя и условия реакций

Помимо гидрогенолиза, для удаления 1-фенилэтильного заместителя известно также восстановление щелочным металлом в аммиаке. В работе [54] описаны примеры такого восстановления как с использованием Na, так и Li в жидком аммиаке для получения *L*-триптофанола (Схема 32).



Схема 10. Удаление 1-фенил-этильного заместителя в условиях восстановления щелочным

металлом

Проводить удаление из молекулы 1-фенилэтильного заместителя, связанного с атомом азота, возможно также кипячением с кислотами.

Так, в работе [55] было проведено разделение (*S*,*R*)- и (*R*,*R*)-диастереомеров бензодиоксанкарбоновых кислот с (*R*)-1-фенилэтильным фрагментом, после чего 1фенилэтильная группа была удалена с получением энантиомерно чистых продуктов, для чего выделенный диастереомер нагревали до 90 °C с 6N HCl и диоксаном в течение 8 ч, после чего продукт выделяли экстракцией. Выход для (*S*,*R*)- и (*R*,*R*)-диастереомеров был почти количественным, энантиомерный избыток составил около 99% (Схема 33).



Схема 11. Удаление 1-фенилэтильного заместителя действием HCl

Наряду с HCl для удаления 1-фенилэтильного фрагмента использовалась также HBr и смесь HBr/AcOH. Так, авторами [56] были получены хиральные оксазолидиноны по Схеме 34.





Полученные в работе диастереомерные бис-амины авторам не удалось разделить хроматографическими методами. В виде смеси их ввели в реакцию с фосгеном; при этом один из диастереомеров не вступил в реакцию, и результирующие соединения легко были разделены. Целевой оксазолидинон был получены по реакции на Схеме 35. Выход составил 85%.



Схема 135. Схема удаления 1-фенилэтильного заместителя методом кислотного гидролиза смесью HBr/AcOH

Авторы работы [57] использовали для удаления 1-фенилэтильной группы с атома азота карбамидов, в том числе пяти и шестичленных, метансульфоновую кислоту CH₃SO₃H. Реакции проводили в течение 6 часов с использованием 0,5-1 экв. CH₃SO₃H в толуоле. Выход составил 75-95% в зависимости от исходного вещества (Таблица 2); при этом использование других кислот (*пара*-толуолсульфокислота, трифторуксусная кислота, соляная кислота), а также гидрогенолиз не дали результатов. Возможность рацемизации продуктов в ходе синтеза в статье не рассматривалась.

Исходное вещество	O Me N H	Me Ph	HO N Me Ph	NO Me Ph
Выход продукта	95%	97%	97%	95%
дезалкилирования	2570	7270	9270	2570

Таблица 2. Выходы продуктов реакции N-дезалкилирования амидов действием H₃SO₃H.

Таким образом, наиболее эффективные и часто употребляющиеся методы удаления фрагмента 1-фенилэтиламина от атома азота – гидрогенолиз и гидролиз сильными кислотами.

2.3.3. Хиральный катализ в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

Наджера и Сансано в статье 2013 года описали серию реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с N-металлированными азометинилидами в присутствии хиральных органических катализаторов, в ходе которой получались соединения, потенциально применимые для лечения гепатита С [58]. Реакция *трет*-бутилакрилата с иминами ведёт к образованию замещённого производного *L*-пролина с высоким выходом (Схема 36), энантио- и диастереоселективно. Последующее ацилирование по атому азота пирролидинового кольца и удаление обеих защитных сложноэфирных групп ведёт к получению ингибитора вируса гепатита С.



Схема 36. Реакция 1,3-циклоприсоединения с использованием хирального органического катализатора

В 2009 году Чен с коллегами описали реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, катализируемую комплексами с органическими лигандами, показанными на Схеме 37 [59]. В этой трёхкомпонентной реакции хиральный азометинилид генерировался из *пара*нитробензальдегида и диэтиламиномалоната, а затем присоединялся к диполярофилу — *E*-1ацетил-3-бензилидениндолинону. Катализатором в реакции была хиральная фосфорная кислота, выход конечного спироиндолинона составил 94%, а энантиомерный избыток — 93%:



Схема 37. Пример катализа хиральной фосфорной кислотой

Несколько лет назад была описана ещё одна каталитическая энантиоселективная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения [60]. Необходимый хиральный комплекс получали из гидрата ацетата меди (II), реакцию проводили с N-металлированным азометинилидом, получаемым из 3-бензилидензамещённого индолинона. Наилучший результат был получен при использовании 0.011% (мольных) лиганда, 0.001% (мольных) Сu(OAc)₂·H₂O, 20% (мольных) DIPEA и молекулярных сит 4Å (Схема 38); в качестве растворителя использовали циклопентилметиловый эфир. Реакция протекала с выходом 99%, высокой энантиоселективностью (94% *ee*) и диастереоселективностью (99:1 *dr*).



Схема 38. Синтез спироиндолинона с использованием хирального катализатора

Группа учёных под руководством Чжан в 2019 году сообщила об асимметрическом [3+2]-циклоприсоединении N-метил-3-изоцианатоксиндола, который выступает в качестве диполярофила, к формальдимину, генерируемому *in situ* из 1,3,5-трифенил-1,3,5-триазина [61]. Реакция катализировалась органическим хиральным алкалоидом — производным тиомочевины, в качестве растворителя использовали CHCl₃ в присутствии молекулярных сит 5Å. В результате получили спироимидазолидинтион с высоким выходом (97%) и энантиоселективностью (92%)

ee). Увеличение температуры от комнатной до 40 °C и использование молекулярных сит 4Å позволило уменьшить время протекания реакции с 12 ч до 4 ч (Схема 39).



Схема 39. Синтез спироиндолинона с применением хирального катализатора

С целью поиска новых биоактивных молекул, Чен и коллеги в 2019 году использовали в качестве диполярофила индолинон, содержащий изоксазольное кольцо [62]. В реакцию [3+2]-N-метил-3-изоцианатоксиндол циклоприсоединения вводили 3-метил-4-нитро-5-И изатилиденил-3-изоксазолоксиндол, в качестве катализатора использовали хиральное производное хинолина. Катализатор в данной реакции выступает одновременно и как кислота Брёнстеда, и как основание Льюиса, что привело к получению продукта с энантиомерным избытком 88% (Схема 40). Одним из плюсов реакции является то, что даже при комнатной температуре за короткое время (10-15 минут) достигается 50% ее. Оптимальные же условия для данной реакции — -35 °C, 30 минут и использование молекулярных сит 5Å.



Схема 40. Синтез диспироиндолинона с применением хирального катализатора

Вальдманн и коллеги в 2010 году опубликовали результаты синтеза серии спирооксиндолов реакцией 1,3-диполярного присоединения с использованием органических

катализаторов [63]. Комбинация комплекса Cu(I) и ферроценового лиганда (Схема 41) позволила получить эндо-продукт с хорошей диастерео- и энантиоселективностью. Позднее была описана подобная реакция с использованием солей Ag(I) [64]. Наконец, Арай и коллеги в 2012 году опубликовали экзо-селективное циклоприсоединение, используя комплекс N-имидазолин-аминофенола с солью Ni(II) и получив спирооксиндол 2,5-*транс*-конфигурации с высокой энантиоселективностью [65].



Схема 41. Синтез энантиомерных диспироиндолинонов реакциями 1,3-диполярного

присоединения

В 2018 году Ду и коллеги представили катализ реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения четвертичными солями аммония [66]. Было протестировано несколько катализаторов, наибольшую эффективность из которых показала четвертичная аммонийная соль с фрагментом тиомочевины (Схема 42). Этот катализатор проявил себя лучше, чем аналогичные катализаторы на основе мочевины, т.к. он обладает более высокой кислотностью. Выходы в реакциях превышали 90, значение *dr* достигало 15:1, а *ее* 98%.



Схема 42. Синтез спироиндолинона с использованием катализатора на основе тиомочевины

В 2020 году группой под руководством Чиннадураи был описан *one-pot* синтез спирооксиндола из изатина, пролина и α,β -непредельного кетона в присутствии 1% (моль) органического хирального катализатора [67]. В данной реакции *in situ* образуется азометинилид, который затем присоединяется по двойной C=C связи кетона (Схема 43). Особенностью реакции является то, что за короткое время и при комнатной температуре конверсия достигает 99%, а энантиомерный избыток составляет 96%; лучшим растворителем для данного синтеза оказался метанол.



Схема 43. Синтез хирального спироиндолинона с использованием органического катализатора

2.4. Синтез диполярофилов ряда тиогидантоинов, гидантоинов и роданинов 2.4.1. Синтез гидантоинов и 2-тиогидантоинов.

Наиболее часто используемыми методами синтеза замещенных гидантоинов являются представленные ниже реакции Бюхерера-Бергса, синтезы на основе различных мочевин, реакция Блитца и синтетические подходы на основе изоцианатов и изотиоцианатов.

2.4.1.2. Метод Бюхерера-Бергса

Метод Бюхерера-Бергса – это одностадийная реакция между кетонами, цианидом калия и карбонатом аммония при кипячении в спирте (Схема 44). В данной реакции происходит нуклеофильная атака ионов аммония и цианид ионов по карбонильному атому соответствующего кетона, а затем в результате образования амида угольной кислоты при взаимодействии с CO₂ и последующей циклизации, образуется лактон, который быстро претерпевает перегруппировку с образованием конечного гидантоина. Выходы в этой методике достигают 95% [68].



Схема 44. Синтез гидантоинов по Бюхерера-Бергсу

2.4.1.2. Превращения N-замещенных и незамещенных мочевин

Взаимодействие мочевин с хлоруксусной кислотой или ее производными без растворителя при температуре 120-130°С позволяет получать 1(N)-замещенные гидантоины с высокими выходами (до 65%). В ходе реакции происходит N-алкилирование мочевины с последующей циклизацией в гидантоин (Схема 45). При использовании тиомочевин алкилирование проходит преимущественно по атому серы, что не позволяет получать 2-тиогидантоины, а приводит к образованию тиазолидиндионов [69].



Схема 45. Синтез гидантоина из мочевины и эфира хлоруксусной кислоты

2.4.1.5. Реакция Блитца

Эффективным методом синтеза гидантоинов является реакция Блитца, происходящая при взаимодействии α,β-дикарбонильных соединений (например, глиоксаля), мочевины или тиомочевины в присутствии фосфорной кислоты в воде (Схема 46). Преимуществом реакции являются ее мягкие условия: реакция идет при комнатной температуре за 1 час. Вероятно, такая легкость синтеза по сравнению с предыдущими методами объясняется высокой активностью глиоксаля в качестве электрофила. В данном синтезе один из атомов азота мочевины атакует карбонильный глиоксаля, полученное соединение быстро претерпевает атом внутримолекулярную циклизацию в результате чего образуется гидантоин. Стоит отметить, что заместители в α,β-дикарбонильном соединении незначительно влияют на выход продукта, который составляет 50-63% [70].



Схема 46. Синтез гидантоина по реакции Блитца
2.4.1.6. Использование изоцианатов и изотиоцианатов.

Важным и наиболее распространенным методом синтеза гидантоинов и 2тиогидантоинов является подход с использованием изотиоцианатов и изотиоцианатов в реакции с аминокислотами и их производными (прежде всего, с эфирами) (Схема 47) [68]. Изоцианаты и изотиоцианаты представляют собой очень активные электрофилы, которые легко вступают во взаимодействие с N-замещенными и N-незамещенными аминокислотами, приводя к образованию тиоуреидоацетатов, которые могут быть выделены в чистом виде или в присутствии оснований могут претерпевать внутримолекулярную циклизацию с образованием гидантоина или 2-тиогидантоина. Выходы тиоуреидоацетатов часто количественные, а общий выход гидантоинов и 2-тиогидантоинов может достигать 74% [71].



Схема 47. Синтез гидантоина с использование изоцианата

2.4.2. Синтез 5-арилиден-2-тиогидантоинов

Наиболее часто используемым методом получения 5-арилиден-2-тиогидантоинов является их синтез на основе тиомочевин [72]. Тиомочевины могут быть получены из производных аминокислот их взаимодействием с органическими изотиоцианатами. Так как нуклеофильный атом азота аминокислоты активно реагирует с электрофильным атомом углерода изотиоциано-группы, процесс происходит обычно с высоким выходом (до 99%) и без побочных реакций (Схема 48). На следующем этапе происходит внутримолекулярная циклизацию полученной тиомочевины. Этот процесс идет более медленно из-за низкой электрофильности карбоксильного атома углерода. В некоторых случаях, особенно в случае N-дизамещенных мочевин, для активации процесса используется нагревание до высокой температуры.



Схема 48. Синтез N-замещенных 5-арилиден-2-тиогидантоинов

Полученный 2-тиогидантоин далее вступает в конденсацию Кневенагеля в присутствии основания либо под действием микроволнового излучения (Схема 49). Среди часто используемых в этой реакции оснований можно выделить амины [73], щелочи [74] и ацетат натрия [75].

$$H_{2}N \xrightarrow{O}_{OEt} + R-NCS \longrightarrow \begin{bmatrix} H \\ R' \xrightarrow{S} \\ Me' \xrightarrow{N} \\ Me' \xrightarrow{O}_{OEt} \end{bmatrix} \longrightarrow H_{N} \xrightarrow{O}_{N-R} \xrightarrow{Ar-CHO} Ar \xrightarrow{O}_{HN} \xrightarrow{N-R} \xrightarrow{N-R} \xrightarrow{O}_{HN} \xrightarrow{N-R} \xrightarrow{O}_{N-R} \xrightarrow{Ar-CHO} Ar \xrightarrow{O}_{N-R} \xrightarrow{O}_$$

Схема 49. Синтез арилиденовых производных 2-тиогидантоинов

Интересными являются закономерности образования *E*- и *Z*-изомеров в последней реакции. В одной из работ [76] указывается, что при взаимодействии карбэтоксиацетиленов и N,N-диметилмочевин в присутствии трибутилфосфина происходит образование бетаина, который далее несколькими путями может превращаться в *Z*- или *E*-изомер целевого соединения в зависимости от условий реакции. К получению *Z*-изомера приводит взаимодействие бетаина с мягким нуклеофильным центром серы и последующая циклизация до *Z*-иминотиазолидинона. Образование же продукта *E*-конфигурации происходит в результате присоединения бетаина по жесткому нуклеофильному атому азота тиомочевины и последующей циклизации с образованием (*E*)-5-бензилиден-2-тиогидантоина (Схема 50).



Ar-----CO₂Et

Схема 50. Образование Е- и Z-изомеров 5-арилиден-2-тиогидантоинов

38

Выходы 5-арилиден-2-тиогидантоинов значительно снижаются при использовании стерически затрудненных тиомочевин: для N,N-диметилтиомочевины максимальный выход продукта составляет 76%, тогда как при использовании *н*-дибутилтиомочевины в тех же условиях - лишь 15%, а при использовании изопропилзамещенных мочевин образования продукта не наблюдалось.

Очень велика также разница в протекании реакций с бензальдегидами N(1)-замещенных и N(1)-незамещенных 2-тиогидантоинов. Так, в уже упоминавшейся работе [72], конденсация N-метил-2-тиогидантоина и бензальдегида в присутствии морфолина в этаноле под действием микроволнового излучения приводила исключительно к образованию *E*-изомера продукта с выходом до 93%. В то же время, конденсация незамещенного 2-тиогидантоина и бензальдегида в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия [77] или конденсация мочевин с бензальдегидом в этаноле в присутствии гидроксида натрия [78] приводит к образованию исключительно *Z*-изомера с выходом до 97%.

Наиболее удобным способом различить Z- и E-изомеры 5-бензилиден-2-тиогидантоинов является ¹Н ЯМР спектроскопия [79], [80]. Показано, что химический сдвиг винильного протона в 5-арилиден-2-тиогидантоинах существенно зависит от конфигурации: для E-изомера сигнал находится в области 6.10-6.50 м.д, в то время как для Z-изомера в области 6.50-6.75 м.д.

2.4.3. Синтез роданинов

2.4.3.1. Метод Холмберга

Синтез N-замещенных роданинов по методу Холмберга основан на взаимодействии тритиокарбодигликолиевой кислоты и соответствующего первичного амина. Этим методом Струбе впервые синтезировал N-(p-ацетиламинофенил)роданин с выходом до 53% (Схема 51) [81].



Схема 51. Синтез N-(p-ацетиламинофенил)роданина по методу Холмберга

С этого времени данный метод широко используется различными авторами. Однако, наиболее эффективным метод Холмберга является для синтеза роданинов из ароматических аминов. Это подтверждается данными [82], где выход роданинов с ароматическими N-заместителями составлял 85-92%, в то время как реакции с неароматическими аминами имели выход 67-82%.

2.4.3.2. Синтез из производных и солей а-галогенуксусной кислоты

Возможен также синтез роданинов через образование дитиокарбамата путем добавления сероуглерода к соответствующему амину. Дальнейшие способы замыкания цикла варьируются.

Одним из вариантов является получение роданина через циклизацию с эфирами αгалогенпроизводных уксусной кислоты (Схема 52).



Схема 52. Синтез роданинов с получением дитиокарбамата

Так, в работе [83] описан трехкомпонентный one-pot синтез роданина, где исходными реагентами являлись пиридин-4-илметанамин, сероуглерод и этилбромацетат (Схема 53). К амину, растворенному в ацетонитриле, добавляли эквивалентное количество сероуглерода и 0.5 эквивалента этилбромацетата, и перемешивали до затвердевания смеси. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, получая соответствующий роданин с выходом 78%. Недостатком метода является продолжительное время реакции.



Схема 53. Синтез N-замещенного роданина с использованием этилбромацетата

В качестве реагента для синтеза роданинов может быть применен также хлорцетат натрия (Схема 54). В качестве основания на стадии получения дитиокарбамата был использован триэтиламин [84] или аммиак [85], а циклизация в роданин проводилась в сильнокислой среде. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола с выходом до 89%.



Схема 54. Синтез N-замещенных роданинов с использованием хлорацетата натрия

Помимо этилового эфира хлоруксусной кислоты, в реакцию можно вводить производные 2-хлорацетилкарбамата (Схема 55) (83).





Схема 55. Синтез N-замещенного роданина с использованием галогенацетилкарбамата Циклизация происходит через формирование интермедиата В (Схема 55), последующей циклизации в присутствии основания и образования роданина 4 за счет разрыва связи С-N и отщепления аниона F.

2.4.3.3. Синтез из изотиоцианатов

Получение N-замещенных роданинов циклизацией соответствущих изотиоцианатов с тиогликолиевой кислотой в присутствии основания (Схема 56) описано в нескольких статьях с различными вариантами условий проведения реакции: в буферном растворе триэтиламина с уксусной кислотой при 30 °C [86], в дихлорэтане [87], в диоксане [88]. Однако, подобные методики позволяют получать приемлемые выходы роданинов только для соединений, имеющих изотиоцианатную группу, непосредственно присоединную к ароматическому кольцу.



Схема 56. Синтез N-замещенных роданинов с использованием изотиоцианатов

Недостатком предложенного метода является невысокий выход продуктов (46-63%) и ограниченный выбор исходных изотиоцианатов.

2.4.4. Синтез 5-метилензамещенных роданинов

Наиболее распространенным способом получения 5-арилиден-роданинов, аналогично тиогидантоиновым производным, является реакция Кневенагеля между роданинами и производными бензальдегида. Атом водорода метиленовой группе в цикле роданина обладает значительной кислотностью; образующийся при его отщеплении карбанион стабилизируется за

счет соседней карбонильной группы и d-орбиталей серы. Конденсацию роданинов с альдегидами можно проводить в условиях как кислотного, так и основного катализа. Однако описаны и другие методы получения 5-метилензамещенных производных роданинов, представленные ниже.

2.4.4.1. Конденсация роданинов и альдегидов по Кневенагелю

Наиболее распространёнными условиями конденсации Кневенагеля с участием роданинов является кипячение в ледяной уксусной кислоте в присутствии оснований, например, аминов или солей карбоновых кислот. Использование ацетата натрия [87] позволило получить продукт с выходом более 70% для различных альдегидов (Схема 57).



Схема 57. Схема синтеза 5-арилиден замещенных роданинов

Для пиразолкарбальдегида наиболее подходящими основанием оказался этилендиамин [84]. Реакция протекала всего за 15 минут, выходы составляли 70-81% (Схема 58).



Схема 58. Конденсации Кневенагеля в синтезе производных роданина

В работе [89] в качестве основания для проведения конденсации был использован βаланин. Выходы реакций с замещенным бензальдегидом составили 50-92%. Конденсации роданинов с замещенными бензальдегидами, проводимые кипячением в толуоле в присутствии ацетата аммония [90] или в этаноле в присутствии пиридина [91] приводили к 5-арилиденроданинам с высокими выходами, однако время реакции составляло до 24 часов.

Значительно ускорить конденсацию и увеличить её выход может применение микроволнового излучения. В работе [92] конденсация Кневенагеля проводилась без растворителя под воздействием микроволнового излучения в течение 20-60 минут при температуре 80 °C. Продукт выделяли фильтрованием и промывали этанолом. Выходы составили 65-85% для продуктов конденсации с альдегидами с различными электронодонорными заместителями (Схема 59).



Схема 59. Конденсация Кневенагеля в синтезе производных роданина с использованием микроволнового излучения

В работе [93] 5-арилиден-замещенный роданин получали с помощью твердофазного синтеза. Авторы проводили конденсацию N-метил-замещенного роданина с ароматическими альдегидами на фториде калия на окиси алюминия с использованием микроволнового излучения (Схема 60). Полученные арилиден-роданины экстрагировали дихлорметаном и очищали перекристаллизацией из этанола. Выходы продуктов с различными арилиденовыми заместителями составили 70-98%.



Схема 60. Конденсация Кневенагеля в твердофазном синтезе производных роданина

Метод позволяет получать соединения с различными арилиденовыми заместителями с умеренными и высокими выходами и за короткое время. Однако выделение и очистка продуктов твердофазного синтеза часто является трудоемкой задачей.

2.4.4.2. Синтез из непредельных кислот и их производных

Авторы работы [82] описали *one-pot* синтез роданина с карбоксиметиленовым заместителем в 5-м положении с использованием диалкилацетилендикарбоксилатов (DMAD) (Схема 61). К смеси сероуглерода и диалкилацетилендикарбоксилата в воде добавляли бензиламин и перемешивали при комнатной температуре. Продукт выделяли фильтрацией, без дополнительной очистки. Выходы составили 80-90%.





Схема 61. Синтез N-замещенных роданинов с использованием DMAD

В работе предложен механизм реакции, при котором происходит присоединение образовавшегося дитиокарбамата к ацетилендикарбоксилату с последующей нуклеофильной атакой карбонильной группы и образованием пятичленного цикла. Несмотря на высокие выходы и легкость выделения продуктов, выбор заместителей роданина в 5-м положении ограничен. Также применяемый в синтезе DMAD является лакриматором и везикантом.

Использование производных непредельных кислот для синтеза производных роданина описано в работах [94], [95]. Смесь 3-фенилпропиоламида и сероуглерода в ДМФА обрабатывали гидридом натрия, затем добавляли алкилгалогенид и перемешивали, подкисляли соляной кислотой (Схема 62). В результате была получена смесь целевого роданина 1 и 2-(алкилтио)-5-бензилидентиазол-4-она 2. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией. Выходы составили 20-40%.



Схема 62. Схема 5-арилидензамещенного роданина из 3-фенилпропиоламида

2.5. Методы синтеза N-замещенных изатинов

Наиболее универсальными методами синтеза N-замещенных изатинов к настоящему времени являются метод Штолле, метод Зандмейера и методы, основанные на окислении производных индола. Ниже обсуждаются условия и ограничения каждого из этих методов.

2.5.1. Синтез N-замещенных изатинов по Штолле

Данный синтетический подход был разработан Штолле в 1922 году [96]. В качестве субстрата использовался замещенный анилин, который подвергали N-ацилированию с дальнейшим *one pot* ацилированием бензольного кольца с получением требуемого изатина (Схема 63). Для протекания реакции необходимо присутствие в смеси кислоты Льюиса, которой обычно служит хлорид алюминия или BF₃·Et₂O, а в некоторых случаях TiCl₄ [97].



Схема 63. Синтез изатинов по Штолле

Известны примеры получения изатинов по методу Штолле без использования кислоты Льюиса в качестве катализатора. Как правило, получаемые при этом изатины содержат в бензольном кольца несколько электронодонорных заместителей, облегчающих внутримолекулярное ацилирование. Так, в работе [98] при непродолжительном перемешивании смеси диметоксибензиланилина с оксалилхлоридом с выходом 5% был синтезирован алкалоид мелозатин А (Схема 64), ранее выделенный из растений вида *Melochia tomentosa* семейства Мальвовые (*Malvaceae*).



Схема 64. Схема получения мелозатина А по методу Штолле

В работе [99] предложен двухстадийный синтез (+)-1-(1-фенилэтил)изатина по методу Штолле (Схема 65). В качестве исходных соединений использовались коммерчески доступные (+)-1-фенилэтиламин и иодбензол, сочетающиеся между собой в ходе медь-катализируемой реакции Ульмана с использованием *L*-пролина или этиленгликоля в качестве лигандов для образования каталитического комплекса меди. Получаемый в результате реакции Ульмана замещенный анилин подвергался ацилированию при действии оксалилхлорида. Особенностью второй стадии реакции является отсутствие необходимости добавлять кислоту Льюиса даже при отсутствии электронодонорных групп в субстрате; выход продукта на второй стадии составляет 82% [100], что является очевидным преимуществом данного метода. Кроме того, использование реакции Ульмана на первой стадии синтеза позволяет избежать рацемизации субстрата.



Схема 63. Синтез (+)-1-(1-фенилэтил)изатина по методу Штолле

2.5.2. Синтез N-замещенных изатинов по Зандмейеру

Альтернативный метод синтеза N-замещенных изатинов был разработан Зандмейером в 1919 [101]. В качестве исходных соединений первой стадии синтеза использовались Nзамещенный анилин, хлоральгидрат и гидроксиламин. В результате конденсации образовывался замещенный оксим, который при нагревании в присутствии серной кислоты циклизовался в изатин (Схема 66).



Схема 66. Синтеза изатинов по методу Зандмейера

Метод Зандмейера широко используется для препаративных целей, так как исходные реагенты являются доступными, а суммарный выход реакций обычно превышает 75% [97]. Данный метод применим к анилинам, содержащим электроноакцепторные группы, однако плохо подходит в случае анилинов, содержащих *орто*-гидрокси и *орто*-алкокси-заместители. Для решения данной проблемы авторами работы [97] была предложена альтернативная методика, в которой вместо хлоральгидрата использовали хлорангидрид хлоруксусной кислоты (Схема 67). В данном случае ацилирование протекает в более мягких условиях по сравнению с классической методикой.



Схема 67. Синтез 7-метоксиизатина по модифицированному методу Зандмейера

Достоинства метода Зандмейера заключаются в универсальности и доступности исходных реагентов. Недостатком является присутствие сильных кислот на обеих стадиях синтеза, что накладывает ограничения на функциональные группы, содержащиеся в субстрате –

46

данный метод не позволяет получать замещенные изатины, содержащие неустойчивые к действию кислот группы.

2.5.3. Синтез N-замещенных изатинов по Гассману

Аналогично вышеописанным методам в синтезе Гассмана в качестве исходного вещества используется замещенный или незамещенный анилин. Суть метода Гассмана заключается в циклизации и последующем окислении 3-метилтио-2-оксииндольного фрагмента (Схема 68). Выходы изатинов при получении таким способом составляют от 40 до 81% [102].



Схема 68. Синтез изатина по методу Гассмана

Описано два основных метода синтеза 3-метилтио-2-оксииндола в зависимости от электронного эффекта заместителя в бензольном кольце. Для субстратов, содержащих электроноакцепторную группу, оксиндольное производное синтезируют через интермедиат, представляющий собой N-хлорзамещенный анилин, который реагирует с этиловым эфиром метилтиоуксусной кислоты, образуя необходимую азасульфоновую соль (Схема 69 – *Memod 1*) [102].



Схема 69. Модификации метода Гассмана для субстратов с различными заместителями

В случае, если исходный анилин имеет электронодонорную группу в бензольном кольце, N-хлор-содержащий интермедиат оказывается нестабильным, и дальнейшая реакция не идет. В этом случае для получения 3-метилтио-2-оксоиндола используют хлорсульфониевую соль (Схема 67 – *Memod 2*) [102].

2.5.4. Синтез замещенных изатинов N-алкилированием изатина

Наиболее очевидным способом получения N-замещенных изатинов является пряме Nалкилирование изатинов в реакциях нуклеофильного замещения. В качестве субстратов используются соответствующие алкилгалогениды, которые вступают в реакцию с натриевой солью изатина, получаемой действием гидрида натрия на изатин в полярном апротонном растворителе (Схема 70) [103, 104]. Также соль может генерироваться *in situ* действием на изатин карбоната натрия [105].



Схема 70. Синтез 1-замещенных изатинов N-алкилированием изатина

Данный подход позволяет региоселективно и с высокими выходами получать 1алкилзамещенные изатины. Стоит отметить низкую стереоселективность реакции. Так, авторами работы [106] установлено, что при использовании энантиомерно чистого алкилирующего реагента происходит значительная рацемизация.

2.5.5. Прочие методы синтеза 1-замещенных изатинов

В работе [107] рассматривается метод получения 1-замещенных изатинов из 2'аминостиролов, 2'-аминофенилацетиленов и 2'-амино-β-кетоэфиров путем окислительного амидирования под действием каталитических количеств иода. Процесс включает в себя последовательные стадии иодирования, окисления по Корнблюму и дальнейшее внутримолекулярное амидирование (Схема 71).



Схема 71. Синтез изатинов через окислительное амидирование

Похожий метод предложен авторами работы [108]. В основе лежит процесс окисления исходных N-алкил-2-ацетиланилинов каталитическими количествами иода в ДМСО. Данный метод предлагается авторами статьи в качестве альтернативы похожего окисления под действием различных медных комплексов. Кроме того, изучена возможность синтеза изатинов путем окисления соответствующих индолов (Схема 72).



Схема 72. Методы синтеза изатинов окислением под действием иода

Среди рассмотренных методов получения N-замещенных изатинов наиболее простым является прямое алкилирование изатина галогеналканами, однако данный метод не позволяет получать оптически чистые продукты в случае использования оптически активных галогенидов из-за частичной рацемизации. Удобным также представляется метод Штолле в сочетании с реакции Ульмана для получения исходного анилина, что позволяет осуществить энантиоселективный синтез N-замещенного изатина с хиральным заместителем при атоме азота.

3. Обсуждение результатов¹

В предшествующих работах нашей научной группы была показана возможность синтеза диспироиндолинонов в результате взаимодействия 5-арилидензамещенных гидантоинов, тиогидантоинов и роданинов с 1,3-диполями азометинилидов, генерируемыми из изатина и Nметилглицина (саркозина) (Схема 1). Получаемые в результате этих реакций диспироиндолиноны имеют в своем составе 3 асимметрических углеродных атома, но в реакциях образуется единственный диастереомер продукта с показанной на Схеме 1 относительной конфигурацией в виде смеси энантиомеров (*R*,*R*,*S* и *S*,*S*,*R*).



 $X = O,S; Y = NH,S; R_1 = H, Ar, All; R_2 = H, Hal$

Схема 1. Получение диспироиндолинонов реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения

Регио- и стереоселективность процесса присоединения азометинилидов к арилиденовым производным пятичленных гетероциклов может быть объяснена с использованием метода молекулярных орбиталей. В процессе реакции взаимодействуют ВЗМО диполя и НСМО диполярофила (Рис. 1; в общем случае возможно и взаимодействие ВЗМО диполярофила с НСМО диполя, однако 5-арилиден-2-тиоимидазолононы и тиазолоны являются электронодефицитными алкенами, с пониженной энергией НСМО, а азометинилиды - нуклеофильные диполи, поэтому реализуется первый вариант взаимодействия).

ВЗМО диполя и НСМО диполярофила реагируют таким образом, чтобы взаимодействие происходило между атомами с наибольшими орбитальными коэффициентами, в данном случае электроноакцепторные заместители и в диполе, и в диполярофиле понижают орбитальные коэффициенты на непосредственно связанных с ними атомах, входящих в циклическую систему.

¹ В обсуждении результатов нумерация схем и рисунков не совпадает с нумерацией в обзоре литературы



Рис. 1. Молекулярные орбитали диполярофила и диполя с акцепторными заместителями

Стереоселективность процесса определяется тем, что подход диполярофила возможен с двух диастереотопных сторон молекулярной плоскости азометинилида. Как следствие, в результате реакции образуется два энантиомера. Для одного из ранее полученных диспиропроизводных тиогидантоина (Рис. 2) эта смесь была разделена на индивидуальные стереоизомеры методом хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии и было показано, что один из энантиомеров обладает существенно большей цитотоксичностью на раковой клеточной линии LNCaP, чем другой [109].



(+)-изомер *неактивен*(-)-изомер *IC*₅₀ = 1.22 мкм

Рис 2. Структура диспироиндолинона, разделенного на энантиомеры, и цитотоксичность изомеров на клеточной линии рака предстательной железы LNCaP (МТТ-

mecm)

Таким образом, поскольку лишь один из стереоизомеров обладает целевой биологической активностью, актуальной является разработка синтетических методов, позволяющих получать диспиропроизводные индолинонов в энантиомерно чистом виде. Также до настоящего времени не было установлено соответствие между абсолютной конфигурацией диспироиндолинонов и их цитотоксичностью. Следует отметить, что использование для разделения энантиомеров метода хиральной ВЭЖХ представялет собой трудоемкий, плохо масштабирумый процесс и приводит к малому выходу чистых энантиомеров.

Целью настоящей работы стал поиск методов получения энантиомерно чистых диспироиндолинонов с использованием модификации исходных соединений хиральным заместителем.

Идея предлагаемого подхода состоит в том, что при наличии в одном из реагентов дополнительного стереоцентра известной конфигурации в показанной на Схеме 1 реакции

циклоприсоединения должны получаться диастереомерные производные, разделение которых и последующее удаление вспомогательного хирального фрагмента приведет к получению индивидуальных энантиомеров. При этом требования к вводимому вспомогательному хиральному заместителю можно сформулировать следующим образом:

1. Хиральный фрагмент не должен подвергаться рацемизации на всех этапах синтеза.

2. Хиральный фрагмент должен быть достаточно объемным, чтобы физические свойства получаемых диастеремеров существенно различались. В случае объемного хирального заместителя также можно ожидать появления диастереомерного избытка в реакции 1,3диполярного циклоприсоединения.

3. Хиральный фрагмент должен легко вводиться в молекулу, а также легко удаляться из нее с использованием реакций, не затрагивающих другие имеющиеся заместители.

Учитывая вышесказанное, в качестве хиральных группировок, удовлетворяющим всем трем критериям, нами были выбраны 1-арил-алкильные, которые легко вводятся к атомам азота целевых молекул, например, с использованием доступных производных 1-фенилэтиламина, не рацемизующегося даже в сильно основной среде, и могут быть удалены из целевых молекул в условиях гидрогенолиза или ацидолиза без разрушения спироциклического каркаса.

Анализ структуры целевых диспиро-производных 2-тиогидантоинов показывает, что в них имеются 5 возможных положений (4 атома азота в составе индолинонового, пирролидинового и имидазолонового циклов, а также атом серы), по которым могут быть введены хиральные заместители (Рис. 3). При этом три синтетических подхода I, III и IV, показанные в верхней части Рис. 2 (хиральный заместитель в исходной аминокислоте, изатине или при атоме N(1) имидазолона) после удаления вспомогательной хиральной группировки позволяют получать широкий круг N(3)-замещенных гидантоиновых и тиогидантоиновых производных, подход II с хиральным заместителем при атоме N(3) позволяет получать только N(3)-незамещенные целевые соединения, а подход V с хиральной группой при сере – только хиральные производные гидантоинов.



Рис. 3. Возможные положения введения хиральных заместителей в диспироиндолиноны

В ходе предварительных исследований нами было обнаружено, что тиогидантоины, модифицированные 1-фенилэтиламином по положению N(1), а также аминокислоты с фенилэтильными заместителями при атомах азота, не вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (Рис. 3, синтетические подходы III, IV; см. также раздел 3.4). Вероятно, это обусловлено пространственными затруднениями, возникающими в переходном состоянии реакции при сближении диполя и диполярофила из-за наличия объёмного заместителя при ближайших к реакционным центрам атомах азота. Попытка реализации синтетического подхода V уже на стадии получения исходного алкилированного арилидентиогидантоина привела к получению соответствующего гидантоина, не содержащего хирального заместителя. Учитывая это, в рамках данной работы мы подробно исследовали возможность осуществления синтетических подходов I и II.

Для реализации синтетического подхода I в качестве исходных соединений необходимо было синтезировать ранее неизвестные в энантиомерно чистом виде изатины с 1арилэтильными заместителями при атоме азота. Для реализации синтетического подхода II необходимо было синтезировать ранее неизвестные 2-тиогидантоинов с 1-арилэтильными заместителями.

3.1. Введение хирального заместителя к атому N исходного изатина (синтетический подход I)

Для реализации синтетического подхода I было необходимо ввести хиральный заместитель к атому азота изатина (Схема 2). Мы исследовали два альтернативных подхода к синтезу N-(1-арилэтил)изатинов, описанные в обзоре литературы: алкилирование N-незамещенного изатина и метод Штолле.



Схема 2. Ретросинтетическая схема получения диспироиндолинонов с хиральным заместителем при атоме N(1) индолинонового цикла

3.1.1. Синтез N-замещенных изатинов алкилированием изатина

В качестве исходных соединений для получения 1-(арилалкил)изатинов данным методом использовались изатин и вторичные бензилгалогениды. Исходные алкилгалогениды 1, 4, 5 в виде рацематов получали согласно Схеме 3.





Схема 3. Схема синтеза алкилгалогенидов 1, 4, 5. (a)=PBr₃, CH₂Cl₂, 2 ч, к.т; (b)=SOCl₂, CH₂Cl₂, -80°С. 1 ч

Исходный 1-бром-1-фенилэтан **1** был получен гидробромированием стирола. Реакция позволила получить бромид **1** с высоким выходом. Реакционная смесь перед выделением продукта содержала некоторое количество исходного стирола и продуктов его полимеризации; продукт **1** выделяли из смеси перегонкой. Структура соединения **1** подтверждена методами ¹Н и ¹³С ЯМР, полученные спектры совпали с литературными [103].

Синтез метоксифенилэтилгалогенидов осуществляли, исходя из доступных замещенных ацетофенонов [110]. Для получения галогенидов 4 и 5 в качестве исходных соединений использовали вторичные спирты 2 и 3, получаемые восстановлением соответствующих ацетофенонов боргидридом натрия [111].

Хлорид **5** был получен с использованием тионилхлорида для замещения гидроксильной группы на хлор. При проведении реакции оказался важным контроль температуры реакционной смеси – наилучшие выходы галогенида **5** наблюдались при проведении реакции при –80°С, а при более высокой температуре в реакционной смеси в значительном количестве образовывался *пара*-метоксистирол.

Полученные галогениды 1 и 5 далее были введены в реакции алкилирования изатинов (Схема 4).



Схема 4. Синтез 1-замещенных изатинов 6–8 алкилированием изатинов

Изатин с 1-(2,4-диметоксифенил)этильным заместителем при атоме азота данным методом получить не удалось, и из реакционной смеси был выделен исходный N-незамещенный изатин.

Соединения **1–7** были ранее описаны в литературе, соединение **8** выделено и охарактеризовано впервые. Характеристичными сигналами в спектрах ¹Н ЯМР изатинов **6–8** являются сигналы протонов фенилэтильного заместителя: квадруплет в области 5,50–6,00 м.д. для атома водорода у третичного атома углерода, а также дублет в области 1,70–2,00 м.д., отвечающий сигналу метильной группы.

Попытки ввести в реакции алкилирования энантиомерно чистые 1-арилалкиламины не проводились, из-за известного факта рацемизации продуктов в основных условиях реакции [106].

3.1.2. Синтез 1-замещенных изатинов по методу Штолле

Для получения 1-замещенных изатинов в энантиомерно чистом виде может быть использован двухстадийный синтез по методу, сочетающему получение исходного анилина реакцией Ульмана и дальнейшее замыкание изатина по методу Штолле. Вначале данный метод был успешно применен нами для получения 1-фенилэтил-изатина **6** в виде рацемата (Схема 5).



Схема 5. Синтез (±)-1-фенилэтилизатина 6 по методу Штолле

В качестве исходного соединения использовался рацемический 1-фенилэтиламин. Его вводили в реакцию Ульмана с иодбензолом по известной методике [99] с получением замещенного анилина 9. Эту стадию реакции проводили в присутствии комплекса меди (I) с *L*-пролином или этиленгликолем по методике, аналогичной [99], при этом изменение лиганда не оказывало какого-либо влияния на протекание и выход реакции.

Замещенный анилин 9 далее вводили в реакцию с оксалилхлоридом согласно методу, приведенному в [99]. В отличие от классического способа Штолле, который предполагает добавление кислоты Льюиса на стадии ацилирования, указанный метод позволяет проводить процесс без ее добавления. Региоселективность процесса при этом обеспечивается проведением реакции при повышенной температуре в отсутствии растворителя. В результате был получен рацемический 1-фенилэтилизатин 6 с выходом 89%

Этот же метод был использован для синтеза энатиомерно чистого изатина (S)-6 (Схема 6). В качестве исходного соединения использовали (S)-1-фенилэтиламин. Аналогично предыдущей схеме из него был получен замещенный анилин (S)-9, а затем (S)-1-фенилэтилизатин (S)-6.



Схема 6. Синтез (S)-1-фенилэтилизатина (S)-6 по методу Штолле

Также была исследована возможность получения по методу Штолле (±)-1-(1-(2,4диметоксифенил)этил)изатина **11** (Схема 7).



Общий выход 0-2%

Схема 7. Схема синтеза замещенного изатина 11

56

На первой стадии синтеза изатина 11 1-(2,4-диметоксифенил)этиламин реагировал с иодбензолом, в результате чего был выделен замещенный анилин 10 с умеренным выходом. После этого анилин 10 вводили в реакцию с оксалилхлоридом по методике, аналогичной описанной выше для получения соединения 11 (Схема 7). Однако в результате целевой изатин 11 образовывался с очень низким выходом, а анализ реакционной смеси методом ТСХ показал наличие в ней не менее десяти различных продуктов. Такое протекание реакции может объясняться несколькими причинами: во-первых, наличие двух сильных +М-заместителей (метокси-групп) в бензольном кольце существенно активирует электрофильное замещение в нем; во-вторых, выделяющаяся в процессе N-ацилирования и дальнейшего электрофильного замещения соляная кислота может вызывать отщепление арилэтильного фрагмента от атома азота изатина из-за повышенной устойчивости образующегося при этом вторичного 2,4-диметоксибензильного катиона.

В результате удалось добиться образования целевого продукта **11** с выходами лишь в 1– 2%. Кроме того, при анализе выделенного соединения методом ¹Н ЯМР в спектре были обнаружены сигналы как целевого продукта **11**, так и N-незамещенного изатина, что может свидетельствовать о быстрой деградации получаемого продукта в растворе.

3.2. Синтез исходных 5-арилиден-1-фенил-2-тиогидантоинов

Для последующего синтеза диспироиндолинонов реакциями с N-замещеными изатинами была получена серия 5-арилиден-1-фенил-2-тиогидантоинов **12-16** трехкомпонентной реакцией между глицином, фенилизотицианатом и альдегидом (Схема 8) [109]. Выбор заместителей в положении 3 тиогидантоинового цикла и при C=C связи обусловлен ранее полученными результатами биологического скрининга библиотеки диспироиндолинонов на различных раковых клеточных линиях [32, 109]. Так, было показано, что наименьшие значения IC_{50} наблюдаются для диспироиндолинонов, содержащих фенильный заместитель в положении 3 тиогидантоинового кольца арилиденового фрагмента заменяли также на другие галогены и метоксильный заместитель.



Схема 8. Синтез 5-арилиден-3-фенил-2-тиогидантоинов 12–16

57

В качестве исходного соединения для синтеза субстрата **18** использовали этиловый эфир изотиоцианоуксусной кислоты, который вводили в конденсацию с 4-этоксианилином, в результате чего с количественным выходом получали замещенную тиомочевину **17** (Схема 9). Тиомочевину **17** далее конденсировали с 4-хлорбензальдегидом под действием КОН.



Схема 9. Синтез замещенного тиогидантоина 18

3.3. Синтез диспироиндолинонов на основе 1-фенилэтилизатина

Далее полученные диполярофилы 12-16, 18 были введены в реакции 1с фенилэтилзамещенными изатинами 6. 7 И саркозином c получением серии диспироиндолинонов 19-24 (Схема 10).



Схема 10. Синтез диспироиндолинонов 19-24. dr - соотношение диастереомеров до

перекристаллизации

В результате показанных на Схеме 10 реакций были получены смеси двух диастереомеров целевых диспироиндолинонов. Продукты **19-24** были выделены методом перекристаллизации и проанализированы методом ¹Н ЯМР.

Соотношение диастереомеров определяли по интегральным интенсивностям сигналов протонов тиоамидных групп и метильных групп 1-фенилэтильного заместителя (Рис. 4), как наиболее характеристичным.



Рис. 4. Фрагменты спектров ЯМР¹Н диспироиндолинона **19** в областях химических сдвигов протонов тиоамидной и метильной групп

В большинстве случаев соотношение диастереомеров в реакционной смеси было близким к 1:1, но уже после первой перекристаллизации из смеси этанол : вода=1:1 достигало 4:1. После второй перекристаллизации из данной системы соотношение дистереомеров становилось > 90:1, а в случае соединения **19** удалось получить преобладающий диастереомер в индивидуальном виде и охарактеризовть его методом РСА. Из обогащенного маточного раствора были выделены кристаллы минорного диастереомера **19b**, также охарактеризованные данными рентгеноструктурного анализа, что позволило провести соотнесение сигналов в спектрах ¹Н ЯМР со структурой основного и минорного продуктов (Рис. 5).



Рис. 5. Структура, данные РСА и ¹Н ЯМР спектры соединений **19а** и **19b**

Было установлено, что основной диастереомер **19а** имеет относительную конфигурацию пирролидинового цикла 2'S*,3'R*,4'R* и R*- конфигурацию 1-фенилэтильного заместителя; характеристичным сигналом в протонном спектре для него является сигнал CH₃-группы хирального заместителя при 1,79 м.д.. Второй (минорный) стереоизомер **19b** имеет относительную конфигурацию пирролидинового цикла 2'R*,3'S*,4'S* и R*-конфигурацию хирального заместителя, и может быть идентифицирован по сигналу CH₃-группы при 1,73 м.д.

Данный результат может позволить в дальнейшем прогнозировать абсолютную конфигурацию стереоцентров в преимущественно образующемся изомере диспироиндолинона, зная абсолютную конфигурацию исходного изатина.

Суммируя результаты данного раздела, получение соединений **19-24** позволило разработать методики получения, очистки, разделения и анализа изомерных диспироиндолинонов на основе N-арилэтил-изатинов. Разработанный подход потенциально возможно применить для синтеза энантиомерно чистых диспироиндолинов, если использовать в качестве исходного субстрата энантимерно чистый 1-замещенный хиральный изатин.

3.4. Диспироиндолиноны на основе 1-(4-метоксифенилэтил)изатина

3.4.1. Синтез диспироиндолинонов на основе 1-(4-метоксифенилэтил)изатина

Аналогично серии соединений **19-24** далее нами были получены диспироиндолиноны **25**-**27** на основе (±)-1-(4-метоксифенилэтил)изатина (Схема 11).



Схема 11. Синтез диспироиндолинонов **25-27**. dr₁ - соотношение диастереомеров до перекристаллизации, dr₂ – после однократной перекристаллизации

Полученные смеси диастереомеров были выделены из реакционных смесей и перекристаллизованы из смеси этанол : $H_2O = 1:1$. Для диспироиндолинона **26** соотношение диастереомеров пар до перекристаллизации составляло 30:70, а после однократной перекристаллизации - 15:85. При сравнении результатов для фенилэтил-замещенных диспироиндолинов **19-24** и 1-(4-метоксифенил)этил-замещенных диспиропроизводных **25-27** можно отметить, что оба асимметрических заместителя при атоме азота изатина приводят к получению примерно одинакового соотношения диастереомеров в реакции циклоприсоединения.

3.4.2. Удаление 1-(4-метоксифенил)этильного заместителя с изатинового атома азота диспироиндолинона

На примере диспироиндолинона **26а** была предпринята попытка удалить 1-(4метоксифенил)этильный заместитель в условиях ацидолиза (Схема 12), описанных для подобных реакций (обзор литературы, раздел 2.3.2.2).



Схема 12. Схема удаления 1-(4-метоксифенил)этильного заместителя **26а** действием трифторуксусной кислоты

При контроле реакции методом TCX было установлено, что реакция не протекает даже в избытке концентрированной трифторуксусной кислоты; по данным спектроскопии ЯМР реакционная смесь после выдерживания ее в течение 90 минут и последующем упаривании трифторуксусной кислоты содержала лишь исходный диспироиндолинон **26a** в виде трифторацетата. Таким образом, условия отщепления 1-арилэтильной группировки от изатинового атома азота получаемых диспироиндолинонв требуют дальнейшего исследования и оптимизации.

3.2. Введение хирального заместителя к атому N(3) исходного имидазолона (синтетический подход II)

Начальным этапом данного раздела работы стал синтез серии диспиро-производных индолиден-тиогидантоинов и индолиден-гидантоинов в виде рацемических смесей для отработки методик синтеза и получения смесей энантиомеров для последующего сравнения их биологической активности с индивидуальными энантиомерами.

3.2.1. Синтез рацемических N(3)-незамещенных и N(3)-арил-диспиро-индолинон-пирролидинимидазолонов

N(3)-Незамещенные диспироиндолиноны **9-26** – производные 2-тиогидантоинов - в виде рацемических смесей были получены по разработанным ранее в нашей научной группе методикам [109] согласно Схеме 13. Выходы полученных диспироиндолинонов **37-54** приведены в Таблице 3.



29: X = H, 80%; **30**: X = 4-F, 74%; **31**: X = 4-Cl, 82%; **32**: X = 4-Br, 77%; **33**: X = 4-OCH₃, 68%; **34**: X = 3-Cl, 61%; **35**: X = 2-Cl, 69%; **36**: X = 3,4-F, 87%

Схема 13. Синтез рацемических диспироиндолинонов 37-54 на основе тиогидантоинов

Соединение	Заместители	Выход, %	Соединение	Заместители	Выход, %
37	X = H, Y = H	73	46	X = 4-OMe, $Y = Br$	74
38	X = H, Y = Br	70	47	X = 3-F, Y = H	57
39	X = 4-F, Y = H	54	48	X = 3-F, Y = Br	77
40	X = 4-F, Y = Br	66	49	X = 3-Cl, Y = H	59
41	X = 4-Cl, Y = H	80	50	X = 3-Cl, Y = Br	61
42	X = 4-Cl, Y = Br	88	51	X = 2-Cl, Y = H	73
43	X = 4-Br, Y = H	60	52	X = 2-Cl, Y = Br	80
44	X = 4-Br, Y = Br	78	53	X = 3,4-F, Y = H	83
45	X = 4-OMe, Y = H	71	54	X = 3,4-F, Y = Br	85

Таблица 3. Выходы рацемических диспироиндолинонов 37-54 (Схема 13).

Для сравнения биологической активности с тиогидантоиновыми производными также была синтезирована серия диспиро-гидантоинов **61-69** (Схема 14).



55, 78% (R=H, R1 = 4-F); **56**, 89% (R=4-OMe, R1 = 4-Cl); **57**, 63% (R=4-OEt, R1 = 4-Cl); **58**, 92% (R = 3-Cl, 4-F, R1= 4-OEt); **59**, 88% (R = 3-Cl, 4-F, R1= 4-Cl); **60**, 88% (R = 3-Cl, 4-F, R1= 4-OMe)

Схема 14. Синтез рацемических диспироиндолинонов 61-70 на основе гидантоинов

Характеристичными сигналами в ¹Н ЯМР спектрах получаемых диспироиндолинонов являются сигналы амидных протонов (при 10-11 м.д.), а также три сигнала в области 3-4,5 м.д. в виде дублетов дублетов или псевдо-триплетов, соответствующие протонам пирролидинового цикла (Рис. 6).



Рис. 6. Фрагмент спектра ЯМР ¹Н диспироиндолинона 63

На примере диспиропроизводного **63** (Рис. 6) было проведено полное соотнесение сигналов в ЯМР спектрах с использованием корреляционной 2D ЯМР спектроскопии NOESY, COSY, HSQC и HMBC. На Рис. 7 показаны наблюдаемые в спектрах корреляции, позволившие установить относительную конфигурацию стереоцентров полученного продукта.



Рис. 7. Структура соединения 63 и наблюдаемые корреляции в его NOESY спектрах

3.2.2. Диастереоселективный синтез диспиро-индолинон-пирролидин-имидазолонов

3.2.2.1. Синтез 1-арилэтиламинов

На первом этапе разработки методов синтеза энантиомерно чистых диспироимидазолонов мы исследовали влияние заместителя в положении N(3) арилидентиогидантоина на диастереоселективность реакции 1.3-диполярного циклоприсоединения азометинилида. Исходными соединениями для синтеза N(3)-замещенных арилиденгидантоинов была серия 1-арилалкиламинов **71-78**. 1-Фенилэтиламин 71 является коммерчески рацемических доступным; 1-арилэтиламины 53, 54 (Схема 15) были синтезированы, исходя из соответствующих ацетофенонов. В случае незамещенных ацетофенонов для этого может быть использована классическая методика восстановительного аминирования по Лейкарту-Валлаху [111]. Однако реакция Лейкарта не дает удовлетворительных выходов в случае замещенных ацетофенонов с электродонорными заместителями [112]. Поэтому для таких ацетофенонов была применена другая методика восстановительного аминирования с использованием NaBH₃CN в качестве восстановителя [112]. Данный метод может быть распространен на любые альдегиды, пространственно незатрудненные кетоны, аммиак, первичные и вторичные амины, однако требует длительного протекания реакции (не менее 48 часов). Цианоборгидрид лишь незначительно действует на карбонильную группу при нейтральных значениях рН, иминиевый же ион восстанавливается им гораздо быстрее, поэтому реакцию оптимально проводить в диапазоне рН 6-8 при равновесных концентрациях карбонильного соединения и имина.

$$Ar \xrightarrow{O} CH_{3} \xrightarrow{NH_{4}OAc, NaBH_{3}CN} EtOH \xrightarrow{NH_{2}} Ar \xrightarrow{CH_{3}} 72, 55\%, Ar = 4-OMe-C_{6}H_{4} 73, 62\%, Ar = 2,4-OMe-C_{6}H_{3} 74, 59\%, Ar = 2,4-OBn-C_{6}H_{3} 74, 50\%, Ar = 2,4-OBn-C_{6}H_{7$$

Схема 15. Получение аминов **72-74** восстановительным аминированием ацетофенонов Амины **75-79** получали исходя из бензонитрила по Схеме 16:



Схема 16. Синтез аминов 75-79

79, R = i-C₃H₇, 62%

3.2.2.2. Синтез рацемических N(3)-(1-арилалкил)-диспиро-индолинон-пирролидин-имидазолонов

Для хирального заместителя N(3) изучения влияния в положении арилидентиогидантоина диастереоселективность реакции 1.3-диполярного на циклоприсоединения азометинилида далее, исходя из полученных аминов 71-79, была синтезирована серия диспиро-2-тиогидантоинов 89-95 с заместителями бензильного типа Ar(Alk)CH- при атоме азота N(3), в виде рацемических смесей.

Для получения исходных диполярофилов амины **71-79** вводились в реакцию с этиловым эфиром изотиоцианоуксусной кислоты с промежуточным образованием тиомочевин, которые затем без выделения вступали в реакцию конденсации с бензальдегидом с получением 3замещенных 2-тиогидантоинов **61-69** (Схема 17).

2-Тиогидантоины **80-88** далее вводили в реакции 1.3-диполярного циклоприсоединения с изатином и саркозином с получением серии диспироиндолинонов в виде смеси диастереомеров **89а-95а** и **89-95b**, с преобладанием продукта **a** с конфигурацией пирролидинового цикла $2'S^*, 3'R^*, 4'R^*$ при S^* -конфигурации вспомогательного хирального заместителя. Стоит также отметить, что при использовании N-1-фенилэтил-изатина в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения образуется преимущественно продукт с относительной конфигурацией $2'S^*, 3'R^*, 4'R^* + R^*$ (ср. раздел 3.1) – то есть при использовании 1-фенилэтиламина одной и той же конфигурации введение его к изатиновому или тиогидантоиновому атому азота благоприятствует образованию спиросочлененных систем с противоположной энантиоселективностью.



Диастереомерный избыток в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения определяли по данным спектров ¹Н ЯМР по характеристичным сигналам NH-группы индольного цикла, а также по сигналам алифатических протонов в β-положении хирального заместителя, которые для всех соединений **89-95** отличаются на 0,1-0,2 м.д. для разных диастереомеров и хорошо различимы даже в спектрах реакционных смесей. В стандартных условиях реакции (кипячение в этаноле) нам не удалось осуществить 1,3-диполярное циклоприсоединение с 5-бензилиден-2тиогидантоинами **83** и **84**.

Самое большое диастереомерное соотношение, составившее 5:1, наблюдалось в реакции с 5-бензилиден-2-тиогидантоином **85** с 1-(1,2-дифенил)этильным заместителем, приводящей к диспироиндолинону **92** (Схема 17).

По аналогичной методике также были получены диспироиндолиноны ряда гидантоина 97а и 97b для оптимизация метода разделения их диастереомеров и получения впоследствии энантиомерно чистых кислородсодержащих диспироиндолинонов (Схема 18).



Схема 18. Схема синтеза диспироиндолинона 97 с дополнительным хиральным фрагментом

Введение заместителей в бензольное кольцо хиральной группы (Схема 17, соединения **89, 93, 94, 95, 97**) практически не влияет на диастереоселективность реакции, и для всех диспироиндолинонов с R₂ = CH₃ соотношение диастереомеров составляет примерно 3:1.

В реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-тиогидантоинов и гидантоинов с дополнительными асимметрическими заместителями, саркозина и изатина главным продуктом является диастереомер **a** с относительной конфигурацией стереоцентров, показанной на Схемах

66

17 и 18. Появление диастереоселективности при наличии дополнительного стереоцентра в молекуле диполярофила, по нашему предположению, может объясняться частичным экранированием подхода диполя с одной из сторон двойной связи C=C (Схема 19). В отсутствие дополнительного стереоцентра в молекуле 2-тиогидантоина сближение диполей равновероятно для обеих сторон плоскости. В то же время при наличии стереоцентра при N(3) подход со стороны наиболее объемного заместителя становится более трудным, чем с противоположной, что приводит к появлению диастереоселективности.



Схема 19. Предполагаемое объяснение диастереоселективности образования диспироиндолинонов **89-95**

Полученные диастереомерные смеси были разделены на индивидуальные диастереомеры при помощи перекристаллизации или колоночной хроматографии (Таблица 4). Все диастереомерные смеси могут быть очищены перекристаллизацией из этанола; однако только диастереомеры соединений **94a**, **95a** с 1-(2,4-диметоксифенил)этильным и 1-(2-бензокси-4-метоксифенил)этильным заместителем удается разделить хроматографически.

Продукт	Оптимальный метод выделения основного диастереомера	Выход, %
89a	Перекристаллизация из 80% EtOH	18
90a	Перекристаллизация из 80% EtOH	25
91a	Перекристаллизация из 80% EtOH	15
92a	Перекристаллизация из 80% EtOH	22
93a	Перекристаллизация из 80% EtOH	58
94a	Колоночная хроматография (петролейный эфир 2:1 этилацетат)	49
95a	Колоночная хроматография (петролейный эфир 2:1 этилацетат)	21

Таблица 4. Способы выделения диастереомеров 89а-95а из смесей и их выходы

На заключительной стадии был проведен подбор условий удаления асимметрического заместителя с атома азота 2-тиоимидазолонового цикла соединений **89а-95а**. Была проверена возможность гидрогенолиза и ацидолиза связи С-N соединений **89а-95а** с получением N(3)-незамещенных диспиро-производных тиогидантоинов. Результаты приведены в Таблице 5.

Было обнаружено, что гидрогенолиз даже при 10 атм H_2 и 50°С в метаноле не приводит к образованию желаемого продукта ни для одного из соединений **89а-95а**. В то же время, ацидолиз спиро-производных **89а-95а** в трифторуксусной кислоте успешно дал целевой диспироиндолинон **37** (Схема 20). Для диспироиндолинонов **89а-92а** также проводились попытки удаления хирального заместителя в оптимизированных на примере соединения **93а-95а** условиях, однако, было обнаружено, что при отсутствии донорных заместителей в бензольном фрагменте при атоме N(3) тиогидантоина удаление группы Ar(Alk)CH- не может быть проведено методом гидрогенолиза, а удаление методом ацидолиза идет с низким выходом (Таблица 5).



Схема 20. Получение N(3)-незамещенного диспироиндолинона 37 из диспироиндолинонов 89-95 Таблица 5. Получение N(3)-незамещенного диспироиндолинона 37 из диспироиндолинонов 89-95

Исходное соединение	Метод удаления ассиметрического заместителя	Выход продукта 1
89a	TFA	0%
90a	TFA	0%
91a	$TFA + CF_3SO_3H$	Следы
92a	$TFA + CF_3SO_3H$	0%
93a	TFA	51%
94a	TFA	74%
95a	TFA	63%

Таким образом, было установлено, что наличие асимметрических 1-арилалкильных заместителей при N(3) 5-арилиден-2-тиогидантоинов приводит атоме азота к диастереоселективному протеканию реакций их 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинилидами, генерируемыми из изатина и саркозина. Наибольшее соотношение диастереомеров, равное 5:1, наблюдалось при использовании в качестве диполярофила 5бензилиден-3-(1-(1,2-дифенил)-этил)-2-тиогидантоина 85. Однако удаление вспомогательного асимметрического заместителя методом ацидолиза эффективно происходит лишь в том случае, если арильный заместитель 1-фенилэтильной группы содержит донорные алкокси-заместители (тиогидантоины 86-88). Таким образом, с точки зрения доступности исходных соединения и

успешности синтеза, наиболее оправданным представляется использование 2-тиогидантоинов с 1-(2,4-диметоксифенил)-этильным заместителем (как соединение **87**). Именно эти соединения были использованы в дальнейшем при синтезе энантиомерно чистых диспиро-производных (раздел 3.2.3).

3.2.3. Синтез энантимерно чистых диспиро-индолинон-пирролидин-имидазолонов на основе 5-арилиден-2-тиогидантоинов с хиральными заместителями при атоме N(3)

3.2.3.1. Разделение 1-арилалкиламинов на индивидуальные стереоизомеры

Стандартной методикой для разделения аминов на энантиомеры является перекристаллизация их солей с (+)- или (–)-винной кислотой [113]. Эта методика была успешно использована нами для выделения из рацемической смеси оптически чистых 1фенилэтиламинов **71** (Схема 21).



Схема 21. Получение (R) и (S) 1-фенилэтиламинов 71

Однако попытки применить данную методику к соединению 73 не привели к положительному результату, так как процесс кристаллизации в данном случае требовал много времени - более 3 суток - и оказалось, что полученные кристаллы сильно загрязнены вторым стереоизомером. Поэтому для разделения изомеров амина 73 мы разработали препаративную методику с использованием энантиомерных O,O-дибензоилвинных кислот (ODBTA), что позволило успешно выделить R- и S-изомеры соединения 73 в индивидуальном виде.

Для выделения чистого стереоизомера продукт реакции амина **73** с (+)- или (–)-ODBTA перекристаллизовывали из метанола, выделяли образующуюся соль и обрабатывали её основанием (Схема 22).



Схема 22. Выделение энантиомерных аминов (**R**)-73 и (S)-73

Полученные энантиомерно чистые амины (R)- и (S)-73 не описаны в литературе, поэтому монокристаллы обоих энантиомерных тартратов амина 73 были исследованы методом PCA.² Молекулярная структура соединения (S)-73 представлена на Рис. 8. Для полученных энантимерно чистых аминов также было измерено удельное вращение методом поляриметрии. Было установлено, что использование (–)-ODBTA с конфигурацией стереоцентров (R,R) позволяет выделить (R)-(+)-1-(2,4-диметоксифенил)этиламин, а (+)-ODBTA с конфигурацией стереоцентров (S,S) позволяет выделить (S)-(–)-1-(2,4-диметоксифенил)этиламин. Таким образом, были соотнесены направление оптического вращения и абсолютная конфигурация полученных аминов.



Рис. 8. Молекулярная структура О,О-дибензоилтартрата 1-(2,4-диметоксифенил)этиламина (S)-73

3.2.3.2. Синтез энантиомерно чистых 5-арилидентиогидантоинов

На основе полученных энантиомерно чистых аминов 71 и 73 далее были синтезированы их арилидентиогидантоиновые производные (*S*)-80, (*S*)-97, а также (*R*)-(89,100-107), (*S*)-(89,100-107). Синтез проводили аналогично схеме с использованием рацемических аминов (раздел 3.2.2, Схема 17).

Получение арилидентиогидантоиновых производных (S)-80, (S)-97 на основе (S)-1фенилэтиламина показано на Схеме 23.

²Исследование методом РСА здесь и далее проведено с.н.с., к.х.н. В.А. Тафеенко.



Схема 23. Получение арилидентиогидантоинов (S)-80, (S)-97

Для доказательства отсутствия рацемизации в ходе синтеза арилидентиогидантоинов было проведено исследование полученного соединения (*S*)-80 с помощью аналитической ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой. По результатам анализа, рацемизации не происходит, так как на хроматограмме присутствует только один пик целевого соединения, а появление дополнительных сигналов не наблюдается (Рис. 9).



Рис. 9. Хроматограмма (ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой) соединения (S)-80

Далее была исследована возможность получения тиогидантоиновых производных аминов (S)-73, (R)-73. Амины вводили в реакцию с этиловым эфиром изотиоцианоуксусной кислоты, и далее полученную тиомочевину – в реакции с различными замещёнными бензальдегидами (Схема 24).



Схема 24. Синтез энантиомерно чистых тиогидантоинов 87, 99-106

В результате были получены серии энантиомерно чистых тиогидантоинов (S)-87, 99-106 и (R)-87, 99-106, которые далее были введены в качестве диполярофилов в реакции с азометинилидами.

3.2.3.3. 1,3-Диполярное циклоприсоединение азометинилидов к энантиомерно чистым 5арилидентиогидантоинам

На первом этапе синтеза энантиомерно чистых диспироиндолинонов были проведены пробные реакции спироциклизации с более доступным арилидентиогидантоиновым производными 1-фенилэтиламина (*S*)-80 и (*S*)-97. (Схема 25).



Схема 25. Реакция 1,3-циклоприсоединения с производным (S)-(-)-1-(2,4диметоксифенил)этиламина.

В результате были получены пары диастеремеров соединений (S)-89 и (S)-107³. Разделение диастереомеров проводили путем перекристаллизации из различных растворителей, а также их смесей (Таблица 6). Наилучшие результаты показала перекристаллиация из 80%

³ Обозначение (S) или (R) после номера соединения в этом и последующем разделах обозначает конфигурацию асимметрического центра в исходном диполярофиле.
этанола. Стоит отметить, что кристаллизация рацемических смесей протекает легче и продукт выделяется с большим выходом, по сравнению с перекристаллизацией чистых стереоизомеров. **Таблица 1.** Условия перекристаллизации диспироиндолинона (*S*)-**89**а

Растворитель	Диастереомерный избыток, %	Выход основного изомера, %	Дополнительные условия
Гексан	92	15	Двухкратная перекристаллизация из большого объема, выход 15%
EtOH	92	20	Кристаллизация в течение двух суток
EtOH/H ₂ O 4:1	97	67	-

Структура одного из выделенных диспироиндолинонов (*S*)-107а была установлена методом РСА (Рис. 10). Сопоставление характеристичных сигналов пирролидинового цикла в спектрах ¹Н ЯМР реакционных смесей и индивидуальных стереоизомеров с данными рентгеноструктурного анализа позволило провести соотнесение сигналов в ЯМР спектрах для основного и минорного стереоизомеров. Основной стереоизомер **a** имеет относительную конфигурацию пирролидинового цикла $2'S^*, 3'R^*, 4'R^*$ и S^* - конфигурацию вспомогательного хирального заместителя, при этом наиболее характеристичными сигналами в ¹Н ЯМР спектре являются NH-сигналы индольного и имидазолонового цикла, а также сигналы CH₃-группы 1-фенилэтильного заместителя. У основного изомера последние сигналы проявляются в спектре при 1,25 м.д., а у минорного – при 1,40 м.д.



Рис. 10. Молекулярная структура диспироиндолинона (S)-107а

Далее в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с саркозином и изатином были введены соединения (S)-87, (S)-99-106 с абсолютной конфигурацией (S) арилалкильного заместителя (Схема 26). В результате реакции была получена серия спиро-производных (S)-108-124 в виде смесей диастереомеров. Диастереомеры образуются в соотношении 3:1 – 4:1 и проявляются в ¹Н ЯМР-спектрах в виде двойного набора сигналов.



Схема 26. Образование диастереомеров в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с производными (S)-(-)-1-(2,4-диметоксифенил)этиламина (S)-87, 99-106.

Данные о выходах полученных диспироиндолинонов (*S*)-(94, 107-124) и соотношении диастереомеров, определённом по спектрам ¹Н ЯМР реакционных смесей, приведены в Таблице 7.

Соединение	Заместители	Выход изомеров a + b, %	Соотношение a:b	Выход изомера а после очистки, %
(S)-94	X = H, Y = H	77	2.9/1	58
(S) -108	X = H, Y = Br	85	3.5/1	45
(S) -109	X = 4-F, Y = H	75	2.8/1	36
(S)-110	X = 4-F, $Y = Br$	81	3.6/1	52
(S)-111	X = 4-Cl, Y = H	72	3.1/1	23
(S)-112	X = 4-Cl, $Y = Br$	87	3.2/1	36
(S)-113	X = 4-Br, $Y = H$	84	2.8/1	33
(S)-114	X = 4-Br, $Y = Br$	78	3.3/1	47
(S)-115	X = 4-OMe, $Y = H$	42	3.0/1	14
(S)-116	X = 4-OMe, $Y = Br$	52	3.4/1	30
(S)-117	X = 3-F, Y = H	71	3.0/1	41
(S)-118	X = 3-F, Y = Br	77	3.6/1	47
(S)-119	X = 3-Cl, Y = H	82	3.3/1	38
(S)-120	X = 3-Cl, Y = Br	75	3.6/1	49
(S)-121	X = 2-Cl, Y = H	58	2.9/1	37
(S)-122	X = 2-Cl, Y = Br	77	3.1/1	45
(S)-123	X = 3,4-F, Y = H	47	3.2/1	31
(S)-124	X = 3,4-F, Y = Br	72	3.6/1	45

Таблица 7. Выходы диастереомерных диспироиндолинонов (S)-(94, 107-124)

Далее было проведено разделение полученных смесей диастереомеров двумя способами, ранее описанными в разделе 3.2.2: перекристаллизацией из этилового спирта или колоночной хроматографией в системе петролейный эфир:этилацетат (2:1). Лучшие выходы конечных

продуктов даёт выделение обоих стереоизомеров при помощи колоночной хроматографии, выход основного стереоизомера при этом составляет от 14% до 58%.

Описанные выше реакции были также проведены для тиогидантоинов (**R**)-87, 99-106, полученных из (**R**)-(+)-1-(2,4-диметоксифенил)этиламина (**R**)-73 (Схема 27). Таким образом, были синтезированы две серии диспироиндолинонов с 1-арилалкильным заместителем разной конфигурации.



Схема 27. Образование диастереомеров в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с производными (R)-(+)-1-(2,4-диметоксифенил)этиламина (**R**)-(87, 99-106)

Данные о выходах полученных диспироиндолинонов (*R*)-(94, 107-124) и соотношении диастереомеров, определённом по спектрам ¹Н ЯМР реакционных смесей, приведены в Таблице 8.

Соединение	Заместители	Выход изомеров a + b, %	Соотношение a:b	Выход изомера с после очистки, %
(R)-94	X = H, Y = H	64	3.0:1	47
(R)-108	X = H, Y = Br	83	3.2:1	50
(R)-109	X = 4-F, Y = H	77	2.9:1	36
(R)-110	X = 4-F, Y = Br	82	3.8:1	46
(R)-111	X = 4-Cl, Y = H	69	3.3:1	23
(R)-112	X = 4-Cl, $Y = Br$	88	3.4:1	36
(R)-113	X = 4-Br, $Y = H$	75	2.7:1	39
(R)-114	X = 4-Br, $Y = Br$	71	3.1:1	47
(R)-115	X = 4-OMe, $Y = H$	42	2.9:1	19
(R)-116	X = 4-OMe, $Y = Br$	53	3.3:1	30
(R)-117	X = 3-F, Y = H	65	3.2:1	39
(R)-118	X = 3-F, Y = Br	71	3.3:1	49
(R)-119	X = 3-Cl, Y = H	80	3.7:1	48
(R)-120	X = 3-Cl, Y = Br	80	3.6:1	49

Таблица 8. Выходы диастереомерных диспироиндолинонов (*R*)-(94, 107-124)

(R)-121	X = 2-Cl, Y = H	58	2.9:1	36
(R)-122	X = 2-Cl, Y = Br	76	3.4:1	46
(R)-123	X = 3,4-F, Y = H	40	3.2:1	32
(R)-124	X = 3,4-F, Y = Br	65	3.4:1	45

Полученные энанатиомерно чистые диспироиндолиноны **94, 107-124** были охарактеризованы комплексом физико-химических методов исследования: ¹³С и ¹Н ЯМР- и ИКспектроскопии, масс-спектрометрии, а их энантиомерная чистота подтверждена ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой.

Для доказательства структуры двух диастереомерных продуктов (*R*)-114а и (*R*)-114b были зарегистрированы их двумерные спектры ЯМР ¹H-¹H ROESY. Проявляющиеся в спектрах корреляции суммированы на Рис. 11.



Рис. 11. Корреляционные взаимодействия, наблюдающиеся в спектрах ЯМР ¹H-¹H ROESY (2'R,3'S,4'S)-1-(1-(R)-(2,4-диметоксифенил)-этил)-4'-(4-бромфенил)-1'-метил-5'''-бром-2тиооксодиспиро[имидазолидин-4,2'-пирролизидин-3',3"-индолин]-2",5-диона ((**R**)-114**a**, слева) и

(2'S,3'R,4'R)-1-(1-(R)-(2,4-диметоксифенил)-этил)-4'-(4-бромфенил)-1'-метил-5'''-бром-2тиооксодиспиро[имидазолидин-4,2'-пирролизидин-3',3''-индолин]-2'',5-диона ((**R**)-114b, справа)

По данным эксперимента ROESY, для основного диастереомера (R)-114а характеристичными являются взаимодействие N-CH₃ протонов, протонов пирролидинового цикла и *орто*-протонов арильного заместителя. Это доказывает их близкое расположение в пространстве, на основе чего можно установить относительную конфигурацию стереоцентров пирролидинового цикла. При рассмотрении трехмерных моделей двух разных диастереомеров соединения (R)-114 можно заметить, что протоны фенилэтильного заместителя по-разному ориентированы относительно других протонов диспироиндольного фрагмента (Рис. 12).



Рис. 12. Диастереомеры (**R**)-114a (слева, основной) и (**R**)-114b (справа, минорный). Пунктирными линиями показаны характеристичные взаимодействия. Иллюстрация создана в программе Chem3D PRO

Исходя из Рис. 11 и 12, для изомера (**R**)-114а в спектрах NOE проявляется взаимодействие 2-метоксигруппы фенилэтильного заместителя и протонов арильного фрагмента в положении 4' пирролидина. В изомере (R)-114b такие взаимодействия отсутствуют, но в спектрах появляются кросс-пики СН₃-протонов фенилэтильного заместителя и орто-протонов арильного заместителя в 4' положении пирролидинового кольца. Таким образом, можно сделать вывод, что для основного диастереомера (R)-114a относительная конфигурация стереоцентров фенилэтильного фрагмента и протонов пирролидинового цикла (на Рис. 11 — 1, 2, 3 и 4, соответственно) — S^*, R^*, R^* и S^* . Для второго диастереомера конфигурация этих же стереоцентров — *R**,*S**,*S** и *S**. Так как для синтеза диспироиндолинонов (**R**)-114а и (**R**)-114b использовался оптически чистый (**R**)-(+)-1-(2,4диметоксифенил)этиламин, можно сделать вывод об абсолютной конфигурации данных соединений. Таким образом, основной изомер соединений (S)-(94,107-124), полученных из (S)-(-)-1-(2,4-диметоксифенил)этиламина (S)-73 имеет абсолютную конфигурацию стереоцентров пирролидинового цикла 2S,3R,4R и S-конфигурацию арилэтильного заместителя, а диспироиндолиноны (R)-(94,107-124), полученные из (R)-(+)-1-(2,4-диметоксифенил)этиламина (*R*)-73 имеют конфигурацию 2*R*, 3*S*, 4*S* и *R*.

3.2.3.4. Удаление вспомогательной хиральной группировки от атома N тиоимидазолонового фрагмента хиральных диспироиндолинонов 94, 107-124

После разделения диастереомерных соединений 94, 107-124 был проведён подбор способа удаления из их структуры вспомогательной хиральной 2,4-диметокси-фенилэтильной группы. Гидрогенолиз соединения (*S*)-94а даже в жёстких условиях (H₂, Pd/C (10%), 10 атм,

50°С, СН₃ОН) в течение суток не привёл к удалению фенилэтильного фрагмента. Аналогичный результат наблюдался и в ходе реакции с церийаммоний нитратом (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ в системе CH₃CN/H₂O даже при кипячении.

Но ацидолиз соединений (S)-94a, 107a-124a с использованием трифторуксусной кислоты (Схема 28) протекает с количественным выходом меньше, чем за минуту и с высокими выходами (75-80%) дает (–)-изомеры N(3)-незамещенных диспироиндолинонов с конфигурацией (2'S,4R,4'R). Данные о выходах полученных производных приведены в Таблице 9.



Схема 28. Ацидолиз энантиомерно чистых диспироиндолинонов

Соединение	Заместители	Выход, %
(-)-39	X = 4-F, $Y = H$	61
(-)-38	X = 4-F, $Y = Br$	63
(-)-42	X = 4-Cl, $Y = Br$	73
(-)-47	$\mathbf{X} = 3\text{-}\mathbf{F}, \mathbf{Y} = \mathbf{H}$	85
(-)-48	X = 3-F, $Y = Br$	72
(-)-50	X = 3-Cl, $Y = Br$	78

Таблица 9. Выходы (–)-изомеров диспироиндолинонов в реакциях ацидолиза

С целью сравнения биологической активности некоторые энантиомерно чистые диспироиндолиноны были синтезированы также на основе спиро-производных (*R*)-1-(2,4диметоксифенил)этиламина (Схема 29).



Схема 29. Ацидолиз энантиомерно чистых диспироиндолинонов

Данные о выходах полученных (+)-изомеров диспироиндолинонов с конфигурацией 2'R,4S,4'S приведены в Таблице 10.

Соединение	Заместители	Выход, %
(+)-38	X = H, Y = Br	87
(+)-39	X = 4-F, Y = H	71
(+)-40	X = 4-F, $Y = Br$	78
(+)-42	X = 4-Cl, $Y = Br$	89
(+)-44	X = 4-Br, $Y = Br$	75
(+)-53	X = 3,4-F, Y = H	77

Таблица 10. Выходы (+)-изомеров диспироиндолинонов в реакциях ацидолиза – форматирование таблиц 9 и 10 разное. Надо унифицировать

Полученные энантиомерно чистые диспироиндолиноны были охарактеризованы комплексом физико-химических методов исследования, в том числе ¹H и ¹³C ЯМРспектроскопией и ВЭЖХ с хиральной фазой. Спектры ЯМР энантиомерно чистых диспироиндолинонов ожидаемо полностью совпадают со спектрами ЯМР их рацемических смесей. Отсутствие рацемизации на стадии удаления защитной хиральной группы было подтверждено результатами ВЭЖХ с хиральной фазой (Рис. 13).



Рис. 13. Сравнение ВЭЖХ оптически чистого диспироиндолина (+)-38 (черная кривая) и его рацемического аналога 38 (фиолетовая кривая)

Таким образом, синтетический подход II, основанный на введении хирального заместителя по N(3)-положению имидазолонового цикла, позволяет выделять индивидуальные энантиомеры диспироиндолинонов и получать конечные оптически чистые диспироиндолиноны с выходом до 40% исходя из исходных тиогидантоинов.

3.2.4. Использование синтетического подхода II для получения хиральных диспиророданинов.

В ходе нашей работе мы также исследовали возможность распространения синтетического подхода II на другие классы диполярофилов, помимо арилиден-имидазолонов. Был осуществлен синтез диспироиндолинонов с роданиновым фрагментом

последовательностью реакций, показанных на Схеме 30. В результате была получена серия соединений **135-138**.



Схема 30. Синтез диспироиндолинонов 135-138 на основе роданинов

3.2.4.1. Получение N-замещенных роданинов

На первом этапе данной части исследования были получены диполярофилы на основе роданинов с хиральными заместителями. Вначале мы попытались получить роданины с хиральными заместителями при атоме азота **127**, **128** по методу [85] с использованием солей хлоруксусной кислоты (Схема 31). Однако выходы реакции оказались неудовлетворительными. По данным спектров ЯМР, на второй стадии реакции происходило присоединение дитиокарбамата к хлорацетату натрия, однако продукт циклизации в реакции с амином **71** образовывался с низким выходом.



Схема 31. Схема синтеза N-замещенного роданина с использованием хлорацетата натрия

Также был опробован способ получения N-замещенных роданинов **127** и **128** из эфира (2-хлорацетил)карбамата **131** по методике [114]. Исходный 2-хлорацетамид **130** был получен в две стадии из хлоруксусной кислоты по методу азеотропной этерификации в условиях кислотного катализа TsOH [111] с последующим амидированием этилхлорацетата **129** в концентрированном аммиачном растворе [115] (Схема 32).



Схема 32. Схема синтеза N-замещенного роданина из метил (2-хлорацетил)карбамата

Несмотря на доступность исходных реагентов, получение карбамата **131** в данном случае является многостадийным и занимает много времени. Кроме того, на стадии получения соединения **131** образовывалась смесь целевого карбамата и исходного хлорацетамида **130** в соотношении 65:35, которую не удавалось разделить перекристаллизацией. Соотношение исходного хлорацетамида **130** и метил-(2-хлорацетил)карбамата **131** было определено по соотношению интегральных интенсивностей сигналов соединений в ¹Н ЯМР-спектре продукта.

Более успешным способом получения этил-(2-хлорацетил)карбамата **125** оказался метод [116], заключающийся в нагревании смеси хлорацетилхлорида и этилкарбамата без растворителя, позволивший получить целевой продукт с выходом 91% (Схема 33).



Схема 33. Синтез этил(2-хлорацетил)карбамата без растворителя

Из полученного карбамата **125** по методике [114] синтезировали N-замещенные роданины **128, 129**. Для этого *in situ* получали из амина **71** или **73** и сероуглерода дитиокарбамат, к которому добавляли карбамат **125,** после чего происходила внутримолекулярная циклизация по механизму, показанному на Схеме 34.



Схема 34. Схема получения N-замещенных роданинов **127, 128** из этил(2хлорацетил)карбамата **125**

Заместитель в бензольном кольце используемого амина оказывает существенное влияние на выходы реакции, что может быть связано с бо́льшими стерическими препятствиями реакции циклизации в случае 1-(2,4-диметоксифенил)этильной группы.

Синтез 5-арилидензамещенных роданинов проводили по реакции Кневенагеля роданинов **128**, **129** с ароматическими альдегидами. Для реакции конденсации были опробованы различные условия, показанные на Схеме 35.



Схема 35. Схема реакции конденсации Кневенагеля в различных условиях. i) AcONa, AcOH, Δ, 24 ч; ii) AcOK, AcOH, Δ, 24 ч; iii) EtOH, Py, 4 дня; iv) DMF, Et3N, mw, 110°C, 20 мин; v) AcOK, AcOH_{лед}, mw, 140°, 2 ч; vi) AcONa, AcOH_{лед}, mw, 140°, 2 ч.; vii) пиперидин, EtOH, mw, 100 °C, 1 ч. Реакция с роданином 127 по методам (i), (ii) и (iii) не протекала, в реакционных смесях были обнаружены только исходные вещества. Метод (iv) с использованием пиридина в качестве основания обеспечил выход продукта 39%, однако для прохождения реакции потребовалось 4 дня. Реакция (v) с использованием микроволнового излучения и ацетата калия не проходила, однако при замене ацетата калия на ацетат натрия (vi) были получены 5-арилиден- замещенные роданины 132-134 с приемлемыми выходами, представленными в Таблице 11.

Соединение	\mathbb{R}^1	R ²	Выход, %
132	Ph(CH ₃)CH ₂ -	Cl	57
133	Ph(CH ₃)CH ₂ -	Br	26
134	2,4-MeO-C ₆ H ₃ (CH ₃)CH ₂ -	Cl	42

Таблица 11. Выходы 5-арилиден-2-тиогидантоинов 132-134 (Схема 35, метод vi)

Катион натрия является более жесткой кислотой, чем катион калия, и сильнее сольватируется молекулами уксусной кислоты, что, вероятно, способствует более легкому отрыву протона сопряженным ацетат-анионом. Однако и в этих условиях реакция конденсация с роданином **128** не протекала, и вместо нее происходило отщепление хиральной группировки от молекулы роданина. С учетом особенностей реакционной способности роданина **128** его конденсация была проведена по методике [117], с использованием пиперидина качестве основания (Схема 35, *vii*).

Конфигурацию экзоциклической двойной связи полученных арилиденроданинов можно определить по данным ¹Н ЯМР спектроскопии: сигналы протонов метиновой группы *Z*-изомера смещены в область слабого поля (в область ~7.40 м.д.) по сравнению с сигналами *E*-изомера (6.40-6.90 м.д.) [118, 119]. На основе полученных нами результатов можно заключить, что все продукты конденсации **132-134** являются *Z*-изомерами.

3.2.4.2. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к хиральным 5арилидензамещенным роданинам

5-Арилидензамещенные роданины (**R**)-132-134, полученные из (**R**)-(+)-1фенилэтиламина (**R**)-71 и (**R**)-(+)-1-(2,4-диметоксифенил)этиламина (**R**)-73 по Схеме 35, далее были введены в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с саркозином и изатином (Схема 36).



Схема 36. Схема реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с получением диастереомеров диспироиндолинонов на основе роданинов

Данные о выходах полученных диспироиндолинонов приведены в Таблице 12. Структура полученных соединений была подтверждена данными ¹Н и ¹³С ЯМР-спектроскопии.

На схеме 36 указан диастереомерный избыток полученных диспироиндолинонов **135-138**; соотношения диастереомеров в среднем составляло около 2:1. Диастереомерный избыток определяли по соотношению интенсивностей сигналов протонов СН группы 1-фенилэтильного заместителя или сигналов протонов N-H групп (Рис. 14).



Рис. 14. ¹*Н ЯМР-спектр смеси диастереомеров соединения* (*R*)-146 и сигналы протонов *СН-группы* 1-фенилэтильного заместителя для определения соотношения диастереомеров.

Продукт (**R**)-138 удалось разделить на индивидуальные диастереомеры методом колоночной хроматографии. Таким образом, показано, что синтетический подход II с

введением хирального заместителя к атому азота пятичленного цикла диполярофила может быть распространен на различные классы соединений, в том числе использован для получения диспироиндолинонов на основе роданинов.

3.3. Диастереоселективность реакций арилидентиогидантоинов с азометилилидами - производными пролина

Изучая возможность реализации синтетического подхода III (Рис. 75), мы провели синтеза тиогидантоина **140** с хиральным заместителем при атоме N(1) (Схема 37) с хорошим выходом.



Схема 37. Синтез 1-N-замещенного 2-тиогидантоина 140

Однако конденсацию 2-тиогидантоина **140** с альдегидом провести не удалось как в присутствии оснований, так и различных кислот Льюиса, по-видимому, в связи со значительными стерическими затруднениями, создаваемыми объемным арилэтильным заместителем. Также аминокислота, полученная из ее эфира **139**, не вступала в реакцию 1.3диполярного циклоприсоединения (синтетический подход III), вероятно, в связи со значительными стерическими затруднениями при образовании диполя.

Однако, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения удалось успешно провести при использовании для генерации азометинилида аминокислоты пролин. Можно было ожидать, что введение в образующиеся диспироциклические производные дополнительного пирролидинового цикла в составе гексагидро-1Н-пирролизиновой системы за счет использования пролина вместо нециклических α-аминокислот приведет к изменению диастереоселективности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

В результате реакции между 5-арилиден-тиогидантоинами, изатинами и пролином были получены спиропроизводные **141-146** (Схема 38), имеющие дополнительный стереоцентр в составе гексагидро-1Н-пирролизиновой бициклической системы. Так как образующийся диполь и диполярофил являются плоскими молекулами, конфигурация этого дополнительного стереоцентра может быть любой, поэтому в реакции образуются два диастереомерных продукта **141а-146a** и **141b-146b**. Выходы и диастеремерные соотношения продуктов представлены в на схеме 38.



Схема 38. Синтез диспироиндолинонов 141-146

Соотношение образующихся диастереомеров составило примерно 2:1 для всех продуктов **141-146**; оно было определено по характеристичным сигналам протонов в ¹Н ЯМР-спектре реакционных смесей. Наиболее удобными для определения диастереомерного соотношения являются сигналы протонов с химическими сдвигами в области 10 м.д. (с, 1H, NH-имидазолидин) и 11 м.д. (с, 1H, NH-индолинон) (Рис. 15).



Рис. 15. Характеристичные сигналы NH-имидазолидинового **1** *и NH-индолинонового* **2** *протонов в*¹*Н ЯМР-спектре диспироиндолинона* **141** (ДМСО-d6, 400 МГц)

Для выделения основного диастереомера соединения **143** был использован метод колоночной хроматографии на силикагеле. Для доказательства структуры и определения относительной конфигурации стереоцентров молекулы, выделенный основной диастереомер диспироиндолинона **143** был проанализирован с использованием двумерной ЯМР-спектроскопии.

По данных gHSQC удалось однозначно соотнести протоны и атомы углерода в неароматической части молекулы. Для дополнительного доказательства строения углеродного

87

скелета в пирролидиновом фрагменте использовались COSY-эксперименты, позволившие однозначно установить последовательность атомов в пирролидиновом цикле молекулы.

Для установления относительной конфигурации стереоцентров вначале проводилось соотнесение протонов пирролидинового цикла с их сигналами в спектрах ¹H. Ранее мы показали (раздел 3.2), что стереоцентры, образующиеся при реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-арилиден-2-тиогидантоинам во 4, 3 и 2 положениях спиро-*пирролидин*ового цикла, имеют относительную конфигурацию R*, R*, S*. Данная закономерность выполняется и для рассматриваемого соединения 143: по спектрам NOESY протоны NH-фрагмента индола и NH-фрагмента тиогидантоина сближены в пространстве, также данные протоны имеют слабую корреляцию с орто-протонами 4-F-замещенного бензольного кольца. Таким образом, атомы углерода в 1, 2 и 3 положениях спиропирролизидинового цикла имеют относительную конфигурацию R*, R*, S*. Для анализа относительной конфигурации протона в восьмом положении спиро-пирролидинового цикла также использовались спектры NOESY. Было установлено, что протон в 8 положении имеют корреляцию с орто-протонами 4-F-замещенного бензольного кольца, соответственно, данные фрагменты находятся в цис-положении друг к другу. Таким образом, относитльная конфигурация стереоцентров молекулы основного диастереомера диспироиндолинона 143 соответствует показанной на Рис. 16.



Рис. 16. Относительная конфигурация основного стереоизомера соединения 143 Таким образом, можно сделать вывод, что реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием пролина в значительной мере контролируется стерическими факторами: образуется наименее стерически нагруженное соединение, в котором ароматический заместитель пирролидинового цикла находится в *цис*-положении с общим для двух циклов протоном гексагидро-1Н-пирролизиновой системы (наименьшим заместителем). Данный вывод хорошо согласуется с механизмом реакции, предполагающим стадию взаимодействия диполя и плоского диполярофила.

3.5. Исследование цитотоксичности диспиро-индолинон-пирролидин-тиоимидазолонов

Полученные рацемические диспироиндолиноны и некоторые энантиомерно чистые соединения были исследованы на цитотоксичность в стандартном МТТ-тесте [120]. Исследования проводились на клеточной линии аденокарциномы молочной железы МСF7 и на здоровых клетках эмбриональных почек человека НЕК293Т.⁴ Данные клеточные линии были выбраны по причине того, что клетки МСF7 являются одними из самых агрессивных видов рака [121], тогда как клетки НЕК293Т— распространённая модель здоровых клеток человека, гиперчувствительных к различному химическому воздействию [122].

Результаты исследования рацемических диспироиндолинонов в сравнении с клинически используемым препаратом доксорубицином представлены в Таблице 12.

Соединение	IC50 (MCF7), μM	IC ₅₀ (HEK293T), μM
(-)-39	>200	73 ± 8
(-)-38	~100	31 ± 7
(-)-47	>200	>200
(-)-48	65 ± 10	37 ± 4
(-)-50	15 ± 4	9.2 ± 0.9
(-)-110	13 ± 2	8.0 ± 1.22
37	64 ± 6	51 ± 4
38	57 ± 5	41 ± 4
39	>200	>200
40	38 ± 2	24 ± 7
42	16 ± 2	13 ± 1
43	93 ± 12	39 ± 7
44	11 ± 2	4 ± 2
45	~100	3 ± 2
47	>200	>200
48	67 ± 8	51±8
49	88 ± 6	64 ± 10
51	>200	76 ± 9
52	84 ± 7	43 ± 3
53	~100	81 ± 7
Доксорубицин	0.07 ± 0.02	0.02 ± 0

Таблица 12. Цитотоксичность рацемических диспироиндолинонов (МТТ-тест).

Из данных, представленных в Таблице 12, видно, что большинство исследованных соединений проявляют токсичность в микромолярном диапазоне по отношению к клеткам линии MCF7, и не проявляют селективности (более того, многие соединения более цитотоксичны по отношению к здоровым клеткам, чем к раковым). Наиболее цитотоксичным среди рацематов оказалось соединение 44, с IC₅₀ = 11 мкМ на раковой клеточной линии. Также высокую цитотоксичность (IC₅₀ = 16 мкМ) проявило соединение 42, положительной стороной

⁴ Биологические исследования проведены к.х.н, с.н.с. Д.А. Скворцовым.

которого является несколько более низкая цитотоксичсноть для здоровых клеток. По данным МТТ-теста, бОльшую цитотоксичность проявляют диспироиндолиноны, содержащие бром в 5м положении индолинонового фрагмента. Также важным является наличие галогена (Cl в соединении 42, Br в соединении 44) в *пара*-положении ароматического заместителя пирролидинового кольца.

Для сравнения биологической активности рацематов и индивидуальных эненатиомеров проводились аналогичные исследования для небольшой серии энатиомерно чистых (-)диспироиндолинонов (Таблица 12).

При сравнении данных Таблицы 12 видно, что (–)-стереоизомеры в целом проявляют бОльшую цитотоксичность по отношению к здоровым клеткам человека НЕК293Т, и одновременно сопоставимую или также более высокую цитотоксичность по отношению к клеточной линии рака MCF7. Таким образом, замена рацемических диспироиндолинонов на их индивидуальные (+)-стереоизомеры (с конфигурацией стереоцентров 2'*R*,4*S*,4'*S*) потенциально может позволить увеличить селективность соединений ряда диспиро-пирролидин-имидазолидин-индолинонов.

4. Экспериментальная часть

4.1. Общие сведения.

Контроль протекания реакций и чистоты получаемых веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии (TCX) на пластинах «Silufol-UV254» с закрепленным слоем силикагеля. Для синтеза использовали коммерчески доступные реагенты компаний Sigma Aldrich (Merck KGaA, Германия), аbcr (abcr GmbH, Германия), Реахим (ООО «АО РЕАХИМ», Россия).

Спектры ядерного магнитного резонанса на ядрах ¹Н и ¹³С регистрировали на спектрометрах Bruker Avance III HD (Bruker, CIIIA) и Agilent 400-MR при рабочих частотах 400 и 100 МГц. В качестве растворителей для образцов использовали дейтерохлороформ (CDCl₃) и диметилсульфоксид-d6. В качестве внешнего стандарта для калибровки шкалы химических сдвигов (δ, м.д.) использовали гексаметилдисилоксан.

Спектры ИК регистрировали на ИК-спектрометре с преобразованием Фурье Nicolet iS5 (Thermo Fisher Scientific, США), разрешение 4 см⁻¹ в KBr.

Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) регистрировали на приборе TripleTOF 5600+ (АВ Sciex, Канада), оснащенном источником ионизации электрораспылением TurboIon Spray и жидкостным хроматографом LC-30 «Nexera» (Shimadzu, Япония), методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполняли на положительных ионах (напряжение на капилляре –5500V). Диапазон сканирования масс –m/z100-3000 D, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibration Solution, Fluka). Вещества вводили в виде растворов в метаноле, скорость потока –3 мкл/мин. Газраспылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180 °C. Расчет точных масс в (моно)изотропном приближении производили в программах ACD/ChemSketch 12.01 (Advanced Chemistry Development, Inc., Канада) и ChemDraw 15.1.0.144 (PerkinElmer Informatics Inc., CIIIA).

Измерение угла оптического вращения выполнено на автоматическом поляриметре A. Krüss P3000 (A. Krüss Optronic GmbH, Германия) в виде одноблочного прибора с интерференционным светофильтром с максимумом пропускания на длине волны 589 нм, фокусирующей оптической системой и диапазоном измерений на данной длине волны от -90° до $+90^{\circ}$ и абсолютной погрешностью не более $\pm 0.003^{\circ}$.

Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений проводили на дифрактометре "StadiVari Pilatus 100K" (STOE & Cie GmbH, Германия) под действием рентгеновского излучения CuKa [1.5418Å, генератор – GeniX3D Cu HF с микрофокусной рентгеновской трубкой и многослойным тонкопленочным эллипсоидальным монохроматором FOX3D HF (Xenocs, Франция)]. Сбор данных и обработка зарегистрированных дифракционных пиков проводились в пакете программ X-Area 1.67 (STOE & Cie GmbH, Германия). Интенсивности рефлексов на фреймах, полученных с двумерного детектора, масштабировались с помощью программы LANA (входит в пакет X-Area), которая при 102 обработке дифракционных данных минимизирует разности интенсивностей симметрически эквивалентных рефлексов (метод multi-scan). Структуры решены прямыми методами и уточнены

методом наименьших квадратов относительно F^2 в приближении анизотропных тепловых колебаний для неводородных атомов. Позиции атомов водорода у атомов углерода рассчитаны и уточнены по модели наездника в изотропном приближении. Позицию водородных атомов у гетероатомов определяли из синтезов Фурье и уточняли свободно. Визуализацию структур и их обработку производили в программе Diamond 4.5.3 (CRYSTAL IMPACT GbR, Германия). Обработку спектров ЯМР и ИК вели в пакете программ ACD/Labs 12.00 (Advanced Chemistry Development, Inc., Канада). Растворители осушались согласно методикам, приведенным в [111].

Для определения содержания энантиомеров использовали Хроматограф Shimadzu Prominence LC20 с коллектором фракций. Температура анализа 40°С, скорость потока элюента 1 мл/мин. Колонка Chiralpak AS-H 250х4.6mm, зернение 5 мкм. Режим элюирования градиентный, элюент А - гексан, элюент В - изопропанол. Градиент: до 0,5 мин - 15% В, от 0,5 до 10,5 мин - от 15 до 50% В, от 10,5 до 12 мин - 50% В, от 12 до 14 мин - от 50 до 15% В, полное время анализа 20 мин. Масс-детектор: одинарный квадрупольный масс-спектрометр Shimadzu LCMS-2020 с источником ионизации DUIS Температура нагревателя 400°С, капилляра 250°С, поток обдувающего газа 1,5 л/мин, высушивающего газа 15 л/мин. Ионизация в совместном режиме ESI/APCI с регистрацией положительных и отрицательных ионов в режиме Scan.

4.2. Синтез соединений

Синтез 1-бром-1-фенилэтана 1 [111]

Через осушенный стирол (1 экв.) пропускали избыток сухого бромоводорода до появления слабо-оранжевой окраски. Бромоводород генерировали, прикапывая концентрированную бромоводородную кислоту к оксиду фосфора (V). Дополнительно в систему включали осушающую колонку, наполненную стекловатой с нанесенным на нее оксидом фосфора (V). Полученную смесь перегоняли в вакууме, выделяя светло-желтую маслянистую жидкость.

Из 11,010 г стирола (0,1059 моль) получили 11,39 г светло-желтой маслянистой жидкости. Выход 58% от теоретического.

*T*_{кип}=105-110° (25–28 мм.рт.ст.).

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, *δ*, м.д): 7,43–7,23 (м, 5H, <u>**С**6</u><u>H</u>₅-CH(Br)-CH₃), 5,18 (кв., *J* = 7 Гц, 1H, Ph-<u>**С**</u><u>H</u>(**Br**)-CH₃), 2,01 (д., *J* = 7 Гц, 3H, Ph-CH(Br)-<u>**С**</u><u>H</u>₃).

¹³С ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, *δ*, м.д): 143,00, 128,47, 128,13, 126,62, 49,42, 26,67.

Синтез 1-арилэтанолов 2 [111]

Соответствующий ацетофенон (1 экв.) растворяли в осушенном метаноле и охлаждали на ледяной бане с добавлением хлорида натрия. По охлаждении добавляли навеску борогидрида натрия (2 экв.), после чего реакционную смесь перемешивали 30 минут, не убирая ледяную баню. Протекание реакции контролировали по ТСХ (элюент – петролейный эфир : этилацетат = 1:1). По окончании реакции к смеси при перемешивании прикапывали несколько капель воды для гидролиза оставшегося борогидрида натрия, после чего смесь упаривали на роторном растворителе и к сухому остатку добавляли избыток воды. Водную фазу экстрагировали трижды этилацетатом, объединенную

органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, после чего упаривали и использовали в дальнейших реакциях.

1-(2,4-диметоксифенил)этанол 2

Из 1 г 2,4-диметоксиацетофенона (1 экв., 5,5 ммоль) и 0,629 г борогидрида натрия (3 экв., 16,5 ммоль) получили 0,754 г продукта. Выход – 75%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, *δ*, м.д): 8,07–8,00 (м, 1Н, Ar), 7,31–7,23 (м, 1Н, Ar), 5,84 (кв, *J* = 6.5 Гц, 1Н, CH), 4,63 (с, 3Н, *p*-OCH₃), 4,60 (с, 3Н, *o*-OCH₃), 3,41 (уш. с., 1Н, OH), 2,28 (д, *J* = 6.5 Гц, 3Н, - CH(OH)**CH**₃).

<u>1-(4-метоксифенил)этанол 3</u>

Из 10 г 4-метоксиацетофенона (1 экв., 66,6 ммоль) и 7,59 г (3 экв., 200 ммоль) борогидрида натрия получили 8,79 г продукта. Выход – 86%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, *δ*, м.д): 7,33–7,24 (м, 2Н, *β*Н Ar), 6,92–6,84 (м, 2Н, *α*Н Ar), 4,84 (кв, *J* = 6,4 Гц, 1H, CH), 3,80 (кв, *J* = 0,9 Гц, 3H, OCH₃), 1,93 (с, 1H, OH), 1,47 (д, *J* = 6.4 Гц, 3H, CH(OH)**CH₃**).

Синтез 1-метоксифенил-1-галогенэтанов 4-5 [111]

А) Навеску карбинола (1 экв) смешивали с осушенным дихлорметаном, колбу наполняли аргоном и охлаждали на бане из изопропанола или ацетона до -80°С действием жидкого азота. По охлаждении прикапывали по каплям навеску тионилхлорида и оставляли перемешиваться при охлаждении в течение 30 минут – 1,5 часа. Протекание реакции контролировали по TCX. После окончания реакции растворитель и остатки тионилхлорида упаривали, а вещество при необходимости перегоняли в вакууме.

Б) Навеску карбинола (1 экв.) растворяли в осушенном дихлорметане и охлаждали на ледяной бане, после чего медленно прикапывали навеску трибромида фосфора. При этом контролировали, чтобы раствор обесцвечивался после добавления очередной капли вещества. Реакционную смесь перемешивали в течение 30–120 минут, контролируя протекание реакции по ТСХ. По окончании реакции смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе. Вещество использовали без дальнейшей очистки, или при необходимости перегоняли в вакууме.

<u>1-бром-1-(2,4-диметоксифенил)этан 4</u>

По методам А) и Б) продукт не получен. Основной продукт – соответствующий стирол.

<u>1-(4-метоксифенил)-1-хлорэтан 5</u>

Из 0,3 г 1-(4-метоксифенил)этанола 2 (1 экв., 1,97 ммоль) и 0,281 г тионилхлорида (1,2 экв., 2,37 ммоль) по методике А) получено с количественным выходом 0,326 г продукта.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, *δ*, м.д): 7,38 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H, Ar), 7,19–6,96 (м, 1H, Ar), 6,87 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H, Ar), 5,90 (кв, *J* = 6,3 Гц, 1H, CH), 3,81 (с, 3H, OCH₃), 2.05 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H, CH(Cl)**CH₃**).

Синтез 1-арилэтилизатинов реакцией алкилирования [111]

Изатин (или 5-бромизатин) (1 экв.) растворяли в безводном ДМФА. К полученному раствору добавляли навеску гидрида натрия (1,25 экв.) в виде 60%-го (мас.) раствора в минеральном масле или предварительного дважды промытого безводным диэтиловым эфиром. После добавления основания

раствор изменял цвет на темно-фиолетовый. Его выдерживали в атмосфере аргона при постоянном перемешивании в течение 20 минут. По прошествии 20 минут к раствору при комнатной температуре и постоянном перемешивании прикапывали раствор 1-галоген-1-арилэтана в безводном ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, контролируя протекание реакции по TCX. По окончании реакционную смесь выливали в избыток воды, выделяющий осадок фильтровали, промывали водой и сушат. При необходимости водная фаза экстрагировали этилацетатом или диэтиловым эфиром и промывали насыщенным раствором хлорида натрия 3–4 раза для удаления остатков ДМФА. Органическая фаза осушали над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе.

Вещество очищали колоночной хроматографией (неподвижная фаза – силикагель, элюент – петролейный эфир:этилацетат).

<u>(±)-1-(1-фенилэтил)изатин б</u>

Из 1 г изатина (1 экв., 6,803 ммоль), 0,34 г 60%-го раствора NaH в минеральном масле (1,25 экв., 8,542 ммоль) и 1,19 г 1-бром-1-фенилэтана (1 экв., 6,803 ммоль) получили после очистки колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир:этилацетат = 3:1) 0,69 г темно-красного кристаллического продукта. Выход 41% от теоретического.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, *δ*, м.д.): 7,60 (дд, *J* = 7.4, 1 Гц, 1H, Ar), 7,48–7,28 (м, 5H, Ph), 7,04 (т., *J* = 7,5 Гц, 1H, Ar), 6,56 (д, *J*=8,1 Гц, 1H, Ar), 5,80 (кв, *J* = 7,2 Гц, 1H, CH), 1,88 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H, CH₃).

¹³С ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, *δ*, м.д):183,49, 158,10, 149,74, 137,89, 128,89, 126,56, 125,35, 123,41, 117,94, 112,44, 49,94, 16,23.

Спектр ИК (v, см-1): 1753 (С=О), 1729 (С=О).

HRMS-ESI: *m/z*, рассчитанное для [C₁₆H₁₃NO₂Na]⁺ 274,08385, найденное 274,0840.

<u>(±)-1-(1-фенилэтил)-5-бромизатин 7</u>

Из 1,5 г 5-бромизатина (1 экв., 6,64 ммоль), 1,17 г 1-бром-1-фенилэтана 1 (1 экв., 6,64 ммоль) и 0,332 г 60% раствора NaH в минеральном масле (1 экв, 6,64 ммоль) после двух перекристаллизаций из ледяной уксусной кислоты получили 0,435 г темно-красного кристаллического вещества. Выход 19,8%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, *δ*, м.д.): 7,68 (кв, *J* = 2.2 Гц, 1H, Ar), 7,43 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H, Ar), 7,37 (дд, *J* = 2,7, 1,4 Гц, 2H, Ph), 7,39–7,24 (м, 3H, Ph), 6,43 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H, Ar), 5,79 (кв, *J* = 7,2, Гц, 1H, CH), 1,85 (д, *J* = 7,4 Гц, 3H, CH₃).

<u>(±)-1-(1-(4-метоксифенил)этил)изатин 8</u>

Из 0,302 г изатина (1 экв., 2,05 ммоль), 0,7 г 1-(4-метоксифенил)-1-хлорэтана (2 экв., 4,10 ммоль) и 0,0820 г 60% раствора NaH в минеральном масле (1 экв., 2,05 ммоль) получили 0,398 г продукта. Выход 56%

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, *δ*, м.д.): 7,60 (дд, *J* = 7,5 Гц, 2H, Ar), 7,27–7,40 (м, 3H, 4-OMeC₆H₄, Ar), 6,86–6,93 (м, 3H, 4-OMeC₆H₄, Ar), 4,87 (кв, *J* = 6,4 Гц, 1H, CH), 1,49 (д, *J* = 6,44 Гц, 3H, CH₃).

Синтез соединений 9-10 по Ульману [99]

В колбу с навеской прокаленного K₂CO₃ (2 экв.), добавляли навески 1-арилэтиламина (1 экв) и иодбензола (1 экв.) и разбавляли 5–10 мл безводного ДМСО, после чего колбу заполняли аргоном. К

смеси добавляли навеску иодида меди (I) (0,1 экв), а затем навеску L-пролина (0,2 экв.) и нагревали до 80°С при постоянном перемешивании с обратным холодильником в течение 24 ч, контролируя наличие в системе положительного давления инертного газа. По окончании реакции реакционную смесь многократно разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор многократно промывали насыщенным раствором хлорида натрия для удаления из него остатка ДМСО. После этого раствор сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Полученное светлооранжевое масло очищали колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир : этилацетат = 10:1 или 20:1).

<u>(±)-N-(1-фенилэтил)анилин 9</u>

Из 8,4 г иодбензола, (1 экв., 41,1 ммоль), 6 г (±)-1-фенилэтиламина (1,2 экв., 49,5 ммоль), 0,945 г CuI (0,1 экв, 4,11 ммоль), 1,14 г L-пролина (0,2 экв., 8,22 ммоль) и 13,2 г К2СОЗ (2 экв., 82,2 ммоль) получили 6,38 г темно-оранжевого кристаллического вещества. Выход 80%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, *δ*, м.д.): 7,60 (дд, *J* = 7,5 Гц, 2H, -NH-**C₆H**₅), 7,27–7,40 (м, 4H), 6,86– 6,93 (м, 4H), 4,87 (кв, *J* = 6,4 Гц, 1H, CH), 1,49 (д, *J* = 6,44 Гц, 3H, CH₃).

<u>(S)-N-(1-фенилэтил)анилин (S)-9</u>

Из 2,2 г иодбензола, (1 экв., 20,6 ммоль), 3 г (S)-1-фенилэтиламина (1,2 экв., 24,7 ммоль), 0,945 г CuI (0,1 экв, 2,01 ммоль), 1,14 г L-пролина (0,2 экв., 4,02 ммоль) и 6,6 г K₂CO₃ (2 экв., 41,1 ммоль) получили 3,1 г темно-оранжевого кристаллического вещества. Выход 78%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д.): 7,60 (дд, *J* = 7,5 Гц, 2H, -NH-**C**₆**H**₅), 7,27–7,40 (м, 4H), 6,86– 6,93 (м, 4H), 4,87 (кв, *J* = 6,4 Гц, 1H, CH), 1,49 (д, *J* = 6,44 Гц, 3H, CH₃). – спектр аналогичен спектру соединения **9**.

(±)-N-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)анилин 10

Из 2 г (±)-1-(2,4-диметоксифенил)этиламина (1 экв., 11,1 ммоль), синтезированного в рамках работы [77], 2,25 г иодбензола (1 экв., 11,1 ммоль), 0,210 иодида меди (I) (0,1 экв., 0,11 ммоль), 0,254 г L-пролина (0,2 экв., 2,21 ммоль), 3 г К₂CO₃ (2 экв., 22,1 ммоль) получили 0,851 г бесцветной и прозрачной маслянистой жидкости. Выход 30%.

¹Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, *δ*, м.д.): 7,09 (д, *J* = 8,6 Гц, 3H, Ph), 6,54 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H, Ar), 6,42 (дд, *J* = 8.4, 2.4 Гц, 1H, Ar), 6,39–6,31 (м, 2H, Ph), 6,29 (д, *J* = 7.2 Гц, 1H, Ar), 4,60 (кв, *J* = 6.7 Гц, 1H, CH), 3,83 (с, 3H, *p*-OCH₃), 3,70 (с, 3H, *o*-OCH₃), 1,32 (д, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃).

¹³С ЯМР (ДМСО-d6, 101 МГц, *δ*, м.д.): δ 159,18, 157,33, 147,14, 131,22, 126,09, 124,67, 114,40, 106,07, 104,78, 98,29, 55,54, 55,07, 54,95, 45,50, 22,82.

Синтез изатинов 6, 11 по Штолле [99, 100]

Навеску замещенного анилина (1 экв.) растворяли в безводном бензоле, сосуд заполняли аргоном и реакционную смесь охлаждали на ледяной бане с добавлением хлорида натрия в течение 15 минут. По охлаждении к раствору по каплям добавляли навеску оксалилхлорида (1,1 экв.) и реакционную смесь нагревали в инертной атмосфере при постоянном перемешивании с обратным холодильником до 65°C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь охлаждали в инертной атмосфере до комнатной температуры, и растворитель с остатками оксалилхлорида упаривали. Оставшееся масло нагревали в

инертной атмосфере без растворителя до 120°С в течение 12 часов. Полученный по окончании реакции сухой остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия и упаривали. Полученное темно-коричневое вещество очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир : этилацетат = 5:1).

<u>(±)-1-(1-фенилэтил)изатин б</u>

Из 0,43 г (±)-N-(1-фенилэтил)анилина **10** (1 экв., 2,2 ммоль) и 0,304 г оксалилхлорида (1,1 экв., 2,4 ммоль) получено 0,488 темно-красного кристаллического продукта. Выход 89%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, *δ*, м.д.): 7,60 (дд, *J* = 7,4, 1 Гц, 1Н, Ar), 7,48–7,28 (м, 6Н, Ph), 7,04 (т, *J* = 7,5 Гц, 1Н, Ar), 6,56 (д, *J*=8,07 Гц, 1Н, Ar), 5,80 (кв, *J* = 7,2 Гц, 1Н, CH), 1,88 (д, *J* = 7,2 Гц, 3Н, CH₃).

<u>(S)-1-(1-фенилэтил)изатин (S)-6</u>

Из 0,1 г (S)-N-(1-фенилэтил)анилина (S)-10 (1 экв., 0,5 ммоль) и 0,071 г оксалилхлорида (1,1 экв., 0,55 ммоль, 49 мкл) получили 0,092 г темно-красного кристаллического продукта. Выход 91%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, *δ*, м.д.): 7,60 (дд, *J* = 7,43, 0,95 Гц, 1Н, Ar), 7,48–7,28 (м, 6Н, Ph), 7,04 (т, *J* = 7,5 Гц, 1Н, Ar), 6,56 (д, *J* = 8,1 Гц, 1Н, Ar), 5,80 (кв, *J* = 7,2 Гц, 1Н, CH), 1,88 (д, *J* = 7,2 Гц, 3Н, CH₃). – спектр аналогичен спектру соединения **6**.

<u>(±)-1-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)изатин 11</u>

Продукт не был получен при применении данной методики.

Синтез 3-замещенных 5-арилиден-2-тиогидантоинов 12-16 [69, 71, 72]

А) Бензальдегид (1,1 экв.), глицин (1,1 экв.) и фенилизотиоцианат (1 экв.) растворяли в ледяной уксусной кислоте. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2-3 часов, контролируя протекания реакции с помощью TCX (элюент – петролейный эфир:этилацетат = 3:1). По окончании реакции смесь выливали в избыток воды, и образующийся желтый осадок фильтровали, промывали водой и использовали без очистки. При необходимости вещество дополнительно перекристаллизовывали из этанола или ледяной уксусной кислоты, или очищали колоночной хроматографией (неподвижная фаза – силикагель, элюент – петролейный эфир:этилацетат = 3:1).

Б) Навески тиомочевины (1 экв.) и замещенного бензальдегида (1 экв.) растворяли в этаноле и добавляли навеску гидроксида калия (1,2 экв.). Раствор перемешивали 1,5 часа при комнатной температуре. По окончании реакции реакционную смесь разбавляли двухкратным избытком воды и выпадающий желтый осадок фильтровали и промывали водой. При необходимости продукт очищали колоночной хроматографией (неподвижная фаза – силикагель, элюент – петролейный эфир 40–70этилацетат = 3:1) или перекристаллизовывали из этанола или ледяной уксусной кислоты.

(Z)-5-(4-метоксибензилиден)-3-фенил-2-тиооксоимидазолидин-4-он 12

По методу А. Из 0,153 г глицина (1,1 экв., 2,04 ммоль), 0,221 г фенилизотиоцианата (1 экв, 1,86 ммоль) и 0,252 г (1 экв., 1,86 ммоль) по методике Б) получили 0,323 г продукта в виде ярко-желтого порошка. Выход 57%.

¹Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, *δ*, м.д.): 11,98 (c, 1H, NH), 7,83 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H, Ar₁), 7,50 (дт, *J* = 15,2, 7,0 Гц, 3H, Ar₁), 7,42–7,35 (м, 2H, Ar₂), 7,02 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H, Ar₂), 6,68 (c, 1H, (C=C)-H), 3,83 (c, 3H, CH₃).

(Z)-5-бензилиден-3-фенил-2-тиооксоимидазолидин-4-он 13

По методу А. Из 1,35 г фенилизотиоцианата (1 экв., 10 ммоль), 0,825 г глицина (1,1 экв., 11 ммоль) и 1,15 г бензальдегида (1,1 экв., 11ммоль) по методике Б) получили 0,608 г продукта в виде яркожелтого порошка. Выход после дополнительной перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты 22%.

¹Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, *δ*, м.д.): 12,63 (с, 1H, NH), 7,87–7,79 (м, 2H, Ar₁), 7,57–7,36 (м, 8H, Ar₂), 6,70 (с, 1H, (C=C)-H).

(Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-фенил-2-тиооксоимидазолидин-4-он 14

По методу А. Из 0,138 г глицина (1,1 экв., 1,6 ммоль), 0,199 г фенилизотиоцианата (1 экв., 0,8 ммоль) и 0,206 г 4-хлорбензальдегида (1 экв., 0,8 ммоль) по методике Б) получили 0,11 г продукта в виде ярко-желтого порошка. Выход после перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты 24%.

¹Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, *δ*, м.д.): 12,65 (с, NH, 1H), 7,85 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar₂), 7,56–7,44 (м, 5H, Ar₁), 7,42–7,36 (м, 2H, Ar₂), 6,69 (с, 1H, -(C=C)-H).

(Z)-5-(4-бромбензилиден)-3-фенил-2-тиооксоимидазолидин-4-он 15

По методу А. Из 0,138 г глицина (1,1 экв., 1,6 ммоль), 0,199 г фенилизотиоцианата (1 экв., 0,8 ммоль), 0,31 г 4-бромбензальдегида (1 экв., 0,8 ммоль) по методике Б) получили 0,195 г продукта в виде ярко-желтого порошка. Выход после дополнительной перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты 33%.

¹Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, *δ*, м.д.): 12,65 (с, 1H, NH), 7,76 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H, Ar₂), 7,63 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H, Ar₂), 7,55 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H, Ar₁), 7,33-7,50 (м, 3H, Ar₁), 6,65 (с, 1H, (C=C)-H).

(Z)-5-(4-фторбензилиден)-3-фенил-2-тиооксоимидазолидин-4-он 16

По методу А. Из 0,138 г глицина (1,1 экв., 1,6 ммоль), 0,199 г фенилизотиоцианата (1 экв., 0,8 ммоль), 0,1 г 4-фторбензальдегида (1 экв., 0,8 ммоль) по методике Б) получили 0,183 г продукта в виде ярко-желтого порошка. Выход после дополнительной перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты 36%.

¹Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, *δ*, м.д.): 12,63 (с, 1H, NH), 7,94–7,85 (м, 2H, Ar₂), 7,52 (дд, *J* = 8,3, 6,5 Гц, 2H, Ar₁), 7,51–7,42 (м, 1H, Ar₁), 7,42–7,35 (м, 2H, Ar₂), 7,35–7,25 (м, 2H, Ar₁), 6,71 (с, 1H, (C=C)-H).

¹³С ЯМР (CDCl₃, 101 МГц, *δ*, м.д.): 178,72, 163,91, 163,37, 161,72, 133,31, 133,07, 132,78, 132,72, 129,02, 129,00, 128,90, 128,86, 126,16, 116,02, 115,87, 111,80.

(Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-(4-этоксифенил)-2-тиооксоимидазолидин-4-он 18

По методу Б. Из 0,1323 г замещенной тиомочевины **17** (1 экв., 0,36 ммоль), 0,066 г 4хлорбензальдегида (1 экв., 0,36 ммоль) и 0,0525 г КОН (2 экв., 0,72 ммоль) по методике А) получили 0,106 г продукта в виде ярко-желтого порошка. Выход 72%.

¹Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, *δ*, м.д.): 12,59 (с, 1H, NH), 7,85 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H, Ar2), 7,52 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, Ar2), 7,27 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, Ar1), 7,03 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, Ar1), 6,67 (с, 1H, (C=C)-H), 4,09 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, **CH**₂-CH₃), 1,36 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH₂-**CH**₃).

Синтез диспироиндолинонов 19-27 [32]

А) Навески саркозина (4 экв.) и 3-замещенного 5-арилиден-2-тиогидантоина (1 экв.) растворяли в 97% этаноле и раствор доводили до кипения при постоянном перемешивании. При кипении двумячетырьмя порциями вносили навеску изатина или замещенного изатина (2 экв), следя за тем, чтобы цвет реакционной смеси изменялся с оранжевого на светло-желтый. По добавлении реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 4–6 часов, контролируя протекание реакции по TCX.

По окончании реакции реакционную смесь выливали в избыток воды и выпадающий осадок отделяли фильтрованием. Вещество очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир:этилацетат=3:1 или дихлорметан) или перекристаллизацией (растворитель – петролейный эфир или этанол:вода=1:1).

Б) Навески изатина или замещенного изатина (2 экв.) и 3-замещенного 5-арилиден-2тиогидантоина (1 экв.) растворяли в 97% этаноле и раствор доводили до кипения при постоянном перемешивании. При кипении к раствору добавляли двумя-тремя порциями навеску саркозина (4 экв), следя за тем, чтобы цвет раствора оставался светло-желтым. Дальнейшую обработку и очистку реакционной смеси проводили согласно методу A), указанному выше.

<u>1,4'-дифенил-1'-метил-1''-(1-фенилэтил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-</u> индолин]-2'',5-дион **19**

Из 0,1362 г саркозина (1,5 экв., 1,53 ммоль), 0,3015 г (Z)-5-бензилиден-3-фенил-2тиооксоимидазолидин-4-она **13** (1 экв, 1,08 ммоль) и 0,4913 г 1-(1-фенилэтил)изатина **6** (1,5 экв., 1,53 ммоль) по методике A) получили 0,4211 г продукта в виде смеси диастереомеров. После двух перекристаллизаций из этанола получили 0,07 г индивидуального диастереомера. Выход 70% для смеси диастереомеров и 16% для индивидуального диастереомера.

[Смесь]^{5 1}Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ , м.д.): *10,39 (с, 1H, S=CNH*), 10,19 (с, 1H, S=CNH), 7,49 (д, J = 7,3 Гц, 2H, Ar), 7,45-7,23 (м, 14H, Ar), 7,17 (т, J = 7,7 Гц, 1H, Ar), 7,07-6,93 (м, 1H, Ar), 5,77 (кв, J = 7,1 Гц, H, CH(Ph)CH₂NMe), 4,35 (т, J = 9,1 Гц, 1H, CH(Ph)CH₂NMe), 4,15 (т, J = 9,4 Гц, 1H, CH(Ph)CH₂NMe), 3,55 (т, J = 8,5 Гц, 1H, PhCHMe), 2;24 (с., 3H, NMe), 1,79 (д, J = 7,2, 3H, PhCHMe), *1,73 (d, J = 7,2 Гц, 3H, PhCHMe)*.

¹³С ЯМР (DMSO-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 180,98, 173,41, 172,76, 142,20, 138,76, 134,86, 132,64, 129,67, 129,80, 128,80, 128,79, 128,75, 128,58, 128,19, 127,62, 127,32, 126,57, 126,35, 123,76, 121,96, 110,58, 77,22, 76,92, 56,78, 50,51, 48,57, 34,47, 16,09.

HRMS-ESI: *m*/*z*, рассчитанное для [C₃₄H₃₁N₄O₂S]⁺ – 559,2162, найденное 559,2169.

<u>4'-(4-метоксифенил)-1-фенил-1'-метил-1''-(1-фенилэтил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-</u> пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **20**

⁵ Сигналы в спектре ¹Н ЯМР, относящиеся к минорным диастереомерам, выделены курсивом для данного и последующих спектров ¹Н ЯМР.

Из 0,073 г саркозина (1,5 экв., 0,9 ммоль), 0,3015 г (Z)-5-(4-метоксибензилиден)-3-фенил-2тиооксоимидазолидин-4-она **12** (1 экв, 0,6 ммоль) и 0,312 г 1-(1-фенилэтил)изатина **6** (1,5 экв., 0,9 ммоль) по методике А) после двухкратной перекристаллизации получили 0,266 г продукта. Выход 58%

[Смесь] ¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ , м.д.) *8,62 (с, 1H, S=CNH*), 8,41 (с, 1H, S=CNH), 7,71 (д, J = 7.6 Гц, 2H, Ar), 7,56–7,37 (м, 7H, Ar), 7,41–7,25 (м, 5H, Ar), 7,24 (д, J = 6.5 Гц, 1H, Ar), 7,14 (т, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7,03 (т, J = 7.7 Гц, 1H, Ar), 6,77 (т, J = 7.4 Гц, 2H, Ar), 6,56 (д, J = 7.9 Гц, 1H, CH(Ph)CH₂NMe), 5,75 (д, J = 7.6 Гц, 1H, CH(Ph)CH₂NMe), 4,31 (т, J = 9.1 Гц, 1H, CH(Ph)CH₂NMe), 4,09 (кв, J = 9.8 Гц, 1H, PhCHMe), 3,57–3,45 (м, 1H), 2,22 (с, 3H, OMe), 2,15 с. 3H, NMe) 1,80 (кв, J = 5.7, 5,1 Гц, 1H, CH(Ph)CH₂NMe), 1,76 (д, J = 7.2 Гц, 3H, PhCHMe)f, 1,73 (∂ , J = 7.2 Гц, 3H, PhCHMe).

<u>5''-бром-1,4'-дифенил-1'-метил-1''-(1-фенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-</u> 2',3''-индолин]-2'',5-дион **21**

Из 0,073 г саркозина (1,5 экв., 0,9 ммоль), 0,3015 г (Z)-5-бензилиден-3-фенил-2тиооксоимидазолидин-4-она **13** (1 экв, 0,6 ммоль) и 0,410 г 5-бром-1-(1-фенилэтил)изатина **7** (1,5 экв., 0,9 ммоль) по методике А) после двухкратной перекристаллизации получили 0,266 г продукта. Выход 66%.

[Смесь] ¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ , м.д.): *10,64 (с, 1H, S=CNH*), 10,47 (с, 1H, S=CNH), 7,83 (д, J = 7,2 Гц, 1H, **Ar**), 7,72 (д, J = 2,2 Гц, 1H, **Ar**), 7,63 (дд, J=8.5, 2.2 Гц, 1H, **Ar**), 7,53–7,24 (м, 11H, **Ar**), 6,65–6,53 (м, 4H, **Ar**), 5,73 (кв, J = 6,9 Гц, 1H, CH(Ph)**CH**₂NMe), 5,60 (кв, J = 6.9 Гц, 1H, CH(Ph)**CH**₂NMe), 4,33 (т, J = 9,1 Гц, 1H, Ph**CH**Me), 4,11 (т, J = 9,3 Гц, 1H, Ph**CH**Me), 3,57 (т, J = 8,8 Гц, 1H, **CH**(Ph)CH₂NMe), 2,26 (с, 3H, NMe), 1,77 (д, J = 7,2 Гц, 3H, PhCHMe), *1,71 (\partial, J = 7,1 Г\mu, 3H, PhCHMe).*

<u>1,4'-дифенил-1'-метил-1''-(1-фенилэтил)диспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-</u> 2,2'',5-трион 22

Из 0,067 г саркозина (1,5 экв., 0,75 ммоль), 0,132 г (Z)-5-бензилиден-3-фенил-имидазолидин-2,4диона (1 экв, 0,5 ммоль) и 0,165 г 1-(1-фенилэтил)изатина **6** (1,5 экв., 0,75 ммоль) по методике А) после двухкратной перекристаллизации получили 0,115 г продукта. Выход 37%.

[Смесь] ¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ , м.д.): *10,45 (с, 1H, O=CNH*), 10,24 (с, 1H, O=CNH), 7,53 (д, J = 7,3 Гц, 2H, Ar), 7,47–7,26 (м, 14H, Ar), 7,19 (т, J = 7,6 Гц, 1H, Ar), 7,13–6,96 (м, 1H, Ar), 5,79 (q, J = 7,0 Гц, H, CH(Ph)CH₂NMe), 4,38 (t, J = 9,0 Гц, 1H, CH(Ph)CH₂NMe), 4,19 (t, J = 9,4 Гц, 1H, CH(Ph)CH₂NMe), 3,58 (t, J=8,4 Гц, 1H, PhCHMe), 2;27 (с., 3H, NMe), 1,83 (d, J = 7,1, 3H, PhCHMe), *1,75 (d, J=7,2 Гц, 3H, PhCHMe)*

<u>4'-(4-хлорфенил)-1-(4-этоксифенил)-1'-метил-1''-(1-фенилэтил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-</u> 4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 23

Из 0,073 г саркозина (1,5 экв., 0,9 ммоль), 0,187 г (Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-(4-этоксифенил)-2тиооксоимидазолидин-4-она **18** (1 экв., 0,6 ммоль) и 0,165 г 5-бром-1-(1-фенилэтил)изатина **6** (1,5 экв., 0,9 ммоль) по методике А) после двухкратной перекристаллизации получили 0,207 г продукта. Выход 61%.

[Смесь] ¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): *10,49 (с, 1H, S=CNH*), (10,21 (с, 1H, S=CNH), 7,51 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H, **Ar**), 7,43 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H, **Ar**), 7,22–7,39 (м, 6H, **Ar**), 7,16 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H, **Ar**), 6,98

(т, J = 7,3 Гц, 1H, **Ar**), 6,85 (д, J = 8,9 Гц, 2H, **Ar**), 6,57 (д, J = 8,0 Гц, 1H, **Ar**), 6,43 (д, J = 8,9 Гц, 2H, **Ar**), 5,70–5,78 (м, 1H, **Ar**), 4,31 (т, J = 9,5 Гц, 1H, **Ar**), 4,10 (т, J = 9,1 Гц, 1H, **Ar**), 3,99 (кв, J = 7,1 Гц, 2H, **OCH**₂CH₃), 3,54 (т, J = 8,4 Гц, 1H, CH(Ph)**CH**₂NMe), 2,20 (с, 3H, N**Me**), 1,78 (д, J = 7,2 Гц, 3H, CH(Ph)-**CH**₃), 1,74 (д, J = 7,2 Гц, 3H, CH(Ph)-**CH**₃), 1,29 (∂, J = 7,0 Гц, 3H, CH(Ph)-**CH**₃).

HRMS-ESI: *m*/*z*, масса рассчитанная для [C₃₆H₃₃ClN₄O₃S⁺H]⁺: 637,2035; масса найденная 637,2021.

<u>4'-(4-бромфенил)-1-фенил-1'-метил-1''-(1-фенилэтил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-</u> <u>пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 24</u>

Из 0,046 г 1-(фенилэтил)изатина **6** (1,5 экв., 1,8 ммоль), 0,033 г саркозина (3 экв., 3,7 ммоль) и 0,044 г (Z)-5-(4-бромбензилиден)-3-фенил-2-тиооксоимидазолидин-4-она **15** (1 экв., 1,2 ммоль) после двух последовательных очисток колоночной хроматографией (элюент – дихлорметан) получили 0,047 г продукта. Выход 60%

[Смесь] ¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ , м.д.): *10,49 (с, 1H, S=CNH*), 10,32 (с, 1H, S=CNH), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 3H, Ar), 7,50–7,39 (м, 5H, Ar), 7,39–7,30 (м, 9H, Ar), 7,33–7,24 (м, 5H, Ar), 7,22–7,13 (м, 1H, Ar), 7,00 (т, J = 7,7 Гц, 2H, Ar), 6,62–6,53 (м, 5H, Ar), 5,76 (с, 3H, OMe), 4,32 (т, J = 9,1 Гц, 2H, CH(Ph)CH₂NMe), 4,16–4,00 (м, 2H, CH(Ph)CH₂NMe), 3,54 (кв, J = 8,9 Гц, 2H, CH(Ph)-CH3), 2,22 (с, 3H, NMe), 1,79 (д, J = 7,3 Гц, 3H, CH(Ph)-CH₃), *1,72 (∂, J = 7,2 Гц, 3H, CH(Ph)-CH₃)*.

HRMS-ESI: *m/z*, масса рассчитанная для [C₃₄H₂₉BrN₄O₃S H]⁺: 637,1267; масса найденная 637,1260.

<u>4'-(4-бромфенил)-1'-метил-1''-(1-(4-метоксифенил)этил)-1-фенил-2-</u> тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **25**

Из 0,073 г 1-(1-(4-метоксифенил)этил)изатина **8** (2 экв., 0,3 ммоль), 0,023 г саркозина (2 экв., 0,3 ммоль) и 0,047 г (Z)-5-(4-бромбензилиден)-3-фенил-2-тиооксоимидазолидин-4-она **15** (1 экв., 0,15 ммоль) получили 0,052 г продукта. Выход 60%.

[Смесь] ¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): *10,47 (с, 1H, S=CNH*), 10,30 (с, 1H, S=CNH), 7,59 (д, *J* = 8,1 Гц, 3H, **Ar**), 7,50–7,43 (м, 3H, **Ar**), 7,40–7,30 (м, 6H, **Ar**), 7,33–7,22 (м, 3H, **Ar**), 7,18 (тд, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H, **Ar**), 7,04–6,95 (м, 2H, **Ar**), 6,95–6,88 (м, 2H, **Ar**), 6,83–6,76 (м, 1H, **Ar**), 6,65–6,52 (м, 4H, **Ar**), 4,32 (т, *J* = 8,9 Гц, 1H, **CH**(Ph)CH₂NMe), 4,10 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H, CH(Ph)**CH**₂NMe), 3,70 (с, *J* = 10,0 Гц, 3H, **OMe**), 3,54 (кв, *J* = 8,8 Гц, 1H, **ArCHMe**), 2,21 (с, 3H, O**Me**), 2,14 (с, 3H, N**Me**), 1,76 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H, ArCH**Me**), *1,69 (∂, J* = 7,1 *Гц, 3H, ArCHMe).*

[Смесь] ¹³С ЯМР (DMSO-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 181,19, 181,16, 173,49, 173,38, 172,85, 172,74, 160,50, 158,41, 158,32, 142,32, 142,09, 132,80, 132,71, 132,66, 131,90, 131,83, 131,26, 130,65, 129,80, 128,90, 128,84, 128,31, 128,14, 127,69, 126,75, 126,49, 123,71, 123,57, 122,03, 115,44, 115,23, 114,10, 113,87, 110,85, 110,72, 77,55, 77,21, 76,80, 57,45, 57,07, 55,05, 54,99, 49,66, 49,32, 48,12, 47,98, 47,80, 34,73, 34,46, 16,23, 16,07.

HRMS-ESI: *m/z*, масса рассчитанная для [C₃₅H₃₁BrN₄O₃S H]⁺: 667,1373; масса найденная 667,1375.

Из 0,073 г 1-(1-(4-метоксифенил)этил)изатина 8 (2 экв., 0,3 ммоль), 0,023 г саркозина (2 экв., 0,3 ммоль) и 0,041 г (Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-фенил-2-тиооксоимидазолидин-4-она **14** (1 экв., 0,15 ммоль) получили 0,028 г продукта. Выход 35%.

[Смесь] ¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): *10,47 (с, 1H, S=CNH*), 10.30 (с, 1H, S=CNH), 7,59 (д, *J* = 8.1 Гц, 3H, **Ar**), 7,50–7,43 (м, 3H, **Ar**), 7,40–7,30 (м, 6H, **Ar**), 7,33–7,22 (м, 3H, **Ar**), 7,18 (тд, *J* = 7.8, 1.3 Гц, 1H, **Ar**), 7,04–6,95 (м, 2H, **Ar**), 6,95–6,88 (м, 2H, **Ar**), 6,83–6,76 (м, 1H, **Ar**), 6,65–6,52 (м, 4H, **Ar**), 4.32 (т, *J* = 8,9 Гц, 2H, **CH**(Ph)CH₂NMe), 4,10 (кв, *J* = 9,0 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H, OMe), 3,54 (кв, *J* = 8,8 Гц, 1H, **ArCHMe**), 2,21 (с, 3H, NMe), 1,76 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H, ArCHMe), *1,69 (д, J* = 7,1 Г*ц*, 3H, ArCHMe).

[Смесь] ¹³С ЯМР (DMSO-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 206,58, 181,15, 173,40, 172,37, 158,34, 142,08, 134,03, 132,57, 132,21, 131,57, 130,58, 129,72, 128,77, 128,69, 128,43, 128,19, 127,57, 126,39, 123,44, 121,93, 114,03, 77,36, 77,13, 57,04, 54,97, 49,20, 48,11, 47,97, 34,60, 15,99.

HRMS-ESI: *m/z*, масса рассчитанная для [C₃₅H₃₁ClN₄O₃S H]⁺: 623,1878; масса найденная 623,1871.

4'-(4-фторфенил)-1'-метил-1''-(1-(4-метоксифенил)этил)-1-фенил-2-

тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3"-индолин]-2",5-дион 27

Из 0,128 г 1-(1-(4-метоксифенил)этил)изатина **8** (2 экв., 0,5 ммоль), 0,081 г саркозина (4 экв., 0,9 ммоль) и 0,068 г (Z)-5-(4-фторбензилиден)-3-фенил-2-тиооксоимидазолидин-4-она **16** (1 экв., 0,2 ммоль) получили 0,083 г продукта. Выход 60%.

[Смесь] ¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ , м.д.) *10,44 (s, 1H, S=CNH*), 10,26 (s, 1H, S=CNH), 7,89 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H, Ar), 7,54 (c, 3H, Ar), 7,58–7,45 (м, 1H, Ar), 7,37 (c, 1H, Ar), 7,35 (c, 6H, Ar), 7,33–7,14 (м, 8H, Ar), 7,00 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H, Ar), 6,91 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H, Ar), 6,80 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H, Ar), 6,56 (д, *J* = 8.4 Гц, 5H, Ar), 4,35 (т, *J* = 8,6 Гц, 2H, CH(Ph)CH₂NMe), 4,10 (т, *J* = 9,1 Гц, 1H, CH(Ph)CH₂NMe), 3,70 (c, 3H, OMe), 3,54 (кв, *J* = 8,8 Гц, 1H, ArCHMe), 2,21 (c, 3H, NMe), 1,76 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H, ArCHMe).

[Смесь] ¹³С ЯМР (DMSO-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 181,19, 178,73, 173,49, 173,37, 172,74, 162,92, 160,50, 158,41, 158,32, 142,09, 132,80, 132,66, 131,90, 131,83, 131,26, 130,65, 129,80, 128,90, 128,84, 128,31, 128,14, 127,69, 126,49, 123,57, 122,03, 115,44, 115,23, 114,10, 113,87, 110,85, 77,55, 77,21, 76,80, 57,45, 55,05, 49,32, 47,98, 34,73, 34,46, 16,23, 16,07.

HRMS-ESI: *m/z*, масса рассчитанная для [C₃₅H₃₁FN₄O₃SH]⁺: 607,2174; масса найденная 607,2179.

Получение 5-арилидензамещённых 2-тиогидантоинов 29-36. [71]

2-Тиогидантоин (1 экв.) и ацетат калия (1.1 экв.) растворяли в уксусной кислоте. Добавляли замещённый бензальдегид (1.1 экв.), после чего реакционную смесь подвергали микроволновой радиации при 140 °C в течение 60 минут. После охлаждения реакционной смеси получающийся жёлтый осадок отфильтровывали, промывали уксусной кислотой и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

(Z)-5-бензилиден-2-тиоксоимидазолидин-4-он 29

Из 1.16 г 2-тиогидантоина (0.01 моль), 1.167 г бензальдегида (0.011 моль) и 1.08 г (0.011 моль) ацетата калия получили1.61 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 80%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.20 (уш. с., 2H, NH), 7.75 - 7.73 (м, 2H, ArH), 7.44-7.36 (м, 3H, ArH), 6.48 (с, 1H, VinylH).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.30, 165.85, 132.36, 130.20, 129.25, 128.81, 127.82, 111.57.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₀H₈N₂OS+H]⁺: 205.0430; найденное 205.0438.

(Z)-5-(4-фторбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 30

Из 1.16 г 2-тиогидантоина (0.01 моль), 1.36 г 4-фторбензальдегида (0.011 моль) и 1.08 г (0.011 моль) ацетата калия получили 1.65 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 74%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.38 (уш. с., 1Н, NН), 12.16 (уш. с., 1Н, NН), 7.83-7.78 (м, 2H, ArH), 7.27-7.21 (м, 2H, ArH), 6.49 (с, 1H, VinylH).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.30, 165.75, 163.59, 161.12, 132.55, 132.46, 128.99, 128.95, 127.52, 127.50, 115.92, 115.70, 110.45.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₀H₇FN₂OS+H]⁺: 223.0336; найденное 223.0341.

(Z)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 31

Из 1.16 г 2-тиогидантоина (0.01 моль), 1.546 г 4-хлорбензальдегида (0.011 моль) и 1.08 г (0.011 моль) ацетата калия получили 1.96 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 82%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.41 (уш. с., 1Н, NН), 12.19 (уш. с., 1Н, NН), 7.77-7.73 (м, 2H, ArH), 7.47-7.43 (м, 2H, ArH), 6.46 (с, 1H, VinylH).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.40, 165.71, 133.72, 131.79, 131.29, 128.76, 128.16, 109.98.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₀H₇ClN₂OS+H]⁺: 239.0040; найденное 239.0049.

(Z)-5-(4-бромбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 32

Из 1.16 г 2-тиогидантоина (0.01 моль), 2.03 г 4-бромбензальдегида (0.011 моль) и 1.08 г (0.011 моль) ацетата калия получили 2.18 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 77%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.42 (уш. с., 1Н, NН), 12.19 (уш. с., 1Н, NН), 7.69-7.66 (м, 2H, ArH), 7.61-7.57 (м, 2H, ArH), 6.44 (с, 1H, VinylH).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.40, 165.71, 131.98, 131.67, 131.61, 128.22, 122.53, 110.02.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₀H₇BrN₂OS+H]⁺: 282.9535; найденное 282.9538.

(Z)-5-(4-метоксибензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 33

Из 1.16 г 2-тиогидантоина (0.01 моль), 1.50 г 4-метоксибензальдегида (0.011 моль) и 1.08 г (0.011 моль) ацетата калия получили 1.59 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 68%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.26 (уш. с., 1H, NH), 12.02 (уш. с., 1H, NH), 7.72 - 7.74 (м, 2H, ArH), 6.96 - 6.99 (м, 3H, ArH), 6.46 (с, 1H, VinylH), 3.81 (с, 3H, OCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 178.54, 165.72, 160.19, 132.05, 125.84, 124.83, 114.32, 112.04, 55.30.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₁H₁₀N₂OS+H]⁺: 235.0536; найденное 235.0542.

(Z)-5-(3-фторбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 33.

Из 1.16 г 2-тиогидантоина (0.01 моль), 1.36 г 3-фторбензальдегида (0.011 моль) и 1.08 г (0.011 моль) ацетата калия получили 1.8 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 81%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.45 (уш. с., 1H, NH), 12.26 (уш. с., 1H, NH), 7.63 - 7.66 (м, 1H, ArH), 7.54 - 7.56 (м, 1H, ArH), 7.42 - 7.47 (м, 1H, ArH), 7.19 - 7.23 (м, 1H, ArH), 6.48 (с, 1H, VinylH).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.59, 165.73, 134.59, 130.67, 128.55, 126.59, 116.27, 116.05, 115.83, 109.84.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₀H₇FN₂OS+H]⁺: 223.0336; найденное 223.0331.

(Z)-5-(3-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 34

Из 1.16 г 2-тиогидантоина (0.01 моль), 1.546 г 3-хлорбензальдегида (0.011 моль) и 1.08 г (0.011 моль) ацетата калия получили 1.46 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 61%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.45 (уш. с., 1H, NH), 12.33 (уш. с., 1H, NH), 7.84 (с, 1H, ArH), 7.65 - 7.67 (м, 1H, ArH), 7.40 - 7.45 (м, 2H, ArH), 6.46 (с, 1H, VinylH).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 206.91, 179.63, 177.38, 165.71, 134.46, 133.71, 130.46, 129.06, 128.96, 128.85, 128.66, 109.58.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₀H₇ClN₂OS+H]⁺: 239.0041; найденное 239.0037.

(Z)-5-(2-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 35

Из 1.16 г 2-тиогидантоина (0.01 моль), 1.546 г 4-фторбензальдегида (0.011 моль) и 1.08 г (0.011 моль) ацетата калия получили 1.65 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 69%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.45 (с, 1 H, NH), 12.30 (с, 1 H, NH), 7.79 - 7.83 (м, 1 H, ArH), 7.52 - 7.54 (м, 1 H, ArH), 7.37 - 7.41 (м, 2 H, ArH), 6.59 (с, 1 H, VinylH).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.73, 177.28, 165.54, 133.42, 130.95, 129.59, 128.63, 127.52, 127.09, 60.09.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₀H₇ClN₂OS+H]⁺: 239.0041; найденное 239.0044.

(Z)-5-(3,4-дифторбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 36

Из 1.16 г 2-тиогидантоина (0.01 моль), 1.563 г 3,4-дифторбензальдегида (0.011 моль) и 1.08 г (0.011 моль) ацетата калия получили 2.09 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 87%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.44 (с, 1 H, NH), 12.25 (с, 1 H, NH), 7.81 - 7.93 (м, 1 H, ArH), 7.53 - 7.60 (м, 1 H, ArH), 7.40 - 7.51 (м, 1 H, ArH), 6.45 (с, 1 H, VinylH).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.98, 166.07, 151.08, 148.64, 130.48, 128.69, 128.23, 118.98, 118.15, 109.45.

¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆, 376 МГц, δ, м.д.): -136.63, -138.28.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₀H₆F₂N₂OS+H]⁺: 241.0242; найденное 241.0232.

Получение производных 2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дионов 37-54. [32]

<u>Метод А (рацематы)</u>: К кипящему раствору 5-арилидензамещённого 2-тиогидантоина (1 экв.) и саркозина (2 экв.) в этаноле добавляли соответствующий изатин (2 экв.) и кипятили смесь в течение 6-8

часов. Контроль реакции проводили по TCX. После завершения реакции и охлаждения раствора к нему добавляли избыток воды и выпавший осадок отфильтровывали.

<u>Метод Б (энантиомерно чистые продукты)</u>: Энентиомерно чистое диастереомерное производное диспироиндолинона **108-124** растворяли в избытке (2 мл) трифторуксусной кислоты, затем перемешивали при кипячении в течение 30 секунд при помощи лабораторного фена. После окончания реакции (контроль по TCX) трифторуксусную кислоту упаривали при пониженном давлении, а к полученному твёрдому веществу добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия, после чего экстрагировали CH₂Cl₂. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, упаривали растворитель и очищали полученную смесь колоночной хроматографией в системе петролейный эфир:этилацетат (2:1).

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1'-метил-4'-фенил-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-</u> 2',3''-индолин]-2'',5-дион **37**

Рацемат: по методу А из 0.3 г (1.5 ммоль) тиогидантоина **29**, 0.27 г (3 ммоль) саркозина, 0.44 г (3 ммоль) изатина получили 0.44 г вещества. Выход 73%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.46 (c, 1H, NH⁶), 10.54 (c., 1H, NH⁵), 9.28 (c, 1H, NH⁴), 7.40-7.44 (м, 2H, ArH), 7.26 - 7.33 (м, 4H, ArH), 7.22 - 7.24 (м, 1H, ArH), 6.96 - 6.98 (м, 1H, ArH), 6.75 (д, J=7.6 Гц, 1H, ArH), 4.12 (т, J=9.2 Hz, 1H, H¹), 3.76 (т, J=9.1 Гц, 1H, H²), 3.32 (т, J=8.4 Гц, 1H, H³), 2.07 (c, 3H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 175.16, 142.73, 135.05, 129.78, 129.45, 128.48, 127.57, 127.26, 124.29, 121.70, 109.81, 77.56, 77.21, 56.51, 50.87, 34.68.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₈N₄O₂S+H]⁺: 379.1223; найденное 379.1223.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-4'-фенил-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-</u> 2',3''-индолин]-2'',5-дион **38**

Рацемат: по методу А из 0.3 г (1.5 ммоль) тиогидантоина **29**, 0.27 г (3 ммоль) саркозина, 0.678 г (3 ммоль) 5-бромизатина получили 0.48 г вещества. Выход 70%.

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): по методу Б из 14 мг диспироиндолинона **S-108a** получили 9 мг белого кристаллического вещества. Выход 87%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.59 (с, 1 H, NH⁶), 10.71 (с, 1 H, NH⁵), 9.33 (с, 1 H, NH⁴), 7.53 (д, J=2 Hz, 1 H, ArH), 7.42 - 7.48 (м, 1 H, ArH), 7.24 - 7.40 (м, 5 H, ArH), 6.78 (д, J=8.2 Hz, 1 H, ArH), 4.16 (т, J=9.2 Hz, 1 H, H¹), 3.86 (т, J=9.6 Hz, 1 H, H²), 3.41 (т, J=8.61 Hz, 1 H, H³), 2.12 (с, 3 H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 180.87, 174.61, 174.06, 141.93, 134.65, 132.52, 129.76, 129.32, 128.37, 127.51, 126.82, 113.46, 111.66, 77.65, 59.67, 56.30, 50.83, 34.64, 14.02.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₇BrN₄O₂S+H]⁺: 457.0328; найденное 457.0318.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1'-метил-4'-(4-фторфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-</u>

<u>2',3''-индолин]-2'',5-дион **39**</u>

Рацемат: по методу А из 0.24 г (1 ммоль) тиогидантоина **30**, 0.19 г (2 ммоль) саркозина, 0.315 г (2 ммоль) изатина получили 0.24 г вещества. Выход 54%.

(+)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): по методу Б из 14 мг диспироиндолинона **R-109а** пголучили 6 мг белого кристаллического вещества. Выход 61%.

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): по методу Б из 16 мг диспироиндолинона **S-109a** получили 8 мг белого кристаллического вещества. Выход 71%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.52 (с., 1H, NH⁶), 10.61 (с., 1H, NH⁵), 9.46 (с., 1H, NH⁴), 7.46 - 7.49 (м, 2H, ArH), 7.29 - 7.35 (м, 3H, ArH), 7.20 - 7.24 (м, 1H, ArH), 6.95 - 6.99 (м, 1H, ArH), 6.77 -6.79 (м, 2H, ArH), 4.11 (t., J=9.2 Hz, 1H, H¹), 4.10 (т, J=8.4 Гц, 1H, H²), 3.36 (т, J=8.4 Гц, 1H, H³), 2.12 (с, 3H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.02, 175.06, 174.13, 162.80, 160.38, 142.68, 131.50, 129.80, 127.23, 124.19, 121.71, 115.32, 115.11, 109.78, 77.57, 77.09, 56.72, 50.05, 34.65.

19F ЯМР (DMSO-d₆, 376 МГц, δ, м.д.): -115.05.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₇FN₄O₂S+H]⁺: 397.1129; найденное 397.1131.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-4'-(4-фторфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-</u> пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **40**

Рацемат: по методу А из 0.22 г (1 ммоль) тиогидантоина **30**, 0.18 г (2 ммоль) саркозина, 0.45 г (2 ммоль) 5-бромизатина получили 0.31 г вещества. Выход 66%.

(+)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): по методу Б из 12 мг диспироиндолинона **R-110a** получили 7 мг белого кристаллического вещества. Выход 78%.

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): по методу Б из 15 мг диспироиндолинона S-110a получили 7 мг белого кристаллического вещества. Выход 63%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.61 (c, 1H, NH⁶), 10.70 (c, 1H, NH⁵), 9.69 (c, 1H, NH⁴), 7.48 - 7.53 (м, 3H, ArH), 7.39 - 7.42 (м, 2H, ArH), 7.31 - 7.35 (м, 2H, ArH), 6.72 (c, 1H, ArH), 4.15 (т, J=7.8 Hz, 1H, H¹), 3.73 (т, J=8.4 Hz, 1H, H²), 3.41 (т, J = 6.9 Hz, 1H, H³), 2.11 (c, 3H, NCH₃).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₆BrFN₄O₂S+H]⁺: 475.0234; найденное 475.0226.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1'-метил-4'-(4-хлорфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-</u>

<u>2',3''-индолин]-2'',5-дион 41</u>

Рацемат: по методу А из 0.36 г (1.5 ммоль) тиогидантоина **31**, 0.27 г (3 ммоль) саркозина, 0.444 г (3 ммоль) изатина получили 0.53 г вещества. Выход 80%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.48 (с., 1H, NH⁶), 10.55 (с., 1H, NH⁵), 9,27 (с., 1H, NH⁴), 7.40 - 7.42 (м, 2H, ArH), 7.27 – 7.32 (м, 3H, ArH), 7.19 - 7.22 (м, 1H, ArH), 6.95 - 6.99 (м, 1H, ArH), 6.73 -6.75 (м, 2H, ArH), 4.10 (т., J=9.2 Hz, 1H., H¹), 3.74 (т, J=9.1 Гц, 1H, H²), 3.32 (т, J=8.4 Гц, 1H, H³), 2.01 (с, 3H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.09, 175.03, 174.19, 142.74, 134.14, 132.24, 131.45, 129.86, 128.41, 127.21, 124.14, 121.74, 109.80, 77.57, 77.08, 56.53, 50.08, 34.64, 18.59.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₇ClN₄O₂S+H]⁺: 413.0833; найденное 413.0851.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-4'-(4-хлорфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-</u> пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 42 Рацемат: по методу А из 0.24 г (1 ммоль) тиогидантоина **31**, 0.18 г (2 ммоль) саркозина, 0.45 г (2 ммоль) 5-бромизатина получили 0.43 г вещества. Выход 88%.

(-)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): по методу Б из 40 мг диспироиндолинона **S-112a** получили 22 мг белого кристаллического вещества. Выход 73%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.61 (c, 1H, NH⁶), 10.70 (c, 1H, NH⁵), 9.70 (c, 1H, NH⁴), 7.47-7.51 (м, 3H, ArH), 7.40 - 7.43 (м, 2H, ArH), 7.32 - 7.34 (м, 1H, ArH), 6.70 - 6.73 (м, 2H, ArH), 4.14 (т, J=7.7 Hz, 1H, H¹), 3.76 (т, J=8.4 Hz, 1H, H²), 3.41 (т, J=9.2 Hz, 1H, H³), 2.09 (c, 3H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 206.79, 181.09, 174.52, 174.12, 142.02, 133.85, 132.65, 132.28, 131.44, 129.76, 128.39, 126.71, 113.57, 111.77, 77.74, 77.16, 56.41, 50.07, 34.72.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₆BrClN₄O₂S+H]⁺: 490.9938; найденное 490.9934.

 $(2'S^*, 4R^*, 4'R^*)$ -1'-метил-4'-(4-бромфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-

2',3''-индолин]-2'',5-дион 43

Рацемат: по методу А из 0.4 г (1.4 ммоль) тиогидантоина **32**, 0.25 г (2.8 ммоль) саркозина, 0.415 г (2.8 ммоль) изатина получили 0.39 г вещества. Выход 60%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.50 (с., 1H, NH⁶), 10.54 (с., 1H, NH⁵), 9.36 (с., 1H, NH⁴), 7.46-7.50 (м, 2H, ArH), 7.29 – 7.35 (м, 3H, ArH), 7.20 - 7.24 (м, 2H, ArH), 6.95 - 6.99 (м, 1H, ArH), 6.77-6.79 (м, 1H, ArH), 4.13 (t., J=8.8 Hz, 1H, H¹), 3.75 (т, J=9.1 Гц, 1H, H²), 3.35 (т, J=8.4 Гц, 1H, H³), 2.04 (с, 3H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.06, 175.00, 174.18, 142.74, 134.55, 131.79, 131.31, 129.84, 127.18, 124.12, 121.71, 120.85, 109.77, 77.51, 77.06, 56.46, 50.09, 34.62.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₇BrN₄O₂S+H]⁺: 457.0328; найденное 457.0347.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-4'-(4-бромфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-</u> <u>пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 44</u>

Рацемат: по методу А из 0.28 г (1 ммоль) тиогидантоина **32**, 0.18 г (2 ммоль) саркозина, 0.45 г (2 ммоль) 5-бромизатина получили 0.42 г вещества. Выход 78%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.63 (с., 1H, NH⁶), 10.73 (с., 1H, NH⁵), 9.73 (с., 1H, NH⁴), 7.50 - 7.53 (м, 2H, ArH), 7.47 - 7.49 (м, 2H, ArH), 7.33 - 7.37 (м, 2H, ArH), 6.76 - 6.79 (м, 2H, ArH), 4.14(т, J=8.52 Hz, 1H, H¹), 3.80 (т, J=8.4 Гц, 1H, H²), 3.4 (т, J=9.2 Гц, 1H, H³), 2.09 (с, 3H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.04, 174.47, 174.07, 142.01, 134.26, 132.65, 131.79, 131.29, 129.73, 126.68, 120.90, 113.55, 111.76, 77.69, 77.15, 56.33, 50.08, 34.72.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₆Br₂N₄O₂S+H]⁺: 534.9433; найденное 534.9444.

(2'S*,4R*,4'R*)-1'-метил-4'-(4-метоксифенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-

пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 45

Рацемат: по методу А из 0.36 г (1.5 ммоль) тиогидантоина **33**, 0.27 г (3 ммоль) саркозина, 0.44 г (3 ммоль) изатина получили 0.43 г вещества. Выход 71%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.47 (с., 1H, NH⁶), 10.52 (с., 1H, NH⁵), 9.26 (с., 1H, NH⁴), 7.40 - 7.43 (м, 2H, ArH), 7.26 - 7.32 (м, 3H, ArH), 7.15-7.18 (м, 2H, ArH), 6.94 - 6.96 (м, 1H, ArH), 6.74-6.76

(м, 1H, ArH), 4.10 (т., J=9.1 Hz, 1H, H¹), 3.74 (т, J=9.2 Гц, 1H, H²), 3.52 (с, 3H, OCH₃), 3.32 (т, J=8.4 Гц, 1H, H³), 2.01 (с, 3H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 180.89, 175.18, 174.14, 158.61, 142.61, 130.61, 129.75, 127.27, 126.76, 124.33, 121.70, 113.84, 109.76, 77.61, 59.79, 55.00, 50.25, 34.69, 14.12.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₁H₂₀N₄O₃S+H]⁺: 409.1328; найденное 409.1329.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-4'-(4-метоксифенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-</u> пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **46**

Рацемат: по методу А из 0.23 г (1 ммоль) тиогидантоина **33**, 0.18 г (2 ммоль) саркозина, 0.45 г (2 ммоль) 5-бромизатина получили 0.36 г вещества. Выход 74%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.56 (с, 1 H, NH⁶), 10.71 (с, 1 H, NH⁵), 9.54 (с, 1 H, NH⁴), 7.52 (с, 1 H, ArH), 7.45 (д, J=6.4 Hz, 1 H, ArH), 7.29 (д, J=8.6 Hz, 2 H, ArH), 6.87 (д, J=8.7 Hz, 2 H, ArH), 6.77 (д, J=8.3 Hz, 1 H, ArH), 4.06 - 4.14 (м, 1 H, H¹), 3.74 - 3.82 (м, 1 H, H²), 3.73 (с, 3 H, OCH₃), 3.35 - 3.40 (м, 1 H, H³), 2.10 (с, 3 H, NCH₃).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₁H₁₉BrN₄O₃S+H]⁺: 487.0433; найденное 487.0434.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1'-метил-4'-(3-фторфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-</u>

2',3''-индолин]-2'',5-дион 47

Рацемат: по методу А из 0.22 г (1 ммоль) тиогидантоина, 0.18 г (2 ммоль) саркозина, 0.294 г (2 ммоль) изатина получили 0.225 г вещества. Выход 57%.

(-)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): по методу Б из 15 мг диспироиндолинона **S-117a** получили 9 мг белого кристаллического вещества. Выход 85%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.55 (уш. с., 1 H, NH⁶), 10.68 (с, 1 H, NH⁵), 9.52 (уш. с., 1 H, NH⁴), 7.29 - 7.42 (м, 3 H, ArH), 7.22 - 7.29 (м, 1 H, ArH), 7.07 - 7.15 (м, 2 H, ArH), 7.00 (т, J=7.5 Hz, 1 H, ArH), 6.82 (д, J=7.8 Hz, 1 H, ArH), 4.20 (т, J=9.1 Hz, 1 H, H¹), 3.83 (т, J=9.5 Hz, 1 H, H²), 3.37 - 3.43 (м, 1 H, H³), 2.07 (с, 3 H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 174.98, 160.91, 142.80, 138.04, 130.16, 129.83, 127.16, 125.84, 124.11, 121.70, 116.46, 114.58, 114.37, 109.84, 77.55, 77.03, 56.53, 50.27, 34.63.

¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆, 376 МГц, δ, м.д.): -112.73.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₇FN₄O₂S+H]⁺: 397.1129; найденное 397.1145.

(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-4'-(3-фторфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-

пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 48

Рацемат: по методу А из 0.22 г (1 ммоль) тиогидантоина **33**, 0.18 г (1 ммоль) саркозина, 0.45 г (2 ммоль) 5-бромизатина получили 0.366 г вещества. Выход 77%.получили 8 мг белого кристаллического вещества. Выход 72%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.63 (уш. с., 1 H, NH⁶), 10.73 (с, 1 H, NH⁵), 9.77 (с, 1 H, NH⁴), 7.51 (с, 1 H, ArH), 7.42 - 7.48 (м, 1 H, ArH), 7.27 - 7.40 (м, 2 H, ArH), 7.06 - 7.15 (м, 2 H, ArH), 6.78 (д, J=8.2 Hz, 1 H, ArH), 4.18 (т, J=9.0 Hz, 1 H, H¹), 3.81 (т, J=9.4 Hz, 1 H, H²), 3.42 (т, J=8.7 Hz, 1 H, H³), 2.10 (с, 3 H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.07, 174.46, 174.07, 163.29, 142.02, 137.70, 137.63, 132.64, 129.72, 126.67, 125.83, 116.23, 113.54, 111.75, 77.73, 77.11, 56.41, 50.23, 34.69.

¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆, 376 МГц, δ, м.д.): -112.74.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₆BrFN₄O₂S+H]⁺: 475.0234; найденное 475.0227.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1'-метил-4'-(3-хлорфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-</u>

<u>2',3''-индолин]-2'',5-дион</u> **49**

Рацемат: по методу А из 0.24 г (1 ммоль) тиогидантоина **34**, 0.18 г (2 ммоль) саркозина, 0.294 г (2 ммоль) изатина получили 0.243 г вещества. Выход 59%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.57 (уш. с., 1 H, NH⁶), 10.58 (с, 1 H, NH⁵), 9.58 (с, 1 H, NH⁴), 7.46 (с, 1 H, ArH), 7.29 - 7.41 (м, 4 H, ArH), 7.25 (т, J=7.7 Hz, 1 H, ArH), 7.01 (т, J=7.6 Hz, 1 H, ArH), 6.80 (д, J=7.6 Hz, 1 H, ArH), 4.19 (т, J=9.2 Hz, 1 H, H¹), 3.84 (т, J=9.5 Hz, 1 H, H²), 3.37 - 3.42 (м, 1 H, H³), 2.07 (с, 3 H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.13, 174.99, 142.75, 137.64, 133.10, 130.20, 129.86, 129.37, 128.37, 127.62, 127.21, 124.12, 121.74, 109.80, 77.55, 77.07, 56.41, 50.20, 34.64.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₇ClN₄O₂S+H]⁺: 413.0833; найденное 413.0852.

(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-4'-(3-хлорфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-

пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 50

Рацемат: по методу А из 0.24 г (1 ммоль) тиогидантоина **34**, 0.18 г (2 ммоль) саркозина, 0.45 г (2 ммоль) 5-бромизатина получили 0.31 г вещества. Выход 61%.

(+)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): по методу Б из 17 мг диспироиндолинона **120с** получили 12 мг белого кристаллического вещества. Выход 78%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.64 (уш. с., 1 H, NH⁶), 10.72 (c, 1 H, NH⁵), 9.81 (c, 1 H, NH⁴), 7.52 (c, 1 H, ArH), 7.42 - 7.48 (м, 2 H, ArH), 7.28 - 7.37 (м, 3 H, ArH), 6.78 (д, J=8.22 Hz, 1 H, ArH), 4.17 (т, J=9.2 Hz, 1 H, H¹), 3.82 (т, J=9.5 Hz, 1 H, H²), 3.41 (т, J=8.6 Hz, 1 H, H³), 2.10 (c, 3 H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.05, 174.43, 174.02, 142.00, 137.32, 133.05, 132.64, 130.15, 129.75, 129.35, 128.33, 127.63, 126.67, 113.54, 111.75, 77.69, 77.13, 50.15, 34.70.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₆BrClN₄O₂S+H]⁺: 490.9938; найденное 490.9927.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1'-метил-4'-(2-хлорфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-</u>

<u>2',3''-индолин]-2'',5-дион 51</u>

Рацемат: по методу А из 0.24 г (1 ммоль) тиогидантоина **35**, 0.18 г (2 ммоль) саркозина, 0.294 г (2 ммоль) изатина получили 0.3 г вещества. Выход 73%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.60 (уш. с., 1 H, NH⁶), 10.72 (с, 1 H, NH⁵), 8.85 (уш. с., 1 H, NH⁴), 7.94 (д, J=8.6 Hz, 1 H, ArH), 7.38 - 7.47 (м, 2 H, ArH), 7.22 - 7.36 (м, 3 H, ArH), 7.00 (т, J=7.6 Hz, 1 H, ArH), 6.82 (д, J=7.6 Hz, 1 H, ArH), 4.57 (т, J=9.0 Hz, 1 H, H¹), 4.03 (т, J=9.3 Hz, 1 H, H²), 3.36 - 3.43 (м, 1 H, H³), 2.06 (с, 3 H, NCH₃).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₇ClN₄O₂S+H]⁺: 413.0833; найденное 413.0837.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-4'-(2-хлорфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-</u>

пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 52
Рацемат: по методу А из 0.24 г (1 ммоль) тиогидантоина **35**, 0.18 г (2 ммоль) саркозина, 0.45 г (2 ммоль) 5-бромизатина получили 0.39 г вещества. Выход 80%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.71 (уш. с., 1 H, NH⁶), 10.80 (с, 1 H, NH⁵), 9.11 (с, 1 H, NH⁴), 7.91 (д, J=7.6 Hz, 1 H, ArH), 7.35 - 7.52 (м, 4 H, ArH), 7.24 - 7.35 (м, 1 H, ArH), 6.79 (д, J=8.2 Hz, 1 H, ArH), 4.55 (т, J=8.8 Hz, 1 H, H¹), 4.02 (т, J=9.3 Hz, 1 H, H²), 3.36 - 3.48 (м, 1 H, H³), 2.09 (с, 3 H, NCH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 182.19, 175.75, 174.87, 143.00, 134.62, 132.92, 131.47, 129.27, 129.03, 127.51, 126.24, 113.68, 111.82, 76.67, 76.42, 55.96, 45.34, 34.60, 18.56.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₆BrClN₄O₂S+H]⁺: 490.9938; найденное 490.9939.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1'-метил-4'-(3,4-дифторфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-</u>

пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 53

Рацемат: по методу А из 0.24 г (1 ммоль) тиогидантоина **36**, 0.18 г (2 ммоль) саркозина, 0.294 г (2 ммоль) изатина получили 0.344 г вещества. Выход 83%.

(+)-изомер (2'S,4R,4'R): по методу Б из 20 мг диспироиндолинона **R-123а** получили 11 мг белого кристаллического вещества. Выход 77%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.56 (с, 1 H, NH⁶), 10.60 (с, 1 H, NH⁵), 9.72 (с, 1 H, NH⁴), 7.56 - 7.65 (м, 1 H, ArH), 7.31 - 7.40 (м, 2 H, ArH), 7.25 (т, J=7.70 Hz, 1 H, ArH), 7.09 - 7.16 (м, 1 H, ArH), 7.00 (т, J=7.6 Hz, 1 H, ArH), 6.80 (д, J=7.7 Hz, 1 H, ArH), 4.18 (т, J=9.1 Hz, 1 H, H¹), 3.78 (т, J=9.4 Hz, 1 H, H²), 3.40 (т, J=8.7 Hz, 1 H, H³), 2.06 (с, 3 H, NCH₃).

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-4'-(3,4-дифторфенил)-2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-</u> пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **54**

Рацемат: по методу А из 0.24 г (1 ммоль) тиогидантоина **36**, 0.18 г (2 ммоль) саркозина, 0.45 г (2 ммоль) 5-бромизатина получили 0.42 г вещества. Выход 85%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.64 (уш. с., 1 H, NH⁶), 10.74 (с, 1 H, NH⁵), 9.87 (уш. с., 1 H, NH⁴), 7.47 - 7.52 (м, 2 H, ArH), 7.42 - 7.47 (м, 1 H, ArH), 7.33 - 7.37 (м, 1 H, ArH), 7.10 - 7.15 (м, 1 H, ArH), 6.77 (д, J=8.3 Hz, 1 H, ArH), 4.15 (т, J=9.3 Hz, 1 H, H¹), 3.72 - 3.76 (м, 1 H, H²), 3.41 - 3.45 (м, 1 H, H³), 2.07 (с, 3 H, NCH₃).

Получение гидантоинов 55-60 [69, 71, 72, 109]

К раствору 2-тиогидантоина (0,7 ммоль, 1 экв.) в этаноле добавляли метил иодид (0,7 ммоль, 1 экв.). Перемешиваиние вели в течение 30 мин, после чего выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе, затем растворяли его в 10 мл. смеси этанол:HCl, и вели реакцию при кипячении в течение 6 часов. После охлаждения реакционной смеси отфильтровывали белый осадок.

(Z)-5-(4-фторбензилиден)-3-фенилимидазолидин-2,4-дион 55

Из 0,21 г тиогидантоина и 0,1 г МеІ получен белый осадок (154 мг), Выход: 78%.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.65 (с., 1Н), 7.76 (д., J=8.5 Hz, 2Н), 7.63 (д., J=8.5 Hz, 2Н), 7.33 – 7.54 (м., 5Н), 6.65 (с, 1Н).

(Z)-5-бензилиден-3-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-оксиимидазолин-4-он 56

Из 1,5 г. (Z)-5-бензилиден-3-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-тиоксиимидазолин-4-она получили 0,7 г. белого кристаллического вещества. Выход 46%.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (с., 1Н), 7,60 (д., 1Н), 7,37 (т., 2Н), 7,30 (т., 2Н), 6,87 (д., 2Н), 6,47 (с., 1Н), 5,26 (кв., 1Н), 3,69 (с., 1Н), 1,73 (д., 3Н).

(Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-(4-метокси-фенил)имидазолидин-2,4-дион 56

Из 0,221 г тиогидантоина и 0,1 г МеІ получен белый осадок (204 мг), Выход: 89%.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.00 (с, 1Н), 7.68 (д., J=8.4 Hz, 2Н), 7.45 (д., J=8.4 Hz, 2Н), 7.31

(д., J=9.1 Hz, 2H), 7.01 (д., J=9.1 Hz, 2H), 6.58 (c, 1H), 3.77 (c, 3H).

(Z)-5-(4-бромбензилиден)-3-(4-этокси-фенил)имидазолидин-2,4-дион 58

Из 0,282 г тиогидантоина и 0,1 г МеІ получен Белый осадок (171 мг), Выход: 63%.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 7.71 (д., J=7.5 Hz, 2Н), 7.49 (д., J=7.5 Hz, 2Н), 7.31

(д., J=7.5 Hz, 2H), 7.03 (д., J=7.5 Hz, 2H), 6.61 (с, 1H), 4.05- 4.09 (м, 2H), 1.35 (т.,J=7.1 Hz, 3H).

(Z)-5-(4-этоксибензилиден)-3-(3-хлор-4-фторфенил) имидазолидин-2,4-дион 58

Из 0,264 г тиогидантоина и 0,1 г МеІ получен Белый осадок (232 мг), Выход: 92%.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.28 (с, 1H, NH), 7.79-7.35 (м, 7H), 6.74 (с, 1H).

(Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-(3-хлор-4-фторфенил) имидазолидин-2,4-дион 59

Из 0,256 г тиогидантоина и 0,1 г МеІ получен Белый осадок (216 мг), Выход: 88%.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.00 (с, 1Н), 7.71-7.78 (м, 3Н), 7.59 (т.,J=7.8 Hz, 1Н), 7.49-7.54 (м,

3H), 6.66 (c, 1H).

(Z)-5-(4-метоксибензилиден)-3-(3-хлор-4-фторфенил) имидазолидин-2,4-дион 60

Из 0,254 г тиогидантоина и 0,1 г МеІ получен Белый осадок (213 мг), Выход: 88%.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1Н), 7.81-7.46 (м, 5Н), 7.02 (м, 2Н), 6.78 (с, 1Н), 3.77 (с,

3H).

Получение диспироиндолинонов 61-70 [109, 32]

Раствор гидантоина **55-60** (0,5 ммоль) и саркозина (1 ммоль) в этаноле нагревали до кипения, небольшими порциями в течение часа добавляли изатин (1 ммоль) и кипятили 6 часов. Ход реакции контролировали по TCX. После охлаждении реакционной смеси ее выливали в большой избыток воды. Выпавший осадок отфильтровывали, при необходимости перекристаллизовывали из этанола и очищали при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат, 2:1).

<u>1-фенил-4'-(4-хлорфенил)-1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-</u> трион 61

Из 0,150 г гидантоина, 0,150 г изатина и 0,89 г саркозина получено белое кристаллическое вещество, выход 132 мг (56%), Тпл: 216–218°С.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 11.72 (1H, s, NH indolinone); 10.68 (1H, s, NH imidazolidine); 9.74 (1H, s, H Ar); 7.52 (1H, s, H Ar); 7.45 (1H, d, J = 7.7, H Ar); 7.41–7.36 (4H, m, H Ar); 6.77 (1H, d, J = 7.7, H Ar); 4.16 (1H, t, J = 9.5, H pyrrolidine); 3.81 (1H, t, J = 9.5, H pyrrolidine); 3.41 (1H, t, J = 8.9, H pyrrolidine); 2.10 (3H, s, CH3).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 176.9; 172.0; 157.0; 144.1; 135.1; 132.1; 131.4; 130.3; 128.6; 126.2; 125.8; 125.0; 122.3; 110.2; 107.3; 76.8; 54.3; 45.3; 36.2; 26.4.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₇ClN₄O₃+H]+ 397.1002. Найденное 397.0991

1,4'-дифенил-1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-трион 62

Из 0,132 г гидантоина, 0,150 г изатина и 0,89 г саркозина получено белое кристаллическое вещество, выход 149 мг (68%), Тпл: 221–223°С.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.62 (1H, s, NH indolinone); 8.14 (1H, s, NH imidazolidine); 7.96 (1H, d, J = 7.9, H Ar); 7.39–7.27 (9H, m, H Ar); 7.03 (1H, t, J = 7.2, H Ar); 6.84 (1H, d, J = 8.2, H Ar); 6.80 (2H, d, J = 7.0, H Ar); 4.25 (1H, t, J = 9.5, H pyrrolidine); 3.98 (1H, t, J = 9.5, H pyrrolidine); 3.43 (1H, t, J = 9.1, H pyrrolidine); 2.14 (3H, s, CH3).

13С ЯМР (DMSO-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 175.7; 172.6; 153.7; 143.4; 135.8; 131.3; 130.0; 129.8; 128.9; 128.6; 128.1; 127.4; 127.0; 126.3; 124.3; 121.6; 109.8; 77.4; 74.5; 66.4; 57.2; 50.1; 34.7.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₆H₂₂N₄O₃+H]+ 438.1765. Найденное 439.1757

<u>1-фенил-4'-(2-бромфенил)- 1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-</u> трион **63**

Из 0,172 г гидантоина, 0,150 г изатина и 0,89 г саркозина получено белое кристаллическое вещество, выход 240 мг (93%), Тпл: 206–208°С.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.60 (1H, s, NH indolinone); 8.02 (1H, s, NH imidazolidine); 7.64 (1H, d, J = 7.5, H Ar); 7.51–7.27 (9H, m, H Ar); 7.03 (1H, t, J = 8.0, H Ar); 6.85 (2H, d, J = 7.5, H Ar); 4.61 (1H, t, J = 8.7, H pyrrolidine); 4.13 (1H, t, J = 8.7, H pyrrolidine); 3.46 (1H, t, J = 8.1, H pyrrolidine); 2.14 (3H, s, CH3).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 175.8; 173.1; 163.1; 154.2; 144.0; 135.6; 133.0; 132.4; 131.9; 130.4; 130.3; 129.3; 128.9; 128.1; 126.9; 126.4; 124.1; 123.7; 121.8; 110.0; 107.2; 77.0; 73.5; 56.4; 47.3; 34.8.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₆H₂₁BrN₄O₃. +H]+ 517.0870. Найденное 517.0877

<u>1-фенил-4'-(2-хлорфенил)-</u> <u>1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-</u> трион **64**

Из 0,149 г гидантоина, 0,150 г изатина и 0,89 г саркозина получено белое кристаллическое вещество, выход 229 мг (97%), Тпл: 225–227°С.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.63 (1H, s, NH indolinone); 8.15 (1H, s, NH imidazolidine); 7.96 (1H, d, J = 7.5, H Ar); 7.49–7.27 (9H, m, H Ar); 7.04 (1H, t, J = 7.5, H Ar); 6.88–6.81 (1H, m, H Ar); 4.62 (1H, t, J = 9.0, H pyrrolidine); 4.20 (1H, t, J = 9.0, H pyrrolidine); 3.44 (1H, t, J = 8.5, H pyrrolidine); 2.15 (3H, s, CH3).

13С ЯМР (DMSO-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 175.8; 173.3; 154.2; 144.0; 134.8; 133.8; 131.5; 131.3; 130.3; 129.1; 129.0; 128.9 (2C); 128.1; 127.6; 126.9; 126.5; 126.3; 123.7; 121.8; 109.9; 77.0; 73.5; 55.5; 44.8; 34.8.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₆H₂₂ClN₄O₃+H]+ 473.1375. Найденное 473.1375

<u>1-фенил-4'-(4-фторфенил)-</u><u>1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-</u> 2,2'',5-трион **65**

Из 0,141 г гидантоина, 0,150 г изатина и 0,89 г саркозина получено белое кристаллическое вещество, выход 178 мг (78%), Тпл: 232–234°С.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.61 (1H, s, NH indolinone); 8.43 (1H, s, NH imidazolidine); 7.46 (2H, t, J = 9.5, H Ar); 7.37 (2H, d, J = 8.3, H Ar); 7.29 (2H, t, J = 8.3, H Ar); 7.05–6.99 (2H, m, H Ar); 6.91–6.83 (5H, m, H Ar); 4.20 (1H, t, J = 8.7, H pyrrolidine); 3.91 (1H, t, J = 8.7, H pyrrolidine); 3.40 (1H, t, J = 7.9, H pyrrolidine); 2.12 (3H, s, CH3).

13С ЯМР (DMSO-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 176.3; 169.5; 159.1; 155.4; 144.2; 131.5; 130.2; 129.3; 128.5; 127.0; 126.7; 126.2; 122.2; 114.1; 110.5; 76.3; 76.0; 74.8; 55.5; 55.4; 54.5; 49.8; 45.4; 36.5; 35.2; 26.5.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₆H₂₂FN₄O₃.+H]+ 456.1598. Найденное 456.1596.

1-(4-хлорфенил)-4'-фенил-1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3"-индолин]-2,2",5-

<u>трион **66**</u>

Из 0,141 г гидантоина, 0,150 г изатина и 0,89 г саркозина получено белое кристаллическое вещество, выход 355 мг (75%), Тпл: 211–213°С.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.62 (1H, s, NH indolinone); 8.41 (1H, s, NH imidazolidine); 7.70 (2H, d, J = 7.2, H Ar); 7.55 (2H, d, J = 7.2, H Ar); 7.25–7.19 (5H, m, H Ar); 7.09–6.85 (4H, m, H Ar); 4.25 (1H, t, J = 8.7, H pyrrolidine); 3.97 (1H, t, J = 8.7, H pyrrolidine); 3.43 (1H, t, J = 9.3, H pyrrolidine); 2.13 (3H, s, CH3).

13С ЯМР (DMSO-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 175.6; 172.3; 153.2; 143.4; 135.6; 132.5; 130.1; 130.0; 129.8; 129.0; 128.6; 128.5; 127.8; 127.4; 126.8; 124.2; 121.6; 120.4; 109.8; 77.4; 74.5; 57.1; 50.0; 34.7.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₆H₂₁ClN₄O₃+H]+ 472.1302. Найденное 472.1304.

<u>1-(4-хлорфенил)-4'-(4-метоксифенил)-</u><u>1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-</u> индолин]-2,2'',5-трион **67**

Из 0,164 г гидантоина, 0,150 г изатина и 0,89 г саркозина получено белое кристаллическое вещество, выход 206 мг (82%), Тпл: 236–238°С.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.64 (1H, s, NH indolinone); 8.35 (1H, s, NH imidazolidine); 7.49 (2H, d, J = 7.4, H Ar); 7.39–7.31 (4H, m, H Ar); 7.19 (2H, d, J = 7.4, H Ar); 7.03 (2H, d, J = 7.4, H Ar); 6.85–6.80 (2H, m, H Ar); 4.25 (1H, t, J = 9.9, H pyrrolidine); 3.92 (1H, t, J = 9.9, H pyrrolidine); 3.56 (3H, s, OCH3); 3.43 (1H, t, J = 8.7, H pyrrolidine); 2.12 (3H, s, CH3).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 175.6; 172.4; 163.1; 159.7; 158.5; 153.8; 143.3; 132.3; 131.4; 130.9; 128.8; 128.5; 127.8; 125.3; 124.3; 124.2; 114.4; 113.9; 110.7; 74.5; 55.3; 55.0; 34.7.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₇H₂₃ClN₄O₄+H]+ 503.1481. Найденное 503.1481.

<u>4'-(4-хлорфенил)-1-(4-метоксифенил)-</u><u>1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-</u> индолин]-2,2'',5-трион **68**

Из 0,164 г гидантоина, 0,150 г изатина и 0,89 г саркозина получено белое кристаллическое вещество, выход 98 мг (39%), Тпл: 227–229°С.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.59 (1H, s, NH indolinone); 8.22 (1H, s, NH imidazolidine); 7.31–7.23 (8H, m, H Ar); 7.04–6.82 (2H, m, H Ar); 6.65 (2H, d, J = 9.0, H Ar); 4.19 (1H, t, J = 9.4, H pyrrolidine); 3.89 (1H, t, J = 9.4, H pyrrolidine); 3.88 (3H, s, OCH3); 3.39 (1H, t, J = 8.2, H pyrrolidine); 2.08 (3H, s, CH3).

13С ЯМР (DMSO-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 169.6; 159.4; 155.5; 145.5; 144.1; 133.9; 133.0; 131.4; 130.8; 129.0; 128.7; 127.8; 126.3; 125.8; 123.5; 123.2; 114.7; 114.6; 109.7; 76.0; 75.6; 75.5; 55.8; 54.3; 45.5; 36.7; 35.1.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₇H₂₄ClN₄O₄+H]+ 503.1481. Найденное 503.1481.

1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(4-этоксифенил)-1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-

2',3"-индолин]-2,2",5-трион 69

Из 0,180 г гидантоина, 0,150 г изатина и 0,89 г саркозина получено белое кристаллическое вещество, выход 115 мг (43%), Тпл: 219–221°С.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.75 (1H, s, NH indolinone); 8.57 (1H, s, NH imidazolidine); 7.48 (2H, d, J = 8.6, H Ar); 7.42 (1H, s, H Ar); 7.35 (2H, d, J = 8.2, H Ar); 7.21 (2H, d, J = 7.7, H Ar); 6.97– 6.91 (2H, m, H Ar); 6.88 (2H, d, J = 8.2, H Ar); 4.19 (1H, t, J = 10.4, H pyrrolidine); 4.05–4.00 (2H, m, OCH2); 3.87 (1H, t, J = 10.4, H pyrrolidine); 3.42 (1H, t, J = 10.4, H pyrrolidine); 2.14 (3H, s, CH3); 1.17 (3H, t, J = 7.4, CH3).

13С ЯМР (DMSO-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 175.3; 169.2; 158.4; 155.9; 154.5; 143.4; 134.5; 133.8; 133.1; 132.1; 130.7; 128.7; 128.1; 127.2; 125.8; 120.6; 120.4; 118.1; 114.2; 112.9; 77.6; 76.3; 76.0; 74.9; 54.1; 45.3; 36.5; 35.2.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₈H₂₃ClFN₄O₄+H]+ 535.1543. Найденное 535.1543.

<u>1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(4-метоксифенил)-1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-</u> 2',3"-индолин]-2,2",5-трион **70**

Из 0,173 г гидантоина, 0,150 г изатина и 0,89 г саркозина получено белое кристаллическое вещество, выход 224 мг (86%), Тпл: 225–227°С.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.65 (1H, s, NH indolinone); 8.54 (1H, s, NH imidazolidine); 7.73 (1H, d, J = 9.6, H Ar); 7.51–7.44 (3H, m, H Ar); 7.40 (2H, d, J = 7.2, H Ar); 7.32–7.27 (2H, m, H Ar); 7.08 (1H, d, J = 7.8, H Ar); 7.01 (1H, t, J = 7.8, H Ar); 6.85 (1H, t, J = 7.8, H Ar); 4.24 (1H, t, J = 9.0, H pyrrolidine); 3.94 (1H, t, J = 9.0, pyrrolidine); 3.45 (1H, t, J = 7.8, H pyrrolidine); 2.12 (3H, s, CH3).

13С ЯМР (DMSO-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 207.0; 175.6; 172.3; 163.1; 159.8; 158.5; 157.7; 155.2; 153.7; 153.1; 143.4; 131.4; 131.0; 129.0; 125.2; 121.6; 116.9; 114.4; 113.9; 110.8; 109.9; 77.4; 74.6; 57.4; 55.3; 49.2; 34.7.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₇H₂₃ClFN₄O₄+H]+ 520.1314. Найденное 520.1316.

Получение 1-фенилэтиламинов 71-74 [111]

К раствору 36 г ацетофенона (0.3 моль, 1 экв.) в метаноле (400 мл) добавляли 138.6 г ацетата аммония (1.8 моль, 6 экв.) при комнатной температуре. После 15 минут перемешивания добавляли одной порцией 20.7 г цианборгидрида натрия (0.33 моль, 1.1 экв.) и продолжали перемешивание в течение 40 часов. По окончании реакции (контроль по TCX) добавляли 400 мл 6 М соляной кислоты, экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой подщелачивали гидроксидом калия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Новый органический слой осушали над сульфатом магния и упаривали растворитель при пониженном давлении. Полученное вещество перегоняли в вакууме водоструйного насоса. Получили 29.44 г бесцветной жидкости, выход 81%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 7.32 - 7.28 (м, 3H, ArH), 7.26 - 7.20 (м, 2H, ArH), 4.10 (кв, J = 6.7 Hz, 1H, CH), 1.72 (уш. с, 2H, NH₂), 1.38 (д, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 148.1, 128.9, 127.2, 126.1, 51.7, 26.0.

<u>(R)-1-фенилэтиламин (71R)</u>

15 г L-(–)-винной кислоты (0.10 моль, 1 экв.) растворяли в 400 мл горячего метанола, затем по каплям добавляли 12.1 г амина **1** (0.10 моль, 1 экв.) при перемешивании. После добавления раствор охлаждали и в течение 48 часов наблюдали рост кристаллов, которые затем фильтровали, промывали метанолом и перекристаллизовывали из воды. Полученные после перекристаллизации кристаллы растворяли в воде, добавляли твёрдый гидроксид натрия и экстрагировали бензолом. Объединённые органические фракции упаривали при пониженном давлении, (–)-1-фенилэтиламин перегоняли в вакууме. Ткип(10 торр): 78°C, Выход 5.88 г (49%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 7.42 - 7.31 (м, 4H, ArH), 7.26 - 7.19 (м, 1H, ArH), 4.14 (кв, J = 6.6 Hz, 1H, CH), 1.61 (уш. с, 2H, NH₂), 1.42 (д, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, б, м.д.): 147.8, 128.5, 126.3, 125.7, 51.4, 25.7.

<u>(S)-1-фенилэтиламин (71S)</u>

15 г D-(+)-винной кислоты (0.10 моль, 1 экв.) растворяли в 400 мл горячего метанола, затем по каплям добавляли 12.1 г амина **1** (0.10 моль, 1 экв.) при перемешивании. После добавления раствор охлаждали и в течение 48 часов происходит рост кристаллов, которые затем фильтровали, промывали метанолом и перекристаллизовывали из воды. Полученные после перекристаллизации кристаллы растворяли в воде, добавляли твёрдый гидроксид натрия и экстрагировали бензолом. Объединённые органические фракции упаривали при пониженном давлении, а полученный (–)-1-фенилэтиламин перегоняли в вакууме. Ткип(10 торр): 78°C Выход 5.4 г (45%).

 $[\alpha]_d^{20}(u_{3M.}) = -38.2^{\circ}$ (без растворителя). Оптическая чистота 97%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 7.37 - 7.30 (м, 4H, ArH, 7.26 - 7.20 (м, 1H, ArH), 4.12 (кв, J = 6.6 Hz, 1H, CH), 1.54 (уш. с, 2H, NH₂), 1.39 (д, J = 6.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 147.8, 128.6, 126.6, 125.8, 51.5, 25.8.

1-(2,4-дигидроксифенил)этанон

12 г (0.2 моль, 1 экв.) уксусной кислоты добавляли к свежеприготовленному хлориду цинка (27.2 г, 0.2 моль, 1 экв.) и нагревали до 120 °С в течение 30 минут, затем добавляли 22 г резорцина (0.2 моль, 1 экв.). Далее реакционную смесь нагревали до 140 °С в течение 30 минут, после чего охлаждали до комнатной температуры, вливали в холодную воду (200 мл) и экстрагировали хлороформом. После растворитель упаривали при пониженном давлении, затем проводили флэш-хроматографию в системе петролейный эфир:этилацетат (9:1). Получили 23.1 г белого кристаллического вещества, выход 76%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.58 (c, 1 H, OH), 10.59 (c, 1 H, OH), 7.71 (d., J=8.8 Γц, 1 H, ArH), 6.35-6.32 (dd., J1=6.4 Γц, J2=2.4 Γц, 1 H, ArH), 6.22 (d., J=2.3 Γц, 1 H, ArH), 2.47 (c, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (CDCl₃, 101 МГц, δ, м.д.): 202.72, 164.92, 164.27, 158.49, 133.71, 129.73, 112.89, 108.16, 106.25, 102.35, 26.35.

<u>1-(2,4-диметоксифенил)этанон</u>

В перегнанном ацетоне смешивали 9.56 г (0.063 моль, 1 экв.) **12** и 17.36 г карбоната калия (0.126 моль, 2 экв.). Продували систему аргоном и по каплям добавляли 18.24 г диметилсульфата (0.145 моль, 2.3 экв.). По окончании добавления начинали кипячение с обратным холодильником в течение 12 часов

и оставляли перемешиваться на ночь. Затем добавляли избыток раствора КОН, кипятили в течение 30 минут и охлаждали. Добавляли 10 мл концентрированного раствора аммиака и перемешивали в течение 10 минут. Далее экстрагировали хлороформом, органический слой промывали водным раствором гидрокарбоната натрия, затем раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали растворитель при пониженном давлении. Перегоняли в вакууме водоструйного насоса (170-178 °C, 25 мм.рт.ст.). Получили 7.69 г белого твёрдого вещества, выход 68%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д.): 7.82 (d., J=8.6 Гц, 1H, ArH), 6.52 (dd., J₁=6.4 Гц, J₂=2.3 Гц, 1H, ArH), 6.44 (d., J=2.2 Гц, 1H, ArH), 3.88 (c, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H,OCH₃), 2.56 (c, 3H, CH₃).

¹³С ЯМР (CDCl₃, 101 МГц, δ, м.д.): 197.60, 164.43, 160.98, 132.55, 121.01, 104.96, 98.17, 55.42, 55.34, 37.74.

1-(2,4-диметоксифенил)этил-1-амин 73

К раствору 6.772 г 1-(2,4-диметоксифенил)этанона (0.0376 моль, 1 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли 17.325 г ацетата аммония (0.225 г, 6 экв.) при комнатной температуре. После 15 минут перемешивания добавляли одной порцией 2.52 г цианборгидрида натрия (0.04 моль, 1.1 экв.) и продолжали перемешивание в течение 40 часов. По окончании реакции (контроль по TCX) добавляли 200 мл 6 М соляной кислоты, экстрагировали диэтиловым эфиром. Водный слой подщелачивали гидроксидом калия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Новый органический слой осушали над сульфатом магния и упаривали растворитель при пониженном давлении. Полученное вещество перегоняли в вакууме водоструйного насоса (156-161 °C, 30 мм.рт.ст.). Получили 3.982 г белого порошка, выход 59%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д.): 7.21-7.23 (м, 1H, ArH), 6.47-6.45 (м, J₁=2.4 Гц, J₂=2.0 Гц, 2H, ArH), 4.28 (q., J=6.8 Гц, 1H, CH), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 3.80 (с, 3H, OCH₃), 1.58 (с, 2H, NH₂), 1.36 (d., J=6.7 Гц, 3H, CH₃).

¹³С ЯМР (CDCl₃, 101 МГц, δ, м.д.): 212.08, 159.40, 157.67, 128.34, 126.07, 103.69, 98.57, 55.27, 55.14, 45.53, 23.31.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₀H₁₅NO₂+H]⁺:182.1181; найденное 182.1176.

(R)-1-(2,4-диметоксифенил)этил-1-амин 73R

В конической колбе растворяли 4.354 г (0.0116 моль, 1.01 экв.) (+)-ОDВТА в метаноле (50 мл), нагревали до кипения. Добавляли по каплям 2.075 г амина **73** (0.0115 моль, 1 экв.), колбу охлаждали до комнатной температуры, при этом наблюдали выпадение игольчатых кристаллов. Декантировали раствор над кристаллами, добавляли 50 мл метанола, нагревали до полного растворения кристаллов, охлаждали до комнатной температуры. После 3-х перекристаллизаций образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, растворяли в воде, добавляли избыток КОН, экстагировали диэтиловым эфиром (3 х 50 мл). Высушивали над сульфатом натрия, упаривали растворитель. Получили 0.959 г бесцветной жидкости, выход 46%.

 $[\alpha]_d^{20}(u_{3M.}) = +41.2^{\circ}$ (без растворителя).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д.): 7.23 (д, J=9.11 Hz, 1 H, ArH), 6.42 - 6.50 (м, 2 H, ArH), 4.29 (кв, J=6.72 Hz, 1 H, CH), 3.82 (с, 3 H, OCH₃), 3.80 (с, 3 H, OCH₃), 1.67 (с, 2 H, NH₂), 1.38 (д, J=6.72 Hz, 3 H, CH₃).

(S)-1-(2,4-диметоксифенил)этил-1-амин 73S

В конической колбе растворяли 27.789 г (0.0739 моль, 1.01 экв.) (–)-ОDВТА в метаноле (100 мл), нагревали до кипения. Добавляли по каплям 13.244 г амина **73** (0.0732 моль, 1 экв.), колбу охлаздали до комнатной температуры, при этом наблюдали выпадение игольчатых кристаллов. Декантировали раствор над кристаллами, добавляли 50 мл метанола, нагревали до полного растворения кристаллов, охлаждали до комнатной температуры. После 3-х перекристаллизаций образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, растворяли в воде, добавляли избыток КОН, экстагировали диэтиловым эфиром (3 х 100 мл). Высушивали над сульфатом натрия, упаривали растворитель. Получили 4.37 г бесцветной жидкости, выход 33%.

 $[\alpha]_d^{20}(u_{3M.}) = -41.0^{\circ}$ (без растворителя).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д.): 7.22 (д, J=9.11 Hz, 1 H, ArH), 6.44 - 6.50 (м, 2 H, ArH), 4.29 (кв, J=6.72 Hz, 1 H, CH), 3.82 (с, 3 H, OCH₃), 3.80 (с, 3 H, OCH₃), 1.68 (с, 2 H, NH₂), 1.38 (д, J=6.72 Hz, 3 H, CH₃).

Синтез рацемических аминов 75-79 [111]

Металлический магний (1.2 экв.) в виде стружки суспензировали в перегнанном диэтиловом эфире, затем по каплям добавляли алкилгалогенид (1.2 экв.), продували аргоном и перемешивали, пока не растворится весь магний. Далее медленно по каплям добавляли бензонитрил (1 экв.) и оставляли перемешиваться реакционную смесь в течение суток. По завершении реакции обрабатывали насыщенным раствором NH₄Cl и отделяли органический слой. Водный слой дополнительно экстрагировали диэтиловым эфиром, объединённый органический слой высушивали над Na₂SO₄ и упаривали растворитель. Получающийся имин (вязкое жёлтое масло) без очистки вводили в следующую стадию.

Полученный имин (1 экв.) растворяли в безводном метаноле, охлаждали реакционную смесь до 0-5 °C. Далее небольшими порциями при интенсивном перемешивании добавляли боргидрид натрия (2 экв.), убирали ледяную баню и продолжали перемешивание в течение 2-3 часов. После окончания реакции (контроль по TCX) реакционную смесь обрабатывали 1М раствором NaOH и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и упаривали растворитель. Далее амин перегоняли при пониженном давлении и получали жёлтую жидкость.

2-нафтилбензиламин 75

Из 3.72 г 2-бромнафталина (0.018 моль), 0.432 г магния (0.018 ммоль) и 1.545 г бензонитрила (0.015 моль) было получено 2.3 г имина, который восстановили 0.75 г боргидрида натрия (0.02 моль). Получили 2.174 г жидкости жёлтого цвета, выход по двум стадиям 62%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д.): 7.74 - 7.52 (м, 5H, ArH), 7.27 - 7.18 (м, 4H, ArH), 7.11 - 7.01 (м, 3H, ArH), 5.14 (с, 1H, Ph-<u>CH</u>-), 1.89 (bs, 1H, NH).

¹³С ЯМР (CDCl₃, 101 МГц, δ, м.д.): 145.2, 142.8, 133.3, 132.5, 130.0, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 127.0, 126.0, 125.7, 125.6, 124.9, 59.7.

<u>1-фенилпропанамин-1 76</u>

Из 3.269 г этилбромида (0.036 моль), 0.864 г магния (0.036 ммоль) и 3.09 г бензонитрила (0.03 моль) было получено 2.192 г имина, который восстановили 1.152 г боргидрида натрия (0.036 моль) и получили 1.62 г жидкости жёлтого цвета. Выход по двум стадиям 40%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 7.46 (т, J=7.9 Hz, 1 H, ArH), 7.30 - 7.35 (м, 4 H, ArH), 4.56 (т, J=6.6 Hz, 1 H, Ph-<u>CH</u>-C₂H₅), 2.44 (уш. с., 2 H, NH), 1.69 - 1.82 (м, 2 H, Ph-CH-<u>CH₂</u>-CH₃), 0.91 (т, J=7.3 Hz, 3 H, Ph-CH-CH₂-<u>CH₃</u>).

1,2-дифенилэтанамин-1 77

Из 4.56 г бензилхлорида (0.036 моль), 0.864 г магния (0.036 ммоль) и 3.09 г бензонитрила (0.03 моль) было получено 5.9 г имина, который восстановили 2.3 г боргидрида натрия (0.06 моль) и получили после перегонки 1.36 г жидкости жёлтого цвета. Выход по двум стадиям 23%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д.): 7.39-7.16 (м, 10H, ArH), 4.23- 4.19 (м, 1H, Ph-<u>CH</u>-CH₂-Ph), 3.05 (дд, J=13.3, 5.3 Hz, 1 H, Ph-CH-<u>CH₂</u>-Ph), 2.89 (дд, J=13.3, 8.7 Hz, 1 H, Ph-CH-<u>CH₂-Ph), 1.72</u> (уш. с.,2H, NH₂).

Циклопентил(фенил)метанамин 78

Из 1.49 г циклопентилбромида (0.01 моль), 0.24 г магния (0.01 ммоль) и 0.86 г бензонитрила (0.0083 моль) было получено 2.01 г имина, который восстановили 0.72 г боргидрида натрия (0.02 моль) и получили после перегонки 0.944 г жидкости жёлтого цвета. Выход по двум стадиям 54%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 7.29 - 7.26 (м, 4H, ArH), 7.22 - 7.19 (м, 1H, ArH), 3.61 (д, J = 9.2 Hz, 1H, Ph-<u>CH</u>-*цикло*-C₅H₉), 2.49 (с, 2H, NH₂), 2.12 - 2.03 (м, 1H, Ph-CH-*цикло*-<u>C₅H₉), 1.96 - 1.88 (м, 1H, Ph-CH</u>-*цикл*-<u>C₅H₉), 1.66 - 1.60 (м, 1H, Ph-CH</u>-*цикло*-<u>C₅H₉), 1.58 - 1.50 (м, 2H, Ph-CH</u>-*цикло*-<u>C₅H₉), 1.47 - 1.39 (м, 1H, Ph-CH</u>-*цикло*-<u>C₅H₉), 1.37 - 1.28 (м, 2H, Ph-CH</u>-*цикло*-<u>C₅H₉), 1.09 - 1.00 (м, 1H, Ph-CH</u>-*цикло*-<u>C₅H₉).</u>

2-метил-1-фенилпропанамин-1 79

Из 1.88 г изопропилхлорида (0.024 моль), 0.576 г магния (0.024 ммоль) и 2.06 г бензонитрила (0.02 моль) было получено 2.33 г имина, который восстановили 1.2 г боргидрида натрия (0.032 моль) и получили после перегонки 1.856 г жидкости жёлтого цвета. Выход по двум стадиям 62%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 7.34 - 7.24 (м, 5H, ArH), 3.62 (д, J = 7.3 Hz, 1H, Ph-<u>CH</u>-CH(CH₃)₂), 2.63 (уш. с, 2H, NH₂), 1.95 - 1.89 (м, 1H, Ph-CH-<u>CH</u>(CH₃)₂), 1.01 (д, J = 6.6 Hz, 3H, Ph-CH-CH(<u>CH₃)₂</u>), 0.80 (д, J = 6.8 Hz, 3H, Ph-CH-CH(<u>CH₃)₂</u>).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 144.3, 128.2, 127.1, 127.0, 62.5, 35.1, 19.7, 19.0.

Получение тиогидантоинов с хиральным заместителем [69, 72, 109]

Полученный рацемический амин (1 экв.) растворили в диэтиловом эфире, добавили этилизотиоцианатоацетат (1 экв.) и перемешивали в течение 1-1.5 ч. Далее растворитель удалили при пониженном давлении и полученную вязкую жидкость вводили в следующую стадию. Производное тиомочевины (1 экв.) и бензальдегид (1.1 экв.) растворяли в этаноле и добавяли твёрдый гидроксид калия (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2-3 ч. (контроль по TCX), далее добавляли избыток воды и несколько капель HCl_(конц.). Полученный осадок жёлтого цвета фильтровали и сушили, при необходимости очищали колоночной хроматографией в системе петролейный эфир:этилацетат (2:1).

(Z)-5-Бензилиден-3-(1-фенилэтил)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 80

Из 0.121 г соединения **71** (1 ммоль) и 0.145 г этилизотиоцианатоацетата (1 ммоль) было получено 0,260 г тиомочевины, которую ввели в реакцию с 0.117 г бензальдегида(1,1 ммоль) и 0,168 г гидроксида калия (3 ммоль). Получили 0.237 г жёлтого кристаллического осадка, выход по двум стадиям 77%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.53(s., 1H), 7.75(d., J=7.3 Hz, 2H), 7.21-7.48(m., 8H), 6.55(s., 2H), 6.02(q., J=7.2 Hz, 2H), 1.82(d., J=7.2 Hz, 3H)

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 178.89, 163.57, 139.77, 132.15, 130.29, 128.77, 128.31, 126.63, 125.87, 112.91, 51.85, 16.41

IR (KBr, v(cm-1)): 3213, 1736(C=O), 1470(C=S), 1257(C=C-H)

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₁₈H₁₆N₂OS+H]⁺: 309.1056; найдено 309.1050.

(Z)-5-бензилиден-3-(1-фенилпропил)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 81

Из 0.591 г соединения **76** (4.37 ммоль) и 0.633 г этилизотиоцианатоацетата (4.37 ммоль) было получено 1.164 г тиомочевины, которую ввели в реакцию с 0.45 г бензальдегида (4.25 моль) и 0.65 г гидроксида калия (11.6 моль). Получили 0.623 г жёлтого кристаллического осадка, выход по двум стадиям 44%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д.): 7.58 - 7.63 (м, 2 H, ArH), 7.38 - 7.47 (м, 5 H, ArH), 7.27 - 7.38 (м, 3 H, ArH), 6.64 (с, 1 H, VinylH), 5.82 (дд, J=9.59, 6.65 Hz, 1 H, Ph-<u>CH</u>-CH₂-CH₃), 2.61 - 2.74 (м, 1 H, Ph-CH-<u>CH₂</u>-CH₃), 2.32 - 2.43 (м, 1H, Ph-CH-<u>CH₂-CH₃), 1.00 (т, J=7.34 Hz, 3 H, Ph-CH-CH₂-CH₃).</u>

¹³С ЯМР (CDCl₃, 101 МГц, δ, м.д.): 179.01, 163.34, 138.52, 132.78, 129.60, 129.41, 128.99, 128.35, 127.95, 126.05, 113.02, 60.15, 23.39, 11.34.

IR (KBr, v(cm-1)): 1739(C=O), 1601, 1470(C=S)

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₁₉H₁₈N₂OS+Na]⁺: 345.1032; найдено 345.1032.

(Z)-5-бензилиден-3-(2-метил-1-фенилпропил)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 82

Из 1.7 г соединения **79** (11.4 ммоль) и 1.65 г этилизотиоцианатоацетата (11.4 моль) было получено 3.22 г тиомочевины, которую ввели в реакцию с 1.166 г бензальдегида (0.011 моль) и 1.68 г гидроксида калия (0.03 моль). Получили 0.91 г жёлтого кристаллического осадка, выход по двум стадиям 32%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.52 (c, 1 H, NH), 7.74 (д, J=6.46 Hz, 2 H, ArH), 7.59 (д, J=7.24 Hz, 2 H, ArH), 7.26 - 7.45 (м, 6 H, ArH), 6.59 (c, 1 H, VinylH), 5.43 (д, J=11.5 Hz, 1 H, Ph-<u>CH</u>-CH(CH₃)₂), 3.25 (tt, J=11.8, 6.2 Hz, 1 H, Ph-CH-<u>CH</u>(CH₃)₂), 0.92 (д, J=6.5 Hz, 3 H, Ph-CH-CH(<u>CH₃)₂</u>), 0.80 (д, J=6.7 Hz, 3 H, Ph-CH-CH(<u>CH₃)₂</u>).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 138.50, 132.05, 130.33, 129.49, 128.86, 128.75, 128.41, 127.95, 127.61, 126.47, 125.37, 113.31, 109.55, 64.77, 27.18, 20.52, 19.70.

IR (KBr, v(cm-1)): 3237, 1733(C=O), 1464 (C=S), 1243

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₂₀H₂₀N₂OS+H]⁺: 337.1369; найдено 337.1367

(Z)-5-бензилиден-3-(циклопентил(фенил)метил)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 83

Из 0.9 г соединения **78** (5.14 ммоль) и 0.746 г этилизотиоцианатоацетата (5.14 ммоль) было получено 1.56 г тиомочевины, которую ввели в реакцию с 0.524 г бензальдегида (4.95 ммоль) и 0.755 г гидроксида калия (0.0135 моль). Получили 0.335 г жёлтого кристаллического осадка, выход по двум стадиям 34%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.53 (уш. с., 1 H, NH), 7.74 (д, J=6.5 Hz, 2 H, ArH), 7.58 (д, J=7.2 Hz, 2 H, ArH), 7.38 - 7.46 (м, 3 H, ArH), 7.34 (т, J=7.2 Hz, 2 H, ArH), 7.24 - 7.31 (м, 1 H, ArH), 6.57 (с, 1 H, VinylH), 5.59 (д, J=1.1 Hz, 1 H, CH), 1.46 - 1.74 (м, 7 H, циклопентилН), 1.17 - 1.30 (м, 1 H, циклопентилН), 1.01 - 1.14 (м, 1 H, циклопентилН).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 132.05, 130.32, 129.50, 128.76, 128.65, 128.33, 127.83, 125.43, 113.25, 30.87, 29.98, 25.14, 24.84.

IR (KBr, v(cm-1)): 3242, 2952, 1727 (C=O), 1462 (C=S), 1357

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₂₂H₂₂N₂OS+H]⁺: 363.1526; найдено 363.1520

(Z)-5-бензилиден-3-(нафтален-2-ил(фенил)метил)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 84

Из 1 г соединения **75** (4.28 ммоль) и 0.62 г этилизотиоцианатоацетата (4.28 ммоль) было получено 0.789 г тиомочевины, 0.1 г которой (0.26 ммоль) ввели в реакцию с 0.056 г бензальдегида (0.52 моль, 2 экв.) и 0.044 г гидроксида калия (0.78 ммоль). Получили 0.1062 г жёлтого кристаллического осадка, выход по двум стадиям 47%.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д.): 9.06 (уш. с., 1 H, NH), 7.98 - 8.05 (м, 1 H, ArH), 7.89 - 7.94 (м, 2 H, ArH), 7.83 - 7.89 (м, 2 H, ArH), 7.47 - 7.54 (м, 4 H, ArH), 7.42 - 7.46 (м, 3 H, ArH), 7.35 - 7.42 (м, 5 H, ArH), 6.59 (с, 1 H, VinylH), 1.79 (с, 1 H, CH).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 178.78, 163.64, 137.71, 133.32, 132.99, 131.96, 130.71, 130.35, 129.60, 128.98, 128.78, 128.48, 128.35, 127.85, 127.69, 126.77, 125.76, 125.53, 125.05, 122.79, 113.81, 58.10

IR (KBr, v(cm-1)): 1720 (C=O), 1459 (C=S), 1358

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₂₇H₂₀N₂OS+H]⁺: 421.1369; найдено 421.1371

(Z)-5-бензилиден-3-(1,2-дифенилэтил)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 85

Из 0.5 г соединения 77 (0.0025 моль) и 0.368 г этилизотиоцианатоацетата (0.0025 моль) было получено 0.864 г тиомочевины, которую ввели в реакцию с 0.233 г бензальдегида (0.0022 моль) и 0.336 г гидроксида калия (0.006 моль). Получили 0.344 г жёлтого кристаллического осадка, выход по двум стадиям 36%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.36 (с, 1 H, NH), 7.72 (д, J=7.8 Hz, 2 H, ArH), 7.54 (д, J=7.6 Hz, 2 H, ArH), 7.33 - 7.45 (м, 5 H, ArH), 7.31 (д, J=7.4 Hz, 1 H, ArH), 7.21 - 7.29 (м, 4 H, ArH), 7.12 - 7.18 (м, 1 H, ArH), 6.56 (с, 1 H, VinylH), 6.25 (дд, J=10.7, 5.8 Hz, 1 H, Ph-<u>CH</u>-CH₂-Ph), 3.86 - 3.95 (м, 1 H, Ph-CH-<u>CH₂-Ph), 3.56 (дд, J=13.8, 6 Hz, 1 H, Ph-CH-<u>CH₂-Ph).</u></u>

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.07, 163.97, 138.79, 137.65, 132.00, 130.33, 129.51, 128.88, 128.77, 128.42, 128.23, 127.68, 127.42, 126.51, 125.44, 113.01, 35.66.

IR (KBr, v(cm-1)): 1731 (C=O), 1464 (C=S), 1360

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₂₄H₂₀N₂OS+H]⁺: 385.1369; найдено 385.1375

(Z)-5-бензилиден-3-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 86

Из 151 мг амина 72, 145 мг этилового эфира изотицианоуксусной кислоты, 117 мг бензальдегида и 168 мг КОН, получили 254 мг желтого кристаллического вещества. Выход 75%

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д.): 8.89(s., 1H), 7.52(d., J=8.7Hz, 2H), 7.34-7.47(m., 4H), 6.87(d., J=8.7Hz, 2H), 6.62(s., 1H), 6.05(q., J=7.2Hz, 1H), 3.79(s., 3H), 1.94(d., J=7.4Hz, 3H)

¹³С ЯМР (CDCl₃, 101 МГц, δ, м.д.): 178.39, 159.09, 132.80, 131.25, 129.59, 129.47, 128.97, 126.23, 113.60, 112.95, 55.20, 52.94, 16.52

IR (KBr, v(cm-1)): 1733 (C=O), 1457 (C=S), 1243

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₁₉H₁₈N₂O₂S+H]⁺: 339.1162; найдено 339.1162

(Z)-5-бензилиден-3-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 87

Из 181 мг амина **73**, 145 мг этилового эфира изотицианоуксусной кислоты, 117 мг бензальдегида и 168 мг КОН, получили 201 мг желтого кристаллического вещества. Выход 79%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.27(s., 1H), 7.74(d., J=8.2Hz, 2H), 7.36-7.45(m., 3H), 7.32(d., J=7.9Hz, 1H), 6.46-6.54(m., 3H), 6.04(q., J=7.1Hz, 1H), 3.75(s., 3H), 3.72(s., 3H), 1.71(d., J=7.2Hz, 3H)

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 178.82, 163.81, 159.88, 157.47, 132.23, 130.11, 129.16, 128.68, 125.92, 119.40, 111.94, 104.25, 98.16, 55.51, 55.09, 47.48, 16.56

IR (KBr, v(cm-1)): 1732 (C=O), 1455 (C=S), 1207 (C-O-C), 1133 (C-O-C), 1036(C-O-C)

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₂₀H₂₀N₂O₃S+H]⁺: 369.1267; найдено 369.1267

(Z)-5-Бензилиден-3-(1-(2-бензилокси-4-метоксифенил)этил)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 88

Из 257 мг амина 74, 145 мг этилового эфира изотицианоуксусной кислоты, 117 мг бензальдегида и 168 мг КОН, получили 320 мг желтого кристаллического вещества. Выход 72%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.31(s., 1H), 7.74(d., J=7.0 Hz, 2H), 7.36-7.49(m., 5H), 7.22-7.33(m., 4H), 6.58(d., J=2.4Hz, 1H), 6.48-6.52(m., 1H), 6.47(s., 1H), 6.10(q., J=7.2Hz, 1H), 5.11(s., 2H), 3.71(s., 3H), 1.72(d., J=7.2Hz, 3H)

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 178.81, 163.85, 159.69, 156.09, 136.88, 132.31, 130.16, 129.23, 128.82, 128.76, 128.22, 127.63, 127.44, 126.03, 119.70, 112.04, 104.37, 99.35, 69.06, 55.10, 47.70, 16.79

IR (KBr, v(cm-1)): 1723 (C=O), 1469 (C=S), 1262 (C-O-C)

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₂₆H₂₄N₂O₃S+H]⁺: 445.1580; найдено 445.1579

Получение диспироиндолинонов с хиральными заместителями 89-95 [32, 109]

К кипящему раствору производного 2-тиогидантоина (1 экв.) и саркозина (4 экв.) в этаноле добавляли соответствующий изатин (2 экв.) и кипятили смесь в течение 6-8 часов. Контроль реакции

проводили по TCX. После завершения реакции и охлаждения раствора к нему добавляли избыток воды и наблюдали выпадение осадка, который отфильтровывали и сушили на воздухе.

<u>(2'S*,3'R*,4'R*)-1-((S*)-1-Фенилэтил)-1'-метил-4'-фенил-2-тиоксоодиспиро-[имидазолидин-4,3'-</u> <u>пирролидин-2',3"-индолин]-2",5-дион **89**</u>

Из 154 мг (0.5 ммоль) тиогидантоина **80**, 178 мг (2 ммоль) саркозина и 294 мг (2 ммоль) изатина получили 323 мг смеси диастеремеров. Основной диастереомер (87 мг) выделяли перекристаллиацией из спирта. Выход 18%

¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): 10.61(s., 1H, NH), 9.88(s., 1H, NH), 7.13-7.36(m., 11H, Ph), 7.01(t, =7.46Hz, 1H, Ph), 6.80-6.87 (m., 3H, Ph), 5.58(q., J=7.1Hz, 1H, CH-Ph), 4.12 (t., J=9.90 Hz, 1H), 3.96(t., J=9.1Hz, 1H), 2.13(s., 3H, N-CH₃), 1.27(d., J=7.2Hz, 3H, CH₂-<u>CH₃</u>)

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.24, 175.19, 171.90, 142.66, 139.19, 134.59, 129.79, 129.25, 128.40, 128.00, 127.56, 127.29, 126.88, 125.83, 123.99, 121.48, 109.64, 77.60, 75.31, 56.06, 50.71, 50.54, 34.73, 15.56

IR (KBr, v (cm⁻¹)): 1739 (C=O),1708(C=O), 1466 (C=S), 1226

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₂₈H₂₆N₄O₂S+H]⁺: 483.1849; найдено 483.1863

<u>(2'S*,3'R*,4'R*)-1'-метил-4'-фенил-1-((S*)-1-фенилпропил)-2-</u>

тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 90

Из 89 мг (0.28 ммоль) тиогидантоина **81**, 100 мг (1,12 ммоль) саркозина и 82 мг (0,55 ммоль) изатина получили 102 мг смеси диастеремеров. Основной диастереомер (60 мг) выделяли перекристаллиацией из спирта. Выход 43%

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.64 (уш. с., 1 H, NH), 10.07 (с, 1 H, NH), 7.82 (д, J=7.4 Hz, 1 H, ArH), 7.16 - 7.27 (м, 4 H, ArH), 7.07 - 7.16 (м, 3 H, ArH), 6.98 - 7.04 (м, 2 H, ArH), 6.92 (д, J=7.3 Hz, 2 H, ArH), 6.81 (д, J=7.5 Hz, 2 H, ArH), 5.32 - 5.42 (м, 1 H, Ph-<u>CH</u>-CH₂-CH₃), 4.09 (т, J=9.3 Hz, 1 H), 3.92 (т, J=9.5 Hz, 1 H), 3.44 - 3.47 (м, 1 H), 2.33 - 2.39 (м, 2 H, Ph-CH-<u>CH₂</u>-CH₃), 0.87 (т, J=7.2 Hz, 3 H, Ph-CH-CH₂-CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 175.21, 142.67, 138.78, 134.38, 129.88, 129.20, 128.37, 127.97, 127.55, 127.03, 126.52, 125.94, 124.13, 121.60, 106.70, 77.41, 56.02, 51.35, 34.72, 18.56, 9.83

IR (KBr, v (cm⁻¹)): 1744.3 (C=O), 1704(C=O), 1470(C=S), 1221

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₂₉H₂₈N₄O₂S+H]⁺: 497.2006; найдено 497.2002

(2'S*,3'R*,4'R*)-1'-метил-1-((S*)-2-метил-1-фенилпропил)-4'-фенил-2-

тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 91

Из 0.101 г соединения **82** (0.3 ммоль), 0.107 г саркозина (1.2 моль) и 0.089 г изатина (0.6 ммоль) было получили 0.087 г желтоватого кристаллического соединения. Выход 57%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.59 (c, 1 H, NH), 10.02 (c, 1 H, NH), 7.18 - 7.29 (м, 5 H, ArH), 7.05 - 7.14 (м, 4 H, ArH), 5.38 (д, J=11.5 Hz, 1 H, Ph-<u>CH</u>-CH(CH₃)₂), 4.08 (т, J = 9.2 Гц, 1 H), 3.87 (т, J = 9.4 Γц, 1 H), 3.38 - 3.42 (м, 1 H), 3.25 (tt, J=11.84, 6.16 Hz, 1 H, Ph-CH-<u>CH</u>(CH₃)₂), 2.08 (c, 3 H, N-CH₃), 0.92 (д, J=6.5 Hz, 3 H, Ph-CH-CH(<u>CH₃)₂</u>), 0.80 (д, J=6.65 Hz, 3 H, Ph-CH-CH(<u>CH₃)₂</u>).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д., смесь изомеров): 177.28, 142.14, 137.07, 133.66, 130.12, 129.46, 128.74, 128.62, 128.02, 127.61, 127.50, 124.24, 123.07, 122.89, 109.78, 53.34, 34.89, 26.30, 20.70

IR (KBr, v (ст⁻¹), смесь изомеров): 1752 (С=О), 1695(С=О), 1464(С=S), 1236

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₃₀H₃₀N₄O₂S+H]⁺: 511.2162; найдено 511.2156

 $(2'S^*, 3'R^*, 4'R^*) - 1 - ((S^*) - 1, 2 - \partial u \phi e h u \pi) - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu da 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 2 - muook codu c nu po [umu d a 30 nu d u h - 1' - memu \pi - 4' - \phi e h u \pi - 4'$

<u>4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 92</u>

Из 0.115 г соединения **85** (0.3 ммоль), 0.107 г саркозина (1.2 ммоль) и 0.089 г изатина (0.6 ммоль) было получили 0.076 г желтоватого кристаллического соединения. Выход 45%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.56 (c, 1 H, NH), 9.17 (уш. c, 1 H, NH), 7.50 (д, J=7.0 Hz, 1 H, ArH), 7.04 - 7.37 (м, 13 H, ArH), 6.90 (д, J=7.6 Hz, 3 H, ArH), 6.70 (д, J=7.8 Hz, 2 H, ArH), 5.75 (т, J=7.6 Hz, 1 H, Ph-<u>CH</u>-CH₂-Ph), 4.23 - 4.30 (м, 1 H), 3.88 - 3.99 (м, 2 H, Ph-CH-<u>CH₂-Ph), 3.80 - 3.87 (м, 1 H), 3.30 (т, J=8.31 Hz, 1 H), 2.07 (c, 3 H, N-CH₃).</u>

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 174.99, 143.00, 142.52, 137.61, 134.56, 129.84, 129.30, 129.13, 128.62, 128.18, 127.98, 127.46, 127.05, 126.16, 124.29, 121.84, 109.88, 77.41, 76.85, 76.24, 59.78, 34.76, 34.54, 20.78, 14.10

IR (KBr, v (cm⁻¹)): 1745 (C=O), 1704(C=O), 1470(C=S), 1216

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₃₄H₃₀N₄O₂S+H]⁺: 559.2162; найдено 559.2162

(2'S*,3'R*,4'R*)-1-((S*)-1-(4-метоксифенил)этил)-1'-метил-4'-фенил-2-

тиоксодиспиро[имидазоолидин-4,3'-пирролидин-2',3"-индолин]-2",5-дион 93

Из 169 мг (0.5 ммоль) тиогидантоина **86**, 178 мг (2 ммоль) саркозина и 294 мг (2 ммоль) изатина получили 154 мг смеси диастеремеров. Основной диастереомер (56 мг) выделяли перекристаллиацией из спирта. Выход 22%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.60 (s., 1H), 9.79(s., 1H), 7.23-7.38(m., 5H), 7.10-7.18 (m., 2H), 7.01(t., J=7.5Hz, 1H), 6.70-6.88(m., 5H), 5.51(q., J = 7.1Hz, 1H), 4.09(t., J=10Hz, 1H), 3.94(t., J=9.8Hz, 1H), 3.73(s., 1H), 3.39(t., 1H), 2.12(t., 3H), 1.25(d., J=7.2Hz, 3H)

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.28, 175.22, 171.98, 158.13, 142.69, 134.61, 131.19, 129.80, 129.12, 128.41, 127.51, 127.31, 127.25, 124.00, 121.48, 113.31, 109.63, 77.54, 75.18, 56.02, 55.04, 50.50, 34.72, 18.56, 15.69

IR (KBr, v (cm⁻¹)): 1743 (C=O), 1700(C=O), 1467(C=S), 1241

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₂₉H₂₈N₄O₃S+H]⁺: 513.1955; найдено 513.1943

<u>(2'S*,3'R*,4'R*)-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-фенил-2-</u>

тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин -2',3"-индоолин]-2",5-дион 94

Из 184 мг (0.5 ммоль) тиогидантоина **87**, 178 мг (2 ммоль) саркозина и 294 мг (2 ммоль) изатина получили 212 мг смеси диастеремеров. Основной диастереомер (157 мг) выделяли перекристаллиацией из спирта. Выход 58%

¹H *Я*MP (DMSO-d₆, 400 MΓ_I, δ, м.д.): 10.59(s., 1H), 9.21(s., 1H), 7.20-7.38(m., 5H), 7.02(t., J=7.4Hz, 1H), 6.78-6.90(m., 2H), 6.35-6.45(m., 2H), 5.56(q., J=7.4Hz, 1H), 4.12(t., J = 9.8Hz, 1H), 3.92(t., J=9.0 Hz, 1H), 3.74(s., 3H), 3.50(s., 3H), 3.38(t., J=8.6Hz, 1H), 2.11(s., 3H), 1.12(d., J=7.4Hz, 3H)

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.43, 175.39, 172.49, 159.67, 157.17, 142.71, 134.87, 129.72, 129.31, 128.31, 127.71, 127.37, 127.27, 123.99, 121.46, 119.32, 109.56, 103.95, 97.85, 77.51, 74.94, 56.46, 55.20, 55.07, 50.43, 47.54, 34.61, 15.96

IR (KBr, v (cm⁻¹)): 1742 (C=O), 1699(C=O), 1467(C=S), 1206, 1140(C-O-C), 1032(C-O-C)

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₃₀H₃₀N₄O₄S+H]⁺: 543.2061; найдено 543.2047

<u>(2'S*,3'R*,4'R*)-1-((S*)-1-(2-Бензилокси-4-метоксифенил)этил)-1'-метил-4'-фенил-2-</u> тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3"-индолин]-2",5-дион **95**

Из 222 мг (0.5 ммоль) тиогидантоина **88**, 178 мг (2 ммоль) саркозина и 294 мг (2 ммоль) изатина получили 225 мг смеси диастеремеров. Основной диастереомер (151 мг) выделяли перекристаллиацией из спирта. Выход 49%

¹H *Я*MP (DMSO-d₆, 400 MΓ_I, δ, м.д.): 10.60(s., 1H), 9.51(s., 1H), 7.22-7.40(m., 12H), 7.01(t., J=7.6Hz, 1H), 6.80(d., J=7.6Hz, 1H), 6.73 (d., J=8.5Hz, 1H), 6.49-6.52(m., 1H), 6.32-6.39(m., 1H), 5.68(q., J=7.2Hz, 1H), 5.03(d., J=12.5Hz, 1H), 4.87(d., J=12.4Hz, 1H), 4.22(t., J=8.6Hz, 1H), 3.94(t., J=9.1Hz, 1H), 3.70(s., 3H), 3.42(t., J=8.6Hz, 1H), 2.13(s., 3H), 2.08(s., 3H), 1.17(d., J=7.2Hz, 3H)

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.39, 175.33, 173.02, 159.41, 155.60, 142.71, 136.89, 134.85, 129.81, 129.50, 128.41, 128.26, 127.57, 127.51, 127.30, 127.25, 127.22, 124.01, 121.49, 120.48, 109.64, 104.45, 99.42, 77.65, 75.31, 69.14, 55.10, 50.53, 48.28, 34.69, 30.64, 16.65

IR (KBr, v (см⁻¹)): 1747 (C=O), 1700(C=O), 1505(C-O-Ar), 1469 (C=S), 1246

HRMS-ESI: m/z рассчитано для [C₃₆H₃₄N₄O₄S+H]⁺: 619.2374; найдено 619.2377

Синтез энантиомерно чистых тиогидантоинов 87-106 [69, 71, 72, 109]

Этил (S*)-((1-(2,4-диметоксифенил)этил)карбамотиоил)глицинат 98

(+)-изомер (R): К раствору 5.43 г амина **73R** (0.03 моль, 1 экв.) в диэтиловом эфире (15 мл) добавляли 4.35 г этилизотиоцианатоацетат (0.03 моль, 1 экв.). Перемешивали 30 минут, затем упаривали растворитель. Получили 9.5 г желтоватого маслянистого вещества. Выход 98%.

(–)-изомер (S): К раствору 5.43 г амина **73S** (0.03 моль, 1 экв.) в диэтиловом эфире (15 мл) добавляли 4.35 г этилизотиоцианатоацетат (0.03 моль, 1 экв.). Перемешивали 30 минут, затем упаривали растворитель. Получили 9.7 г желтоватого маслянистого вещества. Выход 99%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 8.03 (д, J=7.6 Гц, 1 H, NH), 7.64 (уш. с, 1 H, NH), 7.09 (д, J=8.3 Гц, 1 H, ArH), 6.54 (с, 1 H, ArH), 6.48 (д, J=8.3 Гц, 1 H, ArH), 4.22 (д, J=5.0 Гц, 2 H, -NH-<u>CH₂-</u>), 4.09 (кв, J=7.1 Гц, 2 H, -O-<u>CH₂-CH₃</u>), 4.03 (кв, J=7.1 Гц, 1 H, -<u>CH</u>-CH₃), 3.80 (с, 3 H, OCH₃), 3.74 (с, 3 H, OCH₃), 1.31 (д, J=6.8 Гц, 3 H, -CH-<u>CH₃</u>), 1.17 - 1.22 (м, 3 H, -O-CH₂-<u>CH₃</u>).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₅H₂₂N₂O₄S+H]⁺: 327.1373; найденное 327.1371.

Получения тиогидантоинов 98-106 с хиральными заместителями в энантиомерно чистом виде. [109, 69]

Энантиомерную чистоту тиогидантоинов определяли данными ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой⁶ (время удерживания (+) изомера во всех случаях от 10,25 до 13 минут, время удерживания (-)

⁶ Здесь и далее: Колонка Chiralpak AS-H 250х4.6mm, зернение 5 мкм.

изомера от 9,5 до 10,75 мин во всех случаях). Для всех упомянутых соединений оптическая чистота составляет более 94%.

К раствору тиомочевины **98** (1 экв.) в этаноле добавляли альдегид (1.1 экв.). Далее при перемешивании добавляли твёрдый гидроксид калия (3 экв.). Полученный раствор жёлтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 2-3 часов (контроль по TCX). После окончания реакции добавляли избыток насыщенного раствора хлорида аммония, наблюдали выпадение осадок жёлтого цвета, который фильтровали.

(S*,Z)-5-бензилиден-3-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-2-тиооксоимидазолидин-4-он 87

(+)-изомер (R): Из 0.326 г тиомочевины **98R** (1 ммоль), 0.117 г бензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.21 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 57%.

(–)-изомер (S): Из 1.4 г тиомочевины **98S** (3.8 ммоль), 0.445 г бензальдегида (4.2 ммоль) и 0.638 г гидроксида калия (11.4 ммоль) получили 0.92 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 66%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.27 (с, 1 H, NH), 7.74 (д, J=6.6 Гц, 2 H, ArH), 7.35-7.47 (м, 3 H, ArH), 7.31 (д, J=8.5 Гц, 1 H, ArH), 6.52 (с, 1 H, VinylH), 6.49 (д, J=2 Гц, 2H, ArH), 6.04 (кв, J=7.3 Гц, 1H, CH), 3.75 (с, 3H. OCH₃), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 1.71 (д, J=7.24 Гц, 3H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.34, 164.32, 160.40, 157.98, 132.74, 130.62, 129.67 129.19, 126.44, 119.91, 112.45, 104.77, 98.67, 56.02, 55.60, 48.00, 40.23, 40.02, 39.81, 17.07.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₂₀N₂O₃S+H]⁺: 369.1268; найденное 369.1267.

(S*,Z)-3-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-5-(4-фторбензилиден)-2-тиооксоимидазолидин-

<u>4-он **99**</u>

(+)-изомер (R): Из 0.326 г тиомочевины **98R** (1 ммоль), 0.136 г 4-фторбензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.228 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 59%.

(–)-изомер (S): Из 0.326 г тиомочевины **98S** (1 ммоль), 0.136 г 4-фторбензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.253 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 66%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.33 (с, 1 H, NH), 7.80 (дд, J=9.0, 5.5 Гц, 2 H, ArH), 7.22 - 7.32 (м, 3 H, ArH), 6.47 - 6.53 (м, 3 H, VinylH+ ArH), 6.02 (д, J=7.0 Гц, 1 H, CH), 3.74 (с, 3 H, CH₃), 3.71 (с, 3 H, OCH₃), 1.69 (д, J=7.4 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 164.28, 161.57, 160.36, 157.93, 133.04, 129.14, 129.34, 126.16, 116.36, 116.14, 111.39, 104.66, 98.58, 55.99, 55.58, 17.04.

¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆, 376 МГц, δ, м.д.): -110.73 (с, 1 F).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₉FN₂O₃S+H]⁺: 387.1173; найденное 387.1173.

(S*,Z)-3-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиооксоимидазолидин-4-он 100

(+)-изомер (R): Из 0.326 г тиомочевины **98R** (1 ммоль), 0.155 г 4-хлорбензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.238 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 59%.

(–)-изомер (S): Из 0.326 г тиомочевины **98S** (1 ммоль), 0.155 г бензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.296 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 73%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.36 (с, 1 Н), 7.75 (д, J=8.5 Гц, 2 Н, ArH), 7.46 (д, J=8.3 Гц, 2 H, ArH), 7.30 (д, J=8.5 Гц, 1 H, ArH), 6.51 (с, 1 H, VinylH), 6.44 - 6.50 (м, 2 H, ArH), 6.02 (кв, J=7.2 Гц, 1 H, CH), 3.75 (с, 3 H, OCH₃), 3.71 (с, 3 H, OCH₃), 1.69 (д, J=7.2 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.37, 164.21, 160.37, 157.93, 134.19, 131.67, 129.18, 126.83, 119.73, 110.931, 104.64, 98.57, 55.98, 55.57, 47.96, 17.00.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₉ClN₂O₃S+H]⁺: 403.0878; найденное 403.0874.

<u>(S*,Z)-3-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-5-(4-бромбензилиден)-2-тиооксоимидазолидин-4-он 101</u>

(+)-изомер (R): Из 0.326 г тиомочевины **98R** (1 ммоль), 0.203 г 4-бромбензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.358 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 80%.

(–)-изомер (S): Из 0.391 г тиомочевины **98S** (1.2 ммоль), 0.244 г 4-бромбензальдегида (1.3 ммоль) и 0.202 г гидроксида калия (3.6 ммоль) получили 0.417 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 77%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.36 (с, 1 H, NH), 7.65 - 7.71 (м, 2 H, ArH), 7.58 - 7.63 (м, 2 H, ArH), 7.29 (д, J=0,9 Гц, 1 H, ArH), 6.51 (с, 1 H, VinylH), 6.44 - 6.50 (м, 2 H, ArH), 6.01 (кв, J=7.2 Гц, 1 H, CH), 3.74 (с, 3 H, OCH₃), 3.71 (с, 3 H, OCH₃), 1.69 (д, J=7.2 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.37, 164.22, 160.37, 157.93, 132.48, 132.12, 129.16, 126.89, 123.03, 119.72, 110.99, 104.66, 98.57, 55.99, 55.58, 47.96, 17.01.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₉BrN₂O₃S+H]⁺: 447.0373; найденное 447.0370.

(S*,Z)-3-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-5-(4-метоксибензилиден)-2-тиооксоимидазолидин-4-он

<u>102</u>

(+)-изомер (R): Из 0.326 г тиомочевины **98R** (1 ммоль), 0.15 г 4-метоксибензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.242 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 53%.

(–)-изомер (S): Из 0.163 г тиомочевины **98S** (0.5 ммоль), 0.075 г 4-метоксибензальдегида (0.55 ммоль) и 0.084 г гидроксида калия (1.5 ммоль) получили 0.121 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 61%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.22 (с, 1 H, NH), 7.73 (д, J=8.80 Гц, 2 H, ArH), 7.29 (д, J=8.2 Гц, 1 H, ArH), 6.98 (д, J=8.6 Гц, 2 H, ArH), 6.51 (с, 1 H, VinylH), 6.45 - 6.50 (м, 2 H, ArH), 6.03 (кв, J=7 Гц, 1 H, CH), 3.81 (с, 3 H, OCH₃), 3.74 (с, 3 H, OCH₃), 3.71 (с, 3 H, OCH₃), 1.69 (д, J=7.2 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 178.68, 164.41, 160.71, 160.32, 157.92, 132.63, 129.10, 125.29, 124.51, 119.98, 114.81, 113.08, 104.67, 98.59, 55.99, 55.79, 55.58, 17.10.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₁H₂₂N₂O₄S+H]⁺: 399.1373; найденное 399.1372.

(S*,Z)-3-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-5-(3-фторбензилиден)-2-тиооксоимидазолидин-4-он 103

(+)-изомер (R): Из 0.326 г тиомочевины **98R** (1 ммоль), 0.136 г 3-фторбензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.195 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 50%.

(–)-изомер (S): Из 0.163 г тиомочевины **98S** (0.5 ммоль), 0.068 г 3-фторбензальдегида (0.55 ммоль) и 0.084 г гидроксида калия (1.5 ммоль) получили 0.09 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 47%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д.): 8.80 (уш. с, 1 H, NH), 7.53 (д, *J*=8.6 Гц, 1 H, ArH), 7.36 - 7.44 (м, 1 H, ArH), 7.18 (д, *J*=7.4 Гц, 1 H, ArH), 7.03 - 7.12 (м, 2 H, ArH), 6.48 - 6.53 (м, 2 H, ArH + VinylH), 6.38 - 6.42 (м, 1 H, ArH), 6.12 (кв, *J*=7.0 Гц, 1 H, CH), 3.80 (с, 3 H, OCH₃), 3.75 (с, 3 H, OCH₃), 1.83 (д, *J*=7.0 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (CDCl₃, 101 МГц, δ, м.д.): 178.56, 160.53, 158.14, 131.03, 129.65, 127.19, 124.53, 118.70, 116.40, 116.19, 115.66, 115.44, 103.41, 98.18, 55.37, 55.26, 48.12, 16.28.

¹⁹ FЯМР (CDCl₃, 376 МГц, δ, м.д.): -111.15 (с, 1 F).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₉FN₂O₃S+H]⁺: 387.1173; найденное 387.1173.

(S*,Z)-3-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-5-(3-хлорбензилиден)-2-тиооксоимидазолидин-4-он 104

(+)-изомер (R): Из 0.326 г тиомочевины **98R** (1 ммоль), 0.155 г 3-хлорбензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.29 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 73%.

(–)-изомер (S): Из 0.326 г тиомочевины **98S** (1 ммоль), 0.155 г 3-хлорбензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.270 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 68%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.48 (c, 1 H, NH), 7.84 (c, 1 H, ArH), 7.61 - 7.69 (м, 1 H, ArH), 7.42 (д, J=5.14 Гц, 2 H, ArH), 7.30 (д, J=9 Гц, 1 H, ArH), 6.51 (c, 1 H, VinylH), 6.45 - 6.50 (м, 2 H, ArH), 6.01 (кв, J=7.2 Гц, 1 H, CH), 3.74 (c, 3 H, OCH₃), 3.71 (c, 3 H, OCH₃), 1.69 (д, J=7.2 Γц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.58, 164.20, 160.38, 157.94, 134.83, 130.87, 129.53, 129.39, 129.30, 129.17, 119.70, 110.49, 104.67, 98.58, 55.99, 55.59, 47.96, 17.01.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₉ClN₂O₃S+H]⁺: 403.0878; найденное 403.0867.

(S*,Z)-3-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-5-(2-хлорбензилиден)-2-тиооксоимидазолидин-4-он 105

(+)-изомер (R): Из 0.326 г тиомочевины **98R** (1 ммоль), 0.155 г 2-хлорбензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.245 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 61%.

(–)-изомер (S): Из 0.326 г тиомочевины **98S** (1 ммоль), 0.155 г 2-хлорбензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.277 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 69%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.45 (с, 1 H, NH), 7.79 - 7.84 (м, 1 H, ArH), 7.51 - 7.56 (м, 1 H, ArH), 7.37 - 7.43 (м, 2 H, ArH), 7.32 (д, J=9.0 Гц, 2 H, ArH), 6.59 (с, 1 H, ArH), 6.47 - 6.54 (м, 2 H, ArH + VinylH), 6.02 (кв, J=7.2 Гц, 1 H, CH), 3.75 (с, 3 H, OCH₃), 3.72 (с, 3 H, OCH₃), 1.70 (д, J=7.0 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.68, 164.00, 160.40, 157.95, 133.83, 131.50, 131.01, 130.71, 130.02, 129.23, 128.55, 127.96, 119.63, 106.84, 104.70, 98.60, 56.00, 55.59, 16.99.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₉ClN₂O₃S+H]⁺: 403.0878; найденное 403.0864.

(S*,Z)-3-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-5-(3,4-дифторбензилиден)-2-тиооксоимидазолидин-4-он

<u>106</u>

(+)-изомер (R): Из 0.326 г тиомочевины **98R** (1 ммоль), 0.156 г бензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль) получили 0.303 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 75%.

(-)-изомер (S): Из 0.195 г тиомочевины **98S** (0.6 ммоль), 0.094 г 3,4-дифторбензальдегида (0.66 ммоль) и 0.1 г гидроксида калия (1.8 ммоль) получили 0.157 г жёлтого кристаллического вещества. Выход 65%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 12.41 (с, 1 H, NH), 7.85 - 7.93 (м, 1 H, ArH), 7.56 (уш. с, 1 H, ArH), 7.43 - 7.52 (м, 1 H, ArH), 7.29 (д, J=9 Гц, 1 H, ArH), 6.51 (с, 1 H, VinylH), 6.44 - 6.50 (м, 2 H, ArH), 6.01 (кв, J=7.2 Гц, 1 H, CH), 3.74 (с, 3 H, OCH₃), 3.71 (с, 3 H, OCH₃), 1.69 (д, J=7.2 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 179.51, 164.16, 160.38, 157.94, 129.16, 128.23, 126.96, 119.69, 119.07, 118.34, 109.97, 104.65, 98.57, 55.98, 55.57, 47.97, 16.99.

¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆, 376 МГц, δ, м.д.): -138.29, -136.56.

Синтез диспироиндолинонов 94-124 с 1-(2,4-диметоксифенил)этильным заместителем [32, 109]

К кипящему раствору тиогидантоина (1 экв.) и саркозина (2-4 экв.) в этаноле добавляли соответствующий изатин (2-4 экв.) и кипятили смесь в течение 6-8часов. Контроль проведения реакции проводили по TCX. После завершения реакции и охлаждения раствора к нему добавляли избыток воды и наблюдали выпадение осадка, который затем отфильтровывали.

Энантиомерную чистоту определяли данными ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой (время удерживания (+) изомера во всех случаях от 7,5 до 8,75 мин, время удерживания (-) изомера во всех случаях от 8,6 до 10 минут). Для всех упомянутых соединений оптическая чистота составляет более 94%.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-фенил-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **94**

(+)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): Из 0.184 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **87R**, 0.178 г (2 ммоль) саркозина, 0.298 г (2 ммоль) изатина получили 0.173 г вещества, из которого выделили 0.127 г основного изомера. Выход смеси 64%. выход основного изомера 47%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.368 г (1 ммоль) тиогидантоина **87S**, 0.178 г (2 ммоль) саркозина, 0.298 г (2 ммоль) изатина получили 0.417 г вещества, из которого выделили 0.314 г основного изомера. Выход смеси 77%. Выход основного изомера 58%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.59 (с, 1 H, NH⁵), 9.21 (уш. с, 1 H, NH⁴), 7.19 - 7.40 (м, 7 H, ArH), 7.02 (т, *J*=7.4 Гц, 1 H, ArH), 6.87 (д, *J*=8.6 Гц, 1 H, ArH), 6.81 (д, *J*=7.4 Гц, 1 H, ArH), 6.34 - 6.47 (м, 2 H, ArH), 5.56 (кв, *J*=6.9 Гц, 1 H, CH), 4.12 (т, *J*=9.2 Гц, 1 H, H¹), 3.92 (т, *J*=9.4 Гц, 1 H, H²), 3.74 (с, 3 H, OCH₃), 3.50 (с, 3 H, OCH₃), 3.38 (т, *J*=8.6 Гц, 1 H, H³), 2.11 (с, 3 H, NCH₃), 1.12 (д, *J*=7.4 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.94, 175.89, 173.00, 160.18, 157.67, 143.22, 135.37, 130.22, 129.82, 128.81, 128.22, 127.87, 127.77, 124.49, 121.96, 119.82, 110.07, 104.45, 98.36, 78.02, 75.45, 56.97, 55.70, 55.57, 50.94, 48.05, 35.12, 16.46.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₃₀N₄O₄S+H]⁺: 543.2061; найденное 543.2063.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-фенил-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **108**

(+)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.04 г (0.1 ммоль) тиогидантоина **87R**, 0.036 г (0.4 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.045 г (0.2 ммоль, 2 экв.) 5-бромизатина получили 0.053 г вещества, из которого выделили 0.035 г основного изомера. Выход смеси 83%. выход основного изомера 50%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.044 г (0.11 ммоль) тиогидантоина **87S**, 0.039 г (0.44 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.049 г (0.22 ммоль) 5-бромизатина получили 0.046 г вещества, из которого выделили 0.028 г основного изомера. Выход смеси 85%. выход основного изомера 45%

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.75 (с, 1 H, NH⁵), 9.71 (с, 1 H, NH⁴), 7.76 (д, J=7.34 Hz, 3 H, ArH), 7.23 - 7.35 (м, 7 H, ArH), 6.48 - 6.53 (м, 2 H, ArH), 5.58 (кв, J=7.2 Hz, 1 H, CH), 4.09 (т, J=9.2 Hz, 1 H, H¹), 3.90 (т, J=8.5 Hz, 1 H, H²), 3.75 - 3.79 (м, 1 H, H³), 3.71 (с, 3 H, OCH₃), 3.50 (с, 3 H, OCH₃), 2.13 (с, 3 H, NCH₃), 1.69 (д, J=7.2 Hz, 3 H, CH₃).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₉BrN₄O₄S+H]⁺: 621.1166; найденное 621.1164.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(4-фторфенил)-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **109**

(+)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): Из 0.183 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **99R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.149 г (2 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.216 г вещества, из которого выделили 0.101 г основного изомера. Выход смеси 77%. выход основного изомера 36%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.078 г (0.2 ммоль) тиогидантоина **998**, 0.071 г (0.8 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.118 г (0.8 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.084 г вещества, из которого выделили 0.04 г основного изомера. Выход смеси 75%. выход основного изомера 36%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.60 (с, 1 H, NH⁵), 9.63 (с, 1 H, NH⁴), 7.29 - 7.39 (м, 3 H, ArH), 7.26 (т, J=7.7 Hz, 1 H, ArH), 7.15 (т, J=8.8 Hz, 2 H, ArH), 7.01 (т, J=7.6 Hz, 1 H, ArH), 6.81 (дд, J=8.1, 4.0 Hz, 2 H, ArH), 6.36 - 6.46 (м, 2 H, ArH), 5.55 (кв, J=7.2 Hz, 1 H, CH), 4.35 (т, J=5 Hz, 1 H, H¹), 4.06 - 4.17 (м, 1 H, H²), 3.85 (т, J=9.4 Hz, 1 H, H³), 3.73 (с, 3 H, OCH₃), 3.51 (с, 3 H, OCH₃), 2.09 (с, 3 H, NCH₃), 1.12 (д, J=7.0 Hz, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.90, 175.68, 172.83, 160.76, 160.13, 157.61, 143.15, 131.99, 131.91, 131.57, 130.22, 128.10, 127.71, 124.36, 121.93, 119.78, 115.63, 115.42, 110.08, 104.38, 98.32, 77.86, 75.50, 56.45, 55.68, 55.54, 35.12, 18.99, 16.50.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₉FN₄O₄S+H]⁺: 561.1967; найденное 561.1961.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(4-фторфенил)-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **110**

(+)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.183 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **99R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.452 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.262 вещества, из которого выделили 0.146 г основного изомера. Выход смеси 82%. выход основного изомера 46%

(-)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.1 г (0.29 ммоль) тиогидантоина **99S**, 0.129 г (0.58 ммоль) саркозина,
102 г (1.14 ммоль) изатина получили 0.15 г вещества, из которого выделили 0.085 г основного изомера.
Выход смеси 81%. выход основного изомера 52%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.76 (с, 1 H, NH⁵), 9.70 (с, 1 H, NH⁴), 7.42 - 7.50 (м, 2 H, ArH), 7.22 - 7.36 (м, 5 H, ArH), 6.86 (д, *J*=8.6 Гц, 1 H, ArH), 6.78 (д, *J*=7.9 Гц, 1 H, ArH), 6.37 - 6.46 (м, 1 H, ArH), 5.59 (кв, *J*=7.0 Гц, 1 H, CH), 4.09 (т, *J*=9 Гц, 1 H, H¹), 3.90 (т, *J*=9.5 Гц, 1 H, H²), 3.74 (с, 3 H, OCH₃), 3.50 (с, 3 H, OCH₃), 3.40 (т, *J*=8.6 Гц, 1 H, H³), 2.13 (с, 3 H, NCH₃), 1.17 (д, *J*=7.0 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 175.18, 172.97, 160.17, 157.64, 142.50, 135.17, 132.95, 130.20, 129.93, 128.77, 128.13, 127.90, 126.90, 119.61, 113.94, 112.01, 104.39, 98.33, 77.98, 75.76, 55.67, 55.55, 50.73, 48.01, 35.21, 16.31.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₈BrFN₄O₄S+H]⁺: 639.1072; найденное 639.1067.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(4-хлорфенил)-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **111**

(+)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): Из 0.202 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **100R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.298 г (2 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.199 г вещества, из которого выделили 0.065 г основного изомера. Выход смеси 69%. выход основного изомера 23%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.121 г (0.3 ммоль) тиогидантоина **100S**, 0.053 г (0.6 ммоль, 2 экв.) саркозина, 0.089 г (0.6 ммоль, 2 экв.) изатина получили 0.125 г вещества, из которого выделили 0.04 г основного изомера. Выход смеси 72%. выход основного изомера 23%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.60 (с, 1 H, NH⁵), 9.73 (с, 1 H, NH⁴), 7.33 - 7.41 (м, 3 H, ArH), 7.28 - 7.33 (м, 2 H, ArH), 7.26 (т, *J*=7.6 Гц, 1 H, ArH), 7.01 (т, *J*=7.6 Гц, 1 H, ArH), 6.79 (т, *J*=7.63 Гц, 1 H, ArH), 6.41 - 6.46 (м, 1 H, ArH), 6.39 (д, *J*=8.61 Гц, 1 H, ArH), 5.56 (кв, *J*=7.04 Гц, 1 H, CH), 4.12 (т, *J*=9.2 Гц, 1 H, H¹), 3.86 (т, *J*=9.4 Гц, 1 H, H²), 3.74 (с, 3 H, OCH₃), 3.52 (с, 3 H, OCH₃), 3.39 (т, *J*=8.6 Гц, 1 H, H³), 2.09 (с, 3 H, NCH₃), 1.13 (д, *J*=7.04 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.92, 175.61, 172.78, 160.12, 157.59, 143.15, 134.42, 132.58, 131.87, 130.24, 128.70, 128.03, 127.69, 124.28, 121.93, 119.78, 110.09, 104.33, 98.35, 77.85, 75.54, 56.95, 55.69, 55.54, 50.19, 48.03, 35.13, 16.51.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₉ClN₄O₄S+H]⁺: 577.1671; найденное 577.1675.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1-((S*)-5''-бром-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(4-хлорфенил)-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **112**

(+)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.202 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **100R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.452 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.288 г вещества, из которого выделили 0.118 г основного изомера. Выход смеси 88%. выход основного изомера 36%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.275 г (0.69 ммоль) тиогидантоина **100S**, 0.122 г (1.4 ммоль, 2 экв.) саркозина, 0.31 г (1.4 ммоль, 2 экв.) 5-бромизатина получили 0.394 г вещества, из которого выделили 0.162 г основного изомера. Выход смеси 87%. выход основного изомера 36%.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.74 (с, 1 H, NH⁵), 9.95 (с, 1 H, NH⁴), 7.42 - 7.51 (м, 2 H, ArH), 7.37 (м, 2 H, ArH), 7.30 (м, 2 H, ArH), 6.74 - 6.84 (м, 2 H, ArH), 6.37 - 6.46 (м, 2 H, ArH), 5.59 (кв, *J*=7.0 Гц, 1 H, CH), 4.10 (т, *J*=9.2 Гц, 1 H, H¹), 3.84 (т, *J*=9.4 Гц, 1 H, H²), 3.74 (с, 3 H, OCH₃), 3.52 (с, 3 H, OCH₃), 3.40 (т, *J*=8.6 Гц, 1 H, H³), 2.12 (с, 3 H, NCH₃), 1.18 (д, *J*=7.0 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.96, 175.03, 172.74, 160.17, 157.63, 142.44, 134.22, 132.98, 132.62, 131.91, 130.15, 128.68, 128.02, 126.75, 119.62, 113.96, 112.05, 104.40, 98.40, 77.85, 75.71, 56.92, 55.69, 55.55, 50.03, 48.05, 35.20, 16.36.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₈BrClN₄O₄S+H]⁺: 655.0776; найденное 655.0773.

<u>((2'S*,4R*,4'R*)-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(4-бромфенил)-2-</u>

тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 113

(+)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): Из 0.223 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **101R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.298 г (2 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.233 г вещества, из которого выделили 0.121 г основного изомера. Выход смеси 75%. выход основного изомера 39%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.184 г (0.4 ммоль) тиогидантоина **101S**, 0.147 г (1.6 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.242 г (0.8 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.191 г вещества, из которого выделили 0.097 г основного изомера. Выход смеси 84%. выход основного изомера 33%

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.60 (c, 1 H, NH⁵), 9.75 (c, 1 H, NH⁴), 7.51 (д, J=8.41 Гц, 2 H, ArH), 7.35 (д, J=7.43 Гц, 1 H, ArH), 7.21 - 7.30 (м, 3 H, ArH), 7.01 (т, J=7.53 Гц, 1 H, ArH), 6.78 (дд, J_1 = 14.28, J_2 = 8.0 Гц, 2 H, ArH), 6.43 (д, J=2.4 Гц, 1 H, ArH), 6.34 - 6.41 (м, 1 H, ArH), 5.56 (кв, J=7 Гц, 1 H, CH), 4.11 (т, J=9.2 Гц, 1 H, H¹), 3.85 (т, J=9.4 Гц, 1 H, H²), 3.74 (c, 3 H, OCH₃), 3.53 (c, 3 H, OCH₃), 3.38 (т, J=8.6 Гц, 1 H, H³), 2.09 (c, 3 H, NCH₃), 1.13 (д, J=7.2 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.50, 175.16, 172.33, 159.70, 157.16, 142.71, 134.40, 131.80, 131.19, 129.81, 127.57, 127.26, 123.86, 121.49, 120.81, 119.37, 109.67, 103.91, 97.95, 77.44, 75.08, 55.28, 55.13, 34.72, 16.10.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₉BrN₄O₄S+H]⁺: 621.1166; найденное 621.1170.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1-((S*)-5''-бром-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(4-бромфенил)-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **114**

(+)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.223 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **101R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.452 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.248 г вещества, из которого выделили 0.164 г основного изомера. Выход смеси 71%. выход основного изомера 47%

(–)-изомер (2'*S*,4*R*,4'*R*): Из 0.184 г (0.4 ммоль) тиогидантоина **101S**, 0.147 г (1.6 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.185 г (0.8 ммоль, 2 экв.) 5-бромизатина получили 0.22 г вещества, из которого выделили 0.132 г основного изомера. Выход смеси 78%. выход основного изомера 47%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.74 (с, 1 H, NH⁵), 9.99 (с, 1 H, NH⁴), 7.43 - 7.54 (м, 4 H, ArH), 7.24 (д, *J*=8.5 Гц, 2 H, ArH), 6.75 - 6.82 (м, 2 H, ArH), 6.38 - 6.46 (м, 2 H, ArH), 5.59 (кв, *J*=6.9 Гц, 1 H, CH), 4.08 (т, *J*=9.2 Гц, 1 H, H¹), 3.84 (т, *J*=9.5 Гц, 1 H, H²), 3.75 (с, 3 H, OCH₃), 3.53 (с, 3 H, OCH₃), 3.40 (т, *J*=8.6 Гц, 1 H, H³), 2.12 (с, 3 H, NCH₃), 1.18 (д, *J*=7.2 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.53, 174.58, 172.29, 159.73, 157.18, 142.00, 134.20, 132.55, 131.85, 131.17, 129.71, 127.55, 126.31, 120.85, 119.20, 113.54, 111.62, 103.94, 97.99, 77.44, 75.25, 55.27, 55.13, 49.64, 47.64, 34.78, 15.94.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₈Br₂N₄O₄S+H]⁺: 699.0271; найденное 699.0265.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(4-метоксифенил)-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **115**

(+)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): Из 0.2 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **102R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.298 г (2 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.155 г вещества, из которого выделили 0.054 г основного изомера. Выход смеси 54%. выход основного изомера 19%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.099 г (0.25 ммоль) тиогидантоина **102S**, 0.089 г (1 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.073 г (0.5 ммоль, 2 экв.) изатина получили 0.06 г вещества, из которого выделили 0.027 г основного изомера. Выход смеси 42%. выход основного изомера 14%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.61 (с, 1 H, NH⁵), 9.49 (с, 1 H, NH⁴), 7.36 (д, J=7.03 Hz, 1 H, ArH), 7.19 - 7.30 (м, 3 H, ArH), 6.96 - 7.05 (м, 2 H, ArH), 6.85 - 6.92 (м, 3 H, ArH), 6.76 (д, J=8.31 Hz, 1 H, ArH), 6.37 (д, J=10.9 Hz, 1 H, ArH), 5.55 (кв, J=7.2 Hz, 1 H, Ch), 4.66 (т, J=8.6 Hz, 1 H, H¹), 4.09 (т, J=9.5 Hz, 1 H, H²), 3.81 - 3.87 (м, 1 H, H³), 3.73 (с, 3 H, OCH₃), 3.70 (с, 3 H, OCH₃), 3.53 (с, 3 H, OCH₃), 2.09 (с, 3 H, NCH₃), 1.12 (д, J=7.2 Hz, 3 H, CH₃).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₁H₃₂N₄O₅S+H]⁺: 573.2166; найденное 573.2160.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(4-метоксифенил)-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **116**

(+)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.2 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **102R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.452 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.186 г вещества, из которого выделили 0.103 г основного изомера. Выход смеси 57%. выход основного изомера 32%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.2 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **102S**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.452 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.169 г вещества, из которого выделили 0.097 г основного изомера. Выход смеси 52%. выход основного изомера 30%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.62 (с, 1 H, NH⁵), 9.72 (с, 1 H, NH⁴), 7.42 - 7.57 (м, 4 H, ArH), 7.26 (д, *J*=7.42 Гц, 2 H, ArH), 6.77 - 6.86 (м, 2 H, ArH), 6.35 - 6.42 (м, 2 H, ArH), 5.58 (кв, *J*=6.9 Гц, 1 H, CH), 4.12 (т, *J*=9.2 Гц, 1 H, H¹), 3.86 (т, *J*=9.5 Гц, 1 H, H²), 3.73 (с, 3 H, OCH₃), 3.53 (с, 3 H, OCH₃), 3.42 (т, *J*=8.6 Гц, 1 H, H³), 2.09 (с, 3 H, NCH₃), 1.19 (д, *J*=7.2 Гц, 3 H, CH₃).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₁H₃₁BrN₄O₅S+H]⁺: 651.1271; найденное 651.1269.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(3-фторфенил)-2-</u>

тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 117

(+)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): Из 0.193 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **103R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.294 г (2 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.185 г вещества, из которого выделили 0.090 г основного изомера. Выход смеси 66%. выход основного изомера 32%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.193 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **103S**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.294 г (2 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.2 г вещества, из которого выделили 0.117 г основного изомера. Выход смеси 71%. выход основного изомера 41%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.61 (с, 1 H, NH⁵), 9.73 (с, 1 H, NH⁴), 7.30 - 7.41 (м, 2 H, ArH), 7.19 - 7.30 (м, 2 H, ArH), 7.10 (т, *J*=9.4 Гц, 1 H, ArH), 6.97 - 7.06 (м, 2 H, ArH), 6.87 (д, *J*=8.4 Гц, 1 H, ArH), 6.81 (д, *J*=7.7 Гц, 1 H, ArH), 6.35 - 6.47 (м, 2 H, ArH), 5.57 (кв, *J*=7.2 Гц, 1 H, CH), 4.14 (т, *J*=9.2 Гц, 1 H, H¹), 3.87 (т, *J*=9.4 Гц, 1 H, H²), 3.73 (с, 3 H, OCH₃), 3.51 (с, 3 H, OCH₃), 3.39 (т, *J*=8.5 Гц, 1 H, H³), 2.09 (с, 3 H, NCH₃), 1.13 (д, *J*=7.2 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.56, 175.18, 172.43, 159.72, 157.21, 142.79, 137.83, 130.11, 130.02, 129.83, 127.73, 127.26, 125.78, 123.84, 121.50, 119.34, 109.66, 103.93, 97.86, 77.39, 75.08, 56.53, 55.20, 55.10, 49.96, 47.54, 34.67, 16.05.

¹⁹ FЯМР (DMSO-d₆, 376 МГц, δ, м.д.): -112.78 (с, 1 F).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₉FN₄O₄S+H]⁺: 561.1967; найденное 561.1964.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(3-фторфенил)-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **118**

(+)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.193 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **103R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.452 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.227 г вещества, из которого выделили 0.134 г основного изомера. Выход смеси 71%. выход основного изомера 21%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.193 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **103S**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.452 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.246 г вещества, из которого выделили 0.15 г основного изомера. Выход смеси 77%. выход основного изомера 47%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.76 (с, 1 H, NH⁵), 9.97 (с, 1 H, NH⁴), 7.43 - 7.50 (м, 2 H, ArH), 7.30 - 7.38 (м, 1 H, ArH), 7.22 (д, *J*=10.5 Гц, 1 H, ArH), 7.06 - 7.14 (м, 1 H, ArH), 7.02 (д, *J*=7.7 Гц, 1 H, ArH), 6.89 (д, *J*=8.4 Гц, 1 H, ArH), 6.78 (д, *J*=8.8 Гц, 1 H, ArH), 6.38 - 6.46 (м, 2 H, ArH), 5.60 (кв, *J*=6.9 Гц, 1 H. CH), 4.11 (т, *J*=9.1 Гц, 1 H, H¹), 3.85 (т, *J*=9.4 Гц, 1 H, H²), 3.74 (с, 3 H, OCH₃), 3.51 (с, 3 H, OCH₃), 3.41 (т, *J*=8.6 Гц, 1 H, H³), 2.12 (с, 3 H, NCH₃), 1.18 (д, *J*=7 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.59, 174.60, 172.41, 160.85, 159.76, 157.23, 142.09, 137.70, 137.62, 132.57, 130.08, 129.71, 127.70, 126.29, 125.88, 119.17, 116.52, 113.54, 111.62, 103.98, 97.91, 77.38, 75.26, 55.20, 55.10, 47.55, 34.74, 15.89.

¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆, 376 МГц, δ, м.д.): -112.78 (с, 1 F).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₈BrFN₄O₄S+H]⁺: 639.1072; найденное 639.1070.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(3-хлорфенил)-2-</u>

тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 119

(+)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): Из 0.201 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **104R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.294 г (2 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.196 г вещества, из которого выделили 0.138 г основного изомера. Выход смеси 68%. выход основного изомера 48%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.201 г (0,5 ммоль) тиогидантоина **104S**, 0,178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.294 г (0.5 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.237 г вещества, из которого выделили 0.139 г основного изомера. Выход смеси 82%. выход основного изомера 38%

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.61 (с, 1 H, NH⁵), 9.75 (уш. с., 1 H, NH⁴), 7.31 - 7.39 (м, 3 H, ArH), 7.18 - 7.30 (м, 3 H, ArH), 6.98 - 7.06 (м, 2 H, ArH), 6.76 - 6.88 (м, 2 H, ArH), 6.43 (д, J=2.38 Hz, 1 H, ArH), 5.56 (кв, J=7.2 Hz, 1 H, CH), 4.13 (т, J=9.2 Hz, 1 H, H¹), 3.87 (т, J=9.4 Hz, 1 H, H²), 3.73 (с, 3 H, OCH₃), 3.51 (с, 3 H, OCH₃), 3.39 (т, J=8.6 Hz, 1 H, H³), 2.09 (с, 3 H, NCH₃), 1.12 (д, J=7.2 Hz, 3 H, CH₃).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₉ClN₄O₄S+H]⁺: 577.1671; найденное 577.1685.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(3-хлорфенил)-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **120**

(+)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.201 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **104R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.452 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.23 г вещества, из которого выделили 0.072 г основного изомера. Выход смеси 70%. выход основного изомера 22%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.201 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **104S**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.452 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.246 г вещества, из которого выделили 0.162 г основного изомера. Выход смеси 75%. выход основного изомера 49%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.75 (с, 1 H, NH⁵), 10.06 (с, 1 H, NH⁴), 7.44 - 7.49 (м, 2 H, ArH), 7.38 (с, 1 H, ArH), 7.30 - 7.35 (м, 2 H, ArH), 7.21 - 7.27 (м, 1 H, ArH), 6.85 (д, *J*=8.25 Гц, 1 H, ArH), 6.78 (д, *J*=8.3 Гц, 1 H, ArH), 6.40 - 6.45 (м, 2 H, ArH), 5.60 (кв, *J*=7.2 Гц, 1 H, CH), 4.11 (т, *J*=9.3 Гц, 1 H, H¹), 3.85 (т, *J*=9.5 Гц, 1 H, H²), 3.73 (с, 3 H, OCH₃), 3.51 (с, 3 H, OCH₃), 3.40 (т, *J*=8.6 Гц, 1 H, H³), 2.12 (с, 3 H, NCH₃), 1.19 (д, *J*=7.2 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.55, 174.55, 172.32, 159.73, 157.20, 142.03, 137.30, 132.97, 132.56, 130.05, 129.73, 129.53, 128.44, 127.57, 126.31, 119.24, 113.54, 111.61, 104.03, 97.96, 77.45, 75.30, 55.24, 55.09, 49.76, 47.62, 34.75, 15.92.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₈BrClN₄O₄S+H]⁺: 655.0776; найденное 655.0757.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(2-хлорфенил)-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **121**

(+)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): Из 0.201 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **105R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.294 г (2 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.176 г вещества, из которого выделили 0.104 г основного изомера. Выход смеси 61%. выход основного изомера 36%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.201 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **105S**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.294 г (2 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.167 г вещества, из которого выделили 0.105 г основного изомера. Выход смеси 58%. выход основного изомера 37%

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.59 (c, 1 H, NH⁵), 9.62 (уш. с., 1 H, NH⁴), 7.52 - 7.58 (м, 2 H, ArH), 7.08 - 7.26 (м, 4 H, ArH), 6.87 - 6.94 (м, 2 H, ArH), 6.72 - 6.81 (м, 1 H, ArH), 6.36 (д, J=4.5 Hz, 1 H, ArH), 5.54 (кв, J=7.2 Hz, 1 H, CH), 4.09 (т, J=9.2 Hz, 1 H, H¹), 3.92 (т, J=9.3 Hz, 1 H, H²), 3.72 (c, 3 H, OCH₃), 3.51 (c, 3 H, OCH₃), 3.43 (т, J=8.1 Hz, 1 H, H³), 2.11 (c, 3 H, NCH₃), 1.14 (д, J=7.2 Hz, 3 H, CH₃).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₉ClN₄O₄S+H]⁺: 577.1671; найденное 577.1688.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(2-хлорфенил)-2-</u> тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **122**

(+)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.201 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **105R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.294 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.239 г вещества, из которого выделили 0.131 г основного изомера. Выход смеси 73%. выход основного изомера 40%

(–)-изомер (2'*S*,4*R*,4'*R*): Из 0,201 г (0,5 ммоль) тиогидантоина **105S**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.294 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.252 г вещества, из которого выделили 0.148 г основного изомера. Выход смеси 77%. выход основного изомера 45%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.75 (с, 1 H, NH⁵), 10.06 (с, 1 H, NH⁴), 7.42 - 7.50 (м, 2 H, ArH), 7.30 - 7.41 (м, 3 H, ArH), 7.20 - 7.28 (м, 1 H, ArH), 6.85 (д, J=8.3 Hz, 1 H, ArH), 6.78 (д, J=8.3 Hz, 1 H, ArH), 6.38 - 6.48 (м, 2 H, ArH), 5.60 (кв, J=7.2 Hz, 1 H, CH), 4.11 (т, J=9.26 Hz, 1 H, H¹), 3.85 (т, J=9.5 Hz, 1 H, H²), 3.73 (с, 3 H, OCH₃), 3.51 (с, 3 H, OCH₃), 3.40 (т, J=8.6 Hz, 1 H, H³), 2.12 (с, 3 H, NCH₃), 1.19 (д, J=7.2 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 13C ЯМР (101 МГц, DMSO-d6) d м.д. 181.55, 174.55, 172.32, 159.73, 157.20, 142.03, 137.30, 132.97, 132.56, 130.05, 129.73, 129.53, 128.44, 127.57, 126.31, 119.24, 113.54, 111.61, 104.03, 97.96, 77.45, 75.30, 55.24, 55.09, 49.76, 47.62, 34.75, 15.92.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₈BrClN₄O₄S+H]⁺: 655.0776; найденное 655.0770.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(3,4-дифторфенил)-2-</u>

тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион 123

(+)-изомер (2'*R*,4*S*,4'*S*): Из 0.202 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **106R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.294 г (2 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.171 г вещества, из которого выделили 0.083 г основного изомера. Выход смеси 59%. выход основного изомера 29%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.202 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **106S**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.294 г (2 ммоль, 4 экв.) изатина получили 0.136 г вещества, из которого выделили 0.091 г основного изомера. Выход смеси 47%. выход основного изомера 31%

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.61 (с, 1 H, NH⁵), 9.92 (с, 1 H, NH⁴), 7.45 - 7.53 (м, 2 H, ArH), 7.31 - 7.42 (м, 2 H, ArH), 7.26 (т, J=7.8 Hz, 2 H, ArH), 6.78 - 6.89 (м, 3 H, ArH), 6.46 - 6.53 (м, 1 H, ArH), 5.56 (кв, J=7.2 Hz, 1 H, CH), 4.12 (т, J=9 Hz, 1 H, H¹), 3.81 (т, J=9.4 Hz, 1 H, H²), 3.73 (с, 3 H, OCH₃), 3.52 (с, 3 H, OCH₃), 3.39 (т, J=8.7 Hz, 1 H, H³), 2.08 (с, 3 H, NCH₃), 1.13 (д, J=7.2 Hz, 3 H, CH₃).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₈F₂N₄O₄S+H]⁺: 579.1872; найденное 579.1857.

<u>(2'S*,4R*,4'R*)-5''-бром-1-((S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-1'-метил-4'-(3,4-дифторфенил)-</u> 2-тиооксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дион **124**

(+)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.202 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **106R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.452 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.207 г вещества, из которого выделили 0.154 г основного изомера. Выход смеси 63%. выход основного изомера 47%

(–)-изомер (2'S,4R,4'R): Из 0.202 г (0.5 ммоль) тиогидантоина **106R**, 0.178 г (2 ммоль, 4 экв.) саркозина, 0.452 г (2 ммоль, 4 экв.) 5-бромизатина получили 0.237 г вещества, из которого выделили 0.148 г основного изомера. Выход смеси 72%. выход основного изомера 45%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, δ, м.д.): 10.76 (с, 1 H, NH⁵), 10.10 (с, 1 H, NH⁴), 7.43 - 7.53 (м, 3 H, ArH), 7.32 - 7.42 (м, 1 H, ArH), 6.99 - 7.06 (м, 1 H, ArH), 6.88 (д, *J*=8.2 Гц, 1 H, ArH), 6.78 (д, *J*=8.80 Гц, 1 H, ArH), 6.40 - 6.46 (м, 2 H, ArH), 5.59 (кв, *J*=7 Гц, 1 H, CH), 4.10 (т, *J*=9.0 Гц, 1 H, H¹), 3.79 (т, *J*=9.4 Гц, 1 H, H²), 3.74 (с, 3 H, OCH₃), 3.52 (с, 3 H, OCH₃), 3.41 (т, *J*=8.8 Гц, 1 H, H³), 2.11 (с, 3 H, NCH₃), 1.19 (д, *J*=7.2 Гц, 3 H, CH₃).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц, δ, м.д.): 181.66, 174.59, 172.36, 159.77, 157.24, 132.61, 129.67, 127.69, 126.79, 126.18, 119.17, 118.89, 118.73, 117.12, 116.95, 113.58, 111.67, 104.01, 97.95, 77.22, 75.18, 56.84, 55.24, 55.12, 49.34, 47.53, 34.71, 15.95.

¹⁹ ГЯМР (DMSO-d₆, 376 МГц, δ, м.д.): -138.15 (с, 1 F), -140.43 (с, 1 F).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₇BrF₂N₄O₄S+H]⁺: 657.0977; найденное 657.0963.

Получение этил 2-хлорацетата 129 [83]

В 50 мл хлороформа растворяли 15 мл (0,257 моль, 1.7 экв) этанола, 0,660 г (0,0034 моль) моногидрата паратолуолсульфокислоты, 14,160 г (0,150 моль, 1 экв.) 1-хлоруксусной кислоты и

кипятили в течение 5 часов с насадкой Дина-Старка. Реакционной смеси давали остыть, промывали водой, насыщенными раствором гидрокарбоната натрия, раствором хлорида натрили в вакууме Ткип(10 торр): 65°С. Получили 7.547 г прозрачной жидкости, выход 41%.

¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): 4.19 (q, J₁=J₂=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 4.01 (s, 2H, Cl-CH₂), 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH₃).

Получение 2-хлорацетамида 130 [83]

7.547 г (0,061 моль, 1 экв.) этилхлорацетата **4** в трехгорлой колбе с термометром и капельной воронкой охлаждали до 0 °C и прикапывали 6,95 мл (0,092 моль, 1,5 экв.) 25% раствор аммиака, перемешивали 30 минут. Кристаллический продукт отфильтровывали, промывали этанолом и холодным диэтиловым эфиром, сушили на воздухе. Получили 4,341 г кристаллического вещества, выход 74%.

¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, б, м.д.): 7.62 (s, 1H, NH¹), 7.39 (s, 1H, NH²), 4.02 (s, 2H, CH₂).

Получение метил (2-хлорацетил)карбамата 131а [83, 111]

К раствору 1,250 г (0,0134 моль, 2,6 экв.) 2-хлорацетамида **5** в 15 мл безводного 1,2-дихлорэтана добавляли 0,69 мл (0,0051 моль, 1 экв.) оксалилхлорида при 0 °С. Смесь нагревали на масляной бане до 90°С в течение 4 ч. Затем смесь охлаждали до 0 °С, добавляли 0,54 мл (0,0134 моль, 2,6 экв.) метанола и перемешивали 5 минут. Осадок отфильтровали, промывали 1,2-дихлорэтаном (2х5 мл), фильтрат упаривали. Получили 1,092 г белого кристаллического вещества, выход 54%.

¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): 11.09 (s, 1H, NH), 4.54 (s, 2H, CH₂), 3.68 (br.s., 3H, OCH₃).

Получение этил (2-хлорацетил)карбамата 131 [111]

Смешивали 3,000 г (0,0265 моль, 1 экв.) хлорацетилхлорида и 2,363 г (0,0265 моль, 1 экв.) этилкарбамата. Смесь нагревали до 110°С на масляной бане в течение 1 ч. Осадок перекристаллизовали из хлороформа. Получили 3,651 г белого кристаллического вещества, выход 91%.

¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): 10.94 (s, 1H, NH), 4.48 (s, 2H, CH₂), 4.12 (q, J₁=J₂=7.1 Hz, 2H, OCH₂), 1.21 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH₃).

Получение роданинов 132-134 с хиральными заместителями [92]

(R, Z)-3-(1-фенилэтил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксотиазолидин-4-он 132

Из 0,128 г (0,540 ммоль) (R)-3-(1-фенилэтил)-2-тиоксотиазолидин-4-она, 0,076 г (0,540 ммоль) 4-хлорбензальдегида, 0,088 г (1,082 ммоль) ацетата натрия в 5 мл ледяной уксусной кислоты получили 0,1115 г желтого осадка, выход 57%.

¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): 7.71 (с, 1Н, C=CH), 7.66-7.60 (дд, 4Н, J₁=3.7 Гц, J₂=8.8 Гц, Ar₂-H), 7.36-7.28 (м, 5H, Ar₁-H), 6.40-6.34 (кв, 1Н, J₁=7.0 Гц, J₂=7.4 Гц, CH), 1.89-1.87 (д, 3H, J=7.1 Гц, CH₃)

Спектр ИК (КВг, v, см⁻¹): 3403.3, 3075.4 (v_{CH}, -CH_{Ar}), 3017.6 (N-CH), 1715.4 (C=O), 1594.8 (-CH_{Ar}), 1484.9 (-CH_{Ar}), 1400.6 (-CH_{Ar}), 1347.0 ($\delta_{c.}$, -CH₃), 1241.5 (C=S), 1155.2, 1075.1, 1027.9 (-CH₂-), 1007.1 (-CH₂-), 924.2, 828.3, 743.9, 689.4

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₈H₁₄ClNOS₂+H]⁺: 360,02781; найденное 360,0275. (*R*, *Z*)-5-(4-бромбензилиден)- 3-(1-фенилэтил)-2-тиоксотиазолидин-4-он 133 Из 0,287 г (1,210 ммоль) (R)-3-(1-фенилэтил)-2-тиоксотиазолидин-4-она, 0,224 г (1,210 ммоль) 4-хлорбензальдегида, 0,199 г (2,420 ммоль) ацетата натрия в 10 мл ледяной уксусной кислоты получили 0,129 г желтого осадка, выход 26%.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д.): 7.61-7.59 (д, J=8.5 Гц, 2H, Ar-H), 7.50 (с, 1H, C=CH), 7.49-7.47 (д, 2H, J₁=8.6 Гц, Ar-H), 7.37-7.30 (м, 5H, Ar), 6.54 (кв, J₁=J₂=7.1 Гц 1H, C-H), 1.95 (д, J=7.2 Гц, 3H, CH₃)

Спектр ИК (КВг, v, см⁻¹): 3397.5, 3029.1 (v_{CH}, -CH_{Ar}), 2929.8 (N-CH), 1706.2 (C=O), 1597.3 (-CH_{Ar}), 1580.9 (-CH_{Ar}), 1483.5 (-CH_{Ar}), 1367.3 ($\delta_{c.}$, -CH₃), 1335.0, 1246.3 (C=S), 1200.5, 1071.3, 1006.2 (-CH₂-), 787.3, 692.8

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₁₈H₁₄BrNOS₂+H]⁺: 403,9773; найденное 403,9770.

<u>(R, Z)-3-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-5-(4-бромбензилиден)-2-тиоксотиазолидин-4-она</u> 134

Растворили 0,300 г (1,62 ммоль, 2,5 экв.) 4-бромбензальдегида, 0,192 г (0,65 ммоль, 1 экв.) (R)-3-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-2-тиоксотиазолидин-4-она, 0,025 г (0,325 ммоль, 0,5 экв.) пиперидина в этаноле. Реакцию проводили под воздействием микроволнового излучения при 100°С в течение 1 ч. Полученный осадок отфильтровали и промыли метанолом. Получили 0,126 г желтых кристаллов, выход 42%.

¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): 7.74-7.72 (м, 2H, C_g-H, C_e-H), 7.60 (с, 1H, C=CH), 7.53-7.51 (м, 2H, C_f-H, C_d-H), 7.42-7.40 (д, J=8.61 Гц, C_a-H), 6.55-6.53 (м, 1H, C_b-H), 6.50-6.49 (м, 1H, C_c-H), 6.25 (кв, J₁=J₂=7.0 Гц, 1H, CH), 3.75 (с, 3H, *p*-OCH₃), 3.64 (с, 3H, *o*-OCH₃), 1.75 (д, J=7.4 Гц, 3H, CH₃).

¹³С ЯМР (CDCl₃, 101 МГц, δ, м.д.): 206.63, 160.26, 157.85, 132.44, 132.28, 132.22, 131.33, 129.92, 124.36, 117.33, 104.24, 97.97, 55.62, 55.18, 50.55, 15.05.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₀H₁₈ClNO₃S₂+H]⁺: 420,0489; найденное 420,0487.

Получение диспироиндолинонов 135-138 на основе роданинов с хиральными заместителями [109]

К кипящему раствору производного роданина **132-134** (1 экв.) и саркозина (4 или 3 экв.) в этаноле добавляли порциями в течение часа соответствующий изатин (4 или 3 экв.) и кипятили смесь в течение 6-8 часов. Контроль реакции проводили по TCX. После завершения реакции и охлаждения раствора к нему добавляли избыток воды и наблюдали выпадение осадка, который отфильтроыввали и сушили на воздухе.

<u>1'-метил-3''-((R)-1-фенилэтил)-4'-(4-хлорфенил)-2''</u>-тиоксодистиро[индолин-3,2'пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-диона 135</u>

Из 0,090 г (0,25 ммоль) **132**, 0,147 г (1,00 ммоль) изатина и 0,089 г (1,00 ммоль) саркозина получили 0,134 г фиолетового порошка, выход 97%. *de* 28%.

Спектр ¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц, δ, м.д): 7.39-7.38 (д, J=3.1Гц, 2H, Ar-H), 7.35 (с, 1H, NH-индолинон), 7.33-7.05 (м, 7H, Ar-H, Ph-H), 6.91-6.89 (д, J=7.8 Гц, 1H, индолинон-H), 6.80-6.78 (д, J=7.8 Гц, 1H, индолинон-H), 6.10 (м, 1H, Ph(CH₃)<u>CH</u>-), 4.33-4.26 (м, 1H, пирролидин-H¹), 4.02-3.97 (м, 1H, пирролидин-H²), 3.48-3.39 (м, 1H, пирролидин-H³), 2.18 и 2.11 (два с. диастереомеров, 3H, N-CH3), 1.70 и 1.55 (два д. диастереомеров, J=7.3 Гц, 3H, Ph(<u>CH₃</u>)CH).

¹³С ЯМР (CD₃OD, 101 МГц, δ, м.д.): 209.25, 138.83, 137.14, 134.90, 132.51, 132.44, 131.95, 129.80, 129.28, 128.43, 127.58, 123.80, 111.37, 58.61, 55.77, 54.68, 35.20, 15.61.

<u>4'-(4-бромфенил)-1'-метил-3''-((R)-1-фенилэтил)-</u><u>2''</u>-тиоксодиспиро[индолин-3,2'пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион **136**

Из 0,083 г (0,21 ммоль) **133**, 0,120 г (0,82 ммоль) изатина и 0,079 г (0,82 ммоль) саркозина получили 0,112 г розового порошка, выход 95%. *de* 41%.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д): 7.59 и 7.57 (два с. диастереомеров, 1Н, NHиндолинон), 7.50 и 7.44 (два д. диастереомеров, J=8.3 Гц, 2H, Ar-H), 7.35-7.04 (м, 7H, Ar-H, Ph-H), 6.85 (д, J=7.7 Гц, 1Н, индолинон-Н), 6.72 (д, J=7.7 Гц, 1Н, индолинон-Н), 6.48-6.41 и 6.15-6.08 (два м. диастереомеров, 1Н, Ph(CH₃)<u>CH</u>-), 4.52-4.48 и 4.29-4.25 (два м. диастереомеров, 1Н, пирролидин-H¹), 3.99 (т, J=9.7 Гц, 1Н, пирролидин-H²), 3.66-3.43 (м, 1Н, пирролидин-H³), 2.23 и 2.11 (два с. диастереомеров, 3Н, N-CH3), 1.72 и 1.60 (два д. диастереомеров, J=7.2 Гц, 3Н, Ph(<u>CH₃)CH</u>).

<u>5-бром-1'-метил-3"-((R)-1-фенилэтил)-4'-(4-хлорфенил)-2"</u>-тиоксодиспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5"-тиазолидин]-2,4"-дион 137</u>

Из 0,083 г (0,23 ммоль) **132**, 0,209 г (0,92 ммоль) изатина и 0,082 г (0,92 ммоль) саркозина получили 0,040 г коричневого порошка, выход 28%. *de* 16%.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д): 7.59 и 7.52 (два с. диастереомеров, 1Н, NHиндолинон), 7.49-7.05 (м, 7Н, Ar-H, Ph-H), 6.57-6.51 и 6.18-6.05 (два м. диастереомеров,1Н, Ph(CH₃)<u>CH</u>-), 4.55-4.50 и 4.28-4.24 (два м. диастереомеров, 1Н, пирролидин-H¹), 4.02-3.94 (м, 1Н, пирролидин-H²), 3.55-3.43 (м, 1Н, пирролидин-H³), 2.25 и 2.22 (два с. диастереомеров, 3Н, N-CH3), 1.72 и 1.65 (два д. диастереомеров, J=7.3 Гц, 3Н, Ph(<u>CH</u>₃)CH).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₈H₂₃BrClN₃O₂S₂+H]⁺: 612,01764; найденное 612,0174.

<u>5-бром-4'-(4-бромфенил)-1'-метил-3"-((R)-1-(2,4-диметоксифенил)этил)-2"-</u> <u>тиоксодиспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5"-тиазолидин]-2,4"-дион 138</u>

Из 0,100 г (0,22 ммоль) **134**, 0,195 г (0,86 ммоль) изатина и 0,077 г (0,86 ммоль) саркозина получили 0,146 г коричневого порошка, выход 95%. *de* 25%.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д): 8.03 и 7.81 (два с. диастереомеров, 1Н, NHиндолинон), 7.55-7.05 (м, 8Н, Ar-H, Ph-H), 6.76-6.67 (м, 2Н, индолинон-Н), 6.58-6.42 (м, 1Н, индолинон-Н), 6.11-6.03 (м, 1Н, CH), 4.13-4.09 (м, 1Н, пирролидин-Н¹), 3.39-3.90 (м, 1Н, пирролидин-H²), 3.86 и 3.82 (два с. диастереомеров, 3Н, *p*-OCH₃), 3.64-3.57 (м, 1Н, пирролидин-H³), 3.54 и 3.42 (два с. диастереомеров, 3Н, *o*-OCH₃) 2.23 и 2.21 (два с. диастереомеров, 3H, N-CH3), 1.59 и 1.48 (два д. диастереомеров, J=7.2 Гц, 3H, Ph(<u>CH₃</u>)CH).

Разделение диастереомеров проводили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле в системе ПЭ 2:1 ЭА

 $[\alpha]_d^{20}(u_{3M}) = +117(\pm 5)^{\circ}$ (растворитель хлороформ, 0.1 г/100мл).

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м.д): 7.67 (уш.с, 1Н, NH-индолинон), 7.56 (с, 1Н), 7.50 (д, J=8.5 Гц, 1Н), 7.45-7.42 (м, 3Н, Ar-H, Ph-H), 7.06 (д, J=8.4 Гц, 2Н, Ar-H), 6.72 (д, J=8.3 Гц, 1Н, индолинон-Н), 6.57 (дд, J₁=2.4Гц, J₂=6.1Гц, 1Н, индолинон-Н), 6.43 (д, J=2.4 Гц, 1Н, индолинон-Н), 6.09 (кв, J₁=J₂=7.2 Гц, 1Н, CH), 4.16-4.10 (м, 1Н, пирролидин-H³), 3.93 (т, J=9.5 Гц, 1Н, пирролидин-H²), 3.86 (с, 3Н, *p*-OCH₃), 3.55 (с, 3Н, *o*-OCH₃), 3.43 (т, J=8.0 Гц, 1Н, пирролидин-H¹), 2.23 (с, 3Н, NCH₃), 1.49 (д, J=7.2 Гц, 3Н, Ph(CH₃)CH).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₇Br₂N₃O₄S₂+H]⁺: 715,9882; найденное 715,9879.

Получение N-(1-фенилэтил)глицина и его этилового эфира 139

Данные соединения получены по методикам, описанным в [111]. Спектры полученых соединений совпадают с описанными в литературе.

Получение 1-(1-фенилэтил)-2-тиогидантоина 140

Соединение получено по методике стандартной для получения 2-тиогидантоинов из изоцианатов, которая описана ранее [69, 70, 71]

Получение диспироиндолинонов 141-146 с использованием пролина [109]

Навески пролина (3 экв.) и 5-арилиден-2-тиогидантоина (1 экв.) растворяли в этаноле и раствор доводили до кипения при постоянном перемешивании. При кипении двумя-четырьмя порциями вносили навеску изатина или замещенного изатина (3 экв), следя за тем, чтобы цвет реакционной смеси изменялся с оранжевого на светло-желтый. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 4–24 часов, контролируя протекание реакции по TCX (MeOH:CH₂Cl₂ 90:1, R_f для диастереомеров соединений **141-146** ~0,3 и 0,1). По окончании реакции смесь выливали в избыток воды и выпадающий осадок отделяли фильтрованием. Вещество очищали колоночной хроматографией, выделяя диастереомер с R_f 0,3 (элюент – MeOH:CH₂Cl₂ 90:1) или перекристаллизацией (растворитель – MeOH или EtOH).

<u>1'-(4-хлорфенил)-1-фенил-2-тиоксо-5',6',7',7a'-тетрагидро-1'H-диспиро[имидазолин-4,2'-</u> <u>пирролизин-3',3''-индолин]-2'',5-дион 141</u>

Из 0,219 г пролина (3 экв., 1,91 ммоль), 0,200 г (Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-фенил-2тиооксоимидазолидин-4-она (1 экв, 0,64 ммоль) и 0,280 г изатина (3 экв., 1,91 ммоль), после очистки вещества посредством колоночной хроматографии, получили 0,095 г продукта в виде индивидуального диастереомера. Выход 29%. ¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): 11.11 (с, 1Н, NH-индолинон), 10.14 (с, 1Н, NH-имидазолидин), 7.58 (д, J=7.4 1Н), 7.38-7.40 (м, 4Н), 7.33-7.45 (д, J=8.55 Гц, 2Н), 7.16-7.18 (д, J=8.60, 2Н), 7.13-7.16 (дд, 1Н), 7.01-7.04 (т, J=7.51, 1Н), 6.76-6.79 (м, 2Н), 6.69-6.71 (д, J=7.62, 1Н), 4.41 (с, 1Н), 4.36-4.40 (т, J=7.29, 1Н), 2.68 (м, 2Н), 2.11 (м, 1Н), 1.89-1.98 (м, 3Н), 1.22 (с, 1Н).

¹³С ЯМР (ДМСО-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 180.83, 174.98, 169.0, 142.03, 133.53, 132.53, 132.4, 130.46, 129.99, 128.99, 128.92, 128.59, 128.4, 127.93, 126.76, 125.33, 121.7, 109.43, 82.18, 78.29, 67.12, 51.56, 46.97, 30.61, 29.72.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₈H₂₃ClN₄O₂S+H]⁺: 515,1303; найденное 515,1302.

<u>1'-(4-бромфенил)-1-фенил-2-тиоксо-5',6',7',7а'-тетрагидро-1'Н-диспиро[имидазолин-4,2'-</u> <u>пирролизин-3',3''-индолин]-2'',5-дион 142</u>

Из 0,288 г пролина (3 экв., 2,505 ммоль), 0,300 г (Z)-5-(4-бромбензилиден)-3-фенил-2тиооксоимидазолидин-4-она (1 экв, 0,835 ммоль) и 0,369 г изатина (3 экв., 2,505 ммоль), после очистки вещества посредством колоночной хроматографии, получили 0,163 г продукта в виде индивидуального диастереомера. Выход 35%.

¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): 11.62 (с, 1Н, NH-индолинон), 10.56 (с, 1Н, NH-имидазолидин), 7.57-7.59 (д, J=8.28 3H), 7.50-7.52 (д, J=7.45, 1H), 7.24-7.30 (м, 8H), 7.19-7.25 (м, 3H), 6.95-6.99 (т, J=7.56, 1H), 6.75-6.77 (д, J=7.73, 1H), 6.30-6.32 (т, J=3.62 Гц, 3H), 4.58-4.60 (д, J=9.76, 1H), 4.41-4.46 (м, 1H), 2.60-2.66 (м, 3H), 2.15-2.18 (м, 1H), 1.83-1.94 (м, 4H).

¹³С ЯМР (ДМСО-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 180.83, 178.70, 174.96, 169.00, 142.03, 133.97, 132.40, 131.51, 130.79, 129.99, 128.92, 127.93, 126.77, 125.30, 121.70, 121.11, 109.42, 82.10, 78.32, 67.07, 51.56, 46.97, 30.62, 29.72.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₈H₂₃BrN₄O₂S+H]⁺: 559,07979; найденное 559,0801.

<u>1'-(4-фторфенил)-1-фенил-2-тиоксо-5',6',7',7а'-тетрагидро-1'Н-диспиро[имидазолин-4,2'-</u> пирролизин-3',3''-индолин]-2'',5-дион **143**

Из 0,345 г пролина (3 экв., 3,0 ммоль), 0,300 г (Z)-5-(4-фторбензилиден)-3-фенил-2тиооксоимидазолидин-4-она (1 экв, 1,0 ммоль) и 0,441 г изатина (3 экв., 3,0 ммоль) после очистки вещества посредством колоночной хроматографии, получили 0,204 г продукта в виде индивидуального диастереомера. Выход 41%.

¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): 11.60 (с, 1Н, NH-индолинон), 10.56 (с, 1Н, NH-имидазолидин), 7.51-7.53 (д, J=7.45 1H), 7.36-7.40 (т, J=8.50, 2H), 7.28-7.30 (т, J=3.95 Гц, 3H), 7.19-7.25 (м, 3H), 6.95-6.99 (т, J=7.56, 1H), 6.75-6.77 (д, J=7.73, 1H), 6.30-6.32 (т, J=3.73 Гц, 2H), 4.60-4.62 (д, J=9.76, 1H), 4.41-4.45 (м, 1H), 2.61-2.66 (м, 2H), 2.17-2.18 (м, 1H), 1.83-1.95 (м, 3H).

¹³С ЯМР (ДМСО-d6, 101 МГц, δ, м.д.): 180.80, 175.00, 169.03, 142.02, 133.43, 130.58, 130.65, 129.95, 128.90, 127.92, 126.75, 125.41, 121.68, 115.51, 115.30, 109.42, 82.26, 78.15, 67.31, 54.95, 51.64, 46.97, 30.62, 29.72.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₈H₂₃FN₄O₂S+H]⁺: 499,15985; найденное 499,1599.

<u>1'-(3-хлорфенил)-1-фенил-2-тиоксо-5',6',7',7a'-тетрагидро-1'Н-диспиро[имидазолин-4,2'-</u> <u>пирролизин-3',3''-индолин]-2'',5-дион 144</u> Из 0,110 г пролина (3 экв., 0,954 ммоль), 0,100 г (Z)-5-(3-хлорбензилиден)-3-фенил-2тиооксоимидазолидин-4-она (1 экв, 0,318 ммоль) и 0,140 г изатина (3 экв., 0,954 ммоль), после очистки вещества посредством колоночной хроматографии, получили 0,04 г продукта в виде индивидуального диастереомера. Выход 24%.

¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): 11.66 (с, 1Н, NH-индолинон), 10.59 (с, 1Н, NH-имидазолидин), 7.51 (д, J=7.51 Гц, 1H, Ph), 7.38-7.46 (м, 3H, Ph), 7.21-7.36 (м, 5H, Ph), 6.99 (т, J=7.62 Гц, 1H, Ph), 6.78 (д, J=7.73 Гц, 1H, Ph), 6.32-6.34 (м, 3H, Ph), 4.40-4.48 (м, 1H), 4.05 (кв, J=7.11 Гц, 1H), 2.56-2.72 (м, 2H), 2.15-2.24 (м, 1H), 1.80-2.03 (м, 3H), 1.17 (т, J=7.13 Гц, 1H).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₂₈H₂₃ClN₄O₂S+H]⁺: 515,1303; найденное 515,1297.

<u>1'-(3-фторфенил)-1-фенил-2-тиоксо-5',6',7',7а'-тетрагидро-1'Н-диспиро[имидазолин-4,2'-</u>

пирролизин-3',3"-индолин]-2",5-дион 145

Из 0,347 г пролина (3 экв., 3,015 ммоль), 0,300 г (Z)-5-(3-фторбензилиден)-3-фенил-2тиооксоимидазолидин-4-она (1 экв, 1,005 ммоль) и 0,444 г изатина (3 экв., 3,015 ммоль), после очистки вещества посредством колоночной хроматографии, получили 0,04 г продукта в виде индивидуального диастереомера. Выход 32%.

¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ, м.д.): 11.63 (с, 1Н, NH-индолинон), 10.58 (с, 1Н, NH-имидазолидин), 7.52 (д, J=7.34 Гц, 1 H, Ph), 7.36-7.46 (м, 1H, Ph), 7.21-7.36 (м, 5 H, Ph), 7.07-7.21 (м, 2H, Ph), 6.99 (t, J=7.53 Гц, 1H, Ph), 6.78 (d, J=7.68 Гц, 1H, Ph), 6.25-6.38 (м, 2H, Ph), 4.64 (d, J=9.73 Гц, 1H), 4.36-4.51 (м, 1H), 2.57-2.75 (м, 2H), 2.13-2.26 (м, 1H), 1.79-2.05 (м, 3H).

¹³C *Я*MP: 181.01, 175.16, 169.15, 163.54, 161.12, 142.23, 137.62, 137.54, 130.77, 130.66, 130.19, 129.12, 128.06, 126.94, 125.51, 125.26, 121.90, 115.29, 109.64, 82.38, 78.37, 67.29, 52.10, 47.15, 30.81, 29.91.

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для $[C_{28}H_{23}FN_4O_2S+H]^+$: 499,15985; найденное 499,1602.

<u>1'-(3,4-диметоксифенил)-1-фенил-2-тиоксо-5',6',7',7a'-тетрагидро-1'Н-диспиро[имидазолин-4,2'-</u> пирролизин-3',3''-индолин]-2'',5-дион **146**

Из 0,305 г пролина (3 экв., 2,646 ммоль), 0,100 г (Z)-5-(3,4-диметоксибензилиден)-3-фенил-2тиооксоимидазолидин-4-она (1 экв, 0,882 ммоль) и 0,389 г изатина (3 экв., 2,646 ммоль) после очистки вещества посредством колоночной хроматографии, получили 0,109 г основного диастереомера. Выход 23%.

¹Н ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц, δ , м.д.): 10.98 (с, 1H, NH-индолинон), 10.31 (с, 1H, NH-имидазолидин), 7.68 (д, J = 7.5 Гц, 1H, Ph), 7.44-7.37 (м, 3H, Ph), 7.05-6.94 (м, 4H, Ph), 6.87-6.81 (м, 3H, Ph), 6.41 (д, J = 7.3 Гц, 1H, Ph), 4.31 (тр, J = 7.9 Hz, 1H), 4.15-4,09 (м, 1H), 3.65 (с, 3H), 3.62 (с, 3H), 3.54-3.49 (м, 1H), 2.36-2.40 (м, 2H), 1.99-2.07 (м, 1H), 1.34-1.42 (м, 3H).

HRMS-ESI: m/z рассчитанное для [C₃₀H₂₈N₄O4S+H]⁺: 541,1904; найденное 541,1902.

Заключение

1. N-1-(арилэтил)замещенных Показана возможность получения изатинов алкилированием N-незамещенных изатинов и по реакции Штолле. На основе 1-(1арилэтил)изатинов реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием 5арилидентиогидантоинов И 1-(арилэтил)замещенных саркозина синтезирована серия диспироиндолинонов; установлена диастереоселективность протекания реакций 1.3диполярного циклоприсоединения с участием 1-(1-арилэтил)изатинов.

2. Установлены закономерности изменения диастереоселективности реакции 1.3диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-арилиден-2-тио-гидантоинам в зависимости от структуры хиральных 1-арилалкильных заместителей при атоме N(3) тиоимидазолонового цикла. Максимальное соотношение диастереомеров, составившее 5:1, удалось получить в реакции с N(3)-[1-(1,2-дифенил)этил]-2-тиогидантоином.

3. Разработана препаративная методика получения энантиомерно чистых диспироиндолинонов реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилида, генерируемого *in situ* из изатина и саркозина, к хиральным N(3)-(1-арилэтил)-замещенным тиогидантоинам с последующим разделением получающихся диастереомеров и удалением вспомогательной хиральной группировки.

4. Впервые предложена методика получения 5-арилиденроданинов с хиральными (*R*)-1фенилэтильным и (*R*)-1-(2,4-диметоксифенил)этильным заместителями при атоме N(1) и 2"тиоксодиспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5"-тиазолидин]-2,4"-дионов на их основе.

5. Впервые показана возможность диастереоселективного получения производных диспироиндолинонов, содержащих структурный фрагмент гексагидро-1Н-пирролизина, реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых из изатина и пролина, к производным 5-арилиден-2-тиогидантоинов.

6. Показана различная цитотоксичность рацемических и энантиомерно чистых диспироимидазолон-пирролидин-индолинонов по отношению к клеточным линиям рака молочной железы MCF7 и эмбриональных почек человека HEK293T.

Список литературы

1. Lane D. Cancer. p53, guardian of the genome. Nature. 1992; 358:15-16.

2. Honda, R., Tanaka, H., Yasuda, H. Oncoprotein MDM2 is a ubiquitin ligase E3 for tumor suppressor p53. *FEBS Lett.* 1997;420:25–27.

3. Ventura A., Kirsch D., McLaughlin M., Tuveson D., Grimm J., Lintault L., Newman J., Reczek E., Weissleder R., Jacks T. Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo. *Nature*. 2007; 445: 661-665

4. Moll U.M., Petrenko O. The MDM2-p53 Interaction. Mol. Can. Res. 2003; 1: 1001-1008.

5. Christophorou M. A., Martin-Zanca D., Soucek L., Lawlor E. R., Brown-Swigart L., Verschuren E. W., Evan G.I.. Temporal dissection of p53 function in vitro and in vivo. *Nature Genet*. 2005; 37:718–726

6. Saha T., Kar R.K., Sa G. Structural and sequential context of p53: a review of experimental and theoretical evidence. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*. 2015; 117:250-263

7. Vassilev L.T., Vu B.T., Graves B. et al. In vivo Activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science*. 2004; 303: 844-848.

8. Yu B., Liu H.M. The Development of New Spirooxindoles Targeting the p53–MDM2 Protein-Protein Interactions for Cancer Therapy. Targeting Protein-Protein Interactions by Small Molecules (Ed. by C.Sheng and G.Georg). *Springer Singapore*. 2018:: 213-237

9. Aguilar A, Sun W, Liu L et al. Design of chemically stable, potent, and efficacious MDM2 inhibitors that exploit the retro-mannich ring-opening-cyclization reaction mechanism in spiro-oxindoles. *J. Med. Chem.* 2014; 57: 10486-98

10. Zhang B., Bernard T. G., Hardcastle I.R. Small-molecule MDM2-p53 inhibitors. *Future Med. Chem.* 2015; 7(5):631-645

11. Edmondson A. S. D., Danishefsky S. J. The Total Synthesis of Spirotryprostatin. Angew. Chem. Int. Ed. 1998; 37: 1190

12Borad . M.A., Bhoi M.N., Prajapati N.P., Patel H.D. Review of synthesis of multispiro heterocyclic compounds from isatin. *Synth. Commun*; 44: 1043-1057

13. Bergman J., Engqvist R., Stalhandsk C., Wallberg H. Studies of the reactions between indole-2, 3-diones (isatins) and 2-aminobenzylamine. *Tetrahedron*. 2003; 59:1033-1048

14. Xia M., Ma R., Recent progress on routes to spirooxindole systems derived from isatin. *J. Heterocycl. Chem.* 2014;51(3):539–554

15. Jossang A., Jossang P., Hadi H.A., Sevenet T., Bodo B. Horsfiline, an oxindole alkaloid from Horsfieldia superba. *J. Org. Chem.* 1991;56 (23): 6527–6530

16. Neville F., Taylor W. I.. The Conversion of Tetrahydro-β-Carboline Alkaloids into Oxindoles. The Structures and Partial Syntheses of Mitraphylline and Rhyncophylline. *J. Am. Chem. Soc.* 1962; 84 (7): 1318-1320

17. Wang H., Ganesan A. A biomimetic total synthesis of (–)-spirotryprostatin B and related studies. *J. Org. Chem.* 2000;65 (15): 4685-4693

18. Galliford C., Scheidt K. A. Pyrrolidinyl-Spirooxindole Natural Products as Inspirations for the Development of Potential Therapeutic Agents. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007; 46: 8748

19. Galliford C., Scheidt K. A. Pyrrolidinyl-Spirooxindole Natural Products as Inspirations for the Development of Potential Therapeutic Agents. Angew. Chem. Int. Ed. 2007;.46: 8748

20. Albertshofer K., Bin Tan, Carlos F. Barbas. Assembly of Spirooxindole Derivatives Containing Four Consecutive Stereocenters via Organocatalytic Michael-Henry Cascade Reactions. *Org. Lett.* 2012;14: 2382-2385

21. Nussbaum F, Danishefsky SJ. A rapid total synthesis of spirotryprostatin B: proof of its relative and absolute stereochemistry. *Angew Chem Int Ed*.2000; 29: 2175–2178

22. Scott D. Edmondson, Samuel J. Danishefsky. The total synthesis of spirotryprostatin A. Angew. Chem. Int. Ed. 1998; 37 (8): 1138-1140

23. Sun W., Zhu G., Wu C., Hong L., Wang R. An Organocatalytic Cascade Strategy for the Enantioselective Construction of Spirocyclopentane Bioxindoles Containing Three Contiguous Stereocenters and Two Spiro Quaternary Centers. *Chem. Eur. J.* 2012; 18 (22): 6737-6741

24. Cravotto G., Giovenzana GB, Pilati T., Sisti M., Palmisano G. Azomethine ylide cycloaddition/reductive heterocyclization approach to oxindole alkaloids: asymmetric synthesis of (–)-horsfiline. *J. Org. Chem.*2001; 66: 8447-8453

25. Ganduly A. K., Seah N., Popov C. H., Wang, Kuang R., Saksena A. K., Pramanik B. N., Chan T. M., McPhail A. K. Solution- and solid-phase synthesis of enantiomerically pure spiro oxindoles. *Tetrahedron Lett.* 2002; 43 (49): 8981-8983

26. Xiao J.-A., Zhang H.-G., Liang S., Ren J.-W., Yang H., Chen X.-Q.. Synthesis of Pyrrolo(spiro- 2.3' -oxindole)-spiro- 4.3" -oxindole via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with 3-Acetonylideneoxindole. *J. Org. Chem.* 2013; 78 (22): 11577-11583

27. Yu B., Yu D.Q., Liu H.M. Spirooxindoles: Promising scaffolds for anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015; 97:673-698

28. Ding, K., Wang G., Deschampc, R., Parrish, D. A., Wang, S. Synthesis of spirooxindoles via asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* 2005; 46: 5949

29. Shu L., Li Z., Gu C., Fishlock D. Synthesis of a Spiroindolinone Pyrrolidinecarboxamide MDM2 Antagonist. *Org. Process Res. Dev.* 2013;17(2): 247–256

30. Sun W., Zhu G., Wu C., Hong L., Wang R. An Organocatalytic Cascade Strategy for the Enantioselective Construction of Spirocyclopentane Bioxindoles Containing Three ContiguousStereocenters and Two Spiro Quaternary Centers. *Chem. Eur. J.* 2012;18(22):6737-6741

31. Feng G.-L., Li Y., Geng L.-J. A facile regioselective 1,3-dipolar cycloaddition reaction for the synthesisof dispiro[indole-3,2-pyrrolidine-3',5"-[1,3]thiazolidine] derivatives. J. Of Chem. Res. 2015; 39:134–137

32. Ivanenkov Y. A., Vasilevski S. V., Beloglazkina E. K., Kukushkin M. E., Machulkin A. E., Veselov M.S., Chufarova N. V., Chernyagina E. S., Vanzcool A. S., Zyk N. V., Skvortsov D. A., Khutornenko A. A., Rusanov A. L., Tonevitsky A. G., Dontsova O. A., Majouga A. G., *Bioorg. Med. Chem. Let.* 2015;25(2):404-409

33. Alper: B., Meyers C., Lerchner A., Siegel D.R., Carreira E. M. Facile, Novel Methodology for the Synthesis of Spiro pyrrolidin-3,3'-oxindoles : Catalyzed Ring Expansion Reactions of Cyclopropanes by Aldimines . *Angew. Chem.* 1999;111:3379 – 3381

34. D'Amato R.J., Loughnan M.S., Flynn E., Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis . *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*. 1994;91: 4082-4085

35. Davankov, V.A. Resolution of racemates by ligand exchanges chromatography . *Adv. Chromatogr.* 1980; 18:139-195

36. Shinbo, T., Yamaguchi, T., Nishimura, K., and Sugiura, M. Chromatographic separation of racemic amino acids by use of chiral crown ether-coated reversed-phase packings . *J. Chromatogr*. 1987;405;145-153

37. Pirkle, W.H., Finn, J.M., Schreiner, J.L., and Hamper, B.C. A widely useful chiral stationary phase for the high-performance liquid chromatography separation of enantiomers. *J. Am. Chem. Soc.*, 1981;103: 3964-3966

38. Oguni, K., Oda, H., and Ichida, A. Development of chiral stationary phases consisting of polysaccharide derivatives . *J. Chromatogr.* 1995;694: 91-100

39. Yashima E. Polysaccharide-based chiral stationary phases for high-performance liquid chromatographic enantioseparation . *J. Chromatogr*, 2001; 906: 105-125

40. Stuk T. L., Assink B. K., Bates R. C., Erdman D. T., Fedij V., Jennings S. M., Lassig J. A., Smith R. J., Smith T. L. An Efficient and Cost-Effective Synthesis of Pagoclone . *Org. Proc. Res. Dev.* 2003;7 (6): 851-855

41. Kanamitsu N., Osaki T., Itsuji Y., Yoshimura M., Tsujimoto H., Soga M.. Novel Water-Soluble Sedative-Hypnotic Agents: Isoindolin-1-one Derivatives . *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2007;55 (12): 1682-1688

42. Sallio R., Lebrun S., Capet F., Agbossou-Niedercorn F., Michon C., Deniau E. Diastereoselective auxiliary- and catalyst-controlled intramolecular aza-Michael reaction for the
elaboration of enantioenriched 3-substituted isoindolinones. Application to the synthesis of a new pazinaclone analogue . *J. Org. Chem.* 2018;14: 593–602

43. Davies S.G., Huckvale R., Lee J.A., Lorkin T.J.A., Roberts P.M., Thomson J.E. Asymmetric syntheses of 3,4-syn- and 3,4-anti-3-substituted-4-aminopiperidin-2-ones: application to the asymmetric synthesis of (+)-(3S,4R)-cisapride . *Tetrahedron*.2012; 68 (15): 3263–3275

44. Enders D., Braig V., Raabe G.. Asymmetric synthesis of 3-aryl-substituted 2,3-dihydro-1Hisoindol-1-ones . *Canadian Journal of Chemistry*. 2001;.79: 1528-1535

45. Deniau E., Enders D., Couture A., Grandclaudon: A new synthetic route to highly enantioenriched 3-substituted-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ones . *Tetrahedron: Asymmetry*. 2003; 14 (15): 2253-2258

46. Spiro-oxindole mdm2 antagonists: US2011/112052. Shaomeng Wang, Shanghai Yu, Wei Sun, Sanjeev Kumar Shangary, Duxin Sun, Peng Zou,Donna McEachern, Yujun Zhao University Of Michigan. 12.11.2009: 5

47. Głowacka I. E., Piotrowska D. G., Wróblewski A. E., Trocha A. Synthesis of the four enantiomers of diethyl 1,2-di(N-Boc-amino) propylphosphonates . *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017;28: 1602-1607

48. Tayama E., Nishio R., Kobayashi Y. Base-promoted diastereoselective α-alkylation of borane N-((S)-1'-phenylethyl)azetidine-2-carboxylic acid ester complexes . *Org. Biomol. Chem.*, 2018; 16: 5833–5845

49. Song F., Salter R., Weaner L. E. A short synthesis of D- 1-14C -serine of high enantiomeric purity . *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015; 58,: 173-176

50. Methods for treating cognitive disorders using 1-aryl-1-hydroxy-2,3-diamino-propyl amines, 1-heteroaryl-1-hydroxy-2,3-diamino-propyl amines and related compounds. WO2008/109286 John E. Donello, Fabien J. Schweighoffer, Lauren M. Luhrs. Abbvie Inc , 6.03.2007: 25-26

51. Choi S.-K., Jin-Soo L., Jung-Ho K., Won Koo L.. Efficient Syntheses of (1R,2R)- and (1S,2S)-2-Amino-1-alkyl(or aryl)-1,3-propanediols by Regioselective Ring Opening of Aziridine-2-methanols. *Journal of Organic Chemistry*. 1997; 62(3): 743 – 745

52. Dewi-Wülfing P.; Blechert S. Enantiospecific Synthesis of (+)-Hyacinthacine A2. *European Journal of Organic Chemistry*, 2006; 8: 1852 - 1856

53. Farooq, S.; Swain,W.E.; Daeppen, Synthesis and configurational assignment of an unusual bicylic amino acid. *Tetrahedron Asymmetry*. 1992; 3: 51

54. Alok S., Hyun-Joon H., Jungchan P., Jun Hee K., Won Koo L. 3, 4-Disubstituted oxazolidin-2-ones as constrained ceramide analogs with anticancer activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2011; 19(21): 6174 - 6181

55. Fumagalli, L, Bolchi, C., Bavo, F., Pallavicini M. Crystallization-based resolution of 1, 4benzodioxane-2-carboxylic acid enantiomers via diastereomeric 1-phenylethylamides. Tetrahedron Letters. 2016; 57(18): 2009 - 2011

56. Remarchuk T., Corey. Stereodivergent synthesis of novel chiral C2-symmetric bistrifluoromethyl-2-oxazolidinones. *Tetrahedron Letters*. 2018; 59(23): 2256 - 2259

57. Głowacka I. E., Trocha A., Wróblewski A. E., Piotrowska D. G. N-(1-Phenylethyl)aziridine-2-carboxylate esters in the synthesis of biologically relevant compounds . *Beilstein J. Org. Chem.* 2019; 15; 1722–1757

58. C. Najera, J. M. Sansano. Proline and pyrrolidine derivatives: new drug cadidates for hepatitis C treatment . *L'Actualité Chimique*. 2013; 370: 28-30

59. Chen X.-H., Wie Q., Luo S.-W., Xiao H., Gong L.-Z.. Organocatalytic Synthesis of Spiro pyrrolidin-3,3'-oxindoles with High Enantiopurity and Structural Diversity . *J. Am. Chem. Soc.* 2009;131 (38): 13819-13825

60. Yang W.-L., Liu Y.-Z., Luo S., Yu X., Fossey J. S., Deng W.-P. The copper-catalyzed asymmetric construction of a dispiropyrrolidine skeleton via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to α-alkylidene succinimides . *Chem. Commun.* 2015;51 (44): 9212-9215

61. Zhang C. B., Dou H., You Y., Wang Z. H., Zhou M. Q., Xu X. Y., Yuan W. C.. Organocatalytic asymmetric 3+2 -cycloaddition of 3-isothiocyanato oxindoles with 1,3,5-trisubstituted-hexahydro-1,3,5-triazines to access spiro-imidazolidinethione-oxindoles . *Tetrahedron*. 2019;75 (40): 130571-130601

62. Chen S., Wang G.-L., Xu S.-W., Tian M. Y., Zhang M., Liu X.-L., Yuan W.-C. Regio- and stereoselective 3 + 2 cycloaddition reaction: access to isoxazole-dispirobisoxindoles featuring three contiguous stereocenters . *Org. Biomol. Chem.* 2019; 17 (27): 6551-6556

63. Antonchick A., Gerding-Reimers C., Catarinella M., Schürmann M., Preut H., Ziegler S., Rauh D., Waldmann H.. Highly enantioselective synthesis and cellular evaluation of spirooxindoles inspired by natural products . *Nature Chem.* 2010; 2: 735-740

64. Adrio J., Carretero J. C.. Stereochemical diversity in pyrrolidine synthesis by catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides . *Chem. Commun.* 2019;55: 11979-11991

65. Awata A., Arai T. Catalytic Asymmetric exo'-Selective 3+2 Cycloaddition for Constructing Stereochemically Diversified Spiro pyrrolidin-3,3'-oxindoles. *Chem. Eur. J.* 2012; 18 (27): 8278-8282

66. Du T., Li Z., Zheng C., Fang G., Yu L., Liu J., Zhao G.. Highly enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of imino esters with benzofuranone derivatives catalyzed by thiourea-quaternary ammonium salt . *Tetrahedron*. 2018; 74 (52): 7485-7494

67. Chithiraikumar C., Ponmuthu K. V., Harikrishnan M., Malini N., Sepperumal M., Siva A. Efficient base-free asymmetric one-pot synthesis of spiro indoline-3,3'-pyrrolizin -2-one derivatives catalyzed by chiral organocatalyst . *Research on Chemical Intermediates*. 2021; 47: 895-909

68. Cho S, Kim SH, Shin D. Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 164: 517-545

69. Babaeva G., Shikhaliev N. G., Gasanov V. S., Kurbanov K. B., Allakhverdiev M. A. Synthesis of Some Oxa- and Thiazolidine-1,3- Diones and Their Oxiranyl and Thiiranyl Derivatives. *Russ. J. Org. Chem.* 2011; 47: 960–963.

70. Baccolini G., Boga C., Delpivo C., Micheletti G. Facile Synthesis of Hydantoins and Thiohydantoins in Aqueous Solution. *Tetrahedron Lett.* 2011; 52: 1713–1717.

71. Castagna D., Duffy E. L., Semaan D., Young L. C., Pritchard J. M., Macdonald S. J. F., Budd D. C., Jamieson C., Watson A. J. B. Identification of a novel class of autotaxininhibitors through cross-screening. *Med. Chem. Commun.*,2015; 6: 1149

72. Khodari A.I., Nielsen J.. Synthesis of 3-substituted 5-arylidene-1-methyl-2-thiohydantoins under microwave irradiation. *Heterocycles*. 2002; 57(6): 1017- 1032

73. Bourahla K., Paquin L., Lozach O., Meijer L., Carreaux F., Bazureau J. P. A Practical Approach to New (5Z) 2-Alkylthio-5-arylmethylene1-methyl-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-one Derivatives. *Molecules*. 2011; 16: 7377-7390;

74. R. Chatterjee, a. H. Cook, Ian Heilbron, A. L. Levy. 267. Studies in the azole series. Part VII. A new route to α -amino- β -mercapto-acids. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1948: 1337-1339.

75. Kiec-Kononowicz K., Karolak-Wojciechowska J., Handzlik J. Glycine derivatives of imidazolones as potential ligands of glycine binding site of NMDA receptors. *Acta poloniae pharmaceutica*, 1998; 55(5):381 - 388

76. Carboni M., Gomis J.M., Loreau O., Taran F. Synthesis of thiohydantoins by phosphinecatalyzed reaction of thioureas with arylpropiolates. *Synthesis*, 2008; 3: 417 - 424

77. Burgy G., Tahtouh T., Durieu E., Foll-Josselin B., Limanton E., Meijer, L., Carreaux F., Bazureau J. Chemical synthesis and biological validation of immobilized protein kinase inhibitory Leucettines. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013; 62: 728 - 737

78. Кукушкин М.Е. Синтез спиропроизводных индолинонов и имидазолонов реакциями 1,3- диполярного циклоприсоединения. Диссертация на соискание ученой степени кандидата наук. Москва: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. 2019

79. Tan S. F., Ang K., Fong Y. F. (Z)-and (E)-5-Arylmethylenehydantoins: spectroscopic properties and configuration assignment. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1986; 12: 1941-1944.

80. Khodair A. I., Bertrand. A new approach to the synthesis of substituted 4-imidazolidinones as potential antiviral and antitumor agents. *Tetrahedron*. 1998; 54: 4859.

81. Strube E. N-(p-acetylaminophenyl)rhodanine. Organic Syntheses Coll. 1959; 39:1

82. Alizadeh A., Rostamnia S., Zohreh N., Hosseinpour N. A simple and effective approach to the synthesis of rhodanine derivatives via three-component reactions in water. . *Tetrahedron Letters*. 2009; 50: 1533–1535

83. Singh S., Ahmad S., Chauchan S. 1-Butyl-3-methyl Imidazolium Acetate Catalyzed Synthesis of N-substituted-5-arylidene-rhodanines. *J. Heterocyclic Chem.* 2014; 51(1): 129-139

84. Andleeb H., Tehseen Y., Jawad Ali Shah S., Khan I., Iqbal J., Hameed S. Identification of novel pyrazole–rhodanine hybrid scaffolds as potent inhibitors of aldose reductase: design, synthesis, biological evaluation and molecular docking analysis. *RSC Adv.* 2016; 6: 77688

85. Mandal S., et al. Novel rhodanines with anticancer activity: design, synthesis and CoMSIA study. *RSC Adv.* 2016; 6: 58641

86. Dzurilla M., Demjanova E. Synthesis of thiohydantoin and rhodanine derivatives from 4substituted cinnamoyl isothiocyanates. . *Chem. zvesti*. 1974; 28(5):693-696

87. Cutshall N., O'Day C., Prezhdo M.. Rhodanine derivatives as inhibitors of JSP-1. . Bioorg.&Med. Chem. Lett. 2005;15: 3374-3379

88. Li W., Zhai X., Zhong Z., Li G., Pu Y., Gong: Design, Synthesis and Evaluation of Novel Rhodanine containing Sorafenib Analogs as Potential Antitumor Agents. . *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2011;11: 349–357

89. Song Y., Connor D. et al. Synthesis, Structure-Activity Relationships, and in Vivo Evaluations of Substituted Di-tert-butylphenols as a Novel Class of Potent, Selective, and Orally Active Cyclooxygenase-2 Inhibitors. 1. Thiazolone and Oxazolone Series. *J. Med. Chem.* 1999; 42: 1151-1160

90. Russell A., Westwood I., Crawford M., Robinson J., Kawamura A., Redfield C., Laurieri N., Lowe E., Davies S., Sim E. Selective small molecule inhibitors of the potential breast cancer marker, human arylamine N-acetyltransferase 1, and its murine homologue, mouse arylamine N-acetyltransferase 2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009; 17: 905–918

91. Awad W., Gadallah A. Action of Grignard Reagents on Heterocyclic Compounds. 1V. Action of Grignard Reagents on Some Substituted Rhodanines. *J. Org. Chem.* 1961; 26: 691

92. Bourahla K., Derdour A., Rahmouni M., Carreaux F., Bazureau J: A practical access to novel 2-amino-5-arylidene-1,3-thiazol-4(5H)-ones via sulfur/nitrogen displacement under solvent-free microwave irradiation. . Tetrahedron Letters. 2007; 48: 5785–5789

93. Villemin D., Aloum A.B. Potassium fluoride on alumina: condesation of 3-methyl-2thiono-4-thiazolidinone with aldehydes. Synthesis of α -thioacrylic acids and phosphonothionothiazolidinones. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 1993; 79(1-4):33-41

94. Rudorf W.-D., Schwarz R. Intramolecular Michael and Anti-Michael Additions of thiolate to conjugated acetylemic ketones. . *Tetrahedron Lett*. 1987; 28(37):4267-4270

95. Rudorf W.D., Schwarz R., A new approach to 5-arylidenethiazolidin-4-ones. . *Heterocycles.* 1986; 24(12): 3459-3465

96. Stollé R. et al. Über N-substituierte Oxindole und Isatine *Journal für Praktische Chemie*. 1930; 128(1): 1-43.

97. Da Silva J. F. M., Garden S. J., Pinto A. C. The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999 *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2001; 12: 273-324.

98. Kapadia G. J. et al. The melosatins—a novel class of alkaloids from Melochia tomentosa .*Tetrahedron*. 1980; 36(17): 2441-2447.

99. Hajra S. et al. Brønsted Acid Promoted Regioselective C-3 Arylation and Heteroarylation of Spiro-epoxyoxindoles for the Construction of All Carbon Quaternary Centres: A *Detailed Study .European Journal of Organic Chemistry*. 2019; 2019(5): 969-987.

100. Hajra S. et al. Brønsted Acid Promoted Regioselective C-3 Arylation and Heteroarylation of Spiro-epoxyoxindoles for the Construction of All Carbon Quaternary Centres: A Detailed Study *.European Journal of Organic Chemistry.* – 2019;2019(5):969-987.

101. Sandmeyer T. Über isonitrosoacetanilide und deren Kondensation zu Isatinen .*Helvetica Chimica Acta*. – 1919;2(1):234-242.

102. Satish G. и др. Iodine-Mediated C-H Functionalization of sp, sp2, and sp3 Carbon: A Unified Multisubstrate Domino Approach for Isatin Synthesis . *J. Org. Chem.* 2015;.80(10): 5167–5175

103. Katritzky A. R. et al. Novel dyestuffs containing dicyanomethylidene groups . *Journal of heterocyclic chemistry*. 1989;26(6):1541-1545.

104. Muchowski J. M., Nelson: H. The reaction of carboalkyxyclopropyltriphenylphosphonium salts with imide anions: a three-step synthesis of±isoretronecanol .*Tetrahedron Letters*. 1980;21(48):4585-4588.

105. Buev E. M., Moshkin V. S., Sosnovskikh V. Y. Reactivity of spiroanthraceneoxazolidines with cyclopropanes: An approach to the oxindole alkaloid scaffold . *Tetrahedron Letters*. 2018;59(37):3409-3412.

106. Kurkin A;., Bernovskaya A.A., Yurovskaya M.A. Synthesis of N-alkylanthranilamides with a chiral substituent at the nitrogen atom . *Tetrahedron Asymmetry*. 2010;21(17): 2100–2107

107. Howerton C.R. et al. A palladium-catalyzed synthesis of isatins (1H-Indole-2,3-diones) from 1-(2-haloethynyl)-2-nitrobenzenes . *Tetrahedron*, 2009;.65(36): 7357–7363

108. Rajeshkumar V., Chandrasekar S., Sekar G. An efficient route to synthesize isatins by metal-free, iodine-catalyzed sequential C(sp3)-H oxidation and intramolecular C-N bond formation of 2'-aminoacetophenones . *Org. Biomol. Chem. Royal Society of Chemistry*, 2014;12(42): 8512–8518.

109. Белоглазкина А.А. Новые низкомолекулярные ингибиторы белок-белкового взаимодействия p53-MDM2 на основе диспироиндолинонов. Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. Москва: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. 2018.

110. Barashkin A. A., Polyakov V. S., Shikut N. L., Putilova A. D., Gorovoy A. R., Degtiarev A. D., Tafeenko V. A., Tarasevich B. N., Zyk N. V., Beloglazkina E. K.. Diastereoselective cycloaddition of isatin azomethine ylides to 5-arylidene-2-thiohydantoins bearing 3-positioned chiral substituent *Mendeleev Communications*. 2022; 32(2): 221–223

111. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. (Пер. с нем. Аванесян К., Король., Цеймах И., Черноиванова В.: под ред. Ю. Алексеева). М.: Мир. 2009. 704 С.

112. Clinton F. Lane. Sodium Cyanborohydride – A highly selective reducing agent for organic functional groups. *Synthesis.* 1975; 1975(3): 135-146

113. Kozma D., Novak Cs., Tomor K., Pokol Gy., Fogassy E.. Mechanism of Optical Resolutions via Diastereoisomeric Salt Formation. Part 7 Role of the solvents in the optical resolution of α -phenylethylamine by 2R,3R-tartaric acid. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2000; 61: 45-50.

114. Tang M.-L., Huo Z., Zhang C., Sun X. A Concise Approach to N-Substituted Rhodanines through a Base-Assisted One-Pot Coupling and Cyclization Process. *Molecules*. 2020; 25:1138

115. Теренин В. Практикум по органической химии (под ред. Зефирова Н.). М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2010. 568 С.

116. Rodehorst R., Koch T. Photochemical reactivity of keto imino ethers. VI. Type I rearrangement and [2+2] photocycloaddition to the carbon-nitrogen double bond of 2-oxazolin-4-ones. *JACS*. 1975; 97(25):7298-7304

117. Kamila S., Biehl E. Microwave-assisted synthesis of novel bis(2-thioxothiazolidin-4-one) derivatives as potential GSK-3 inhibitors. *Tetrah. Lett.* 2012; 53(31): 3998-4003

118. Hardej D., Ashby C. R., Khadtare N. S., Kulkarni S. S., Singh S., Talele T. T. The synthesis of phenylalanine-derived C5-substituted rhodanines and their activity against selected methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) strains. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010; 45(12); 5827–5832.

119. Ryabukhin S.V., Plaskon A.S., Volochnyuk, D.M., Pipko, S.E., Shivanyuk A.N., Tolmachev A.D. Combinatorial Knoevenagel reactions. *J. Comb. Chem.* 2007; 9: 1073–1078.

120. Wan H., Williams R., Doherty P., Williams D. F. A study of the reproducibility of the MTT test. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 1994;5:154-159.

121. Riaz S. K., Khan J. S., Shah S. T. A., Wang F., Ye L., Jiang W. G., Malik M. F. A. Involvement of hedgehog pathway in early onset, aggressive molecular subtypes and metastatic potential of breast cancer. *Cell Commun Signal*. 2018;16 (3):1-12

122. Schwarz H., Zhang Y., Zhan C., Malm M., Field R., Turner R., Sellick C., Varley P., Rockberg J., Chotteau V. Small-scale bioreactor supports high density HEK293 cell perfusion culture for the production of recombinant Erythropoietin. *Journal of Biotechnology*. 2020; 309:44-52