

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Шибанов Дмитрий Евгеньевич

**[4+2]-Циклоприсоединение к 5-метиленимидазолонам в синтезе
спироциклических производных**

1.4.3 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель
доктор химических наук, доцент Белоглазкина Е.К.

Москва – 2023

Оглавление

Оглавление	2
1. Введение	4
Список сокращений.....	8
2. Обзор литературы.....	9
Неактивированные циклоалкены с экзоциклической двойной связью.....	10
Производные 2-метилендигидрофурана и 2-метилендигидропирана.....	13
Производные протоанемонина.....	17
Циклические производные ацеталей кетена	22
Циклические производные 2-метиленкетонсв	26
Циклические 2-метилен-1,3-дикетонсв	31
Циклические донорно-акцепторные алкены.....	34
Изатинилиденсв	38
α,β -Непредельные иминиевые ионы.....	40
3. Обсуждение результатов	49
3.1. Синтез исходных диенофилов.....	50
3.2. Взаимодействие имидазолонов 5-29 с диенами	58
3.2.1. Реакции имидазолонов 5-16, 19, 22-29 с циклопентадиеном	58
3.2.2. Реакции метиленимидазолонов 5, 12, 13, 15, 16 и 18-20 с 1,3-циклогексадиеном	63
3.2.3. Реакции 5-метиленимидазолонов 5-7 и 11-21 с 2,3-диметилбутадиеном.....	65
3.2.4. Реакции 5-метиленимидазолонов 5, 12, 14-16, 18 и 19 с изопреном	66
3.2.5. Реакции 5-метиленимидазолонов 5, 6, 12 и 25 с пятичленными гетероциклами (производными фурана и тиафена).....	68
3.2.6. Алкилирование и ацилирование продуктов [4+2]-циклоприсоединения 64a, 71a, 79a, 80a, 80b, 91	71
3.2.7. Атропоизомерия орто-замещённых 3-арилимидазолонов	73
3.3. Взаимодействие спироциклических имидазолонов с различными 1,3-диполями	74
3.3.1. Реакции имидазолонов с нитрилоксидами и нитрилиминами	75
3.3.2. Реакции спироимидазолонов с азидами	90
3.3.3. Реакции спироимидазолона 64a с азометилиминами, азометилилидами и нитрилилидами	94
3.4. Взаимодействие спироциклических имидазолонов с пероксопроизводными	95
3.5. Взаимодействие спироциклических гидантоинов с электрофильными агентами	97
3.5.1. Бромирование N(1)-незамещённых спирогидантоинов 64a и 79a	97
3.5.2. Реакции N(1)-замещённых спирогидантоинов 66, 68a, 70, 89 и 90 с электрофильными реагентами	101
3.6. Биологическое тестирование синтезированных соединений.....	106
3.6.1. Исследование цитотоксичности.....	106

3.6.2. Исследование антибактериальной активности.....	108
4. Экспериментальная часть	110
4.1. Общие сведения	110
4.2. Синтез исходных диенофилов	110
4.3. Другие модификации 5-метиленгидантоинов	119
4.4. Взаимодействие имидазолонов с диенами	120
4.5. Алкилирование и ацилирование продуктов реакции Дильса-Альдера	145
4.6. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов и нитрилиминов 148	
4.7. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов	167
4.8. Взаимодействие спироимидазолонов с пероксопроизводными.....	170
4.9. Взаимодействие спирогидантоинов с электрофильными агентами	172
5. Выводы	177
Список литературы.....	178

1. Введение

Актуальность темы. Создание методов синтеза низкомолекулярных органических соединений с потенциальной биологической активностью является важной задачей современной органической химии. Малые молекулы в значительно меньшей мере подвергаются деградации и метаболизму в условиях организма по сравнению с их высокомолекулярными аналогами, а варьирование исходных реагентов даёт возможность конструировать молекулы с широким кругом заместителей и функциональных групп.

Одним из эффективных и атом-экономичных методов синтеза низкомолекулярных соединений, проявляющих различные типы биологической активности, является реакция Дильса-Альдера с диенофилами, содержащими экзоциклическую двойную связь. Получаемые таким путём спироаддукты обладают ограниченной конформационной подвижностью, что позволяет зафиксировать функциональные группы спироцикла в положениях, необходимых для взаимодействия с целевыми субстратами. Кроме того, аддукты реакции [4+2]-циклоприсоединения могут быть легко подвергнуты дальнейшим модификациям по образующейся кратной C=C связи, что расширяет круг получаемых спиросочленённых продуктов. Полученные в результате такого взаимодействия спироциклические соединения содержат несколько карбо- и гетероциклических фармакофорных фрагментов и имеют жёсткую структуру, что важно для прочного связывания с биологическим мишенями.

Степень разработанности темы. В настоящее время производные гидантоина и тиогидантоина, содержащие в своей структуре два спиросочленённых пятичленных гетероцикла, известны как соединения с высокой цитотоксичностью, предположительным механизмом которой является ингибирование белок-белкового взаимодействия p53-MDM2. Однако общие методы синтеза имидазолонов, спиросочленённых с 6-членными циклами, на момент начала данной диссертационной работы в литературе описаны не были, и биологическая активность данных соединений ранее не изучалась.

Целью работы является разработка синтетических подходов к новым классам спироциклических производных гидантоина и тиогидантоина с использованием реакции Дильса-Альдера и последующих модификаций синтезируемых молекул, а также исследование цитотоксичности полученных соединений.

Задачами исследования были: 1) разработка и оптимизация подходов к получению новых структурных классов спиропроизводных имидазолонов посредством реакций [4+2]-циклоприсоединения 5-метилиденимидазолонов с циклическими диенами, а также производными 1,3-бутадиена; 2) исследование реакций [3+2]-циклоприсоединения нитрилоксидов, нитрилиминов, азидов, азометилиминов,

азометилилидов и нитрилилидов к спиропроизводным гидантоина и тиогидантоина, полученными в результате [4+2]-циклоприсоединения; 3) изучение возможности синтеза спиропроизводных имидазолонов с оксирановым или азиридиновым фрагментом из соответствующих непредельных спиропроизводных; 4) изучение возможности введения функциональных групп в структуру непредельных спироимидазолонов реакциями с электрофильными агентами; 5) исследование цитотоксичности полученных спироциклических гидантоинов и тиогидантоинов *in vitro* на различных клеточных культурах.

Предметом исследования являлись методы синтеза спироимидазолонов реакциями [4+2]-циклоприсоединения, исследование *эндо-/экзо*-селективности реакции Дильса-Альдера, а также изучение направления дальнейших модификаций полученных спиропроизводных реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения, эпексидирования и электрофильного присоединения.

Научная новизна работы: 1) впервые был разработан общий подход к синтезу 2-халькоген-имидазолонов, содержащих в своей структуре спиросочленённые с имидазолоновым фрагментом 6-членные алициклы; 2) разработан синтетический подход к получению конформационно жестких тетрациклических производных гидантоинов и тиогидантоинов, содержащих изоксазолиновые, пиразолиновые, триазолиновые, оксирановые и азиридиновые фрагменты; 3) впервые предложен удобный, простой в воспроизведении метод генерации 1,3-диполей путём диффузионного смешивания хлороксимов и хлоргидразонов с парами триэтиламина, позволяющий добиться высокого выхода продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения за счёт подавления димеризации диполей; 4) разработан двухстадийный подход к получению полициклических гидантоинов последовательными реакциями Дильса-Альдера и электрофильного присоединения; 5) изучена цитотоксичность полученных спироциклических производных.

Теоретическая и практическая значимость работы: 1) разработаны препаративные методики реакции Дильса-Альдера метилиден- и галогенметилиденимидазолонов с простыми диенами (циклопентадиен, 1,3-циклогексадиен, 2,3-диметилбутадиен, изопрен); 2) показана возможность модификации структур получаемых в результате [4+2]-циклоприсоединения спиросочленённых гидантоинов и тиогидантоинов реакциями с нитрилоксидами, нитрилиминами, азидами и пероксикислотами; 3) разработан новый метод проведения реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения в условиях диффузионного смешивания реагентов, который позволяет подавить нежелательные процессы димеризации высокорекреационных 1,3-диполей; 4) разработаны новые подходы десульфуривания

производных тиогидантоинов; 5) предложен метод синтеза полициклических гидантоинов реакциями конформационно ограниченных N(1)-замещённых имидазолонов с электрофильными агентами (Br₂, I₂, PhSCl, PhSeBr).

Методология диссертационного исследования. Целевые соединения были получены с использованием реакций аза-Виттига, Дильса-Альдера, 1,3-диполярного циклоприсоединения, конденсации, алкилирования, ацилирования, эпоксицирования и электрофильного присоединения. Очистка полученных соединений проводилась методами колоночной хроматографии, перегонки, перекристаллизации, экстракции. Структура, состав и чистота полученных соединений определялась методами ЯМР, в том числе с использованием двумерных корреляционных методик, масс-спектрометрии высокого разрешения, тонкослойной хроматографии (ТСХ), жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХМС), рентгеноструктурного анализа (РСА).

Положения, выносимые на защиту:

1) Реакция Дильса-Альдера может быть использована для стереоселективного синтеза спиропроизводных имидазолонов из 5-метилен-замещённых 2-халькогенимидазолонов.

2) Новые классы каркасных спиропроизводных гидантоинов, содержащих четыре карбо- и гетероциклических фрагмента, можно синтезировать взаимодействием продуктов [4+2]-циклоприсоединения 5-метиленимидазолонов с нитрилоксидами, нитрилиминами, азидами и пероксокислотами.

3) Полициклические спиросоединения, содержащие комбинацию гидантоинового и оксазинанового фрагмента, получают при взаимодействии продуктов реакции Дильса-Альдера 5-метиленимидазолонов с электрофильными агентами.

4) Метод диффузионного смешивания хлороксимов и хлоргидразонов с парами триэтиламина является эффективным способом проведения реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилоксидами и нитрилиминами, позволяющим добиться высокого выхода продуктов за счёт подавления димеризации диполей.

5) Наиболее активные из полученных полициклических спирогидантоинов и спиротиогидантоинов демонстрируют цитотоксичность в диапазоне 4-15 мкМ в исследованиях *in vitro*.

Личный вклад автора состоял в сборе и анализе литературных данных по тематике исследования. Автор принимал участие в составлении плана исследований. Автором осуществлён синтез целевых соединений, анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка материалов исследования к публикации в научных изданиях.

Подготовка к публикации полученных результатов проводилась совместно с соавторами, причём вклад соискателя был основополагающим.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ: 4 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3 - органическая химия, 4 тезиса докладов на международных и российских конференциях.

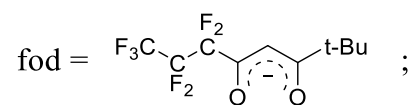
Апробация результатов. Основные результаты диссертационной работы были представлены на международных и российских конференциях: международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020», Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021», «VI Северо-Кавказская конференция по органической химии» (2022 г.), «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (WSOC-2022).

Структура и объем работы. Работа состоит из шести разделов: введения, обзора литературы на тему «Циклические метилиденовые соединения в реакциях Дильса-Альдера», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 193 листах машинописного текста, содержит 118 схем, 17 рисунков, 39 таблиц. Список цитируемой литературы включает 201 наименований.

Список сокращений

Cbz = COOCH₂Ph;

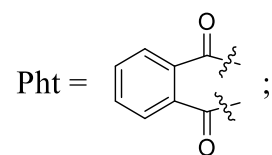
Cod = 1,5-циклооктадиен;



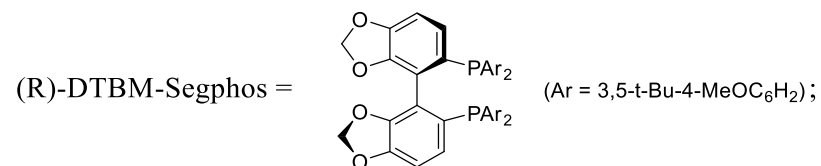
MEM = CH₂OCH₂CH₂OCH₃;

NaBArF = Na[B(3,5-(CF₃)₂C₆H₃)₄];

NaHMDS = NaN(SiMe₃)₂;



PMB = 4-MeOC₆H₄CH₂;



TBS = t-BuSiMe₂;

Teoc = COOCH₂CH₂SiMe₃;

TMS = SiMe₃;

ФВТ = флэш-вакуумный термолиз

2. Обзор литературы

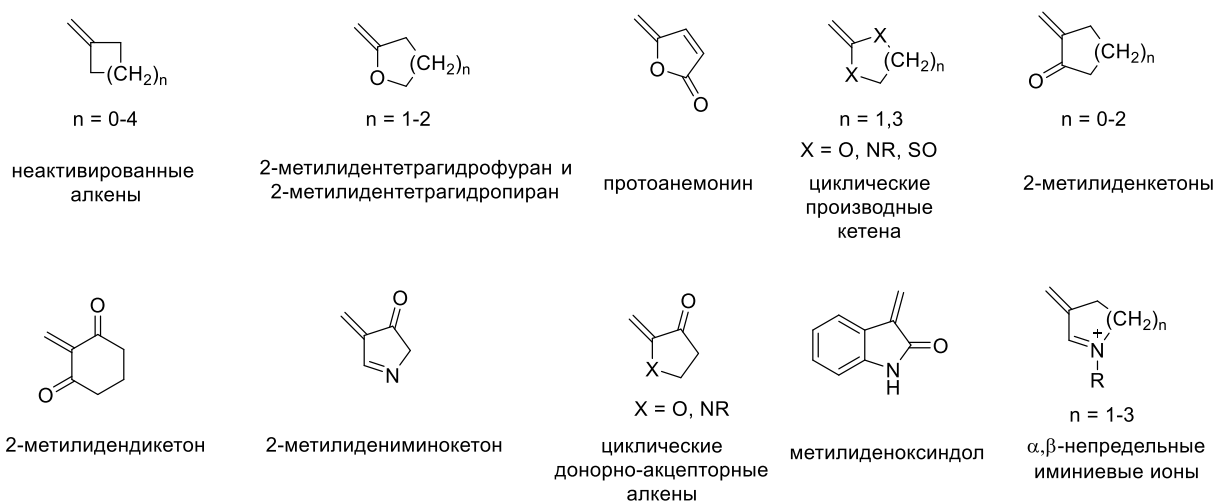
ЦИКЛИЧЕСКИЕ МЕТИЛИДЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В РЕАКЦИЯХ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА

Настоящий литературный обзор посвящён использованию соединений с экзоциклической связью $=CH_2$ в качестве диенофилов в реакциях [4+2]-циклоприсоединения.

В современной органической химии реакция Дильса-Альдера получила широкое распространение как метод синтеза шестичленных циклических структур. Достоинствами данной реакции является атом-экономичность, а также возможность контроля селективности протекающего процесса циклоприсоединения.

Использование в реакциях Дильса-Альдера диенофилов с экзоциклической двойной связью позволяет вводить в молекулу спиросочленённые фрагменты, что ограничивает конформационную подвижность синтезируемых соединений и может приводить к росту биологической активности за счет правильно подобранной ориентации заместителей в пространстве. В настоящем обзоре рассмотрены реакции Дильса-Альдера диенофилов с различными по электронным свойствам функциональными группами, представленных на Схеме 1. Важно отметить, что заместители при двойной $C=C$ связи диенофила влияют не только на его реакционную способность, но и на стерео- и региоселективность взаимодействия с диенами.

Схема 1.



Во многих случаях экзоциклические метилиденовые производные являются высокорекреционными частицами, способными быстро разлагаться в растворе или при хранении, поэтому реакции с ними изучены хуже по сравнению с более стабильными три- и тетразамещёнными по двойной связи аналогами. Вместе с этим, более высокая активность метилиденовых субстратов в реакциях [4+2]-циклоприсоединения делает их

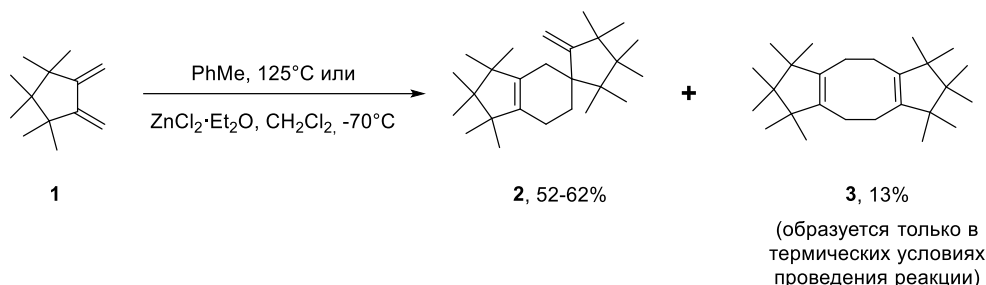
перспективными объектами исследования и, кроме того, расширяет круг синтезируемых циклических структур.

Неактивированные циклоалкены с экзоциклической двойной связью

Изучение нефункционализированных 1,1-дизамещённых алкенов в реакциях Дильса-Альдера демонстрирует, что эти субстраты являются малоактивными при взаимодействии с неактивированными диенами. Из-за близких химических свойств C=C связей диена и диенофила проведение реакций в жёстких условиях может быть осложнено протеканием ряда побочных процессов, например, димеризации диенов [1–3].

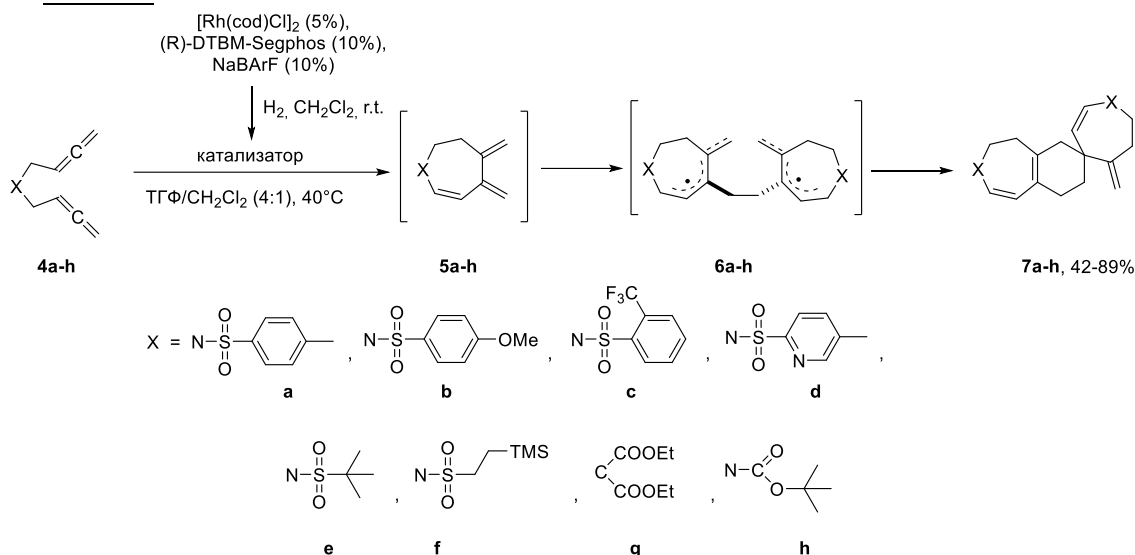
Если в роли диена и диенофила выступает один и тот же субстрат, то целевые димеры могут быть выделены с хорошими выходами (Схема 2). Исследование кинетики термической димеризации циклического диена **1** указывает на бирадикальный механизм реакции [4]. Помимо основного продукта **2** в ходе реакции также образуется минорный продукт формального [4+4]-циклоприсоединения **3**. Использование в данной реакции $ZnCl_2 \cdot Et_2O$ позволяет получить аддукт **2** в более мягких условиях с выходом 62%. В этом случае предполагается, что реакция протекает через присоединение протонированной формы соединения **1** ко второй молекуле диена с последующей циклизацией [4].

Схема 2.



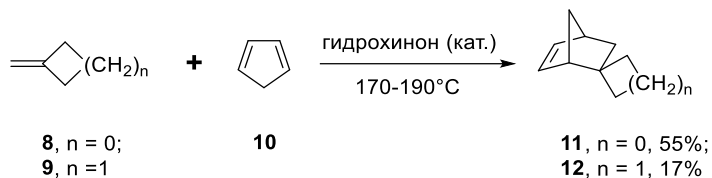
В работе [5] продукт димеризации **7a** был получен при попытке синтезировать семичленный диен **5a** из бис-аллена **4a** под действием катализатора на основе родия (I). Дальнейшие исследования показали, что аналогичные спиробициклические аддукты **7b-h** образуются в тех же условиях с хорошими выходами (Схема 3) [6]. Использование 1.5 эквивалентов TEMPO в качестве ловушки радикалов снижает выход целевого продукта **7a** с 89 до 44%, а регистрация методом ЭСИ-МС аддуктов **6a** с TEMPO указывает на бирадикальный механизм димеризации **5** [6]. Стоит отметить, что аналоги диена **5** с тетразамещёнными двойными связями являются более стабильными и могут быть выделены и охарактеризованы в условиях циклоизомеризации бис-алленов [7,8].

Схема 3.



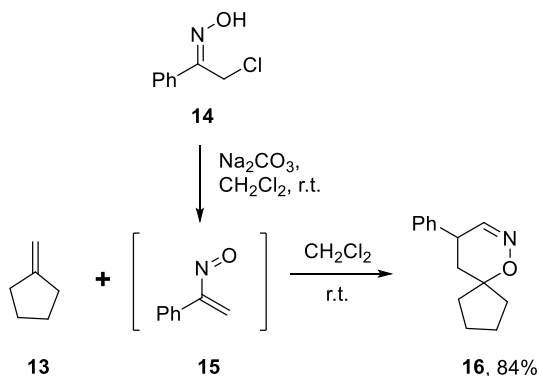
Различие химических свойств C=C связей нефункционализированного алкена и диена позволяет проводить реакции циклоприсоединения по двойным связям более избирательно. Например, в ходе взаимодействия диенофилов **8**, **9** с напряжёнными циклами и высокореакционного циклопентадиена при сильном нагревании целевые спиронорборнены **11** и **12** образуются с выходами 55 и 17%, соответственно (Схема 4) [9,10]. Низкий выход соединения **12** связан с трудностью отчистки продукта, в ходе которой теряется около половины спиронорборнена **12** [10].

Схема 4.



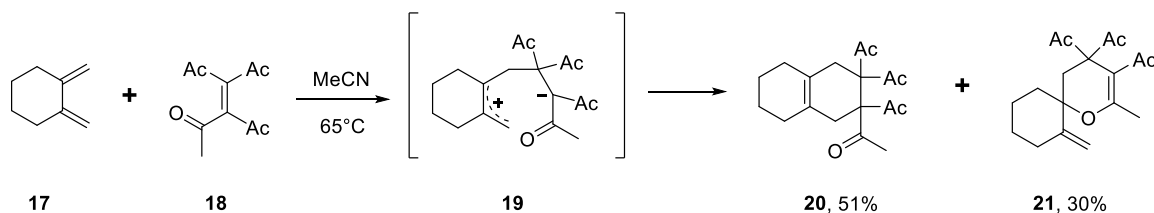
В случае электроноакцепторных гетеродиенов реакции с простыми алкенами протекают в более мягких условиях. В работе [11] было показано, что взаимодействие метилиденциклопентана **13** с 0.4 эквивалентами нестабильного диена **15** при комнатной температуре приводит к региоселективному образованию спирооксима **16** с высоким выходом (Схема 5) [11].

Схема 5.



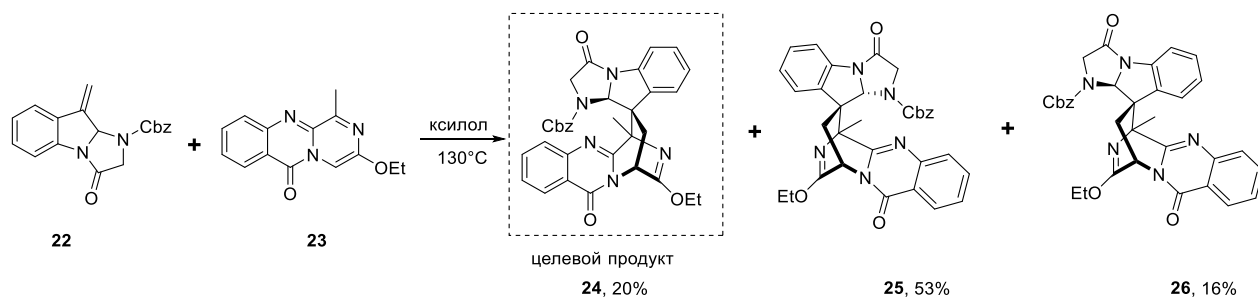
Примеры конкурирующих реакций Дильса-Альдера с участием экзоциклических метилиденовых производных продемонстрированы в работе [12]. Исходные субстраты **17**, **18** могут выступать как в роли диена, так и в роли диенофила, поэтому в результате их взаимодействия образуются два типа аддуктов (Схема 6). Промежуточное образование цвиттер-иона **19** подтверждается тем, что в случае продолжительного нагрева спиросоединения **21** в ацетонитриле образуется продукт **20** без примесей исходных соединений **17** и **18**.

Схема 6.



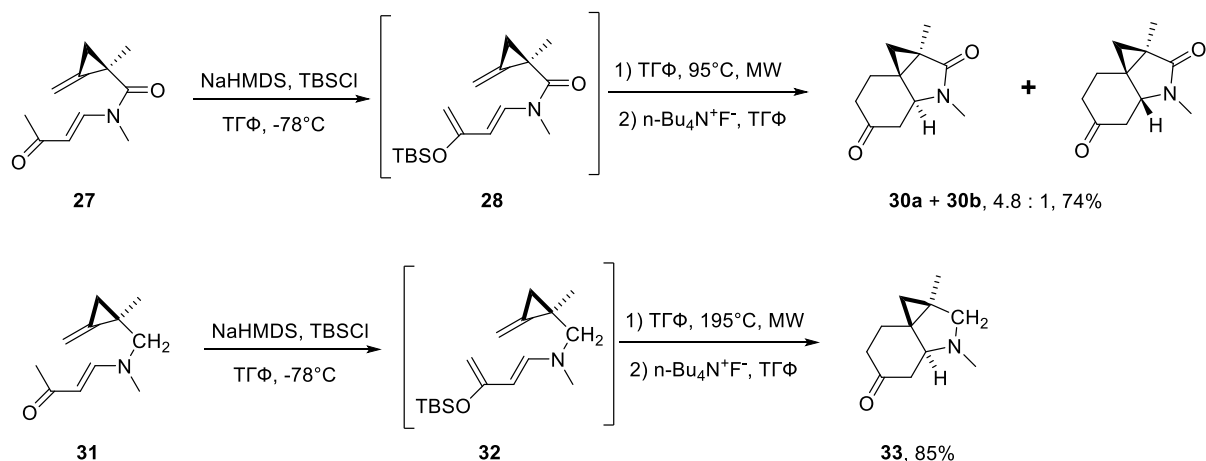
Применение реакций циклоприсоединения к неактивированным алкенам в синтезе природных соединений представлено на Схемат 7 и 8. На Схеме 7 показан синтез производного (-)-спирохинолина **24** из 9-метилиденимидазоиндолона **22** и гетеродиена **23**. Помимо целевого продукта **24** в ходе реакции образуются значительные количества изомерных аддуктов **25** и **26**. Введение хиральных заместителей во второе положение имидазольного цикла диенофила **22** не приводит к существенному увеличению селективности реакции [13].

Схема 7.



В работах [14,15] в ходе получения алкалоида циклоклавина была использована термическая циклизация метилиденциклопропанов **28**, **32** (Схема 8). Из-за конформационных ограничений подхода диена к диенофилу внутри одной молекулы данная реакция протекает с хорошей стереоселективностью. Интересно отметить, что в случае конформационно более подвижного триена **32** спиробициклический аддукт **33** образуется с выходом 85% без примесей другого диастереомера [15].

Схема 8.

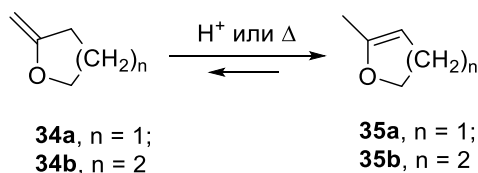


Таким образом, несмотря на относительную инертность экзоциклических двойных C=CH₂ связей неактивированных алкенов, эти субстраты находят применение в синтезе продуктов циклоприсоединения.

Производные 2-метилендотетрагидрофурана и 2-метилендотетрагидропирана

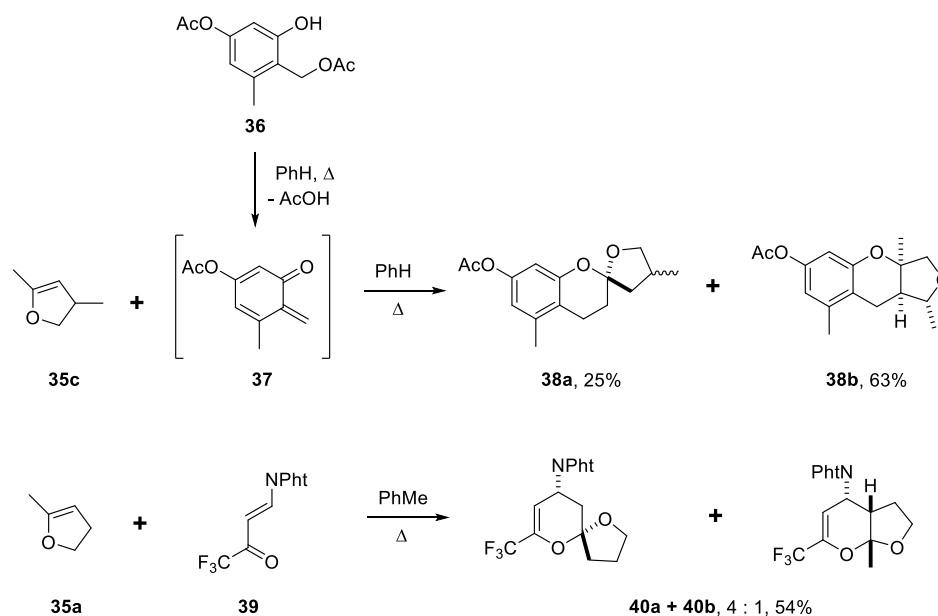
Основное ограничение работы с 2-метилендотетрагидрофураном **34a** и 2-метилендотетрагидропираном **34b** заключается в относительно лёгкой изомеризации этих соединений в энергетически более выгодные энэфиры **35** с эндоциклической двойной связью (Схема 9).

Схема 9.



В общем случае более стабильные изомеры **35** с эндоциклической двойной связью практически не взаимодействуют с диенами, а содержание равновесной формы энэфира **34** в реакционной смеси недостаточно для протекания [4+2]-циклоприсоединения. Если удастся подобрать условия, в которых энэфиры **35** вступают в реакцию Дильса-Альдера, то обратимость изомеризации приводит к тому, что в ходе реакции образуются аддукты присоединения диенов к обеим формам энэфиров [16,17]. Сравнение двух реакций на Схеме 10 демонстрирует, что соотношение двух продуктов циклоприсоединения сильно зависит от структуры исходного диена. В случае высокорекреационного орто-хинонметида преобладает продукт присоединения к более стабильному изомеру **35c** [16], а в случае диена **39** преимущественно образуется аддукт присоединения к менее стабильному, но более реакционноспособному энэфиру **34a** [17].

Схема 10.



В условиях, при которых изомеризация гетероциклов **34** протекает медленно, 2-метилендигидрофураны и 2-метилендигидропираны могут реагировать с электроноакцепторными диенами. Данный подход является один из основных способов синтеза спирокеталей [18,19]. В ряде работ [20–22] было показано, что спирокетали **42** самопроизвольно образуются при смешении энэфиров **34** и соответствующих производных акролеина (Схема 11, Таблица 1). Во избежание побочных процессов изомеризации **34**, которая может протекать в присутствии следовых количеств кислот, в реакцию смесь добавляют безводный K_2CO_3 [23–25]. Взаимодействие энэфиров **34** с гетеродиенами лучше всего протекает в отсутствие растворителя [25,26], что указывает на значительное влияние концентрационного эффекта.

Схема 11.

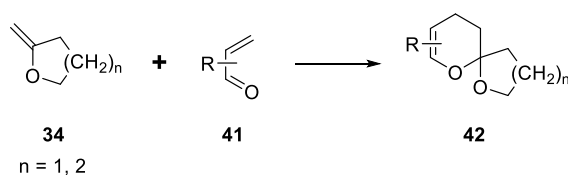
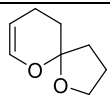
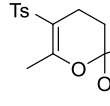
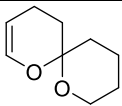
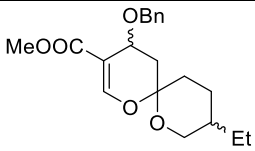
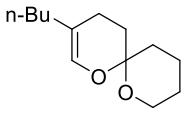
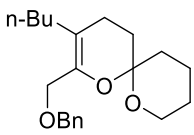
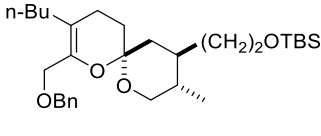


Таблица 1. Взаимодействие энэфиров **34** с производными акролеина.

продукт	условия	выход, %	ссылка
 42a	без растворителя, r.t.	82	[20]
 42b	без растворителя, r.t.	77	[21]

 42c	без растворителя, r.t.	72	[20]
 42d	PhMe, 0→20°C	77	[22]
 42e	без растворителя, K ₂ CO ₃ (1 экв.), 100°C	64	[23]
 42f	PhMe, K ₂ CO ₃ (0.25 экв.), 110°C	14	[25]
	PhMe, K ₂ CO ₃ (0.50 экв.), 110°C	38	
 42g	PhMe, K ₂ CO ₃ (1 экв.), 110°C	11	[25]
	без растворителя, K ₂ CO ₃ (1 экв.), 110°C	26	[24,25]

В случае малоактивных субстратов в гетеро-реакции Дильса-Альдера с 2-метилендигидрофуранами и 2-метилендигидропиранами может быть использован катализ кислотами Льюиса. Например, в работе [26] использование ZnCl₂ в количестве 0.1-0.2 экв. позволило получить целевые спирокетали **45** с хорошими выходами (Схема 12, Таблица 2).

Схема 12.

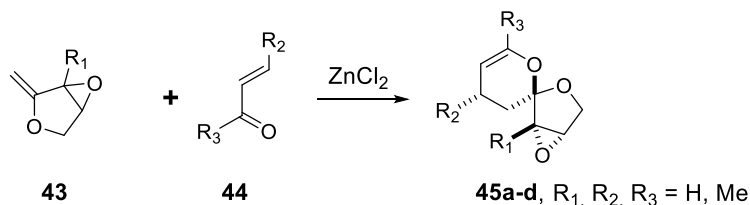


Таблица 2. Взаимодействие энэфиров **43** с производными акролеина.

R ₁	R ₂	R ₃	условия реакции	выход 45 , %
Me	H	H	PhH, r.t.	84
	Me	H	ТГФ, r.t.	50
	H	Me	ТГФ, r.t.	63
H	H	H	PhH, r.t.	55

Следует подчеркнуть, что в условиях данной реакции изомеризация исходных энэфиров **43** невозможна ($R_1 = \text{Me}$, Таблица 2) или затруднена ($R_1 = \text{H}$, Таблица 2) из-за присутствия в молекуле конформационно жёсткого эпоксидного фрагмента. Кроме того, эпоксидный фрагмент оказывает стерическое влияние на подход гетеродиена к двойной связи диенофила, поэтому присоединение диена идёт стереоселективно со стороны заместителя R_1 с образованием продуктов **45**.

Использование $\text{Eu}(\text{fod})_3$ в качестве кислоты Льюиса позволяет проводить гетеро-реакцию Дильса-Альдера в мягких условиях с энэфирами, для которых изомеризация протекает относительно легко [25,27,28]. В случае 2-метилендигидропирана целевой продукт **48a** был получен в гексане при 0°C с выходом 86%, но реакция с диенофилом **46** протекала хуже с побочным образованием продукта еновой реакции **49b** (Схема 13, Таблица 3).

Схема 13.

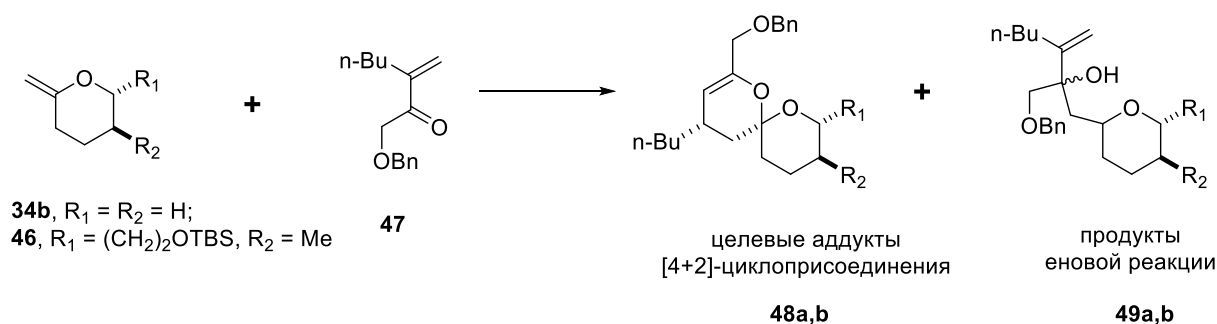


Таблица 3. Взаимодействие 2-метилендигидропиранов с метиленденкетонем **47** в различных условиях.

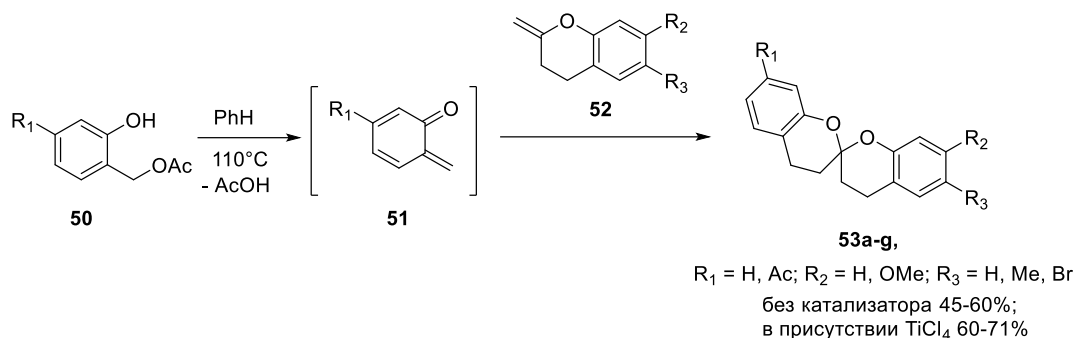
R_1	R_2	условия	общий выход, %	48 : 49
H	H	$\text{Eu}(\text{fod})_3$ (0.05 экв.), PhMe, 0°C	32	только 48a
		$\text{Eu}(\text{fod})_3$ (0.05 экв.), гексан, 0°C	86	только 48a
$(\text{CH}_2)_2\text{OTBS}$	Me	$\text{Eu}(\text{fod})_3$ (0.15 экв.), MeCN, 0°C	35	1 : 1.3
		$\text{Eu}(\text{fod})_3$ (0.15 экв.), без растворителя, 0°C	59	2 : 1

Помимо ZnCl_2 и $\text{Eu}(\text{fod})_3$ в гетеро-реакции Дильса-Альдера могут быть использованы комплексы меди (II) с хиральным бисоксазолиновым лигандом, что позволяет получать спироциклические соединения с хорошей энантиоселективностью [29].

Спирокетали с кондерсированными бензольными ядрами могут быть синтезированы по реакции энэфиров с орто-хинонметидами, которые генерируются *in situ*. В работе [30] данная реакция была изучена на примере различных 2-метилендихроманов. Было показано, что в отсутствие катализатора взаимодействие с

орто-хинонметидами протекает при нагреве до 110°C с хорошими выходами. Выходы удаётся повысить, если в качестве катализатора использовать TiCl₄ (Схема 14).

Схема 14.



В работе [31] данный подход был реализован в синтезе структуры семейства рубромицинов.

Производные протоанемонина

Исследования производных протоанемонина (Рис. 1) в реакциях Дильса-Альдера демонстрируют, что диен может присоединяться к нему как по экзоциклической связи C(5)=C, так и по эндоциклической связи C(3)=C(4) [32,33]. В общем случае направление реакции зависит от стерической доступности двойных связей (Схема 15, Таблица 4). Как было показано в работах [32,34–37], протоанемонин **54a** реагирует с простыми диенами селективно по связи C(5)=CH₂. Если в структуре диенофила содержатся экзоциклические связи C(5)=CHAlk, C(5)=CHAr_{yl}, то направление реакции зависит от стерической загруженности связи C(3)=C(4). В случае 3- и 4-замещённых гетероциклов в ходе реакции образуются аддукты **I**, а в случае незамещённых аналогов реакция может протекать по эндоциклической связи C(3)H=C(4)H с образованием аддуктов **II**.

Схема 15.

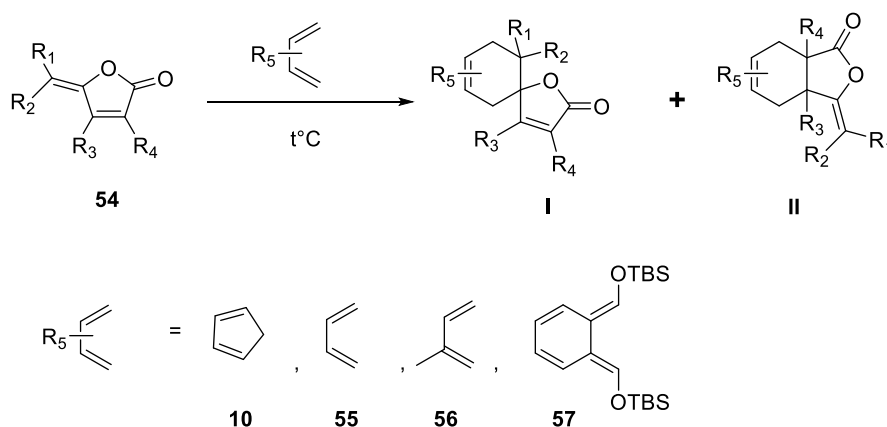
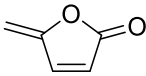
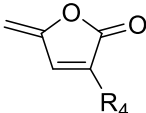
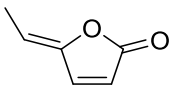
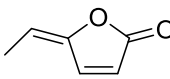
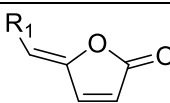
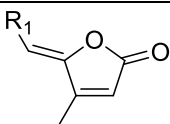
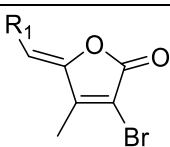


Таблица 4. Взаимодействие производных протоанемонина **54** с диенами **10**, **55-57**.

диенофил	результат	ссылка
	образуется I , в случае высокоактивного диена 57 также образуется минорный продукт II	[32,33,35–37]
 R ₄ = Br, OMe, OAc	образуется только I	[32,36]
	реакция протекает с низкими выходами, преимущественно образуется I	[32]
	реакция протекает с низкими выходами с образованием только I	[32]
 R ₁ = алкил-, арил-, СНО	в случае диена 57 образуется только II	[33]
 R ₁ = алкил-	реакция не идёт	[33]
 R ₁ = алкил-, арил-	в случае диена 57 образуется только I	[33]

В работе [37] показано, что карбоциклические диены (циклопентадиен, циклогексадиен) реагируют с протоанемонином по экзоциклической двойной С=Ссвязи с преимущественным образованием стереоизомеров **58** и **60**, в которых сложноэфирная группа находится в эндо-положении относительно (СН₂)_n мостика (Схема 16, Таблица 5). При повышении температуры реакция протекает менее селективно с приблизительно теми же суммарными выходами целевых продуктов. Неожиданный рост селективности в реакции с циклогексадиеном при 160°С объясняется побочно протекающим циклоприсоединением второго эквивалента диена к эндоциклической связи гетероцикла, что делает некорректным анализ селективности образования **60** и **61** в этих условиях.

Схема 16.

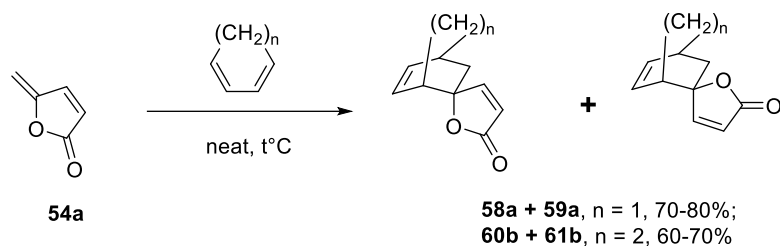
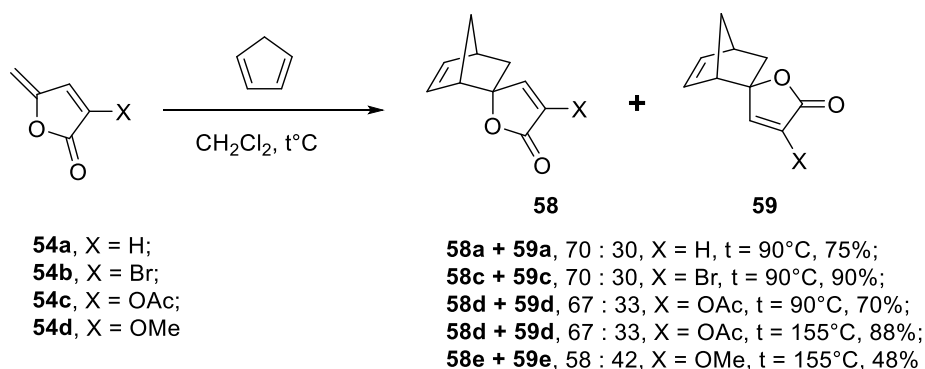


Таблица 5. Взаимодействие протоанемонина с циклопентадиеном и циклогексадиеном.

диен	t°C	58a : 59a	диен	t°C	58b : 59b
	60	2.60: 1		60	1.49: 1
	85	2.55: 1		85	1.48: 1
	100	2.46: 1		100	1.47: 1
	135	2.26: 1		135	1.46: 1
	160	2.22: 1		160	0.19: 1

Предпочтительное образование стереоизомера **58** также характерно для 3-замещённых производных протоанемонина [32,36]. Гетероциклы **54b,c**, которые содержат группы Br и OAc, реагируют с циклопентадиеном в тех же условиях с практически такой же селективностью, как и протоанемонин **54a**. Напротив, метоксипроизводное **54d** взаимодействует с диеном менее избирательно при более высокой температуре (Схема 17).

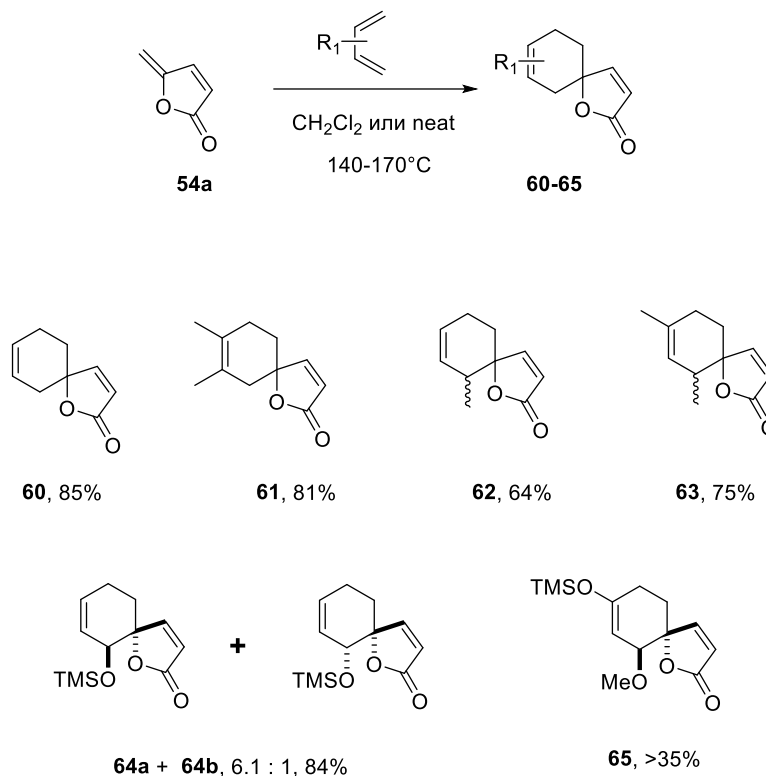
Схема 17.



Нециклические 1,3-бутадиены также могут взаимодействовать с протоанемонином [34,35]. В случае электронодонорных диенов реакции протекают при температурах 140-170°C с хорошими выходами, для несимметричных диенов наблюдается высокая региоселективность реакции с предпочтительным образованием орто- и пара-аддуктов (Схема 18). Следует отметить, что целевые продукты [4+2]-циклоприсоединения не могут

быть получены в случае использования диенов с электроноакцепторными группами (Ac, COOEt) [34].

Схема 18.



Региоселективность реакции Дильса-Альдера с протоанемонином была подробно изучена на примере изопрена (Схема 19, Таблица 6) [35]. Показано, что соотношение пара- и мета-аддуктов **66** и **67** уменьшается с 26:1 до 6:1 при нагреве до 155°C. Стоит отметить, что варьирование количеств AlCl_3 в качестве катализатора практически не влияет на селективность образования региоизомеров.

Схема 19.

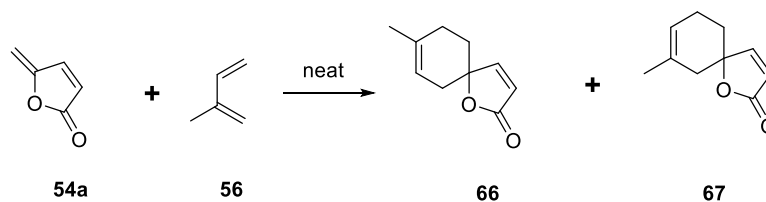


Таблица 6. Взаимодействие протоанемонина **54a** с изопреном в различных условиях.

температура, °С	время, ч.	AlCl_3 , экв.	выход, %	66 : 67
25	21	0.33	38	26.0 : 1
25	21	1	38	24.6 : 1
25	140	0.33	39	24.0 : 1
63	120	-	24	20.7 : 1

95	48	-	52	12.2 : 1
108	3	-	69	9.8 : 1
118	1	-	64	8.9 : 1
130	0.75	-	68	8.2 : 1
140	0.4	-	58	7.5 : 1
155	4	-	77	5.6 : 1

Механизм реакции [4+2]-циклоприсоединения с протоанемонином был рассмотрен в работах [36,38–40]. Как и в случае взаимодействия ряда других электронодонорных диенов с электроноакцепторными диенофилами [41], предполагается, что реакция Дильса-Альдера с гетероциклом **54** протекает через промежуточное образование бирадикального интермедиата **I** (Схема 20, Таблица 7). Данный механизм позволяет объяснить образование некоторого количества аддуктов [2+2]-циклоприсоединения **II** в условиях реакции с 1,3-бутадиеном [36,40], причём выходы побочных продуктов **II** существенно зависят от времени выдерживания реакционной смеси.

Схема 20.

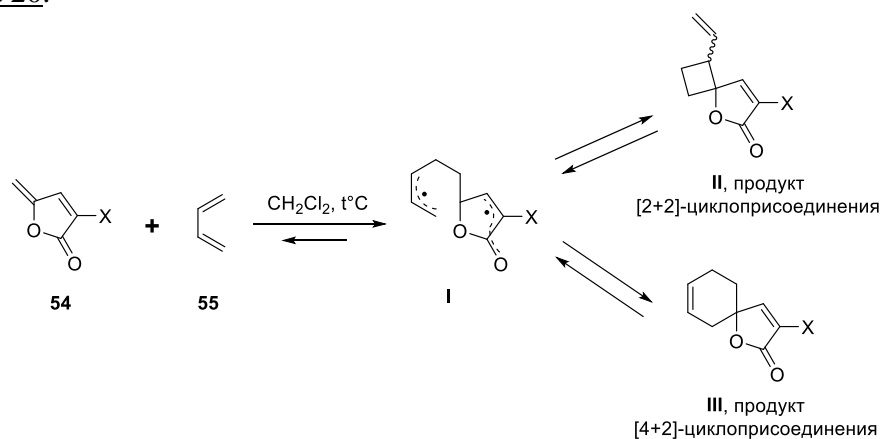
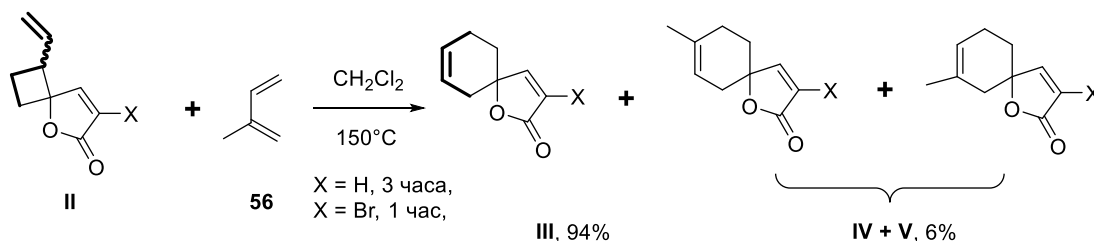


Таблица 7. Взаимодействие производных протоанемонина **54** с изопреном.

X	условия реакции	Общий выход, %	II : III
H	150°C, 45 минут	77	2 : 3
	150°C, 90 минут	80	2 : 1
	150°C, 135 минут	90	15 : 1
Br	150°C, 10 минут	44	2 : 1
	150°C, 20 минут	69	5 : 1
	150°C, 40 минут	84	15 : 1
OMe	155°C, 4 часа	54	1 : 1
	155°C, 8 часа	65	2 : 1
	155°C, 20 часа	85	8 : 1

Предположение об асинхронном присоединении бутадиена подтверждается тем, что при нагревании соединений **II** в избытке изопрена происходит перегруппировка с образованием продуктов **III** [36]. Если бы перегруппировка протекала через промежуточное образование диенофила **54**, то в реакционной смеси преобладали бы аддукты с изопреном **IV** и **V** (Схема 21).

Схема 21.

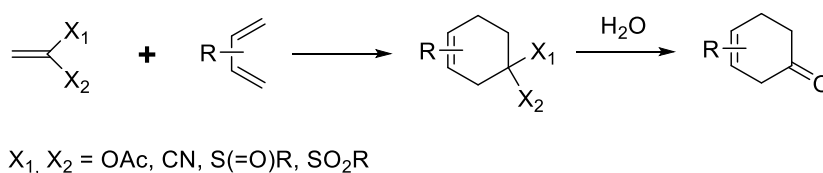


В настоящее время реакции Дильса-Альдера с производными протоанемонина активно применяются в синтезе для получения сложных функционализированных молекул с хиральными заместителями [42–45].

Циклические производные ацеталей кетена

Использование в реакциях Дильса-Альдера 1,1-дизамещённых алкенов с легко уходящими группами и последующий гидролиз позволяет получать формальные аддукты [4+2]-циклоприсоединения диенов к кетену $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ по связи углерод-углерод (Схема 22) [46–48].

Схема 22.



Наличие групп OR , SR , NR_2 при двойной связи 1,1-дизамещённого алкена увеличивает его электронодонорные свойства, что затрудняет взаимодействие с производными бутадиена. Реакции с такими производными, как правило, протекают в условиях сильного и продолжительного нагревания с умеренными выходами [49].

Напротив, алкены с электроноакцепторными группами S(=O)R , SO_2R реагируют с бутадиенами в мягких условиях [50,51]. Данный подход нашёл применение в синтезе хиральных кетонов [52]. В Таблице 8 продемонстрированы примеры взаимодействия 1,3-диоксида 2-метилен-1,3-дитиана **68** с циклопентадиеном, 1-метокси-1,3-бутадиеном, фураном и производными 1,3-циклогексадиена. В большинстве случаев взаимодействие сульфоксидного производного **68** с диенами не требует катализа и протекает с высокой диастереоселективностью. Стереоселективность реакции удаётся повысить, если в

качестве катализатора использовать кислоты Льюиса $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, SnCl_4 или Et_2AlCl , однако в этих условиях при взаимодействии с электронодонорными циклогексадиенами могут побочно образовываться продукты присоединения по Михаэлю [52]. В случае менее реакционного 2Н-пиран-2-она взаимодействие с диенофилом **68** протекает в более жёстких условиях с умеренными выходами.

Схема 23.

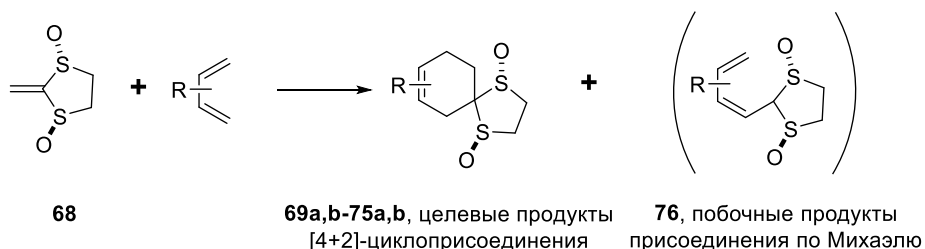
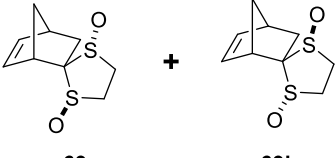
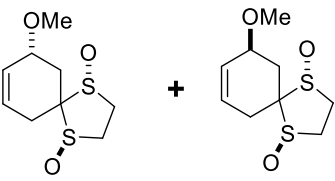
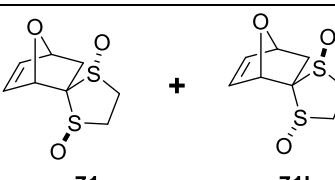
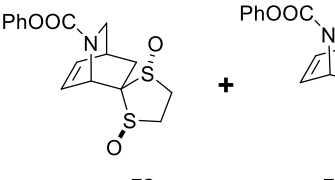
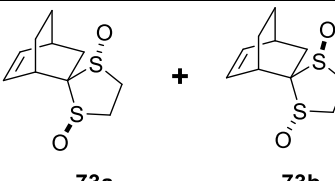
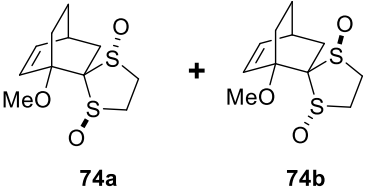
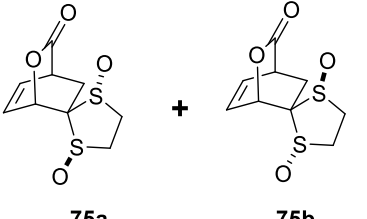


Таблица 8. Взаимодействие 1,3-диоксида 2-метилен-1,3-дитиана **68** с различными диенами.

продукты	условия	общий выход, %	a : b
 69a + 69b	CH_2Cl_2 , r.t.	96	90 : 10
	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, EtCN, -78°C	74	>97 : 3
 70a + 70b	EtCN, r.t.	83	>97 : 3
 71a + 71b	EtCN, r.t.	64	76 : 24
	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, EtCN, -78°C	53	85 : 15
	SnCl_4 , EtCN, -78°C	65	>97 : 3
 72a + 72b	CH_2Cl_2 , 40°C	60	73 : 27
	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -78°C	96 (41 : 59)*	68 : 32
 73a + 73b	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -35°C	60	90 : 10
	Et_2AlCl , гексан, -78°C	62	74 : 26

 74a 74b	EtCN, 97°C	77	59 : 41
	BF ₃ ·Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , -78°C	21	80 : 20
	Et ₂ AlCl, гексан-CH ₂ Cl ₂ , -78°C	95 (55 : 45)*	>97 : 3
 75a 75b	PhMe, 111°C	33	94 : 6

* - указаны соотношения продуктов реакции Дильса-Альдера и побочных продуктов реакции Михаэля.

По сравнению с метилиденовыми производными сульфоксидов и сульфонов, их тризамещённые аналоги реагируют с диенами в более жёстких условиях и часто требуют использования катализатора [53].

Реакция Дильса-Альдера с электронодонорными производными кетена, как и в случае 2-метилидентетрагидрофуранов и 2-метилидентетрагидропиранов (см. раздел Производные 2-метилидентетрагидрофурана и 2-метилидентетрагидропирана), в основном изучена на примерах акцепторных гетеродиенов. В работах [54,55] было показано, что производные кетена **77** с хорошими выходами реагируют с различными акролеинами при непродолжительном нагревании под действием микроволнового излучения (Схема 24, Таблица 9).

Схема 24.

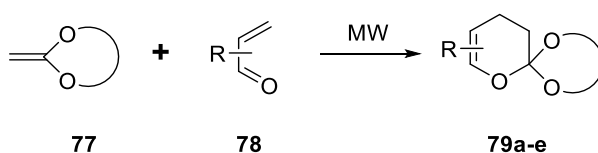
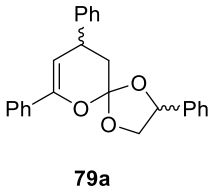
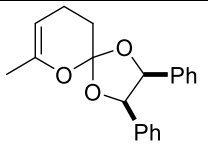
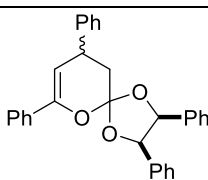
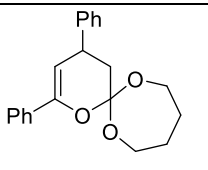


Таблица 9. Взаимодействие ацеталей кетена **77** с метилиденкетонами.

продукт	условия реакции	выход, %	ссылка
 79a	без растворителя, MW, 450 W, 120°C	49	[54]
 79b	без растворителя, MW, 780 W, 110°C	73	[55]

 <p>79c</p>	без растворителя, MW, 780 W, 100°C	79	[55]
 <p>79d</p>	без растворителя, MW, 780 W, 155°C,	91	
 <p>79e</p>	без растворителя, MW, 780 W, 120°C	92	

На основе циклических производных кетена, полученных из хиральных диолов, в работе [56] был разработан подход к синтезу энантиомерных 2-метилхроман-4-онов. Введение объёмных заместителей в структуру диенофила позволило контролировать диастереоселективность протекающей реакции Дильса-Альдера. Как показано в Таблице 10, увеличение селективности реакции напрямую зависит от стерических свойств групп R в исходном ацетале. Наибольшая диастереоселективность достигается в случае 2-бромфенильного и 2,6-диметилфенильного заместителей.

Схема 25.

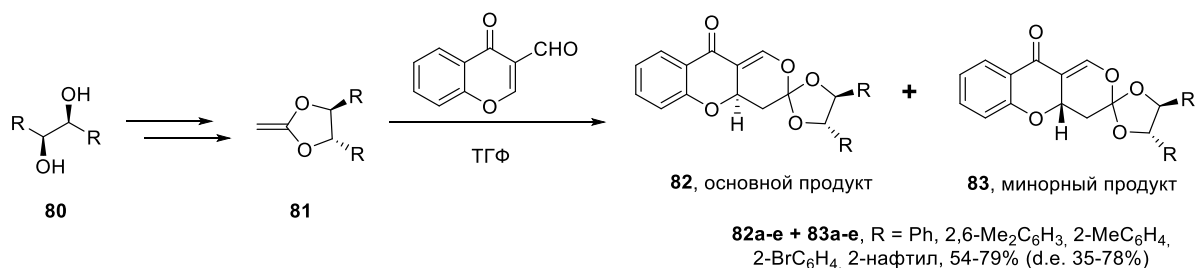
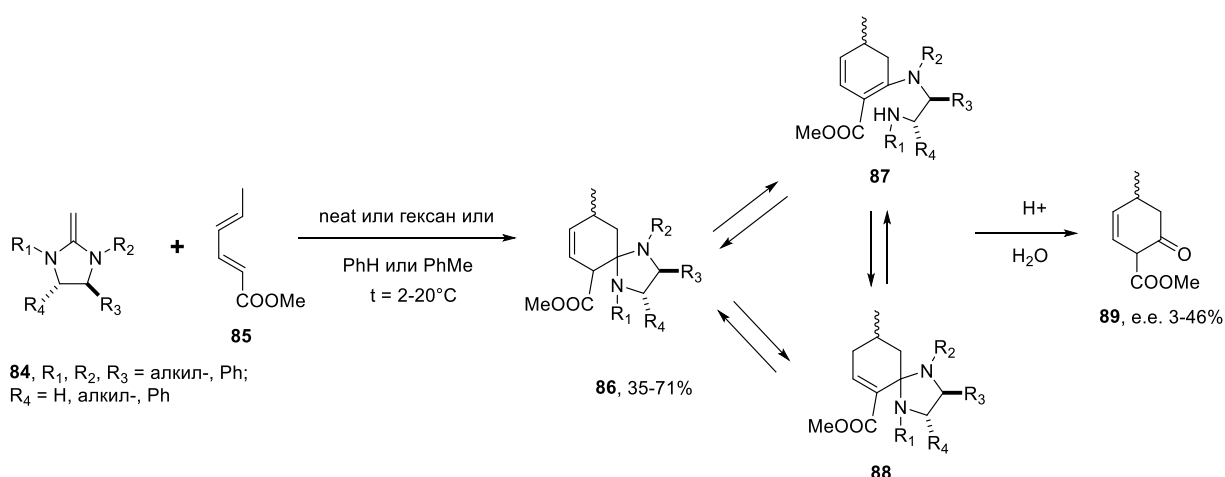


Таблица 10. Синтез 2-метилхроман-4-онов **82** и **83** из ацеталей кетена реакцией Дильса-Альдера.

R	температура реакции	выход 82 + 83 , %	d.e., %
Ph	-78→20°C	61	40
2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	-28°C	54	78
2-MeC ₆ H ₄	-28°C	70	69
2-BrC ₆ H ₄	-28°C	79	78
2-нафтил	0°C	58	35

Для энантиоселективного синтеза соединения **89** вместо хиральных ацеталей кетена можно использовать хиральные аминали. Авторами работы [57] была показана возможность синтеза кетона **89** из оптически чистых 2-метилендимидазолидинов по реакции Дильса-Альдера с последующим гидролизом продуктов (Схема 26). Если исходный диенофил не содержал арильный или разветвлённый алкильный заместитель у атома азота гетероцикла (R_1 , R_2 , Схема 26), то реакция [4+2]-циклоприсоединения протекала с хорошими выходами с образованием спироаминалей **86**, которые при стоянии медленно перегруппировывались в таутомеры **87** и **88**. Низкий энантиомерный избыток кетона **89**, полученного после обработки **86** водным раствором кислоты, указывает на низкую диастереоселективность циклоприсоединения диенов к 2-метилендимидазолидинам.

Схема 26.



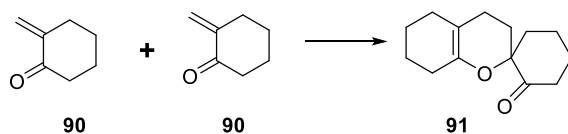
В целом, для получения функционализированных кетонов можно использовать как циклические, так и нециклические синтетические эквиваленты кетена. Однако циклические производные с хиральными заместителями могут вступать в реакции циклоприсоединения с высокой диастереоселективностью, что открывает возможности для синтеза энантиомерно чистых кетонов.

Циклические производные 2-метиленкетенов

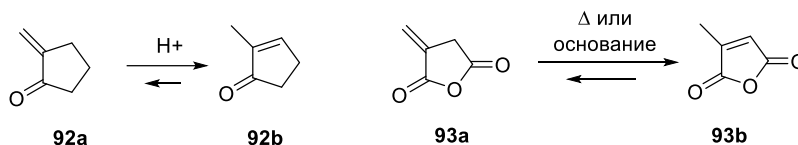
Исследование 2-метиленкетенов в реакции Дильса-Альдера осложнено тем, что эти соединения склонны к димеризации [58] и изомеризации [59,60] в достаточно мягких условиях (Схема 27). Например, производные 2-метиленциклогексанона почти полностью димеризуются при комнатной температуре в течение суток, поэтому их целесообразно получать непосредственно перед началом реакции [61]. По сравнению с производными кетона **90** 2-метиленлактоны и 2-метиленлактамы значительно более устойчивы, и для их изомеризации необходимы более жёсткие условия [62].

Схема 27.

димеризация 2-метиленкетонов:



изомеризация 2-метиленкетонов и 2-метиленлактонов:



В ряде работ было показано, что 2-метиленкетоны способны взаимодействовать с цикlopentadiеном в отсутствие катализа с преимущественным образованием экзо-продуктов **95** (Схема 28, Таблица 11). Использование коммерчески доступных кислот Льюиса ($ZnCl_2$, $AlCl_3$, $TiCl_4$, $Eu(fod)_3$) в качестве катализаторов не приводит к существенному увеличению селективности присоединения цикlopentadiена к диенофилу [63]. Энантиоселективность реакции значительно возрастает, если кислота Льюиса содержит хиральные лиганды [61,64,65].

Схема 28.

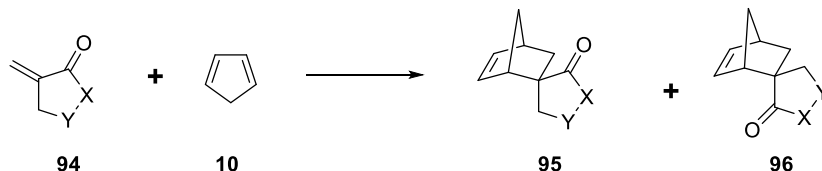


Таблица 11. Взаимодействие 2-метиленкетонов **94** с цикlopentadiеном.

X	Y	условия реакции	выход	95 : 96	ссылка
CH ₂	CH ₂	без растворителя, 125°C	47	91 : 9	[66]
O	CH ₂	PhMe, Δ	97	88 : 12	[63]
		TiCl ₄ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , -30°C	40	90 : 10	
NH	CH ₂	PhMe, Δ	85	93 : 7	[67]
		AlCl ₃ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ , -10°C	70	92 : 8	
O	CO	PhH, r.t.	высокий	100 : 0	[68,69]

Наличие объёмных заместителей около двойной C=C связи 2-метиленлактонов налагает ограничения на подход диенов к субстрату, что приводит к высокой диастереоселективности реакции. В работе [70] было показано, что метиленоксетанон **97**, содержащий изопропильную группу в положении 4 гетероцикла, взаимодействует с цикlopentadiеном, циклогексадиеном и фураном с образованием двух продуктов реакции

из четырёх возможных, а в случае изопрена высокоселективно образуется пара-изомер **101a** (Схема 29, Таблица 12).

Схема 29.

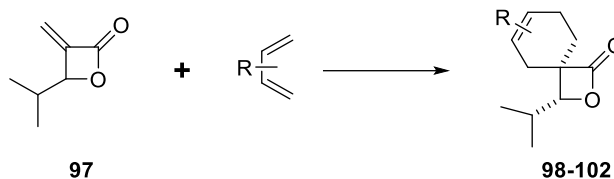
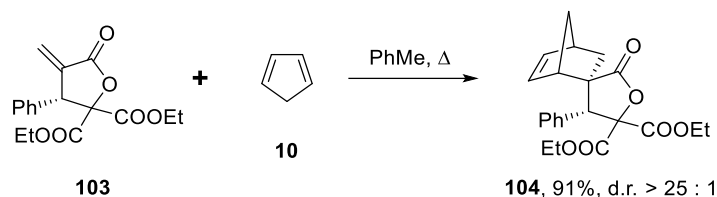


Таблица 12. Взаимодействие 2-метиленлактона **97** с различными диенами.

продукт	условия	выход, %	a : b
<p style="text-align: center;">98a + 98b</p>	без растворителя, 50°C, гидрохинон (кат.)	94	71 : 29
<p style="text-align: center;">99a + 99b</p>	без растворителя, 70°C, гидрохинон (кат.)	52	70 : 30
<p style="text-align: center;">100a + 100b</p>	без растворителя, 130°C, гидрохинон (кат.)	73	80 : 20
<p style="text-align: center;">101a + 101b</p>	без растворителя, 130°C, гидрохинон (кат.)	52	> 95 : 5
<p style="text-align: center;">102</p>	без растворителя, 130°C, гидрохинон (кат.)	66	-

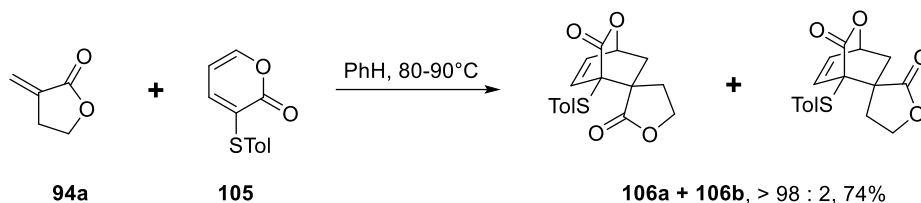
Данный метод может быть использован для получения оптически чистых соединений. Например, в ходе реакции хирального диенофила **103** с циклопентадиеном был получен единственный экзо-изомер **104** с выходом 91% (Схема 30) [71].

Схема 30.



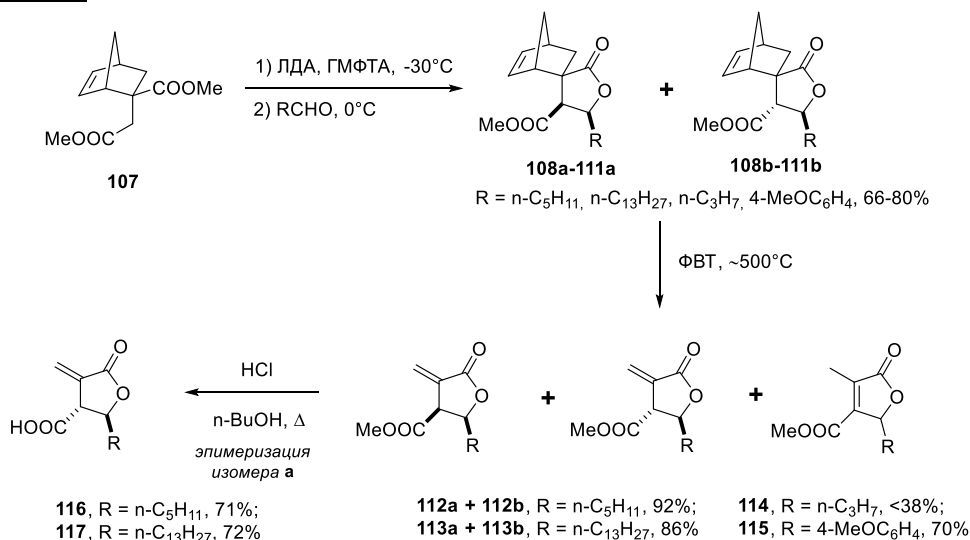
В литературе также встречаются примеры эндо-селективных реакций 2-метиленкетонс с циклическими диенами. В работе [72] спироаддукт **106a** был получен с высоким выходом из соответствующего метиленлактона при умеренном нагревании с 2-пироном **105** (Схема 31). Стоит отметить, что преимущественное образование эндо-аддуктов в реакциях с 2Н-пиран-2-онами также характерно для нециклических метиленкетонс [73–75].

Схема 31.



Обратимость реакции Дильса-Альдера может быть использована для синтеза 2-метиленбутиролактонов [76,77]. Спиrolактоны **108-111**, которые были получены из диметилового эфира **107**, в условиях флэш-вакуумного термолитза (ФВТ) элиминируют циклопентадиен, и в случае 5-алкиламещённых гетероциклов **108**, **109** целевые метиленлактоны **112** и **113** образуются с высокими выходами (Схема 32). В тех же условиях соединение **110** также образует соответствующий метиленлактон, который изомеризуется в **114** при попытке выделить это соединение методом колоночной хроматографии. В случае лактона **111**, который содержит пара-метоксифенильный заместитель, изомеризация продукта протекает непосредственно в условиях реакции [77].

Схема 32.



В ряде работ [78–81] была изучена внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера функционализированных лактонов, позволяющая создавать два новых цикла в молекуле за одну синтетическую стадию. Размер одного из циклов зависит от длины линкера X между фрагментами диена и диенофила (см. Таблицу 13), которая сильно влияет на протекание внутримолекулярной реакции. Для образования продуктов с 5- или 6-членными циклами **119a-d** и **120a-d** необходимо кипячение в толуоле (~110°C) в течение 2-3 дней, а в случае циклизации исходного триена в 7-членные лактоны **119e**, **120e** реакция протекает в более жёстких условиях при кипячении в орто-дихлорбензоле (~180°C) с низкой селективностью.

Схема 33.

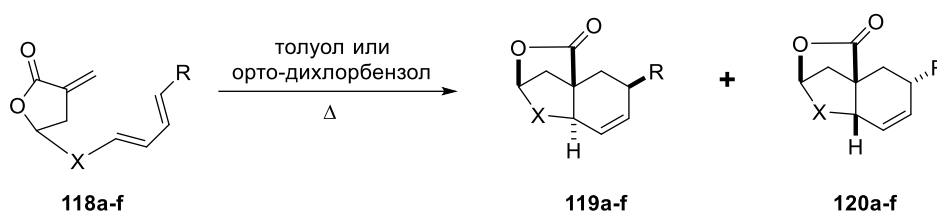
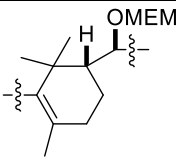


Таблица 13. Внутримолекулярная циклизация 2-метиленлактонов **118a-f**.

номера соединений	X	R	выход 119 + 120 , %	119 : 120	ссылка
119a + 120a	-CMe ₂ -	CH ₂ OMEM	61	97 : 3	[80]
119b + 120b	-CH ₂ CH ₂ -	H	74	86 : 14	[81]
119c + 120c	-CH ₂ CMe ₂ -	H	78	95 : 5	[80]
119d + 120d	-CH ₂ CMe ₂ -	CH ₂ OMEM	61	86 : 14	[80]
119e + 120e	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ OMEM	76	53 : 47	[80]
119f + 120f		H	0	-	[80]

Данный метод не позволяет создать структуры с 8-членным циклом. Попытки синтезировать соединения **119f** и **120f** из соответствующего триена при нагревании до 160°C или в присутствии Et₂AlCl при -78°C оказались безуспешны. В тех же условиях не протекает внутримолекулярная циклизация метиленлактонов (диенофил), содержащий фурановый фрагмент (диен) [80].

В настоящее время реакция Дильса-Альдера с производными 2-метиленкетондов достаточно широко применяется в органической химии, а мягкие условия проведения и

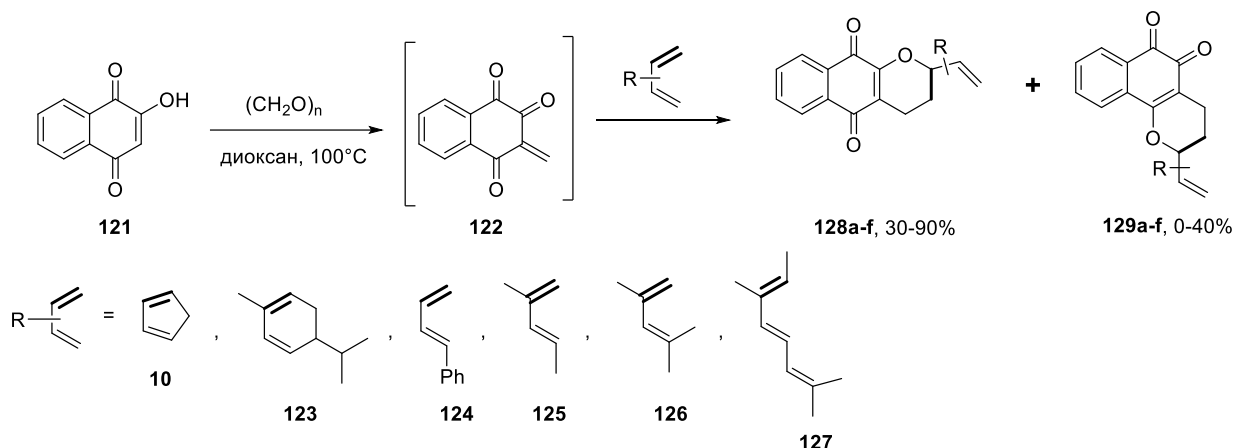
хорошая селективность позволяют использовать её в синтезе природных соединений [82–84].

Циклические 2-метилен-1,3-дикетоны

По сравнению с производными метилиденкетона, метилидендикетоны являются значительно менее стабильными субстратами, которые, как правило, генерируются *in situ* из соответствующих 1,3-дикетонов. Ввиду крайне высокой реакционной способности производные метилидендикетонов могут выступать в реакциях Дильса-Альдера как в роли диенофила, так и в роли гетеродиена.

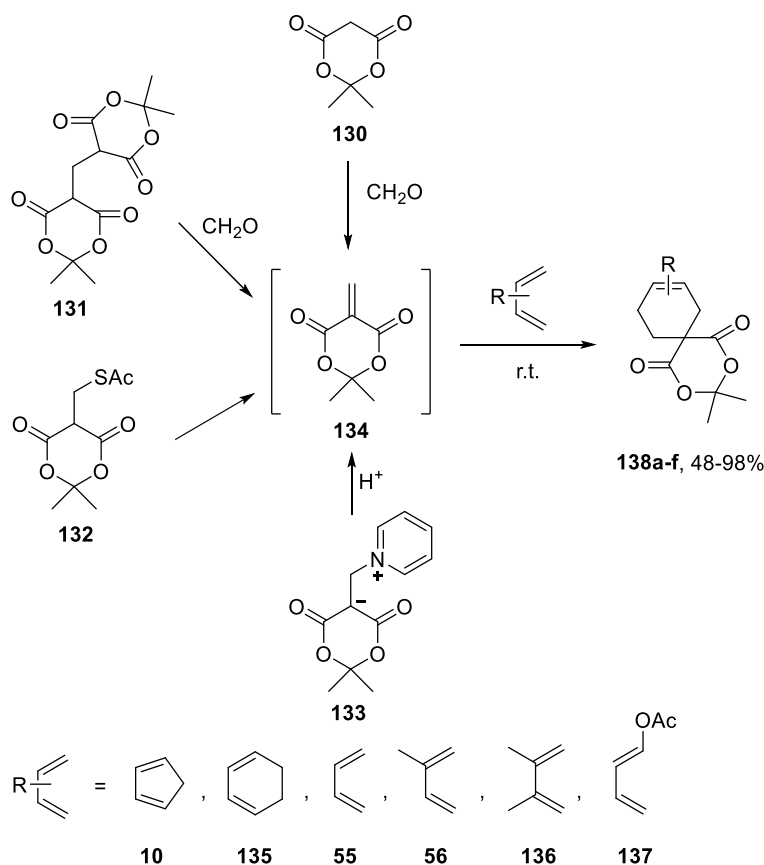
В работе [85] было показано, что взаимодействие трикетона **122** с простыми диенами при кипячении в диоксане приводит к образованию пиранохинонов **128** и **129**, а не спиросоединений (Схема 34). Реакция селективно протекает по одной из двойных связей бутадиена с преимущественным образованием изомеров **128**, в которых дигидропирановый цикл образует наиболее активированная C=O группа метилидентрикетона [85].

Схема 34.



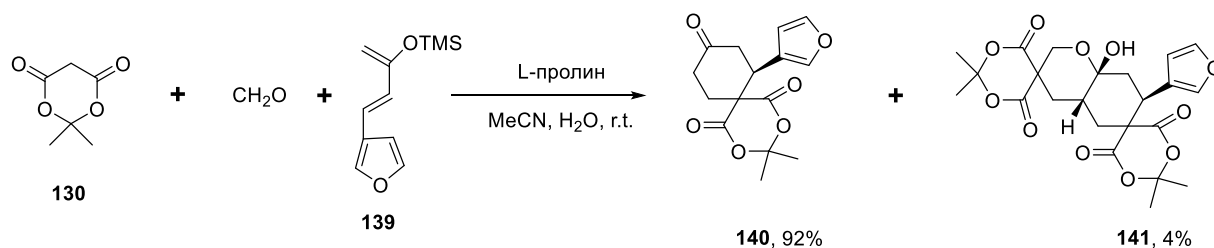
В случае метилиденмалоната **134** взаимодействие с диенами приводит к ожидаемым спироаддуктам [4+2]-циклоприсоединения. Реакции соединения **134** с циклопентадиеном, циклогексадиеном и 1,3-бутадиенами протекают в мягких условиях при комнатной температуре [86–88], выходы целевых продуктов **138a-f** зависят от способа получения метилиденмалоната **134** (Схема 35). Наибольших выходов удалось достичь в реакциях с использованием производного пиридина **133** [87].

Схема 35.



Побочные процессы, протекающие при генерации исходного диенофила **134** [89], могут приводить к образованию нежелательных продуктов. Например, в работе [90] целевое соединение **140** было получено вместе с примесью диспиrolактона **141** - продукта формального присоединения к бутадиену **139** двух эквивалентов метилиденмалоната и одного эквивалента формальдегида (Схема 36).

Схема 36.



Стоит отметить, что направление реакции Дильса-Альдера зависит не только от электронных свойств $\text{C}=\text{O}$ групп в структуре исходных соединений **I**, но и от стерической нагруженности связи $\text{C}=\text{C}$. Сравнение реакционной способности 1,3-дикетонных с ди- и тризамещенной $\text{C}=\text{C}$ связью приведено в Таблице 14. В отличие от метилиденовых производных, их тризамещенные аналоги в реакциях с бутадиенами всегда образуют

спироаддукты **III**, а для протекания гетеро-реакции Дильса-Альдера необходимо использование сильных электродонорных диенофилов вроде эфиров енолов.

Схема 37.

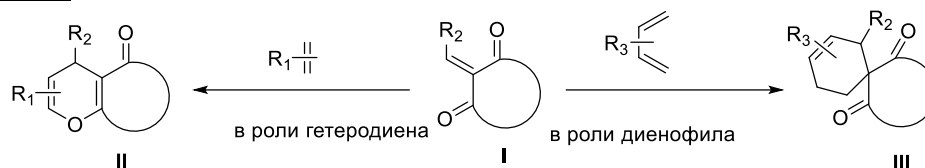
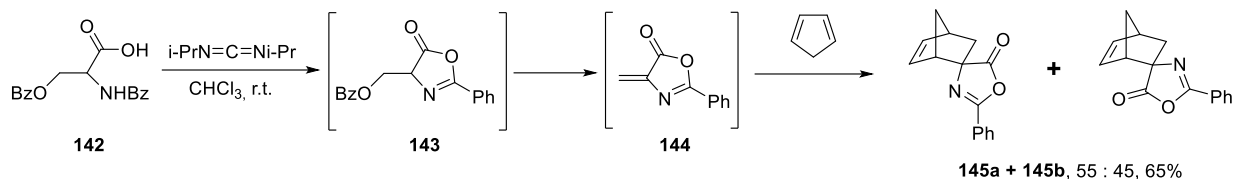


Таблица 14. Возможные направления реакции Дильса-Альдера 2-метилен-1,3-дикетонов.

производные 2-метилен-1,3-дикетона	в роли гетеродиена	в роли диенофила
	реагируют с алкенами [85,91,92] и диенами [85] при 100-110°C	литературные данные отсутствуют
	литературные данные отсутствуют	реагирует с диенами при комнатной температуре [86-88]
 R = Alk, Aryl	взаимодействуют с эфирами енолов при 50°C [93]	реагируют с бута-1,3-диен-2-аминами при комнатной температуре или умеренном нагревании [94]
 R ₁ = Alk, Aryl; R ₂ = H, Me	взаимодействуют с эфирами енолов при комнатной температуре или умеренном нагревании [93,95,96]	реагируют с бутадиенами при температурах 65-100°C [94,97]

Как и в случае метилидендикетонов, метилиденные производные 3-имино-1-кетона являются малостабильными соединениями, которые невозможно выделить в чистом виде. В работе [98] оксазолон **144** получали *in situ* из бензоильного производного аланина **142** под действием N,N'-диизопропилкарбодиимида. Время жизни интермедиата **144** существенно зависит от условий реакции и уменьшается при увеличении концентрации молекул и в более полярных растворителях. Использование циклопентадиена в качестве ловушки для соединения **144** позволяет получить соответствующие аддукты **145a** и **145b** приблизительно в одинаковом соотношении (Схема 38).

Схема 38.



Подход, основанный на реакции производных оксазолонов **144** с циклическими диенами, может быть использован в синтезе аминокислот с конформационно жёсткими фрагментами [99].

Циклические донорно-акцепторные алкены

Исследования циклических производных 2-алкокси и 2-амидоакрилатов в реакциях Дильса-Альдера демонстрируют электроноакцепторный характер этих диенофилов. Действительно, данные субстраты при нагревании легко вступают в реакцию с различными электронодонорными диенами. Например, оксазолидиндионы и гидантоины с экзоциклической связью C=C взаимодействуют с циклопентадиеном при температурах 60–100°C, в результате чего с высокими выходами образуются единственные стереоизомеры **149a**, **150a** (Схема 39, Таблица 15). Использование хлоридов диалкилалюминия в качестве кислот Льюиса позволяет проводить реакцию в более мягких условиях, но приводит к снижению селективности. Увеличение соотношения изомеров **151a** и **151b** при переходе от Me_2AlCl к Et_2AlCl , по всей видимости, объясняется стерическим влиянием алкильных групп в комплексе диенофил-кислота Льюиса на подход диена.

Схема 39.

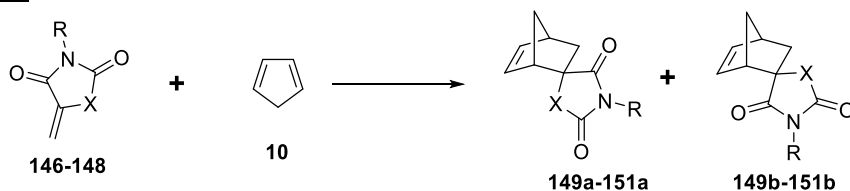


Таблица 15. Взаимодействие диенофилов **146-148** с циклопентадиеном.

диенофил	условия реакции	выход, %	a : b	ссылка
X = O; R = Ph	без растворителя, 60°C	73	только 149a	[100]
X = NBn, R = Bn	PhMe, 100°C	95	только 150a	[101]
	Et_2AlCl (1 экв.), CH_2Cl_2 , r.t.	98	75 : 25	
X = N(CHMePh), R = CHMePh	Me_2AlCl (1.2 экв.), CH_2Cl_2 , -70→0°C	93	83 : 17	[102]
	Et_2AlCl (1.2 экв.), CH_2Cl_2 , -70→0°C	84	97 : 3	

В работе [103] было изучено взаимодействие цикlopентадиена с метилиден- и хлорметилиденимидазолонами **147**, **152-160**. Отмечается, что все реакции протекают с хорошей стереоселективностью, однако выходы целевых продуктов **150**, **161-169** существенно зависят от реакционной способности диенофила. Было показано, что тиогидантоины **153**, **154**, **159** и **160** более активны в качестве диенофилов, чем гидантоины **147**, **152**, **155-158**, а хлорированные субстраты **155-160** вступают в реакцию значительно хуже метилиденовых аналогов **147**, **152-154**. В некоторых случаях аддукты [4+2]-циклоприсоединения не могут быть выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии из-за трудности отделения от примесей непрореагировавших диенофилов (Схема 40, Таблица 16).

Схема 40.

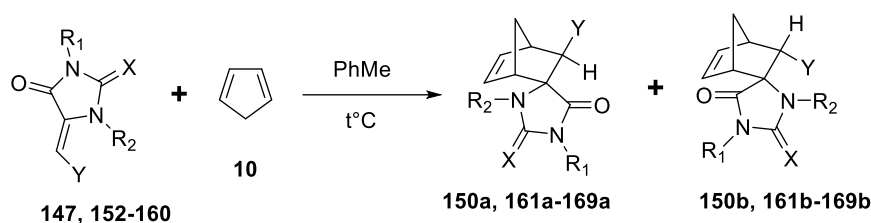


Таблица 16. Взаимодействие производных оксазолидиндиона и гидантоина с цикlopентадиеном.

номера исходных диенофилов	номера продуктов	Y	X	R ₁	R ₂	t°C	конверсия* (выход), %	a : b
147	150a + 150b	H	O	Bn	Bn	110	53	87 : 13
152	161a + 161b			Bn	H	23	27	79 : 21
153	162a + 162b	H	S	Bn	H	23	100 (100)	87 : 13
154	163a + 163b			Bn	Bn	23	33 (27)	93 : 7
155	164a + 164b	Cl	O	H	H	110	6 (6)	85 : 15
156	165a + 165b			Bn	Bn	150	0	-
157	166a + 166b			Boc	H	90	57	89 : 11
158	167a + 167b			Boc	Boc	90	53	76 : 24
159	168a + 168b	Cl	S	Bn	H	40	76 (73)	87 : 13
160	169a + 169b			Bn	Cbz	40	40	80 : 20

* - определялась по ¹H ЯМР спектрам реакционной смеси.

Как и циклические диены, бутадиены могут взаимодействовать с метилиденовыми производными оксазолидиндионов и гидантоинов в отсутствие катализа, однако по сравнению с цикlopентадиеном эти реакции протекают при значительно более сильном

нагревании (см. Таблицу 17). Взаимодействие с диенами может идти в более мягких условиях, если использовать кислоты Льюиса в качестве катализатора [101] или проводить реакцию в отсутствие растворителя [100].

В случае 2-(триметилсилокси)-1,3-бутадиена из реакционной смеси методом колоночной хроматографии может быть выделен продукт гидролиза **173**, а в случае изопрена взаимодействие протекает менее селективно с образованием смеси региоизомеров **171**, **172**.

Схема 41.

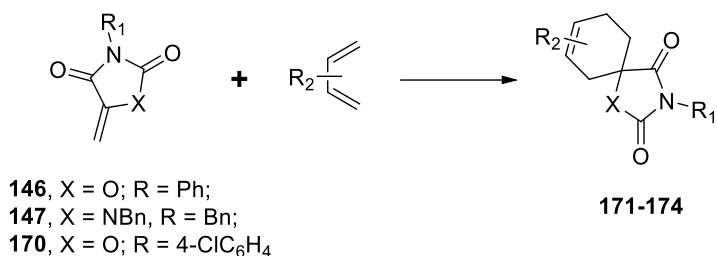


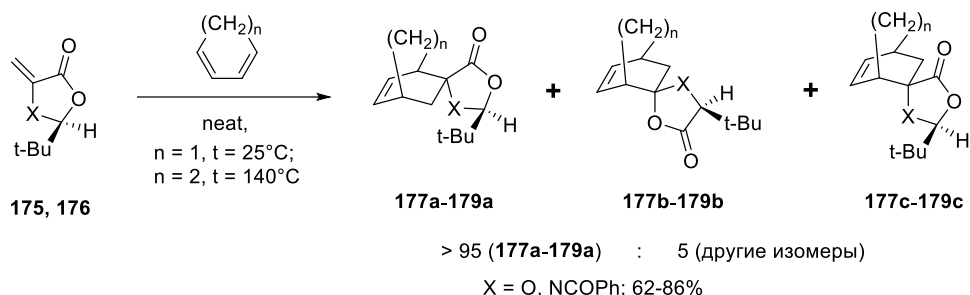
Таблица 17. Взаимодействие производных оксазолидиндиона и гидантоина с различными диенами.

диен	продукт	условия реакции	выход, %	ссылка
	<p> 171a + 172a, 80 : 20, R = Ph; 171b + 172b, 75 : 25, R = 4-ClC₆H₄ </p>	ксилол, 190°C или без растворителя, 65°C	89-97	[100]
	<p>173</p>	ксилол, 160°C	53	[100]
	<p>174</p>	ZnI ₂ (0.5 экв.), PhMe, 80°C	91	[101]

Если в структуре исходного гетероцикла присутствуют хиральные заместители, то реакция с диенами может протекать с высокой энантиоселективностью. Так, в работах [104,105] было показано, что взаимодействие диенофилов **175**, **176** с циклопентадиеном и циклогексадиеном в отсутствие катализа приводит к образованию индивидуальных

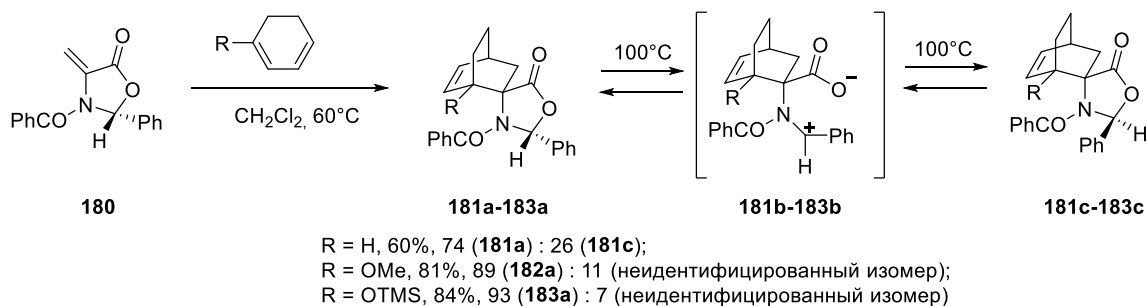
энантиомеров **177a-179a** с хорошими выходами (Схема 42). При использовании кислот Льюиса (LiClO_4 , Et_2AlCl , $\text{TiCl}_2(\text{i-PrO})_2$) в этих реакциях наблюдается значительное падение энантио- и диастереоселективности.

Схема 42.



Метилиденовые производные с R-конфигурацией трет-бутильного и циклогексильного заместителя также высокоселективно вступают в реакцию с циклическими диенами [106,107]. Однако в случае (R)-фенилоксазолидинона **180** взаимодействие с циклогексадиеном протекает менее избирательно с образованием смеси диастереоизомеров **181a** и **181c** (Схема 43) [108]. Предполагается, что в ходе реакции происходит частичная эпимеризация продуктов через промежуточный цвиттер-ион **181b**, в котором положительный заряд стабилизирован неподелённой парой амидного азота и фенильной группой. Выдерживание раствора основного продукта **181a** при температуре 100 или 130°C в течение 24 часов приводит к образованию смеси **181a** и **181c** в соотношении 55 : 45, что подтверждает предложенный механизм.

Схема 43.



В тех же условиях реакция гетероцикла **180** с 1-замещёнными 1,3-циклогексадиенами протекает более селективно, и основные продукты **182a**, **183a** не изомеризуются при температуре 100°C, что может быть связано с невыгодным образованием интермедиатов **182b**, **183b** из-за стерических взаимодействий между заместителями R и PhCO. В случае 2-триметилсилилокси-1,3-циклогексадиена реакция с диенофилом **180** и последующий гидролиз приводит к сложной смеси регио- и диастереомеров, соотношение которых зависит от температуры реакции [108].

Сильное влияние температуры реакции на энантиоселективность образования аддуктов 2,3-диметилбутадиена **184** тоже указывает на протекающие процессы эпимеризации в реакционной среде. Как показано в Таблице 18, эпимеризация практически не идёт при нагреве реакции до 60°C, а при температуре 130°C селективность резко снижается, и соединения **184** образуются примерно в равном соотношении [108].

Схема 44.

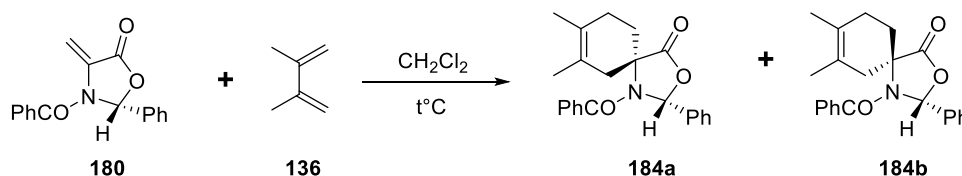


Таблица 18. Взаимодействие метилиденоксазолидинона **180** с 2,3-диметилбутадиеном в различных условиях.

условия	выход 184a + 184b , %	184a : 184b
60°C, 9 часов	81	93 : 7
80°C, 2 часа	59	91 : 9
100°C, 1 час	52	86 : 14
130°C, 1 час	не измерялся	50 : 50

Умеренный нагрев реакционной смеси хирального диенофила **180** с диенами оказался оптимальным для получения целевых продуктов с хорошими выходами и предотвращения побочных процессов. Было показано, что в таких условиях взаимодействие с 1-метил, 1-метокси или 2-метил-1,3-бутадиенами протекает с высокой энантиоселективностью с образованием смеси региоизомеров [108].

Таким образом, реакция оптически активных циклических производных 2-алкокси и 2-амидоакрилатов с различными диенами позволяет получать энантиомерные аддукты циклоприсоединения, что может использоваться в синтезе природных соединений [109].

Изатинилидены

Реакция Дильса-Альдера ди-, три- и тетразамещённых изатинилиденов с диенами позволяет синтезировать структуры со спироиндольным фрагментом, которые могут обладать высокой биологической активностью [110,111]. Несмотря на простоту получения 3-метиленоксиндолов [112–114], их реакционная способность мало изучена из-за склонности этих соединений к полимеризации [114]. Напротив, более стабильные три- и тетразамещённые изатинилидены широко исследованы в реакциях как и с простыми [115–119], так и с функционализированными диенами [120–122].

Единственные примеры использования 3-метиленоксиндолов в качестве диенофилов описаны в работах по синтезу хиназолинонсодержащих алкалоидов [123–127]. В работе [126] была изучена реакция изатиниленда **185** с азадиеном **23** в разных условиях (Схема 45, Таблица 19). Было показано, что увеличение полярности растворителя приводит к увеличению выходов экзо-аддуктов **186a**. Добавление различных кислот Льюиса (за исключением $Y(OTf)_3$ и $Eu(fod)_3$) также увеличивает экзо-селективность реакции.

Схема 45.

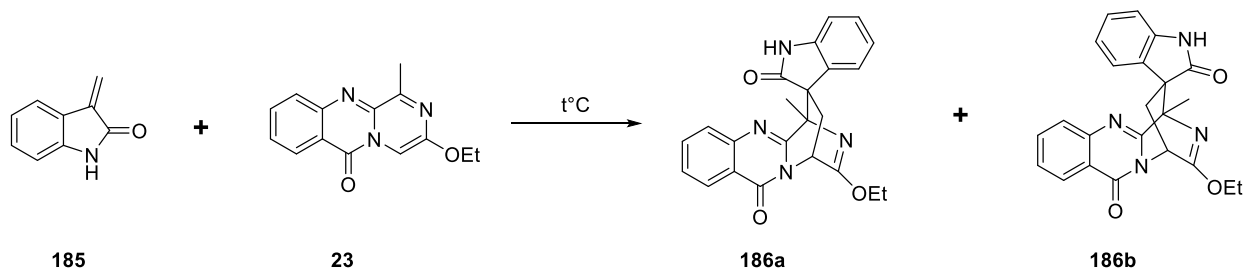


Таблица 19. Взаимодействие 3-метиленоксиндола **185** с хиназолиноном **23** в различных условиях.

растворитель	кислота Льюиса	$t^\circ C$	186a : 186b
$CHCl_3$	-	25	37 : 63
$MeCN$	-	25	68 : 32
$CHCl_3$	$Cu(OTf)_2$ (1 экв.)	-78	79 : 21
$CHCl_3$	$TfOH$ (0.2 экв.)	-20	> 98 : 2 (68*)
$CHCl_3$	$Eu(fod)_3$ (1 экв.)	-20	< 2 : 98 (73*)

* - указан выход основного продукта, выделенного в индивидуальном виде из реакционной смеси.

Предполагается, что кислота Льюиса координируется по карбонильной группе метиленоксиндола **185**, тем самым увеличивая акцепторные свойства диенофила. Согласно компьютерному моделированию, очень высокая селективность реакции в присутствии $TfOH$ объясняется тем, что в переходном экзо-состоянии образуется водородная связь между протонированной CO -группой диенофила и этоксигруппой азадиена [126].

Стоит отметить, что количество исходного диена в реакции также влияет на её селективность. Как показано в работе [127], уменьшение избытка диена **23** с пяти до полутора эквивалентов приводит к значительному увеличению выхода изомера **186b** (Схема 46, Таблица 20). В случае нагревания реакционной смеси взаимодействие протекает более селективно, и термодинамически более стабильный эндо-продукт **186b** образуется с выходом 46%.

Схема 46.

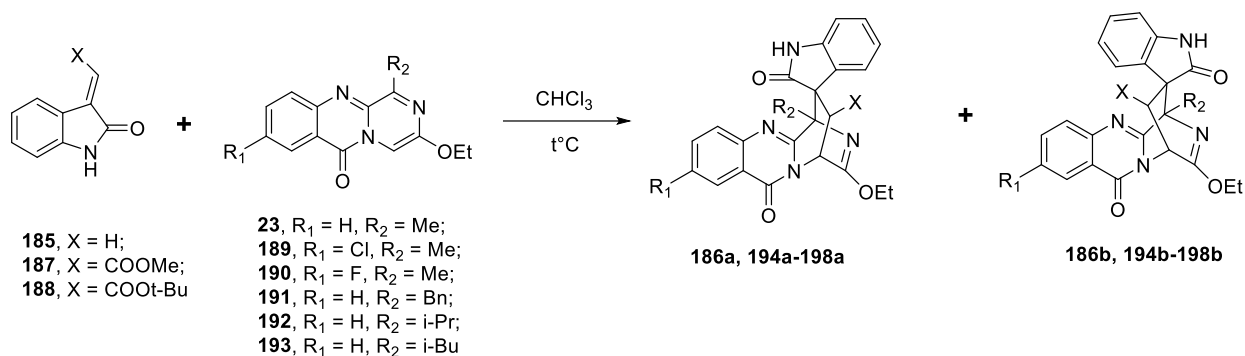


Таблица 20. Взаимодействие изатинилиденов **185, 187, 188** с хиназолинонами **23, 189-193**.

диенофил		диен		t°C	выход a	выход b	a : b	ссылка
X	экв.	R ₂	R ₃					
H	5.0	H	Me	r.t.	52	18	2.9 : 1	[127]
	1.5	H	Me	r.t.	34	43	1 : 1.3	
	1.5	H	Me	кипячение	23	46	1 : 2	
	5.0	Cl	Me	r.t.	34	25	1.4 : 1	
	1.5	F	Me	r.t.	40	59	1 : 1.5	
	1.5	H	Bn	r.t.	67*		1 : 1.9	
	1.5	H	i-Pr	40	количественный*		1 : 2.5	
1.5	H	i-Bu	r.t.	26	38	1 : 1.5		
COOMe	2.0	H	Me	r.t.	66	24	3.14 : 1	[124]
COOt-Bu	3.0	H	Me	r.t.	65	15	4.3 : 1	

* - образуется неразделимая смесь изомеров.

Для сравнения в Таблице 20 приведены данные взаимодействия тризамещённых изатинилиденов с азадиеном **23**. В этом случае стереоселективность реакции значительно возрастает, по всей видимости, из-за стерического влияния сложноэфирных групп на подход диена к связи C=C диенофила.

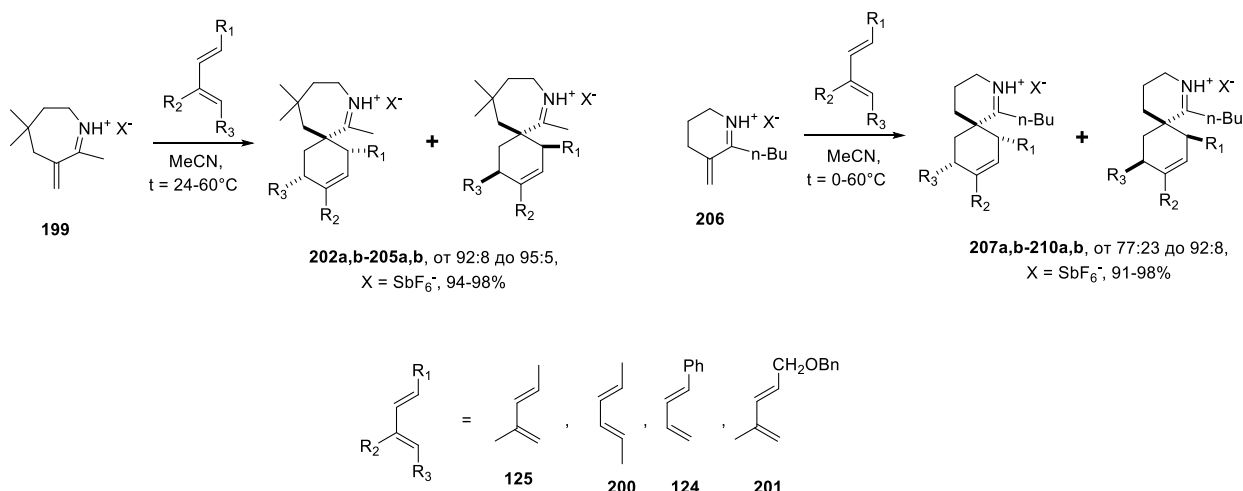
В общем случае, взаимодействие изатинилиденов с азадиенами протекает с высокими выходами, а варьирование условий реакции позволяет контролировать селективность образования изомерных продуктов.

α,β-Непредельные иминиевые ионы

Реакция Дильса-Альдера иминиевых ионов, которые содержат экзоциклическую связь C=CH₂, является методом синтеза спироциклических иминов - важных структурных фрагментов морских токсинов [128]. В работе [129] была продемонстрирована

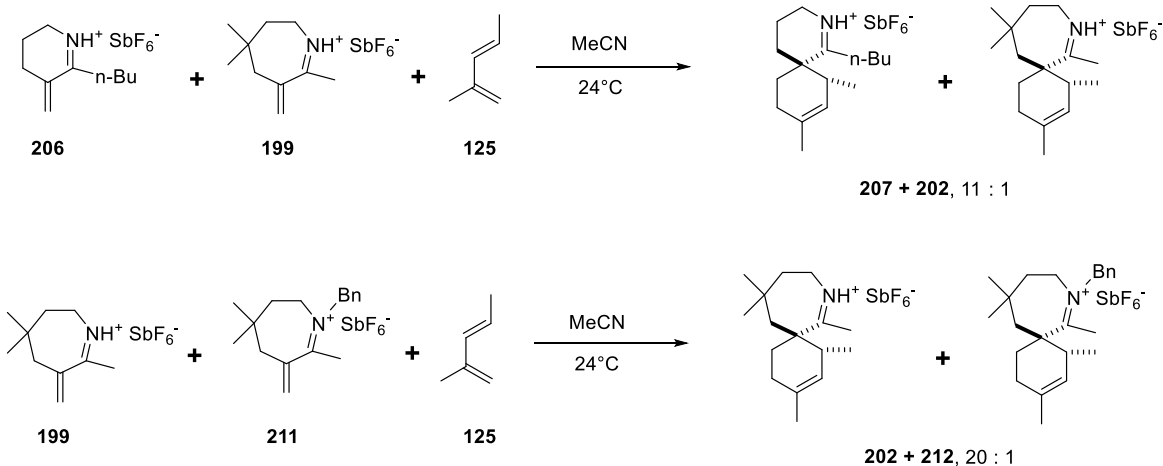
возможность проведения реакции 6- и 7-членных иминиевых солей **199**, **206** с различными 1,3-бутадиенами. Отмечено, что скорость реакции существенно зависит от противоиона X^- (см. Схему 47) и уменьшается в ряду $X^- = SbF_6^- \sim ClO_4^- > TfO^- > CF_3COO^- \sim (PhO)_2PO_2^- > TsO^- > Cl^-$ (в CD_3CN при комнатной температуре). Данная реакция хорошо протекает в полярных растворителях (MeCN, MeOH, i-PrOH), тогда как в хлористом метиле и хлороформе наблюдается быстрая полимеризация диена, а в случае бензола и толуола целевые продукты не образуются из-за плохой растворимости диенофила [129].

Схема 47.



В оптимизированных условиях 1,3-бутадиены взаимодействуют с иминиевыми ионами **199**, **206** с выходами 91-98% и высокой диастереоселективностью (Схема 47). Более низкая селективность образования продуктов **207-210** связана с большей реакционной способностью 6-членного диенофила **206** по сравнению с 7-членным имином **199**. Высокая активность соединения **206** подтверждается экспериментальными данными взаимодействия 2-метилпентадиена **125** с эквимольной смесью иминов **199** и **206**, в результате которого продукт **207** образуется в 11-кратном избытке по отношению к продукту **202** (см. Схему 48, верхняя реакция).

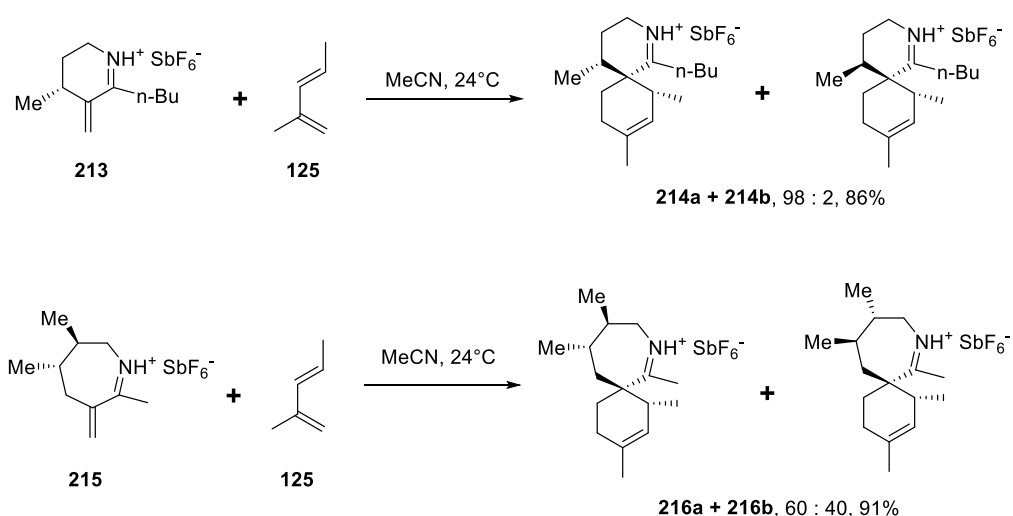
Схема 48.



По сравнению с NH-иминиевой солью **199** её N-бензилпроизводное **211** реагирует с диеном в 20 раз медленнее, что может быть связано со стабилизацией иминиевого иона **211** за счёт гиперконъюгации (см. Схему 48, нижняя реакция) [129].

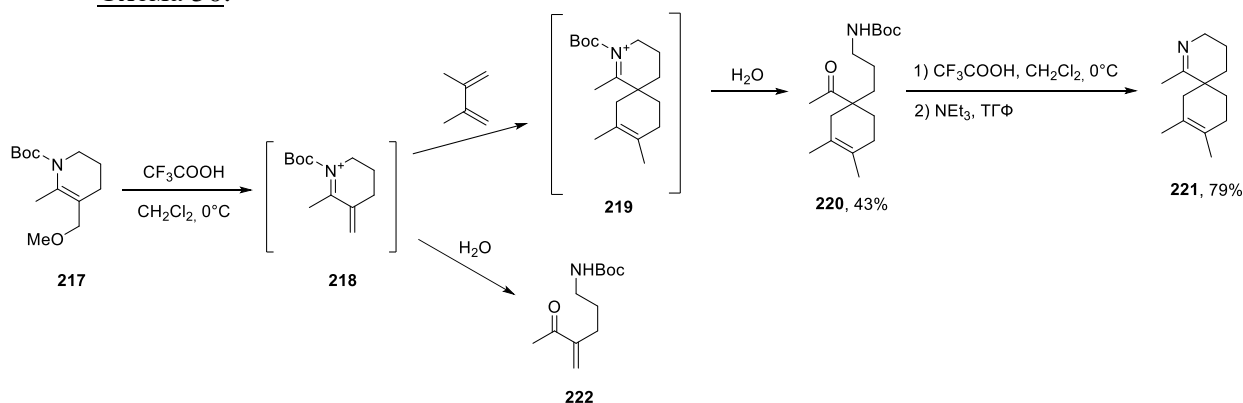
Если исходный иминиевый ион содержит хиральные заместители, то в ходе реакции может наблюдаться избыточное образование одного из энантиомеров. На Схеме 49 показано, что введение метильной группы в структуру диенофила **213** оказалось достаточным для получения продукта **214a** с хорошей оптической чистотой. В случае соединения **215** энантиоселективность реакции увеличилась незначительно, по всей видимости, из-за слабого влияния хиральных заместителей на подход диена к экзоциклической связи диенофила [129].

Схема 49.



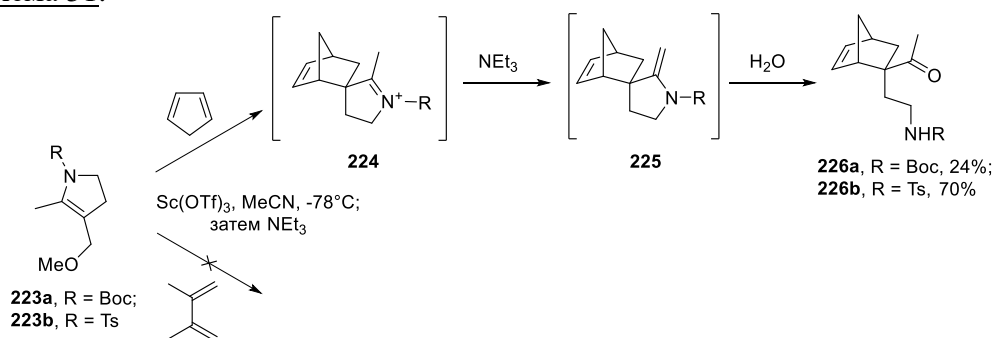
Ввиду синтетических трудностей работы с иминиевыми солями был разработан способ получения их *in situ* из алкоксикарбаматов под действием кислот Льюиса (см. Схему 50). Данный подход был использован для изучения реакции с 2,3-диметилбутадиеном [130]. Оказалось, что эта реакция наиболее эффективно протекает в присутствии трифторуксусной кислоты в хлористом метиле или ацетонитриле. Основным продуктом является соединение **220**, которое образуется после гидролиза спироиминиевого иона **219**. В других растворителях (ДМФА, ДМСО, ТГФ, толуол) преимущественно образуется продукт гидролиза исходного диенофила **222**. В ходе дальнейшей трансформации соединение **220** удаётся превратить в спироимин **221** с высоким выходом [130].

Схема 50.



В работе [131] методика генерации *in situ* иминиевых ионов использовалась на примере реакции с циклопентадиеном. Было показано, что взаимодействие протекало высокоселективно с образованием продуктов гидролиза спироенамина **226** (Схема 51). В тех же условиях 2,3-диметилбутadiен не образует целевые аддукты [4+2]-циклоприсоединения. Полученные результаты демонстрируют, что высокорекреационные диены более эффективны в качестве ловушек для нестабильных иминиевых ионов.

Схема 51.



Взаимодействие α,β -непредельных иминиевых солей с функционализированными диенами приводит к образованию производных спироиминиев, которые в условиях реакции могут претерпевать дальнейшие превращения. Например, в случае аддуктов [4+2]-циклоприсоединения **II**, содержащих электронодонорные группы $-\text{OR}^{\text{PMV}}$ и $-\text{OH}$, происходит внутримолекулярная циклизация в N,O-ацетали **231-234** (Схема 52, Таблица 21) [132].

Схема 52.

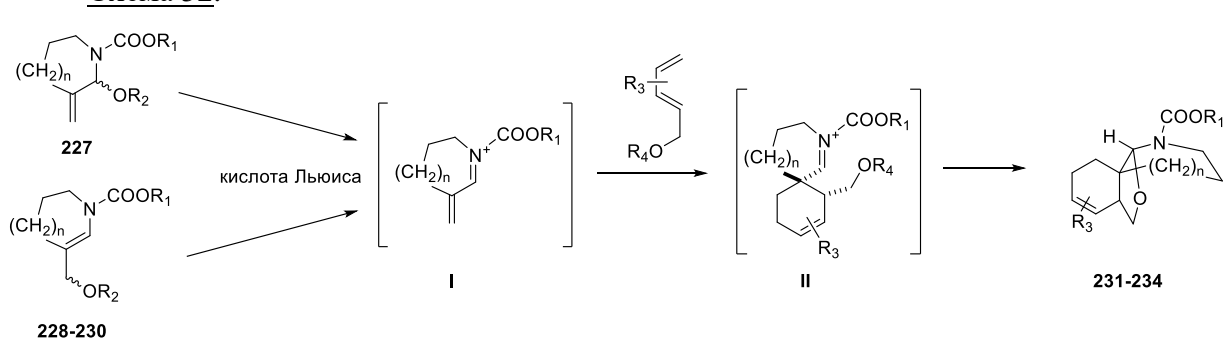


Таблица 21. Синтез спироциклических N,O-ацеталей реакцией Дильса-Альдера с последующей циклизацией.

диенофил	диен	условия реакции	продукт	выход, %
		$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}, -78^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$		78
		$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}, -78^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$		53
		$\text{Sc}(\text{OTf})_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}$		41
		$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}, -78^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$		68
		$\text{Sc}(\text{OTf})_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}$		60

Хорошие выходы продуктов **231-234** связаны с преимущественным образованием интермедиатов **II** с син-расположением группы $-\text{CH}_2\text{OR}$ и имиевого фрагмента, что указывает на высокую стереоселективность протекающей реакции Дильса-Альдера.

Селективность [4+2]-циклоприсоединения также зависит от заместителей в исходных соединениях, что позволяет контролировать направление реакции. Например, в случае алкоксикарбамата **217** и бутадиенов **235-237**, содержащих объёмные заместители, образуется единственный диастереомер с анти-расположением групп $-\text{CH}_2\text{OR}$ и $-\text{C}=\text{N}^+$ (соединения **238-241**, Таблица 22) [130]. Для более эффективного депротонирования интермедиатов **238-241** авторы работы [130] предлагают добавлять в реакционную смесь триэтиламин через час после начала реакции, что приводит к увеличению выходов спироенаминов **243, 244**.

Схема 53.

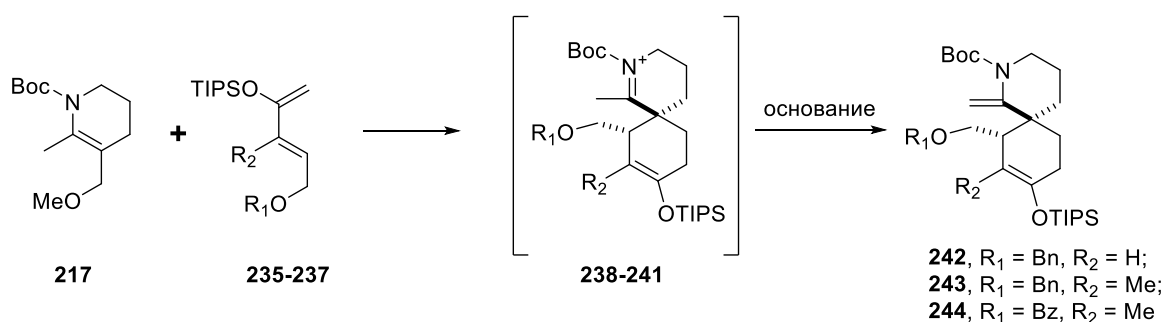


Таблица 22. Синтез спироиминов **242-244** реакцией Дильса-Альдера.

номера продуктов	R ₁	R ₂	условия реакции	выход, %
242	Bn	H	BF ₃ ·Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , -78°C	3
243	Bn	Me	BF ₃ ·Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , -78°C; через 1 час NEt ₃	34
244	Bz	Me	BF ₃ ·Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , -78°C; через 1 час NEt ₃	76

Стоит отметить, что аддукты **242**, **243** с алкоксибензильной группой образуются с более низкими выходами по сравнению с их бензоильными аналогами **244**, что может быть связано с протеканием побочных нуклеофильных реакций групп OBn по электрофильному центру иминиевого иона.

Помимо целевых продуктов **IV**, в результате реакции электронодонорных бутадиенов с иминиевыми солями могут быть получены еноны **V** и продукты десилилирования **VII** (Схема 54, Таблица 23). Предполагается, что диен присоединяется к иминиевому иону по ступенчатому механизму с образованием стабилизированного карбокатиона **II**, который затем элиминирует триалкилсилильный катион или вступает в реакцию циклизации. Важно отметить, что в присутствии Sc(OTf)₃ при -20°C продукт десилилирования **V** может быть выделен и охарактеризован, а при комнатной температуре в тех же условиях он претерпевает циклизацию в спироенамин **VII** [131].

Схема 54.

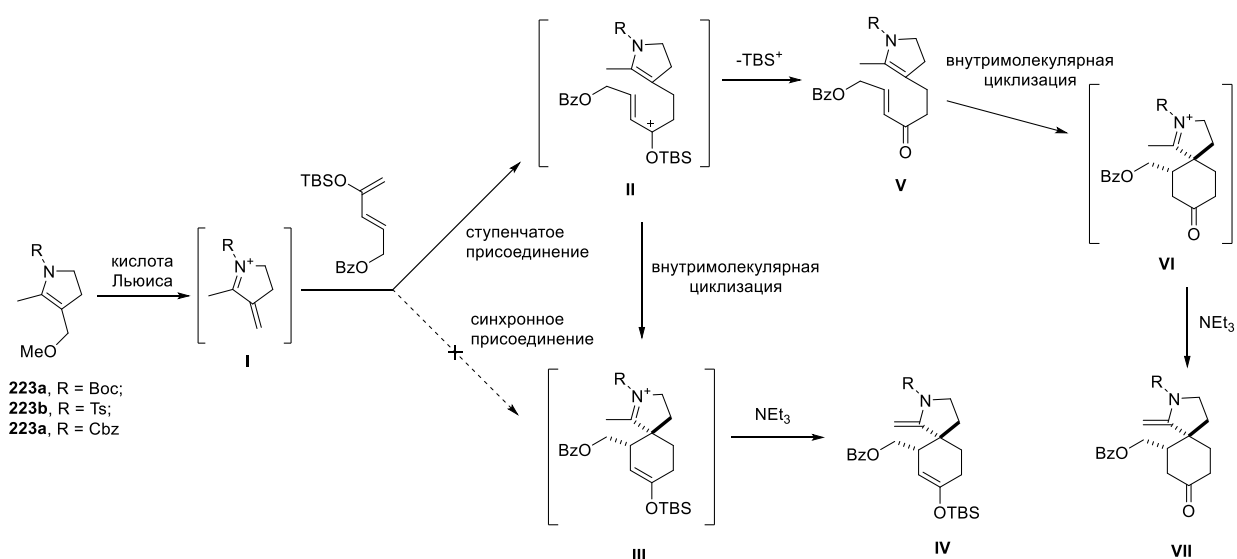
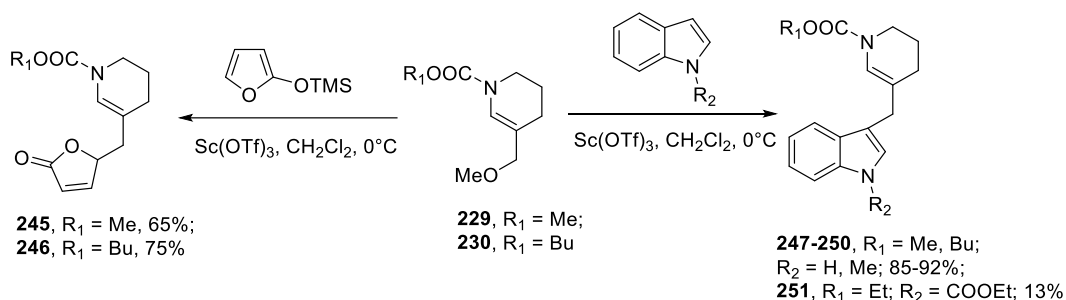


Таблица 23. Различные направления реакции иминиевых ионов I с электронодонорным бутадиеном.

R	Условия реакции	выход IV, %	выход V, %	выход VII, %
Boc	BF ₃ ·Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , -78°C; через 2 часа NEt ₃	4	-	-
Cbz	Sc(OTf) ₃ , MeCN, -20°C; через 2 часа NEt ₃	20	-	-
Ts	Sc(OTf) ₃ , MeCN, -20°C; через 2 часа NEt ₃	5	64	-
Ts	ZnCl ₂ , MeCN, r.t.; через 2 часа NEt ₃	5	62	-
Ts	Sc(OTf) ₃ , MeCN, r.t.; через 2 часа NEt ₃	5	-	44

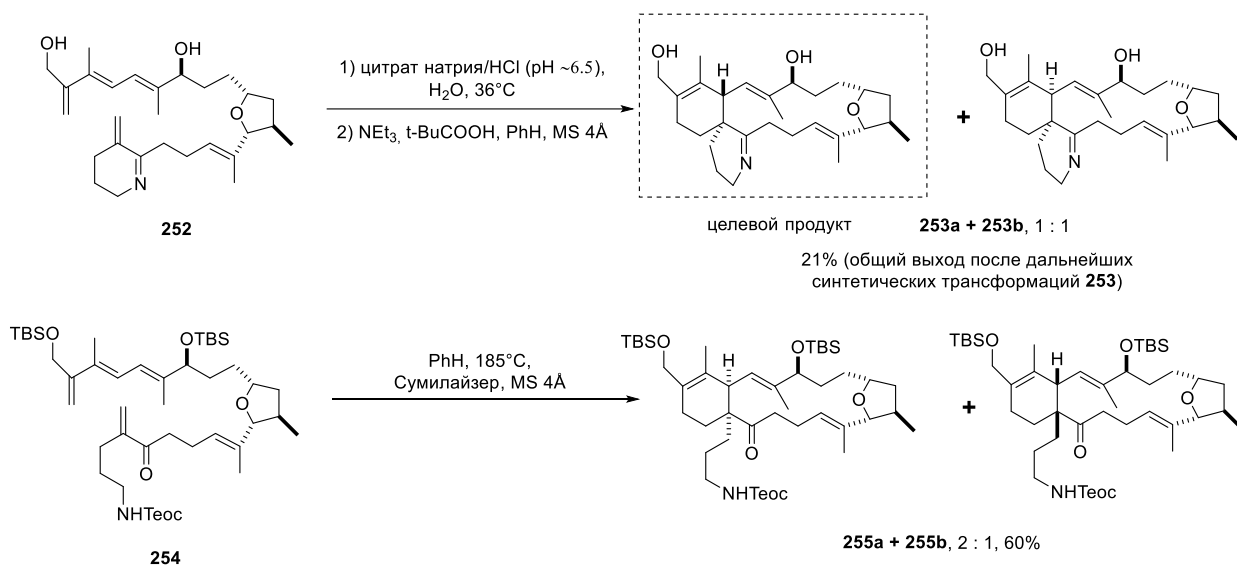
Иминиевые соли также способны взаимодействовать с гетероциклическими диенами, однако в этом случае образуются только продукты алкилирования гетероциклов (Схема 55). Алкилирование электронодонорных фуранов и индолов иминиевыми солями протекает в мягких условиях с высокими выходами, а в случае индола с группой COOEt в положении N(1) целевой продукт **251** образуется лишь с выходом 13% [133].

Схема 55.



Несмотря на некоторые сложности работы с α,β -непредельными имидами, реакции Дильса-Альдера с этими соединениями могут применяться для конструирования полициклических молекул. На Схеме 56 (верхняя реакция) представлена стадия синтеза макроциклического ядра гимнодимины **253a** [134]. Циклизация исходного имида **252** протекает в мягких условиях с образованием экзо- и эндо-аддуктов примерно в одинаковом соотношении. В ходе реакции частично происходит гидролиз, поэтому для регенерации спироиминов **253** реакционную смесь выдерживают над молекулярными ситами в присутствии триэтиламина.

Схема 56.



Для сравнения на Схеме 56 приведена внутренняя циклизация функционализированного α -метиленкетона **254**. Как можно заметить, эта реакция протекает в гораздо более жёстких условиях и не приводит к образованию стереоизомерас нужной конфигурацией.

Таким образом, взаимодействие циклических метилиденовых производных с диенами является эффективным способом создания спироциклических структур, который активно используется в современной органической химии. Важно отметить, что реакции циклических диенов с несимметричными донорными (производные протоанемонина), акцепторными (метиленкетоны) и донорно-акцепторными диенофилами (метиленовые производные оксазолидиндионов и гидантоинов) характеризуются высокой диастереоселективностью; в случае использования хиральных диенофилов возможен энантиоселективный синтез аддуктов [4+2]-циклоприсоединения, а для в случае несимметричных 1,3-бутадиенов варьирование условий реакции позволяет контролировать региоселективность протекающего циклоприсоединения. В целом, варьирование субстратов и условий реакций позволяют тонко настраивать стерические и электронные свойства создаваемых спиросочленённых фрагментов в молекуле, давая возможность применять реакции диенового синтеза с циклическими метилиденовыми производными в синтезе природных соединений и их аналогов.

По сравнению с три- и тетразамещёнными при C=C связи олефинами, соединения с экзоциклической связью C=CH₂ являются более активными в реакциях циклоприсоединения за счёт стерической доступности двойной связи, что расширяет синтетические возможности создания спироциклов. Вместе с этим, нестабильность некоторых 1,1-дизамещённых производных приводит к синтетическим трудностям

получения исходных диенофилов и может налагать ряд ограничений на проведение реакций с диенами.

3. Обсуждение результатов ¹

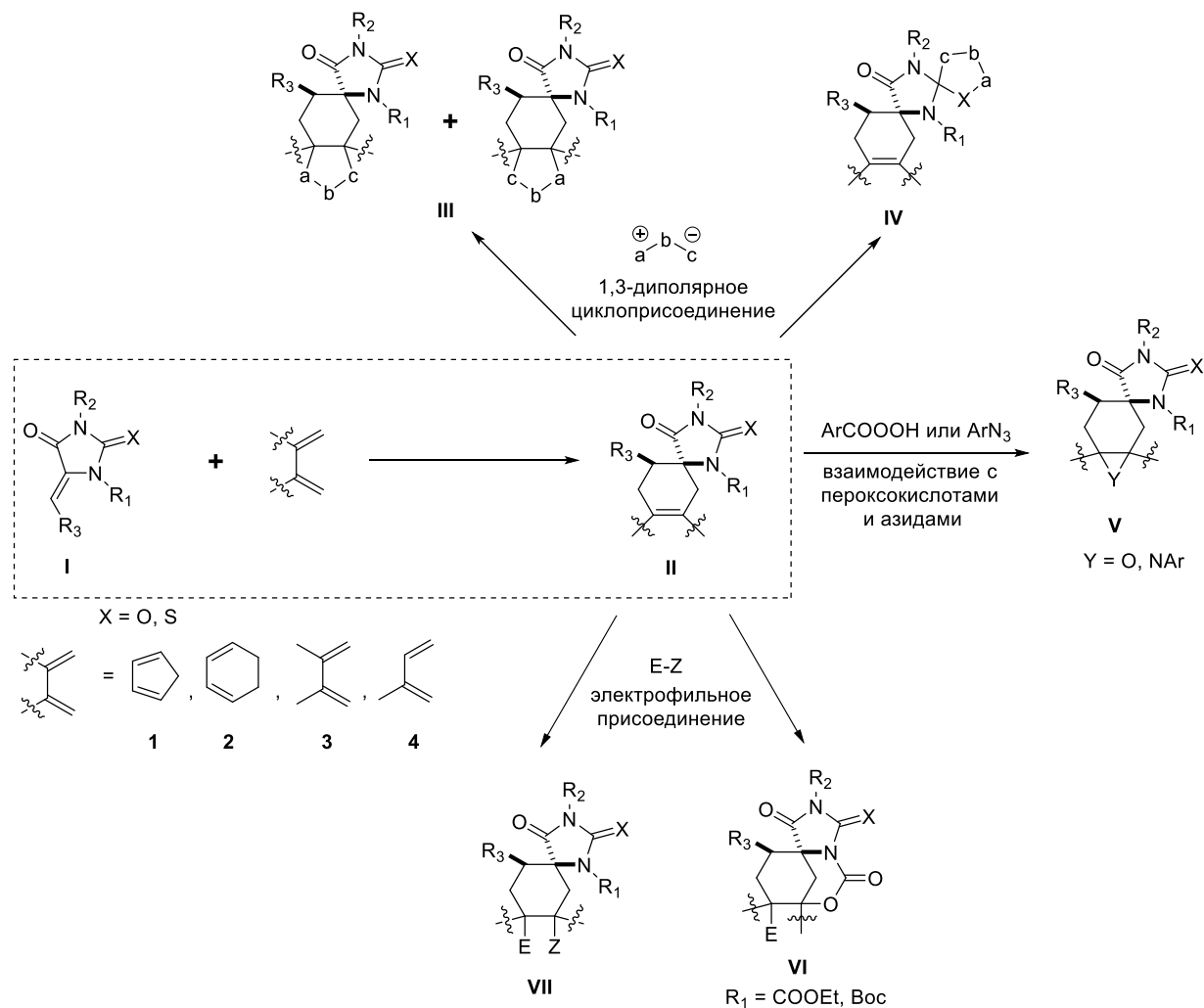
Известно, что реакция Дильса-Альдера с нефункционализированными диенами позволяет ввести в молекулу конформационно жёсткий липофильный фрагмент, что может приводить к значительному росту биологической активности получаемых соединений [135–138]. При этом варьирование структуры диена позволяет тонко настраивать структуру образующегося липофильного каркаса [139–141], а наличие двойной С=С связи в аддукте [4+2]-циклоприсоединения открывает путь для дальнейших модификаций получаемых молекул.

В предыдущих работах нашей научной группы было показано, что спиро-2-халькогенимидазолон с двумя спиросочленёнными 5-членными циклами, получаемые реакциями циклоприсоединения 1,3-диполей к 5-метилен-замещённым гидантоинам, а также 2-тио- и 2-селеноимидазолонам, обладают высокой цитотоксичностью, что может быть связано с их способностью ингибировать взаимодействие белков р53-MDM2 [142–144]. Однако производные имидазолон, имеющие в составе спиросочленённые 6-членные циклы, на биологическую активность ранее не исследовались.

В рамках данной работы было изучено взаимодействие метилиденовых производных **I** с циклопентадиеном **1**, 1,3-циклогексадиеном **2**, 2,3-диметилбутадиеном **3** и изопреном **4**, что позволило разработать методы получения ранее не описанных спироциклических соединений структурного типа **II** (Схема 1). Было определено влияние заместителей в диенофилах **I** на скорость протекания реакций и селективность образования изомерных продуктов в случае диенов **1**, **2** и **4**. Кроме того, нами была исследована возможность последующего введения различных функциональных групп в конформационно жёсткий фрагмент имидазолонов **II** реакциями с 1,3-диполями и различными электрофильными агентами (Схема 1).

¹ В обсуждении результатов используется нумерация соединений, схем и рисунков, отличающаяся от нумерации в обзоре литературы.

Схема 1.

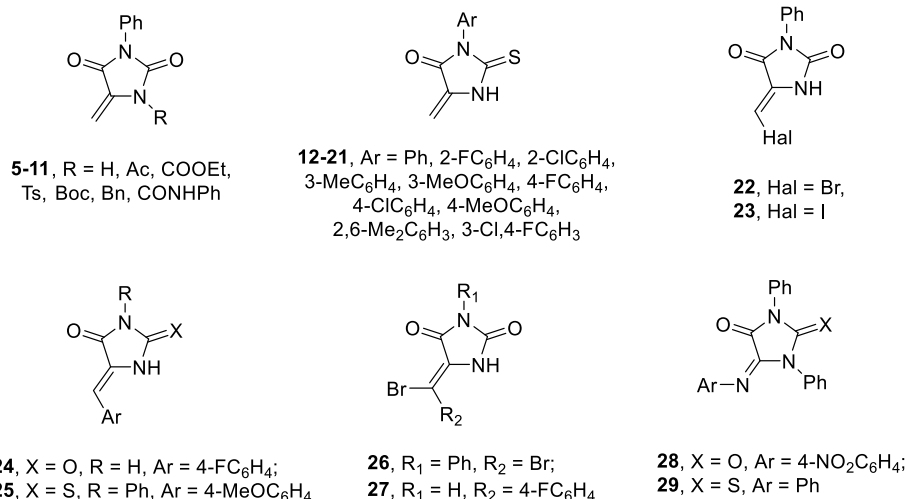


Для ряда синтезированных соединений было проведено тестирование их цитотоксической и антибактериальной активности.

3.1. Синтез исходных диенофилов

Мы начали наши исследования с синтеза серии исходных имидазолонов **5-29**, содержащих экзоциклическую двойную связь в положении C(5) (Схема 2), поскольку наличие заместителей с различными электронными и стерическими эффектами при двойной связи имидазолона и в непосредственной близости от нее может влиять на реакционную способность диенофила, что позволяет управлять скоростью и селективностью реакции Дильса-Альдера. В имидазолонах **5-11** варьировался заместитель в первом положении гетероцикла, соединения **12-21** представляют собой 3-арилзамещённые тиогидантоины, имидазолон **22-27** содержат три- и тетразамещённую C=C связь, а в соединениях **28, 29** присутствует экзоциклическая связь C=N.

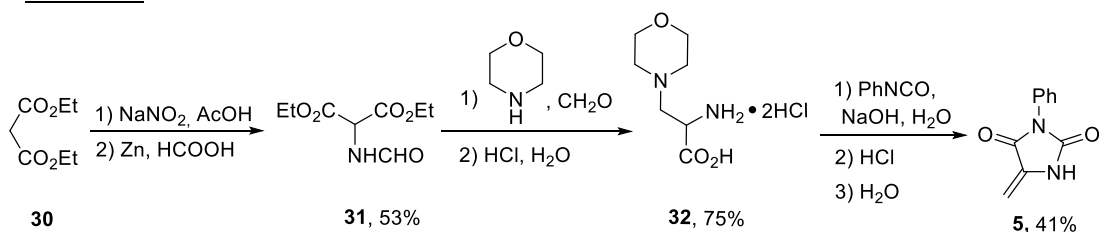
Схема 2.



Несмотря на то, что в современной органической химии широко исследованы синтетические подходы к различным имидазолонам, метилиденовые производные гидантоина и тиогидантоина являются малоизученным классом соединений из-за их относительно высокой реакционной способности. Высокая активность этих соединений существенно затрудняет возможности их синтеза; действительно, описанные в литературе методики получения метилиденимидазолонов применимы только для ограниченного набора гетероциклов (см. получение N(3)-бензильных производных [145] и 1-арил-3-метил-5-метилиденгидантоинов [146]). Однако наличие в исходных метилиденгидантоинах и метилидентиогидантоинах стерически доступной C=C позволяет их использовать в реакции Дильса-Альдера для получения спироциклических имидазолонов, поэтому в начале нашего исследования основной задачей являлось развитие подходов к синтезу разнообразных производных 5-метилиденгидантоина и 5-метилидентиогидантоина.

Исходный 5-метилиден-3-фенилгидантоин **5** был получен по описанной в литературе методике (Схема 3) [147]. На первой стадии диэтилмалонат **30** нитрозировали с использованием нитрита натрия, после чего проводили реакцию восстановительного аминирования. Получаемый продукт **31** вводили в реакцию Манниха с последующим гидролизом и декарбоксилированием. При обработке получаемого β-морфолиноаланина **32** фенилизотиоцианатом в щелочной среде был получен гидантоин **5**.

Схема 3.



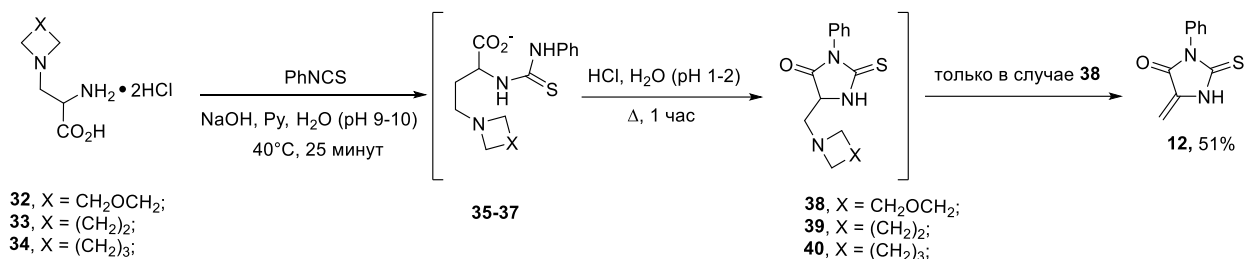
Наши попытки синтезировать 5-метилен-2-тиогидантоин **12** из фенилизотиоцианата и аминокислоты **32** в аналогичных условиях оказались безуспешны и приводили к образованию смеси продуктов димеризации и десульфурования. Однако, взаимодействие β -морфолиноаланина **32** и фенилизотиоцианата в смеси пиридин-вода-NaOH, и последующей экстракции толуолом (для удаления избытка фенилизотиоцианата и пиридина) и подкисление водной фазы соляной кислотой до pH 2-3 с дальнейшим кипячением 1 час полученной смеси позволило получить 5-метилен-2-тиогидантоин **12** с хорошим выходом.

В ходе оптимизации условий реакции было показано, что время выдерживания смеси β -морфолиноаланина **32** и фенилизотиоцианата в щелочной среде имеет принципиальное значение. При выдерживании смеси на данной стадии в течение 50-60 минут в спектре ЯМР ^1H конечного продукта наблюдаются очень интенсивные сигналы примесей, которые могут соответствовать продуктам полимеризации промежуточного производного тиомочевина. Уменьшение времени выдерживания на первой стадии до 25 минут приводит к образованию целевого тиогидантоина **12** с малым количеством примесей, либо вовсе без примесей побочных продуктов полимеризации. Время кипячения в солянокислом растворе также имеет значение. Было установлено, что в случае увеличения продолжительности кипячения в соляной кислоте с 1 до 10 часов происходит как частичное десульфурование, так и димеризация образующегося тиогидантоина **12**.

Для оценки синтетических возможностей методики нами также были получены β -аминоаланины **33** и **34**, которые изучались в условиях, подобранных для взаимодействия β -морфолиноаланина **32** с PhNCS [148]. Оказалось, что целевой метиленгидантоин **12** с хорошим выходом может быть получен только из производного морфолина **32**, а для **33** и **34** не наблюдалось полной конверсии на стадии отщепления аминогруппы от тиогидантоинов **39**, **40**, а также образовывались продукты десульфурования и димеризации. Мы предполагаем, что это может быть связано с разной основностью используемых аминов, так как основность морфолина на ~ 2 порядка ниже, чем у пирролидина и пиперидина, опробованных в работе.

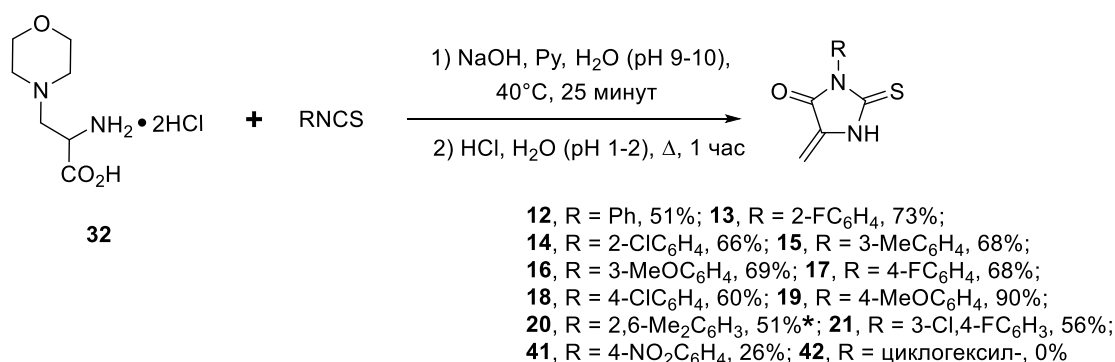
Оптимизированные условия получения 5-метилен-3-фенил-2-тиогидантоина представлены на Схеме 4.

Схема 4.



Разработанный нами подход был далее успешно применён для синтеза серии 3-арил-5-метилендентиогидантоинов **12-21** и **41** (Схема 5). Было показано, что в случае изотиоцианатов с электронодонорными заместителями в ароматическом кольце целевые продукты образуются с более высокими выходами. Использование 4-нитрофенилизотиоцианата приводит к резкому снижению выходов до 26%. Попытка осуществить реакцию с циклогексилизотиоцианатом не привела к образованию соответствующего метилидентиогидантоина **42** в тех же условиях реакции.

Схема 5.



* - чистота соединения около 60% (по данным ¹H ЯМР спектра).

Полученные N(1)-незамещённые имидазолы **5** и **12** были использованы для последующих модификаций по атому азота. Было обнаружено, что в присутствии триэтиламина соединение **5** взаимодействует с ацилирующими и тозилирующими агентами в мягких условиях с образованием продуктов **6-11** с выходами 80-95% (Схема 6, Табл. 1). Гидантоин **10** был получен с высоким выходом по реакции алкилирования в присутствии избытка карбоната калия в качестве основания. Реакция метилидентиогидантоина **5** с одним эквивалентом PhNCO также протекала с хорошим выходом (70%), который удалось еще повысить при использовании 1.5-кратного избытка изотиоцианата (Табл. 1). Однако в случае реакции с PhNCS в аналогичных условиях целевой продукт **43** не образуется даже в следовых количествах (по данным ТСХ и ¹H ЯМР спектроскопии). В более жёстких условиях (кипячение с избытком изотиоцианата) в спектрах ¹H ЯМР реакционной смеси отсутствуют сигналы продукта **43** и, помимо этого,

исчезают характеристичные сигналы =CH₂-фрагмента гидантоина **5** в области 5.0-6.0 м.д., что указывает на протекающие побочные процессы разложения метилиденгидантоина **5** и/или продуктов реакции в основной среде.

Схема 6.

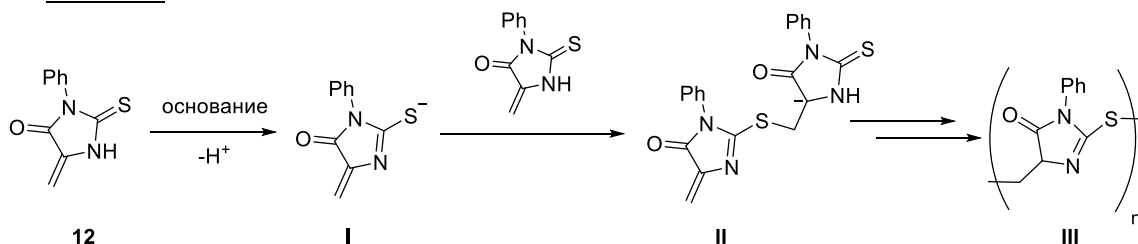


Таблица 1. Получение N-замещённых 5-метиленгидантоинов.

продукт	R	условия реакции	выход, %
6	Ac	Ac ₂ O (1 экв.), NEt ₃ (1 экв.), DMAP (кат.), CHCl ₃ , r.t.	95
7	COOEt	ClCOOEt (1 экв.), NEt ₃ (1 экв.), DMAP (кат.), CHCl ₃ , r.t.	88
8	Ts	TsCl (1 экв.), NEt ₃ (1 экв.), DMAP (кат.), CHCl ₃ , r.t.	80
9	Boc	Boc ₂ O (1 экв.), NEt ₃ (1 экв.), DMAP (кат.), CHCl ₃ , r.t.	94
10	Bn	BnCl (1 экв.), K ₂ CO ₃ (3 экв.), MeCN, r.t.	95
11	CONHPh	PhNCO (1.5 экв.), NEt ₃ (1 экв.), DMAP (кат.), CHCl ₃ , r.t.	94
43	CSNHPh	PhNCS (3 экв.), NEt ₃ (1 экв.), DMAP (кат.), CHCl ₃ , Δ	0

Попытки ввести тиогидантоин **12** в реакции ацилирования и алкилирования в тех же условиях не приводили к образованию ацил- и алкилимидазолонов. Было обнаружено, что в присутствии оснований (NEt₃, K₂CO₃) метилидентииогидантоины быстро разлагаются. Отсутствие в ¹H ЯМР спектрах реакционных смесей характерных сигналов =CH₂-фрагмента может указывать на протекание реакций Михаэля депротонированных форм соединения **12** с другими молекулами имидазолона. Предположительный механизм полимеризации метилидентииогидантоина **12** представлен на Схеме 7.

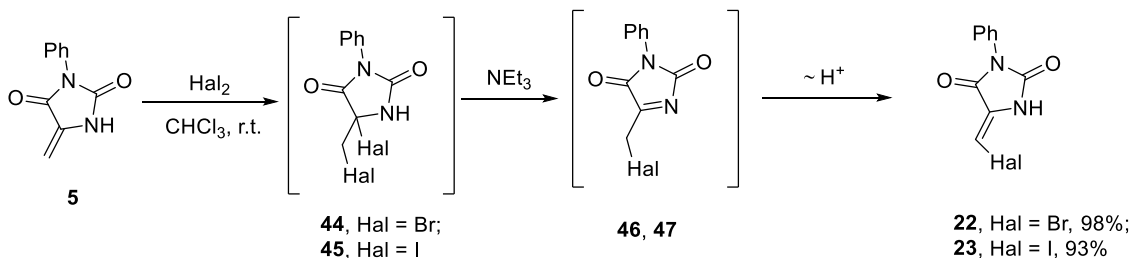
Схема 7.



По сравнению с тиогидантоином **12** гидантоин **5** более устойчив к действию оснований. Например, при стоянии раствора соединения **5** и одного эквивалента NEt_3 в хлороформе в течение 24 часов полимеризуется около половины молекул **5** (по данным ^1H ЯМР спектров реакционной смеси). По всей видимости, разница в скоростях разложения метилиденимидазолонов обусловлена тем, что в случае депротонирования тиогидантоина **12** образуется более сильный S-нуклеофил, который легче вступает в реакции присоединения по двойной C=C связи.

Помимо модификаций имидазолонов по положению N(1) нами была изучена возможность введения заместителей по экзоциклической C=C связи в структурах **5** и **12**. Мы обнаружили, что при взаимодействии гидантоина **5** с галогенами (Br_2 , I_2) в присутствии триэтиламина легко образуются соответствующие галогенметиленимидазолы **22**, **23** (Схема 8). Конфигурация соединений **22** и **23** подтверждается значениями КССВ в ^1H ЯМР спектрах продуктов их взаимодействия с циклопентадиеном (см. раздел 3.2.1). Можно предположить, что реакция имидазолона **5** с галогенами протекает через промежуточное образование дигалогенидов **44**, **45**. В случае взаимодействия гидантоина **5** с бромом в отсутствие оснований неустойчивый дибромид **44** может быть выделен из реакционной смеси почти с количественным выходом. Структура соединения **44** подтверждается методом ^1H ЯМР спектроскопии по наличию характеристичных дублетов диастереотопных протонов CH_2Br группы в области 4.18 и 3.92 м.д.

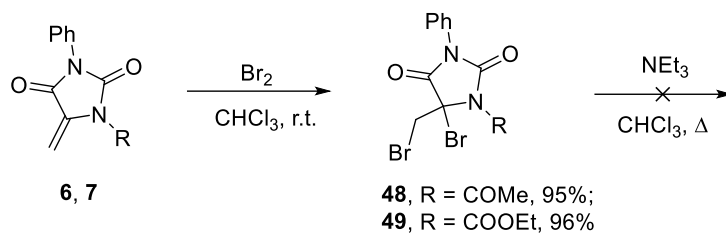
Схема 8.



Низкая стабильность соединений **44**, **45** может быть связана с наличием подвижного протона в CONH-фрагменте гетероцикла, что приводит к спонтанному элиминированию галогеноводорода. По сравнению с дибромидом **44** его N(1)-замещённые

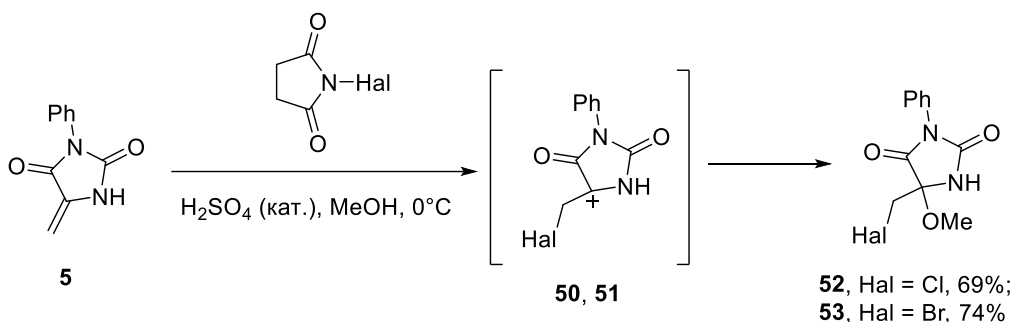
аналоги **48** и **49** устойчивы даже в условиях кипячения с избытком триэтиламина и могут быть получены непосредственно из метилиденгидантоинов **6**, **7** и брома в мягких условиях (Схема 9).

Схема 9.



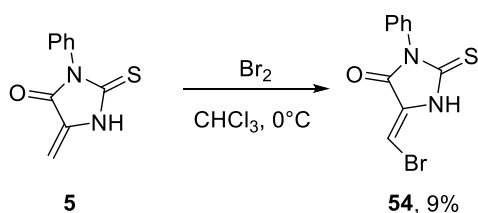
Использование N-хлорсукцинимида и N-бромсукцинимида в качестве галогенирующих агентов в реакции с имидазолоном **5** приводит к образованию продуктов сопряжённого присоединения **52** и **53**, а не к галогенметиленовым производным (Схема 10). Данный результат свидетельствует в пользу того, что электрофильное присоединение к метилиденгидантоину **5** протекает через промежуточное образование третичных катионов **50** и **51**, стабилизированных неподелённой электронной парой азота. Структура продуктов **52** и **53** была подтверждена данными ^{13}C ЯМР спектроскопии по величине химических сдвигов групп CH_2Hal . В случае соединения **52** этой группе соответствует сигнал с химическим сдвигом около 44.7 м.д., тогда как в спектре бромида **53** сигнал атома углерода метиленовой группы наблюдается в области около 32.6 м.д.

Схема 10.



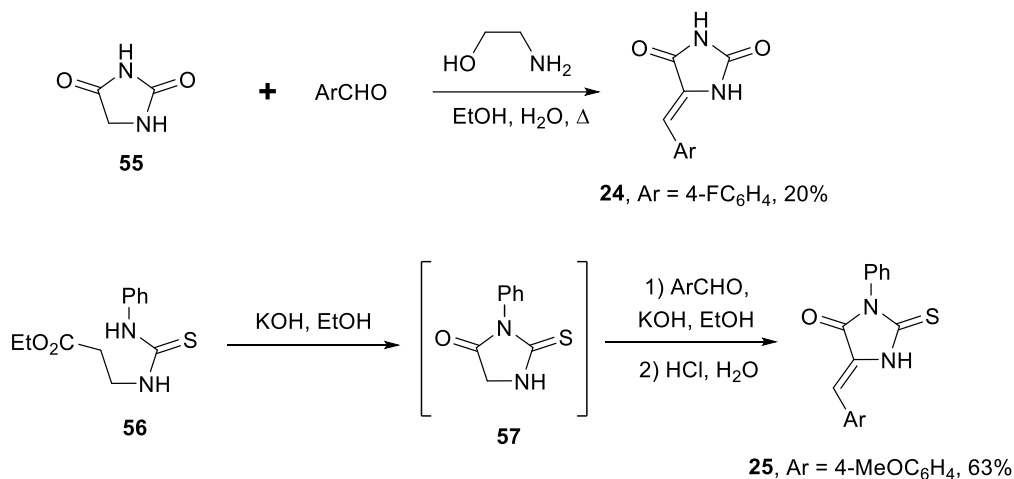
В отличие от гидантоина **5**, тиогидантоин **12** при взаимодействии с бромом при 0°C образует продукт **54** лишь с выходом 9% (Схема 11). По всей видимости, низкий выход галогенирования тиогидантоина связан с преимущественным окислением CSNH-фрагмента в условиях реакции.

Схема 11.



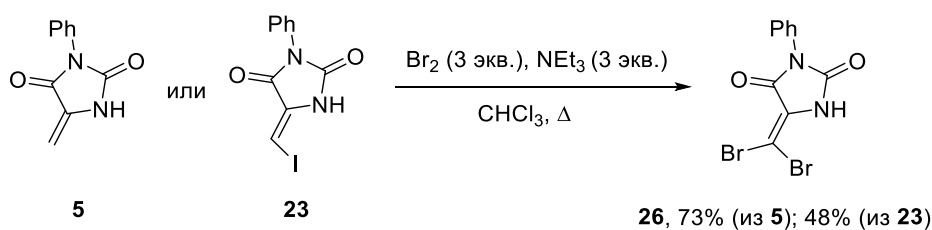
Помимо имидазолонов с экзоциклическими галогенметиленовыми фрагментами **22** и **23** для изучения влияния заместителя при двойной C=C связи на ход протекания реакции Дильса-Альдера по литературным методикам [149,150] нами были синтезированы арилиденные производные **24**, **25** из производных мочевины реакциями конденсации с ароматическими альдегидами (Схема 12).

Схема 12.



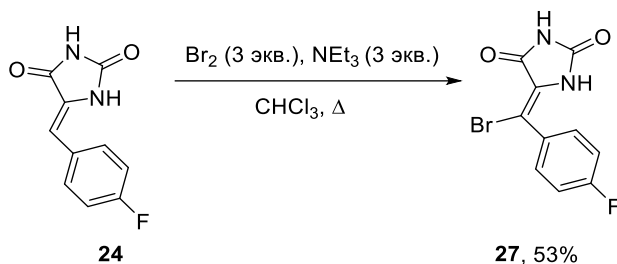
Гидантоины с тетразамещённой двойной C=C связью были синтезированы из ди- и тризамещённых предшественников **5** и **24**, полученных нами ранее. Было установлено, что кипячение метилиденгидантоина **5** с избытком брома и триэтиламина в хлороформе приводит к образованию соединения **26** с выходом 73% (Схема 13). При бромировании иодпроизводного **23** в тех же условиях было выделено соединение, данные ЯМР и масс-спектрологии которого полностью совпадают с дибромидом **26**.

Схема 13.



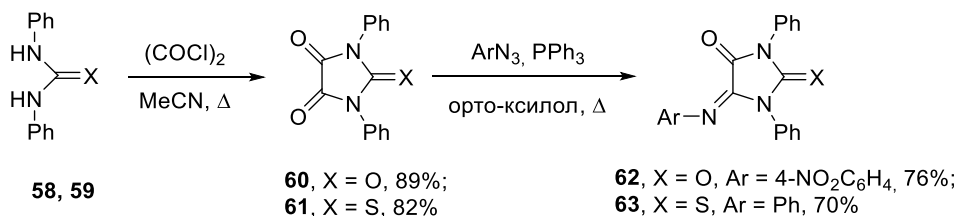
В случае тризамещённого имидазолонна **24** реакция с бромом в кипящем хлороформе протекает с образованием ожидаемого продукта бромирования **27** (Схема 14), конфигурация которого была установлена по корреляциям в спектре ЯМР NOESY1D между протонами *пара*-фтор-замещенного ароматического кольца и NH-фрагментом гетероцикла.

Схема 14.



Имидазолон, содержащий экзоциклическую C=N связь в положении C(5) гетероцикла, были получены по реакциям, показанным на Схеме 15. На первой стадии коммерчески доступные соединения **58**, **59** кипятили с оксалилхлоридом. Далее полученные имидазолон **60**, **61** вводили в аза-реакцию Виттига с фосфаниминами, образующимися *in situ* из трифенилфосфина и соответствующего азида. Полученные имины **62** и **63** отщипали от трифенилфосфиноксида перекристаллизацией из этанола.

Схема 15.



Таким образом, на первом этапе работы были получены диенофилы **5-29**, содержащие N(1)-замещённые и N(1)-незамещённые имидазолоновые фрагменты с экзоциклической ди-, три- и тетразамещённой двойной связью, которые далее были исследованы в реакциях с различными диенами. За исключением соединений **5**, **24** и **25**, все остальные гидантоины и тиогидантоины были получены впервые с использованием разработанных нами методов синтеза.

3.2. Взаимодействие имидазолонов **5-29** с диенами

3.2.1. Реакции имидазолонов **5-16**, **19**, **22-29** с циклопентадиеном

Условия реакция Дильса-Альдера метилиден-имидазолоновых производных с циклопентадиеном были оптимизирована на примере метилиденгидантоина **5**. Варьировались соотношение исходных реагентов, растворитель и температура проведения реакции. Оптимальным оказалось использование 8-кратного избытка диена при кипячении в хлороформе, бензоле, метаноле или этаноле; в диметилсульфоксиде, ацетонитриле, ацетоне или этилацетате реакция протекает медленно или практически не идёт.

В оптимизированных условиях кипячения в хлороформе, далее в реакцию были введены метилиденимидазолы **6-16** и **19**. Результаты представлены в Таблице 2. Во всех случаях реакция циклоприсоединения протекала с преимущественным образованием продукта с *экзо*-положением метиленового мостика относительно группы C(4)=O исходного гетероцикла.

Схема 16.

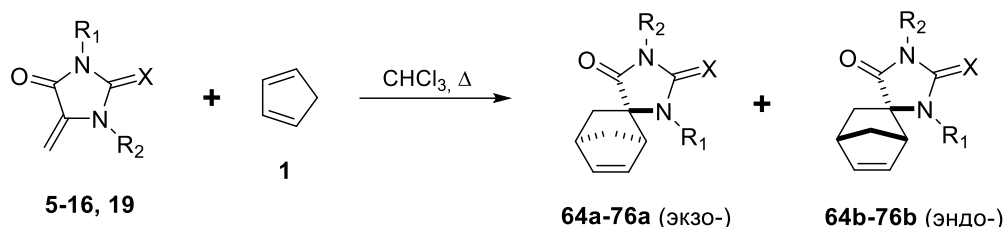


Таблица 2. Реакции Дильса-Альдера имидазолонов **5-16** и **19с** циклопентадиеном

продукт	X	R ₁	R ₂	<i>экзо:эндо</i> ^a	выход, %
64a + 64b	O	Ph	H	91 : 9	81 + 9 ^b
65a + 65b	O	Ph	Ac	77 : 23	73(78 : 22) ^c
66a + 66b	O	Ph	COOEt	79 : 21	83(83 : 17) ^c
67a + 67b	O	Ph	Ts	87 : 13	91(89 : 11) ^c
68a + 68b	O	Ph	Boc	85 : 15	73(85 : 15) ^c
69a + 69b	O	Ph	CH ₂ Ph	100 : 0	10 ^d
70a + 70b	O	Ph	CONHPh	80 : 20	85(80 : 20) ^c
71a + 71b	S	Ph	H	91 : 9	79 + 8 ^b
72a + 72b	S	2-FC ₆ H ₄	H	91 : 9	71 + 7 ^b
73a + 73b	S	2-ClC ₆ H ₄	H	91 : 9	68 + 0 ^b
74a + 74b	S	3-MeC ₆ H ₄	H	91 : 9	80 + 8 ^b
75a + 75b	S	3-MeOC ₆ H ₄	H	91 : 9	81 + 9 ^b
76a + 76b	S	4-MeOC ₆ H ₄	H	91 : 9	78 + 8 ^b

^a по данным ¹H ЯМР спектра реакционной смеси. ^bвыход выделенных в индивидуальном виде основного и минорного продуктов. ^c выход для выделенной смеси основного и минорного продукта. В скобках указано соотношение изомеров. ^dвыход определяли по данным ¹H ЯМР спектра реакционной смеси.

Стоит отметить, что в отличие от N(1)-замещённых *экзо*- и *эндо*-продуктов **65-68** и **70**, N(1)-незамещённые соединения **64a**, **71a-76a** и **64b**, **71b-76b** могут быть разделены методом колоночной хроматографии. По всей видимости, это связано с важной ролью

водородной связи CONH- и CSNH-фрагментов при норборненовом каркасе соединений **64**, **71-76**, влияющей на процессы адсорбции изомеров на поверхности силикагеля.

Строение полученных спироимидазолонов **64-76** было определено по данным ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а в случае соединения **64a** структура была подтверждена методом РСА (Рис. 1).

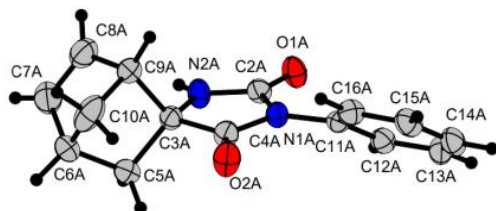


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **64a**.

По данным ^1H ЯМР спектроскопии *экзо*- и *эндо*-продукты **a**, **b** различаются по химическим сдвигам протонов $\text{HC}=\text{CH}$ норборненового каркаса: характерные дублеты дублетов основных продуктов **a** смещены в более слабое поле (6.20–6.60 м.д.) по отношению к сигналам минорных продуктов (6.15–6.45 м.д.) (Рис. 2), что согласуется с литературными данными [101,103,151]. Кроме того, для соединений **64** и **71-76** характерно очень существенное различие в экранировании NH протонов *экзо*- и *эндо*-изомеров (различия в хим. сдвигах > 1 м.д. в CDCl_3), что объяснимо влиянием анизотропии $\text{C}=\text{C}$ связи, которая расположена близко к амидному протону в изомере **a**.

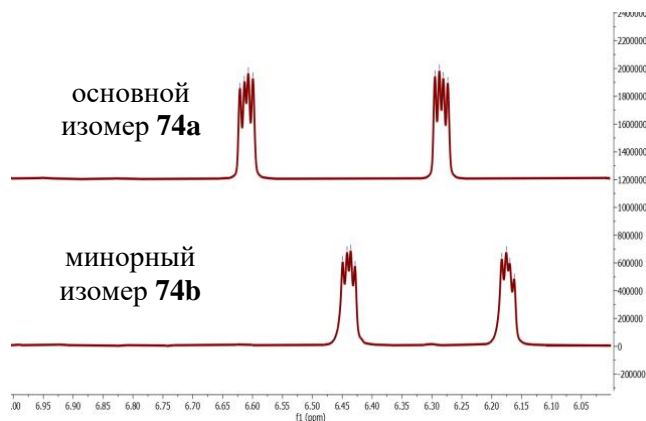


Рис. 2. Характеристические дублеты дублетов протонов $\text{HC}=\text{CH}$ норборненового каркаса соединений **74a** (верхнее изображение) и **74b** (нижнее изображение).

Критерием отнесения *экзо*- и *эндо*-стереоизомеров соединений **64** и **71-76**, помимо величин химических сдвигов винильных и NH протонов, могут быть спектры NOESY, представленные на Рисунках 3 и 4. В спектре ^1H - ^1H NOESY спиропроизводного **72a** проявляется взаимодействие NH протона с протоном $\text{CH}=\text{CH}$ связи, а также с протоном

ближайшей метиленовой группы бицикла, и нет взаимодействия NH протона с протоном при атоме C(7) норборненового каркаса.

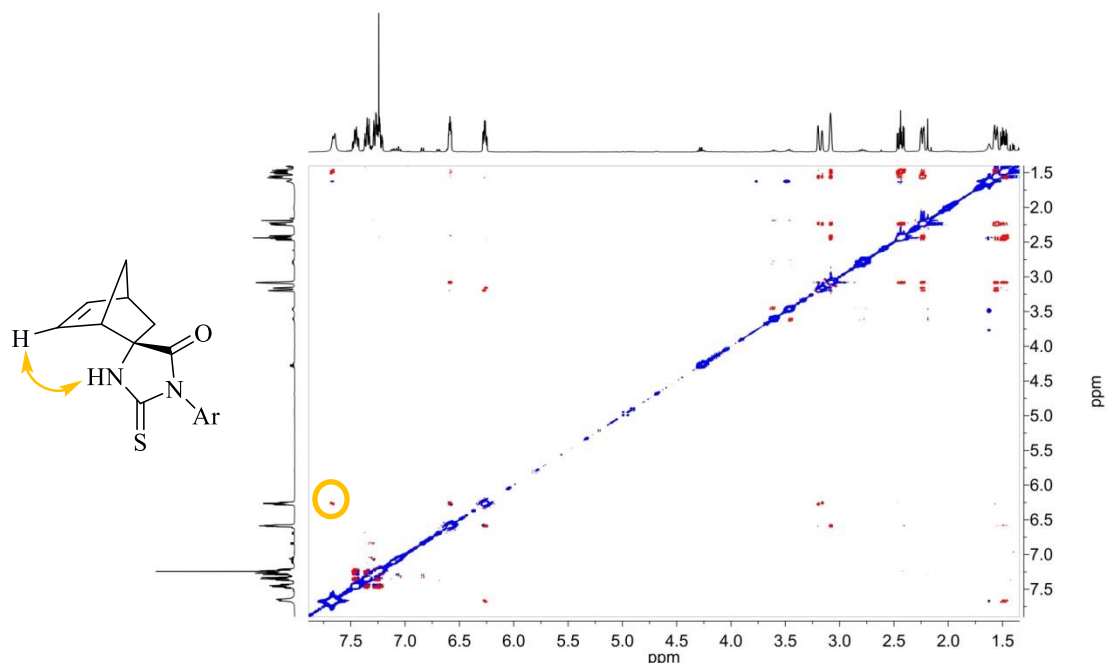


Рис. 3. NOESY ^1H - ^1H ЯМР спектр соединения **72a**.

Напротив, в случае изомера **72b** при облучении NH протона эффект Оверхаузера наблюдается для протона при атоме C(7) норборнена и отсутствует для протона при двойной C=C связи.

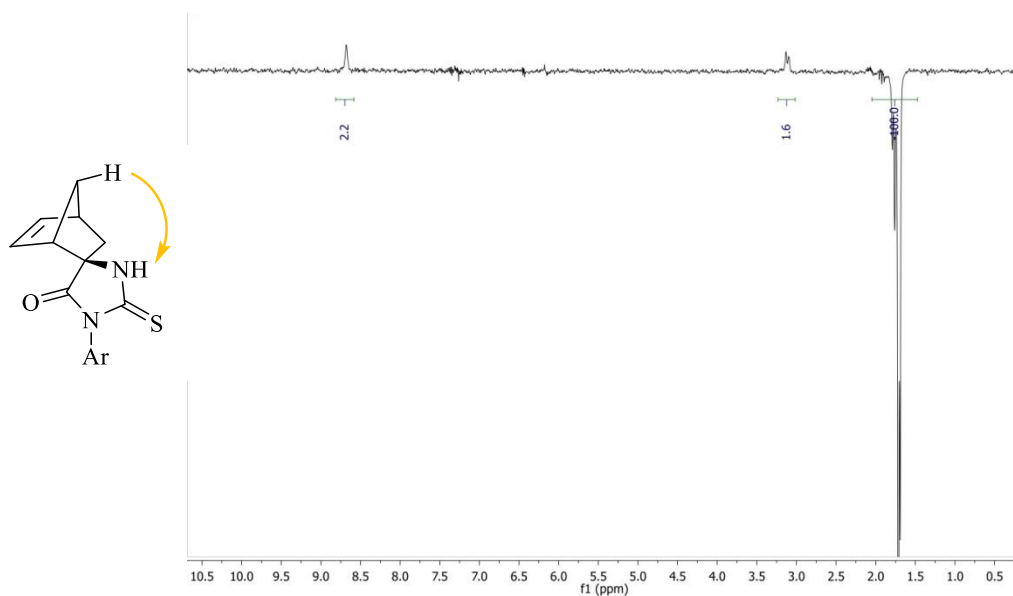


Рис. 4. ^1H NOESY 1D ЯМР спектр соединения **72b**.

В ходе изучения реакции Дильса-Альдера с метилиденгидантоинами было показано, что диастереоселективность процесса чувствительна к природе заместителя в положении N(1) имидазолонового фрагмента. Несмотря на увеличение стерических

препятствий около экзоциклической двойной связи диенофила, взаимодействие цикlopentадиена с гидантоинами **6-9** и **11**, содержащими электроноакцепторные заместители Ac, COOEt, Ts, Boc, CONHPh, протекало менее селективно по сравнению с N(1)-незамещённым гидантоином **5**. Такие результаты могут свидетельствовать в пользу того, что электронные факторы заместителей сильнее влияют на реакционную способность диенофила, чем стерические. Влияние заместителя в положении N(1) гетероцикла на протекание реакции также подтверждает тот факт, что в случае имидазолана **10** с донорным бензильным фрагментом при N(1) выходы целевого продукта существенно падают, и образуется лишь один из изомеров **69a** (см. Таблицу 2).

При варьировании экзоциклического атома халькогена исходного гетероцикла в положении C(2) (O или S) реакция Дильса-Альдера протекает с практически одинаковой стереоселективностью (Таблица 2, см. данные для образования продуктов **64** и **71**). Такая же селективность реакции Дильса-Альдера наблюдается для тиогидантоинов **72-76** с разными заместителями в положении N(3). По всей видимости, электронные свойства заместителей в положениях C(2) и N(3) гетероцикла слабо влияют на реакционную способность диенофила.

Увеличение стерических препятствий при C=C связи метилиденимидазолана должно затруднять протекание реакции [4+2]-циклоприсоединения. Действительно, галогенметиленгидантоины **22**, **23** реагируют с цикlopentадиеном лишь в более жёстких условиях по сравнению с производными **6-16** и **19**. В случае реакций соединений **22**, **23** с 20-кратным избытком диена при кипячении в *орто*-ксилоле образуются только *экзо*-изомеры **77**, **78** с умеренными выходами (Схема 17). В ¹H ЯМР спектрах соединений **77**, **78** дублет в области около 4.7 м.д. с характерной КССВ ≈ 3.3 Гц указывает на пространственное расположение групп СНBr и СНI в норборненовом каркасе, что позволяет однозначно подтвердить структуру исходных винилгалогенидов **22** и **23**.

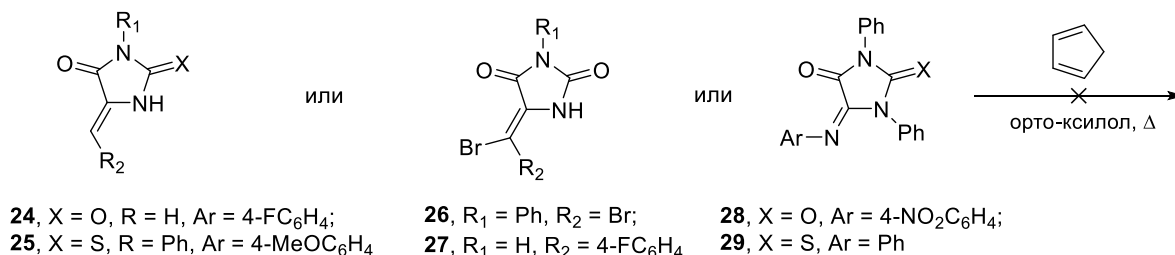
Схема 17.



Имидазоланы **24**, **25,28**, **29** содержащие в своей структуре арильные заместители при двойных C=C и C=N связях, в аналогичных условиях не образовывали целевые продукты циклоприсоединения даже в следовых количествах (по данным ¹H ЯМР

спектроскопии реакционных смесей). В тех же условиях циклопентадиен не реагировал с гидантоинами **26**, **27** с тетразамещёнными двойными C=C связями (Схема 18).

Схема 18.



Данные результаты подтверждают важное влияние стерических факторов на протекание реакций циклоприсоединения.

3.2.2. Реакции метилиденимидазолонов **5**, **12**, **13**, **15**, **16** и **18-20** с

1,3-циклогексадиеном

В отличие от взаимодействия с циклопентадиеном, реакции 5-метилиденимидазолонов с менее активными диенами **2-4** не протекают даже при кипячении в толуоле с 20-кратным избытком диенов. В условиях микроволнового облучения при нагреве в бензоле до 140°C метилиденгидантоина **5** с избытком 1,3-циклогексадиена **2** образование целевого продукта было зафиксировано лишь в следовых количествах. Поэтому нами была изучена возможность использования VF₃·Et₂O, AlCl₃ и ZnI₂ в качестве кислот Льюиса, способных катализировать реакцию Дильса-Альдера соединений **5**, **12**, **13**, **15**, **16** и **18-20** с диеном **2**.

Было обнаружено, что в присутствии VF₃·Et₂O циклогексадиен **2** быстро разлагается, и целевые продукты реакции Дильса-Альдера не образуются. В присутствии AlCl₃ также происходило разложение диена, которое ускорялось при нагреве реакционной смеси, однако целевой продукт **79a** может быть выделен, если диен **2** добавлять в кипящий раствор диенофила **5** и кислоты Льюиса. В присутствии одного эквивалента ZnI₂ циклогексадиен не вступал в реакцию с 5-метилиденгидантоином **5** даже при нагревании, но в тех же условиях тиогидантоины **12**, **13**, **15**, **16** и **18-20** взаимодействовали с этим диеном с образованием смеси диастереомерных продуктов **80a-86a** и **80b-86b** в соотношении ~3:1 (Схема 19), которые были разделены методом колоночной хроматографии.

Стоит отметить, что стереоселективность реакции существенно не зависит от заместителей в положении N(3) тиогидантоинов **12**, **13**, **15**, **16** и **18-20**, а также от количества используемого ZnI₂. В присутствии избытка катализатора выходы целевых продуктов несколько снижались, предположительно, из-за ускорения процессов

разложения диена под действием кислоты Льюиса, а при недостатке ZnI_2 скорость образования продуктов уменьшалась. Оптимальным оказалось использование ZnI_2 в количестве одного эквивалента по отношению к диенофилу.

Различные результаты реакции диена **2** с гидантоином **5** и тиогидантоинами **12**, **13**, **15**, **16**, **18-20** в присутствии ZnI_2 могут быть связаны с тем, что ZnI_2 как более мягкая кислота Льюиса преимущественно координируется по атому серы 2-тиоимидазолонa, и варьирование халькогена (O или S) сильно влияет на эффективность связывания диенофила с кислотой Льюиса.

Схема 19.

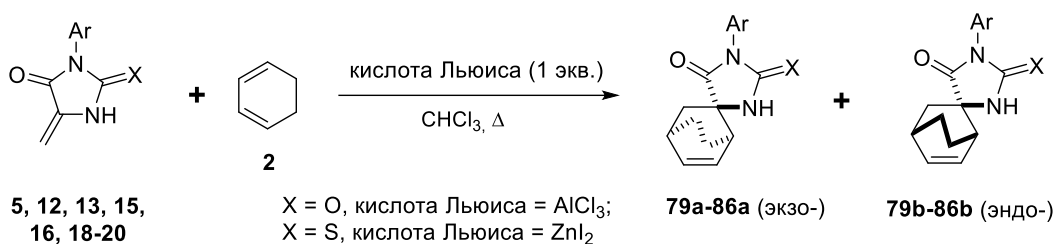


Таблица 3. Реакции Дильса-Альдера 5-метилиденимидазолонов **5**, **12**, **13**, **15**, **16** и **18-20** с 1,3-циклогексадиеном

продукт	X	Ar	кислота Льюиса	выход a , %	выход b , %
79a + 79b	O	Ph	$AlCl_3$	16	0
			ZnI_2	0	0
80a + 80b	S	Ph	ZnI_2	54	19
81a + 81b	S	2-FC ₆ H ₄	ZnI_2	44	15
82a + 82b	S	3-MeC ₆ H ₄	ZnI_2	60	25
83a + 83b	S	3-MeOC ₆ H ₄	ZnI_2	51	21
84a + 84b	S	4-ClC ₆ H ₄	ZnI_2	55	20
85a + 85b	S	4-MeOC ₆ H ₄	ZnI_2	50	19
86a + 86b	S	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	ZnI_2	44	15

Структура продуктов реакции с циклогексадиеном была доказана на примере соединения **86a** методом РСА. Элементарная ячейка, представленная на Рис. 5, включает две молекулы спиро-аддукта, связанные между собой водородными связями тиамидных фрагментов, образующих 8-членный цикл.

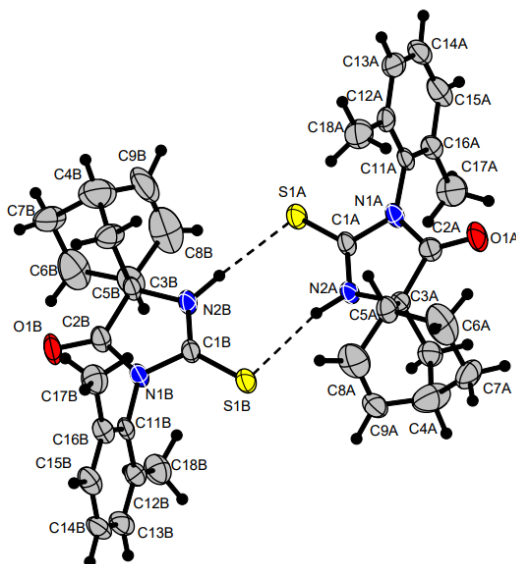


Рис. 5. Молекулярная структура соединения **86a**.

Как и в случае аддуктов взаимодействия с циклопентадиеном **64-76** (Схема 16), изомерные *экзо*- и *эндо*-продукты реакций Дильса-Альдера метилиденимидазолонов **12**, **13**, **15**, **16** и **18-20** с циклогексадиеном можно различить по значениям химических сдвигов протонов $\text{CH}=\text{CH}$ группы: для основных продуктов эти протоны проявляются в области 6.34-6.62 м.д.(в CDCl_3) в виде двух мультиплетов, а для минорных продуктов сигналы этого фрагмента наблюдаются в области 6.30-6.48 м.д. (в CDCl_3).

3.2.3. Реакции 5-метиленимидазолонов **5-7** и **11-21** с 2,3-диметилбутадиеном

Взаимодействие имидазолонов **5-7** и **11-21** с 2,3-диметилбутадиеном также требует катализа действием кислот Льюиса и может протекать в присутствии AlCl_3 или ZnI_2 (Схема 20, Таблица 4). Было обнаружено, что под действием AlCl_3 реакция диена **3** с гетероциклами **5-7** и **11** протекает с умеренными выходами с образованием продуктов **87-90**.

Схема 20.

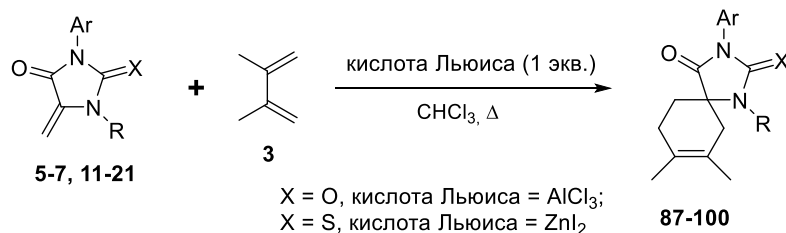


Таблица 4. Реакции Дильса-Альдера 5-метиленимидазолонов с 2,3-диметилбутadiеном

продукт	X	Ar	R	кислота Льюиса	выход, %
87	O	Ph	H	AlCl ₃	47
				ZnI ₂	0
88	O	Ph	Ac	AlCl ₃	44
89	O	Ph	COOEt	AlCl ₃	33*
90	O	Ph	CONHPh	AlCl ₃	29*
91	S	Ph	H	AlCl ₃	45
				ZnI ₂	92
92	S	2-FC ₆ H ₄	H	ZnI ₂	84
93	S	2-ClC ₆ H ₄	H	ZnI ₂	71
94	S	3-MeC ₆ H ₄	H	ZnI ₂	85
95	S	3-MeOC ₆ H ₄	H	ZnI ₂	79
96	S	4-FC ₆ H ₄	H	ZnI ₂	74
97	S	4-ClC ₆ H ₄	H	ZnI ₂	82
98	S	4-MeOC ₆ H ₄	H	ZnI ₂	88
99	S	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	H	ZnI ₂	68
100	S	3-Cl,4-FC ₆ H ₃	H	ZnI ₂	81

* целевое соединение образуется в виде неразделимой смеси с исходным диенофилом, которую можно отделить от остальных продуктов реакции методом колоночной хроматографии. Выход рассчитывался по данным ¹H ЯМР спектра смеси продукта и исходного метилиденгидантоина.

Так же, как и циклогексадиен, 2,3-диметилбутadiен в присутствии ZnI₂ легко реагирует с тиогидантоинами **12-21** с образованием целевых соединений **91-100** с высокими выходами, но не реагирует с кислородными аналогами. Вероятно, это связано с селективной координацией кислоты Льюиса по C=S связи исходного гетероцикла. Значительное увеличение выхода тиогидантоина **91** при замене AlCl₃ на более мягкий ZnI₂ может быть связано с уменьшением скорости разложения диена под действием кислоты Льюиса.

3.2.4. Реакции 5-метиленимидазолонов **5**, **12**, **14-16**, **18** и **19** с изопреном

На примере изопрена **4** была изучена региоселективность реакции Дильса-Альдера с имидазолонами **5**, **12**, **14-16**, **18** и **19**. Было показано, что кипячение гидантоина **5** в хлороформе с 10-кратным избытком диена в присутствии кислоты Льюиса приводит к

образованию продукта **101a** с выходом 70% и следовым количеством минорного региоизомера **101b**. В аналогичных условиях тиогидантоины **12**, **14-16**, **18** и **19** с хорошими выходами образуют неразделимую смесь региоизомеров **102a-107a** и **102b-107b** в соотношении 87:13 (по данным ^1H ЯМР спектроскопии реакционной смеси) (Схема 21, Таблица 5).

Схема 21.

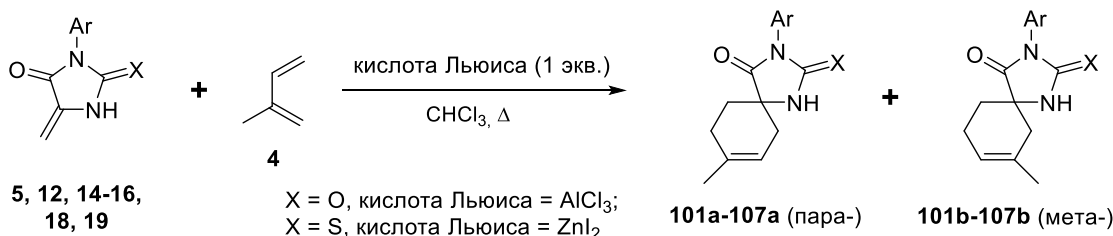


Таблица 5. Реакции Дильса-Альдера 5-метиленимидазолонов **5**, **12**, **14-16**, **18** и **19** с изопреном

продукт	X	Ar	кислота Льюиса	пара:мета ^a	выход ^b , %
101a + 101b	O	Ph	AlCl_3	> 95:5	70 (>95:5)
102a + 102b	S	Ph	ZnI_2	87:13	82 (87:13)
103a + 103b	S	2- ClC_6H_4	ZnI_2	87:13	61 (94:6)
104a + 104b	S	3- MeC_6H_4	ZnI_2	87:13	64 (89:11)
105a + 105b	S	3- MeOC_6H_4	ZnI_2	87:13	76 (90:10)
106a + 106b	S	4- ClC_6H_4	ZnI_2	87:13	68 (87:13)
107a + 107b	S	4- MeOC_6H_4	ZnI_2	87:13	71 (80:20)

^a по данным ^1H ЯМР спектра реакционной смеси. ^b выход для выделенной смеси основного и минорного продукта. В скобках указано соотношение изомеров.

Строение региоизомеров было доказано методом ^1H - ^{13}C НМВС ЯМР спектроскопии на примере структур **104a** и **104b** (Рис. 6). В частности, положение метинового протона в шестичленном кольце соединения **104a** подтверждается наличием кросс-пика в спектре НМВС, ответственного за вицинальное взаимодействие этого протона с четвертичным атомом углерода в спироцикле.

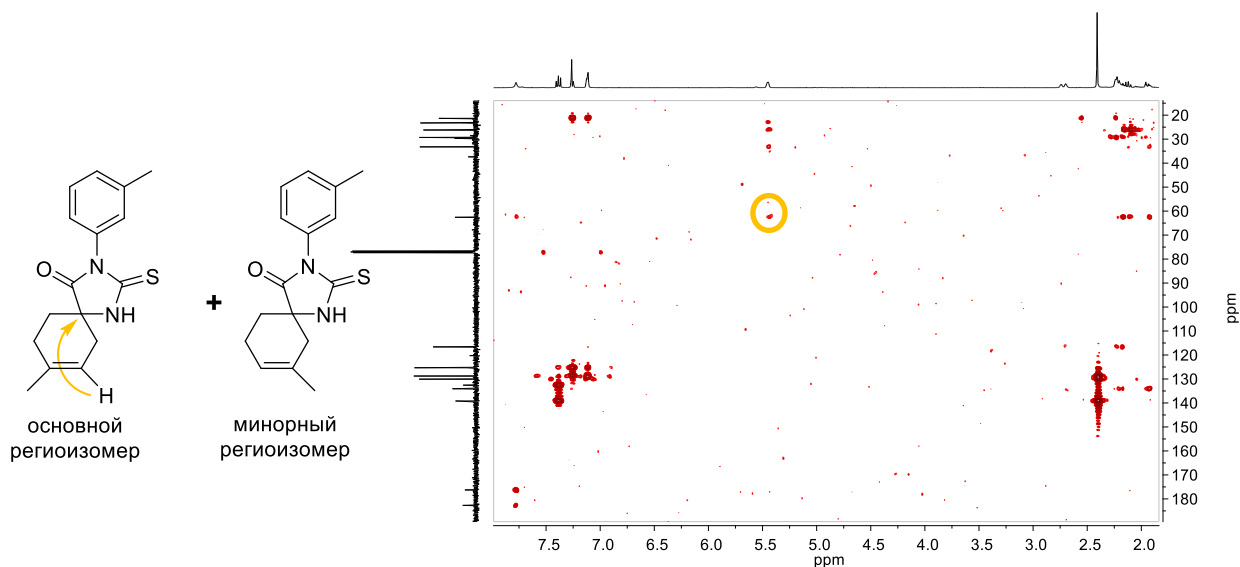


Рис. 6. ^1H - ^{13}C HMBSC ЯМР спектр смеси соединений **104a** и **104b**.

Полученные результаты демонстрируют, что AlCl_3 является эффективным катализатором взаимодействия малоактивных диенов с любыми метилиденимидазолонами, а ZnI_2 – только с тиогидантоинами, что позволяет с хорошими выходами получить спироциклические имидазолы с различными липофильными каркасами.

3.2.5. Реакции 5-метилиденимидазолонов **5**, **6**, **12** и **25** с пятичленными гетероциклами (производными фурана и тиюфена)

На примере фурана была исследована возможность пятичленных гетероциклов вступать в реакции с метилиденовыми производными имидазолонов **5**, **6**, **12** и **25**. Как и в случае диенов **2-4**, фуран не реагировал с этими имидазолонами в отсутствие катализатора. Использование кислот Льюиса ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlCl_3 , ZnI_2) при одновременном смешивании реагентов в CH_2Cl_2 при комнатной температуре или в условиях кипячения приводило только к образованию полимера неизвестного строения в смеси с исходным метилиденимидазолоном, однако при непродолжительном выдерживании смеси фуран- AlCl_3 с последующим добавлением гидантоина **5** удалось выделить аддукт присоединения **109a**. Дальнейшая оптимизация условий реакции, представленная в Таблице 6, предполагала варьирование соотношения реагентов и времени перемешивания смеси фурана с AlCl_3 в хлористом метиле до введения в реакцию метилиденгидантоина **5**. С использованием 5 эквивалентов фурана и 1.5 эквивалентов кислоты Льюиса нам удалось повысить выход целевого продукта **109a** до 51%.

Схема 22.

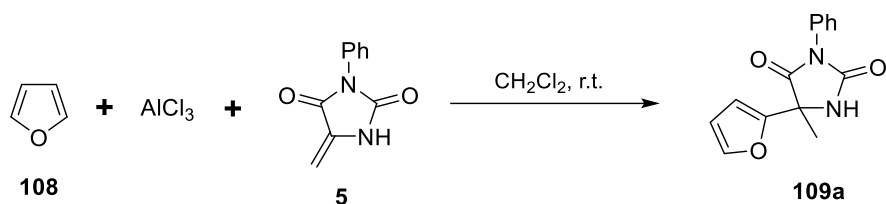


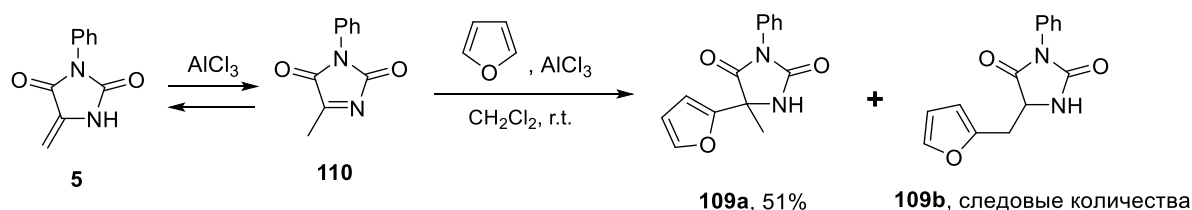
Таблица 6. Реакция 5-метиленгидантоина **5** с фураном.

фуран, экв.	AlCl_3 , экв.	время выдерживания смеси фуран- AlCl_3 , с.	выход 109a ^a , %
30	1.0	0	24
35	2.0	0	20
35	3.0	10	18
35	2.0	30	41
10	1.5	10	49
5	1.5	30	51
5	1.5	60	40
5	1.5	240	32

^a выход выделенного в индивидуальном виде соединения.

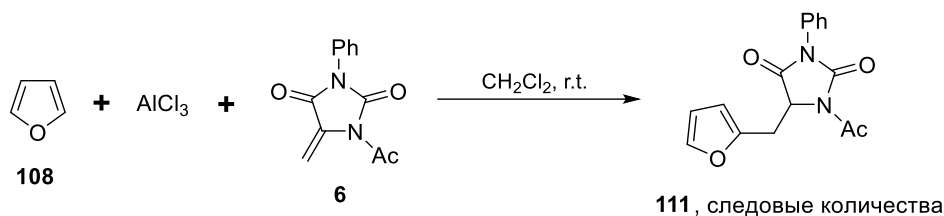
Можно предполагать, что реакция протекает по механизму, описанному для взаимодействия α -амидоакрилатов с пятичленными гетероциклами [152]. Под действием кислоты Льюиса енамин-иминное равновесие метилиденгидантоина смещается в сторону иминной формы **110** (Схема 23), которая эффективно взаимодействует с активированным действием AlCl_3 фураном с образованием продукта α -амидоалкилирования **109a**. В ^1H ЯМР спектре соединения **109a** присутствует синглет метильной группы при 1.90 м.д., а также два дублета и дублет дублетов α -замещенного фурана. В ЯМР спектрах реакционной смеси также был зафиксирован в следовых количествах продукт реакции Михаэля **109b**, образующийся в результате взаимодействия преобладающей енаминной формы гидантоина с комплексом фуран- AlCl_3 . Изомер **109b** был идентифицирован по характерным сигналам АВХ системы в области 3.0–4.5 м.д.

Схема 23.



Для подтверждения предполагаемого механизма амидоалкилирования в реакцию с фураном был введён N-ацилированный гидантоин **6**, неспособный к имин-енаминной таутомерии из-за отсутствия подвижного протона при енаминовом фрагменте. Было обнаружено, что в ходе взаимодействия образуется лишь аддукт реакции Михаэля **111** в следовых количествах (по данным ^1H ЯМР спектра реакционной смеси) (Схема 24).

Схема 24.

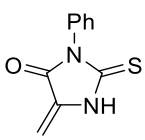

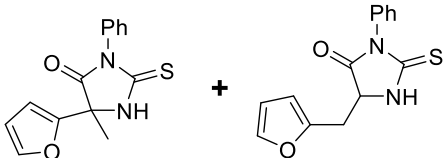
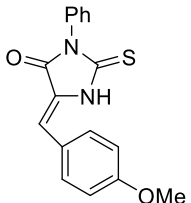

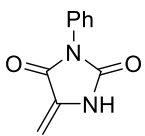

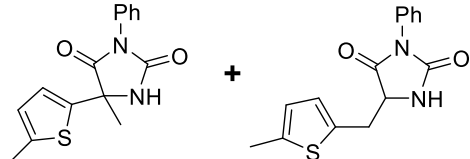
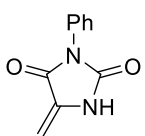

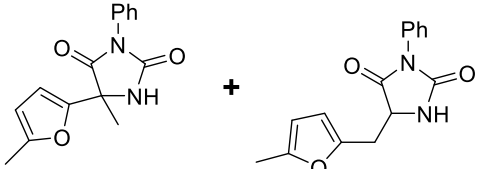
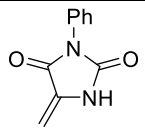
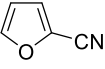


В тех же условиях реакция с фураном была изучена на примере тиогидантоинов **12** и **25**. Оказалось, что арилидентииогидантоин **25** не реагирует с этим гетероциклом, что может быть объяснено повышенными стерическими затруднениями около связи $\text{C}=\text{C}$ соединения **25**, а в случае метилидентииогидантоина **12** продукт амидоалкилирования **115a** был выделен с выходом 25% (Таблица 7). Более низкий выход продукта **115a** по сравнению с кислородсодержащим аналогом **108a** может быть связан с более слабыми акцепторными свойствами CSNH -группы исходного имидазолон **12**.

Дальнейшие исследования реакций алкилирования гетероциклов метилиденимидазолонами показали, что протекание данного процесса сильно зависит от электронных свойств исходного гетероароматического субстрата. Как и в случае фурана, 2-метилтиофен в присутствии AlCl_3 реагирует с гидантоином **5** с предпочтительным образованием продукта амидоалкилирования **116a**. В отличие от этих гетероциклов, более электронодонорный 2-метилфуран в аналогичных условиях преимущественно образует аддукт реакции Михаэля **117b**, а 2-фуронитрил **114** в присутствии кислоты Льюиса не вступает в реакцию с метилиденгидантоином **5**, что, вероятно, связано с наличием в исходном гетероцикле сильной электроноакцепторной группы (Таблица 7).

Таблица 7. Реакции имидазолон **5**, **12** и **25** с производными фурана и тиофена в присутствии AlCl_3 .

имидазолон	гетероцикл	продукты
<p>5</p>	<p>108</p>	<p>109a, 51%</p> <p>109b, следовые количества</p>

 <p>12</p>	 <p>108</p>	 <p>115a, 25% 115b, следовые количества</p>
 <p>25</p>	 <p>108</p>	-
 <p>5</p>	 <p>112</p>	 <p>116a, 26% 116b, следовые количества</p>
 <p>5</p>	 <p>113</p>	 <p>117a, следовые количества 117b, 43%</p>
 <p>5</p>	 <p>114</p>	-

Таким образом, взаимодействие метилиденимидазолонов с производными фурана и тиофена протекает не как циклоприсоединение, а как α -амидоалкилирование и присоединение по Михаэлю, что может быть связано с асинхронным механизмом реакции из-за способности гидантоинового и гетероциклического фрагментов стабилизировать заряд в промежуточно образующемся цвиттер-ионе.

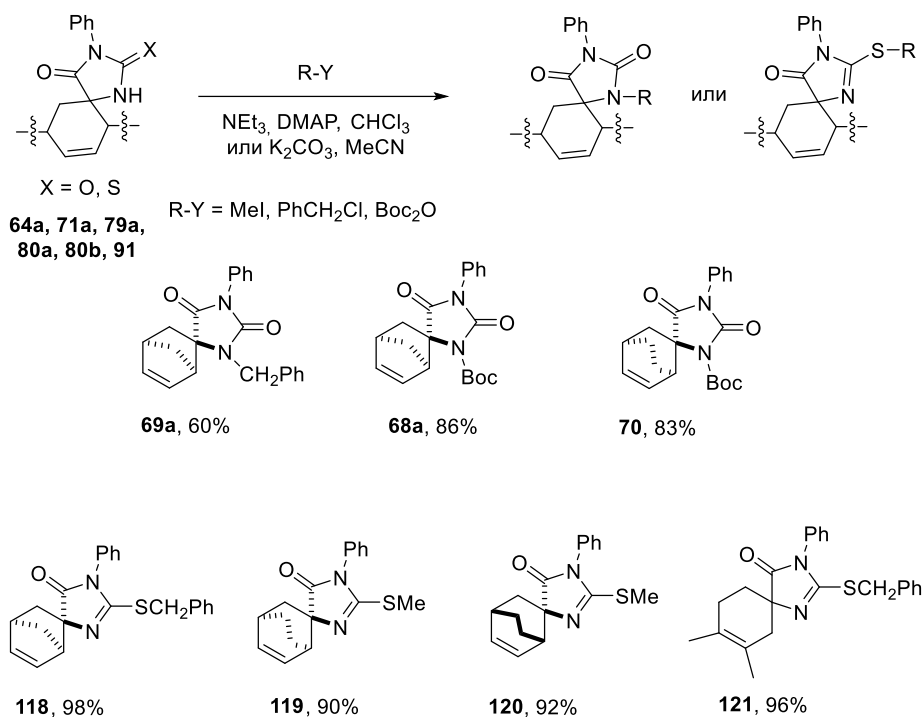
3.2.6. Алкилирование и ацилирование продуктов [4+2]-циклоприсоединения **64a**, **71a**, **79a**, **80a**, **80b**, **91**

При исследовании реакций Дильса-Альдера с метилиденимидазолонами **5-12** было обнаружено, что в случае N(1)-незамещённых исходных соединений **5** и **12** образующаяся диастереомерная пара спироциклических гетероциклов может быть успешно разделена на индивидуальные изомеры, тогда как N(1)-замещённые производные гидантоина

образуются либо в виде неразделимой смеси диастереомеров, либо с крайне низким выходом (см. Схему 16, Таблицу 2), что делает невозможным их получение с препаративными выходами. Поэтому нами была изучена возможность пост-модификации по атому азота N(1)-незамещённых спиропроизводных **64a**, **71a**, **79a**, **80a**, **80b** и **91**, которые могут быть выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии.

Мы обнаружили, что гидантоины **64a**, **79a** с высокими выходами могут быть проалкилированы или проацилированы действием PhCH₂Cl или Boc₂O при кипячении в хлороформе или ацетонитриле (Схема 25). Спектральные данные образующихся продуктов **68a** и **69a** полностью совпадают со спектральными данными основных продуктов реакции Дильса-Альдера метилиденгидантоинов **9**, **10** с циклопентадиеном.

Схема 25.

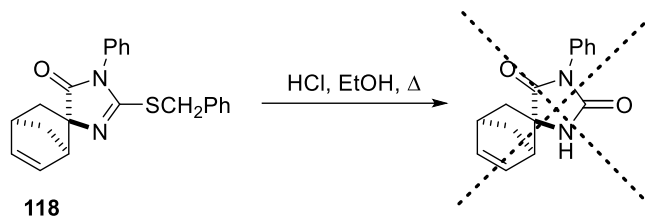


В отличие от гидантоинов **64a** и **79a**, тиогидантоины **71a**, **80a**, **80b** и **91** алкилируются MeI и PhCH₂Cl в более мягких условиях при комнатной температуре в ацетонитриле в присутствии K₂CO₃, но исключительно по атому серы. Образование связей S-CH₂Ph и S-Me подтверждается данными ¹³C ЯМР спектроскопии по величине химических сдвигов sp³-гибридных атомов углерода в соответствующих имидазолонх **118-121**. В случае соединений **119**, **120** метиленовой группе соответствует сигнал с химическим сдвигом около 34.0 м.д., а в спектрах продуктов **118** и **121** сигналы атомов углерода метильной группы наблюдаются в области около 12.5 м.д.

Кипячение S-алкилированного аддукта **118** в этаноле в присутствии соляной кислоты по описанной в литературе методике [143] не приводило к образованию целевого

гидантоина **64a** даже в следовых количествах (Схема 26). В ^1H ЯМР спектрах реакционных смесей в области 6.0-6.5 м.д. отсутствовали характеристичные сигналы $\text{CH}=\text{CH}$ протонов норборненового каркаса, что может указывать на процессы карбокатионной полимеризации в условиях реакции.

Схема 26.



Другие способы получения спирогидантоинов из тиогидантоинов предполагают использование реакций, которые могут конкурентно протекать по $\text{C}=\text{S}$ и $\text{C}=\text{C}$ связям. Такие реакции рассмотрены далее в разделах 3.3.1.3 и 3.4.

3.2.7. Атропоизомерия орто-замещённых 3-арилимидазолонов

Исследуя спироциклические тиогидантоины **72**, **73**, **81**, **92**, **93** и **103**, содержащие орто-фтор- и орто-хлорфенильный заместители в положении N(3) гетероцикла, методом ЯМР спектроскопии, мы обнаружили, что для всех подобных производных наблюдалось удвоение сигналов в ЯМР спектрах, а в случае 2,6-диметилфенильных производных **86** и **99** два набора сигналов наблюдались для метильных групп. Данное явление можно объяснить затруднённым вращением вокруг одинарной связи $\text{C}(\text{Ar})-\text{N}$ (имидазолон) тиогидантоинового фрагмента, в результате чего каждое орто-фенилзамещённое спиросоединение существует в виде двух атропоизомеров (аксиально-хиральных гетероциклических аналогов биарильных производных, аналогичное явление описано для других орто-замещённых 2-тиогидантоинов [153–155]).

Данные ЯМР спектров соединений **72**, **73**, **81**, **92**, **93** и **103** при комнатной температуре не свидетельствуют о наличии внутримолекулярных динамических процессов, по-видимому, из-за высокого барьера внутреннего вращения. В ^{19}F ЯМР спектре соединения **72a** слабое уширение линий наблюдается лишь при температурах выше 80°C (Рис. 7); это указывает на то, что барьер вращения связи $\text{C}(\text{Ar})-\text{N}$ (имидазолон) больше 20 ккал/моль.

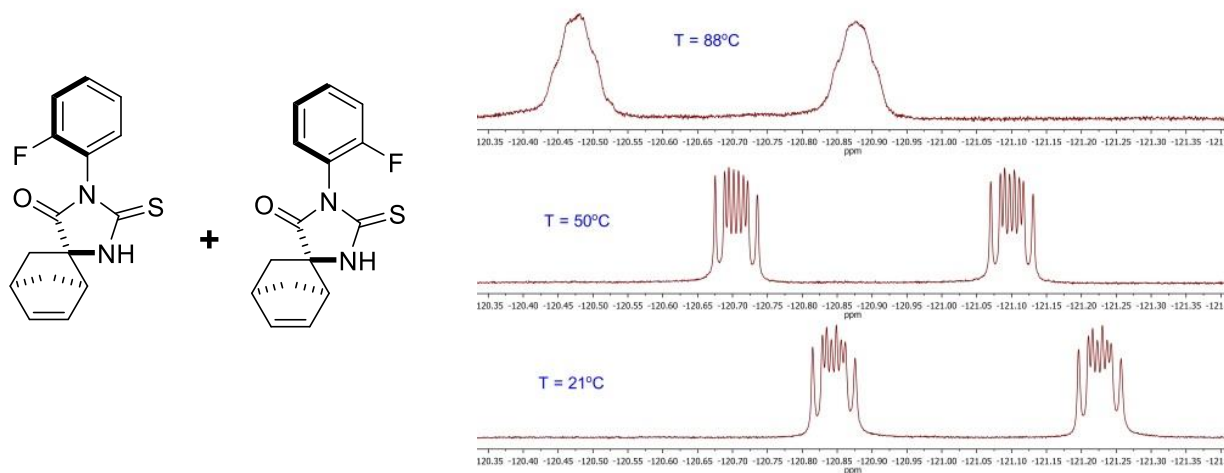


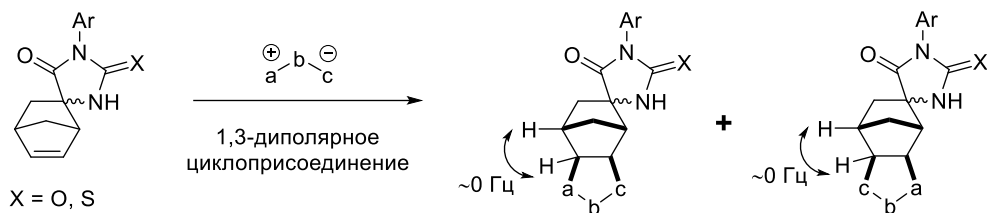
Рис. 7. ¹⁹F ЯМР спектр соединения **72a** при разных температурах.

3.3. Взаимодействие спироциклических имидазолонов с различными 1,3-диполями

Третья часть настоящей работы посвящена синтетическим трансформациям продуктов реакции Дильса-Альдера **64-121**, которые бы приводили к введению различных фармакофорных фрагментов в целевые молекулы. Так, нами были исследованы реакции [3+2]-циклоприсоединения по кратным связям спироимидазолонов **64a**, **64b**, **71a**, **73a**, **74a**, **76a**, **80a**, **80b**, **91**, **95**, **97**, **100** и **118**. В качестве 1,3-диполей были изучены нитрилоксиды, нитрилимины, азиды, азометилимины, азометилилиды и нитрилилиды. Получаемые таким путём аддукты обладают ограниченной конформационной подвижностью и содержат зафиксированные в пространстве пятичленные гетероциклы, что может улучшить их связывание с биологическими мишенями.

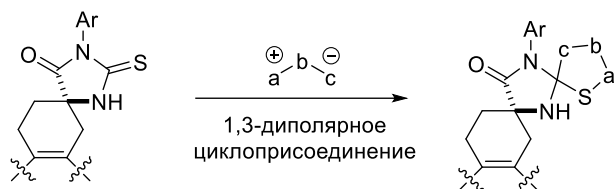
В роли диполярофила особый интерес представляли аддукты с циклопентадиеном **64-76**, которые из-за напряжённости норборненового цикла содержат относительно реакционную двойную C=C связь. Кроме того, реакции 1,3-диполей с производными норборнена по литературным данным характеризуются высокой *экзо*-селективностью [156–158], что подтвердилось в ходе нашего исследования: *экзо*-конфигурация продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения к соединениям **64a**, **64b**, **71a**, **76a** и **118** (Схема 27, см. также далее разделы 3.3.1.2, 3.3.1.3 и 3.3.2) была установлена по величине констант спин-спинового взаимодействия СН-групп гетероциклического фрагмента и соседних протонов норборненового остова [159].

Схема 27.



В случае спироциклических тиогидантоинов было обнаружено, что некоторые диполи (нитрилоксиды, нитрилимины) способны конкурентно присоединяться по связи C=S исходного диполярофила (Схема 28). Сравнение реакционной способности связей C=C и C=S спиро-производных тиоимидазолонов в реакциях с такими диполями было проведено на примере аддуктов с циклопентадиеном **71a**, **73a**, **74a**, циклогексадиеном **80a**, **80b**, 2,3-диметилбутадиеном **91**, **95**, **97**, **100** и рассмотрено в разделе 3.3.1.3.

Схема 28.



На примере азидов была продемонстрирована возможность получения как целевых продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения, так и аддуктов формального [2+1]-циклоприсоединения. Зависимость направления реакции от типа заместителя в исходном азиде рассмотрена в разделе 3.3.2.

Следует отметить, что из-за различной реакционной способности 1,3-диполей условия взаимодействия со спироимидазолонами подбирались индивидуально для каждого типа диполя.

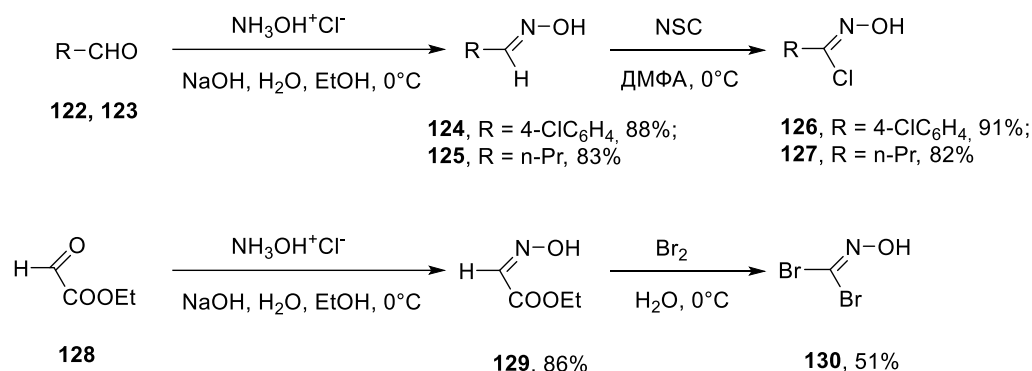
3.3.1. Реакции имидазолонов с нитрилоксидами и нитрилиминами

Среди известных 1,3-диполей нитрилоксиды и нитрилимины являются важными интермедиатами в синтезе функционализированных пятичленных гетероциклов [160–162]. Присоединение этих диполей к двойной C=C связи протекает селективно в мягких условиях [163,164] и может применяться для модификаций как простых алкенов [165–169], так и сложных полифункциональных молекул [170].

Удобными синтетическими предшественниками нитрилоксидов и нитрилиминов являются соответствующие N-гидроксимоил- и гидразонилгалогениды, которые могут быть получены в несколько стадий из коммерчески доступных реагентов (Схемы 29, 30). Для изучения влияния заместителей в диполе на протекание реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нами были синтезированы арил-, алкил- и бромпроизводные **126**,

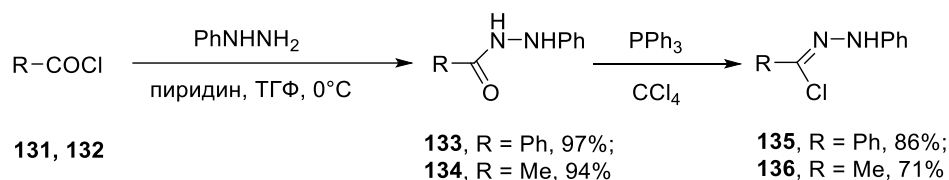
127, 130 по реакции оксимов **124, 125, 129** с галогенирующими агентами (Схема 29) [171–173].

Схема 29.



В качестве предшественников нитрилиминов были получены гидразонилхлориды **135** и **136** действием трифенилфосфина в CCl_4 на соответствующие гидразиды (Схема 30) [174,175].

Схема 30.

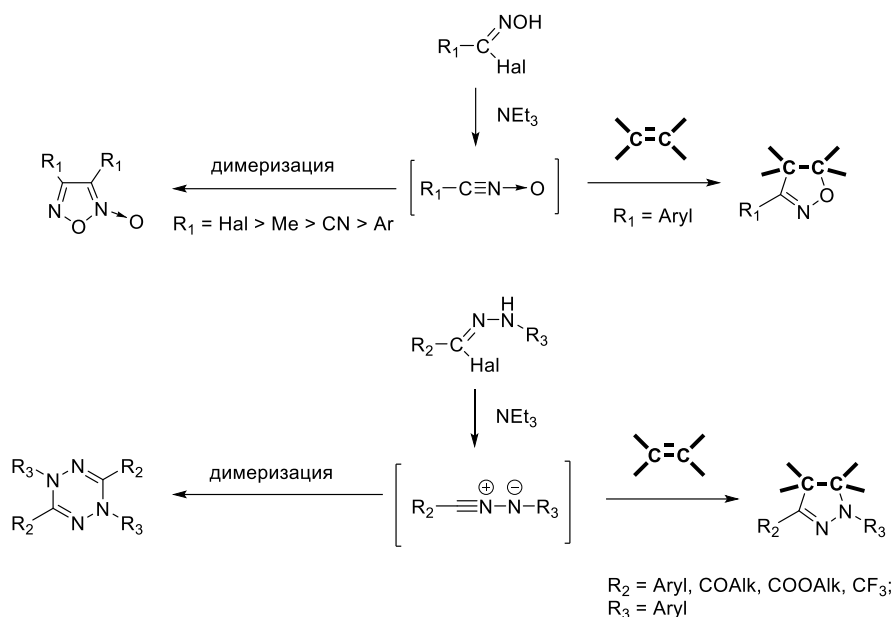


При обработке галогенпроизводных **126, 127, 130, 135** и **136** основанием образуются нестабильные нитрилоксиды и нитрилимины, которые в условиях реакции взаимодействуют с дипольфилами.

3.3.1.1. Метод диффузионного смешивания реагентов

Основное ограничение реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов и нитрилиминов, которые генерируются *in situ* из соответствующих галогенпроизводных **126, 127, 130, 135** и **136**, связано со склонностью этих диполей к димеризации, скорость которой существенно зависит от стерических (и в меньшей степени от электронных) эффектов заместителей в нитрилоксидах и нитрилиминах (Схема 31). Быстрая димеризация существенно ограничивает круг получаемых продуктов [3+2]-циклоприсоединения, которые часто образуются с неудовлетворительными выходами даже в случае стабилизированных диполей [176–179]. В связи с этим в литературе преимущественно представлены реакции с теми нитрилоксидами и нитрилиминами, для которых побочные процессы димеризации протекают относительно медленно [170,177,179].

Схема 31.



Альтернативные способы генерации стабилизированных и нестабилизированных диполей описаны в основном в применении к реакциям с простыми алкенами [180–186] и налагают существенные ограничения на выбор субстрата из-за использования дегидратирующих и окисляющих агентов [182–184,186], высокой температуры реакции [181,184] и протекающих карбокатионных перегруппировок [180,185].

Для подавления нежелательной димеризации диполей в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилимидов и нитрилоксидов нами впервые был предложен исключительно простой и удобный метод их генерации путем диффузионного смешивания третичного амина с N-гидроксимоил- и гидразонилалогенидами. Прибор, в котором происходит диффузионное смешение агентов, представляет собой небольшую виалу, помещённый внутри виалы большего размера (Рис. 8). Во внутреннюю виалу с магнитным якорем загружается смесь исходного алкена и гидроксимоилгалогенида или имидоилхлорида в органическом растворителе. Стоит отметить, что компоненты реакции не обязательно должны быть полностью растворимы в реакционной среде, что является достоинством метода по сравнению с использованием проточных реакторов. Внешняя ёмкость содержит 100-200 кратный избыток третичного амина (NEt_3 , также могут быть использованы NMe_3 или $i-PrNEt_2$), который медленно испаряется и попадает во внутреннюю виалу с реакционной смесью. Предложенная методика является простой в синтетическом исполнении, не требует использования специализированного оборудования, и может быть легко расширена на другие органические реакции, протекающие через дегидрогалогенирование.

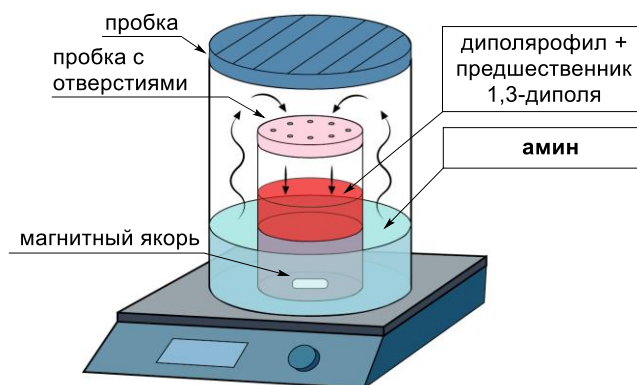


Рис. 8. Прибор для диффузионного смешивания реагентов.

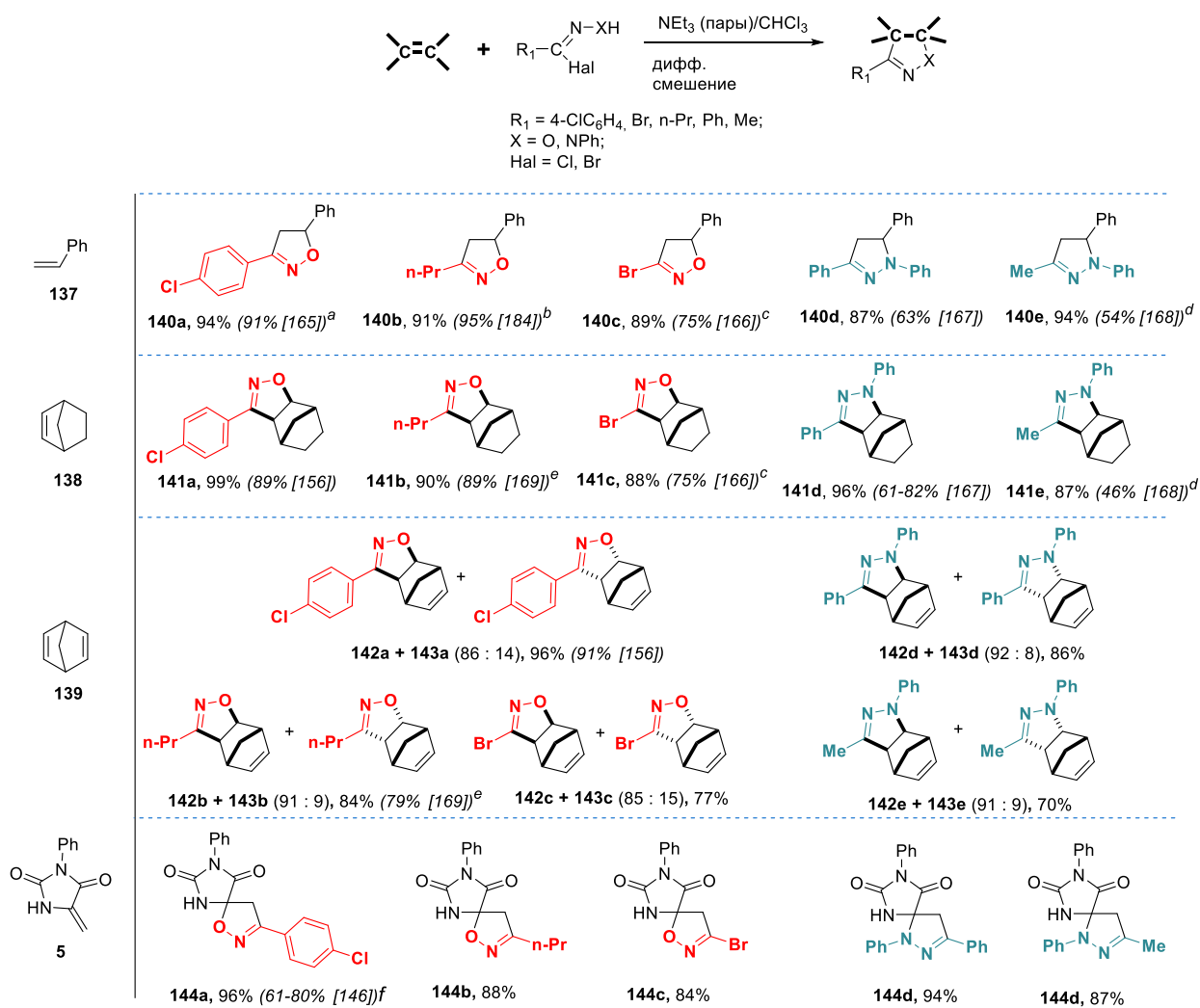
Важнейшим различием между диффузионным смешением амина и постепенным прикапыванием его раствора в реакционную смесь является то, что в случае диффузии за небольшой промежуток времени в реакцию вводится очень малое количество амина, что приводит к образованию следовых количеств нестабильного диполя, который мгновенно вступает в реакцию с алкеном. В случае прикапывания количество амина изменяется скачкообразно, что приводит к одновременному образованию большого количества молекул диполя, которые помимо основной реакции [3+2]-циклоприсоединения могут взаимодействовать друг с другом (см. Схему 31).

Возможности метода диффузионного дегидрогалогенирования были нами продемонстрированы на примерах 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов и нитрилиминов к диполярфилам **5**, **137-139** (Схема 32; растворитель - хлороформ, третичный амин - NEt_3). Важно отметить, что олефины **137-139** не содержат сильных акцепторных заместителей при двойной $\text{C}=\text{C}$ связи и, как следствие, медленно вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения. На примере метилиденгидантоина **5** была продемонстрирована применимость методики диффузионного смешивания к активированным алкенам. Особый интерес представляют реакции соединения **5** с быстро димеризующимися 1,3-диполями, поскольку в этом случае классические методики могут приводить к неудовлетворительным выходам продуктов [176], а наличие подвижного протона в гидантоиновом фрагменте молекулы **5** налагает ограничения на альтернативные методики генерации диполей. Таким образом, на примерах получения продуктов **140b,c,e - 143b,c,e** методика диффузионного смешивания была протестирована для взаимодействия малореакционноспособных алкенов со склонными к быстрой димеризации диполями.

Сравнение выходов гетероциклов **140-144**, полученных методом диффузионного смешивания и по методикам, описанным в литературе, показано на Схеме 32. Отметим, что из-за отсутствия универсального метода проведения реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения литературные данные иногда трудно сопоставимы между собой,

поскольку способ генерации диполя и условия реакции сильно зависят от структуры алкена и стабильности образующихся *in situ* нитрилоксидов и нитрилиминов. Напротив, все реакции диффузионного смешивания нами проводились по единой методике в хлороформе при комнатной температуре. Стоит также отметить, что в некоторых литературных примерах применение реакций дегидрогалогенирования или невозможно, или приводит к образованию целевых продуктов с низкими выходами, тогда как методика диффузионного дегидрогалогенирования приводит к тем же гетероциклам с препаративными, а в некоторых случаях количественными выходами.

Схема 32.



^a Литературные данные для реакций дегидрогалогенирования этих производных оксимов отсутствуют. Приведены данные для реакции с фенолнитрилоксидом, который образуется *in situ* из соответствующего альдоксима под действием NaBrO₂. ^b Литературные данные для реакций дегидрогалогенирования этих производных оксимов отсутствуют. Приведены данные для реакции с этилнитрилоксидом, который генерируется *in situ* дегидратацией 1-нитропропана в присутствии PhNCO и NEt₃ при нагревании. ^c Согласно литературным данным, дегидрогалогенирование бромоксима **130** протекает под действием NaHCO₃. ^d Литературные данные для реакций

дегидрогалогенирования этих производных гидразонов отсутствуют. Приведены данные для реакции с диполем, образующимся при термическом разложении натриевой соли 1-(1-нитроэтилиден)-2-фенилгидразина. ^e Литературные данные для реакций дегидрогалогенирования этих производных оксимов отсутствуют. Приведены данные для реакции с метилнитрилоксидом, который образуется *in situ* при дегидратации 1-нитропропана в присутствии Vos_2O и DMP. ^f Литературные данные для реакций дегидрогалогенирования этих производных оксимов отсутствуют. Приведены данные для реакций 1-арил-3-метил-5-метиленгидантоинов с фенилнитрилоксидом, образующимся *in situ* из соответствующего альдоксима под действием NaClO .

Время протекания реакций диффузионного смешивания напрямую зависит от загрузок вещества. Большинство тестовых реакций мы проводили для загрузок галогенпроизводных **124**, **125**, **129**, **135** и **136** 0.27 ммоль и их концентраций 0.089 М; в этих случаях выдерживание реакционных смесей в течение двух дней оказывалось достаточным для переноса одного и более эквивалентов триэтиламина в реакционный сосуд (количество перенесённого триэтиламина оценивалось по соотношению сигналов исходных веществ, продуктов и амина в ¹H ЯМР спектрах аликуот, отбираемых из реакционных смесей).

Тестирование предложенной экспериментальной методики на примере реакций со стиролом **137** показало, что взаимодействие алкена **137** с нитрилоксилами и нитрилиминами по методу диффузионного смешивания протекает с количественными выходами и высокой региоселективностью. По всей видимости, из-за отсутствия значительных стерических препятствий алкен **137** легко вступает в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения как со стабилизированными, так и с нестабилизированными диполями. Структура образующегося изоксазолина **140a** была подтверждена с использованием двумерных ЯМР методов HSQC и HMBC, а в случае пиразолинов **140d,e** их ЯМР спектры согласуются с литературными данными [168,187].

В случае летучих олефинов **138** и **139** в ходе реакции происходила как диффузия триэтиламина в реакционную смесь, так и обратная диффузия норборнена **138** или норборнадиена **139** во внешнюю ёмкость с амином. Однако при использовании 3-кратного избытка алкенов диполь успевает полностью прореагировать с олефином, и целевые гетероциклы **141** и **142** образуются с хорошими выходами.

Конфигурация продуктов присоединения **141-143** была установлена методом ¹H ЯМР спектроскопии по значению констант спин-спинового взаимодействия СН-групп гетероциклического фрагмента и соседних протонов норборнанового остова [159]. Мы обнаружили, что нитрилоксиды **124**, **125**, **129** и нитрилимины **135**, **136** взаимодействуют с

норборненом с селективным образованием *экзо*-продуктов **141a-d**, что согласуется с литературными данными [169,188]. В случае диена **139** ранее была показана возможность протекания реакции по одной или по двум кратным связям с образованием смеси *экзо*- и *эндо*-продуктов [189]. В условиях реакции диффузионного смешивания при 4-кратном избытке норборнадиена наряду с основными *экзо*-продуктами **142** также образуются минорные *эндо*-продукты **143**. Стоит отметить, что соотношение **142** и **143** напрямую зависит от реакционной способности диполя – реакция с нитрилоксидами протекает менее селективно, чем с более стабильными нитрилиминами.

Помимо реакций с неактивированными алкенами **137-139** возможности методики диффузионного смешивания были продемонстрированы на примере метилиденгидантоина **5**, содержащего активированную экзоциклическую C=C связь. Исходный олефин **5** плохо растворим в реакционной среде, но несмотря на это, его взаимодействие как со стабилизированными, так и с нестабилизированными нитрилоксидами и нитрилиминами приводило к селективному образованию гетероциклов **144** с выходами в диапазоне 84-96%. Спектральные данные спирогидантоинов **144a-c** согласуются с описанными в литературе продуктами циклоприсоединения к метилиденгидантоинам [146], строение пиразолона **144e** было доказано с использованием двумерных методик ЯМР HSQC и HMBC.

Возможности диффузионного смешивания реагентов с варьированием растворителя, температуры реакции и аминов во внешней ёмкости, представлены в Таблице 8. Мы обнаружили, что перемешивание реакционной смеси в методике диффузионного смешивания не является обязательным, однако без перемешивания наблюдается снижение выхода целевого продукта **144a**, что, по-видимому, связано с димеризацией реакционного 1,3-диполя, который образуется в избыточной концентрации в верхнем слое раствора при поглощении паров амина. В ходе реакции растворители могут испаряться, поэтому в случае легкокипящих растворителей вроде диэтилового эфира очень важно следить за объёмом реакционной смеси. Полное испарение растворителя приводит к остановке реакции и снижению выходов целевых гетероциклов.

Схема 33.

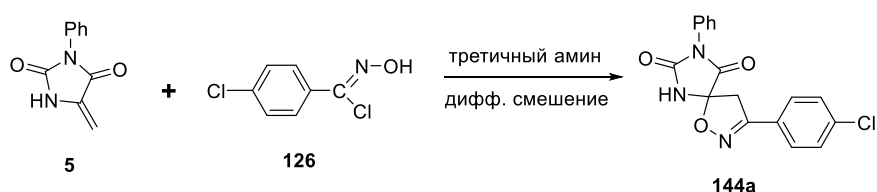


Таблица 8. Реакция дипольярофила **5** с галогенпроизводным **126** в различных условиях^a.

содержимое внешней виалы	растворитель во внутренней виале	условия реакции	выход 144a ^b , %
NEt ₃	CHCl ₃	20°C, 1 день с перемешиванием смеси	100
NEt ₃	CHCl ₃	20°C, 1 день без перемешивания	95
NEt ₃	MeOH	20°C, 1 день с перемешиванием смеси	100
NEt ₃	PhH	20°C, 1 день с перемешиванием смеси	91
NEt ₃	Et ₂ O	20°C, 1 день с перемешиванием смеси	83
NEt ₃ /Et ₂ O (1 : 5)	Et ₂ O	20°C, 1 день с перемешиванием смеси	88
NMe ₃ H ⁺ Cl ⁻ , NaOH, H ₂ O ^c	CHCl ₃	20°C, 1 день с перемешиванием смеси	91
NEt ₃ H ⁺ Cl ⁻ , NaOH, H ₂ O ^c	CHCl ₃	20°C, 1 день с перемешиванием смеси	98
i-Pr ₂ NEt	CHCl ₃	-18°C, 3 дня с перемешиванием смеси	96
i-Pr ₂ NEt	CHCl ₃	20°C, 1 день без перемешивания	95
i-Pr ₂ NEt	DMCOd6	20°C, 1 день без перемешивания	97
i-Pr ₂ NEt	орто-ксилол	80°C, 1 день без перемешивания	94

^a Стартовые загрузки: 20 мг (0.106 ммоль) соединения **5** и 20 мг (0.106 ммоль) соединения **126** во внутренней виале; 35.85 ммоль амина во внешней виале. ^b По данным ¹H ЯМР спектров реакционной смеси. ^c Раствор во внешней виале был получен непосредственно перед началом реакции.

В качестве аминов в методике диффузионного смешивания нами были изучены NMe₃ (T_{кип.}≈3°C), NEt₃ (T_{кип.}≈89°C) и i-Pr₂NEt (T_{кип.}≈127°C), которые могут быть использованы как в чистом виде, так и в виде концентрированных растворов. Оказалось, что летучий NMe₃ быстро поглощается реакционной средой, что приводит к образованию большого количества реакционноспособного диполя и увеличению выхода побочных продуктов его димеризации. Использование i-Pr₂NEt, менее летучего, чем NEt₃, позволяет более эффективно подавлять процессы димеризации, но время реакции может увеличиться из-за более медленной диффузии амина.

Кроме того, были изучены реакции диффузионного смешения при различных температурных условиях, что может влиять на реакционную способность диполей,

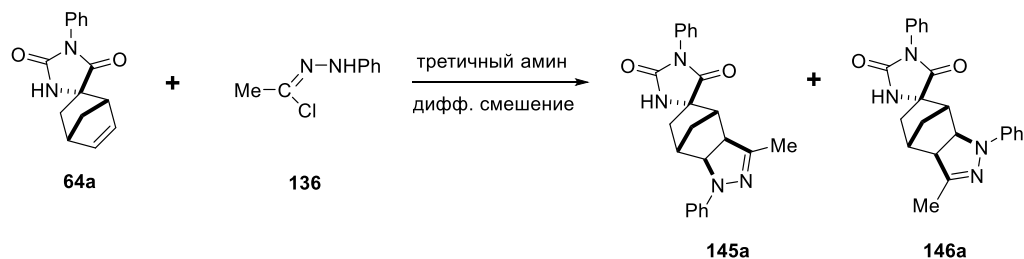
образующихся *in situ*. При низких температурах (-18°C) наблюдается снижение скорости диффузии амина и протекания химических реакций, что приводит к накоплению диполя в реакционной среде и снижению выходов целевых гетероциклов. Высокотемпературная реакция (80°C) на примере взаимодействия соединений **5** и **126** в присутствии *i*-Pr₂NEt привела к незначительному снижению выхода **144a** по сравнению с такой же реакцией при комнатной температуре.

Таким образом, нами были продемонстрированы преимущества метода смешивания реагентов диффузией паров летучего третичного амина в реакционный раствор для 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов и нитрилиминов. Метод не требует использования специализированного и дорогостоящего оборудования, прост в синтетическом исполнении и позволяет получать целевые изоксазолы и пиразолоны с высокими выходами вне зависимости от скорости димеризации 1,3-диполей, которые образуются *in situ* при дегидрогалогенировании соответствующих галогенпроизводных. Проведение реакций в описанных условиях особенно эффективно в случае взаимодействия малоактивных олефинов с высокореакционными 1,3-диполями, когда использование классического метода прикапывания раствора амина в реакционную смесь приводит к образованию значительных количеств нежелательных продуктов разложения нитрилоксидов и нитрилиминов.

3.3.1.2. Реакции спирогидантоинов **64a** и **64b** с нитрилоксидами и нитрилиминами

Поскольку методика диффузионного смешивания показала свою эффективность в реакциях с модельными диполярофилами **5**, **137-139**, мы изучили её возможности для проведения 1,3-диполярного циклоприсоединения к спирогидантоину **64a**. Варьирование третичного амина, температуры среды и растворителя в реакции гидантоина **64a** с галогенпроизводным **136** (Таблица 9) продемонстрировало, что данная реакция может протекать при перемешивании при комнатной температуре с полной конверсией исходного диполярофила **64a**.

Схема 34.



52 : 48

Таблица 9. Реакция диполярофила **64a** с галогенпроизводным **136** в различных условиях^a.

136 , экв.	содержимое внешней виалы	растворитель во внутренней виале	условия реакции	общий выход 145a + 146a ^b , %
1	NEt ₃	CHCl ₃	r.t., 1 день с перемешиванием смеси	68
1	NEt ₃	CHCl ₃	r.t, 1 день без перемешивания	53
2.1	NEt ₃	CHCl ₃	r.t, 2 дня с перемешиванием смеси	89
3	NEt ₃	CHCl ₃	r.t, 3 дня с перемешиванием смеси	100
1	i-Pr ₂ NEt	DMCOd6	r.t, 2 дня без перемешивания	52
1.4	i-Pr ₂ NEt	CHCl ₃	r.t, 2 дня без перемешивания	100
1.4	i-Pr ₂ NEt	CHCl ₃	-18°C, 3 дня без перемешивания	91

^a Стартовые загрузки: 25 мг (0.098 ммоль) соединения **64a** и соединения **136** в количестве, указанном в таблице, во внутренней виале; 35.85 ммоль амина во внешней виале. ^b По данным ¹H ЯМР спектров реакционной смеси. Продукты **145a** и **146a** всегда образовывались в соотношении 52:48.

Стоит отметить, что вне зависимости от условий реакции продукты **145a** и **146a** всегда образовывались в соотношении 52:48 (по данным ЯМР спектров реакционной смеси). Строение основного и минорного изомеров **145a**, **146a** было доказано с использованием двумерных методик ЯМР HSQC и HMBC (Рис. 9).

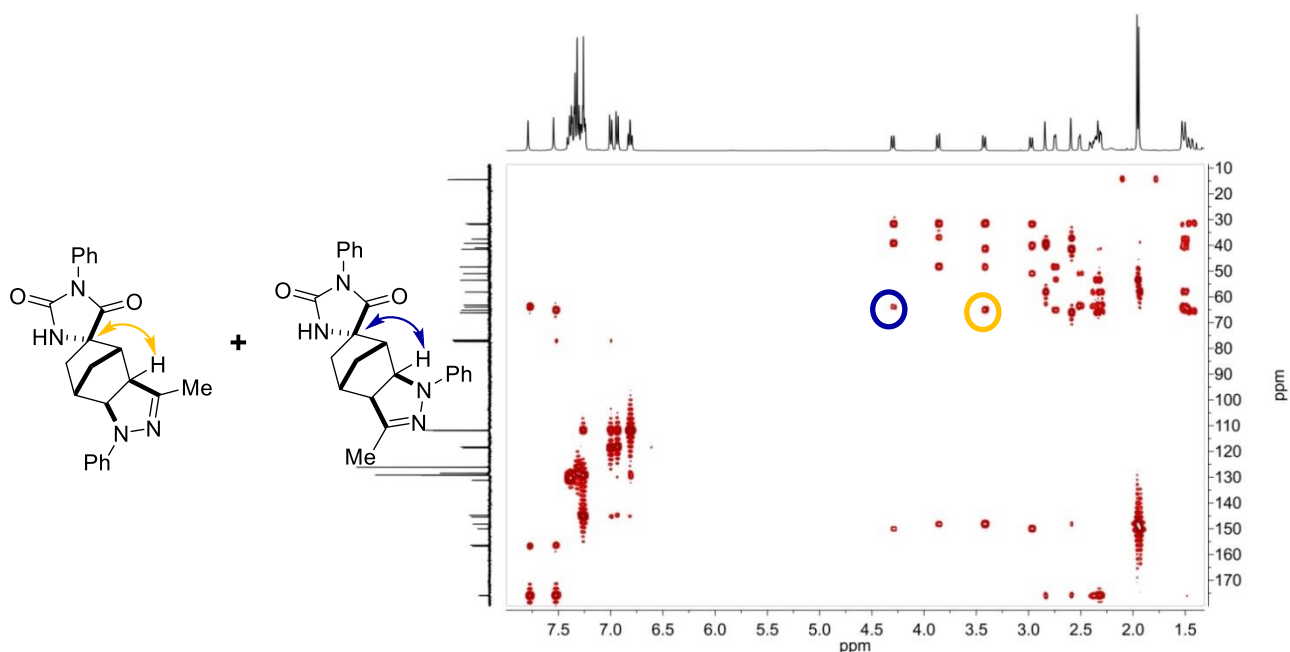
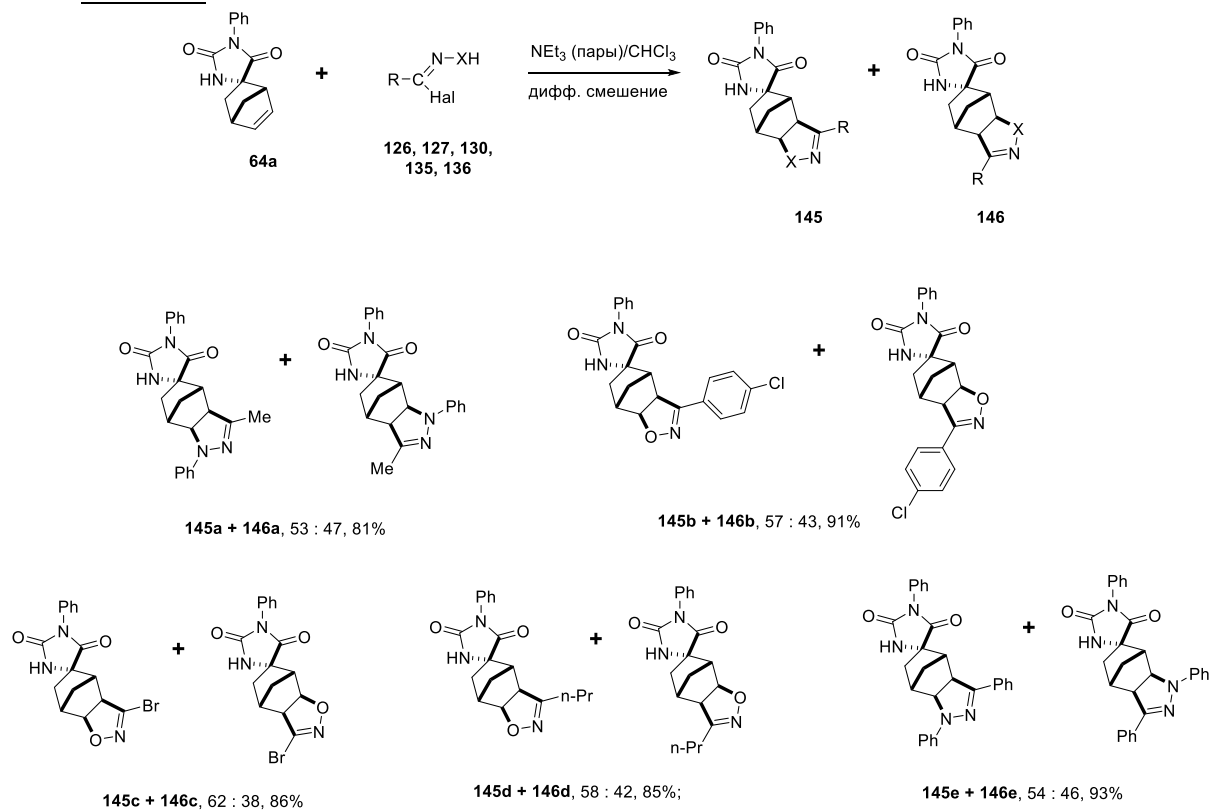


Рис. 9. ^1H - ^{13}C HMBSC ЯМР спектр смеси соединений **145a** и **146a**.

В условиях избыточного количества галогенпроизводных **126**, **127**, **130**, **135** и **136** нами была исследована реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения к спирогидантоину **64a** по методу диффузионного смешивания с триэтиламином (Схема 35). Было показано, что целевые гетероциклы образуются в виде неразделимых смесей изомеров **145** и **146** с высокими выходами вне зависимости от скорости димеризации промежуточно образующихся диполей.

Схема 35.



Строение соединений **145c** и **146c** было подтверждено методами gHSQC и gHMBC (Рис. 10). Преимущественное образование региоизомера **145c** согласуется с литературными данными для реакций [3+2]-циклоприсоединения к несимметричным норборненам, содержащим акцепторные заместители [190].

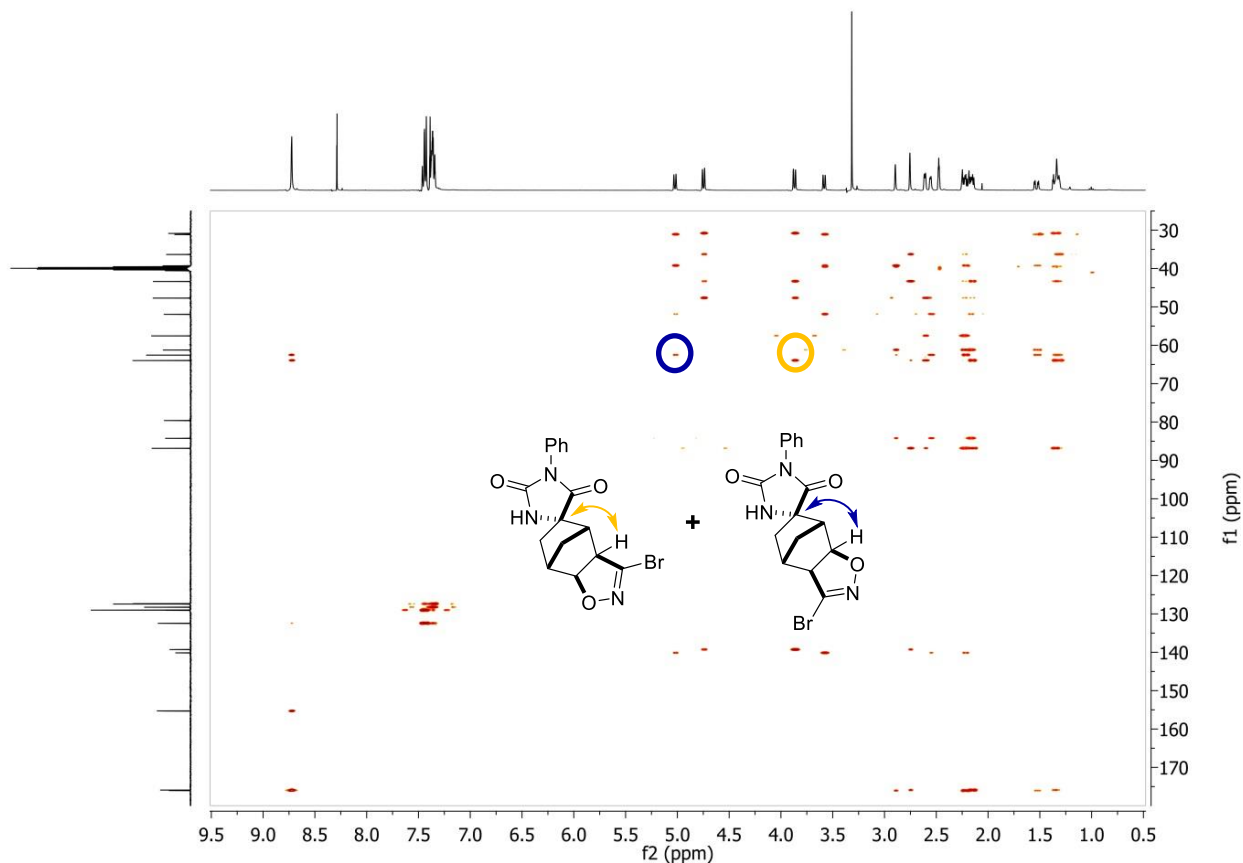
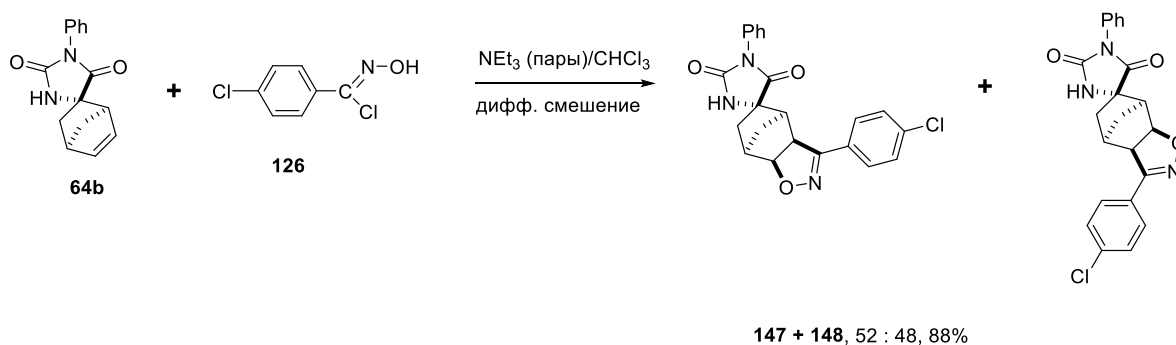


Рис. 10. ^1H - ^{13}C HMBC ЯМР спектр смеси соединений **145c** и **146c**.

В тех же условиях в качестве диплярофила в реакции с 4-хлорфенилнитрилоксидом был изучен *эндо*-продукт реакции Дильса-Альдера **64b** (Схема 36). Мы обнаружили, что в случае взаимодействия с этим диполем целевые гетероциклы образуются в соотношении 52:48 (для сравнения, основной *экзо*-изомер **64a** образуется продукты в соотношении 57:43).

Схема 36.

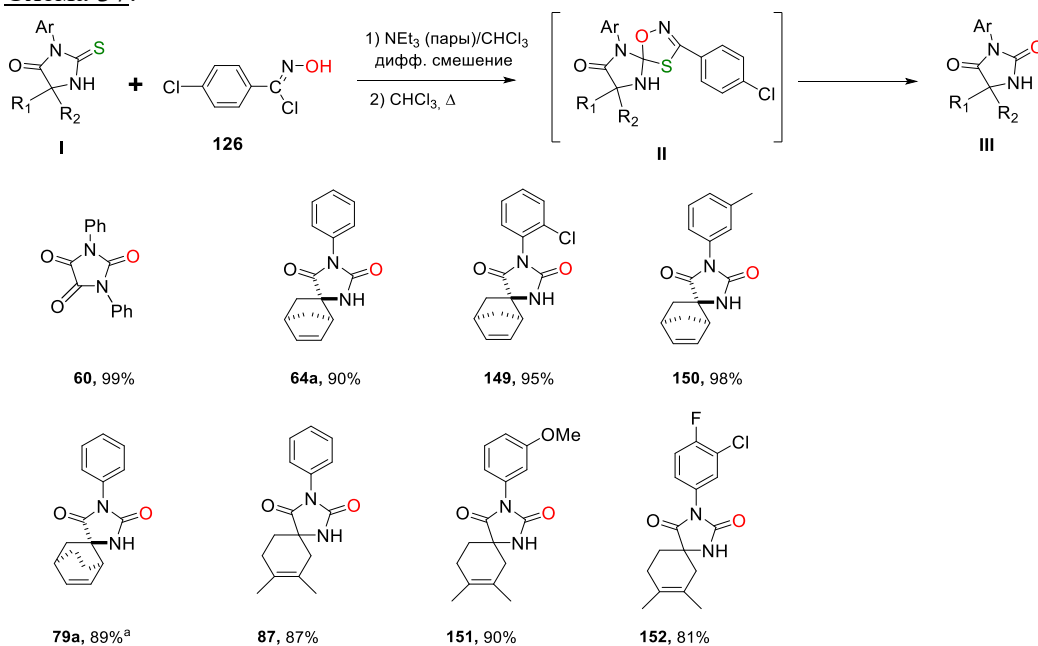


Полученный результат может свидетельствовать о важной роли пространственного расположения заместителей в норборненовом каркасе. По всей видимости, *эндо*-расположение гидантоинового фрагмента создаёт дополнительную напряжённость в спироцикле **64b**, что увеличивает активность двойной C=C связи липофильного каркаса. Энергетически менее выгодная конфигурация заместителей в соединении **64b** подтверждается тем, что оно как термодинамически менее стабильный продукт образуется в меньшем количестве, чем изомер **64a** в условиях реакции Дильса-Альдера (см. раздел 3.2.1).

3.3.1.3. Реакции тиогидантоинов **71a**, **73a**, **74a**, **80a**, **80b**, **91**, **95**, **97**, **100** и **118c** нитрилоксидами и нитрилиминами

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов была также изучена на примере тиогидантоинов **61**, **71a**, **73a**, **74a**, **80a**, **91**, **95** и **100**. С использованием этих имидазолонов в смеси с эквимолярным количеством N-гидроксимоилхлорида **126** в условиях диффузионного смешивания в качестве единственных продуктов из реакционной смеси были выделены гидантоины **60**, **64a**, **79a**, **87** и **149-152** (Схема 37). По-видимому, в данном случае реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения протекает по связи C=S с получением оксатриазола **II**, который затем распадается с образованием соответствующего гидантоинового производного [191]. Для ускорения разложения оксатриазола на второй стадии реакции может быть использовано кипячение реакционной смеси в хлороформе в течение двух часов.

Схема 37.

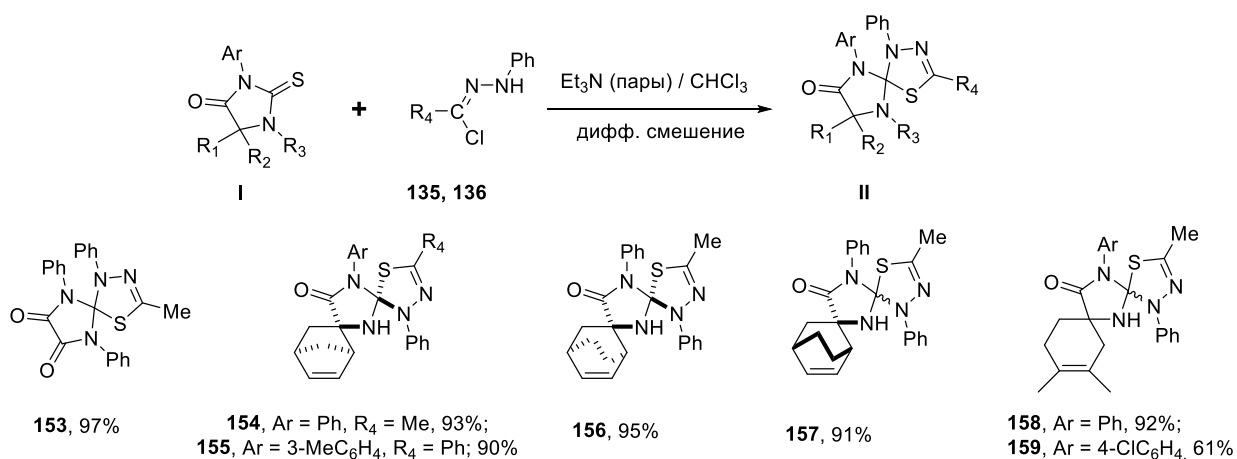


^a Образуется в смеси с неотделимой примесью продуктов присоединения диполя по C=C связи (по данным ¹H ЯМР спектров).

Стоит отметить, что по данным ^1H ЯМР спектров реакционных смесей взаимодействие нитрилоксидов с тиогидантоинами **61**, **71a**, **73a**, **74a**, **91**, **95** и **100** протекает высокоселективно по связи $\text{C}=\text{S}$, лишь в случае соединения **79a** образуется около 10% примеси аддуктов присоединения по связи $\text{C}=\text{C}$. Эффективность десульфурования тиогидантоинов под действием нитрилоксидов была продемонстрирована на примере синтеза спирогидантоинов **64a**, **79a**, **87**, **149-152** (Схема 37); такой метод синтеза спирогидантоиновых производных является альтернативным способу их получения по реакциям Дильса-Альдера из метилиденгидантоинов (разделы 3.2.1-3.2.4). Для соединения **149**, как и в случае *орто*-фенилзамещённых тиогидантоинов **72**, **73**, **81**, **92**, **93** и **103**, в ЯМР спектрах наблюдается удвоение сигналов, что указывает на затруднение вращения вокруг связи $\text{C}(\text{Ar})-\text{N}(\text{гидантоин})$ (см. раздел 3.2.7).

Нитрилимины также могут избирательно реагировать со спиротиогидантоинами по связи $\text{C}=\text{S}$, в этом случае образующиеся аддукты [3+2]-циклоприсоединения являются стабильными соединениями и могут быть выделены и охарактеризованы (Схема 38). Отсутствие продуктов присоединения по стерически доступным $\text{C}=\text{C}$ связям имидазолонов **71a** и **74a** подтверждается данными ^1H ЯМР спектров реакционных смесей, где присутствует только один набор сигналов, включающих характеристичную область $\text{CH}=\text{CH}$ протонов каркаса целевого гетероцикла при 6.0-6.5 м.д.

Схема 38.



В случае взаимодействия нитрилиминов с имидазолонами **71a**, **74a**, **80a** и **80b** один набор сигналов в ЯМР спектрах указывает на высокую региоселективность циклоприсоединения диполя. Согласно данным NOESY ^1H - ^1H ЯМР спектра соединения **156** (Рис. 11), нитрилимины присоединяются к *экзо*-изомерам **71a**, **74a** и **80a** со стороны, противоположной $(\text{CH}_2)_n$ мостику каркаса. К сожалению, конфигурацию продукта **157** не удалось установить методами двумерной ЯМР спектроскопии, но можно предположить,

что *эндо*-расположение заместителей в бициклическом каркасе оказывает аналогичное влияние на подход диполя к субстрату.

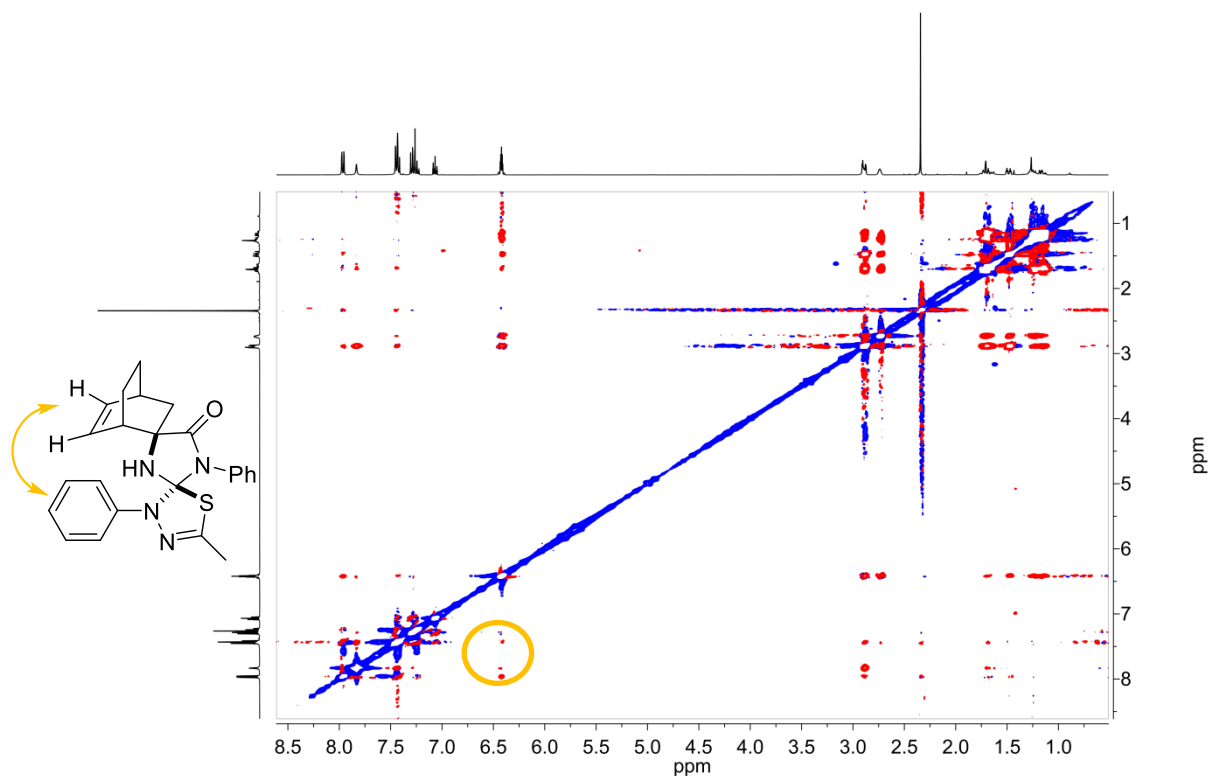
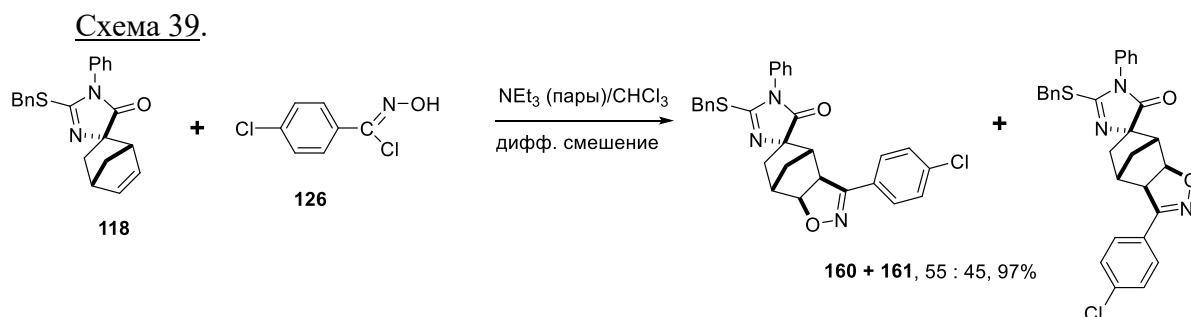


Рис. 11. NOESY ^1H - ^1H ЯМР спектр соединения **156**.

В случае структур **158**, **159** их точная конфигурация также не была установлена, кроме того, анализ ^{13}C ЯМР спектра 4-хлорфенилзамещённого соединения **159** осложнён уширением некоторых сигналов, что может быть связано с динамическим равновесием между различными конформационными формами продукта.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что взаимодействие нитрилоксидов и нитрилиминов с тиогидантоинами **71a**, **73a**, **74a**, **80a**, **80b**, **91**, **95**, **97** и **100** преимущественно протекает по более реакционноспособной $\text{C}=\text{S}$ связи, а не по связи $\text{C}=\text{C}$. Однако продукты присоединения по $\text{C}=\text{C}$ связи липофильного каркаса могут быть синтезированы, если в реакцию вводить *S*-алкилированные производные. Так, на примере реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к спироимидазолону **118** было продемонстрировано, что в условиях диффузионного смешения образуется смесь целевых изоксазолинов **160** и **161** с общим выходом 97% (Схема 39).



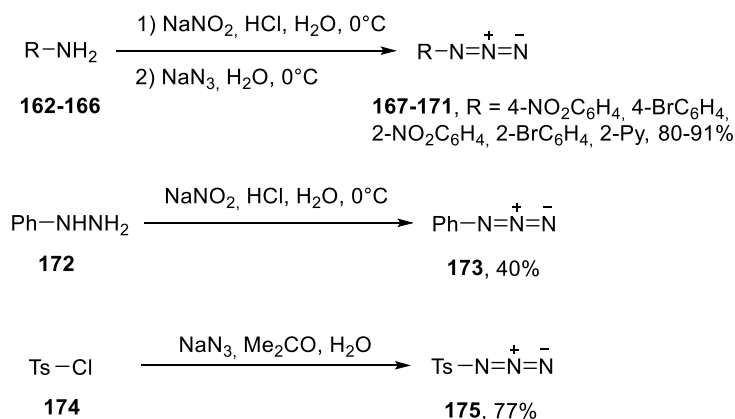
Отсутствие продуктов присоединения по связи C=N (по данным ^1H ЯМР спектров реакционной смеси) может быть связано с её слабой реакционной способностью из-за наличия сопряжённой электронодонорной группы SBn.

Таким образом, методика диффузионного смешивания может быть успешна применена для получения аддуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов и нитрилиминов по связям C=C и C=S различных имидазолонов. В случае спиропроизводных имидазолонов **71a**, **74a**, **80a** и **80b** стерические характеристики липофильного каркаса позволяют контролировать стереоселективность протекающего процесса, в результате чего могут быть получены полициклические структуры с конформационно жёсткими функционализированными фрагментами.

3.3.2. Реакции спироимидазолонов с азидами

В отличие от большинства 1,3-диполей, органические азиды являются стабильными соединениями при нормальных условиях, которые могут быть выделены в индивидуальном виде. В данной работе азиды **167-171**, **173** и **175** были синтезированы тремя разными способами, представленными на Схеме 40. Азиды **167-171** были получены из коммерчески доступных анилинов, которые под действием NaNO_2 в кислой среде образуют диазониевые соли и затем реагируют с NaN_3 с элиминированием молекулы азота. Соединение **173** было получено из фенилгидразина в условиях реакции нитрозирования, а тозилазид **175** был синтезирован из тозилхлорида по реакции нуклеофильного замещения.

Схема 40.



Условия реакции присоединения азидов к спироимидазолонам были оптимизированы на примере гидантоина **64a** (Таблица 10). Увеличение температуры реакции позволяет значительно ускорить протекание 1,3-диполярного циклоприсоединения, но приводит к падению селективности образования изомерных триазиолонов **176**. В случае кипячения в *орто*-ксилоле целевые продукты не образуются,

по всей видимости, из-за разложения исходного азида и/или продуктов в условиях реакции.

Схема 41.

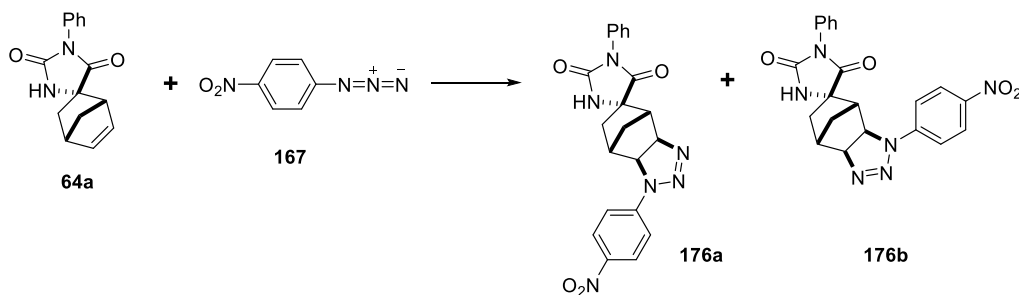
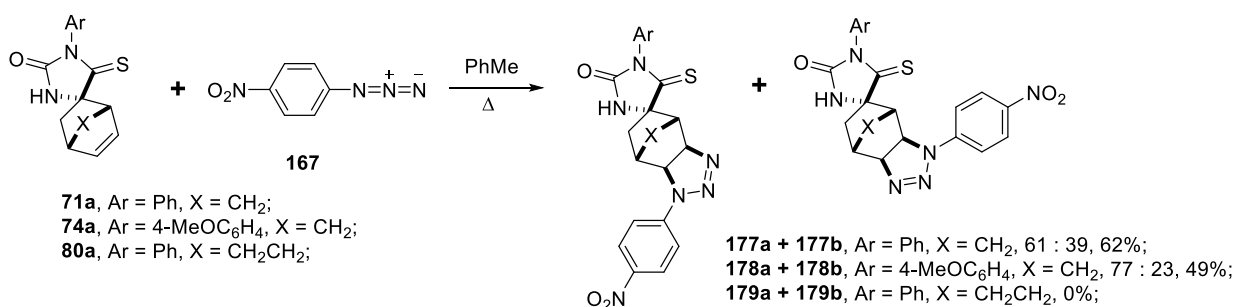


Таблица 10. Присоединение 4-нитрофенилазида к спирогидаントину **64a** в различных условиях.

условия реакции	выход 176a+176b , %	176a : 176b
бензол, r.t., 30 дней	65	68 : 32
бензол, Δ, 36 часов	86	63 : 37
толуол, Δ, 36 часов	83	57 : 43
орто-ксилол, Δ, 36 часов	0	-

В условиях 36-часового кипячения в толуоле в реакциях с 4-нитрофенилазидом были изучены тиогидантоины **71a**, **74a** и **80a**. Оказалось, что в случае имидазолонов **71a** и **74a**, содержащих норборненовый каркас, взаимодействие с азидом **167** протекает с образованием неразделимой смеси региоизомеров **a** и **b** с хорошими выходами (Схема 42). В тех же условиях реакция с соединением **80a** не приводила к образованию продуктов даже в следовых количествах (по данным ^1H ЯМР спектра реакционной смеси). В случае выдерживания смеси диполярофила **80a** и азиды **167** в толуоле при комнатной температуре в течение 183 дней образование целевых продуктов также не было зафиксировано. По всей видимости, различные результаты взаимодействия азидов с тиогидантоинами **71a**, **74a** и **80a** связаны с разной напряжённостью бициклических каркасов этих диполярофилов, что влияет на реакционную способность C=C связи.

Схема 42.



Структура триазилинов была подтверждена на примере смеси региоизомеров **178** методами двумерной ЯМР спектроскопии по корреляциям между СН-фрагментом триазилинового цикла и четвертичным атомом углерода в узле спироцикла (Рис. 12).

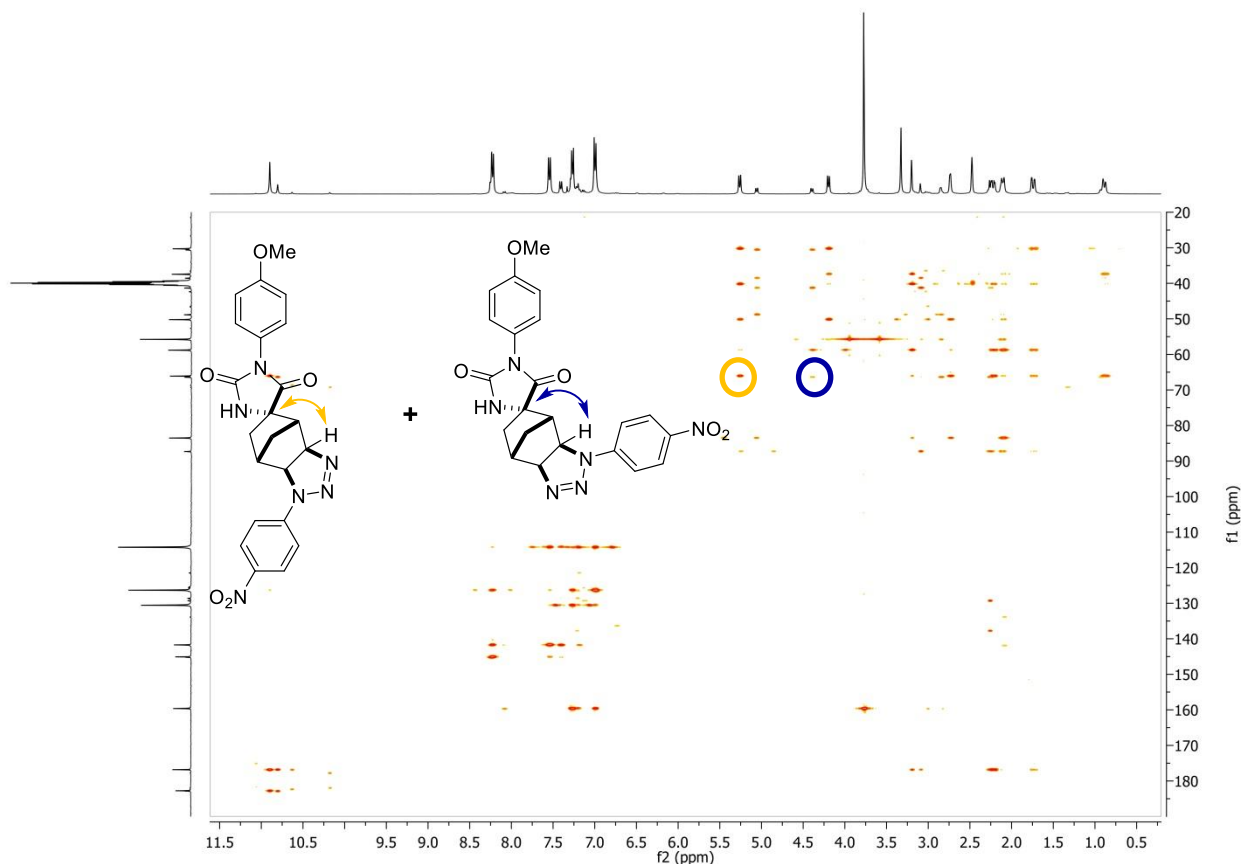
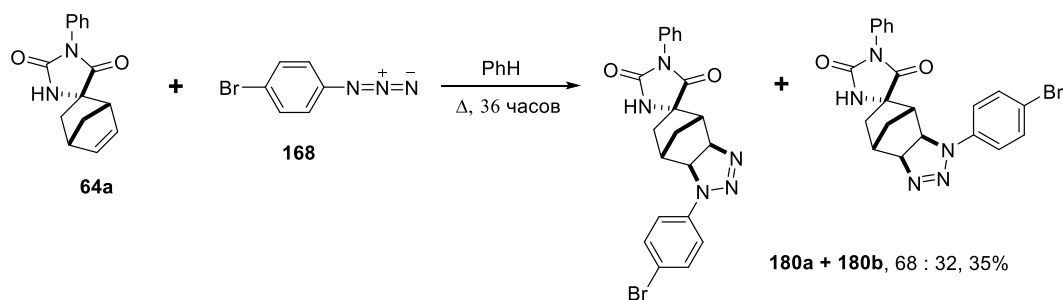


Рис. 12. ^1H - ^{13}C HMBSC ЯМР спектр смеси соединений **178a** и **178b**.

Взаимодействие 4-бромфенилазида с гидантоином **64a** в кипящем в бензоле также приводит к образованию смеси триазилинов (Схема 43). По сравнению с 4-нитрофенилазидом аддукты с азидом **168** образуются более селективно с умеренным выходом, что связано с низкой реакционной способностью 1,3-диполя **168** из-за отсутствия сильных акцепторных заместителей в ароматическом кольце.

Схема 43.



В отличие от 4-нитрофенилазида и 4-бромфенилазида, взаимодействие азидов **169**, **170**, **173** и **175** со спирогидантоином **64a** приводит к образованию азиридинов **181-184**

(Схема 44, Таблица 11), что подтверждается методом HRMS. Стоит отметить, что вне зависимости от температурных условий реакции и типа заместителя в исходном азиде, продукты, содержащие триазиолоновый цикл, не были обнаружены в реакционной смеси по данным ЯМР анализа.

Схема 44.

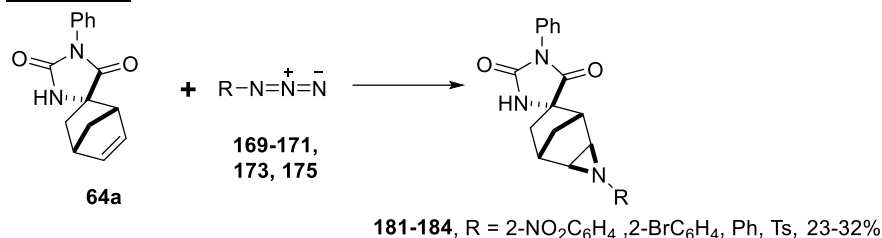
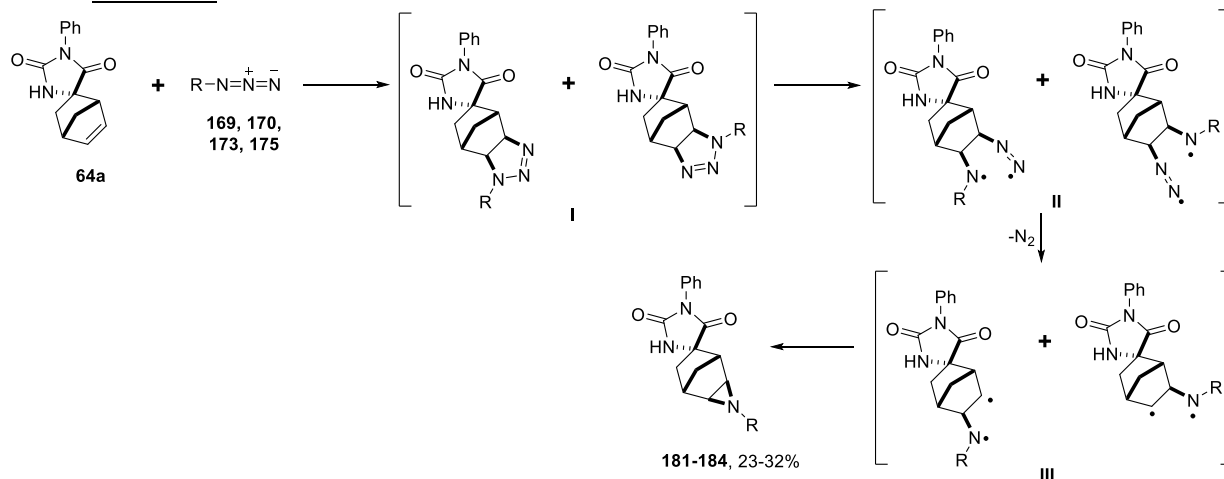


Таблица 11. Присоединение азидов **169**, **170**, **173** и **175** к спирогидантоину **64a**.

продукт	R	условия реакции	выход, %
181	2-NO ₂ C ₆ H ₄	толуол, Δ, 36 часов	следовые количества
		бензол, r.t., 183 дня	следовые количества
182	2-BrC ₆ H ₄	бензол, r.t., 183 дня	следовые количества
183	Ph	толуол, Δ, 36 часов	32
184	Ts	толуол, Δ, 36 часов	23
		бензол, r.t., 150 дня	25
185	2-Py	толуол, Δ, 36 часов	0
		бензол, r.t., 183 дня	0

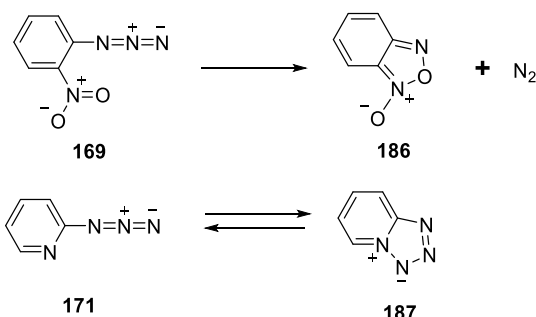
По всей видимости, в отличие от пара-нитрофенил- и пара-бромфенилзамещённых триазиолонов **177** и **180**, триазиолоны **I** являются значительно более нестабильными, и в условиях реакции они раскрываются с последующим элиминированием молекулярного азота (Схема 45) [192,193]. Низкие выходы азиридинов **181-184** могут быть связаны с тем, что интермедиаты **III** склонны к скелетным перегруппировкам, а также могут вступать в различные радикальные реакции.

Схема 45.



В случае азидов с сильными акцепторными группами **169** и **171** взаимодействие с диполярфилом **64a** затруднено, по-видимому, из-за перегруппировок 1,3-диполя, представленных на Схеме 46, которая для орто-нитрофенилазида имеет необратимый характер.

Схема 46.



В целом, реакция гидантоинов **64a** и тиогидантоинов **71a**, **74a** с азидами имеет ограниченное применение в синтезе конформационно ограниченных имидазолонов из-за относительно слабой реакционной способности органических азидов и исходных диполярфилов, а также из-за возможного протекания побочных процессов.

3.3.3. Реакции спироимидазолона **64a** с азометилиминами, азометилилидами и нитрилилидами

Как и многие другие 1,3-диполи, азометилимины, азометилилиды и нитрилилиды являются важными предшественниками в синтезе пятичленных гетероциклов. На примерах диполей **188-191** нами была исследована возможность проведения реакции [3+2]-циклоприсоединения этих диполей к спирогидантоину **64a**.

Стабильный при нормальных условиях азометилимин **188** был получен по методике [194], а высокоактивные диполи **189-191** генерировались *in situ* [142,144,195]. В ходе исследования мы обнаружили, что по данным ЯМР спектроскопии и LCMS анализа реакционных смесей исходный гидантоин **64a** не взаимодействует с этими диполями (Схема 47, Таблица 12).

Схема 47.

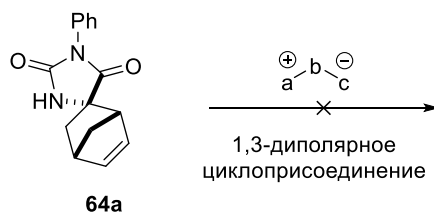
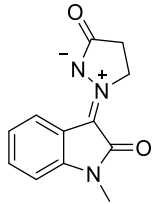
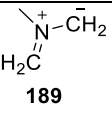
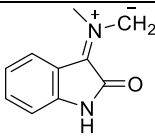
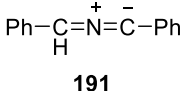


Таблица 12. Условия реакций спирогидантоина **64a** с азометилиминами, азометилилидами и нитрилилидами.

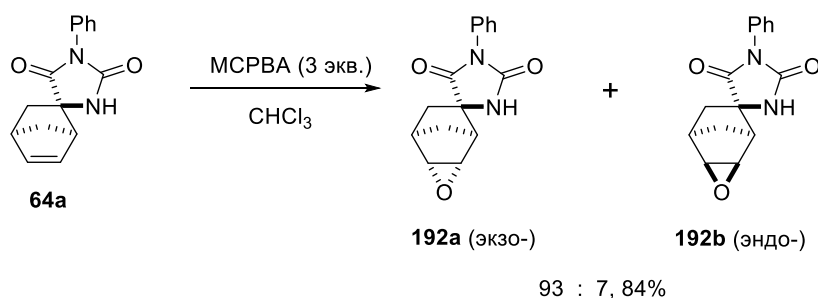
$\overset{\oplus}{a}-\overset{\ominus}{b}-\overset{\ominus}{c}$	условия реакции
 <p>188</p>	соединение 188 , NEt ₃ , CHCl ₃ , Δ
 <p>189</p>	параформ, саркозин, EtOH, Δ
 <p>190</p>	изатин, саркозин, EtOH, Δ
 <p>191</p>	PhCH=N-CClPh, NEt ₃ , PhH, r.t.

Вероятно, двойная связь в структуре диполярофила **64a** недостаточно активна для протекания [3+2]-циклоприсоединения. Это подтверждается отсутствием литературных данных о взаимодействии азометилиминов, азометилилидов и нитрилилидов с производными норборнена.

3.4. Взаимодействие спироциклических имидазолонов с пероксопроизводными

Ещё одним способом введения дополнительного гетероциклического фрагмента в структуру липофильного каркаса аддуктов [4+2]-циклоприсоединения является реакция эпексидирования. Данная реакция была изучена нами на примере норборненового производного **64a**. Было обнаружено, что при взаимодействии 3-кратного избытка *мета*-хлорпероксибензойной кислоты с соединением **64a** образуется смесь *экзо*- и *эндо*-продуктов **192** в соотношении 93:7 (Схема 48).

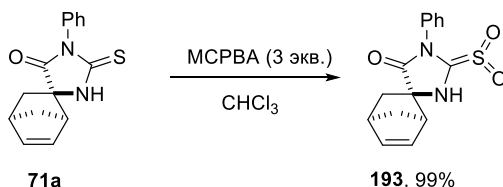
Схема 48.



Изомеры **192a** и **192b** не удалось разделить методом колоночной хроматографии, однако их можно различить в смеси методом ^1H ЯМР спектроскопии по КССВ – для основного *экзо*-продукта сигналы протонов эпоксидного цикла проявляются в виде двух дублетов в области 3.2-3.5 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 3.3 Гц. Для минорного *эндо*-продукта в области 3.8-3.9 м.д. присутствуют два псевдотриплета с константой спин-спинового взаимодействия 3.7 Гц.

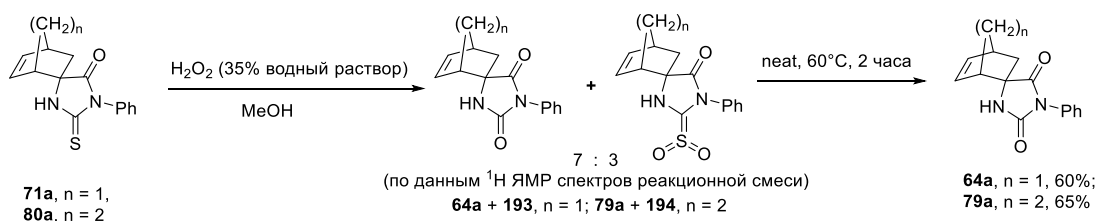
Реакция МСРВА с тиогидантоином **71a** в тех же условиях привела к образованию сульфонильного производного **193** (Схема 49), при этом данные ^1H ЯМР спектров реакционной смеси указывают на отсутствие даже следовых количеств эпоксида. Наличие $\text{C}=\text{N}$ связи в продукте **193** подтверждается наличием характерных сигналов этих протонов в области 6.2-6.6 м.д. Кроме того, по данным ^{13}C ЯМР спектроскопии смещение сигнала $\text{C}(2)=\text{SO}_2$ гетероцикла в более сильное поле (~ 151 м.д.) относительно гидантоиновых и тиогидантоиновых аналогов может указывать на перераспределение электронной плотности с атома N(1) на акцепторную сульфонильную группу. Несмотря на то, что диоксид тиогидантоина **193** является малостабильным соединением при нормальных условиях, его образование удаётся зарегистрировать методами LCMS и HRMS.

Схема 49.



В ходе дальнейших исследований было обнаружено, что сульфонильное производное **193** также может быть получено в смеси с соответствующим гидантоином при обработке метанольного раствора исходного тиогидантоина **71a** концентрированной H_2O_2 (Схема 50). Ввиду сложности разделения продуктов **64a** и **193** реакционная смесь на следующей стадии была нагрета до 60°C для разложения соединения **193**. Данный подход был использован нами для получения продуктов десульфирования **64a** и **71a**, что является альтернативным способом получения таких спирогидантоинов без использования реакции Дильса-Альдера (см. разделы 3.2.1 и 3.2.2).

Схема 50.



Выходы продуктов **64a** и **71a** (60-65%) по Схеме 50, не превышающие их количественное содержание в смеси с соединениями **193**, **194** (<70%), могут указывать на то, что диоксиды тиогидантоинов **193**, **194** не являются промежуточными соединениями в синтезе гидантоинов **64a** и **71a**. Можно предположить, что диоксиды **193** и **194** образуются по реакции окисления, а соединения **64a** и **71a** являются продуктами нуклеофильного присоединения молекулы H_2O_2 к тиогидантоину (аналогичные реакции описаны для гидразина [196]) и последующего гидролиза образующегося интермедиата.

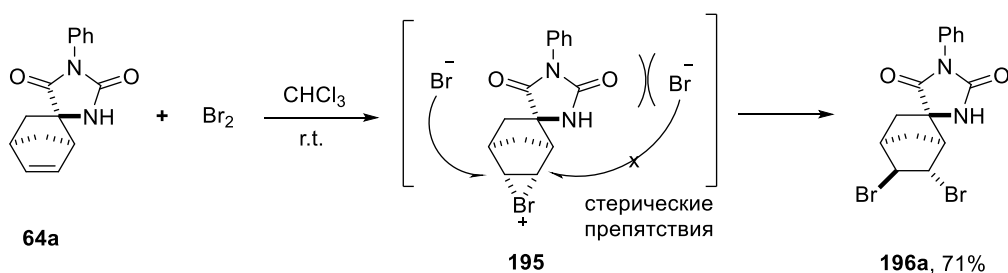
3.5. Взаимодействие спироциклических гидантоинов с электрофильными агентами

3.5.1. Бромирование *N*(1)-незамещённых спирогидантоинов **64a** и **79a**

Помимо синтеза спироимидазолонов, содержащих в своей структуре 3- и 5-членные гетероциклы, нами были изучены реакции электрофильного присоединения по двойной $\text{C}=\text{C}$ связи аддуктов [4+2]-циклоприсоединения. Образующиеся в ходе взаимодействия продукты содержат различные экзоциклические заместители в структуре конформационно жёсткого липофильного каркаса, что позволяет изменять его электронные и стерические характеристики и может повысить биологическую активность синтезируемых молекул.

Стереоселективность электрофильного присоединения первоначально была изучена нами на примере взаимодействия спирогидантоина **64a** с бромом в хлороформе. Мы обнаружили, что в ходе реакции с высокой селективностью образуется дибромид **196a**, выделенный с выходом 71% (Схема 51). Можно предположить, что на первой стадии электрофильный галоген присоединяется к двойной связи норборненового фрагмента с наиболее доступной стороны. Образовавшийся бромониевый ион раскрывается под действием нуклеофила, атакующего пространственно более доступный атом углерода, максимально удаленный от гидантоинового фрагмента.

Схема 51.



Строение продукта **196a** было доказано методами двумерной ЯМР спектроскопии НМВС (Рис. 13) по наличию кросс-пиков между СНВг группой и четвертичным атомом углерода в спироцикле.

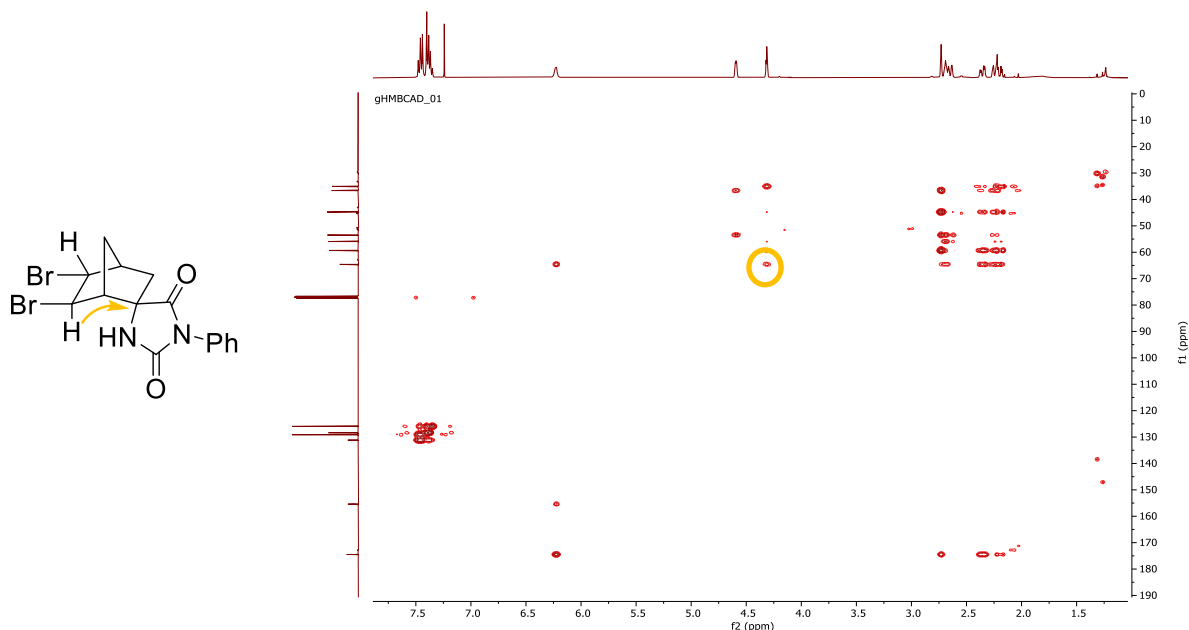
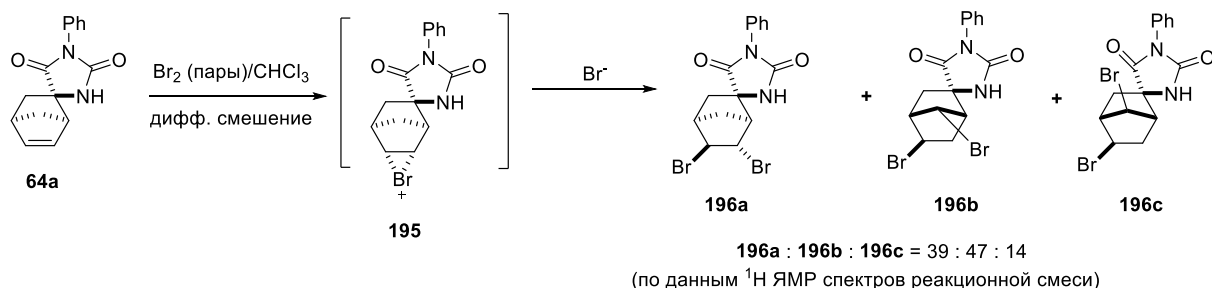


Рис. 13. ^1H - ^{13}C НМВС ЯМР спектр соединения **196a**.

При проведении этой же реакции методом диффузионного смешивания (см. раздел 3.3.1.1) была получена неразделимая смесь изомерных дибромидов **196a-c**, причём преобладающим соединением оказался продукт карбокатионной перегруппировки **196b** (Схема 52). Различные результаты реакции при добавлении брома одной порцией или в ходе диффузионного смешения могут быть связаны с разными скоростями накопления бромид-анионов в реакционной среде. Поскольку метод диффузионного смешивания позволяет вводить в реакцию следовые количества галогена, бромониевый ион **195** образуется в условиях малой концентрации Br^- , что уменьшает скорость раскрытия интермедиата **195** нуклеофилом, и как следствие, увеличивает время его жизни и вероятность протекания скелетной перегруппировки.

Схема 52.



В ^1H ЯМР спектре реакционной смеси дибромид **196a** и продукты перегруппировки **196b,c** можно различить по сигналам СНВг-групп – в соединении **196a** этим группам

соответствуют два мультиплета в диапазоне 4.3-4.7 м.д., а синглет и дублет дублетов в более сильном поле относятся к группам СНВr аддуктов **196b** и **196c** (Рис. 14).

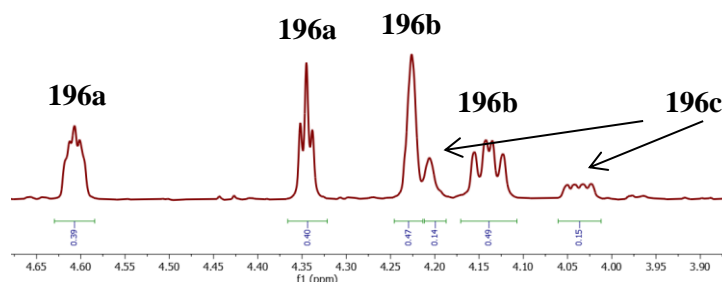


Рис. 14. Характеристичные сигналы протонов СНВr-групп соединений **196a-c**.

Карбокатионная перегруппировка также протекает при бромировании гидантоина **64a** в полярных растворителях вне зависимости от способа добавления брома (добавление одной порцией или диффузионное смешивание); в этом случае в ходе реакции преимущественно образуются продукты сопряжённого присоединения **197** и **198** (Схема 53, Таблица 13). При проведении реакций в метаноле и ацетонитриле целевые соединения **197**, **198** были получены с хорошими выходами, и в обоих случаях метод диффузионного смешивания продемонстрировал большую эффективность по сравнению с методом прикапывания.

Схема 53.



Таблица 13. Результаты бромирования спирогидантоина **64a** в разных растворителях.

продукт	X	условия реакции	выход, %
197	OMe	Br ₂ , MeOH	41 (61*)
		Br ₂ (пары)/MeOH, дифф. смешивание	69*
198	MeCONH	1) Br ₂ , MeCN 2) H ₂ O	71*
		1) Br ₂ (пары)/MeCN, дифф. смешивание 2) H ₂ O	55 (86*)

* - по данным ¹H ЯМР спектров реакционной смеси

Структура продуктов скелетной перегруппировки подтверждена методами двумерной ЯМР спектроскопии COSY, HSQC и HMBC на примере соединения **197** по корреляциям между углеродом СНОМе-группы и протонами метиленового фрагмента норборнана в HMBC ЯМР спектре (Рис. 15).

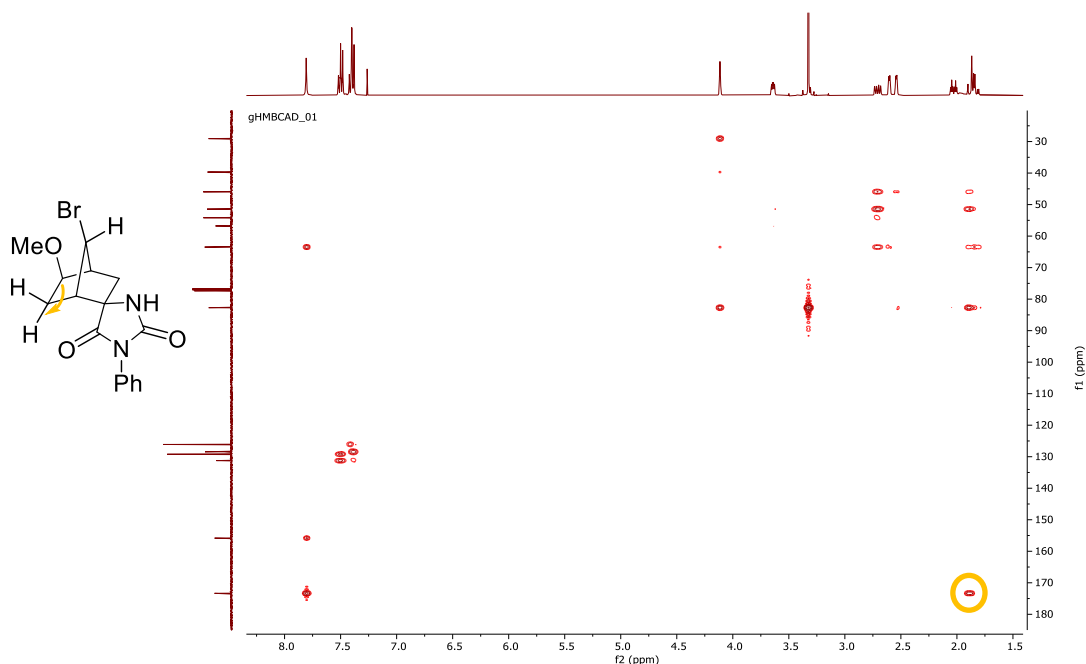
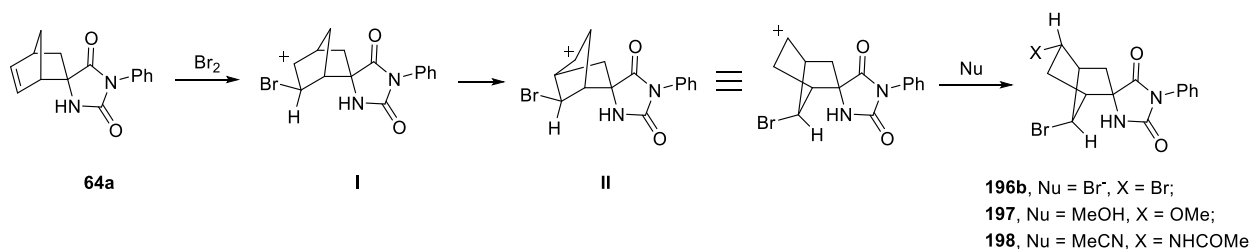


Рис. 15. ^1H - ^{13}C HMBC ЯМР спектр соединения **197**.

Предположительный механизм перегруппировки представлен на Схеме 54. На первой стадии бром атакует C=C связь норборнена **64a** со стороны метиленового мостика. Последующая миграция связи углерод-углерод в карбокатионе **I** приводит к образованию катиона **II**, к которому затем присоединяется внешний нуклеофил с экзо-стороны.

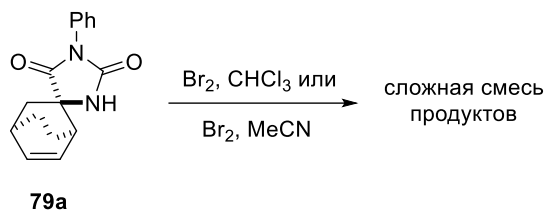
Схема 54.



В аналогичных условиях было изучено бромирование спирогидантоина **79a**, имеющего в составе бицикло[2.2.2]октеновый фрагмент вместо бицикло[2.2.1]гептенового. Мы обнаружили, что в условиях реакции происходит полная конверсия исходного соединения с образованием смеси неидентифицированных продуктов (по данным ТСХ и ЯМР анализа реакционной смеси) (Схема 55). По всей видимости, взаимодействие соединения **79a** с бромом протекает по разным направлениям,

что может быть связано с неселективной атакой галогена по C=C связи бициклического каркаса с *экзо*- и *эндо*-сторон, а также протекающими скелетными перегруппировками.

Схема 55.



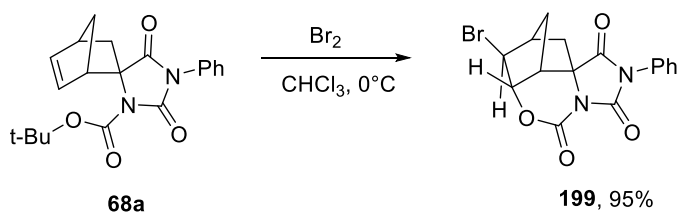
В целом, результаты взаимодействия спирогидантоинов **64a** и **79a** с бромом в различных условиях демонстрируют, что процессы, протекающие в ходе присоединения электрофильных агентов к двойной связи, можно контролировать варьированием условий реакции и структуры исходного липофильного каркаса.

3.5.2. Реакции N(1)-замещённых спирогидантоинов 66, 68a, 70, 89 и 90 с электрофильными реагентами

На основании данных, полученных при изучении присоединения брома к спироимидазолону **64a**, нами был разработан синтетический подход к получению полициклических гидантоинов, заключающийся в последовательных реакциях [4+2]-циклоприсоединения к N(1)-замещённому метилиденгидантоину и дальнейшем присоединении электрофильного агента по двойной C=C связи образовавшегося каркасного олефина с последующей атакой собственной уретановой группировки молекулы в качестве внутреннего нуклеофила.

Реализация данного подхода была продемонстрирована на примере взаимодействия брома со спирогидантоином **68a**. Мы обнаружили, что в ходе реакции практически с количественным выходом образуется тетрациклический оксазинанон (**Схема 56**), который может быть легко выделен из реакционной смеси методом колоночной хроматографии.

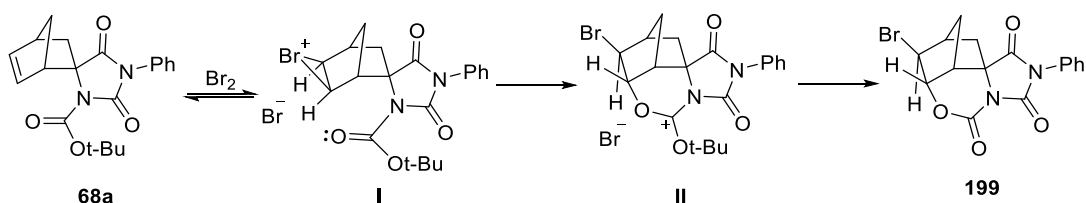
Схема 56.



Конфигурация заместителей в соединении **199** была установлена методом ¹H ЯМР спектроскопии по величинам KCCB HCO и HCB_r протонов норборнанового остова – в спектре **199** в области 5.2 м.д. присутствует дублет с KCCB 5.0 Гц, а при 4.5 м.д. наблюдается характерный синглет.

Предполагаемый механизм образования продукта **199** представлен на Схеме 57. На первой стадии бром присоединяется к двойной связи норборненового каркаса с наиболее пространственно доступной стороны с образованием бромониевого иона **I**. Затем карбонильный атом кислорода, обладающий слабыми нуклеофильными свойствами, атакует циклический бромониевый ион с образованием стабилизированного карбокатиона **II**, который претерпевает превращение в оксазинанон **199**.

Схема 57.



Взаимодействие с бромомпроизводным гидантоина **66a**, который содержит группу COOEt в положении N(1) гетероцикла, также привело к образованию полициклического продукта **199**. Помимо брома, в качестве электрофильных агентов в реакции с соединением **66a** могут быть использованы I₂, PhSCl или PhSeBr. При взаимодействии этих реагентов с гидантоином **66a** из реакционной смеси с хорошими выходами были выделены оксазинаноны **200-202** (Схема 58, Таблица 14).

Следует отметить, что во всех обсуждаемых в данном разделе реакциях исходный *экзо*-продукт Дильса-Альдера **66a** вводился в реакцию в смеси с *эндо*-продуктом **66b**, поскольку это изомеры не удалось разделить методом колоночной хроматографии (см. раздел 3.2.1). Соединение **66b** также реагирует с электрофильными агентами, но в этом случае по данным ЯМР спектров реакционной смеси образуются ожидаемые продукты присоединения по двойной C=C связи (дибромиды, хлорсульфиды, бромселениды), которые, в отличие от исходных спирогидантоинов **66a** и **66b**, могут быть отделены от основных продуктов методом колоночной хроматографии.

Схема 58.

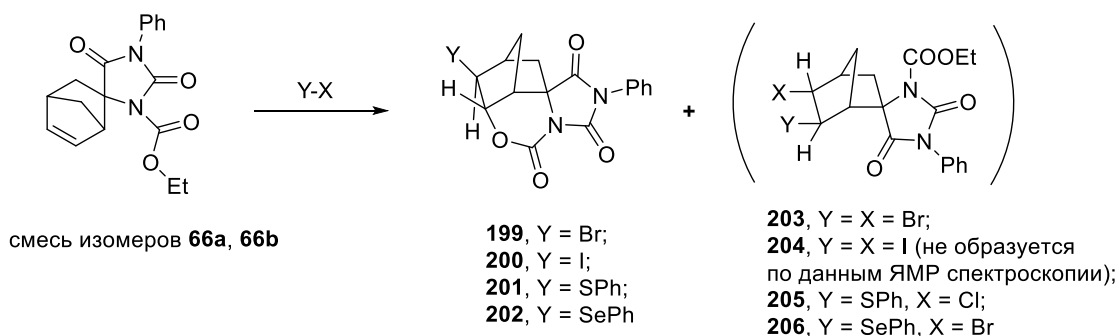


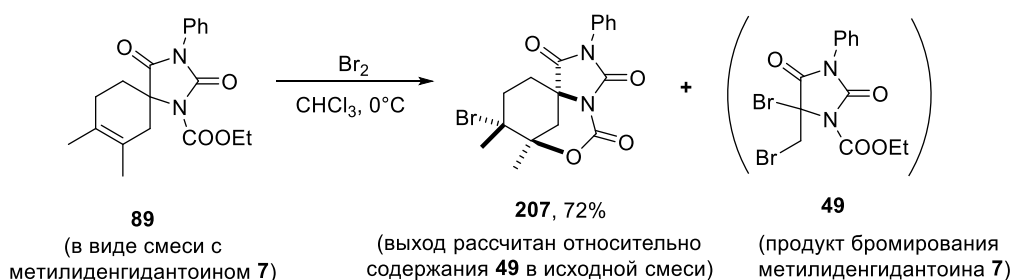
Таблица 14. Взаимодействие гидантоинов **66** с различными электрофильными агентами

продукт	Y	условия реакции	выход, %
199	Br	Br ₂ (1 экв.), CHCl ₃ , 0 °C	73
200	I	I ₂ (1 экв.), CHCl ₃ , 0 °C	76
201	SPh	PhSCl (1 экв.), CHCl ₃ , 0 °C	70
202	SePh	PhSeBr (1 экв.), CHCl ₃ , 0 °C	73

Опираясь на полученные результаты, мы изучили взаимодействие электрофильных агентов Br₂, I₂ и PhSCl с гидантоином **89**, который содержит относительно инертную тетразамещённую двойную C=C связь. В результате реакции **89** с бромом был выделен оксазинанон **207** с хорошим выходом (Схема 59). Стоит отметить, что в ¹H ЯМР спектрах реакционной смеси не было обнаружено даже следовых количеств дибромида (ожидаемого продукта присоединения брома к тетразамещённой двойной связи). Это подтверждает наше предположение о том, что реакция протекает через промежуточное образование бромониевого иона, а не через дибромид (см. Схему 57). Важно подчеркнуть, что в литературе не было найдено примеров реакций циклизации под действием электрофильного агента, протекающих по стерически нагруженной двойной связи.

В ЯМР спектре реакционной смеси, полученной в ходе взаимодействия брома с соединением **89**, также присутствовали сигналы продукта бромирования исходного гидантоина **49**, от которого, напомним, не удаётся отчиститься на стадии получения аддукта **89** (раздел 3.2.3). Однако оксазинанон **207** легко отделяется методом колоночной хроматографии от дибромида **49** и других побочных продуктов.

Схема 59.



В спектре ¹H ЯМР соединения **207** присутствуют сигналы двух неэквивалентных метильных групп при 1.59 м.д. и 1.85 м.д. Структура соединения **207** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 16).

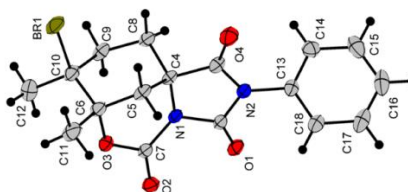
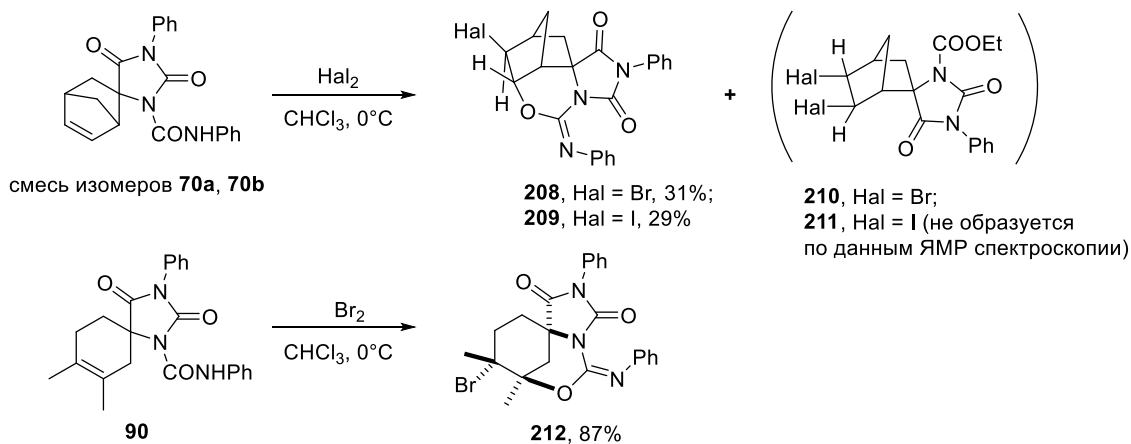


Рис. 16. Молекулярная структура соединения 207.

В условиях, аналогичных реакции бромирования спирогидантоина **89**, в реакцию с соединением **89** были введены I_2 и $PhSCl$. Однако, по данным ТСХ и 1H ЯМР анализа реакционной смеси, эти электрофильные агенты не взаимодействуют с гидантоином **89** даже при кипячении в хлороформе. По всей видимости, I^+ и PhS^+ являются более слабыми электрофильными реагентами, чем Br^+ , и поэтому не присоединяются к тетразамещённой двойной связи.

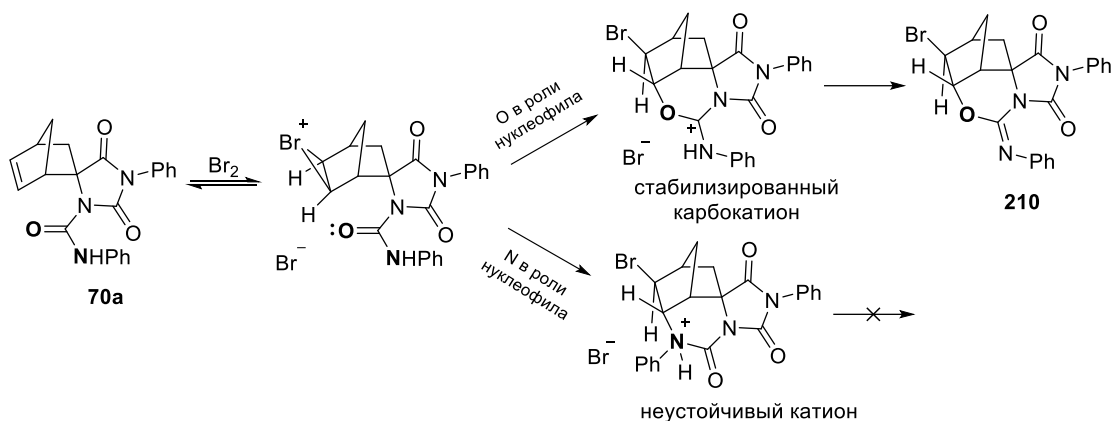
В тех же условиях нами была изучена возможность внутримолекулярной циклизации субстратов **70** и **90**. В ходе реакции с бромом и иодом были получены соединения **208**, **209** и **212**, содержащие оксазинаниминовый фрагмент, наличие которого обнаруживается в 1H ЯМР спектрах по характерному химическому сдвигу протонов $HC=O$ группы (область 5.2-5.6 м.д.) (Схема 60).

Схема 60.



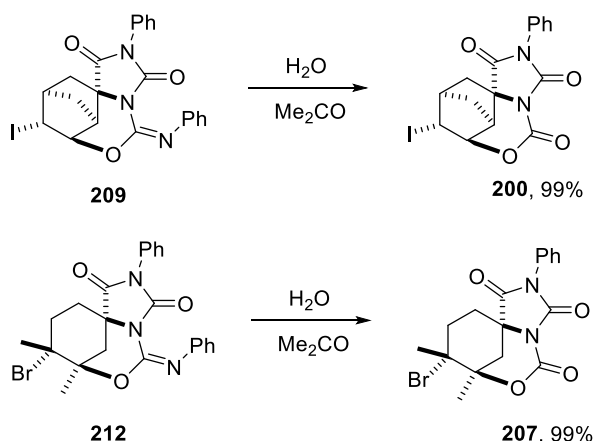
Мы предполагаем, что селективное образование иминов связано с относительной устойчивостью промежуточного карбокатиона, который является продуктом раскрытия бромониевого иона CO -группой в заместителе гидантоина (Схема 61). В случае циклизации через атом азота должна образовываться неустойчивая протонированная форма амида, которая не содержит заместителей, способных эффективно стабилизировать положительный заряд.

Схема 61.



Выделение соединений **208**, **209** и **212** из реакционной смеси осложнено их чувствительностью к влаге воздуха и к примесям воды в растворителях и используемых элюентах. При наличии следовых количеств воды в дейтерированных растворителях эти соединения способны мгновенно разлагаться. На примере оксазинаниминов **209** и **212** показано, что при их выдерживании в водно-ацетоновой смеси в течение 12 часов эти соединения полностью гидролизуются до продуктов **200** и **207** соответственно (Схема 62).

Схема 62.



Стоит отметить, что спектральные данные соединения **207**, полученного по реакции гидролиза соединения **212**, полностью совпадают со спектральными данными того же соединения, синтезированного путём бромирования субстрата **89** (см. Схему 59). Исходя из этого, мы предполагаем, что субстрат **212** обладает такой же стереохимией, как и соединение **207** (см. данные РСА оксазинанона **207** на Рис. 16).

Таким образом, была продемонстрирована возможность модификации дизамещенной двойной С=С связи аддуктов реакций [4+2]-циклоприсоединения **66**, **68a** и **70** под действием ряда различных электрофильных агентов (Br₂, I₂, PhSCl и PhSeBr) с образованием оксазинанонов **199-202** и **207** с высокими выходами. В случае более инертной тетразамещенной двойной связи в производных **89** и **90** циклизация под

действием электрофильного агента, ранее не описанная в литературе, возможна только при действии более реакционноспособной электрофильной частицы Br^+ .

3.6. Биологическое тестирование синтезированных соединений

3.6.1. Исследование цитотоксичности

Некоторые из полученных спироциклических имидазолонов были протестировали на цитотоксичность с помощью стандартного МТТ-теста [197]. Цитотоксичность оценивали с использованием клеточных линий различной этиологии: рака молочной железы MCF7, карциномы легкого человека A549, нераковой клеточной линии эмбриональной почки человека НЕК293Т и клеточной линии нераковых фибробластов легкого VA13. Рак лёгких и рак молочной железы являются одними из наиболее частых причин опухолевых поражений и связанных с ними смертей в мире [198], нераковые клетки использовались для оценки селективности цитотоксического действия. Результаты показаны в Таблице 15. Большинство тестируемых соединений проявляли низкую или умеренную цитотоксичность по отношению ко всем тестируемым клеточным линиям; их значения $\text{IC}_{50\text{abs}}$ ($\text{IC}_{50\text{abs}}$ — концентрация, приводящая к двукратному уменьшению числа клеток по сравнению с необработанными клетками) по отношению к клеточным линиям A549 и MCF7 в основном находятся в диапазоне от 20 до 100 мкМ. Кроме того, тестируемые соединения проявляют небольшую селективность ко всем тестируемым клеточным линиям. Несмотря на некоторую селективность соединений **93** и **99** в отношении A549 по сравнению с VA13, их значения IC_{50} (IC_{50} — концентрация, обеспечивающая половину максимального цитотоксического эффекта) довольно близки (Таблица 15). Также можно отметить, что спироимидазолы, содержащие галогенфенильный заместитель в положении N(3) гетероцикла, в большинстве случаев обладают более высокой цитотоксичностью в отношении всех тестируемых клеточных линий. В этом можно убедиться, сравнив данные, полученные для соединения **100**, наиболее цитотоксичного из всех испытанных соединений и имеющего дигалогенированное фенильное кольцо, с данными, полученными для соединений **84a**, **92**, **96** и **97**, имеющих моногалогенированные фенильные кольца, и негалогенированных соединений **64**, **71**. Соединения с OMe- или Me-заместителем в фенильном кольце у атома N(3) имидазолон не обладали значимой цитотоксичностью (Таблица 15, соединения **74-76**, **83**, **85**, **94**, **95**, **98**, **104**).

Среди продуктов реакции Дильса-Альдера относительно высокую цитотоксичность с селективностью по отношению к клеточной линии НЕК293Т показали аддукты циклоприсоединения 2,3-диметилбутадиена **93**, **97** и **99**. Результаты исследования смеси

пиразолинов **145a** + **146a** демонстрируют, что введение пятичленных гетероциклических фрагментов в структуру липофильного каркаса аддукта **64a** также приводит к существенному увеличению цитотоксичности получаемых соединений, однако в этом случае наблюдается низкая селективность по отношению к раковым и нераковым клеткам. В случае оксазинанонов **200**, **202** и **207** наиболее высокой активностью обладало соединение **202**, содержащее группу PhSe, а для структур **200** и **207** наблюдалась низкая цитотоксичность по отношению ко всем типам клеток.

Таблица 15. Цитотоксические эффекты спиропроизводных, рассчитанные как $IC_{50\text{abs}}$ ($IC_{50\text{abs}}$ — концентрация соединений, вызывающая 50% гибель клеток, мкМ) при 65-часовой обработке клеточных линий различной этиологии с использованием стандартного МТТ-теста.

соединение	клеточная линия				C_{max}
	HEK293T	MCF7	VA13	A549	
64a	>>100	>>100	>>100	>>100	100
64b	>>100	>>100	>>100	>>100	100
70a + 70b	146±26*	>>100	>>100	>>100	100
71a	83,0±3,7	>>100	>>100	>>100	100
72b	87,4±9,9	>>100	>>100	>>100	100
74a	>>100	>>100	>>100	>>100	100
74b	115±17*	>>100	>>100	>>100	100
75a	111±9*	>>100	>>100	>>100	100
75b	112±8*	>>100	>>100	>>100	100
76b	120±13*	>>100	>>100	>>100	100
77	56,4±2,5	>>100	>>100	>>100	100
78	69,1±4,8	>>100	>>100	>>100	100
80a	21,3±2,3	141±28*	>>100	85,2±10,1	100
83a	98,0±9,7	>>100	>>100	>>100	100
83b	108±12*	>>100	>>100	>>100	100
84a	6,7±0,7	37,8±6,1	30,9±3,4	16,9±1,9	100
85a	41,9±3,8	>>100	>>100	>>100	100
85b	109±12*	>>100	>>100	>>100	100
88a	>>100	>>100	>>100	>>100	100
86b	87,5±7,2	104±11*	>>100	140±21*	100
92	29,6±3	122±29*	>>100	49,5±5	100

93	~5	~100	>>100	~10	100
94	22,0±8,0	102±17*	98,7±17,6	>>100	100
95	18,3±1,7	50,6±5,2	80,8±13,7	35,4±4,8	100
96	13,7±2,3	59,0±13,3	45,0±7,5	23,2±3,5	100
97	4,4±0,6	76,6±16	52,6±7,8	26,2±3,9	100
98	10,2±1,3	98,3±19,8	75,3±17	52,2±5,7	100
99	~4	~100	Н/Д	~10	100
100	6,8±0,3	11,1±0,6	9,8±0,4	7,9±0,4	100
104a + 104b	44,6±4,9	146±22*	110±13*	144±36*	100
119	60,1±3,4	>>100	>>100	>>100	100
145a + 146a	5,9±0,3	6,3±0,3	10,7±1,1	9,4±0,5	100
149	99,0±11,1	>>100	>>100	>>100	100
150	48,6±2,4	86,4±7,3	132±17*	135±14*	100
200	114±15*	>>100	>>100	>>100	100
202	13,2±0,5	17,4±1	14,8±±0,9	9,3±0,6	100
207	>>100	>>100	>>100	>>100	100

C_{\max} — наибольшая концентрация, изученная в тесте.

>>100 — соединение проявляет небольшую цитотоксичность или не проявляет никакой цитотоксичности. Значения $IC_{50\text{abs}}$ рассчитать не удалось.

* — значение $IC_{50\text{abs}}$, рассчитанное путем экстраполяции данных, превышает C_{\max} .

Н/Д — нет данных.

3.6.2. Исследование антибактериальной активности

Некоторые соединения, исследованные на цитотоксичность, также были протестированы на антибактериальную активность. Тесты проводились на штамме *E. coli* BW25113 DTC-pDualrep2 с нормальной клеточной стенкой и на штамме *E. coli* BW25113 LPTD-pDualrep2 с поврежденной клеточной стенкой. Некоторые из протестированных соединений проявляли заметный антибактериальный эффект в отношении *E. coli* BW25113 DTC-pDualrep2, но были практически неактивны в отношении *E. coli* BW25113 LPTD-pDualrep2. Все протестированные соединения также анализировали на механизм антибактериальной активности с помощью репортерной системы pDualrep2 [199], позволяющей выявлять ингибиторы трансляции и индукторы SOS-ответа, но ни один из этих механизмов оказался не задействован. Затем измеряли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для *E. coli* BW25113 DTC и *E. coli* K-12 (WT) для наиболее бактериотоксичных соединений. МИК соединения **150** в отношении *E. coli* BW25113 DTC

составляет 125 мкМ, в то время как другие соединения либо показывают МИК ~ 500 мкМ, 1 мМ, либо неактивны в этом тесте (Таблица 16).

Таблица 16. Антибактериальные эффекты спиропроизводных, показанные как МИК (мкМ) для *E.coli* BW25113 DTC и *E.coli* K-12.

штамм	64a	64b	72b	77	78	86a
<i>E. coli</i> DTC	>1000	>1000	1000	1000	1000	>1000
<i>E. coli</i> K-12	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
штамм	92	97	99	119	159	150
<i>E. coli</i> DTC	>1000	>1000	1000	500	500	125
<i>E. coli</i> K-12	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

>1000 — соединение в этом тесте неактивно.

Все испытанные соединения были полностью неактивны в отношении *E. coli* K-12 в концентрациях 1 мМ и ниже. Это свидетельствует о том, что исследуемые соединения токсичны для *E. coli*, но эффективно удаляются из клетки эффлюкс-системами, следовательно, не действуют на *E. Coli* дикого типа.

4. Экспериментальная часть

4.1. Общие сведения

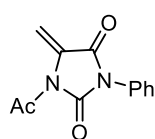
Все используемые растворители были очищены и обезвожены по методикам, описанным в [200]. Исходные реагенты были приобретены из коммерческих источников (Sigma-Aldrich, ABCR, AKSci). Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ с использованием пластин с силикагелем с флуоресцентным индикатором (254 нм) и визуализации с помощью УФ-лампы. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F регистрировали на спектрометрах BrukerAvance и Agilent 400-MR (400 МГц для ^1H , 101 МГц для ^{13}C , 376 МГц для ^{19}F) в DMSO-d_6 и CDCl_3 . Химические сдвиги приведены в м.д. по отношению к ТМС. Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией электрораспылением регистрировали в режиме положительных ионов на квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре TripleTOF 5600+ (ABSciex, Concord, Канада), оснащённом источником ионов DuoSpray. Применялись следующие параметры МС: капиллярное напряжение 5,5 кВ; давление распыляющего газа и газовой завесы – 15 и 25 psi соответственно; температура источника ионов – окружающая среда; диапазон m/z 100–1200. Элементный состав обнаруженных ионов определяли на основе точных масс и изотопного распределения с использованием программного обеспечения Formula Finder (ABSciex, Concord, Канада). Данные PCA получены при комнатной температуре с использованием дифрактометра STOE Pilatus100K, $\text{CuK}\alpha$ (1,54086 Å). Структуры были решены с помощью SHELXT и уточнены с помощью SHELX. Положение неводородных атомов уточняли с использованием анизотропной полноматричной процедуры наименьших квадратов.

4.2. Синтез исходных диенофилов

Исходный 3-фенил-5-метиленгидантоин **5** и предшественник тиогидантоинов β -морфолиноаланин **32** получены по литературной методике [147]. Арилиденимидазолонны **24**, **25** синтезированы по методикам [149,150]. Предшественники иминов **60**, **61** получены по методике [201].

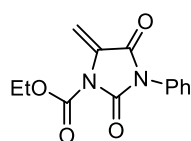
Общая процедура синтеза метилиденгидантоинов 6-11.

К раствору метилиденгидантоина **5** (0.27 ммоль) и ацилирующего агента (0.30 ммоль) в хлороформе (30 мл) добавляли триэтиламин (30 мг, 0.30 ммоль) и DMAP (3 мг, 0.02 ммоль); смесь перемешивали в течение дня. Полученную смесь промывали 1M водным раствором HCl (2×15 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Затем растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, продукт выделяли методом колоночной хроматографией на силикагеле.



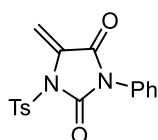
1-Ацетил-5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (**6**) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **5** (51 мг, 0.27 ммоль), Ac₂O (31 мг, 0.30 ммоль), триэтиламина (30 мг, 0.30 ммоль) и DMAP (3 мг, 0.02 ммоль) соединение **6** (59 мг, 95%) получили в виде бледно-желтого твердого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.52-7.39 (м, 5H), 6.58 (д, J=0.7 Гц, 1H), 6.09 (д, J=0.7 Гц, 1H), 2.68 (с, 3H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 169.3, 160.0, 151.5, 131.5, 130.2, 129.2, 128.9, 126.2, 108.5, 26.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₅H₁₅N₂O₂S, M+H): 230.0691, масса найденная: (M+H): 271.0897.



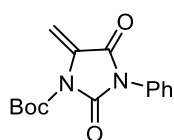
Этил 5-метилен-2,4-диоксо-3-фенилимидазолидин-1-карбоксилат (**7**) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **5** (51 мг, 0.27 ммоль), ClCOOEt (33 мг, 0.30 ммоль), триэтиламина (30 мг, 0.30 ммоль) и DMAP (3 мг, 0.02 ммоль), соединение **7** (62 мг, 88%) получили в виде бледно-желтого масла.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.53-7.44 (м, 2H), 7.43-7.38 (м, 3H), 6.23 (д, J = 1.2 Гц, 1H), 6.03 (д, J = 1.2 Гц, 1H), 4.47 (кв, J = 7.1 Гц, 2H), 1.42 (д, J = 7.1 Гц, 3H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 160.1, 149.8, 149.3, 131.6, 130.5, 129.3, 129.0, 126.4, 106.6, 64.3, 14.2. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₃H₁₃N₂O₄, M+H): 261.0870, масса найденная: (M+H): 261.0867.



5-Метилен-3-фенил-1-тозилимидазолидин-2,4-дион (**8**) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **5** (51 мг, 0.27 ммоль), TsCl (57 мг, 0.30 ммоль), триэтиламина (30 мг, 0.30 ммоль) и DMAP (3 мг, 0.02 ммоль) соединение **8** (74 мг, 80%) получили в виде белого твёрдого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.02-7.97 (м, 1H), 7.49-7.32 (м, 7H), 6.23 (д, J = 1.0 Гц, 1H), 5.96 (д, J = 1.0 Гц, 1H), 2.46 (с, 3H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 159.7, 149.8, 146.7, 134.5, 131.6, 130.2, 129.3, 129.0, 128.5, 126.0, 104.7, 21.9. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₇H₁₅N₂O₄S, M+H): 343.0747, масса найденная: (M+H): 343.0750.

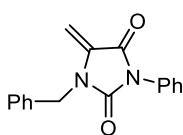


Трет-бутил 5-метилен-2,4-диоксо-3-фенилимидазолидин-1-карбоксилат (**9**) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **5** (51 мг, 0.27 ммоль), Boc₂O (65 мг, 0.30 ммоль), триэтиламина (30 мг, 0.30 ммоль) и DMAP (3 мг, 0.02 ммоль) соединение **9** (73 мг, 94%) получили в виде бледно-желтого масла.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.49-7.45 (м, 3H), 7.41-7.38 (м, 2H), 6.14 (с, J = 1.0 Гц, 1H), 5.98 (д, J = 1.0 Гц, 1H), 1.61 (с, 9H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 160.1, 149.4, 147.9, 131.8, 130.5, 129.2, 128.8, 126.4, 105.9, 85.6, 28.0. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₅H₁₇N₂O₄, M+H): 289.1183, масса найденная: (M+H) : 289.1183.

Синтез метилиденгидантоина 10.

К раствору метилиденгидантоина **5** (0.27 ммоль) и K_2CO_3 (0.54 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли $PhCH_2Cl$ (0.27 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Затем растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток растворяли в хлороформе (20 мл), нерастворимое твердое вещество отфильтровывали и раствор концентрировали при пониженном давлении, получая целевое соединение.



1-Бензил-5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (**10**). Из

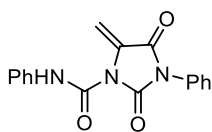
метиленимидазолон **5** (51 мг, 0.27 ммоль), K_2CO_3 (75 мг, 0.54 ммоль) и $PhCH_2Cl$ (34 мг, 0.27 ммоль) соединение **10** (71 мг, 95%) получали в виде

бесцветного масла.

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.52-7.49 (м, 4H), 7.37-7.31 (м, 6H), 5.49 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 4.89 (с, 2H), 4.82 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, $CDCl_3$): δ 161.4, 153.4, 135.2, 135.0, 131.5, 129.2, 129.0, 128.3, 128.2, 127.6, 126.0, 96.2, 44.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{17}H_{15}N_2O_2$, M+H): 279.1128, масса найденная: (M+H) : 279.1121.

Синтез метилиденгидантоина 11.

К раствору метилиденгидантоина **5** (0.27 ммоль) и фенилизоцианата (0.41 ммоль) в хлороформе (30 мл) добавляли триэтиламин (30 мг, 0.30 ммоль) и DMAP (3 мг, 0.02 ммоль); смесь перемешивали в течение дня. Полученную смесь промывали 2% водным раствором HCl (2×15 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Затем растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, продукт выделяли методом колоночной хроматографией на силикагеле.



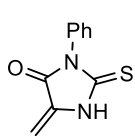
5-Метилиден-2,4-диоксо-N,3-дифенилимидазолидин-1-карбоксамид (**11**)

(элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолон **5** (51 мг, 0.27 ммоль), $PhNCO$ (43 мг, 0.41 ммоль) и $PhCH_2Cl$ (34 мг, 0.27 ммоль) соединение **11** (75 мг, 94%) получали в виде бледно-жёлтого масла.

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10.19 (уш. с, 1H), 7.58–7.34 (м, 9H), 7.17 (м, 1H), 6.65 (д, $J = 0.9$ Гц, 1H), 6.12 (д, $J = 1.0$ Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, $CDCl_3$): δ 153.8, 147.9, 136.6, 131.4, 130.1, 129.5, 129.3, 129.3, 126.4, 124.9, 120.5, 108.9. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{17}H_{14}N_3O_3$, M+H): 308.1030, масса найденная : (M+H): 308.1026.

Общая процедура синтеза метилидентиогидантоинов 12-21, 41.

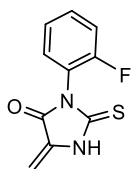
В круглодонную колбу, помещенную в разогретую до 40 °С водяную баню, добавляли смесь пиридин:вода (1:1) и дигидрохлорид 2-амино-3-морфолинопропановой кислоты **32** (1.0 экв.), после чего раствором гидроксида натрия (3N) доводили значение pH среды до 9. Затем в реакционную смесь добавляли соответствующий арилизотиоцианат (1.0 экв.) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь два раза экстрагировали бензолом, оставляя водную фазу. Концентрированной соляной кислотой доводили значение pH раствора до 1-2, выпавший осадок отфильтровали. Маточный раствор переносили в круглодонную колбу и доводили до кипения. После 1 часа перемешивания осадок отфильтровали, промывали 3 раза водой и сушили на воздухе.



5-Метилиден-3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**12**). Из дигидрохлорида 2-амино-3-морфолинопропановой кислоты **32** (2.45 г, 10.0 ммоль) и фенилизотиоцианата (1.56 г, 10.0 ммоль) соединение **12** (1.04 г, 51%)

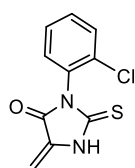
получали в виде бледно-желтого твёрдого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.49 (уш. с, 1H), 7.44-7.51 (м, 3H), 7.37-7.21 (м, 2H), 5.34 (д, J = 1.7 Гц, 1H), 5.17 (д, J = 1.8 Гц). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 178.2, 162.5, 135.4, 133.1, 128.9, 128.8, 128.7, 97.8. **HRMS** (ESI-) m/z масса рассчитанная (C₁₀H₇N₂OS, M-H): 203.0285, масса найденная: (M-H): 203.0289.



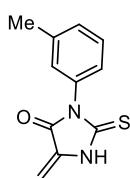
3-(2-Фторфенил)-5-метилиден-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**13**). Из дигидрохлорида 2-амино-3-морфолинопропановой кислоты **32** (2.45 г, 10 ммоль) и 2-фторфенилизотиоцианата (1.53 г, 10 ммоль) соединение **13** (1.65 г, 73%) получали в виде белого или бледно-оранжевого твёрдого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.72 (с, 1H), 7.56 (м, 1H), 7.52-7.48 (тд, J₁ = 1.7 Гц, J₂ = 7.7 Гц, 1H), 7.43 (м, 1H), 7.36 (тд, J₁ = 1.7 Гц, J₂ = 7.7 Гц, 1H), 5.42 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 5.25 (д, J = 2.0 Гц, 1H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 177.3 (с), 162.0 (с), 157.6 (д, J = 250.1 Гц), 135.2 (с), 131.8 (д, J = 8.1 Гц), 131.6 (с), 125.0 (д, J = 3.7 Гц), 120.5 (д, J = 12.7 Гц), 116.3 (д, J = 19.4 Гц), 99.0 (с). **HRMS** (ESI-) m/z масса рассчитанная (C₁₀H₆FN₂OS, M-H): 221.0190, масса найденная: (M-H): 221.0190.



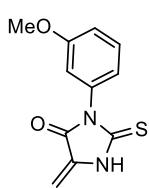
3-(2-Хлорфенил)-5-метилиден-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**14**). Из дигидрохлорида 2-амино-3-морфолинопропановой кислоты **32** (2.45 г, 10 ммоль) и 2-хлорфенилизотиоцианата (1.70 г, 10 ммоль) соединение **14** (1.56 г, 66%) получали в виде белого или бледно-оранжевого твёрдого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.68 (с, 1H), 7.65 (дд, $J_1 = 1.3$ Гц, $J_2 = 7.8$ Гц, 1H), 7.54-7.46 (м, 3H), 5.40 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H), 5.23 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 177.3, 161.8, 135.2, 132.2, 131.9, 131.1, 130.8, 129.9, 128.1, 98.7. **HRMS** (ESI-) m/z масса рассчитанная (C₁₀H₆ClN₂OS, М-Н): 236.9895, масса найденная: (М-Н): 236.9901.



3-(3-Метилфенил)-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**15**). Из дигидрохлорида 2-амино-3-морфолинопропановой кислоты **32** (2.45 г, 10 ммоль) и 3-метилфенилизотиоцианата (1.49 г, 10 ммоль) соединение **15** (1.49 г, 68%) получали в виде белого или бледно-оранжевого твёрдого вещества.

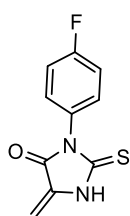
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.50 (уш. с, 1H), 7.38 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.27 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.17-7.09 (м, 2H), 5.35 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H), 5.17 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H), 2.34 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 178.2, 162.5, 138.4, 135.3, 133.0, 129.5, 129.1, 128.7, 125.9, 97.8, 20.8. **HRMS** (ESI-) m/z масса рассчитанная (C₁₁H₉N₂OS, М-Н): 217.0441, масса найденная: (М-Н): 217.0438.



3-(3-Метоксифенил)-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**16**). Из дигидрохлорида 2-амино-3-морфолинопропановой кислоты **32** (2.45 г, 10 ммоль) и 3-метоксифенилизотиоцианата (2.34 г, 10 ммоль) соединение **16** (1.61 г, 69%) получали в виде белого или бледно-оранжевого твёрдого

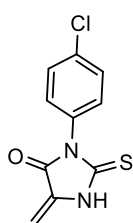
вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.47 (с, 1H), 7.39 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.02 (дд, $J_1 = 2.1$ Гц, $J_2 = 8.3$ Гц, 1H), 6.94 (т, $J = 2.1$ Гц, 1H), 6.90 (м, 1H), 5.33 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H), 5.14 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H), 3.75 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 178.1, 162.4, 159.5, 135.3, 134.1, 129.6, 121.0, 114.7, 114.5, 97.8, 55.4. **HRMS** (ESI-) m/z масса рассчитанная (C₁₁H₉N₂O₂S, М-Н): 233.0390, масса найденная: (М-Н): 233.0387.



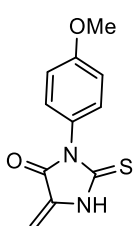
3-(4-Фторфенил)-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**17**). Из дигидрохлорида 2-амино-3-морфолинопропановой кислоты **32** (2.45 г, 10 ммоль) и 4-фторфенилизотиоцианата (1.53 г, 10 ммоль) соединение **17** (1.51 г, 68%) получали в виде белого или бледно-оранжевого твёрдого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.51 (уш. с, 1H), 7.45-7.39 (м, 2H), 7.37-7.31 (м, 2H), 5.35 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H), 5.16 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 178.2 (с), 162.5 (с), 161.9 (д, $J = 245.8$ Гц), 135.3 (с), 131.1 (д, $J = 9.0$ Гц), 129.3 (д, $J = 3.0$ Гц), 115.8 ($J = 22.9$ Гц), 97.9 (с). **HRMS** (ESI-) m/z масса рассчитанная (C₁₀H₆FN₂OS, М-Н): 221.0190, масса найденная: (М-Н): 221.0189.



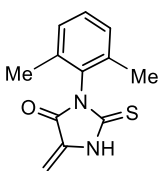
3-(4-Хлорфенил)-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**18**). Из дигидрохлорида 2-амино-3-морфолинопропановой кислоты **32** (2.45 г, 10 ммоль) и 4-хлорфенилизотиоцианата (1.70 г, 10 ммоль) соединение **18** (1.42 г, 60%) получали в виде белого или бледно-оранжевого твёрдого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.54 (уш. с, 1H), 7.58 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.41 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 5.36 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 5.17 (д, J = 1.8 Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 177.9, 162.3, 135.3, 133.5, 131.9, 130.7, 128.9, 98.0. **HRMS** (ESI-) m/z масса рассчитанная (C₁₀H₆ClN₂OS, M-H): 236.9895, масса найденная: (M-H): 236.9890.



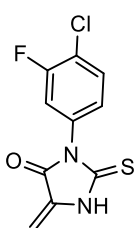
3-(4-Метоксифенил)-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**19**). Из дигидрохлорида 2-амино-3-морфолинопропановой кислоты **32** (2.45 г, 10 ммоль) и 4-метоксифенилизотиоцианата (2.34 г, 10 ммоль) соединение **19** (2.11 г, 90%) получали в виде белого или бледно-оранжевого твёрдого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.50 (уш. с, 1H), 7.24 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.01 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 5.32 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 5.16 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 3.78 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 178.5, 162.7, 159.3, 142.9, 135.4, 130.0, 126.8, 125.6, 114.1, 97.7, 55.4. **HRMS** (ESI-) m/z масса рассчитанная (C₁₁H₉N₂O₂S, M-H): 233.0390, масса найденная: (M-H): 233.0394.



3-(2,6-диметилфенил)-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**20**). Из дигидрохлорида 2-амино-3-морфолинопропановой кислоты **32** (2.45 г, 10 ммоль) и 2,6-диметилфенилизотиоцианата (1.47 г, 10 ммоль) соединение **20** (1.97 г, 51%²) получали в виде светло-оранжевого твёрдого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.50 (с, 1H), 7.38-7.09 (м, 3H), 5.34 (с, 1H), 5.19 (с, 1H), 2.36 (с, 3H), 2.34 (с, 3H).

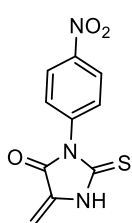


3-(3-Хлор-4-фторфенил)-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**21**). Из дигидрохлорида 2-амино-3-морфолинопропановой кислоты **32** (2.45 г, 10 ммоль) и 3-хлор-4-фторфенилизотиоцианата (1.88 г, 10 ммоль) соединение **21** (1.43 г, 56%) получали в виде белого или бледно-оранжевого твёрдого вещества. **Спектр ^1H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.59 (уш. с, 1H), 7.73 (дд,

J₁ = 2.4 Гц, J₂ = 6.8 Гц, 1H), 7.57 (т, J = 9.0 Гц, 1H), 7.44 (м, 1H), 5.37 (д, J = 1.7 Гц, 1H),

² Соединение **20** было получено в виде неразделимой смеси с побочными продуктами димеризации этого метилидентииогидантоина, и в таком же виде вводилось в последующие реакции [4+2]-циклоприсоединения. Выход целевого соединения оценивался по данным ^1H ЯМР спектра.

5.19 (д, J = 1.7 Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d6): δ 177.8 (с), 162.2 (с), 157.2 (д, J = 248.6 Гц), 135.3 (с), 131.3 (с), 130.1 (д, J = 7.7 Гц), 125.4 (с), 119.4 (д, J = 18.8 Гц), 117.1 (д, J = 22.3 Гц), 98.1 (с). **HRMS** (ESI-) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClFN}_2\text{OS}$, M-H): 254.9801, масса найденная: (M-H): 254.9807.

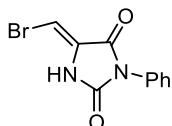


3-(4-Нитрофенил)-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**41**). Из дигидрохлорида 2-амино-3-морфолинопропановой кислоты **32** (2.45 г, 10 ммоль) и 4-нитрофенилизотиоцианата (1.80 г, 10 ммоль) соединение **41** (0.71 г, 26%) получали в виде белого или бледно-оранжевого твёрдого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 12.67 (уш. с, 1H), 8.36 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 7.72 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 5.40 (д, J = 1.9 Гц, 1H), 5.21 (д, J = 2.0 Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d6): δ 177.2, 162.0, 147.2, 138.7, 135.3, 130.2, 124.0, 98.4. **HRMS** (ESI-) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, M-H): 248.0135, масса найденная: (M-H): 248.0141.

Общая методика синтеза 5-галогенметиленгидантоинов **22**, **23**.

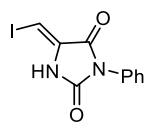
К раствору метилиденгидантоина **5** (0.27 ммоль) и галогена (0.30 ммоль) в хлороформе (30 мл) добавляли триэтиламин (30 мг, 0.30 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



(Z)-5-(Бромметилен)-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (**22**) (элюент - метанол/хлороформ (1:200)). Из метилиденимидазолонa **5** (51 мг, 0.27 ммоль), Br_2 (48 мг, 0.30 ммоль) и триэтиламина (30 мг, 0.30 ммоль)

соединение **22** (71 мг, 98%) получали в виде белого кристаллического вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11.16 (уш. с, 1H), 7.52–7.44 (м, 2H), 7.44–7.37 (м, 3H), 6.81 (с, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d6): δ 160.1, 153.1, 133.6, 131.5, 128.8, 128.2, 127.0, 92.1. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrN}_2\text{O}_2$, M+H): 266.9763, масса найденная : (M+H): 266.9760.



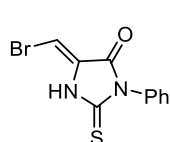
(Z)-5-(Иодметилен)-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (**23**) (элюент - метанол/хлороформ (1:200)). Из метилиденимидазолонa **5** (51 мг, 0.27 ммоль), I_2 (76 мг, 0.30 ммоль) и триэтиламина (30 мг, 0.30 ммоль) соединение

23 (79 мг, 93%) получали в виде бледно-желтого кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.94 (уш. с, 1H), 7.52-7.45 (м, 2H), 7.45-7.37 (м, 3H), 6.77 (с, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 159.3, 153.2, 138.3, 131.7, 128.8, 128.1, 126.9, 64.3. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₀H₈IN₂O₂, M+H): 314.9625, масса найденная: (M+H): 314.9628.

Синтез 5-галогенметилендигидантоина **54.**

К раствору 0.98 ммоль метилидентигидантоина **12** в 30 мл хлороформа при 0°C по каплям добавляли раствор 157 мг (0.98 ммоль) Br₂ в 20 мл хлороформа, после чего смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



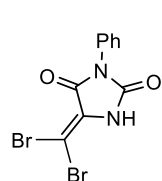
(Z)-5-(Бромметилен)-3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**54**) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **12** (200 мг, 0.98 ммоль) и Br₂ (157 мг, 0.98 ммоль) соединение **54** (25 мг, 9%) получали в виде светло-желтого

кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.71 (уш. с, 1H), 7.51-7.42 (м, 3H), 7.36-7.32 (м, 3H), 6.95 (с, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 178.7, 160.8, 133.9, 133.0, 129.0, 128.9, 94.9. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₀H₈BrN₂OS, M+H): 282.9535, масса найденная : (M+H): 282.9530.

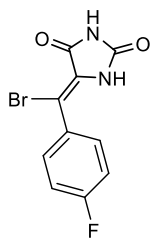
Общая процедура синтеза гидантоинов **26, **27**.**

Раствор метилиденгидантоина (0.27 ммоль), брома (0.81 ммоль) и триэтиламина (0.81 ммоль) в хлороформе (30 мл) кипятили в течение 6 часов. Выпавшийся осадок фильтровали на стеклянном пористом фильтре, несколько раз промывали небольшими порциями хлороформа и сушили на воздухе.



5-(Дибромметилен)-3-фенилимидазолидин-2,4-он (**26**). Из метилиденгидантоина **5** (51 мг, 0.27 ммоль), Br₂ (130 мг, 0.81 ммоль) и триэтиламина (82 мг, 0.81 ммоль) соединение **26** (68 мг, 73%) получали в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11.13 (уш. с, 1H), 7.50-7.43 (м, 2H), 7.42-7.35 (м, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 159.4, 151.9, 132.0, 131.2, 129.2, 128.7, 127.6, 77.6. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₀H₇Br₂N₂O₂, M+H): 344.8869, масса найденная: (M+H): 344.8853.

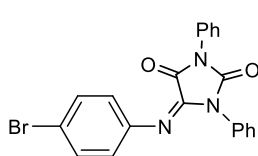


(*E*)-5-(Бром(4-фторфенил)метилен)имидазолидин-2,4-он (**27**). Из арилиденгидантоина **24** (56 мг, 0.27 ммоль), Br₂ (130 мг, 0.81 ммоль) и триэтиламина (82 мг, 0.81 ммоль) соединение **27** (41 мг, 53%) получали в виде бледно-коричневого твёрдого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11.24 (уш. с, 1H), 10.41 (уш. с, 1H), 7.49-7.45 (м, 2H), 7.18-7.14 (м, 2H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 162.8 (д, J = 247.4 Гц), 161.2 (с), 154.4 (с), 133.2 (д, J = 3.1 Гц), 132.8 (д, J = 8.6 Гц), 130.8 (с), 115.3 (д, J = 22.2 Гц), 107.8 (с). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₀H₇BrFN₂O₂, M+H): 284.9673, масса найденная: (M+H): 284.9669.

Общая процедура синтеза иминов **62**, **63**.

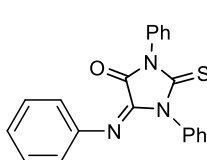
Трифенилфосфин (0.5 ммоль) и арилазид (0.5 ммоль) перемешивали в орто-ксилоле (30 мл) при комнатной температуре в течение часа. Затем в реакционную смесь добавляли производное гидантоина или тиогидантоина (0.5 ммоль) и кипятили в течение 3 часов. Растворитель упаривали, продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле и перекристаллизовывали из этанола.



(*E*)-5-((4-Бромфенил)имино)-1,3-дифенилимидазолидин-2,4-дион (**62**) (элюент - хлороформ). Из гидантоина **60** (133 мг, 0.5 ммоль), PPh₃ (131 мг, 0.5 ммоль) и 4-бромфенилазида (99 мг, 0.5 ммоль) соединение **62** (160 мг, 76%) получали в виде жёлтого твёрдого

вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.61-7.52 (м, 4H), 7.51-7.40 (м, 8H), 6.89 (д, J = 8.1 Гц, 2H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 152.8, 151.6, 144.7, 139.5, 131.2, 130.9, 129.7, 128.9, 128.8, 128.4, 128.3, 126.7, 125.5, 121.4, 117.6. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₂₁H₁₅BrN₃O₂, M+H): 420.0342, масса найденная: (M+H): 420.0345.



(*E*)-1,3-Дифенил-5-(фенилимино)-2-тиоксоимидазолидин-4-он (**63**) (элюент - хлороформ). Из гидантоина **61** (141 мг, 0.5 ммоль), PPh₃ (131 мг, 0.5 ммоль) и фенилазида (60 мг, 0.5 ммоль) соединение **63** (125 мг, 70%) получали в виде жёлтого твёрдого вещества.

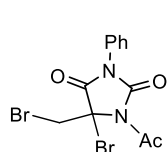
Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.62-7.48 (м, 4H), 7.43-7.40 (м, 3H), 7.36-7.30 (м, 3H), 7.18-7.15 (м, 3H), 7.08-7.04 (м, 2H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 178.9, 145.0, 139.9, 133.4, 131.7, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.2, 127.8, 125.0, 119.9. **HRMS**

(ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{21}H_{16}N_3O_2$, $M+H$): 342.1237, масса найденная: ($M+H$): 342.1240.

4.3. Другие модификации 5-метиленгидантоинов

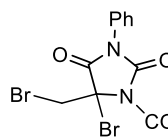
Общая процедура синтеза гидантоинов 48, 49.

К раствору метилиденгидантоина (0.27 ммоль) в хлороформе (20 мл) добавили единой порцией бром (0.27 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение часа. После завершения реакции растворитель упарили.



1-Ацетил-5-бром-5-(бромметил)-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (48). Из метилиденгидантоина **6** (62 мг, 0.27 ммоль) и Br_2 (43 мг, 0.27 ммоль) соединение **48** (100 мг, 95%) получали в виде бледно-оранжевого масла.

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.56–7.45 (м, 3H), 7.44–7.39 (м, 2H), 4.86 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H), 4.26 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H), 2.68 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, $CDCl_3$): δ 168.4, 165.5, 151.0, 129.6, 129.5, 129.2, 126.4, 63.7, 32.1, 26.1. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{12}H_{10}Br_2N_2O_3Na$, $M+Na$): 410.8950, масса найденная ($M+Na$): 410.8946.



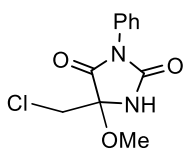
Этил-5-бром-5-(бромметил)-2,4-диоксо-3-фенилимидазолидин-1-карбоксилат (49). Из метилиденгидантоина **7** (70 мг, 0.27 ммоль) и Br_2

(43 мг, 0.27 ммоль) соединение **49** (109 мг, 96%) получали в виде бледно-оранжевого масла.

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.55–7.44 (м, 3H), 7.44–7.39 (м, 2H), 4.76 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 4.50 (кв, $J_1 = 7.1$ Гц, $J_2 = 14.4$ Гц, 2H), 4.30 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 1.46 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, $CDCl_3$): δ 164.8, 148.3, 148.2, 129.55, 129.1, 129.0, 125.9, 64.4, 64.4, 32.0, 13.6. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{13}H_{13}Br_2N_2O_4$, $M+H$): 418.9237, масса найденная ($M+H$): 418.9234.

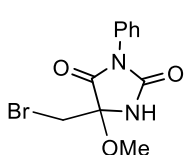
Общая процедура синтеза гидантоинов 52, 53.

К раствору метилиденгидантоина **5** (0.27 ммоль) в метаноле (20 мл) при $0^\circ C$ добавляли N-хлор- или N-бромсукцинимид (0.27 ммоль), одну каплю концентрированной серной кислоты и оставляли перемешиваться в течение дня. Затем реакционную смесь разбавили насыщенным раствором K_2CO_3 (до $pH \sim 7$), продукт экстрагировали хлороформом (2×15 мл) и выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.



5-(Хлорометил)-5-метокси-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (52) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из метилиденгидантоина **5** (51 мг, 0.27 ммоль) и N-хлорсукцинимида (36 мг, 0.27 ммоль) соединение **52** (47 мг, 69%) получали в виде белого твёрдого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.52–7.47 (м, 2H), 7.44–7.38 (м, 3H), 6.58 (уш. с, 1H), 4.95 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 4.75 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 3.41 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 168.2, 154.8, 130.2, 128.9, 128.4, 125.7, 88.4, 51.7, 44.7. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3$, $M+H$): 255.0531, масса найденная ($M+H$): 255.0528.



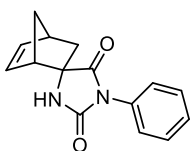
5-(Бромметил)-5-метокси-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (53) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из метилиденгидантоина **5** (51 мг, 0.27 ммоль) и N-бромсукцинимида (48 мг, 0.27 ммоль) соединение **53** (60 мг, 74%) получали в виде белого твёрдого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.52–7.47 (м, 2H), 7.44–7.40 (м, 3H), 6.47 (уш. с, 1H), 4.80 (д, $J = 10.9$ Гц, 1H), 4.68 (д, $J = 10.9$ Гц, 1H), 3.42 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 168.1, 154.6, 130.2, 128.9, 128.5, 125.7, 87.7, 52.1, 32.6. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_3$, $M+H$): 299.0026, масса найденная ($M+H$): 299.0025.

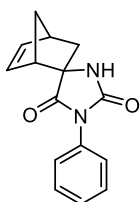
4.4. Взаимодействие имидазолонов с диенами

Общая методика реакции Дильса-Альдера метилиденимидазолонов 5-16, 19, 22-29 с циклопентадиеном.

К раствору метилиденимидазолона (1 экв.) в хлороформе (30 мл) добавляли циклопентадиен (8 экв.) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



основной изомер

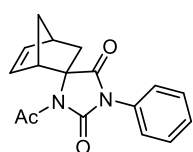


минорный изомер

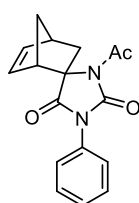
(1S,2S*,4S*)-1'-Фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-2',5'-дион (64a)* (элюент - метанол/хлороформ (1:800)) и *(1S*,2R*,4S*)-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-2',5'-дион (64b)* (элюент - метанол/хлороформ (1:400)). Из метилиденгидантоина **5** (184 мг, 0.98 ммоль) и циклопентадиена (201 мг, 3.04 ммоль) получали соединение **64a** (202 мг, 81%) и соединение **64b** (22 мг, 9%) в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

(1*S**,2*S**,4*S**)-1'-Фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-2',5'-дион (**64a**): спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7.49–7.43 (м, 4H), 7.39–7.35 (м, 1H), 6.56 (дд, J₁ = 3.1 Гц, J₂ = 5.6 Гц, 1H), 6.23 (дд, J₁ = 3.0 Гц, J₂ = 5.6 Гц, 1H), 5.83 (уш. с, 1H), 3.09 (с, 1H), 3.06 (с, 1H), 2.46 (дд, J₁ = 3.5 Гц, J₂ = 12.3 Гц, 1H), 2.30 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 1.58-1.55 (м, 1H), 1.38 (дд, J₁ = 3.5 Гц, J₂ = 12.3 Гц, 1H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): 176.0, 155.0, 142.2, 132.8, 131.4, 128.6, 127.6, 125.8, 66.3, 51.9, 47.3, 42.2, 41.0. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₅H₁₅N₂O₂, M+H): 255.1128, масса найденная (M+H) : 255.1131.

(1*S**,2*R**,4*S**)-1'-Фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-2',5'-дион (**64b**): спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7.46-7.39 (м, 4H), 7.36-7.32 (м, 1H), 6.40 (дд, J₁ = 3.1 Гц, J₂ = 5.5 Гц, 1H), 6.17 (дд, J₁ = 3.1 Гц, J₂ = 5.7 Гц, 1H), 6.09 (уш. с, 1H), 3.10-3.09 (м, 1H), 2.96-2.95 (м, 1H), 1.96-1.94 (м, 2H), 1.78-1.75 (м, 1H), 1.58-1.56 (м, 1H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): 174.7, 155.5, 139.7, 132.1, 131.8, 128.9, 128.0, 126.0, 66.4, 54.1, 49.4, 42.6, 42.0. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₅H₁₅N₂O₂, M+H): 255.1128, масса найденная (M+H): 255.1131.



основной изомер



минорный изомер

(1*S**,2*S**,4*S**)-3'-Ацетил-1'-

фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-2',5'-дион (**65a**) и (1*S**,2*R**,4*S**)-3'-ацетил-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-

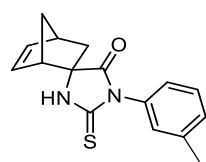
5-ен-2',5'-дион (**65b**) (элюент - хлороформ). Из

метиленгидантоина **6** (87 мг, 0.38 ммоль) и циклопентадиена (201 мг, 3.04 ммоль) была получена смесь соединений **65a** и **65b** в соотношении 78/22 (82 мг, 73%) в виде бледно-коричневого масла.

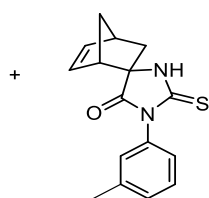
Основной изомер 65a: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.52-7.34 (м, 5H), 6.52 (дд, J₁ = 3.1 Гц, J₂ = 5.4 Гц, 1H), 6.02 (дд, J₁ = 2.8 Гц, J₂ = 5.4 Гц, 1H), 3.22-3.11 (м, 2H), 2.92-2.86 (м, 1H), 2.52 (с, 3H), 2.34-2.27 (м, 2H), 1.40-1.35 (м, 1H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 174.4, 170.8, 154.3, 144.0, 133.1, 131.3, 129.3, 128.9, 126.7, 73.0, 57.0, 46.9, 44.1, 33.1, 28.5.

Минорный изомер 65b: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.52-7.34 (м, 5H), 6.53-6.48 (м, 1H), 6.05-6.01 (м, 1H), 3.22-3.11 (м, 2H), 3.01 (с, 1H), 2.76 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 2.64 (с, 3H), 1.72-1.67 (м, 1H), 1.52 (д, J = 8.5 Гц, 1H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 172.7, 171.2, 154.3, 141.9, 133.1, 131.2, 129.2, 128.8, 126.5, 73.2, 57.0, 46.9, 44.3, 32.5, 28.4.

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₇H₁₇N₂O₃, M+H): 297.1239, масса найденная: (M+H) : 397.1240.



основной изомер



минорный изомер

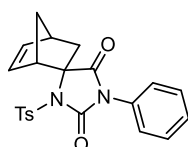
Этил-(1*S**,2*S**,4*S**)-2',5'-диоксо-1'-
фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-
имидазолидин]-5-ен-3'-карбоксилат (**66a**) и этил
(1*S**,2*R**,4*S**)-2',5'-диоксо-1'-
фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-

имидазолидин]-5-ен-3'-карбоксилат (**66b**) (элюент - хлороформ). Из метилиденгидантоина **7** (99 мг, 0.38 ммоль) и циклопентадиена (201 мг, 3.04 ммоль) смесь соединений **66a** и **66b** в соотношении 83/17 (103 мг, 83%) получали в виде бледно-желтого масла.

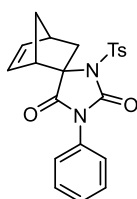
Основной изомер 66a: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.47-7.35 (м, 5H), 6.49 (дд, J₁ = 3.1 Гц, J₂ = 5.6 Гц, 1H), 6.06 (дд, J₁ = 3.0 Гц, J₂ = 5.6 Гц, 1H), 4.38-4.18 (м, 2H), 3.16 (с, 1H), 3.13 (с, 1H), 2.66 (дд, J₁ = 3.5 Гц, J₂ = 12.4 Гц, 1H), 2.38-2.32 (м, 2H), 1.44-1.41 (м, 1H), 1.33 (т, J = 7.2 Гц, 3H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 174.0, 151.9, 151.1, 144.0, 131.2, 130.6, 129.1, 128.6, 126.5, 71.6, 63.6, 55.6, 47.3, 43.3, 35.9, 13.9.

Минорный изомер 66b: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.47-7.35 (м, 5H), 6.50-6.46 (м, 1H), 6.07-6.04 (м, 1H), 4.38-4.18 (м, 2H), 3.16 (с, 1H), 3.10-3.04 (м, 1H), 2.52 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 2.38-2.32 (м, 1H), 1.78 (дд, J₁ = 2.4 Гц, J₂ = 12.4 Гц, 1H), 1.53 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 1.38 (т, J = 7.1 Гц, 3H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 172.4, 151.8, 151.1, 141.4, 133.0, 130.6, 129.0, 128.5, 126.4, 72.2, 63.7, 56.0, 49.0, 43.7, 34.3, 14.1.

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₈H₁₉N₂O₄, M+H): 327.1339, масса найденная: (M+H): 327.1340.



основной изомер



минорный изомер

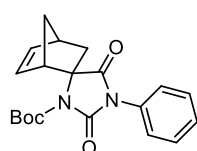
(1*S**,2*S**,4*S**)-1'-Фенил-3'-
тозилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-
5-ен-2',5'-дион (**67a**) и (1*S**,2*R**,4*S**)-1'-фенил-3'-
тозилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-
5-ен-2',5'-дион (**67b**) (элюент - хлороформ). Из 130 мг

(0.38 ммоль) метилиденгидантоина **8** и 201 мг (3.04 ммоль) циклопентадиена была получена смесь соединений **67a** и **67b** в соотношении 89/11 (141 мг, 91%) в виде бледно-желтого масла.

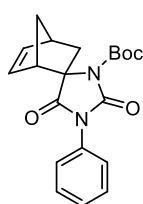
Основной изомер 67a: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.90-7.86 (м, 2H), 7.45-7.26 (м, 7H), 6.72 (дд, J₁ = 3.0 Гц, J₂ = 5.4 Гц, 1H), 6.31 (дд, J₁ = 2.9 Гц, J₂ = 5.4 Гц, 1H), 3.21-3.16 (м, 2H), 2.70 (дд, J₁ = 3.2 Гц, J₂ = 12.4 Гц, 1H), 2.47-2.43 (м, 1H), 2.42 (с, 3H), 2.32 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 1.49-1.45 (м, 1H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 173.6, 152.6, 145.2, 144.3, 136.7, 132.3, 130.8, 129.5, 129.2, 128.9, 128.8, 126.3, 76.4, 56.6, 46.8, 43.6, 33.6, 21.8.

Минорный изомер 67b: Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.01-7.97 (м, 2H), 7.45-7.26 (м, 7H), 6.50 (дд, $J_1 = 2.8$ Гц, $J_2 = 5.4$ Гц, 1H), 5.99 (дд, $J_1 = 2.9$ Гц, $J_2 = 5.3$ Гц, 1H), 3.27 (с, 1H), 3.21-3.16 (м, 1H), 3.06-2.99 (м, 2H), 2.44 (с, 3H), 1.92 (дд, $J_1 = 2.2$ Гц, $J_2 = 12.6$ Гц, 1H), 1.71 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, M+H): 409.1217, масса найденная: (M+H) : 409.1212.



основной изомер



минорный изомер

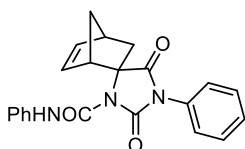
Трет-бутил-(1S,2S*,4S*)-2',5'-диоксо-1'-фенилспиро[бicyclo[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-3'-карбоксилат (68a) и трет-бутил-(1S*,2R*,4S*)-2',5'-диоксо-1'-фенилспиро[бicyclo[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-3'-*

карбоксилат (68b) (элюент - хлороформ). Из 109 мг (0.38 ммоль) метилиденгидантоина **9** и 201 мг (3.04 ммоль) циклопентадиена была получена смесь соединений **68a** и **68b** в соотношении 85/15 (98 мг, 73%) в виде белого кристаллического вещества.

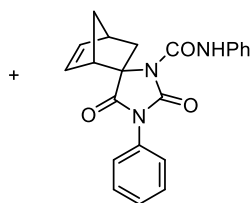
Основной изомер 68a: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.48-7.36 (м, 5H), 6.50 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.4$ Гц, 1H), 6.10 (дд, $J_1 = 2.9$ Гц, $J_2 = 5.4$ Гц, 1H), 3.18 (с, 1H), 3.13 (с, 1H), 2.71 (дд, $J_1 = 3.4$ Гц, $J_2 = 12.3$ Гц, 1H), 2.38-2.32 (м, 2H), 1.53 (с, 9H), 1.47-1.42 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 174.5, 152.2, 149.7, 144.3, 131.4, 130.9, 129.2, 128.6, 126.6, 84.4, 71.4, 55.6, 47.4, 43.4, 35.8.

Минорный изомер 68b: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.48-7.36 (м, 5H), 6.51-6.47 (м, 1H), 6.11-6.06 (м, 1H), 3.20-3.06 (м, 3H), 2.45 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 2.38-2.32 (м, 1H), 1.81-1.75 (м, 1H), 1.58 (с, 9H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$, M+H): 355.1652, масса найденная: (M+H): 355.1652.



основной изомер



минорный изомер

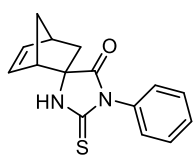
(1S,2S*,4S*)-2',5'-диоксо-N,1'-дифенилспиро[бicyclo[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-3'-карбоксамид (70a) и (1S*,2R*,4S*)-2',5'-диоксо-N,1'-дифенилспиро[бicyclo[2.2.1]гептан-2,4'-*

имидазолидин]-5-ен-3'-карбоксамид (70b) (элюент - хлороформ). Из 117 мг (0.38 ммоль) метилиденгидантоина **11** и 201 мг (3.04 ммоль) циклопентадиена была получена смесь соединений **70a** и **70b** в соотношении 80/20 (120 мг, 85%) в виде светло-жёлтого масла.

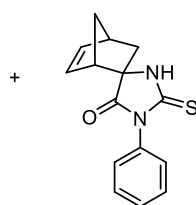
Основной изомер 70a: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10.02 (уш. с, 1H), 7.55–7.35 (м, 9H), 7.13 (м, 1H), 6.64 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 6.15 (дд, $J_1 = 2.9$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 3.23–3.17 (м, 2H), 3.14 (дд, $J_1 = 3.4$ Гц, $J_2 = 12.2$ Гц, 1H), 2.41–2.34 (м, 2H), 1.44 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 174.0, 155.5, 148.4, 144.0, 136.8, 130.2, 128.9, 128.6, 128.6, 126.2, 124.0, 120.0, 72.6, 56.4, 46.4, 43.4, 33.4.

Минорный изомер 70b: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10.16 (уш. с, 1H), 7.55–7.35 (м, 9H), 7.13 (м, 1H), 6.54–6.50 (м, 1H), 6.10–6.07 (м, 1H), 3.23–3.17 (м, 3H), 2.35 (м, 1H), 2.40–2.36 (м, 1H), 1.85–1.80 (м, 1H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$, $\text{M}+\text{H}$): 374.1499, масса найденная ($\text{M}+\text{H}$): 374.1497.



основной изомер



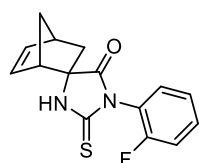
минорный изомер

($1S^*, 2S^*, 4S^*$)-1'-фенил-2'-
тиоксоспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-
имидазолидин]-5-ен-5'-он (**71a**) (элюент - хлороформ)
и
($1S^*, 2R^*, 4S^*$)-1'-фенил-2'-
тиоксоспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-

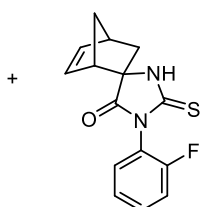
имидазолидин]-5-ен-5'-он (**71b**) (элюент - метанол/хлороформ (1:400)). Из метилидентиогидантоина **12** (200 мг, 0.98 ммоль) и циклопентадиена (201 мг, 3.04 ммоль) получали соединение **71a** (209 мг, 79%) и соединение **71b** (22 мг, 8%) в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

($1S^*, 2S^*, 4S^*$)-1'-Фенил-2'-тиоксоспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-5'-он (**71a**): спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7.74 (уш. с, 1H), 7.54–7.44 (м, 3H), 7.37–7.34 (м, 2H), 6.61 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 6.28 (дд, $J_1 = 2.9$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 3.18 (с, 1H), 3.10 (с, 1H), 2.44 (дд, $J_1 = 3.4$ Гц, $J_2 = 12.4$ Гц, 1H), 2.27 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 1.60–1.56 (м, 1H), 1.50 (дд, $J_1 = 3.5$ Гц, $J_2 = 12.4$ Гц, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): 181.9, 176.8, 142.8, 133.2, 132.9, 129.1, 129.0, 128.3, 69.6, 52.7, 47.3, 42.5, 41.0. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $\text{M}+\text{H}$): 271.0900, масса найденная ($\text{M}+\text{H}$): 271.0897.

($1S^*, 2R^*, 4S^*$)-1'-Фенил-2'-тиоксоспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-5'-он (**71b**): спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8.54 (уш. с, 1H), 7.52–7.42 (м, 3H), 7.35–7.32 (м, 2H), 6.44 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 6.16 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.5$ Гц, 1H), 3.13 (с, 1H), 3.07 (с, 1H), 2.07 (дд, $J_1 = 3.6$ Гц, $J_2 = 12.6$ Гц, 1H), 1.92 (дд, $J_1 = 2.6$ Гц, $J_2 = 12.6$ Гц, 1H), 1.79–1.77 (м, 1H), 1.71 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): 181.7, 175.2, 140.4, 132.9, 131.5, 129.1, 129.0, 128.3, 69.2, 53.9, 49.5, 42.9, 41.3. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $\text{M}+\text{H}$): 271.0900, масса найденная ($\text{M}+\text{H}$): 271.0903.



основной изомер

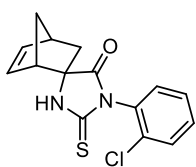


минорный изомер

(1S,2S*,4S*)-1'-(2-фторфенил)-2'-тиоксоспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-5'-он (72a)* (элюент - хлороформ) и *(1S*,2R*,4S*)-1'-(2-фторфенил)-2'-тиоксоспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-5'-он (72b)* (элюент - метанол/хлороформ (1:400)). Из метилидентиогидантоина **13** (218 мг, 0.98 ммоль) и циклопентадиена (201 мг, 3.04 ммоль) получали соединение **72a** (201 мг, 71%) и соединение **72b** (20 мг, 7%) в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

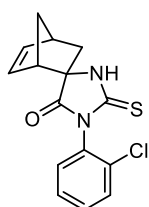
Основной изомер 72a: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.49-7.47 (м, 1H), 7.39-7.35 (м, 1H), 7.31-7.25 (м, 3H), 6.65-6.62 (м, 1H), 6.33-6.27 (м, 1H), 3.23-3.19 (м, 1H), 3.12 (с, 1H), 2.51-2.45 (с, 1H), 2.28-2.26 (м, 1H), 1.61-1.59 (м, 1H), 1.54-1.48 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): (два набора сигналов для C(Ar)-N – ротамеров) δ 180.9 (с, C+C'), 175.9 (с), 175.8 (с), 157.6 (д, $J = 244.7$ Гц, C+C'), 142.5 (с), 142.4 (с), 132.9 (д, $J = 18.1$ Гц, C+C'), 131.1 (д, $J = 7.7$ Гц), 131.0 (д, $J = 7.9$ Гц), 130.5 (с), 130.4 (с), 124.2 (д, $J = 4.0$ Гц), 124.1 (д, $J = 3.9$ Гц), 120.4 (д, $J = 12.9$ Гц, C+C'), 116.3 (д, $J = 19.5$ Гц), 116.2 (д, $J = 19.5$ Гц), 69.6 (с), 69.5 (с), 52.6 (с), 52.2 (с), 46.9 (с), 46.8 (с), 42.2 (с), 42.1 (с), 40.6 (с), 40.2 (с). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{OS}$, M+H): 289.0805. масса найденная: (M+H): 289.0801.

Минорный изомер 72b: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8.68 (уш. с, 1H), 7.53–7.42 (м, 1H), 7.42–7.33 (м, 1H), 7.33–7.19 (м, 2H), 6.45 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 1H), 6.17 (дд, $J_1 = 3.2$ Гц, $J_2 = 5.8$ Гц, 1H), 3.17–3.12 (м, 1H), 3.12–3.07 (м, 1H), 2.11-2.04 (м, 1H), 1.93 (тд, $J_1 = 2.7$ Гц, $J_2 = 12.2$ Гц, 1H), 1.86-1.69 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): (два набора сигналов для C(Ar)-N – ротамеров) δ 181.2 (с), 181.1 (с), 174.6 (с), 174.5 (с), 158.0 (д, $J = 253.4$ Гц), 157.9 (д, $J = 251.2$ Гц), 140.6 (с), 140.5 (с), 131.6 (с), 131.5 (с), 131.4 (д, $J = 7.9$ Гц), 131.3 (д, $J = 7.9$ Гц), 130.9 (с), 130.8 (с), 124.5 (д, $J = 3.6$ Гц), 124.4 (д, $J = 3.6$ Гц), 120.9 (д, $J = 13.0$ Гц), 120.8 (д, $J = 13.0$ Гц), 116.7 (д, $J = 19.4$ Гц), 116.6 (д, $J = 19.4$ Гц), 69.6 (с), 69.5 (с), 54.2 (с), 53.7 (с), 49.5 (с), 49.4 (с), 43.0 (с), 42.9 (с), 41.5 (с), 40.9 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -119.05 (ddd, $J_1 = 4.9$ Гц, $J_2 = 7.2$ Гц, $J_3 = 9.7$ Гц), -119.56 (ddd, $J_1 = 5.1$ Гц, $J_2 = 7.2$ Гц, $J_3 = 9.7$ Гц). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{OS}$, M+H): 289.0805. масса найденная: (M+H): 289.0808.



основной изомер

+



минорный изомер

(1S,2S*,4S*)-1'-(2-хлорфенил)-2'-*

тиоксоспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2.4'-

имидазолидин]-5-ен-5'-он (73a) (элюент - хлороформ)

и

(1S,2R*,4S*)-1'-(2-хлорфенил)-2'-*

тиоксоспиро[бицикло

[2.2.1]гептан-2.4'-

имидазолидин]-5-ен-5'-он (73b)

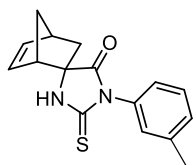
(элюент - метанол/хлороформ (1:400)). Из

метилендигидантоина **14** (234 мг, 0.98 ммоль) и циклопентадиена (201 мг, 3.04 ммоль)

получали соединение **73a** (203 мг, 68%) в виде белого кристаллического вещества.

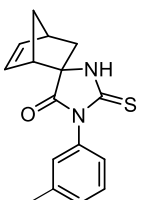
Минорный продукт можно обнаружить в спектрах ЯМР реакционной смеси, но выделить его препаративно не удалось.

Основной изомер 73a: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7.79 (уш. с, 1H), 7.59-7.56 (м, 1H), 7.48-7.35 (м, 3H), 6.61-6.59 (м, 1H), 6.31-6.27 (м, 1H), 3.25-3.20 (м м, 1H), 3.10 (с, 1H), 2.50-2.43 (с, 1H), 2.29-2.25 (м, 1H), 1.60-1.49 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): (два набора сигналов C(Ar)-N – ротамеры) δ 181.3 (C+C'), 176.4, 176.2, 143.0, 142.9, 133.5, 133.5, 133.4, 133.4, 131.4 (C+C'), 131.3 (C+C'), 131.2 (C+C'), 130.5, 130.4, 127.8 (C+C'), 70.2, 70.1, 53.2, 52.4, 47.5, 47.4, 42.7, 42.6, 41.4, 40.5, **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{OS}$, M+H): 305.0510, масса найденная: (M+ H): 305.0506.



основной изомер

+



минорный изомер

(1S,2S*,4S*)-2'-Тиюксо-1'-(м-*

толил)спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2.4'-

имидазолидин]-5-ен-5'- он (74a) (элюент - хлороформ)

и

(1S,2R*,4S*)-2'-тиоксо-1'-(м-*

толил)спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2.4'-

имидазолидин]-5-ен-5'-он (74b)

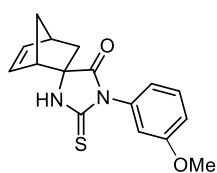
(элюент - метанол/хлороформ (1:400)). Из

метилендигидантоина **15** (214 мг, 0.98 ммоль) и циклопентадиена (201 мг, 3.04 ммоль)

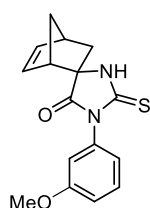
получали соединение **74a** (223 мг, 80%) и соединение **74b** (22 мг, 8%) в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

Основной изомер 74a: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.75 (уш. с, 1H), 7.42–7.38 (м, 1H), 7.28–7.26 (м, 1H), 7.16–7.14 (м, 2H), 6.61 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 6.28 (дд, $J_1 = 2.9$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 3.17 (с, 1H), 3.10 (с, 1 H), 2.46-2.42 (м, 1H), 2.42 (с, 3H), 2.27 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 1.60-1.56 (м, 1H), 1.50 (дд, $J_1 = 3.6$ Гц, $J_2 = 12.4$ Гц, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 181.6, 176.6, 142.4, 138.8, 133.0, 132.4, 129.7, 128.5, 128.4, 125.0, 69.2, 52.4, 46.9, 42.2, 40.5, 21.0, **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$, M+H) : 285.1056, масса найденная: (M+H): 285.1057.

Минорный изомер 74b: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.84 (уш. с, 1H), 7.42–7.38 (м, 1H), 7.28–7.26 (м, 1H), 7.15–7.09 (м, 2H), 6.43 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 6.16 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 1H), 3.11 (с, 1H), 3.06 (с, 1H), 2.41 (с, 3H), 2.07 (дд, $J_1 = 3.6$ Гц, $J_2 = 12.6$ Гц, 1H), 1.90 (дд, $J_1 = 2.5$ Гц, $J_2 = 12.6$ Гц, 1H), 1.80–1.69 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 181.4, 175.0, 140.1, 138.7, 132.4, 131.1, 129.6, 128.5, 128.4, 125.0, 68.9, 53.5, 49.1, 42.5, 40.9, 20.9. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$, M+H): 285.1056, масса найденная: (M+H) : 285.1055.



основной изомер

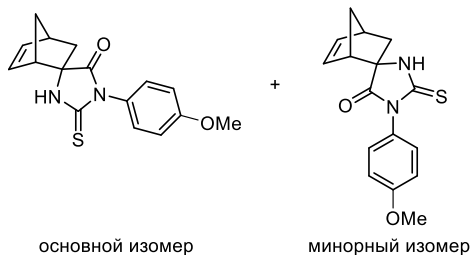


минорный изомер

($1S^*, 2S^*, 4S^*$)-1'-(3-метоксифенил)-2'-тиоксоспиро[бicyclo[2.2.1]гептан-2.4'-имидазолидин]-5-ен-5'-он (**75a**) (элюент - хлороформ) и ($1S^*, 2R^*, 4S^*$)-1'-(3-метоксифенил)-2'-тиоксоспиро[бicyclo[2.2.1]гептан-2.4'-имидазолидин]-5-ен-5'-он (**75b**) (элюент - метанол/хлороформ (1:400)). Из метилидентиогидантоина **16** (229 мг, 0.98 ммоль) и циклопентадиена (201 мг, 3.04 ммоль) получали соединение **75a** (216 мг, 74%) и соединение **75b** (17 мг, 6%) в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

Основной изомер 75a: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.93 (уш. с, 1H), 7.44–7.39 (м, 1H), 7.02–6.99 (м, 1H), 6.95–6.92 (м, 1H), 6.88 (т, $J = 2.2$ Гц, 1H), 6.59 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 1H), 6.26 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.20 – 3.14 (м, 1H), 3.09 (с, 1H), 2.43 (дд, $J_1 = 3.5$ Гц, $J_2 = 12.3$ Гц, 1H), 2.26 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 1.59–1.55 (м, 1H), 1.49 (дд, $J_1 = 3.5$ Гц, $J_2 = 12.4$ Гц, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 181.4, 176.4, 159.6, 142.3, 133.5, 133.0, 129.4, 120.2, 114.7, 113.7, 69.3, 55.1, 52.4, 46.8, 42.2, 40.5. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, M+H): 301.1005, масса найденная: (M+H) : 301.1011.

Минорный изомер 75b: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9.08 (уш. с, 1H), 7.42–7.37 (м, 1H), 7.02–6.93 (м, 2H), 6.89–6.84 (м, 1H), 6.43 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 1H), 6.16 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.10 (с, 1H), 3.06 (с, 1H), 2.07 (дд, $J_1 = 3.6$ Гц, $J_2 = 12.6$ Гц, 1H), 1.89 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H), 1.74 (с, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 181.1, 174.9, 159.6, 140.2, 133.5, 131.1, 129.3, 120.1, 114.7, 113.7, 69.0, 55.1, 53.6, 49.2, 42.6, 40.8. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, M+H): 301.1005, масса найденная: (M+H): 301.1008.



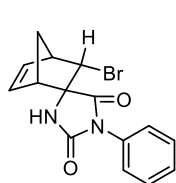
(1*S**,2*S**,4*S**)-1'-(4-метоксифенил)-2'-тиоксоспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2.4'-имидазолидин]-5-ен-5'-он (**76a**) (элюент - хлороформ) и (1*S**,2*R**,4*S**)-1'-(4-метоксифенил)-2'-тиоксоспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2.4'-имидазолидин]-5-ен-5'-он (**76b**) (элюент - метанол/хлороформ (1:400)). Из метилидентиогидантоина **19** (229 мг, 0.98 ммоль) и циклопентадиена (201 мг, 3.04 ммоль) получали соединение **76a** (229 мг, 78%) и соединение **76b** (23 мг, 8%) в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

Основной изомер 76a: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.36 (уш. с, 1H), 7.27-7.25 (м, 2H), 7.02-7.00 (м, 2H), 6.62 (дд, J₁ = 3.1 Гц, J₂ = 5.6 Гц, 1H), 6.28 (дд, J₁ = 3.0 Гц, J₂ = 5.6 Гц, 1H), 3.85 (с, 3H), 3.17 (с, 1H), 3.11 (с, 1H), 2.45 (дд, J₁ = 3.5 Гц, J₂ = 12.4 Гц, 1H), 2.28 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 1.59-1.57 (м, 1H), 1.49 (дд, J₁ = 3.4 Гц, J₂ = 12.4 Гц, 1H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 182.0, 176.7, 159.5, 142.4, 132.9, 129.0, 125.1, 114.0, 69.1, 55.1, 52.3, 46.9, 42.2, 40.6. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₆H₁₇N₂O₂S, M+H): 301.1005, масса найденная: (M+H): 301.1006.

Минорный изомер 76b: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.98 (уш. с, 1H), 7.29–7.18 (м, 2H), 7.06–6.96 (м, 2H), 6.43 (дд, J₁ = 3.1 Гц, J₂ = 5.6 Гц, 1H), 6.15 (дд, J₁ = 3.1 Гц, J₂ = 5.7 Гц, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.10 (с, 1H), 3.05 (с, 1H), 2.06 (дд, J₁ = 3.6 Гц, J₂ = 12.6 Гц, 1H), 1.93-1.80 (м, 1H), 1.75 (с, 2H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 181.6, 175.1, 159.4, 140.2, 131.2, 129.0, 125.1, 114.0, 68.9, 55.1, 53.5, 49.2, 42.6, 40.8. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₆H₁₇N₂O₂S, M+H): 301.1005, масса найденная: (M+H): 301.1007.

Общая процедура Реакция Дильса-Альдера 5-галогенметиленгидантоинов **17, 18** с циклопентадиеном.

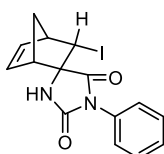
К раствору 5-галогенметиленгидантоина (0.37 ммоль) в *орто*-ксилоле (30 мл) добавляли циклопентадиен (488 мг, 7.40 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 13 часов. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



(1*S**,2*S**,3*R**,4*R**)-3-бром-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2.4'-имидазолидин]-5-ен-2',5'-дион (**77**) (элюент - хлороформ). Из 5-бромметиленгидантоина **22** (99 мг, 0.37 ммоль) и циклопентадиена (488 мг, 7.40 ммоль) было получено соединение **77** (79 мг, 64%) в виде

белого кристаллического вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.53-7.34 (м, 5H), 6.52 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.8$ Гц, 1H), 6.41 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.8$ Гц, 1H), 5.75 (уш. с, 1H), 4.75 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H), 3.40–3.34 (м, 1H), 3.21–3.19 (м, 1H), 2.43 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H), 1.86–1.79 (м, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 174.0, 154.6, 140.8, 135.2, 131.3, 129.1, 128.3, 126.1, 66.1, 58.1, 51.8, 49.5, 44.6. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2$, $\text{M}+\text{H}$): 333.0233, масса найденная : ($\text{M}+\text{H}$): 333.0237.



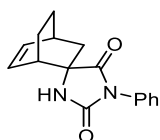
($1S^*,2S^*,3R^*,4R^*$)-3-Иод-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-2',5'-дион (**78**) (элюент - хлороформ). Из 5-иодметиленгидантоина **23** (116 мг, 0.37 ммоль) и циклопентадиена (488 мг, 7.40 ммоль) получали соединение **78** (52 мг, 37%) в виде белого кристаллического вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.53-7.40 (м, 4H), 7.44-7.34 (м, 1H), 6.47 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.8$ Гц, 1H), 6.39 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.8$ Гц, 1H), 5.84 (с, 1H), 4.73 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 3.38 (с, 1H), 3.16 (с, 1H), 2.50 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H), 1.87 (дт, $J_1 = 1.9$ Гц, $J_2 = 9.8$ Гц, 1H).

Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 173.2, 154.2, 142.5, 134.7, 131.0, 128.7, 127.9, 125.7, 65.0, 50.2, 50.2, 45.4, 36.8. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{IN}_2\text{O}_2$, $\text{M}+\text{H}$) : 381.0095, масса найденная : ($\text{M}+\text{H}$) : 381.0095.

Общая методика реакции Дильса-Альдера метилиденимидазолонов **5**, **12**, **13**, **15**, **16** и **18-20** с 1,3-циклогексадиеном.

К раствору метилиденимидазолона (0.49 ммоль) и AlCl_3 или ZnI_2 (0.49 ммоль) в кипящем хлороформе (30 мл) добавляли 1,3-циклогексадиен (196 мг, 2.45 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь промывали водой (15 мл) и фильтровали. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

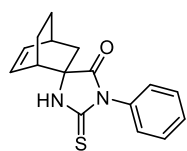


($1S^*,2S^*,4S^*$)-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.2]октан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-2',5'-дион (**79a**) (элюент - метанол/хлороформ (1:600)). Из метилиденгидантоина **5** (92 мг, 0.49 ммоль), AlCl_3 (65 мг, 0.49 ммоль) и 1,3-циклогексадиена (196 мг, 2.45 ммоль) соединение **79a** (21 мг, 16%)

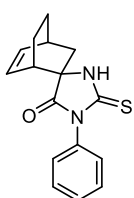
получали в виде белого кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.53-7.32 (м, 5H), 6.58-6.54 (м, 1H), 6.37-6.33 (м, 1H), 5.52 (уш. с, 1H), 2.83-2.79 (м, 2H), 2.42-2.30 (м, 1H), 2.26 (дд, $J_1 = 2.0$ Гц, $J_2 = 13.6$ Гц, 1H),

1.74-1.68 (м, 1H), 1.60 (дт, $J_1 = 2.4$ Гц, $J_2 = 13.6$ Гц, 1H), 1.35 -1.20 (м, 2H), 1.16-1.12 (м, 2H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 175.1, 154.8, 137.8, 131.7, 131.2, 129.0, 128.0, 126.1, 63.7, 39.7, 39.3, 30.2, 23.8, 18.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$, M+H): 269.1285, масса найденная: (M+H): 269.1273.



основной изомер



минорный изомер

(1*R**,2*R**,4*R**)-1'-Фенил-2'-

тиоксоспиро[бицикло[2.2.2]окт[5]ен-2.4'-

имидазолидин]-5'-он (**80a**) (элюент - хлороформ) и

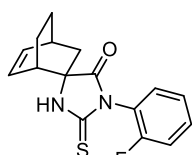
(1*S**,2*R**,4*S**)-1'-фенил-2'-

тиоксоспиро[бицикло[2.2.2]окт[5]ен-2.4'-

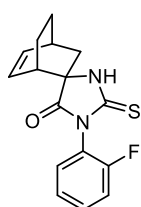
имидазолидин]-5'-он (**80b**) (элюент - метанол/хлороформ (1:600)). Из метилидентиогидантоина **12** (100 мг, 0.49 ммоль), ZnI_2 (156 мг, 0.49 ммоль) и 1,3-циклогексадиена (196 мг, 2.45 ммоль) соединения **80a** (75 мг, 54%) и соединения **80b** (27 мг, 19 %) получали в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

Основной изомер 80a: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.60 (уш. с, 1H), 7.53-7.43 (м, 3H), 7.34-7.31 (м, 2H), 6.62-6.58 (м, 1H), 6.40-6.36 (м м, 1H), 2.87-2.86 (м, 2H), 2.38-2.32 (м, 1H), 2.21 (дд, $J_1 = 1.8$ Гц, $J_2 = 13.7$ Гц, 1H), 1.73-1.65 (м, 2H), 1.34-1.29 (м, 1H), 1.20-1.12 (м, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 180.9, 175.2, 137.4, 132.5, 130.8, 128.7, 128.6, 127.9, 66.2, 38.6, 38.1, 29.6, 23.3, 17.4. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$, M + H) : 285.1056, масса найденная: (M+H): 285.1057.

Минорный изомер 80b: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.69 (уш. с, 1H), 7.52-7.43 (м, 3H), 7.33-7.31 (м, 2H), 6.48-6.44 (м, 1H), 6.34-6.30 (м, 1H), 2.83-2.82 (м, 1H), 2.77-2.76 (м, 1H), 2.07-2.03 (м, 1H), 1.99-1.95 (м, 1H), 1.78 (дд, $J_1 = 2.7$ Гц, $J_2 = 13.5$ Гц, 1H), 1.48-1.32 (м, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 181.2, 175.5, 134.8, 132.4, 130.4, 128.7, 128.6, 127.9, 65.6, 38.4, 37.8, 29.2, 22.4, 21.0. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$, M + H) : 285.1056, масса найденная: (M+H) : 285.1055.



основной изомер



минорный изомер

(1*R**,2*R**,4*R**)-1'-(2-фторфенил)-2'-

тиоксоспиро[бицикло[2.2.2]окт[5]ен-2.4'-

имидазолидин]-5'-он (**81a**) (элюент - хлороформ) и

(1*S**,2*R**,4*S**)-1'-(2-фторфенил)-2'-

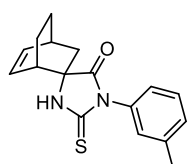
тиоксоспиро[бицикло[2.2.2]окт[5]ен-2, 4'-

имидазолидин]-5'-он (**81b**) (элюент - метанол/хлороформ (1:600)). Из метилидентиогидантоина **13** (109 мг, 0.49 ммоль), ZnI_2 (156 мг, 0.49 ммоль) и

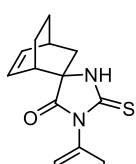
1,3-циклогексадиена (196 мг, 2.45 ммоль) соединения **81a** (65 мг, 44%) и соединения **81b** (22 мг, 15 %) получали в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

Основной изомер 81a: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): (два набора сигналов для C(Ar)-N – ротамеры) δ 10.60 (уш. с, 1H), 10.59 (уш. с, 1H'), 7.53-7.26 (м, 4H+4H'), 6.47-6.44 (м, 1H+1H'), 6.34-6.29 (м, 1H+1H'), 2.91-2.90 (м, 1H'), 2.78-2.77 (м, 1H+1H'), 2.67-2.66 (м, 1H), 2.16-2.08 (м, 1H+1H'), 2.02 (дд, $J_1 = 2.0$ Гц, $J_2 = 13.5$ Гц, 1H), 1.95 (дд, $J_1 = 2.0$ Гц, $J_2 = 13.5$ Гц, 1H'), 1.55 (д, $J = 13.5$ Гц, 1H+1H'), 1.55-1.46 (м, 1H+1H'), 1.22-1.18 (м, 1H+1H'), 1.02-0.98 (м, 1H+1H'). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): (два набора сигналов для C(Ar)-N – ротамеры) δ 179.7 (с, C'), 179.6 (с, C), 175.7 (с, C'), 175.6 (с, C), 157.8 (д, $J = 250.0$ Гц, C), 157.5 (д, $J = 250.0$ Гц, C'), 136.0 (с, C+C'), 131.9 (с, C), 131.7 (д, $J = 12.0$ Гц, C+C'), 131.6 (с, C'), 131.5 (д, $J = 8.1$ Гц, C'), 131.3 (д, $J = 8.1$ Гц, C), 124.8 (д, $J = 3.7$ Гц, C'), 124.7 (д, $J = 8.1$ Гц, C+C'), д, $J = 3.7$ Гц, C), 116.1 (д, $J = 19.3$ Гц, C+C'), 66.4 (с, C), 66.3 (с, C'), 38.5 (с, C), 38.3 (с, C'), 37.8 (с, C), 37.5 (с, C'), 29.4 (с, C'), 29.3 (с, C), 23.2 (с, C'), 23.1 (с, C), 18.1 (с, C'), 18.0 (с, C). **^{19}F ЯМР** (376 МГц, ДМСО-d₆): δ -120.01 (ддд, $J_1 = 5.4$ Гц, $J_2 = 7.6$ Гц, $J_3 = 10.1$ Гц), -121.56 (ddd, $J_1 = 5.4$ Гц, $J_2 = 7.6$ Гц, $J_3 = 10.2$ Гц). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₆H₁₆FN₂OS, M+H): 303.0962, масса найденная: (M+H): 303.0957.

Минорный изомер 81b: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11.00 (уш. с, 1H), 7.52-7.26 (м, 4H), 6.37-6.33 (м, 1H), 6.20-6.16 (м, 1H), 2.80-2.55 (м, 2H), 2.03-1.97 (м, 1H), 1.91-1.64 (м, 3H), 1.23-1.21 (м, 1H), 1.13-1.10 (м, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): (два набора сигналов для C(Ar)-N – ротамеры) δ 180.7 (с), 180.6 (с), 176.1 (с), 176.0 (с), 158.2 (д, $J = 249.8$ Гц), 158.0 (д, $J = 249.8$ Гц), 135.3 (с), 135.2 (с), 132.2 (д, $J = 15.1$ Гц, C+C'), 131.9 (д, $J = 7.9$ Гц), 131.8 (д, $J = 7.9$ Гц), 131.7 (с), 131.5 (с), 125.2 (д, $J = 3.6$ Гц), 125.1 (д, $J = 3.6$ Гц), 121.5 (д, $J = 12.6$ Гц, C+C'), 116.6 (д, $J = 19.4$ Гц), 116.5 (д, $J = 19.4$ Гц), 66.4 (с), 66.3 (с), 38.9 (с), 38.3 (с), 37.9 (с), 37.8 (с), 29.6 (с), 29.5 (с), 22.7 (с, C+C'), 21.3 (с), 21.2 (с). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₆H₁₆FN₂OS, M+H): 303.0962, масса найденная: (M+H): 303.0963.



основной изомер



минорный изомер

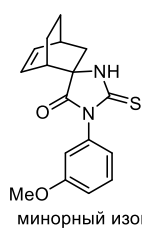
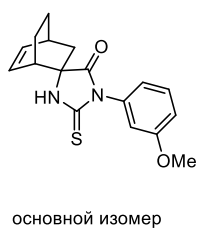
(1R*,2R*,4R*)-2'-Тиюксо-1'-(*m*-толил)спиро[бицикло[2.2.2]окт[5]ен-2,4'-имидазолидин]-5'-он (**82a**) (элюент - хлороформ) и (1S*,2R*,4S*)-2'-тиуюксо-1'-(*m*-толил)спиро[бицикло[2.2.2]окт[5]ен-2,4'-

имидазолидин]-5'-он (**82b**) (элюент - метанол/хлороформ (1:600)). Из метилидентиогидантоина **15** (107 мг, 0.49 ммоль), ZnI₂ (156 мг, 0.49 ммоль) и

1,3-циклогексадиена (196 мг, 2.45 ммоль) соединения **82a** (88 мг, 60%) и соединения **82b** (37 мг, 25 %) получали в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

Основной изомер 82a: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 10.39 (уш. с, 1H), 7.35-7.31 (м, 1H), 7.23-7.21 (м, 1H), 7.09-7.05 (м, 2H), 6.48-6.44 (м, 1H), 6.33-6.30 (м, 1H), 2.82-2.75 (м, 2H), 2.32 (с, 3H), 2.18-2.13 (м, 1H), 1.96 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H), 1.52-1.49 (м, 2H), 1.28-1.24 (м, 1H), 1.00-0.95 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d6): 180.8, 176.5, 138.6, 136.4, 133.9, 132.2, 129.8, 129.7, 128.9, 126.5, 66.4, 38.7, 38.2, 29.9, 23.6, 21.2. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS}$, M+H): 299.1213, масса найденная: (M+H) : 299.1212.

Минорный изомер 82b: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 10.84 (уш. с, 1H), 7.34-7.31 (м, 1H), 7.22-7.20 (м, 1H), 7.07-7.03 (м, 2H), 6.36-6.32 (м, 1H), 6.18-6.16 (м, 1H), 2.72-2.69 (м, 2H), 2.31 (с, 3H), 2.03-1.98 (м, 1H), 1.80-1.71 (м, 2H), 1.66-1.63 (м, 1H), 1.28-1.24 (м, 1H), 1.15-1.08 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d6): 181.4, 176.5, 138.5, 135.1, 133.9, 131.8, 129.8, 129.6, 128.9, 126.5, 65.9, 38.2, 29.7, 22.7, 21.3, 21.2. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS}$, M+H): 299.1213, масса найденная: (M+H) : 299.1213.



(1*R**,2*R**,4*R**)-1'-(3-метоксифенил)-2'-

тиоксоспиро[бicyclo[2.2.2]окт[5]ен-2,4'-имидазолидин]-

5'-он (**83a**) (элюент - хлороформ) и (1*S**,2*R**,4*S**)-1'-(3-

метоксифенил)-2'-тиоксоспиро[бicyclo[2.2.2]окт[5]ен-2,

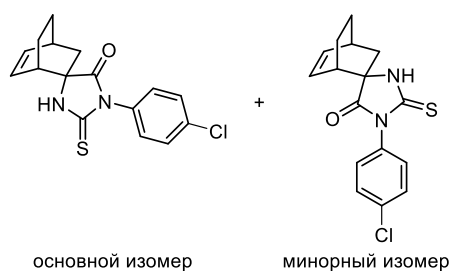
4'-имидазолидин]-5'-он (**83b**) (элюент - метанол/хлороформ

(1:600)). Из метилидентиогидантоина **16** (115 мг, 0.49 ммоль), ZnI_2 (156 мг, 0.49 ммоль) и 1,3-циклогексадиена (196 мг, 2.45 ммоль) соединения **83a** (78 мг, 51%) и соединения **83b** (32 мг, 21 %) получали в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

Основной изомер 83a: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.67 (уш. с, 1H), 7.42-7.38 (м, 1H), 6.99 (дд, $J_1 = 2.4$ Гц, $J_2 = 8.4$ Гц, 1H), 6.92-6.90 (м, 1H), 6.86 (с, 1H), 6.60-6.56 (м, 1H), 6.38-6.35 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 2.84 (с, 2H), 2.37-2.32 (м, 1H), 2.19 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H), 1.71-1.64 (м, 2H), 1.34-1.29 (м, 1H), 1.19-1.12 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): 180.8, 175.2, 159.8, 137.4, 133.4, 130.8, 129.3, 120.1, 114.7, 113.7, 66.2, 55.0, 38.6, 38.1, 29.6, 23.4., 17.4. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, M+H): 315.1162, масса найденная: (M+H) : 315.1162.

Минорный изомер 83b: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.93 (уш. с, 1H), 7.41-7.37 (м, 1H), 6.99-6.96 (м, 1H), 6.91-6.85 (м, 1H), 6.86-6.83 (м, 1H), 6.47-6.43 (м, 1H), 6.33-6.30 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 2.82-2.76 (м, 2H), 2.05-1.96 (м, 2H), 1.80-1.76 (м, 1H), 1.68-1.62 (м, 1H), 1.43-1.26 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): 181.6, 175.4, 159.5, 134.8, 133.4,

130.4, 129.3, 120.1, 114.7, 113.7, 65.7, 55.0, 38.4, 37.8, 29.2, 22.4, 21.1. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₇H₁₉N₂O₂S, M+H): 315.1162, масса найденная: (M+H) : 315.1162.



основной изомер

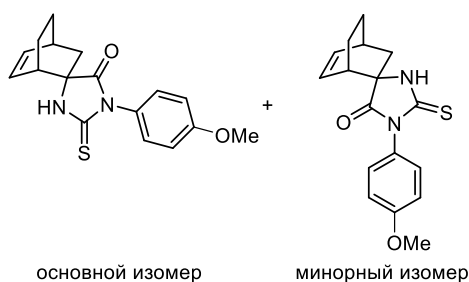
минорный изомер

(1R*,2R*,4R*)-1'-(4-Хлорфенил)-2'-
тиокоспиро[бисцикло[2.2.2]окт[5]ен-2,4'-
имидазолидин]-5'-он (**84a**) (элюент - хлороформ) и
(1S*,2R*,4S*)-1'-(4-хлорфенил)-2'-
тиокоспиро[бисцикло[2.2.2]окт[5]ен-2, 4'-
имидазолидин]-5'-он (**84b**) (элюент -

метанол/хлороформ (1:600)). Из метилидентиогидантоина **18** (117 мг, 0.49 ммоль), ZnI₂ (156 мг, 0.49 ммоль) и 1,3-циклогексадиена (196 мг, 2.45 ммоль) соединения **84a** (86 мг, 55%) и соединения **84b** (31 мг, 20%) получали в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

Основной изомер 84a: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.46 (уш. с, 1H), 7.54-7.51 (м, 2H), 7.36-7.34 (м, 2H), 6.47-6.43 (м, 1H), 6.32-6.29 (м, 1H), 2.86-2.84 (м, 1H), 2.76-2.74 (м, 1H), 2.16-2.13 (м, 1H), 1.98 (д, J = 11.9 Гц, 1H), 1.52-1.48 (м, 2H), 1.19-1.13 (м, 1H), 1.00-0.94 (м, 1H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆): 180.3, 176.3, 136.5, 133.6, 132.9, 132.1, 131.4 (2C), 129.1 (2C), 66.5, 38.7, 38.1, 29.9, 23.6, 18.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₆H₁₆ClN₂OS, M+H): 319.0666, масса найденная: (M+H) : 319.0664.

Минорный изомер 84b: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10.90 (уш. с, 1H), 7.52-7.50 (м, 2H), 7.33-7.30 (м, 2H), 6.36-6.32 (м, 1H), 6.19-6.15 (м, 1H), 2.75-2.70 (м, 2H), 2.02-1.96 (м, 1H), 1.80-1.73 (м, 2H), 1.66-1.63 (м, 1H), 1.27-1.23 (м, 1H), 1.14-1.08 (м, 1H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆): 180.9, 176.3, 135.2, 133.4, 132.9, 131.8, 131.3 (2C), 129.1 (2C), 66.0, 38.2, 38.1, 29.7, 22.7, 21.3. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₆H₁₆ClN₂OS, M+H): 319.0666, масса найденная: (M+H) : 319.0663.



основной изомер

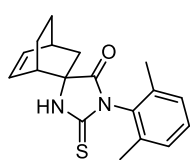
минорный изомер

(1R*,2R*,4R*)-1'-(4-метоксифенил)-2'-
тиокоспиро[бисцикло[2.2.2]окт[5]ен-2,4'-
имидазолидин]-5'-он (**85a**) (элюент - хлороформ) и
(1S*,2R*,4S*)-1'-(4-метоксифенил)-2'-тиокоспиро
[бисцикло[2.2.2]окт[5]ен-2, 4'-имидазолидин]-5'-он
(**85b**) (элюент - метанол/хлороформ (1:600)). Из

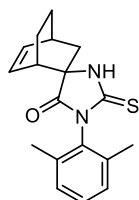
метилидентиогидантоина **19** (115 мг, 0.49 ммоль), ZnI₂ (156 мг, 0.49 ммоль) и 1,3-циклогексадиена (196 мг, 2.45 ммоль) соединения **85a** (77 мг, 50%) и соединения **85b** (29 мг, 19 %) получали в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

Основной изомер 85a: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.67 (уш. с, 1H), 7.24-7.22 (м, 2H), 7.01-6.99 (м, 2H), 6.60-6.56 (м, 1H), 6.38-6.35 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 2.84-2.82 (м, 2H), 2.38-2.31 (м, 1H), 2.18 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H), 1.71-1.63 (м, 2H), 1.37-1.34 (м, 1H), 1.19-1.12 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): 181.3, 175.4, 159.4, 137.4, 130.8, 129.0, 125.0, 113.0, 66.1, 55.1, 38.6, 38.1, 29.6, 23.3, 17.4. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $\text{M}+\text{H}$): 315.1162, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$) : 315.1159.

Минорный изомер 85b: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.57 (уш. с, 1H), 7.23-7.21 (м, 2H), 7.00-6.98 (м, 2H), 6.47-6.43 (м, 1H), 6.34-6.30 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 2.82-2.76 (м, 1H), 2.75-2.74 (м, 1H), 2.05-1.94 (м, 2H), 1.79-1.75 (м, 1H), 1.66-1.63 (м, 1H), 1.42-1.34 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): 182.1, 175.8, 159.4, 134.8, 130.4, 129.0, 125.0, 113.9, 65.5, 38.5, 37.8, 29.3, 22.3, 21.0. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $\text{M}+\text{H}$): 315.1162, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$) : 315.1159.



основной изомер



минорный изомер

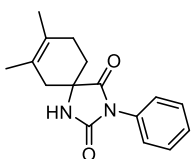
(1R,2R*,4R*)-1'-(2.6-Диметилфенил)-2'-тиоксоспиро[бицикло[2.2.2]окт[5]ен-2.4'-имидазолидин]-5'-один (86a)* (элюент - хлороформ) и *(1S*,2R*,4S*)-1'-(2.6-диметилфенил)-2'-тиоксоспиро[бицикло[2.2.2]окт[5]ен-2.4'-имидазолидин]-5'-он (86b)* (элюент - метанол/хлороформ (1:600)). Из метилидентиогидантоина **20** (114 мг, 0.49 ммоль), ZnI_2 (156 мг, 0.49 ммоль) и 1,3-циклогексадиена (196 мг, 2.45 ммоль) соединения **86a** (67 мг, 44%) и соединения **86b** (22 мг, 15%) получали в виде белых или бледно-желтых кристаллических веществ.

Основной изомер 86a : спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.38 (уш. с, 1H), 7.30-7.25 (м, 1H), 7.19-7.16 (м, 2H), 6.57-6.51 (м, 1H), 6.40-6.34 (м, 1H), 2.84-2.79 (м, 2H), 2.39-2.34 (м, 1H), 2.21 (с, 3H), 2.20-2.15 (м, 1H), 2.12 (с, 3H), 1.72-1.65 (м, 2H), 1.31-1.25 (м, 1H), 1.18-1.12 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 180.2, 175.1, 137.2, 136.4, 136.1, 131.0, 130.7, 129.3, 128.1, 128.0, 66.5, 38.4, 38.3, 29.6, 23.3, 17.5. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}$, $\text{M}+\text{H}$): 313.1369, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$) : 313.1370.

Минорный изомер 86b : спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9.38 (уш. с, 1H), 7.28-7.25 (м, 1H), 7.18-7.15 (м, 2H), 6.47-6.43 (м, 1H), 6.35-6.32 (м, 1H), 2.84-2.82 (м, 1H), 2.76-2.74 (м, 1H), 2.21 (с, 3H), 2.10 (с, 3H), 2.08-2.00 (м, 2H), 1.82-1.78 (м, 1H), 1.68-1.61 (м, 1H), 1.43-1.27 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 181.1, 175.3, 136.5, 136.1, 134.8, 130.5, 130.4, 129.2, 128.0, 66.1, 38.2, 38.1, 29.2, 22.5, 21.2, 17.3, 17.5. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}$, $\text{M}+\text{H}$): 313.1369, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$) : 313.1367.

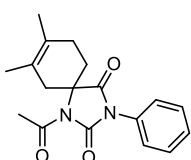
Общая методика реакции Дильса-Альдера метилиденимидазолонов 5-7 и 11-21 с 2,3-диметилбутadiеном.

К раствору метилиденимидазолона (0.27 ммоль) и AlCl_3 или ZnI_2 (0.27 ммоль) в кипящем хлороформе (15 мл) добавляли 2,3-диметилбутadiен и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь промывали водой (15 мл) и фильтровали. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



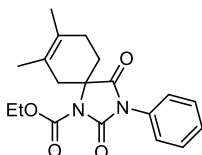
7,8-Диметил-3-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-2,4-дион (87) (элюент - метанол/хлороформ (1:200)). Из метилиденимидазолона **5** (51 мг, 0.27 ммоль), AlCl_3 (36 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутadiена (108 мг, 1.35 ммоль), соединение **87** (34 мг, 47%) получали в виде бледно-желтого кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.48-7.42 (м, 4H), 7.38-7.34 (м, 1H), 6.46 (уш. с, 1H), 2.75 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H), 2.20-2.18 (м, 2H), 2.12-2.06 (м, 1H), 2.03-1.98 (м, 1H), 1.83-1.80 (м, 1H), 1.66 (с, 6H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 175.3, 155.2, 131.3, 128.5, 127.6, 125.6, 124.9, 121.5, 60.3, 39.2, 29.4, 27.3, 18.7, 18.3. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$, $\text{M}+\text{H}$): 271.1441, масса найденная : ($\text{M}+\text{H}$): 271.1439.



1-Ацетил-7,8-диметил-3-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-2,4-дион (88) (элюент - метанол/хлороформ (1:200)). Из метилиденимидазолона **6** (62 мг, 0.27 ммоль), AlCl_3 (36 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутadiена (108 мг, 1.35 ммоль), соединение **88** (37 мг, 44%) получали в виде бледно-желтого масла.

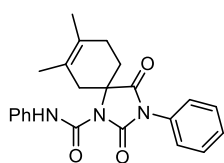
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.50-7.46 (м, 2H), 7.41-7.35 (м, 3H), 3.24 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H), 2.98-2.91 (м, 1H), 2.63 (с, 3H), 2.58-2.51 (м, 1H), 2.15-2.07 (м, 2H), 1.78 (дд, $J_1 = 6.0$ Гц, $J_2 = 13.0$ Гц, 1H), 1.70 (с, 3H), 1.67 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 172.4, 170.1, 153.2, 130.7, 129.3, 128.9, 126.6, 125.8, 120.5, 65.0, 34.9, 28.8, 27.4, 19.0, 18.9. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$, $\text{M}+\text{H}$): 313.1547, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 313.1541.



Этил-7,8-диметил-2,4-диоксо-3-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-1-карбоксилат (89) (выделен в смеси с исходным гидантоином **7** с использованием хлороформа в качестве элюента). Из

метилендимидазолон **7** (70 мг, 0.27 ммоль), AlCl_3 (36 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутадиена (108 мг, 1.35 ммоль), соединение **89** (77 мг, 33% по данным ^1H ЯМР спектра) получали в виде бледно-желтого масла.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.51–7.49 (м, 2H), 7.41 – 7.38 (м, 3H), 4.38 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.14 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H), 2.80 (м, 1H), 2.56 (м, 1H), 2.20 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H), 2.11 (м, 1H), 1.86 (м, 1H), 1.70 (с, 3H), 1.68 (с, 3H), 1.40 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$, $M+H$): 343.1652, масса найденная ($M+H$): 343.1646.

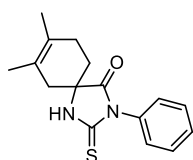


7,8-диметил-2,4-диоксо-N,3-дифенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-1-

карбоксамид (90) (выделен в смеси с исходным гидантоином **11** с использованием метанола/хлороформа (1:200) в качестве элюента). Из метилиденимидазолон **11** (83 мг, 0.27 ммоль), AlCl_3 (36 мг, 0.27 ммоль)

и 2,3-диметилбутадиена (108 мг, 1.35 ммоль), соединение **90** (81 мг, 29% по данным ^1H ЯМР спектра) получали в виде бледно-желтого масла.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10.44 (с, 1H), 7.56–7.49 (м, 4H), 7.49 – 7.39 (м, 3H), 7.39–7.31 (м, 2H), 7.13 (м, 1H), 3.48 (д, $J = 17.2$ Гц, 1H), 3.13 (м, 1H), 2.60 (м, 1H), 2.23 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H), 2.15 (м, 1H), 1.90 (м, 1H), 1.73 (с, 3H), 1.70 (с, 3H). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$, $M+H$): 390.1812, масса найденная ($M+H$): 390.1807.



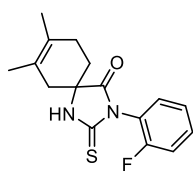
7,8-Диметил-3-фенил-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-4-он (91)

(элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолон **12** (55 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутадиена (108 мг, 1.35 ммоль) соединение **91** (71 мг, 92%) получали в виде белого кристаллического

твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.75 (уш. с, 1H), 7.53–7.43 (м, 3H), 7.34–7.32 (м, 2H), 2.74 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H), 2.24–2.22 (м, 2H), 2.11–2.05 (м, 2H), 1.93–1.89 (м, 1H), 1.70 (с, 6H).

Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 182.1, 175.7, 132.3, 128.8, 128.7, 127.9, 125.1, 121.4, 63.3, 38.4, 29.1, 27.3, 18.7, 18.4. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS}$, $M+H$): 287.1213, масса найденная: ($M+H$): 287.1213.



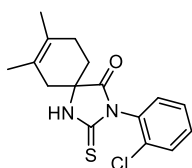
3-(2-Фторфенил)-7,8-диметил-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-4-

он (92) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолон **13** (60 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутадиена (108 мг, 1.35 ммоль) соединение **92** (69 мг, 84%) получали в виде светло-желтого

кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.97-7.96 (м, 1H), 7.49-7.46 (м, 1H), 7.36-7.22 (м, 3H), 2.74 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H), 2.21 (с, 2H), 2.13-2.07 (м, 2H), 1.96-1.91 (м, 1H), 1.68 (с, 6H).

Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): (два набора сигналов для C(Ar)-N-ротамеров) δ 181.2 (с), 181.1 (с), 175.6 (с, C+C'), 131.5 (д, $J = 7.9$ Гц, C+C'), 131.0 (с), 130.9 (с), 125.6 (с), 125.5 (с), 124.7 (с, C+C'), 121.9 (д, $J = 14.6$ Гц, C+C'), 120.8 (с, C+C'), 117.1 (д, $J = 19.4$ Гц, C+C'), 64.2 (с), 64.1 (с), 39.0 (с), 38.5 (с), 29.8 (с), 29.3 (с), 27, 7 (с), 27.6 (с), 19.1 (с, C+C'), 18.8 (с, C+C'). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{OS}$, M+H): 305.1118, масса найденная: (M+H): 305.1120.

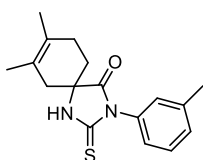


3-(2-Хлорфенил)-7,8-диметил-2-тиоксо-1,3-диазаспиро[4.5]дец-7-ен-4-

он (93) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **14** (64 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутадиена (108 мг, 1.35 ммоль) соединение **93** (61 мг, 71%) получали в виде светло-желтого

кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.84-7.82 (м, 1H), 7.57-7.56 (м, 1H), 7.45-7.41 (м, 2H), 7.37-7.33 (м, 1H), 2.75 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H), 2.22 (с, 2H), 2.14-2.09 (м, 2H), 2.01-1.91 (м, 1H), 1.68 (с, 6H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): (два набора сигналов для C(Ar)-N-ротамеров) δ 182.2, 181.9, 175.4 (C+C'), 133.5, 133.4, 131.2, 131.1, 131.1 (C+C'), 130.8, 130.8, 130.5 (C+C'), 127.7, 127.7, 125.5, 125.4, 121.9, 121.7, 64.2 (C+C'), 39.1, 38.4, 29.9, 29.3, 27.6, 27.5, 19.1, 19.0, 18.9, 18.8, **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{OS}$, M+H): 321.0823, масса найденная: (M+H): 321.0827.

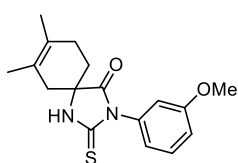


7,8-Диметил-2-тиоксо-3-(мета-толил)-1,3-диазаспиро[4.5]дец-7-ен-4-

он (94) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **15** (59 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутадиена (108 мг, 1.35 ммоль) соединение **94** (69 мг, 85%) получали в виде белого

кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.37 (уш. с, 1H), 7.41-7.36 (м, 1H), 7.27-7.25 (м, 1H), 7.13 (с, 2H), 2.72 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 2.41 (с, 3H), 2.21 (с, 2H), 2.11-2.04 (м, 2H), 1.92-1.86 (м, 1H), 1.66 (с, 6H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 182.2, 175.8, 138.7, 132.2, 129.6, 128.5, 128.4, 125.1, 125.0, 121.2, 63.4, 38.4, 29.1, 27.3, 18.6, 18.9, 18.9, 18.9. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}$, M+H): 301.1369, масса найденная: (M+H): 301.1380.

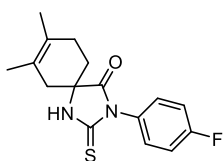


3-(3-Метоксифенил)-7,8-диметил-2-тиоксо-1,3-диазаспиро[4.5]дец-7-

ен-4-он (95) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **16** (63 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутадиена (108

мг, 1.35 ммоль) соединение **95** (67 мг, 79%) получали в виде белого кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.85 (уш. с, 1H), 7.40 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.01-6.98 (м, 1H), 6.92-6.90 (м, 1H), 6.88 -6.86 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 2.74 (д, $J = 17.0$ Гц, 1H), 2.21 (с, 2H), 2.10-2.07 (м, 2H), 1.92-1.90 (м, 1H), 1.68 (с, 6H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 182.0, 175.6, 159.6, 133.3, 129.4, 125.1, 121.4, 120.1, 114.8, 113.6, 63.3, 55.0, 38.4, 29.1, 18.7, 27.3. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, M+H): 317.1318, масса найденная: (M+H): 317.1317.

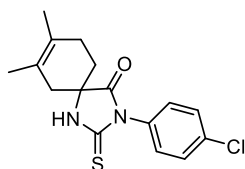


3-(4-Фторфенил)-7,8-диметил-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-4-он (96) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **17** (60 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутадиена (108 мг, 1.35 ммоль) соединение **96** (61 мг, 74%) получали в виде светло-желтого

кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.99 (уш. с, 1H), 7.33–7.28 (м, 2H), 7.20–7.16 (м, 2H), 2.73 (д, $J = 17.2$ Гц, 1H), 2.24-2.21 (м, 2H), 2.12-2.04 (м, 2H), 1.92-1.87 (м, 1H), 1.68 (с, 6H).

Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 181.9 (с), 175.6 (с), 162.2 (д, $J = 249.2$ Гц), 129.8 (д, $J = 8.8$ Гц, 2C), 128.2 (д, $J = 3.1$ Гц), 125.1 (с), 121.3 (с), 115.7 (д, $J = 23.0$ Гц, 2C), 63.3 (с), 38.4 (с), 29.1 (с), 27.2 (с), 18.6 (с), 18.3 (с). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{OS}$, M+H): 305.1118, масса найденная: (M+H): 305.1125.

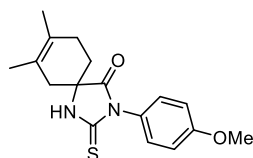


3-(4-Хлорфенил)-7,8-диметил-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-4-он (97) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **18** (64 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутадиена (108 мг, 1.35 ммоль) соединение **97** (71 мг, 82%) получали в виде светло-

желтого кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.87 (уш. с, 1H), 7.48–7.46 (м, 2H), 7.30–7.27 (м, 2H), 2.73 (д, $J = 17.0$ Гц, 1H), 2.24-2.22 (м, 2H), 2.12-2.04 (м, 2H), 1.91-1.88 (м, 1H), 1.69 (с, 3H), 1.68 (с, 3H).

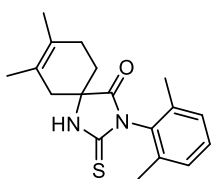
Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 181.6, 175.4, 134.7, 130.7, 129.2, 128.9, 125.1, 121.4, 63.3, 38.4, 29.1, 27.2, 18.6, 18.3. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{OS}$, M+H): 321.0823, масса найденная: (M+H): 321.0828.



3-(4-Метоксифенил)-7,8-диметил-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-4-он (98) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **19** (63 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутадиена (108

мг, 1.35 ммоль) соединение **98** (75 мг, 88%) получали в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества.

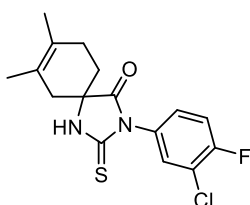
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.73 (уш. с, 1H), 7.27–7.22 (м, 2H), 7.01–6.99 (м, 2H), 3.85 (с, 3H), 2.73 (д, $J = 16.9$ Гц, 1H), 2.23 (с, 2H), 2.12–2.07 (м, 2H), 1.91–1.87 (м, 1H), 1.69 (с, 3H), 1.67 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 182.5, 175.9, 159.5, 129.0, 125.0, 124.9, 121.5, 114.0, 63.1, 55.1, 38.4, 29.0, 27.2, 18.6, 18.3. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $\text{M}+\text{H}$): 317.1318, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 317.1325.



3-(2,6-Диметилфенил)-7,8-диметил-2-тиоксо-1,3-дизаспиро[4.5]дец-7-ен-4-он (99) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **20** (63 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутадиена (108 мг, 1.35 ммоль) соединения **99** (58 мг, 68%) получали в виде светло-желтого

кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.07 (уш. с, 1H), 7.30–7.26 (м, 1H), 7.18–7.16 (м, 2H), 2.77 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H), 2.22 (с, 2H), 2.17 (с, 6H), 2.13–2.03 (м, 2H), 1.91–1.88 (м, 1H), 1.68 (с, 6H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 180.9, 176.1, 136.8, 136.7, 131.0, 129.8, 128.6, 125.6, 121.8, 64.1, 39.1, 29.7, 27.7, 19.2, 18.9, 17.9, 17.8. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $\text{M}+\text{H}$): 315.1526, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 315.1530.



3-(3-Хлор-4-фторфенил)-7,8-диметил-2-тиоксо-1,3-дизаспиро[4.5]дец-7-ен-4-он (100) (элюент - хлороформ). Из метилиденимидазолонa **21** (69 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и 2,3-диметилбутадиена (108 мг, 1.35 ммоль) соединения **100**

(74 мг, 81%) получали в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества.

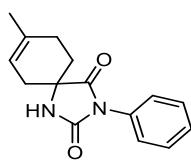
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.10 (уш. с, 1H), 7.45–7.43 (м, 1H), 7.27–7.25 (м, 2H), 2.73 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H), 2.24 (с, 2H), 2.12–2.04 (м, 2H), 1.91–1.88 (м, 1H), 1.68 (с, 6H).

Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 181.3 (с), 175.3 (с), 157.8 (д, $J = 251.4$ Гц), 130.4 (с, 2C), 128.6 (с), 128.0 (д, $J = 7.9$ Гц), 125.1 (с), 121.6 (с), 116.5 (д, $J = 22.9$ Гц), 63.4 (с), 38.3 (с), 29.1 (с), 27.2 (с), 18.6 (с), 18.3 (с). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $\text{M}+\text{H}$): 339.0729, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 339.0736.

Общая методика реакции Дильса-Альдера метилиденимидазолонов **5, **12**, **14**–**16**, **18** и **19** с изопреном.**

К раствору метилиденимидазолонa (0.27 ммоль) и AlCl_3 или ZnI_2 (0.27 ммоль) в кипящем хлороформе (15 мл) добавляли изопрен (92 мг, 1.35 ммоль) и смесь кипятили с

обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь промывали водой (15 мл) и фильтровали. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



8-Метил-3-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-2,4-дион (101a) (элюент - метанол/хлороформ (1:400)). Из метилиденгидантоина **5** (51 мг, 0.27 ммоль), AlCl₃ (36 мг, 0.27 ммоль) и изопрена (92 мг, 1.35 ммоль) получали соединение **101a** (48 мг, 70%) в виде белого кристаллического

вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.47–7.44 (м, 4H), 7.38–7.33 (м, 1H), 7.26 (уш. с, 1H), 5.43–5.37 (м, 1H), 2.75–2.69 (м, 1H), 2.18–2.06 (м, 4H), 1.88–1.82 (м, 1H), 1.68 (с, 3H).

Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 176.0, 156.1, 134.1, 131.8, 128.9, 128.0, 126.0, 116.8, 116.7, 59.8, 34.0, 29.7, 26.3, 23.2. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₅H₁₇N₂O₂, M+H): 257.1290, масса найденная: (M+H): 269.1283.



+



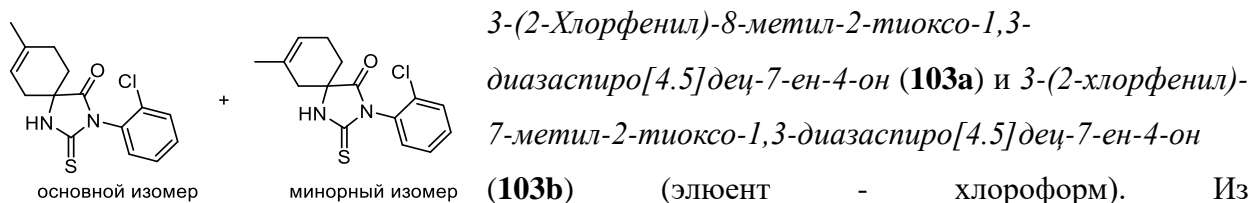
8-Метил-3-фенил-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-4-он (102a) и *7-метил-3-фенил-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-4-он (102b)* (элюент - хлороформ). Из метилидентииогидантоина **12** (55 мг,

0.27 ммоль), ZnI₂ (86 мг, 0.27 ммоль) и изопрена (92 мг, 1.35 ммоль) получали смесь соединений **102a** и **102b** в соотношении 87/13 (60 мг, 82%) в виде белого кристаллического вещества.

Основной изомер 102a: спектр **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 8.26 (уш. с, 1H), 7.53–7.43 (м, 3H), 7.34–7.32 (м, 2H), 5.45–5.43 (м, 1H), 2.75–2.70 (м м, 1H), 2.25–2.05 (м, 4H), 1.97–1.92 (м, 1H), 1.73 (с, 3H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 182.1, 175.9, 133.8, 132.3, 128.8, 128.7, 127.9, 116.2, 62.3, 32.8, 28.9, 25.8, 22.9.

Минорный изомер 102b: спектр **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 8.19 (уш. с, 1H), 7.53–7.43 (м, 3H), 7.34–7.32 (м, 2H), 5.55 (с, 1H), 2.75–2.70 (м, 1H), 2.25–2.05 (м, 4H), 1.97–1.92 (м, 1H), 1.73 (с, 3H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₅H₁₇N₂OS, M+H): 273.1056, масса найденная: (M+H): 273.1054.

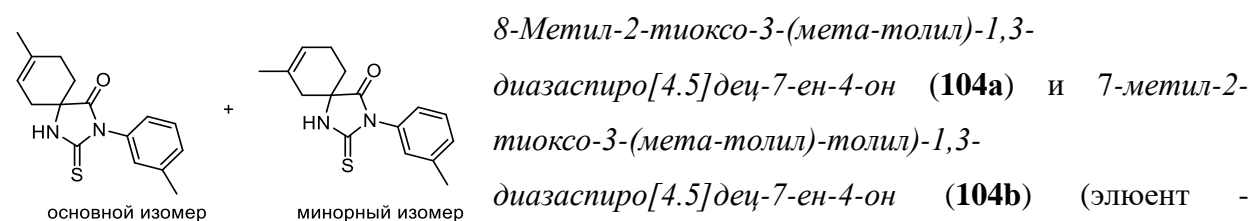


метилендентиогидантоина **14** (64 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и изопрена (92 мг, 1.35 ммоль) получали смесь соединений **103а** и **103b** в соотношении 94/6 (51 мг, 61%) в виде белого кристаллического вещества.

Основной изомер 103а: спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.92 (уш. с, 1H), 7.57-7.55 (м, 1H), 7.47-7.40 (м, 2H), 7.36-7.35 (м, 1H), 5.47-5.45 (м, 1H), 2.77-2.72 (м, 1H), 2.32-2.12 (м, 4H), 2.07-1.96 (м, 1H), 1.74 (с, 3H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): (два набора сигналов для C(Ar)-N-ротамеров) δ 181.9, 181.8, 175.5, 175.4, 134.3, 134.2, 133.5, 133.4, 131.4, 131.3, 131.0 (C + C'), 130.3 (C + C'), 127.7 (C + C'), 116.8, 116.8, 116.7, 116.7, 63.2, 63.1, 33.7, 32.8, 30.2, 30.1, 26.2, 26.1, 23.2, 23.2.

Минорный изомер 103b: спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.92 (уш. с, 1H), 7.57-7.55 (м, 1H), 7.47-7.40 (м, 2H), 7.36-7.35 (м, 1H), 5.56 (с, 1H), 2.77-2.72 (м, 1H), 2.32-2.12 (м, 4H), 2.07-1.96 (м, 1H), 1.74 (с, 3H).

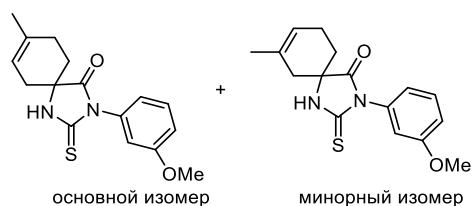
HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{15}H_{16}ClN_2OS$, M+H): 307.0666, масса найденная: (M+H): 307.0665.



Основной изомер 104а: спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.78 (уш. с, 1H), 7.39-7.37 (м, 1H), 7.27-7.25 (м, 1H), 7.12-7.11 (м, 2H), 5.46-5.44 (м, 1H), 2.74-2.70 (м, 1H), 2.41 (с, 3H), 2.24-2.10 (м, 4H), 1.96-1.91 (м, 1H), 1.75 (с, 3H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 182.7, 176.3, 139.2, 134.1, 132.6, 130.1, 128.9, 128.8, 125.3, 116.6, 62.6, 33.2, 29.3, 26.2, 23.2, 21.3.

Минорный изомер 104b: спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.72 (уш. с, 1H), 7.39-7.37 (м, 1H), 7.27-7.25 (м, 1H), 7.12-7.11 (м, 2H), 5.56 (с, 1H), 2.74-2.70 (м, 1H), 2.41 (с, 3H), 2.24-2.10 (м, 4H), 1.96-1.91 (м, 1H), 1.75 (с, 3H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{16}H_{19}N_2OS$, $M+H$): 287.1213, масса найденная: ($M+H$): 287.1212.

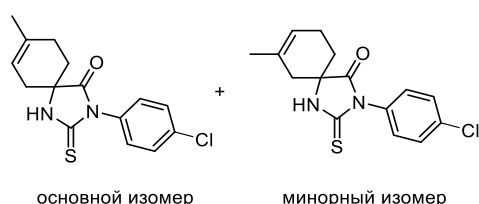


3-(3-Метоксифенил)-8-метил-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-4-он (105a) и *3-(3-метоксифенил)-7-метил-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-4-он (105b)* (элюент - хлороформ). Из метилидентиогидантоина **16** (63 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и изопрена (92 мг, 1.35 ммоль) получали смесь соединений **105a** и **105b** в соотношении 90/10 (62 мг, 76%) в виде белого кристаллического вещества.

Основной изомер 105a: спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.77 (уш. с, 1H), 7.43-7.37 (м, 1H), 7.00 (ддд, $J_1 = 0.8$ Гц, $J_2 = 2.5$ Гц, $J_3 = 8.4$ Гц, 1H), 6.91 (ддд, $J_1 = 0.8$ Гц, $J_2 = 2.5$ Гц, $J_3 = 8.4$ Гц, 1H), 6.87-6.85 (м, 1H), 5.46-5.45 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 2.75-2.70 (м, 1H), 2.24-2.02 (м, 4H), 1.97-1.95 (м, 1H), 1.75 (с, 3H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 182.4, 176.2, 160.0, 134.2, 133.7, 129.7, 120.5, 116.6, 115.1, 114.1, 62.8, 55.5, 33.2, 29.4, 26.3, 23.3.

Минорный изомер 105b: спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.73 (уш. с, 1H), 7.43-7.37 (м, 1H), 7.01-6.99 (м, 1H), 6.93-6.89 (м, 1H), 6.87-6.85 (м, 1H), 5.57-5.55 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 2.75-2.70 (м, 1H), 2.24-2.02 (м, 4H), 1.97-1.95 (м, 1H), 1.75 (с, 3H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{16}H_{19}N_2O_2S$, $M+H$): 303.1162, масса найденная: ($M+H$): 303.1165.

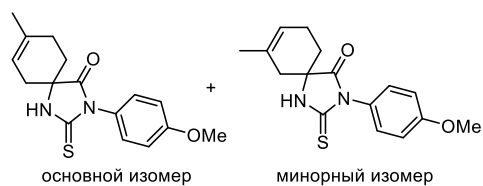


3-(4-Хлорфенил)-8-метил-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-4-он (106a) и *3-(4-хлорфенил)-7-метил-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-4-он (106b)* (элюент - хлороформ). Из метилидентиогидантоина **18** (64 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и изопрена (92 мг, 1.35 ммоль) получали смесь соединений **106a** и **106b** в соотношении 87/13 (57 мг, 68%) в виде белого кристаллического вещества.

Основной изомер 106a: спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.70 (уш. с, 1H), 7.48-7.45 (м, 2H), 7.31-7.30 (м, 1H), 7.29-7.28 (м, 1H), 5.46-5.45 (м, 1H), 2.74-2.70 (м, 1H), 2.24-2.06 (м, 4H), 1.97-1.92 (м, 1H), 1.76 (с, 3H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 182.1, 175.9, 135.1, 134.1, 131.2, 129.6, 129.3, 116.5, 62.7, 33.2, 29.3, 26.2, 23.2.

Минорный изомер 106b: спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.65 (уш. с, 1H), 7.48-7.45 (м, 2H), 7.31-7.30 (м, 1H), 7.29-7.28 (м, 1H), 5.57-5.56 (м, 1H), 2.74-2.70 (м, 1H), 2.24-2.06 (м, 4H), 1.97-1.92 (м, 1H), 1.76 (с, 3H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{15}H_{16}ClN_2OS$, $M+H$): 307.0666, масса найденная: ($M+H$): 307.0663.



3-(4-Метоксифенил)-8-метил-2-тиоксо-1,3-дiazастиро[4.5]дец-7-ен-4-он (107a) и *3-(4-метоксифенил)-7-метил-2-тиоксо-1,3-дiazастиро[4.5]дец-7-ен-4-он (107b)* (элюент - хлороформ). Из

метилидентиогидантоина **19** (63 мг, 0.27 ммоль), ZnI_2 (86 мг, 0.27 ммоль) и изопрена (92 мг, 1.35 ммоль) получали смесь соединений **107a** и **107b** в соотношении 90/10 (58 мг, 71%) в виде белого кристаллического вещества.

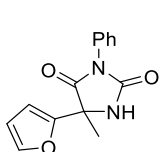
Основной изомер 107a: спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.66 (уш. с, 1H), 7.25-7.22 (м, 2H), 7.01-6.99 (м, 2H), 5.46-5.45 (м, 1H), 3.85 (с, 3H), 2.74-2.70 (м, 1H), 2.23-2.10 (м, 4H), 1.96-1.91 (м, 1H), 1.75 (с, 3H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 183.0, 176.4, 159.9, 134.1, 129.4, 125.3, 116.7, 114.4, 62.5, 55.6, 33.2, 29.3, 26.2, 23.2.

Минорный изомер 107b: спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.66 (уш. с, 1H), 7.25-7.22 (м, 2H), 7.01-6.99 (м, 2H), 5.57-5.56 (м, 2H), 1H), 3.85 (с, 3H), 2.74-2.70 (м, 1H), 2.23-2.10 (м, 4H), 1.96-1.91 (м, 1H), 1.75 (с, 3H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{16}H_{19}N_2O_2S$, $M+H$): 303.1162, масса найденная: ($M+H$): 303.1158.

Общая методика синтеза аддуктов 5-метилиденимидазолонов **5** и **12** с пятичленными гетероциклами (производными фурана и тиофена)

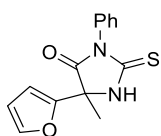
$AlCl_3$ (1.5 экв.) добавляли к раствору пятичленного гетероцикла (5 экв.) в дихлорметане при комнатной температуре. Смесь выдерживают в течение 30 секунд, после чего одной порцией добавляли раствор метилиденимидазолон (1 экв.) в дихлорметане и смесь перемешивали в течение дня. Затем реакционную смесь обрабатывали водой, отделяли органическую фазу и сушили над Na_2SO_4 , Раствор фильтровали, растворитель отгоняли при пониженном давлении, целевые продукты выделяли методом колоночной хроматографии.



5-(Фуран-2-ил)-5-метил-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (109a) (элюент - метанол/хлороформ (1:400)). Из фурана **108** (90 мг, 1.33 ммоль), $AlCl_3$ (53 мг, 0.41 ммоль) и метилиденгидантоина **5** (50 мг, 0.27 ммоль) в 20 мл

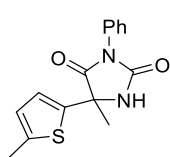
дихлорметана получали продукт **109a** (35 мг, 51%) в виде белого или светло-желтого порошка.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9.09 (уш. с, 1H), 7.71 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.50-7.46 (м, 2H), 7.42-7.36 (м, 3H), 6.59 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 6.49 (дд, $J_1 = 1.9$ Гц, $J_2 = 3.3$ Гц, 1H), 1.78 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 172.5, 154.5, 151.4, 143.7, 131.9, 128.9, 128.1, 126.8, 110.8, 108.4, 59.5, 21.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $\text{M}+\text{H}$): 257.0921, масса найденная ($\text{M}+\text{H}$): 257.0927.



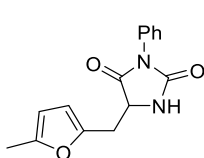
5-(Фуран-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (115a) (элюент - метанол/хлороформ (1:400)). Из фурана **108** (167 мг, 2.45 ммоль), AlCl_3 (101 мг, 0.74 ммоль) и метилидентиогидантоина **12** (100 мг, 0.49 ммоль) в 40 мл дихлорметана получали продукт **115a** (33 мг, 25%) в виде коричневого порошка.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.08 (уш. с, 1H), 7.54–7.45 (м, 4H), 7.37–7.34 (м, 2H), 6.46 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 6.40 (дд, $J_1 = 1.8$ Гц, $J_2 = 3.3$ Гц, 1H), 1.93 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 182.3, 172.2, 148.6, 143.4, 132.3, 129.0, 128.8, 127.9, 110.4, 108.1, 62.1, 21.4. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $\text{M}+\text{H}$): 272.0619, масса найденная ($\text{M}+\text{H}$): 271.0897.



5-Метил-5-(5-метилтиофен-2-ил)-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (116a) (элюент - метанол/хлороформ (1:400)). Из 2-метилтиофена **112** (240 мг, 2.45 ммоль), AlCl_3 (101 мг, 0.74 ммоль) и метилиденгидантоина **5** (92 мг, 0.49 ммоль) в 40 мл дихлорметана получали продукт **116a** (36 мг, 26%) в виде жёлтого порошка.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.49–7.43 (м, 2H), 7.40–7.34 (м, 3H), 6.96 (уш. с, 1H), 6.94 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H), 6.68-6.66 (м, 1H), 2.46 (с, 3H), 1.92 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 172.8, 155.1, 140.6, 139.4, 131.0, 128.7, 127.9, 125.8, 125.1, 124.5, 61.7, 25.2, 15.0. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $\text{M}+\text{H}$): 287.0849, масса найденная ($\text{M}+\text{H}$): 287.0857.



5-((5-Метилфуран-2-ил)метил)-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (117b) (элюент - метанол/хлороформ (1:800)). Из 2-метилфурана **113** (201 мг, 2.45 ммоль), AlCl_3 (101 мг, 0.74 ммоль) и метилиденгидантоина **5** (92 мг, 0.49 ммоль) в 40 мл дихлорметана получали продукт **117b** (57 мг, 43%) в виде жёлтого порошка.

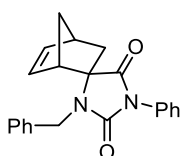
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.49–7.43 (м, 2H), 7.40–7.34 (м, 3H), 6.20 (уш. с, 1H), 6.05 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H), 5.90-5.88 (м, 1H), 4.38 (ддд, $J_1 = 0.9$ Гц, $J_2 = 3.7$ Гц, $J_3 = 8.1$ Гц, 1H), 3.32 (дд, $J_1 = 3.7$ Гц, $J_2 = 15.2$ Гц, 1H), 3.06 (дд, $J_1 = 8.1$ Гц, $J_2 = 15.2$ Гц, 1H), 2.23 (с, 3H).

Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 171.4, 151.9, 147.2, 138.0, 128.8, 128.7, 127.9, 125.7, 108.6, 106.0, 56.1, 30.4, 13.2. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$, $\text{M}+\text{H}$): 271.1077, масса найденная ($\text{M}+\text{H}$): 271.1077.

4.5. Алкилирование и ацилирование продуктов реакции Дильса-Альдера

Общая процедура алкилирования имидазолонов **64a**, **71a**, **80a**, **80b**, **91**.

К раствору имидазолонна (0.27 ммоль) и K_2CO_3 (1.5-3 экв.) в ацетонитриле (30 мл) алкилирования добавляли агент (MeI или PhCH_2Cl , 1-3 экв.) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов (для производных гидантоина) или перемешивали в течение дня (для производных тиогидантоина). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток растворяли в хлороформе (20 мл) и затем отфильтровывали. После удаления растворителя в вакууме водоструйного насоса остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



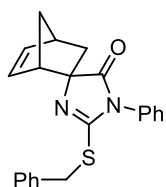
(*1S^**,*2S^**,*4S^**)-3'-бензил-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2.4'-

имидазолидин]-5-ен-2',5'-дион (**69a**) (элюент - хлороформ). Из

метиленимидазолонна **64a** (69 мг, 0.27 ммоль), K_2CO_3 (112 мг, 0.81 ммоль) и PhCH_2Cl (103 мг, 0.81 ммоль), соединение **69a** (56 мг, 60%)

получали в виде светло-желтого масла.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.55-7.17 (м, 10H), 6.51-6.47 (м, 1H), 5.86-5.79 (м, 1H), 4.67 (д, $J = 16.3$ Гц, 1H), 4.43 (д, $J = 16.3$ Гц, 1H), 3.11 (с, 1H), 3.00 (с, 1H), 2.61 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 2.30 (дд, $J_1 = 3.7$ Гц, $J_2 = 12.8$ Гц, 1H), 1.62-1.42 (м, 2H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 175.8, 155.5, 140.3, 137.2, 133.6, 131.7, 128.5, 128.3, 127.5, 126.7, 126.2, 125.7, 69.1, 53.7, 47.8, 44.7, 41.6, 35.0. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$, $\text{M}+\text{H}$): 345.1598, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 345.1600.



(*1S^**,*2S^**,*4S^**)-2'-(бензилтио)-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2.4'-

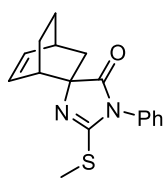
имидазол]-5-ен-5'(1'H)-один (**118**) (элюент - хлороформ). Из тиогидантоина

71a (73 мг, 0.27 ммоль), K_2CO_3 (57 мг, 0.41 ммоль) и PhCH_2Cl (34 мг, 0.27 ммоль) соединение **118** (95 мг, 98%) получали в виде светло-желтого

аморфного твердого вещества.

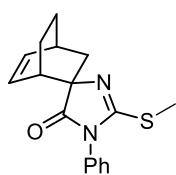
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.49-7.21 (м, 10H), 6.54 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 6.27 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 4.36 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 4.24 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 3.11 (с, 1H), 2.97 (с, 1H), 2.37 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 2.23 (дд, $J_1 = 3.5$ Гц, $J_2 = 11.5$ Гц, 1H), 1.57-1.45 (м, 2H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 184.0, 158.3, 138.4, 136.1, 135.0, 132.3,

129.0, 128.9, 128.4, 128.1, 127.2, 126.9, 77.3, 53.3, 46.1, 42.4, 39.1, 34.2, **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₂₂H₂₁N₂OS, M+H): 361.1369, масса найденная: (M+H): 361.1371.



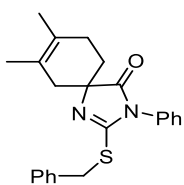
(1S*,2S*,4S*)-2'-(метилтио)-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.2]октан-2,4'-имидазол]-5-ен-5'(1'H)-один (**119**) (элюент - хлороформ). Из тиогидантоина **80a** (77 мг, 0.27 ммоль), K₂CO₃ (112 мг, 0.81 ммоль) и MeI (58 мг, 0.41 ммоль) получали соединение **119** (72 мг, 90%) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.49-7.40 (м, 3H), 7.30-7.26 (м, 2H), 6.51-6.48 (м, 1H), 6.45-6.39 (м, 1H), 2.81-2.78 (м, 1H), 2.48-2.45 (м, 1H), 2.46 (с, 3H), 2.40-2.33 (м, 1H), 1.96 (дд, J₁ = 2.3 Гц, J₂ = 13.0 Гц, 1H), 1.76-1.69 (м, 1H), 1.62 (дт, J₁ = 3.2 Гц, J₂ = 13.0 Гц, 1H), 1.35-1.27 (м, 1H), 1.11-1.02 (м, 1H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 182.8, 158.7, 133.3, 133.2, 132.3, 128.9, 128.4, 127.0, 74.3, 38.3, 37.5, 29.7, 23.2, 18.2, 12.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₇H₁₉N₂OS, M+H): 299.1213, масса найденная: (M+H): 299.1215.



(1S*,2R*,4S*)-2'-(метилтио)-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.2]октан-2,4'-имидазол]-5-ен-5'(1'H)-один (**120**) (элюент - хлороформ). Из тиогидантоина **80b** (77 мг, 0.27 ммоль), K₂CO₃ (112 мг, 0.81 ммоль) и MeI (58 мг, 0.41 ммоль) получали соединение **120** (74 мг, 92%) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.47-7.36 (м, 3H), 7.28-7.24 (м, 2H), 6.51-6.46 (м, 1H), 6.38-6.33 (м, 1H), 2.81-2.79 (м, 1H), 2.53 (с, 3H), 2.45-2.41 (м, 1H), 2.37-2.32 (м, 1H), 1.85-1.77 (м, 2H), 1.40-1.34 (м, 1H), 1.29-1.26 (м, 1H), 1.19-1.11 (м, 1H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 183.1, 158.7, 134.8, 132.3, 131.3, 128.8, 128.3, 126.8, 72.9, 38.6, 38.2, 29.7, 22.8, 21.7, 12.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₇H₁₉N₂OS, M+H): 299.1213, масса найденная: (M+H): 299.1211.



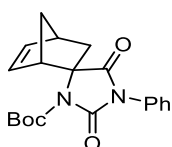
2-(Бензилтио)-7,8-диметил-3-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дека-1,7-диен-4-он (**121**) (элюент - хлороформ). Из тиогидантоина **91** (77 мг, 0.27 ммоль), K₂CO₃ (57 мг, 0.41 ммоль) и PhCH₂Cl (34 мг, 0.27 ммоль) получали соединение **121** (95 мг, 96%) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.49-7.18 (м, 10H), 4.41-4.32 (м, 2H), 5.45-5.43 (м, 1H), 2.57 (д, J = 17.5 Гц, 1H), 2.53-2.42 (м, 1H), 2.11 (д, J = 17.5 Гц, 1H), 2.03-1.90 (м, 2H), 1.78 (с, 3H), 1.73 (с, 3H), 1.73-1.66 (м, 1H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 183.2, 158.4, 136.2, 132.1, 129.0, 128.9, 128.5, 128.1, 127.1, 126.9, 124.9, 121.2, 70.9, 38.5, 34.4,

30.2, 28.0, 18.7, 18.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{23}H_{25}N_2OS$, $M+H$): 377.1682, масса найденная: ($M+H$) : 377.1664.

Общая методика ацилирования гидантоинов **64a**, **79a**.

К раствору гидантоина (0.27 ммоль) и Woc_2O (70 мг, 0.32 ммоль) в хлороформе (30 мл) добавляли триэтиламин (32 мг, 0.32 ммоль) и DMAP (33 мг, 0.27 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. После удаления растворителя в вакууме водоструйного насоса остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



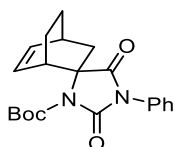
Трет-бутил-(1S,2S*,4S*)-2',5'-диоксо-1'-*

фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-3'-карбоксилат

(68a) (элюент - хлороформ). Из гидантоина **64a** (69 мг, 0.27 ммоль), Woc_2O

(70 мг, 0.32 ммоль), триэтиламина (32 мг, 0.32 ммоль) и DMAP (33 мг, 0.27 ммоль) было получено соединение **68a** (86 мг, 86%) в виде белого кристаллического вещества.

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.52-7.43 (м, 2H), 7.43-7.34 (м, 3H), 6.50 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 6.10 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 3.21-3.17 (м, 1H), 3.13 (с, 1H), 2.72 (дд, $J_1 = 3.6$ Гц, $J_2 = 11.9$ Гц, 1H), 2.39-2.30 (м, 2H), 1.53 (с, 9H), 1.53-1.40 (м, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, $CDCl_3$): δ 174.4, 152.1, 149.6, 144.2, 131.3, 130.8, 129.1, 128.5, 126.5, 84.4, 71.3, 55.6, 47.3, 43.3, 35.71. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{20}H_{23}N_2O_4$, $M+H$): 355.1652, масса найденная: ($M+H$): 355.1648.



Трет-бутил-(1S,2S*,4S*)-2',5'-диоксо-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.2]октан-*

2,4'-имидазолидин]-5-ен-3'-карбоксилат **(70)** (элюент - хлороформ). Из

гидантоина **79a** (72 мг, 0.27 ммоль), Woc_2O (70 мг, 0.32 ммоль),

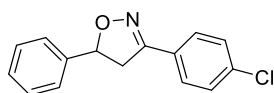
триэтиламина (32 мг, 0.32 ммоль) и DMAP (33 мг, 0.27 ммоль) было получено соединение **70** (82 мг, 83%) в виде белого кристаллического вещества.

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.49-7.43 (м, 2H), 7.41-7.35 (м, 3H), 6.50-6.43 (м, 1H), 6.29-6.23 (м, 1H), 2.90-2.85 (м, 1H), 2.84-2.79 (м, 1H), 2.70 (дт, $J_1 = 3.3$ Гц, $J_2 = 13.6$ Гц, 1H), 2.24-2.16 (м, 1H), 2.14 (дд, $J_1 = 2.0$ Гц, $J_2 = 13.7$ Гц, 1H), 1.77-1.69 (м, 1H), 1.54 (с, 9H), 1.31-1.27 (м, 1H), 1.13-1.05 (м, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, $CDCl_3$): δ 173.1, 151.8, 149.6, 137.7, 131.3, 129.3, 129.0, 128.4, 126.5, 84.3, 68.9, 40.5, 34.8, 30.5 (C27), 23.3, 20.7. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{21}H_{25}N_2O_4$, $M+H$): 391.1628, масса найденная: ($M+H$): 391.1635.

4.6. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов и нитрилиминов

Общая процедура реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к стиролу методом диффузионного смешения.

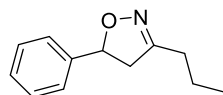
Смесь стирола **137** (0.26 ммоль, 0.027 г) и N-гидроксимоил- или гидразонилгалогенида (0.26 ммоль) в 3 мл хлороформа помещали в виалу объемом 15 мл (диаметром 1.3 см) и закрывали стеклянной пробкой с отверстиями. Затем виалу поместили в закрытую виалу на 50 мл (диаметром 3.5 см), содержащую триэтиламин (35.9 ммоль, 5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней (контроль ТСХ или ЯМР). По окончании реакции смесь из внутренней виалы разбавляли 10 мл хлороформа, переносили в делительную воронку и промывали 2%-ным водным раствором HCl (2 x 10 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



3-(4-Хлорфенил)-5-фенил-4,5-дигидроизоксазол (140a) (элюент -

хлороформ). Из 27 мг (0.263 ммоль) стирола **137** и 50 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилхлорида **126** было получено соединение **140a** (64 мг, 94%) в виде белого кристаллического вещества.

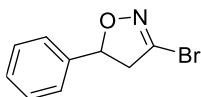
Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.64–7.62 (м, 2H), 7.41–7.32 (м, 7H), 4.63 (дд, J₁ = 8.3 Гц, J₂ = 11.1 Гц, 1H), 4.63 (дд, J₁ = 11.1 Гц, J₂ = 16.6 Гц, 1H), 4.63 (дд, J₁ = 8.3 Гц, J₂ = 16.6 Гц, 1H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 155.3, 140.8, 136.2, 129., 128.9, 128.5, 128.1, 128.1, 126.0, 83.0, 43.1. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₅H₁₃ClNO, M+H): 258.0680, масса найденная: (M+H): 258.0670.



5-Фенил-3-пропил-4,5-дигидроизоксазол (140b) (элюент - хлороформ). Из

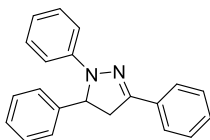
27 мг (0.263 ммоль) стирола **137** и 32 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилхлорида **127** было получено соединение **140b** (45 мг, 91%) в виде бесцветного масла.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.39-7.26 (м, 5H), 5.55 (дд, J₁ = 8.1 Гц, J₂ = 10.8 Гц, 1H), 3.36 (дд, J₁ = 10.8 Гц, J₂ = 17.0 Гц, 1H), 2.90 (дд, J₁ = 8.1 Гц, J₂ = 17.0 Гц, 1H), 2.37 (т, J = 7.5 Гц, 2H), 1.66-1.57 (м, 2H), 0.97 (т, J = 7.4 Гц, 3H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 158.4, 141.4, 128.7, 128.0, 125.7, 81.2, 45.3, 29.6, 19.8, 13.8. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₂H₁₆NO, M+H): 190.1226, масса найденная: (M+H): 190.1220.



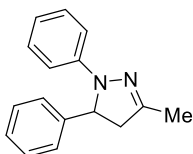
3-Бром-5-фенил-4,5-дигидроизоксазол (140c) (элюент - хлороформ). Из 27 мг (0.263 ммоль) стирола **137** и 53 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилброма **130** получено соединение **140c** (53 мг, 89%) в виде бесцветного масла.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.41–7.36 (м, 5H), 5.68 (дд, $J_1 = 9.0$ Гц, $J_2 = 10.9$ Гц, 1H), 3.63 (дд, $J_1 = 10.9$ Гц, $J_2 = 17.2$ Гц, 1H), 3.23 (дд, $J_1 = 9.0$ Гц, $J_2 = 17.3$ Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 138.8, 136.3, 128.5, 128.4, 125.6, 82.8, 48.8. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_9\text{H}_9\text{BrNO}$, M+H): 225.9862, масса найденная: (M+H): 225.9864.



1,3,5-Трифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (140d) (элюент - хлороформ). Из 27 мг (0.263 ммоль) стирола **137** и 61 мг (0.263 ммоль) имидоилхлорида **135** было получено соединение **140d** (68 мг, 87%) в виде бледно-желтого кристаллического вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.78–7.75 (м, 2H), 7.44–7.28 (м, 8H), 7.24–7.20 (м, 2H), 7.14–7.11 (м, 2H), 6.85–6.81 (м, 1H), 5.30 (дд, $J_1 = 7.2$ Гц, $J_2 = 12.5$ Гц, 1H), 3.86 (дд, $J_1 = 12.5$ Гц, $J_2 = 17.1$ Гц, 1H), 3.17 (дд, $J_1 = 7.3$ Гц, $J_2 = 17.1$ Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 146.7, 144.9, 142.6, 132.8, 129.2, 129.0, 128.6, 128.6, 127.6, 125.9, 125.8, 119.1, 113.4, 64.5, 43.6. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2$, M+H): 299.1542, масса найденная: (M+H): 299.1531.



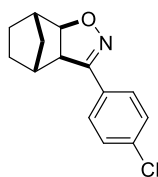
3-Метил-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (140e) (элюент - хлороформ). Из 27 мг (0.263 ммоль) стирола **137** и 32 мг (0.263 ммоль) имидоилхлорида **136** было получено соединение **140e** (58 мг, 94%) в виде желтого кристаллического вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.37–7.24 (м, 5H), 7.17–7.13 (м, 2H), 6.95–6.92 (м, 2H), 6.77–6.73 (м, 1H), 5.03 (м дд, $J_1 = 8.1$ Гц, $J_2 = 12.0$ Гц, 1H), 3.43 (ддд, $J_1 = 1.2$ Гц, $J_2 = 12.0$ Гц, $J_3 = 17.5$ Гц, 1H), 2.74 (ддд, $J_1 = 1.1$ Гц, $J_2 = 8.1$ Гц, $J_3 = 17.5$ Гц, 1H), 2.08 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 148.1, 145.7, 142.6, 128.6, 128.4, 127.0, 125.5, 118.2, 112.7, 64.4, 47.4, 15.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2$, M+H): 237.1386, масса найденная: (M+H): 237.1387.

Общая процедура реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к норборнену методом диффузионного смешения.

Смесь норборнена **138** (0.79 ммоль, 0.074 г) и N-гидроксимоил- или гидразонилгалогенида (0.26 ммоль) в 3 мл хлороформа помещали в 15 мл виалу (диаметром 1.3 см), закрытом стеклянной пробкой с отверстиями. Затем виалу помещали в

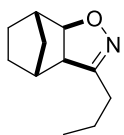
закрытую виалу на 50 мл (диаметром 3.5 см), содержащую триэтиламин (35.85 ммоль, 5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней (контроль ТСХ или ЯМР). По окончании реакции смесь из внутренней виалы разбавляли 10 мл хлороформа, переносили в делительную воронку и промывали 2%-ным водным раствором HCl (2 x 10 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя хлороформ в качестве элюента.



(3aR*,4R*,7S*,7aR*)-3-(4-хлорфенил)-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-4,7-метанобензо[d]изоксазол (**141a**) (элюент - хлороформ). Из 74 мг (0.789 ммоль) норборнена **138** и 50 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилхлорида **126** было получено соединение **141a** (64 мг, 99%) в виде белого

кристаллического вещества.

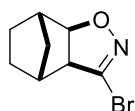
Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.65-7.61 (м, 2H), 7.37-7.33 (м, 2H), 4.63 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 3.45 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 2.62 (с, 1H), 2.48 (с, 1H), 1.62-1.48 (м, 3H), 1.37-1.34 (м, 1H), 1.21-1.14 (м, 2H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 155.6, 135.2, 128.5, 127.6, 127.5, 87.8, 56.4, 42.6, 38.8, 31.9, 27.0, 22.2. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₄H₁₅ClNO, M+H): 248.0837, масса найденная: (M+H): 248.0837.



(3aR*,4R*,7S*,7aR*)-3-пропил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-4,7-метанобензо[d]изоксазол (**141b**) (элюент - хлороформ). Из 74 мг (0.789 ммоль) норборнена **138** и 32 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилхлорида **127** было

получено соединение **141b** (42 мг, 90%) в виде бледно-желтого масла.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4.39 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 2.98 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 2.50 (д, J = 3.7 Гц, 1H), 2.33-2.25 (м, 2H), 2.19-2.12 (м, 1H), 1.68-1.50 (м, 4H), 1.45-1.39 (м, 1H), 1.26-1.04 (м, 3H), 0.95 (т, J = 7.4 Гц, 3H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 158.3, 85.5, 58.9, 42.4, 37.8, 31.7, 28.2, 26.8, 22.3, 19.2, 13.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₁H₁₈NO, M+H): 180.1383, масса найденная: (M+H): 180.1380.

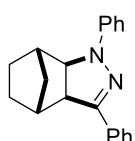


(3aS*,4R*,7S*,7aR*)-3-бром-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-4,7-метанобензо[d]изоксазол (**141c**) (элюент - хлороформ). Из 74 мг (0.789 ммоль) норборнена **138** и 53 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилбромиды **130** получено

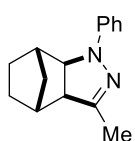
соединение **141c** (50 мг, 88%) в виде бесцветного масла.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4.58 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 3.18 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 2.61 (с, 1H), 2.52 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 1.61-1.51 (м, 3H), 1.28-1.22 (м, 1H), 1.13-1.08 (м, 2H).

Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 139.2, 87.5, 61.7, 42.6, 38.2, 31.8, 26.3, 22.2. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrNO}$, $\text{M}+\text{H}$): 216.0019, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 216.0017.

 *(3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3-дифенил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноиндазол (141d)* (элюент - хлороформ). Из 74 мг (0.789 ммоль) норборнена **138** и 61 мг (0.263 ммоль) имидоилхлорида **135** было получено соединение **141d** (73 мг, 96%) в виде изумрудного кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.79-7.77 (м, 2H), 7.41-7.37 (м, 2H), 7.33-7.26 (м, 3H), 7.18-7.17 (м, 2H), 6.83 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.13 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 3.57 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 2.81-2.80 (м, 1H), 2.66-2.65 (м, м, 1H), 1.70-1.59 (м, 2H), 1.51-1.48 (м, 2H), 1.42-1.39 (м, 1H), 1.20-1.18 (дт, $J_1 = 1.5$ Гц, $J_2 = 10.5$ Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 149.2, 144.5, 132.6, 129.1, 128.5, 128.1, 125.8, 118.4, 112.3, 68.3, 55.1, 41.4, 40.1, 33.1, 28.0, 24.4. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2$, $\text{M}+\text{H}$): 289.1699, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 289.1697.

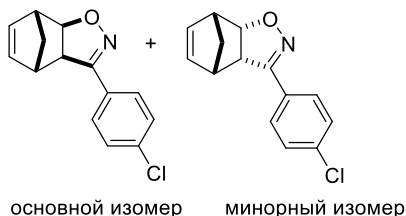
 *(3aS*,4R*,7S*,7aR*)-3-метил-1-фенил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноиндазол (141e)* (элюент - хлороформ). Из 74 мг (0.789 ммоль) норборнена **138** и 44 мг (0.263 ммоль) имидоилхлорида **136** было получено соединение **141e** (52 мг, 87%) в виде желтого кристаллического вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.26-7.22 (м, 2H), 7.01-6.99 (м, 2H), 6.78-6.73 (м, 1H), 3.87 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 3.01 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 2.68-2.67 (м, 1H), 2.46-2.45 (м, 1H), 1.99 (с, 3H), 1.67-1.54 (м, 2H), 1.43-1.41 (м, 1H), 1.35-1.27 (м, 2H), 1.20-1.18 (м, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 150.2, 145.1, 128.7, 117.1, 111.3, 67.2, 58.6, 41.0, 38.5, 32.5, 27.6, 23.8, 14.2. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2$, $\text{M}+\text{H}$): 227.1543, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 227.1543.

Общая процедура реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к норборнадиену методом диффузионного смешения.

Смесь норборнадиена **139** (1.053 ммоль, 0.097 г) и N-гидроксимоил- или гидразонилгалогенида (0.26 ммоль) в 3 мл хлороформа помещали в виалу объемом 15 мл (диаметром 1.3 см) и закрыли стеклянной пробкой с отверстиями. Затем виалу помещали в закрытую виалу объемом 50 мл (диаметром 3.5 см), содержащую триэтиламин (35.9 ммоль, 5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней (контроль ТСХ или ЯМР). По окончании реакции смесь из внутренней виалы

разбавляли 10 мл хлороформа, переносили в делительную воронку и промывали 2%-ным водным раствором HCl (2 x 10 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя хлороформ в качестве элюента.



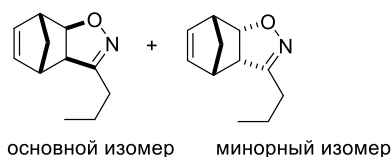
Смесь (*3aR*,4S*,7R*,7aR**)-3-(4-хлорфенил)-3*a*,4,7,7*a*-тетрагидро-4,7-метанобензо[*d*]изоксазола (**142a**) и (*3aS*,4S*,7R*,7aS**)-3-(4-хлорфенил)-3*a*,4,7,7*a*-тетрагидро-4,7-метанобензо[*d*]изоксазола (**143a**) (элюент - хлороформ). Из 97 мг (1.053 ммоль) норборнадиена **139** и

50 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилхлорида **126** была получена смесь соединений **142a** и **143a** в соотношении 86/14 (62 мг, 96%) в виде белого кристаллического вещества.

Основной изомер **142a**: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.68–7.63 (м, 2H), 7.40–7.36 (м, 2H), 6.34 (дд, J₁ = 3.0 Гц, J₂ = 5.8 Гц, 1H), 6.10 (дд, J₁ = 3.2 Гц, J₂ = 5.8 Гц, 1H), 5.00 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 3.76 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 3.28 (с, 1H), 3.12 (с, 1H), 1.72-1.70 (м, 1H), 1.65-1.62 (м, 1H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 154.9, 139.9, 135.5, 129.0, 127.9, 89.7, 57.4, 49.9, 45.0, 43.2.

Минорный изомер **143a**: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.68-7.63 (м, 2H), 7.40-7.36 (м, 2H), 6.17 (дд, J₁ = 3.0 Гц, J₂ = 5.7 Гц, 1H), 5.91 (дд, J₁ = 3.1 Гц, J₂ = 5.8 Гц, 1H), 5.41 (дд, J₁ = 4.1 Гц, J₂ = 9.5 Гц, 1H), 4.12 (дд, J₁ = 4.1 Гц, J₂ = 9.5 Гц, 1H), 3.39 (с, 1H), 3.35 (с, 1H), 1.65-1.62 (м, 2H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 155.7, 134.8, 134.2, 129.2, 127.7, 87.8, 57.0, 48.8, 47.8, 46.7.

HRMS (ESI+) *m/z* масса рассчитанная (C₁₄H₁₃ClNO, M+H): 246.0680, масса найденная: (M+H): 246.0675.



Смесь (*3aR*,4S*,7R*,7aR**)-3-пропил-3*a*,4,7,7*a*-тетрагидро-4,7-метанобензо[*d*]изоксазола (**142b**) и (*3aS*,4S*,7R*,7aS**)-3-пропил-3*a*,4,7,7*a*-тетрагидро-4,7-метанобензо[*d*]изоксазола (**143b**) (элюент - хлороформ).

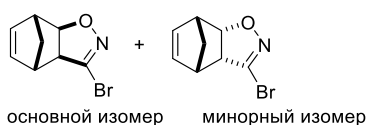
Из 97 мг (1.053 ммоль) норборнадиена **139** и 32 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилхлорида **127** была получена смесь соединений **142b** и **143b** в соотношении 91/9 (39 мг, 84%) в виде бледно-желтого масла.

Основной изомер **142b**: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.24 (дд, J₁ = 3.0 Гц, J₂ = 5.7 Гц, 1H), 6.03 (дд, J₁ = 3.2 Гц, J₂ = 5.7 Гц), 1H), 4.75 (дд, J₁ = 1.0 Гц, J₂ = 8.1 Гц, 1H), 3.29 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 3.18 (с, 1H), 2.97 (с, 1H), 2.33 -2.25 (м, 1H), 2.20-2.13 (м, 1H), 1.68-1.55 (м,

4H), 0.99-0.94 (м, 3H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 157.5, 139.4, 135.1, 87.1, 59.3, 49.3, 43.6, 42.6, 28.3, 19.2, 13.5.

Минорный изомер **143b**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.17 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 1H), 6.06-6.04 (м, 1H), 5.20 (дд, $J_1 = 4.2$ Гц, $J_2 = 9.5$ Гц, 1H), 3.70 (дд, $J_1 = 4.2$ Гц, $J_2 = 9.5$ Гц, 1H), 3.30-3.28 (м, 1H), 3.12 (с, 1H), 2.33-2.25 (м, 1H), 2.20-2.13 (м, 1H), 1.68-1.55 (м, 4H), 0.99-0.94 (м, 3H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}$, $\text{M}+\text{H}$): 178.1226, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 178.1228.



Смесь ($3aS^*,4S^*,7R^*,7aR^*$)-3-бром-3а,4,7,7а-тетрагидро-4,7-метанобензо[*d*]изоксазола (**142c**) и ($3aR^*,4S^*,7R^*,7aS^*$)-3-бром-3а,4,7,7а-тетрагидро-4,7-

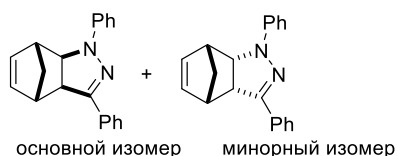
метанобензо[*d*]изоксазола (**143c**) (элюент - хлороформ). Из 97 мг (1.053 ммоль)

норборнадиена **139** и 53 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилбромиды **130** была получена смесь соединений **142c** и **143c** в соотношении 85/15 (43 мг, 77%) в виде бесцветного масла.

Основной изомер **142c**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.26 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 6.06 (дд, $J_1 = 3.2$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 4.88 (дд, $J_1 = 0.9$ Гц, $J_2 = 8.1$ Гц, 1H), 3.43 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.26 (с, 1H), 3.14 (с, 1H), 1.71 -1.65 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 139.5, 138.5, 135.5, 89.4, 62.1, 49.9, 44.4, 42.9.

Минорный изомер **143c**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.21-6.17 (м, 2H), 5.33 (дд, $J_1 = 4.2$ Гц, $J_2 = 9.5$ Гц, 1H), 3.85 (дд, $J_1 = 4.2$ Гц, $J_2 = 9.5$ Гц, 1H), 3.38 (с, 1H), 3.26 (с, 1H), 1.71-1.65 (м, 1H), 1.59 (дд, $J_1 = 1.4$ Гц, $J_2 = 9.2$ Гц, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 138.7, 134.8, 134.5, 87.9, 61.7, 48.1, 45.7, 45.9.

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_8\text{H}_9\text{BrNO}$, $\text{M}+\text{H}$): 213.9862, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 213.9850.



Смесь ($3aS^*,4S^*,7R^*,7aR^*$)-1,3-дифенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноиндазола (**142d**) и ($3aR^*,4S^*,7R^*,7aS^*$)-1,3-дифенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноиндазола (**143d**) (элюент - хлороформ). Из 97 мг (1.053 ммоль)

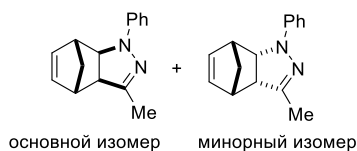
норборнадиена **139** и 61 мг (0.263 ммоль) имидоилхлорида **135** была получена смесь соединений **142d** и **143d** в соотношении 92/8 (65 мг, 86%) в виде изумрудно-кристаллического твердого вещества.

Основной изомер **142d**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.84–7.79 (м, 2H), 7.44–7.41 (м, 2H), 7.37–7.34 (м, 3H), 7.27–7.22 (м, 2H), 6.90-6.85 (м, 1H), 6.44 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.7$

Гц, 1H), 6.24 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 1H), 4.46 (дд, $J = 9.3$ Гц, 1H), 3.86 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 3.52 (с, 1H), 3.33 (с, 1H), 1.67 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 1.56-1.53 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 147.1, 144.1, 140.0, 135.8, 132.5, 129.2, 128.5, 128.2, 125.7, 118.6, 112.3, 69.0, 55.4, 48.1, 46.3, 43.4.

Минорный изомер **143d**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.84-7.79 (м, 2H), 7.44-7.41 (м, 2H), 7.37-7.34 (м, 3H), 7.27-7.22 (м, 2H), 6.90-6.85 (м, 1H), 6.01-5.94 (м, 2H), 4.86 (дд, $J_1 = 3.5$ Гц, $J_2 = 10.3$ Гц, 1H), 4.21 (дд, $J_1 = 3.8$ Гц, $J_2 = 10.4$ Гц, 1H), 3.66 (с, 1H), 3.50 (с, 1H), 1.68-1.66 (м, 1H), 1.56-1.53 (м, 1H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2$, M+H): 287.1543, масса найденная: (M+H): 287.1540.



Смесь ($3aS^*,4S^*,7R^*,7aR^*$)-3-метил-1-фенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноиндазола (**142e**) и ($3aR^*,4S^*,7R^*,7aS^*$)-3-метил-1-фенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноиндазола (**143e**) (элюент - хлороформ). Из 97 мг (1.053 ммоль)

норборнадиена **139** и 44 мг (0.263 ммоль) имидоилхлорида **136** была получена смесь соединений **142e** и **143e** в соотношении 92/8 (41 мг, 70%) в виде желтого кристаллического вещества.

Основной изомер **142e**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.29–7.25 (м, 2H), 7.05–7.03 (м, 2H), 6.78 (м, 1H), 6.31 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 1H), 6.16 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.8$ Гц, 1H), 4.20 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.38 (с, 1H), 3.28 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.11 (с, 1H), 2.01 (с, 3H), 1.59-1.53 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 148.4, 144.6, 139.3, 135.3, 128.7, 117.3, 111.2, 67.9, 58.7, 47.5, 44.6, 42.8, 14.2.

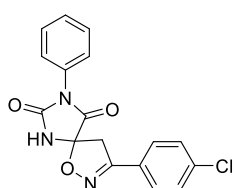
Минорный изомер **143e**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.29–7.25 (м, 2H), 7.05–7.03 (м, 2H), 6.78 (м, 1H), 6.08 (дд, $J_1 = 2.9$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 1H), 5.99 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 1H), 4.60 (дд, $J_1 = 3.8$ Гц, $J_2 = 10.2$ Гц, 1H), 3.70 (дд, $J_1 = 3.8$ Гц, $J_2 = 10.2$ Гц, 1H), 3.56 (с, 1H), 3.23 (с, 1H), 1.96 (с, 3H), 1.59-1.53 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 134.5, 133.8, 128.7, 117.1, 111.0, 66.2, 57.9, 48.1, 47.0, 45.0, 14.7.

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2$, M+H): 225.1386, масса найденная: (M+H): 225.1386.

Общая процедура реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к метилиденгидантону **5** методом диффузионного смешения.

Смесь метилиденгидантиона **5** (0.26 ммоль, 0.049 г) и N-гидроксимоил- или гидразонилгалогенида (0.26 ммоль) в 3 мл хлороформа помещали вials объемом 15 мл

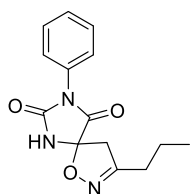
(диаметром 1.3 см) и закрывали стеклянной пробкой с отверстиями. Затем виалу помещали в закрытую виалу объемом 50 мл (диаметром 3.5 см), содержащую триэтиламин (35.9 ммоль, 5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней (контроль ТСХ или ЯМР). По окончании реакции смесь из внутренней виалы разбавляли 10 мл хлороформа, переносили в делительную воронку и промывали 2%-ным водным раствором HCl (2 x 10 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



3-(4-Хлорфенил)-8-фенил-1-окса-2,6,8-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (144a) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из 49 мг (0.263 ммоль) метилиденгидантиона **5** и 50 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилхлорида **126** было получено соединение **144a** (86 мг,

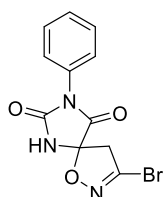
96%) в виде белого кристаллического вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9.80 (уш. с, 1H), 7.78–7.76 (м, 1H), 7.72–7.70 (м, 1H), 7.61–7.57 (м, 1H), 7.53–7.47 (м, 3H), 7.44–7.40 (м, 3H), 4.01 (д, J = 18.5 Гц, 1H), 3.72 (д, J = 18.5 Гц, 1H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 169.2, 155.9, 153.8, 133.8, 131.4, 131.0, 130.7, 130.2, 129.0, 128.3, 126.7, 126.5, 125.6, 93.2, 40.9. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₇H₁₃ClN₃O₃, M+H): 342.0640, масса найденная: (M+H): 342.0640.



8-Фенил-3-пропил-1-окса-2,6,8-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (144b) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из 49 мг (0.263 ммоль) метилиденгидантиона **5** и 32 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилхлорида **127** было получено соединение **144b** (63 мг, 88%) в виде белого кристаллического вещества.

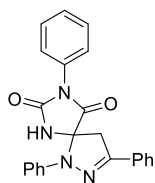
Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9.63 (уш. с, 1H), 7.50–7.47 (м, 2H), 7.43–7.36 (м, 3H), 3.51 (д, J = 18.6 Гц, 1H), 3.17 (д, J = 18.6 Гц, 1H), 2.34 (т, J = 7.4 Гц, 2H), 1.61–1.51 (м, 2H), 0.93 (т, J = 7.4 Гц, 3H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 170.2, 159.5, 154.3, 131.9, 129.3, 128.6, 127.1, 92.1, 43.9, 29.1, 19.5, 14.0. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₄H₁₆N₃O₃, M+H): 274.1186, масса найденная: (M+H): 274.1175.



3-Бром-8-фенил-1-окса-2,6,8-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (144c) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из 49 мг (0.263 ммоль) метилиденгидантиона **5** и 53 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилбромиды **130** было получено соединение **144c** (68 мг, 84%) в виде бледно-желтого

кристаллического вещества.

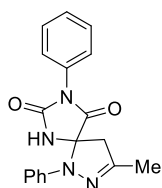
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.76 (уш. с, 1H), 7.51–7.48 (м, 2H), 7.43–7.37 (м, 3H), 3.86 (д, $J = 19.0$ Гц, 1H), 3.49 (д, $J = 19.0$ Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, DMSO-d_6): δ 168.4, 153.7, 137.8, 131.2, 129.0, 128.4, 126.7, 93.0, 46.5, **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_3\text{O}_3$, $M+H$): 309.9822, масса найденная: ($M+H$): 309.9820.



1,3,8-Трифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (144d) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из 49 мг (0.263 ммоль) метилиденгидантиона **5** и 61 мг (0.263 ммоль) имидоилхлорида **135** получено соединение **144d** (95 мг, 94%) в виде желтого кристаллического

вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.68-7.65 (м, 2H), 7.46-7.38 (м, 6H), 7.29-7.24 (м, 4H), 7.18-7.16 (м, 2H), 7.08-7.04 (м, 1H), 6.76 (уш. с, 1H), 4.01 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H), 3.72 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 170.8, 153.9, 147.5, 142.4, 131.2, 130.9, 129.7, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 126.0, 125.9, 123.8, 117.9, 81.7, 45.2. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$, $M+H$): 383.1503, масса найденная: ($M+H$): 383.1507.



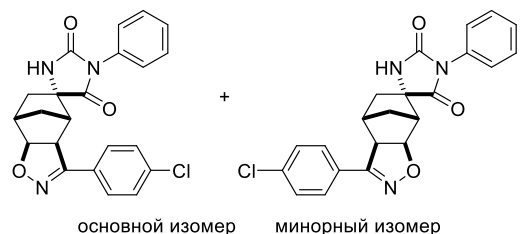
3-Метил-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (144e) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из 49 мг (0.263 ммоль) метилиденгидантиона **5** и 44 мг (0.263 ммоль) имидоилхлорида **136** получено соединение **144e** (73 мг, 87%) в виде желтого кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.48-7.43 (м, 2H), 7.41-7.37 (м, 1H), 7.30-7.25 (м, 4H), 7.12-7.09 (м, 2H), 7.07-7.03 (м, 1H), 6.84 (уш. с, 1H), 3.55 (д, $J = 17.9$ Гц, 1H), 3.01 (д, $J = 17.9$ Гц, 1H), 2.02 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 171.1, 154.2, 148.9, 142.9, 130.9, 129.3, 129.3, 128.6, 125.9, 123.6, 118.1, 81.9, 48.6, 15.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$, $M+H$): 321.1346, масса найденная: ($M+H$): 321.1344.

Общая процедура реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к гидантионам **64** методом диффузионного смешения.

Смесь гидантоина **64** (0.22 ммоль, 0.056 г) и N-гидроксимоилгалогенида (0.26 ммоль) в 3 мл хлороформа помещали в виалу объемом 15 мл (диаметром 1.3 см) и закрывали стеклянной пробкой с отверстиями. Затем виалу помещали в закрытую виалу объемом 50 мл (диаметром 3.5 см), содержащую триэтиламин (35.9 ммоль, 5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней

(контроль ТСХ или ЯМР). По окончании реакции смесь из внутренней виалы разбавляли 10 мл хлороформа, переносили в делительную воронку и промывали 2%-ным водным раствором HCl (2 x 10 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



Смесь (3*a*'S*,4*S**,4'*S**,7'*S**,7*a*'S*)-3'-(4-хлорфенил)-1-фенил-3*a*',6',7',7*a*'-тетрагидро-4*H*-спиро[имидазолидин-4,5'-[4.7]метанобензо[*d*]изоксазол]-2,5-диона (**145b**) и (3*a*'R*,4*S**,4'*S**,7'*R**,7*a*'R*)-3'-(4-хлорфенил)-1-фенил-3*a*',4',7',7*a*'-тетрагидро-5*H*-спиро[имидазолидин-4,6'-[4.7]метанобензо[*d*]изоксазол]-2,5-диона (**146b**) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)).

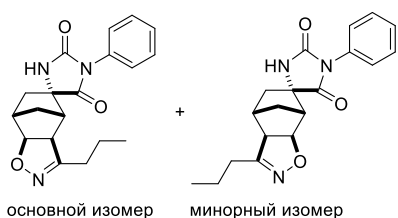
Из 56 мг (0.22 ммоль) гидантоина **64a** и 50 мг (0.26 ммоль) гидроксимоилхлорида **126** была получена смесь соединений **145b** и **146b** в соотношении 57/43 (81 мг, 91%) в виде белого кристаллического вещества.

Основной изомер **145b**: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.84 (уш. с, 1H), 7.69–7.67 (м, 2H), 7.53–7.51 (м, 2H), 7.44–7.37 (м, 5H), 4.81 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 4.21 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 2.77 (с, 1H), 2.63 (д, J = 4.3 Гц, 1H), 2.26-2.12 (м, 2H), 1.42 (дд, J₁ = 2.6 Гц, J₂ = 13.5 Гц, 1H), 1.34 (д, J = 10.8 Гц, 1H).

Минорный изомер **146b**: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.85 (уш. с, 1H), 7.80–7.79 (м, 2H), 7.53–7.51 (м, 2H), 7.44–7.37 (м, 5H), 5.10 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 3.90 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 2.89 (с, 1H), 2.56 (д, J = 3.5 Гц, 1H), 2.26-2.12 (м, 2H), 1.70 (дд, J₁ = 2.9 Гц, J₂ = 13.2 Гц, 1H), 1.34 (д, J = 10.8 Гц, 1H).

Смесь изомеров **145b** и **146b**: спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 176.3, 176.2, 156.4, 155.4, 135.2, 135.1, 132.5, 129.6, 129.5, 129.1, 129.0, 127.2, 128.3, 128.9, 128.9, 127.7, 127.4, 127.2, 87.1, 84.4, 79.6, 64.6, 62.8, 56.0, 52.1, 51.9, 48.2, 43.4, 40.3, 36.5, 31.2, 30.9.

HRMS (ESI⁺) *m/z* масса рассчитанная (C₂₂H₁₉ClN₃O₃, M+H): 408.1109, масса найденная: (M+H): 408.1116.

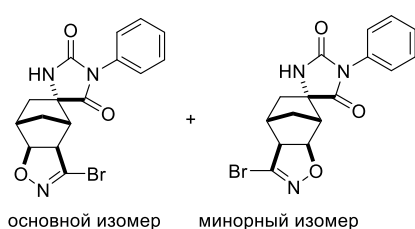


Смесь (3*a*'S*,4*S**,4'*S**,7'*S**,7*a*'S*)-1-фенил-3'-пропил-3*a*',6',7',7*a*'-тетрагидро-4*H*-спиро[имидазолидин-4,5'-[4.7]метанобензо[*d*]изоксазол]-2,5-диона (**145c**) и (3*a*'R*,4*S**,4'*S**,7'*R**,7*a*'R*)-1-фенил-3'-пропил-3*a*',4',7',7*a*'-тетрагидро-5*H*-спиро[имидазолидин-4,6'-[4.7]метанобензо[*d*]изоксазол]-2,5-

диона (**146c**) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из 56 мг (0.219 ммоль) гидантоина **64a** и 32 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилхлорида **127** была получена смесь соединений **145c** и **146c** в соотношении 62/38 (64 мг, 86%) в виде белого кристаллического вещества. Основной изомер **145c**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.79 (уш. с, 1H), 7.49–7.45 (м, 2H), 7.41–7.35 (м, 3H), 4.45 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 3.55 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 2.62 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H), 2.51 (с, 1H), 2.37–2.24 (м, 3H), 2.18–2.12 (м, 1H), 1.65–1.48 (м, 3H), 1.32 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 13.7$ Гц, 1H), 1.34 (м, 3H).

Минорный изомер **146c**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.97 (уш. с, 1H), 7.49–7.45 (м, 2H), 7.41–7.35 (м, 3H), 4.86 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.16 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 2.89 (с, 1H), 2.46 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H), 2.37–2.24 (м, 3H), 2.18–2.12 (м, 1H), 1.65–1.48 (м, 4H), 1.34 (м, 3H).

Смесь изомеров **145c** и **146c**: спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 175.4, 175.3, 158.2, 157.0, 156.3, 156.1, 130.9, 128.7, 128.0, 125.7, 84.2, 81.2, 64.4, 62.7, 58.3, 53.9, 51.7, 47.4, 42.8, 40.0, 38.4, 36.3, 30.8, 30.5, 29.3, 28.1, 19.2, 13.5. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$, $\text{M}+\text{H}$): 340.1656, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 340.1640.



Смесь ($3a'R^*,4S^*,4'S^*,7'S^*,7a'S^*$)-3'-бром-1-фенил-3a',6',7',7a'-тетрагидро-4'H-спиро[имидазолидин-4,5'-[4.7]метанобензо[d]изоксазол]-2,5-диона (**145d**) и ($3a'S^*,4S^*,4'S^*,7'R^*,7a'R^*$)-3'-бром-1-фенил-3a',4',7',7a'-тетрагидро-5'H-спиро[имидазолидин-4,6'-

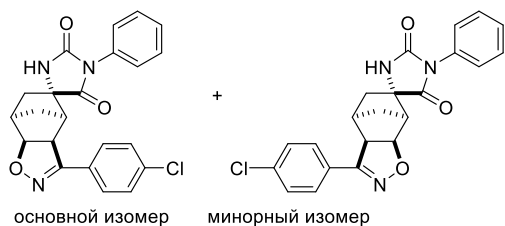
[4.7]метанобензо[d]изоксазол]-2,5-диона (**146d**) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)).

Из 56 мг (0.219 ммоль) гидантоина **64a** и 53 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилбромиды **130** была получена смесь соединений **145d** и **146d** в соотношении 58/42 (70 мг, 85%) в виде белого кристаллического вещества.

Основной изомер **145d**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.75 (уш. с, 1H), 7.49–7.45 (м, 2H), 7.42–7.36 (м, 3H), 4.77 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.89 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 2.78 (с, 1H), 2.63 (д, $J = 4.6$ Гц, 1H), 2.27–2.16 (м, 2H), 1.40–1.34 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 175.5, 154.9, 138.9, 132.0, 128.6, 127.8, 127.0, 86.4, 63.6, 57.1, 47.3, 43.0, 35.9, 30.3.

Минорный изомер **146d**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.75 (уш. с, 1H), 7.49–7.45 (м, 2H), 7.42–7.36 (м, 3H), 5.05 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.61 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 2.92 (с, 1H), 2.58 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H), 2.27–2.16 (м, 2H), 1.56 (дд, $J_1 = 3.2$ Гц, $J_2 = 13.4$ Гц, 1H), 1.40–1.34 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): δ 175.6, 154.9, 139.7, 132.0, 128.6, 127.8, 127.0, 83.8, 62.1, 60.8, 51.5, 39.1, 38.9, 30.7.

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{16}H_{15}BrN_3O_3$, $M+H$): 376.0291, масса найденная: ($M+H$): 376.0292.



Смесь ($3a'S^*,4S^*,4'R^*,7'R^*,7a'S^*$)-3'-(4-хлорфенил)-1-фенил-3a',6',7',7a'-тетрагидро-4'H-спиро[имидазолидин-4,5'-[4,7]метанобензо[d]изоксазол]-2,5-диона (**147**) и ($3a'R^*,4S^*,4'R^*,7'S^*,7a'R^*$)-3'-(4-хлорфенил)-1-

фенил-3a',4',7',7a'-тетрагидро-5'H-спиро[имидазолидин-4,6'-

[4,7]метанобензо[d]изоксазол]-2,5-диона (**148**) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из 56 мг (0.219 ммоль) гидантоина **64b** и 50 мг (0.263 ммоль) гидроксимоилхлорида **126** была получена смесь соединений **147** и **148** в соотношении 52/48 (79 мг, 88%) в виде белого кристаллического вещества.

Основной изомер **147**: спектр 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7.79–7.76 (м, 2H), 7.68–7.66 (м, 2H), 7.51–7.45 (м, 3H), 7.42–7.36 (м, 2H), 5.36 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 3.88 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 2.79 (с, 1H), 2.61 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H), 2.15 (дд, $J_1 = 2.1$ Гц, $J_2 = 13.4$ Гц, 1H), 1.89-1.77 (м, 2H), 1.48-1.42 (м, 1H).

Минорный изомер **148**: спектр 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8.98-8.89 (м, 2H), 7.51–7.45 (м, 5H), 7.42–7.36 (м, 2H), 4.73 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 4.61 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 2.71 (с, 2H), 1.89-1.77 (м, 3H), 1.48-1.42 (м, 1H).

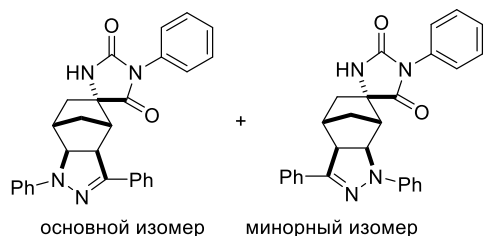
Смесь изомеров **147** и **148**: спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$): δ 175.1, 174.8, 156.4, 155.6, 154.8, 154.8, 135.0, 135.0, 132.6, 132.6, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.2, 128.2, 128.9, 127.8, 127.3, 127.3, 87.1, 82.7, 64.5, 64.0, 55.7, 53.5, 49.3, 49.1, 44.1, 42.6, 41.0, 38.7, 32.6.

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{22}H_{19}ClN_3O_3$, $M+H$): 408.1109, масса найденная: ($M+H$): 408.1112.

Общая процедура реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к спирогидантиону **64a** методом диффузионного смешения.

Смесь гидантоина **64a** (0.12 ммоль, 0.030 г) и гидразонилгалогенида (0.35 ммоль) в 3 мл хлороформа помещали в виалу объемом 15 мл (диаметром 1.3 см) и закрывали стеклянной пробкой с отверстиями. Затем виалу помещали в закрытую виалу объемом 50 мл (диаметром 3.5 см), содержащую триэтиламин (35.9 ммоль, 5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней (контроль ТСХ или ЯМР). По окончании реакции смесь из внутренней виалы разбавляли 10 мл хлороформа,

переносили в делительную воронку и промывали 2%-ным водным раствором HCl (2 x 10 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

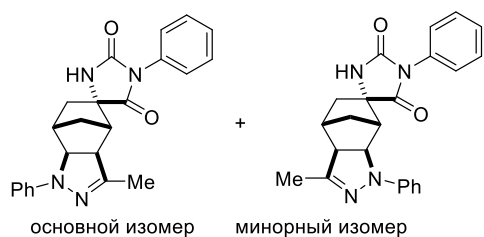


Смесь (*3a'R**,*4S**,*4'S**,*7'S**,*7a'S**)-*1,1',3'*-трифенил-*1',3a',4',6',7',7a'*-гексагидроспиро[имидазолидин-4,5'-[4.7]метаноиндазол]-2,5-диона (**145e**) и (*3a'S**,*4S**,*4'S**,*7'S**,*7a'R**)-*1,1',3'*-трифенил-*1',3a',4',5',7',7a'*-гексагидроспиро[имидазолидин-4,6'-[4.7]метаноиндазол]-2,5-диона (**146e**) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из 30 мг (0.118 ммоль) гидантоина **64a** и 82 мг (0.354 ммоль) имидоилхлорида **135** получена смесь соединений **145e** и **146e** в соотношении 54/46 (49 мг, 93%) в виде светло-желтого кристаллического вещества.

Основной изомер **145e**: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.92 (уш. с, 1H), 7.72–7.70 (м, 2H), 7.44–7.30 (м, 9H), 7.21–7.10 (м, 3H), 6.92–6.85 (м, 1H), 4.11–4.03 (м, 2H), 2.98 (с, 1H), 2.78 (с, 1H), 2.45–2.32 (м, 2H), 1.68–1.52 (м, 2H).

Минорный изомер **146e**: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.77 (уш. с, 1H), 7.72–7.70 (м, 2H), 7.44–7.30 (м, 9H), 7.21–7.10 (м, 3H), 6.92–6.85 (м, 1H), 4.57 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 3.59 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 2.87 (с, 1H), 2.73 (с, 1H), 2.45–2.32 (м, 2H), 1.68–1.52 (м, 2H).

Смесь изомеров **145e** и **146e**: спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 176.0, 175.8, 156.9, 156.9, 148.9, 147.2, 144.4, 143.9, 131.9, 131.1, 129.4, 129.3, 129.1, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 126.1, 125.9, 125.7, 119.4, 119.1, 112.5, 66.9, 65.4, 64.1, 63.7, 54.4, 50.9, 49.7, 49.6, 41.7, 41.0, 40.5, 37.6, 32.1, 31.7. HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₂₈H₂₅N₄O₂, M+H): 449.1972, масса найденная: (M+H): 449.1968.



Смесь (*3a'R**,*4S**,*4'S**,*7'S**,*7a'S**)-*3'*-метил-*1,1'*-дифенил-*1',3a',4',6',7',7a'*-гексагидроспиро[имидазолидин-4,5'-[4.7]метаноиндазол]-2,5-диона (**145a**) и (*3a'S**,*4S**,*4'S**,*7'S**,*7a'R**)-*1'*-метил-*1,3'*-дифенил-*1',3a',4',5',7',7a'*-гексагидроспиро[имидазолидин-4,6'-[4.7]метаноиндазол]-2,5-диона (**146a**) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из 30 мг (0.118 ммоль) гидантоина **64a** и 60 мг (0.354 ммоль) имидоилхлорида **136** была получена смесь соединений **145a** и **146a** в соотношении 53/47 (37 мг, 81%) в виде желтого кристаллического вещества.

Основной изомер **145a**: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.55 (уш. с, 1H), 7.42–7.26 (м, 7H), 6.95–6.93 (м, 2H), 6.82–6.80 (м, 1H), 3.85 (д, J = 9.3 Гц, 1H), 3.42 (д, J = 9.3 Гц, 1H),

2.75 (д, J = 4.4 Гц, 1H), 2.60 (с, 1H), 2.41-2.29 (м, 2H), 1.96 (с, 3H), 1.53-1.46 (м, 2H).

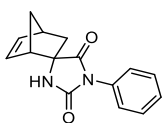
Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 176.0, 156.5, 148.3, 144.8, 131.2, 129.3, 129.2, 128.5, 126.2, 118.4, 111.9, 66.3, 65.3, 53.6, 48.5, 41.6, 37.7, 31.7, 14.5.

Минорный изомер **146а**: **спектр ^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 7.79 (уш. с, 1H), 7.42-7.26 (м, 7H), 7.00-6.99 (м, 2H), 6.82-6.80 (м, 1H), 4.30 (д, J = 9.3 Гц, 1H), 2.97 (д, J = 9.3 Гц, 1H), 2.84 (с, 1H), 2.51 (д, J = 4.4 Гц, 1H), 2.41-2.29 (м, 2H), 1.95 (с, 3H), 1.53-1.46 (м, 1H), 1.43 (дд, J₁ = 3.2 Гц, J₂ = 13.4 Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 176.0, 156.9, 150.1, 145.6, 131.3, 129.3, 129.2, 128.5, 126.2, 118.7, 112.0, 64.1, 63.3, 58.2, 51.1, 41.1, 39.4, 32.0, 14.5.

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$, M+H): 387.1816, масса найденная: (M+H): 387.1813.

Общая методика десульфурации тиогидантоинов реакцией 1,3-диполярным циклоприсоединением нитрилоксидов методом диффузионного смешения.

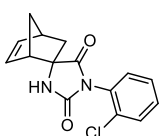
Смесь тиогидантоина (0.19 ммоль) и N-гидроксимоилхлорида **126** (0.19 ммоль) в 3 мл хлороформа помещали в 15 мл виалу **1** (диаметр 1.3 см) и закрывали стеклянной пробкой с отверстиями. Виалу **1** затем помещали в закрытую 50 мл виалу **2** (диаметр 3.5 см), содержащий триэтиламин (35.9 ммоль, 5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней (контроль ТСХ или ЯМР). По завершении реакции смесь из внутренней виалы разбавляли 10 мл хлороформа, переносили в делительную воронку и промывали 2%-ным водным раствором HCl (2 x 10 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , после чего смесь кипятили в течение 2 часов. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



(1S*,2S*,4S*)-1'-фенилспиро[бicyclo[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-2',5'-дион (**64а**) (элюент - метанол/хлороформ (1:200)). Из тиогидантоина **71а** (51 мг, 0.19 ммоль) и 4-хлор-N-гидроксibenзимидоилхлорида (36 мг, 0.19

ммоль), соединение **28а** (43 мг, 90%) получали в виде белого кристаллического твердого вещества.

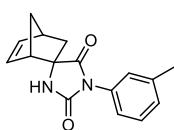
Спектральные данные полностью совпадают с данными того же соединения, полученного по реакции Дильса-Альдера (см. раздел 4.4).



(1S*,2S*,4S*)-1'-(2-хлорфенил)спиро[бicyclo[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-2',5'-дион (**149**) (элюент - метанол/хлороформ (1:200)). Из тиогидантоина **73а** (58 мг, 0.19 ммоль) и 4-хлор-N-

гидроксibenзимидоилхлорида (36 мг, 0.19 ммоль), соединение **149** (52 мг, 95%) получали в виде белого кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.57–7.50 (м, 1H), 7.41–7.31 (м, 3H), 6.55–6.51 (м, 1H), 6.25–6.19 (м, 1H), 5.94 (уш. с, 1H), 3.18–3.08 (м, 1H), 3.05 (м, 1H), 2.52–2.43 (м, 1H), 2.30–2.23 (м, 1H), 1.58–1.51 (м, 1H), 1.44–1.36 (м, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): (два набора сигналов для C(Ar)-N-ротамеров) δ 175.7, 175.5, 154.4, 154.4, 142.2, 142.2, 132.8, 132.7, 132.7, 132.6, 130.3, 130.2, 130.2, 130.1, 130.0, 129.9, 129.2, 129.1, 127.3, 127.3, 67.1, 67.0, 52.2, 51.6, 47.3, 47.2, 42.2, 42.1, 41.2, 40.4. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2$, M+H): 289.0738, масса найденная: (M+H): 289.0736.

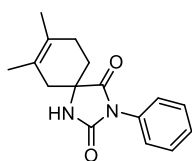


(1*S**,2*S**,4*S**)-1'-(мета-толил)спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-

имидазолидин]-5-ен-2',5'-дион (**150**) (элюент - метанол/хлороформ (1:200)).

Из тиогидантоина **74a** (54 мг, 0.19 ммоль) и 4-хлор-N-гидроксibenзимидоилхлорида (36 мг, 0.19 ммоль), соединение **150** (51 мг, 98%) получали в виде белого кристаллического твердого вещества.

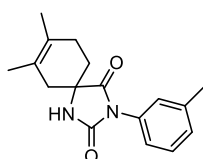
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.35 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.26–7.15 (м, 3H), 6.56 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 1H), 6.23 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.8$ Гц, 1H), 5.77 (уш. с, 1H), 3.12–3.04 (м, 2H), 2.46 (дд, $J_1 = 3.5$ Гц, $J_2 = 12.3$ Гц, 1H), 2.40 (с, 3H), 2.30 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 1.58–1.54 (м, 1H), 1.38 (дд, $J_1 = 3.6$ Гц, $J_2 = 12.3$ Гц, 1H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 176.1, 155.1, 142.2, 138.6, 132.8, 131.2, 128.6, 128.4, 126.5, 123.0, 66.3, 51.9, 47.3, 42.2, 41.0, 21.0. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$, M+H): 269.1285, масса найденная: (M+H): 269.1286.



7,8-Диметил-3-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-2,4-дион (**87**) (элюент - метанол/хлороформ (1:200)). Из тиогидантоина **91** (54 мг, 0.19 ммоль) и 4-хлор-N-гидроксibenзимидоилхлорида (36 мг, 0.19 ммоль) получали соединение **87** (46 мг, 90%) в виде белого кристаллического твердого

вещества.

Спектральные данные полностью совпадают с данными того же соединения, полученного по реакции Дильса-Альдера (см. раздел 4.4).



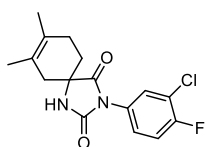
7,8-Диметил-3-(м-толил)-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-2,4-дион (**151**)

(элюент - метанол/хлороформ (1:200)). Из тиогидантоина **94** (57 мг, 0.19 ммоль) и 4-хлор-N-гидроксibenзимидоилхлорида (36 мг, 0.19 ммоль) получали соединение **151** (49 мг, 90%) в виде белого кристаллического

твёрдого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.36-7.15 (м, 4H), 6.63 (уш. с, 1H), 2.73 (д, $J = 17.2$ Гц, 1H), 2.38 (с, 3H), 2.20-2.16 (м, 2H), 2.10-1.96 (м, 2H), 1.83-1.77 (м, 1H), 1.65 (с, 6H).

Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 175.4, 155.5, 138.5, 131.1, 128.5, 128.3, 126.3, 124.9, 122.8, 121.5, 60.3, 39.2, 29.5, 27.3, 20.9, 18.3, 18.2. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$, $M+H$): 285.1598, масса найденная : ($M+H$): 285.1601.



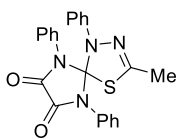
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-7,8-диметил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-7-ен-2,4-

дион (152) (элюент - метанол/хлороформ (1:200)). Из тиогидантоина **100** (61 мг, 0.19 ммоль) и 4-хлор-N-гидроксибензимидаилхлорида (36 мг, 0.19 ммоль) получали соединение **152** (47 мг, 81%) в виде белого кристаллического твёрдого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.59-7.55 (м, 1H), 7.59-7.55 (м, 1H), 7.41-7.36 (м, 1H), 7.26-7.18 (м, 1H), 6.49 (м ш, 1H), 2.73 (д, $J = 16.9$ Гц, 1H), 2.21-2.16 (м, 2H), 2.11-1.95 (м, 2H), 1.84-1.78 (м, 1H), 1.67 (с, 6H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 175.3 (с), 157.4 (д, $J = 250.2$ Гц), 155.2 (с), 128.9 (с), 128.3 (с), 125.8 (д, $J = 7.7$ Гц), 125.5 (с), 121.9 (с), 121.2 (с), 116.8 (д, $J = 22.0$ Гц), 60.9 (с), 39.7 (с), 30.0 (с), 27.7 (с), 19.2 (с), 18.8 (с). **^{19}F ЯМР** (376 МГц, CDCl_3): δ -115.44 (ddd, $J_1 = 4.1$ Гц, $J_2 = 6.5$ Гц, $J_3 = 8.5$ Гц). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClFN}_2\text{O}_2$, $M+H$): 323.0963, масса найденная: ($M+H$): 323.0961.

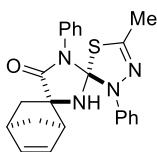
Общая процедура проведения 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов по кратной связи $\text{C}=\text{S}$ тиогидантоинов 6-11.

Смесь тиогидантоина (0.27 ммоль) и предшественника нитрилимина (0.27 ммоль) в 3 мл хлороформа помещали в 15 мл виалу **1** (диаметр 1.3 см) и закрывали стеклянной пробкой с отверстиями. Виалу **1** затем помещали в закрытую 50 мл виалу **2** (диаметр 3.5 см), содержащий триэтиламин (35.85 ммоль, 5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней (контроль ТСХ или ЯМР). По завершении реакции смесь из внутренней виалы разбавляли 10 мл хлороформа, переносили в делительную воронку и промывали 2%-ным водным раствором HCl (2 x 10 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , после чего растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



3-Метил-1,6,9-трифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (**153**) (элюент - хлороформ). Из тиогидантоина **61** (76 мг, 0.27 ммоль), предшественника нитрилимина **1** (46 мг, 0.27 ммоль) соединение **6** (108 мг, 97%) получили в виде желтого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.37-7.31 (м, 7H), 7.28-7.21 (м, 6H), 7.15-7.11 (м, 1H), 1.97 (с, 3H). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, M+H): 415.1223, масса найденная: (M+H): 415.1227.

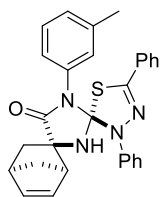


(1*R**,2*R**,2'*R**,4*R**)-5''-Метил-1',3''-дифенил-3''H-диспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин-2',2''-[1,3,4]тиадиазол]-5-ен-5'-он (**154**) (элюент - хлороформ). Из тиогидантоина **71a** (73 мг, 0.27 ммоль), предшественника нитрилимина **136** (46 мг, 0.27 ммоль) соединение

154 (101 мг, 93%) получили в виде светло-коричневого аморфного вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.92-7.89 (м, 2H), 7.88 (уш с., 1H), 7.47-7.43 (м, 4H), 7.31-7.25 (м, 3H), 7.09-7.05 (м, 1H), 6.39 (дд, $J_1 = 2.9$ Гц, $J_2 = 5.5$ Гц, 1H), 6.30 (дд, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.5$ Гц, 1H), 3.26-3.24 (м, 1H), 3.08 (с, 1H), 2.95 (дд, $J_1 = 3.8$ Гц, $J_2 = 11.5$ Гц, 1H), 2.36 (с, 3H), 1.88 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 1.46-1.40 (м, 1H), 1.35 (дд, $J_1 = 2.9$ Гц, $J_2 = 11.5$ Гц, 1H).

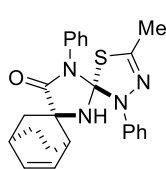
Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 173.4, 156.9, 145.0, 139.8, 139.4, 138.3, 135.5, 128.9, 128.6, 125.6, 123.9, 122.1, 119.6, 76.6, 54.8, 45.9, 43.0, 36.9, 17.3. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$, M+H): 403.1587, масса найденная: (M+H): 403.1587.



(1*R**,2*R**,2'*R**,4*R**)-3'',5''-Дифенил-1'-(мета-толил)-3''H-диспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин-2',2''-[1,3,4]тиадиазол]-5-ен-5'-он (**155**) (элюент - хлороформ). Из тиогидантоина **74a** (77 мг, 0.27 ммоль), предшественника нитрилимина **135** (62 мг, 0.27 ммоль) соединение

155 (116 мг, 90%) получили в виде светло-жёлтого аморфного вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.04-8.02 (м, 2H), 7.88 (уш с., 1H), 7.72-7.69 (м, 2H), 7.52-7.48 (м, 2H), 7.45-7.40 (м, 3H), 7.36-7.30 (м, 2H), 7.27-7.22 (м, 1H), 7.18-7.15 (м, 1H), 6.90-6.86 (м, 1H), 6.44-6.40 (м, 1H), 6.36-6.33 (м, 1H), 3.30 (с, 1H), 3.10 (с, 1H), 3.07-3.02 (м, 1H), 2.32 (с, 3H), 1.93 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 1.50-1.42 (м, 2H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 172.7, 155.5, 139.5, 139.1, 138.4, 137.7, 135.1, 130.0, 129.8, 128.4, 128.3, 128.2, 125.7, 125.5, 124.3, 122.0, 119.9, 116.3, 76.8, 54.4, 45.5, 42.6, 36.4, 21.0. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{OS}$, M+H): 479,1900, масса найденная: (M+H): 479,1901.



(1*R**,2*R**,2'*R**,4*R**)-5''-Метил-1',3''-дифенил-3''Н-

диспиро[бицикло[2.2.2]октан-2,4'-имидазолидин-2',2''-[1,3,4]тиадиазол]-5-

ен-5'-он (**156**) (элюент - хлороформ). Из тиогидантоина **80a** (77 мг, 0.27

ммоль), предшественника нитрилимина **136** (46 мг, 0.27 ммоль) соединение

156 (107 мг, 95%) получили в виде светло-коричневого аморфного вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.98-7.96 (м, 2H), 7.84 (уш с., 1H), 7.46-7.42 (м, 4H),

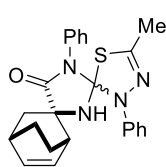
7.31-7.23 (м, 3H), 7.09-7.05 (м, 1H), 6.44-6.40 (м, 2H), 2.92-2.88 (м, 2H), 2.76-2.72 (м, 1H),

2.35 (с, 3H), 1.78-1.65 (м, 2H), 1.51-1.47 (м, 1H), 1.29-1.12 (м, 2H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101

МГц, CDCl₃): δ 172.5, 154.3, 144.5, 139.6, 137.9, 134.7, 132.9, 128.5, 128.2, 125.0, 123.5,

121.6, 119.2, 72.0, 42.5, 35.0, 30.2, 22.6, 20.7, 16.9. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная

(C₂₄H₂₅N₄OS, M+H): 417.1743, масса найденная: (M+H): 417.1749.



(1*S**,2*R**,4*S**)-5''-Метил-1',3''-дифенил-3''Н-диспиро[бицикло[2.2.2]октан-

2,4'-имидазолидин-2',2''-[1,3,4]тиадиазол]-5-ен-5'-он (**157**) (элюент -

хлороформ). Из тиогидантоина **80b** (77 мг, 0.27 ммоль), предшественника

нитрилимина **136** (46 мг, 0.27 ммоль) соединение **157** (102 мг, 91%)

получили в виде светло-коричневого аморфного вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.00-7.98 (м, 2H), 7.51 (уш с., 1H), 7.48-7.42 (м, 4H),

7.29-7.23 (м, 3H), 7.07-7.03 (м, 1H), 6.40-6.37 (м, 1H), 6.20-6.16 (м, 1H), 2.92-2.89 (м, 1H),

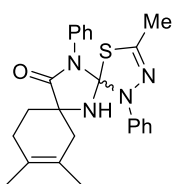
2.77-2.74 (м, 1H), 2.72-2.67 (м, 1H), 2.35 (с, 3H), 2.35-2.30 (м, 1H), 1.62-1.56 (м, 1H), 1.44

(дд, J₁ = 2.2 Гц, J₂ = 12.5 Гц, 1H), 1.35-1.18 (м, 2H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ

172.6, 156.5, 145.2, 139.9, 138.4, 135.3, 130.6, 128.8, 128.6, 125.6, 123.7, 122.2, 119.4, 70.3,

42.1, 33.9, 30.5, 24.7, 20.4, 17.3. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₂₄H₂₅N₄OS, M+H):

417.1743, масса найденная: (M+H): 417.1746.



3,9,10-Триметил-1,14-дифенил-4-тиа-1,2,6,14-

тетразадиспиро[4.1.57.25]тетрадека-2,9-диен-13-он (**158**) (элюент -

хлороформ). Из тиогидантоина **91** (77 мг, 0.27 ммоль), предшественника

нитрилимина **136** (46 мг, 0.27 ммоль) соединение **158** (104 мг, 92%)

получили в виде светло-коричневого аморфного вещества.

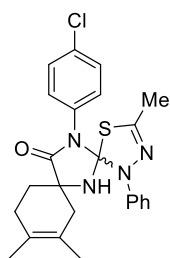
Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.94 (уш с, 1H), 7.77-7.75 (м, 2H), 7.50-7.47 (м, 2H),

7.36-7.32 (м, 1H), 7.27-7.21 (м, 4H), 7.04-7.02 (м, 1H), 3.00 (д, J = 18.2 Гц, 1H), 2.39 (с, 3H),

2.15-1.98 (м, 5H), 1.74 (с, 3H), 1.70 (с, 3H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 173.8,

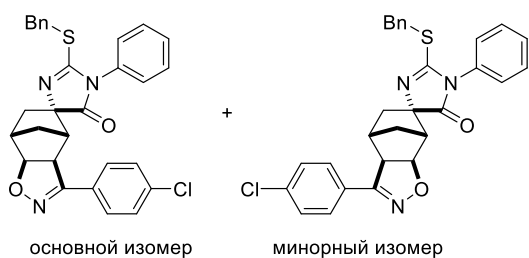
150.7, 145.5, 139.6, 137.8, 128.5, 128.4, 126.6, 125.9, 123.8, 123.6, 123.2, 118.7, 64.2, 34.5,

31.9, 28.2, 18.7, 18.7, 16.9. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{24}H_{27}N_4OS$, M+H): 419.1900, масса найденная: (M+H): 419.1880.



14-(4-Хлорфенил)-3,9,10-триметил-1-фенил-4-тиа-1,2,6,14-тетраазадиспиро[4.1.5⁷.2⁵] тетрадека-2,9-диен-13-он (159) (элюент - хлороформ). Из тиогидантоина **97** (87 мг, 0.27 ммоль), предшественника нитрилимина **136** (46 мг, 0.27 ммоль) соединение **159** (75 мг, 61%) получили в виде светло-коричневого аморфного вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9.12 (уш. с, 1H), 7.73-7.71 (м, 2H), 7.50-7.46 (м, 2H), 7.36-7.32 (м, 1H), 7.23-7.15 (м, 4H), 2.96 (д, J = 18.2 Гц, 1H), 2.40 (с, 3H), 2.15-1.97 (м, 5H), 1.72 (с, 3H), 1.69 (с, 3H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 174.0, 146.2, 136.7, 129.0, 128.7, 128.4, 127.1, 126.6, 124.4, 123.9, 120.2, 64.5, 34.7, 32.1, 28.5, 19.1, 19.0, 17.3. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{24}H_{26}ClN_4OS$, M+H): 453.1510, масса найденная: (M+H): 453.1513.



Смесь (*3a'S*,4S*,4'S*,7'S*,7a'S**)-2-(бензилтио)-3'-(4-хлорфенил)-1-фенил-3a',6',7',7a'-тетрагидро-4'H-спиро[имидазол-4,5'-[4,7]метанобензо[d]изоксазол]-5(1H)-она (**160**) и (*3a'R*,4S*,4'S*,7'R*,7a'R**)-2-(бензилтио)-3'-(4-хлорфенил)-1-фенил-3a',4',7',7a'-тетрагидро-5'H-спиро[имидазол-4,6'-[4,7]метанобензо[d]изоксазол]-5(1H)-она (**161**) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из тиогидантоина **118** (97 мг, 0.27 ммоль), гидроксимоилхлорида **126** (51 мг, 0.27 ммоль) смесь соединений **160** и **161** в соотношении 55/45 (134 мг, 97%) получили в виде светло-коричневого аморфного вещества.

Основной изомер **160**: **спектр ¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7.83–7.79 (м, 2H), 7.54–7.41 (м, 8H), 7.37–7.19 (м, 4H), 4.95 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 4.43-4.33 (м, 3H), 2.69-2.67 (м, 1H), 2.61-2.58 (м, 1H), 2.16 (д, J = 10.7 Гц, 1H), 1.96 (дд, J₁ = 4.9 Гц, J₂ = 13.1 Гц, 1H), 1.44 (дд, J₁ = 2.4 Гц, J₂ = 13.1 Гц, 1H), 1.36 (д, J = 10.9 Гц, 1H).

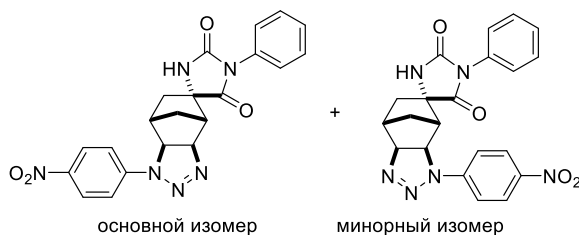
Минорный изомер **161**: **спектр ¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7.83–7.79 (м, 2H), 7.54–7.41 (м, 8H), 7.37–7.19 (м, 4H), 5.36 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 4.43-4.33 (м, 2H), 4.13 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 2.79 (с, 1H), 2.61-2.58 (м, 1H), 2.07-2.00 (м, 1H), 1.78-1.74 (м, 1H), 1.36 (д, J = 10.9 Гц, 1H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{29}H_{25}ClN_3O_2S$, M+H): 514.1351, масса найденная: (M+H): 514.1347.

4.7. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов

Общая процедура реакции циклоприсоединения азидов к спироимидазолонам

Раствор спироимидазолон (0.40 ммоль) и азид (0.40 ммоль) кипятили в бензоле или толуоле (25 мл) в течение 36 часов. Метод А: выпавший осадок фильтровали на стеклянном пористом фильтре, несколько раз промывали небольшими порциями растворителя и сушили на воздухе. Метод В: растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



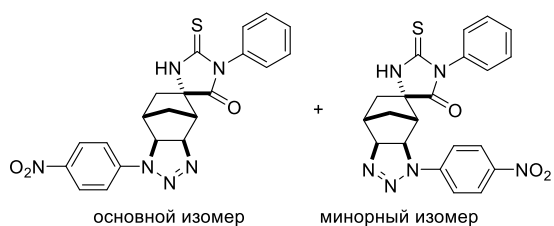
Смесь (3*a*'*R**,4*S**,4'*S**,7'*S**,7*a*'*S**)-1'-(4-нитрофенил)-1-фенил-1',3*a*',4',6',7',7*a*'-гексагидроспиро[имидазолидин-4,5'-[4,7]метанобензо[*d*][1,2,3]триазол]-2,5-диона (176*a*) и (3*a*'*R**,4*S**,4'*S**,7'*S**,7*a*'*S**)-3'-(4-

нитрофенил)-1-фенил-3',3*a*',4',6',7',7*a*'-гексагидроспиро [имидазолидин-4,5'-[4,7]метанобензо[*d*][1,2,3] триазол]-2,5-диона (176*b*) (выделены по методу А). Из спирогидантоина **64a** (102 мг, 0.40 ммоль) и 4-нитрофенилазида (66 мг, 0.40 ммоль) в 25 мл толуола смесь соединений **176a** и **176b** в соотношении 57/43 (139 мг, 83%) получили в виде белого твёрдого вещества.

Основной изомер **176a**: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.96 (уш. с, 1H), 8.27–8.23 (м, 2H), 7.58–7.44 (м, 2H), 7.49–7.36 (м, 5H), 5.23 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 4.17 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 3.09 (с, 1H), 2.74–2.71 (м, 1H), 2.29–2.23 (м, 1H), 2.14 (д, J = 11.3 Гц, 1H), 1.69 (дд, J₁ = 2.7 Гц, J₂ = 13.8 Гц, 1H), 0.93–0.88 (м, 1H).

Минорный изомер **176b**: спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.89 (уш. с, 1H), 8.27–8.23 (м, 2H), 7.49–7.36 (м, 7H), 5.01 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 4.37 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 3.00 (с, 1H), 2.86–2.83 (м, 1H), 2.29–2.23 (м, 1H), 2.14 (д, J = 11.3 Гц, 1H), 1.69 (дд, J₁ = 2.7 Гц, J₂ = 13.8 Гц, 1H), 0.93–0.88 (м, 1H).

HRMS (ESI+) *m/z* масса рассчитанная (C₂₁H₁₉N₆O₄, M+H): 419.1462, масса найденная: (M+H): 419.1472.



Смесь (3*a*'*R**,4*S**,4'*S**,7'*S**,7*a*'*S**)-1'-(4-нитрофенил)-1-фенил-2-тиоксо-1',3*a*',4',6',7',7*a*'-гексагидроспиро[имидазолидин-4,5'-[4,7]метанобензо[*d*][1,2,3]триазол]-2,5-диона

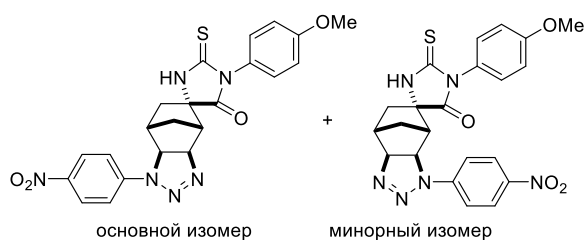
(177*a*) и (3*a*'*R**,4*S**,4'*S**,7'*S**,7*a*'*S**)-3'-(4-нитрофенил)-1-фенил-2-тиоксо-3',3*a*',4',6',7',7*a*'-

гексагидроспиро[имидазолидин-4,5'-[4,7]метанобензо[d][1,2,3]триазол]-2,5-диона (**177b**) (выделены по методу А). Из спирогидантоина **71a** (108 мг, 0.40 ммоль) и 4-нитрофенилазида (66 мг, 0.40 ммоль) в 25 мл толуола смесь соединений **177a** и **177b** в соотношении 61/39 (108 мг, 63%) получили в виде светло-жёлтого твёрдого вещества.

Основной изомер **177a**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.97 (уш. с, 1H), 8.29–8.24 (м, 2H), 7.59–7.56 (м, 2H), 7.49–7.36 (м, 5H), 5.27 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 4.22 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 3.24 (с, 1H), 2.78–2.75 (м, 1H), 2.31–2.23 (м, 1H), 2.14–2.09 (м, 1H), 1.79–1.75 (м, 1H), 0.95–0.89 (м, 1H).

Минорный изомер **177b**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.87 (уш. с, 1H), 8.29–8.23 (м, 2H), 7.49–7.36 (м, 7H), 5.07 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.41 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.14 (с, 1H), 2.88–2.86 (м, 1H), 2.31–2.23 (м, 1H), 2.14–2.09 (м, 1H), 1.79–1.75 (м, 1H), 0.95–0.89 (м, 1H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, $\text{M}+\text{H}$): 435.1234, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 435.1243.



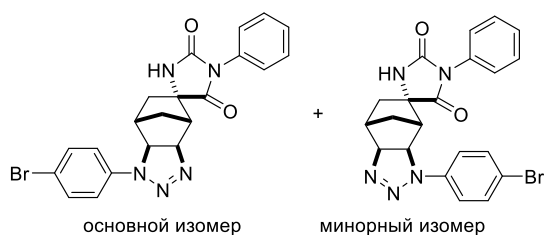
Смесь ($3a'R^*,4S^*,4'S^*,7'S^*,7a'S^*$)-1-(4-метоксифенил)-1'-(4-нитрофенил)-2-тиоксо-1',3a',4',6',7',7a'-гексагидроспиро[имидазолидин-4,5'-[4,7]метанобензо[d][1,2,3]триазол]-5-она

(**178a**) и ($3a'R^*,4S^*,4'S^*,7'S^*,7a'S^*$)-1-(4-метоксифенил)-3'-(4-нитрофенил)-2-тиоксо-3',3a',4',6',7',7a'-гексагидроспиро[имидазолидин-4,5'-[4,7]метанобензо[d][1,2,3]триазол]-5-она (**178b**) (выделены по методу А). Из спирогидантоина **75a** (108 мг, 0.40 ммоль) и 4-нитрофенилазида (66 мг, 0.40 ммоль) в 25 мл толуола смесь соединений **178a** и **178b** в соотношении 77/23 (91 мг, 49%) получили в виде светло-коричневого твёрдого вещества.

Основной изомер **178a**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.91 (уш. с, 1H), 8.26–8.24 (м, 2H), 7.59–7.56 (м, 2H), 7.30–7.26 (м, 2H), 7.02–7.00 (м, 2H), 5.27 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 4.21 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.22 (с, 1H), 2.76–2.73 (м, 1H), 2.28–2.20 (м, 1H), 2.12–2.09 (м, 1H), 1.78–1.73 (м, 1H), 0.95–0.89 (м, 1H).

Минорный изомер **178b**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.81 (уш. с, 1H), 8.26–8.24 (м, 2H), 7.44–7.41 (м, 2H), 7.30–7.26 (м, 2H), 7.02–7.00 (м, 2H), 5.07 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.40 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.12 (с, 1H), 2.88–2.86 (м, 1H), 2.28–2.20 (м, 1H), 2.12–2.09 (м, 1H), 1.78–1.73 (м, 1H), 0.95–0.89 (м, 1H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, $\text{M}+\text{H}$): 465.1340, масса найденная: ($\text{M}+\text{H}$): 465.1336.



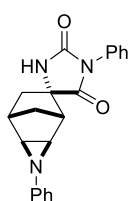
Смесь (*3a'R*,4S*,4'S*,7'S*,7a'S**)-1'-(4-
Бромфенил)-1-фенил-1',3a',4',6',7',7a'-
гексагидроспиро[имидазолидин-4,5'-
[4,7]метанобензо[d][1,2,3]триазол]-2,5-диона
(**180a**) и (*3a'R*,4S*,4'S*,7'S*,7a'S**)-3'-(4-

бромофенил)-1-фенил-3',3a',4',6',7',7a'-гексагидроспиро[имидазолидин-4,5'-
[4,7]метанобензо[d][1,2,3]триазол]-2,5-диона (**180b**) (выделены по методу А). Из
спирогидантоина **64a** (102 мг, 0.40 ммоль) и 4-бромфенилазида (79 мг, 0.40 ммоль) в 25 мл
бензола смесь соединений **180a** и **180b** в соотношении 68/32 (63 мг, 35%) получили в виде
белого твёрдого вещества.

Основной изомер **180a**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.92 (уш. с, 1H), 7.55–
7.50 (м, 2H), 7.49–7.44 (м, 2H), 7.42–7.31 (м, 5H), 5.11 (д, J = 9.2 Гц, 1H), 4.06 (д, J = 9.2 Гц,
1H), 3.02 (с, 1H), 2.69–2.66 (м, 1H), 2.27–2.20 (м, 1H), 2.15–2.11 (м, 1H), 1.67–1.63 (м, 1H),
0.93–0.88 (м, 1H).

Минорный изомер **180b**: спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.85 (уш. с, 1H), 87.55–
7.50 (м, 2H), 7.49–7.44 (м, 2H), 7.42–7.31 (м, 3H), 7.26–7.22 (м, 2H), 4.88 (д, J = 9.2 Гц, 1H),
4.28 (д, J = 9.2 Гц, 1H), 2.95 (с, 1H), 2.81–2.78 (м, 1H), 2.27–2.20 (м, 1H), 2.15–2.11 (м, 1H),
1.67–1.63 (м, 1H), 0.93–0.88 (м, 1H).

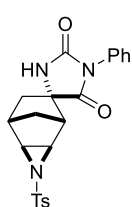
HRMS (ESI⁺) m/z масса рассчитанная (C₂₁H₁₉BrN₅O₂, M+H): 452.0717, масса найденная:
(M+H): 452.0719.



(*1'S*,2'S*,4S*,4'R*,5'S**)-1,3'-Дифенил-3'-азаспиро[имидазолидин-4,6'-
трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан]-2,5-дион (**183**) (выделен по методу В с
использованием метанола/хлороформа (1:100) в качестве элюента). Из
спирогидантоина **64a** (102 мг, 0.40 ммоль) и фенилазида (48 мг, 0.40 ммоль) в

25 мл толуола соединение **183** (44 мг, 32%) получили в виде светло-коричневого твёрдого
вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.19 (уш. с, 1H), 7.37–7.32 (м, 6H), 7.23–7.15 (м, 3H),
7.09–7.05 (м, 1H), 5.01 (д, J = 9.3 Гц, 1H), 3.65 (д, J = 9.3 Гц, 1H), 2.71–2.69 (м, 1H), 2.37–2.30
(м, 1H), 1.55 (дд, J₁ = 3.1 Гц, J₂ = 13.7 Гц, 1H), 1.19 (д, J = 11.8 Гц, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР
(101 МГц, CDCl₃): δ 175.2, 156.1, 139.1, 130.7, 129.0, 128.7, 128.1, 125.7, 122.1, 113.7, 80.5,
63.6, 58.9, 50.3, 39.9, 37.5, 30.34. **HRMS** (ESI⁺) m/z масса рассчитанная (C₂₁H₂₀N₃O₂, M+H)
: 346.1550, масса найденная : (M +H): 346.1555.



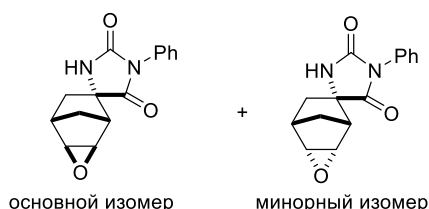
(1'S*,2'S*,4S*,4'R*,5'S*)-1-Фенил-3'-тозил-3'-азаспиро[имидазолидин-4,6'-трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан]-2,5-дион (**184**) (выделен по методу А). Из спирогидантоина **64a** (102 мг, 0.40 ммоль) и тозилазида (79 мг, 0.40 ммоль) в 25 мл толуола соединение **184** (39 мг, 23%) получили в виде белого твёрдого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.89 (уш. с, 1H), 7.80-7.78 (м, 2H), 7.47-7.43 (м, 4H), 7.37-7.32 (м, 1H), 3.28 (д, J = 5.4 Гц, 1H), 3.21 (д, J = 5.4 Гц, 1H), 2.81 (с, 1H), 2.56-2.54 (м, 1H), 2.41 (с, 3H), 2.10-2.06 (м, 1H), 1.76 (д, J = 10.4 Гц, 1H), 1.51 (дд, J₁ = 3.1 Гц, J₂ = 13.2 Гц, 1H), 1.28 (д, J = 10.4 Гц, 1H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 207.1, 175.7, 155.3, 144.8, 135.4, 132.4, 130.4, 129.0, 128.2, 127.9, 127.3, 65.5, 45.4, 41.9, 38.8, 38.0, 36.0, 26.0, 21.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₂₂H₂₂N₃O₄S, M+H) : 424.1326, масса найденная : (M +H): 424.1325.

4.8. Взаимодействие спироимидазолонов с пероксопроизводными

Общая процедура синтеза соединений **192** и **193**.

Раствор спироимидазолона (0.20 ммоль) и МСРВА (0.60 ммоль) перемешивали в хлороформе (25 мл) в течение 2 дней. Продукт реакции промыли раствором NaOH (3N, 2×20 мл), раствор сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса.



Смесь (1'S*,2'R*,4S*,4'S*,5'R*)-1-фенил-3'-оксаспиро[имидазолидин-4,6'-трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан]-2,5-диона (**192a**) и (1'S*,2'S*,4S*,4'R*,5'R*)-1-фенил-3'-оксаспиро[имидазолидин-4,6'-

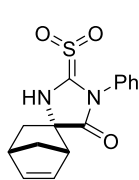
трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан]-2,5-диона (**192b**). Из гидантоина **64a** (51 мг, 0.20 ммоль) и МСРВА (104 мг, 0.60 ммоль) смесь соединений **192a** и **192b** в соотношении 93/7 (45 мг, 84%) получили в виде белого твёрдого вещества.

Основной изомер 192a: спектр **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 7.57 (уш. с, 1H), 7.49–7.44 (м, 2H), 7.41–7.36 (м, 3H), 3.43-3.41 (м, 1H), 3.24 (с, 1H), 2.75 (с, 1H), 2.62 (с, 1H), 2.30 (дд, J₁ = 3.9 Гц, J₂ = 13.1 Гц, 1H), 1.85 (д, J = 10.6 Гц, 1H), 1.50 (дд, J₁ = 3.2 Гц, J₂ = 13.1 Гц, 1H), 1.42 (д, J = 10.6 Гц, 1H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 175.2, 156.0, 130.9, 128.6, 127.8, 125.7, 65.9, 50.5, 47.7, 46.1, 37.8, 36.4, 23.7.

Минорный изомер 192b: спектр **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 7.55 (уш. с, 1H), 7.49–7.44 (м, 2H), 7.41–7.36 (м, 3H), 3.88-3.86 (м, 1H), 3.79-3.77 (м, 1H), 2.68 (с, 1H), 2.58 (м, 1H),

2.49-2.44 (м, 1H), 2.23-2.18 (м, 1H), 2.15 (дд, $J_1 = 4.2$ Гц, $J_2 = 12.6$ Гц, 1H), 1.78 (дд, $J_1 = 3.2$ Гц, $J_2 = 12.6$ Гц, 1H).

HRMS (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{15}H_{15}N_2O_3$, M+H): 271.1077, масса найденная: (M+H): 271.1081.



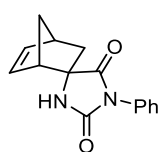
(1*S**,2*S**,4*S**)-1'-фенил-2'-сульфонилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-

имидазолидин]-5-ен-5'-он (**193**) Из тиогидантоина **71a** (54 мг, 0.20 ммоль) и МСРВА (104 мг, 0.60 ммоль) соединение **193** (60 мг, 99%) получили в виде бесцветного масла.

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.08 (уш. с, 1H), 7.48-7.45 (м, 4H), 7.37-7.31 (м, 1H), 6.52 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 6.27 (дд, $J_1 = 2.9$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1H), 3.14-3.12 (м, 1H), 3.00-2.98 (м, 1H), 2.38 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 2.22 (дд, $J_1 = 3.5$ Гц, $J_2 = 11.7$ Гц, 1H), 1.57-1.50 (м, 2H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, $CDCl_3$): δ 182.8, 151.1, 138.9, 134.5, 133.5, 129.1, 126.9, 121.5, 77.1, 53.2, 46.1, 42.4, 38.9. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{15}H_{13}N_2O_3S$, M-H): 301.1641, масса найденная : (M-H): 301.0630.

Общая процедура десульфирования тиогидантоинов **64a**, **79a** перекисью водорода

К раствору тиогидантоина (0.19 ммоль) в метаноле (30 мл) добавили 35% водной H_2O_2 (100 мкл) и смесь перемешивали в течение 2 дней. После удаления растворителя в вакууме водоструйного насоса смесь выдерживали при температуре 60°C в течение 2 часов, затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

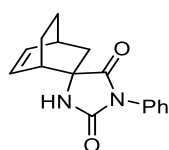


(1*S**,2*S**,4*S**)-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-

2',5'-дион (**64a**) (элюент - метанол/хлороформ (1:200)). Из тиогидантоина **71a** (51 мг, 0.19 ммоль) и 30%-ного водного раствора H_2O_2 (100 мкл) соединение

64a (29 мг, 60%) получали в виде белого кристаллического твердого вещества.

Спектральные данные полностью совпадают с данными того же соединения, полученного по реакции Дильса-Альдера (см. раздел 4.4).



(1*S**,2*S**,4*S**)-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.2]октан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-

2',5'-дион (**79a**) (элюент - метанол/хлороформ (1:200)). Из тиогидантоина **80a** (54 мг, 0.19 ммоль) и 30%-ного водного раствора H_2O_2 (100 мкл)

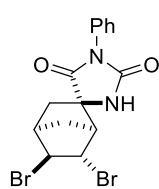
соединение **79a** (33 мг, 65%) получали в виде белого кристаллического твердого вещества.

Спектральные данные полностью совпадают с данными того же соединения, полученного по реакции Дильса-Альдера (см. раздел 4.4).

4.9. Взаимодействие спирогидантоинов с электрофильными агентами

Синтез гидантоина **196a**.

К раствору спирогидантоина **64a** (0.20 ммоль) в хлороформе (30 мл) при комнатной температуре единой порцией добавляли бром (0.20 ммоль) и оставили перемешиваться в течение дня. Затем растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, продукт выделяли методом колоночной хроматографией на силикагеле.

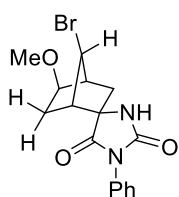


(*1S**,*2R**,*4R**,*5S**,*6S**)-5,6-дибром-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-2',5'-дион (**196a**) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из спирогидантоина **64a** (51 мг, 0.20 ммоль) и Br₂ (32 мг, 0.20 ммоль) соединение **196a** (59 мг, 71%) получали в виде белого кристаллического вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.49–7.42 (м, 2H), 7.42–7.34 (м, 3H), 6.23 (уш. с, 1H), 4.59 (м, 1H), 4.31 (т, J = 2.7 Гц, 1H), 2.73 (с, 1H), 2.71–2.61 (м, 2H), 2.35 (м, 1H), 2.28–2.17 (м, 2H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 174.5, 155.4, 129.1, 131.2, 128.4, 125.9, 64.6, 59.3, 55.9, 53.5, 44.8, 36.6, 35.1. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₅H₁₅Br₂N₂O₂, M+H): 412.9495, масса найденная: (M+H): 412.9496.

Общая процедура реакции бромирования спирогидантоинов методом диффузионного смешения.

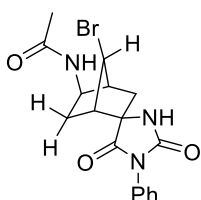
Смесь спирогидантоина **64a** (0.40 ммоль) в 3 мл растворителя (MeOH или MeCN) помещают в виалу объемом 15 мл (диаметром 1.3 см) и закрывают стеклянной пробкой с отверстиями. Затем виалу поместили в закрытую виалу на 50 мл (диаметром 3.5 см), содержащую бром (35.85 ммоль, 1.8 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дня (контроль ТСХ или ЯМР). В случае использования MeCN в качестве растворителя смесь разбавляли водой, продукт экстрагировали хлороформом (2×20 мл), органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



(*1S**,*2R**,*4S**,*5R**,*7S**)-7-Бром-5-метокси-1'-фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-2',5'-дион (**197**) (элюент - метанол/хлороформ (1:100)). Из гидантоина **64a** (51 мг, 0.20 ммоль) соединение **197** (30 мг, 41%) получали в виде белого кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.92 (уш. с, 1H), 7.52-7.49 (м, 2H), 7.43-7.38 (м, 3H), 4.11 (с, 1H), 3.65-3.62 (м, 1H), 3.32 (с, 3H), 2.71 (дд, $J_1 = 7.2$ Гц, $J_2 = 13.8$ Гц, 1H), 2.58 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H), 2.53 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H), 2.02 (дт, $J_1 = 4.1$ Гц, $J_2 = 13.8$ Гц, 1H), 1.89-1.79 (м, 1H).

Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 172.9, 155.4, 130.8, 128.8, 128.0, 125.7, 82.3, 63.0, 56.3, 53.7, 51.0, 45.5, 39.2, 28.6. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3$, $M+H$): 365.0495, масса найденная: ($M+H$): 365.0499.



N-((1S,2R,4S,5R,7R)-7-Бром-2',5'-диоксо-1'-

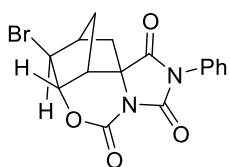
фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ил)ацетамид

(198) (элюент - метанол/хлороформ (1:30)). Из гидантоина **64a** (51 мг, 0.20 ммоль) соединение **197** (43 мг, 55%) получали в виде белого кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8.95 (уш. с, 1H), 7.67-7.62 (м, 3H), 7.37-7.33 (м, 2H), 4.51 (с, 1H), 3.76-3.70 (м, 1H), 2.64-2.61 (м, 1H), 2.57-2.50 (м, 2H), 1.91-1.80 (м, 3H), 1.81 (с, 3H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, DMCO-d_6): δ 173.1, 168.8, 153.7, 131.6, 131.4, 128.6, 120.5, 79.2, 62.6, 53.8, 53.6, 51.5, 47.6, 40.9, 27.5, 22.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_3$, $M+H$): 392.0604, масса найденная: ($M+H$): 392.0605.

Общая процедура синтеза оксазинанонов и оксазинаниминов.

К раствору спирогидантоина (0.31 ммоль) в хлороформе (30 мл) при 0°C единой порцией добавляли электрофильный агент (0.32 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение дня. Затем продукт отфильтровали на стеклянном пористом фильтре, промывали небольшими порциями растворителя и сушили на воздухе. Фильтрат упарили при пониженном давлении, продукт выделяли методом колоночной хроматографией на силикагеле, элюент - метанол/хлороформ (1:200). Полученное в ходе очистки соединение объединяли с осадком.



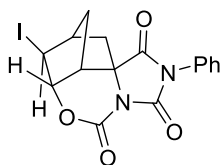
(7R,7aS*,9R*,10aR*,11R*)-11-бром-2-фенилтетрагидро-1H,5H,7H-*

7,9-метаноциклопента[d]имидазо[1,5-c][1,3]оксазин-1,3,5(2H)-трион

(199). Из спирогидантоина **66** (101 мг, 0.31 ммоль) и Br_2 (51 мг, 0.32 ммоль) соединение **199** (85 мг, 73%) получали в виде белого кристаллического твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7.55-7.49 (м, 2H), 7.48-7.39 (м, 3H), 5.23 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 4.46 (м, 1H), 3.14 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 2.63 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 2.44 (м, 1H), 2.30 (м, 1H), 2.08 (д, $J = 12.6$ Гц, 2H). **Спектр ^{13}C ЯМР** (101 МГц, DMCO-d_6): δ 172.2, 150.5,

142.5, 131.1, 128.9, 128.9, 127.4, 86.9, 79.2, 62.6, 55.7, 43.2, 41.2, 33.8. **HRMS** (ESI+) *m/z* масса рассчитанная (C₁₆H₁₄BrN₂O₄, M+H): 377.0131, масса найденная: (M+H): 377.0127.

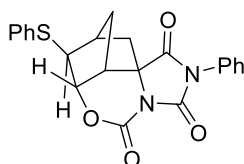


(7*R**,7*aS**,9*R**,10*aR**,11*R**)-11-йод-2-фенилтетрагидро-1*H*,5*H*,7*H*-7,9-метаноциклопента[*d*]имидазо[1,5-*c*][1,3]оксазин-1,3,5(2*H*)-трион

(**200**). Из спирогидантоина **66** (101 мг, 0.31 ммоль) и I₂ (81 мг, 0.32 ммоль) соединение **200** (100 мг, 76%) получали в виде белого кристаллического твердого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.58–7.36 (м, 5H), 5.37 (д, *J* = 4.2 Гц, 1H), 4.36 (с, 1H), 3.07 (д, *J* = 5.0 Гц, 1H), 2.67 (д, *J* = 4.5 Гц, 1H), 2.42–2.31 (м, 2H), 2.18–2.07 (м, 2H).

Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 172.3, 150.6, 142.5, 131.2, 129.0, 128.9, 127.4, 88.1, 62.6, 44.6, 42.1, 40.8, 35.0, 30.7. **HRMS** (ESI+) *m/z* масса рассчитанная (C₁₆H₁₄I₂N₂O₄, M+H): 424.9993, масса найденная: (M+H): 424.9988.



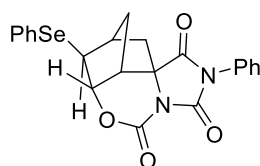
(7*R**,7*aS**,9*R**,10*aR**,11*R**)-2-фенил-11-(фенилтио)тетрагидро-1*H*,5*H*,7*H*-7,9-метаноциклопента[*d*]имидазо[1,5-*c*][1,3]оксазин-1,3,5(2*H*)-трион (**201**). Из спирогидантоина **66** (101 мг, 0.31 ммоль) и

PhSCl (46 мг, 0.32 ммоль) соединение **201** (88 мг, 70%) получали в

виде белого кристаллического твердого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.56–7.36 (м, 8H), 7.33–7.24 (м, 2H), 4.81 (дд, *J*₁ = 2.0 Гц, *J*₂ = 4.8 Гц, 1H), 3.75 (с, 1H), 3.14 (д, *J* = 4.9 Гц, 1H), 2.45 (дд, *J*₁ = 4.7 Гц, *J*₂ = 13.9 Гц, 1H), 2.39 (д, *J* = 4.3 Гц, 1H), 2.22 (д, *J* = 11.1 Гц, 1H), 2.13 (дд, *J*₁ = 3.1 Гц, *J*₂ = 10.4 Гц, 1H), 2.00 (д, *J* = 11.1 Гц, 1H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 172.5, 150.7, 142.9, 134.2, 131.2, 129.4, 129.3, 128.9, 128.8, 127.4, 126.7, 84.3, 63.3, 53.9, 42.3, 39.9, 39.5, 34.2.

HRMS (ESI+) *m/z* масса рассчитанная (C₂₂H₁₉N₂O₄S, M+H): 407.1061, масса найденная: (M+H): 407.1059.



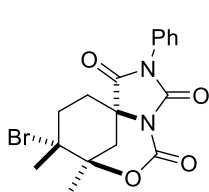
(7*R**,7*aS**,9*R**,10*aR**,11*R**)-2-фенил-11-(фенилселанил)тетрагидро-1*H*,5*H*,7*H*-7,9-метаноциклопента[*d*]имидазо[1,5-*c*][1,3] оксазин-1,3,5(2*H*)-трион (**202**). Из спирогидантоина **66** (101 мг, 0.31 ммоль) и

PhSeBr (76 мг, 0.32 ммоль) соединение **202** (103 мг, 73%) получали в

виде белого кристаллического твердого вещества.

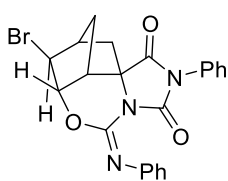
Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.61–7.56 (м, 2H), 7.54–7.47 (м, 2H), 7.47–7.30 (м, 6H), 4.98 (дд, *J*₁ = 2.1 Гц, *J*₂ = 4.9 Гц, 1H, CH), 3.73 (т, *J* = 2.7 Гц, 1H), 3.11 (д, *J* = 4.9 Гц, 1H), 2.45 – 2.39 (м, 2H), 2.24 (м, 1H), 2.09 (м, 1H), 2.00 (м, 1H). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц,

ДМСО-d6): δ 173.6, 155.8, 142.1, 132.3, 130.6, 127.4, 128.0, 127.3, 126.9, 124.5, 124.0, 83.0, 62.2, 52.0, 41.4, 39.0, 38.7, 33.5. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₂₂H₁₉N₂O₄Se, M+H): 412.9495, масса найденная: (M+H): 412.9496.



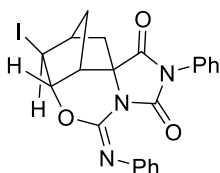
(7*R**,8*R**,10*aR**)-8-бром-7,8-диметил-2-фенилтетрагидро-1*H*,5*H*-7,10*a*-метаноимидазо[1,5-*c*][1,3]оксазоцин-1,3,5 (2*H*)-трион (**207**). Из спирогидантоина **89** (0.31 ммоль, 267 мг смеси **89** и **7** (1:2)) и Br₂ (154 мг, 0.96 ммоль) соединение **207** (88 мг, 72%) получали в виде белого кристаллического твердого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 7.58–7.45 (м, 3*H*), 7.44–7.37 (м, 2*H*), 2.78 (д, $J = 13.2$ Гц, 1*H*), 2.58 (д, $J = 13.9$ Гц, 1*H*), 2.33 – 2.21 (м, 2*H*), 2.15 (м, 1*H*), 1.95 (м, 1*H*), 1.86 (с, 3*H*), 1.59 (с, 3*H*). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d6): δ 170.7, 150.2, 144.8, 131.0, 129.0, 129.0, 127.4, 85.7, 68.5, 61.4, 35.2, 31.9, 30.0, 27.4, 23.1. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₁₇H₁₈BrN₂O₄, M+H): 393.0444, масса найденная: (M+H): 393.0443.



(7*R**,7*aS**,9*R**,10*aR**,11*R**,*E*)-11-бром-2-фенил-5-(фенилимино)тетрагидро-1*H*,5*H*,7*H*-7,9-метаноциклопента[*d*]имидазо[1,5-*c*][1,3]оксазин-1,3(2*H*)-дион (**208**). Из спирогидантоина **70** (116 мг, 0.31 ммоль) и Br₂ (51 мг, 0.32 ммоль) соединение **208** (43 мг, 31%) получали в виде жёлтого твердого вещества.

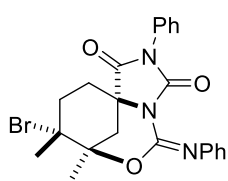
Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 7.52–7.39 (м, 5*H*), 7.35–7.26 (м, 2*H*), 7.15–7.06 (м, 3*H*), 5.08 (д, $J = 4.9$ Гц, 1*H*), 3.91-3.89 (м, 1*H*), 2.85 (д, $J = 4.9$ Гц, 1*H*), 2.74 (д, $J = 4.8$ Гц, 1*H*), 2.69 (дд, $J_1 = 5.0$ Гц, $J_2 = 14.1$ Гц, 1*H*), 2.62 (м, 1*H*), 2.29 (м, 1*H*), 1.93 (дд, $J_1 = 3.1$ Гц, $J_2 = 14.1$ Гц, 1*H*). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная (C₂₂H₁₉BrN₃O₃, M+H): 452.0604, масса найденная: (M+H): 452.0601.



(7*R**,7*aS**,9*R**,10*aR**,11*R**,*E*)-11-иод-2-фенил-5-(фенилимино)тетрагидро-1*H*,5*H*,7*H*-7,9-метаноциклопента[*d*]имидазо[1,5-*c*][1,3]оксазин-1,3(2*H*)-дион (**209**). Из спирогидантоина **70** (116 мг, 0.31 ммоль) и I₂ (81 мг, 0.32 ммоль) соединение **209** (45 мг, 29%) получали в виде жёлтого твердого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 7.57–7.40 (м, 10*H*), 5.68 (с, 1*H*), 4.51 (с, 1*H*), 3.18 (д, $J = 13.9$ Гц, 1*H*), 2.74 (с, 1*H*), 2.44 (м, 1*H*), 2.31 (м, 1*H*), 2.25 – 2.05 (м, 2*H*). **Спектр ¹³C ЯМР** (101 МГц, ДМСО-d6): δ 172.3, 150.5, 142.5, 131.6, 131.1, 129.9, 128.9, 128.8, 128.3,

127.4, 123.2, 88.0, 62.6, 44.5, 42.1, 40.8, 35.0, 30.7. **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{22}H_{19}IN_3O_3$, M+H): 500.0466, масса найденная: (M+H): 500.0464.



(7*R**,8*R**,10*aR**,*E*)-8-бром-7,8-диметил-2-фенил-5-

(фенилимино)тетрагидро-1*H*,5*H*-7,10*a*-метаноимидазо[1,5-

c][1,3]оксазоцин-1,3(2*H*)-дион (**212**). Из спирогидантоина **90** (0.31

ммоль, 310 мг смеси **89** и **11** (1:2)) и Br₂ (154 мг, 0.96 ммоль)

соединение **212** (126 мг, 87%) получали в виде жёлтого твердого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.54–7.45 (м, 5H), 7.43–7.36 (м, 2H), 7.24–7.16 (м, 3H), 2.91 (д, *J* = 14.0 Гц, 1H), 2.79 (м, 1H), 2.31 (м, 1H), 2.15 (м, 1H), 1.90 (м, 1H), 1.71 (с, 4H), 1.53 (с, 3H). **HRMS** (ESI+) m/z масса рассчитанная ($C_{23}H_{23}BrN_3O_3$, M+H): 468.0917, масса найденная: (M+H): 468.0914.

5. Выводы

- 1) Предложена общая методология диастереоселективного синтеза спиропроизводных гидантоинов и тиогидантоинов реакциями Дильса-Альдера 5-метилен-замещённых 2-халькогенимидазолонов с циклическими и ациклическими диенами.
- 2) Разработаны препаративные методы синтеза спироциклических гидантоинов и тиогидантоинов, содержащих изоксазолиновые, пиразолиновые, триазолиновые, азиридиновые и эпоксидные фрагменты, реакциями спироимидазолонов с нитрилоксидами, нитрилиминами, азидами и пероксокислотами.
- 3) Предложены методы синтеза полициклических спиросоединений, содержащих оксазиновые фрагменты, при взаимодействии продуктов реакции Дильса-Альдера 5-метиленимидазолонов с электрофильными агентами.
- 4) Предложен новый эффективный способ проведения реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения методом диффузионного смешивания хлороксимов и хлоргидразонов с парами триэтиламина, позволяющим равномерно и в малых количествах генерировать реакционноспособные интермедиаты. Эффективность метода диффузионного смешивания продемонстрирована на примерах реакций 1,3-диполярного присоединения по кратным связям C=C и C=S.
- 5) Для ряда спирогидантоинов и спиротиогидантоинов обнаружена умеренная цитотоксическая активность на клеточных линиях MCF7, A549, HEK293T и VA13.

Список литературы

1. Turnbull, A.G.; Hull, H.S. A Thermodynamic Study of the Dimerization of Cyclopentadiene. *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 1789–1797.
2. Donald Valentine, Nicholas J. Turro, and G.S.H. Thermal and Photosensitized Dimerizations of Cyclohexadiene. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5202–5208.
3. Huybrechts, G.; Luyckx, L.; Vandenboom, T.; Van Mele, B. Thermal Dimerization of 1,3-butadiene: Kinetics of the Formation of Cis, Cis-cycloocta-1,5-diene. *Int. J. Chem. Kinet.* **1977**, *9*, 283–293.
4. Janusz Baran, Herbert Mayr, Volker Ruster, and F.G.K. Stepwise [4+2]- and [4+4]- Cyclodimerizations of 1,1,2,2,3,3-Hexamethyl-4,5-Bis(Methylene)Cyclopentane. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5016–5019.
5. Artigas, A.; Vila, J.; Lledó, A.; Solà, M.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. A Rh-Catalyzed Cycloisomerization/Diels-Alder Cascade Reaction of 1,5-Bisallenes for the Synthesis of Polycyclic Heterocycles. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6608–6613.
6. Vila, J.; Solà, M.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. Highly Selective Synthesis of Seven-Membered Azaspiro Compounds by a Rh(I)-Catalyzed Cycloisomerization/Diels-Alder Cascade of 1,5-Bisallenes. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5279–5286.
7. Lu, P.; Ma, S. Observation of New Cycloisomerization Pattern of 1,5-Bisallenes. Catalyst and Substituent Effects. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2095–2097.
8. Lu, P.; Kuang, J.; Ma, S. Carbon-Carbon Double-Bond Isomerization and Diels-Alder Reaction of Dimethyl 5-Methylene-4-Isopropylidene-2-Cycloheptene-1,1-Dicarboxylate with Dienophiles. *Synlett* **2010**, 227–230.
9. Peiris, S.; Ragauskas, A.J.; Stothers, J.B. ¹³C Magnetic Resonance Studies. 129. Homoienolization in the Camphenilone System. Examination of Some 7-Substituted Derivatives. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 789–797.
10. Kirmse, W.; Landscheidt, H.; Siegfried, R. Rearrangements of Spirocyclobutane-Substituted 2-Norbornyl Cations. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *13*, 213–219.
11. Liu, J.; Niwayama, S.; You, Y.; Houk, K.N. Theoretical Prediction and Experimental Tests of Conformational Switches in Transition States of Diels-Alder and 1,3-Dipolar Cycloadditions to Enol Ethers. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1064–1073.
12. Quast, H.; Seefelder, M.; Ivanova, S.; Heubes, M.; Peters, E.M.; Peters, K. Tetraacylenes as Dienophiles and Hetero Dienes in Two-Step Diels-Alder Reactions. *European J. Org. Chem.* **1999**, 3343–3351.
13. Wu, M.; Ma, D. Total Syntheses of (±)-Spiroquinazoline, (-)-Alantryphenone, (+)-Lapatin

- A, and (-)-Quinadoline B. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 9759–9762.
14. McCabe, S.R.; Wipf, P. Eight-Step Enantioselective Total Synthesis of (-)-Cycloclavine. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 324–327.
 15. Filip R. Petronijevic, P.W. Total Synthesis of (()-Cycloclavine and (()-5-Epi-Cycloclavine. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7704–7707.
 16. Rodriguez, R.; Adlington, R.M.; Moses, J.E.; Cowley, A.; Baldwin, J.E. A New and Efficient Method for O-Quinone Methide Intermediate Generation: Application to the Biomimetic Synthesis of (±)-Alboatrin. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3617–3619.
 17. Buback, M.; Kuchta, G.; Niklaus, A.; Henrich, M.; Rothert, I.; Tietze, L.F. Intermolecular Hetero Diels-Alder Reactions of Enamino Ketones with Highly Substituted Vinyl Ethers: Effect of High Pressure on the Kinetics and Diastereoselectivity. *Liebigs Ann.* **1996**, 1151–1158.
 18. Rizzacasa, M.A.; Pollex, A. The Hetero-Diels-Alder Approach to Spiroketal. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1053–1059.
 19. Palmes, J.A.; Aponick, A. Strategies for Spiroketal Synthesis Based on Transition-Metal Catalysis. *Synth.* **2012**, *44*, 3699–3721.
 20. Robert E. Ireland and Dieter Habich A Convergent Scheme For The Synthesis of Spiroketal and the Synthesis of (±)-Chalcogran. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1389–1392.
 21. Gosselin, P.; Bonfand, E.; Hayes, P.; Retoux, R.; Maignan, C. Asymmetric Intermolecular Diels-Alder Reactions of Enantiopure Sulfinyl-Homo- and -Hetero-Dienes: Preliminary Results. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 781–784.
 22. Schneider, L.F.T. and C. Enantioselective Total Synthesis of the Mycotoxin (-)-Talaromycin B by a Hetero Diels-Alder Reaction. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2476–2481.
 23. Cuzzupe, A.N.; Hutton, C.A.; Lilly, M.J.; Mann, R.K.; McRae, K.J.; Zammit, S.C.; Rizzacasa, M.A. Total Synthesis of the Epidermal Growth Factor Inhibitor (-)-Reveromycin B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2382–2393.
 24. El Sous, M.; Rizzacasa, M.A. Hetero-Diels-Alder Synthesis of the Spiroketal Fragment of Reveromycin A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8591–8594.
 25. El Sous, M.; Ganame, D.; Tregloan, P.; Rizzacasa, M.A. Total Synthesis of (-)-Reveromycin A via a Hetero-Diels-Alder Approach. *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, 3954–3966.
 26. Pale, P.; Chucho, J. A Two Step Synthesis of Spiroketal. *Tet. Lett.* **1988**, *29*, 2947–2950.
 27. Mariana El Sous, Danny Ganame, Peter A. Tregloan, and M.A.R. Total Synthesis of (-)-Reveromycin A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3001–3004.
 28. El Sous, M.; Ganame, D.; Zanatta, S.; Rizzacasa, M.A. Total Synthesis of Spiroketal Containing Natural Products: Kinetic vs. Thermodynamic Approaches. *Arkivoc* **2006**,

- 2006, 105–119.
29. Audrain, H.; Thorhauge, J.; Hazell, R.G.; Jørgensen, K.A. A Novel Catalytic and Highly Enantioselective Approach for the Synthesis of Optically Active Carbohydrate Derivatives. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487–4497.
 30. Zhou, G.; Zheng, D.; Da, S.; Xie, Z.; Li, Y. Expedient Synthesis of the Aromatic Spiroketal Skeleton Using Hetero-Diels-Alder Cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3349–3352.
 31. Willis, N.J.; Bray, C.D. An Ortho-Quinone Methide Based Strategy towards the Rubromycin Spiroketal Family. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 80212–80215.
 32. V. Branchadell, J. Font, A. Oliva, J. Orti, R.M.O.; S. Rafel, N. Terris, M.V. 5-Ylidene-2(5H)-Furanones as Dienophiles in Diels-Alder Cycloadditions: Effect of the Substituents on the Site-Selectivity. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8775–8786.
 33. Blanc, R.; Héran, V.; Rahmani, R.; Commeiras, L.; Parrain, J.L. Diels-Alder Cycloaddition of o-Quinonedimethides and Alkylidene-5H-Furan-2-Ones: New and Rapid Access to Lambertellol Cores and Arthrinone Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5490–5494.
 34. Daniel Alonso, Josep Font, Rosa M. Ortuno, J. d'Angelo and A.G. Diels-Alder Reactions of Protoanemonin with Heterosubstituted Dienes. Synthesis of Polyfunctional Oxaspiro[4.5]Decanes. *Tetrahedron* **1991**, *41*, 5895–5900.
 35. Alonso, D.; Orti, J.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuno, R.M.; Bertran, J.; Font, J. 5-Methylene-2(5H)-Furanone as a Dienophile in Diels-Alder Cycloadditions: Site Selectivity and Regioselectivity. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3060–3063.
 36. Branchadell, V.; Font, J.; Moglioni, A.G.; Ochoa de Echagijen, C.; Oliva, A.; Ortuno, R.M.; Vecianna, J.; Vidal-Gancedo, J. A Biradical Mechanism in the Diels-Alder Reactions of 5-Methylene-2(5H)-Furanones: Experimental Evidence and Theoretical Rationalization. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9992–10003.
 37. Daniel Alonso, Vicenc Branchadell, Josep Font, Antonio Oliva, Rosa M. Ortufio, F.S.-F. 5-Methylene-2(5H)-Furanone in Diels-Alder Reaction with Cyclic Dienes: Endo/Exo Selectivity. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4371–4378.
 38. Branchadell, V.; Orti, J.; Ortuño, R.M.; Oliva, A.; Font, J.; Bertrán, J.; Dannenberg, J.J. Mechanism and Site Selectivity in the Diels–Alder Reaction between Protoanemonin and Butadiene. A Theoretical Study. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2190–2193.
 39. J. Orti, V. Branchadell, R.M. Ortuna, A. Oliva, J. Fonta, J.B.; Dannenberg, J.J. Theoretical Study of the Regioselectivity in the Diels-Alder Reactions of Protoanemonin with Substituted Dienes. **1993**, *284*, 37–41.

40. de Echagüen, C.O.; Ortuño, R.M. Thermal 1,2- and 1,4-Cycloadditions of Butadiene to 3-Substituted 5-Methylene-2(5H)-Furanones: Evidence for a Biradical Mechanism in Some Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 749–752.
41. Li, Y.; Padias, A.B.; Hall, H.K. Evidence for 2-Hexene-1,6-Diyl Diradicals Accompanying the Concerted Diels-Alder Cycloaddition of Acrylonitrile with Nonpolar 1,3-Dienes. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7049–7058.
42. Thorat, S.S.; Palange, M.N.; Kontham, R. Four-Step Total Synthesis of (+)-Yaoshanenolides A and B. *ACS Omega* **2018**, *3*, 7036–7045.
43. Rafel, S.; Cabarrocas, G.; Ventura, M.; Parella, T. Synthesis and Characterisation of Optically Active Spiro[4.5]Decanes. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* **1998**, 3837–3843.
44. Kei Takeda, Yasuo Igarashi, Kousuke Okazaki, Eiichi Yoshii, and K.Y. An Intramolecular Diels-Alder Approach to the Synthesis of Chlorothricolide. Synthesis of (±)-24-O-Methylchlorothricolide. *J. Org. Chem.* **1990**, *21*, 99–104.
45. Takeda, K.; Imaoka, I.; Yoshii, E. Diels-Alder Reaction of α -Substituted Acrylates and α -(Methylene)Lactones: Conformation of Dienophiles and Endo/Exo Selectivity. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10839–10848.
46. Freeman, P.K.; Balls, D.M.; Brown, D.J. A Method for the Addition of the Elements of Ketene to Some Selected Dienes in Diels-Alder Fashion. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2211–2214.
47. Rosa Lopez, J.C.C. Synthesis and Diels-Alder Reactions of (+)-(S)-1-t-Butylsulfonyl-1-p-Tolylsulfinylethene, a New Masked Chiral Ketene Equivalent. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 93–96.
48. Uebelhart, P.; Weymuth, C.; Linden, A.; Hansen, H.J. Benzo[a]Heptalenes from Heptaleno[1,2-c]Furans: Part 2. Formation of Benzo[a]Heptalenes with Methoxy Groups at the Benzo Part. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 659–711.
49. Bouillon, J.P.; Mykhaylychenko, S.; Melissen, S.; Martinez, A.; Harakat, D.; Shermolovich, Y.G. Diels-Alder Reactions of Perfluoroketene Dithioacetals with Electron-Rich 1,3-Dienes: A New Access to Polysubstituted Aromatic Sulfides. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8663–8669.
50. Ottorino De Lucchi, Davide Fabbri, V.L. C₂-Symmetry-Chiral Ketene Dithioacetals Derived from 1,1'-Binaphthalene-2,2'-Dithiol: Diastereoselective Diels-Alder Reaction of the S-Oxides to Cyclopentadiene. *Synlett* **1991**, 565–568.
51. Grainger, R.S.; Gultekin, Z.; Lightowler, M.; Spargol, P.L. Highly Reactive and Highly Selective Chiral Ketene Equivalent. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4962–4963.
52. Aggarwal, V.K.; Gültekin, Z.; Grainger, R.S.; Adams, H.; Spargo, P.L. (1R,3R)-2-

- Methylene-1,3-Dithiolane 1,3-Dioxide: A Highly Reactive and Highly Selective Chiral Ketene Equivalent in Cycloaddition Reactions with a Broad Range of Dienes. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* **1998**, 2771–2781.
53. De Lucchi, O.; Fabbri, D.; Lucchini, V. Alkyl- and Arylsubstituted Ketenedithioacetal Tetroxides: Diels-Alder Reactivity and Reductive Desulfonylation of the Adducts. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1485–1496.
54. Angel Diaz-Ortiz, Enrique Diez-Barra, Antonio de la Hoz, Pilar Prieto, Andres Moreno, Fernando Langa, Thieny Prange, and A.N. Experiments and Molecular Mechanics Calculations. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4160–4166.
55. Díaz-Ortiz, A.; Díez-Barra, E.; De La Hoz, A.; Prieto, P.; Moreno, A. Cycloadditions of Ketene Acetals under Microwave Irradiation in Solvent-Free Conditions. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 3595–3598.
56. Wallace, T.W.; Wardell, I.; Li, K.; Leeming, P.; Redhouse, A.D.; Challand S. Richard Heterodiene Cycloadditions of C₂ Symmetric 4,5-Disubstituted Ketene Acetals: The Nett Asymmetric Conjugate Addition of Recyclable Acetic Ester Enolate Equivalents to an Activated Enone. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, 2293–2308.
57. Ursula Gruseck, M.H. Asymmetric Induction in the Inverse Diels-Alder Reaction of Chiral 2-Methylene-imidazolidines. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2681–2684.
58. E. W. Warnhoff, W.S.J. The Dimer of 2-Methylenecyclohexanone. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 496–497.
59. Umezawa, S.; Kinoshita, M. Studies on Antibiotics and Related Substances. IX. Synthesis of Methyl 5-Methylenecyclopentanone-2-Acetate, an Antitumor Substance and Related Compounds. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1960**, *33*, 266–271.
60. Ilhyong Ryu, Koichi Matsumoto, Masato Ando, Shinji Murai, N.S. Synthesis of β -Mercuri Ketones by Siloxycyclopropanes with Mercuric Conversion to α -Methylene Ketones the Reaction of Acetate and their and γ -Ketoesters. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4283–4286.
61. Northcott, C.J.; Valenta, Z. A Study of Chiral Induction in Some Diene Additions Catalyzed by Chiral Alkoxyaluminum Dichlorides. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1917–1923.
62. Michele C. Galanti, A.V.G. Kinetic Study of the Isomerization of Itaconic Anhydride to Citraconic Anhydride. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1572–1574.
63. Fotiadu, F.; Michel, F.; Buono, G. High Exoselectivity in Diels-Alder Additions of α -Vinylidene and α -Methylene- γ -Butyrolactones to Cyclopentadiene. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4863–4866.
64. Ishihara, J.; Horie, M.; Shimada, Y.; Tojo, S.; Murai, A. Asymmetric Construction of the Azaspiro[5.6]Dodec-9-Ene System in Marine Natural Toxins. *Synlett* **2002**, 403–406.

65. Brimble, M.A.; Crimmins, D.; Trzoss, M. Synthesis of Spirolactams via Diels-Alder Addition of 1,3-Butadienes to an α -Methylene Lactam. *Arkivoc* **2004**, 2005, 39–52.
66. Ronald R. Sauers and Thomas R. Henderson Photochemistry of Polycyclic 5-Acylbornenes. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1850–1853.
67. Fotiadu, F.; Pardigon, O.; Buono, G.; Le Corre, M.; Hercouët, A. Efficient Synthesis of 3-Methylene-2-Pyrrolidinone and Highly Exoselective Diels-Alder Addition to Cyclopentadiene. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 867–870.
68. O. Diels, K.A. Synthesen in Der Hydroaromatischen Reihe. XXIV „Dien-Synthesen“ Stickstoffhaltiger Heteroringe. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122.
69. Richard K. Hill, T.V. van A. Stereochemistry of the C Yclopentadiene-Itaconic Anhydride Adduct. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 626–627.
70. Adam, W.; Salgado, V.O.N.; Peters, E. -M; Peters, K.; Schnering, H.G. Von Stereoselective Synthesis of α , β -trans1-Spiro- β 1-lactones by Diels-Alder Cycloaddition of 1,3-Dienes to α 1-Methylene- β 1-lactone and Their Decarboxylation by Pyrolysis to (E)1-Alkylidenecycloalkenes, a Convenient Olefination Method. *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1481–1486.
71. Companyo, X., Mazzanti, A., Moyano, A., Janecka, A., & Rios, R. Multi-Phase Semicrystalline Microstructures Drive Exciton Dissociation in Neat Plastic Semiconductors. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1184–1186.
72. Posner, G.H.; Nelson, T.D.; Kinter, C.M.; Johnson, N. Diels-Alder Cycloadditions Using Nucleophilic 3-(p-Tolylthio)-2-Pyrone. Regiocontrolled and Stereocontrolled Synthesis of Unsaturated, Bridged, Bicyclic Lactones. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4083–4088.
73. Cho, C.G.; Kim, Y.W.; Lim, Y.K.; Park, J.S.; Lee, H.; Koo, S. Diels-Alder Cycloadditions of 3,5-Dibromo-2-Pyrone: A New Ambident Diene. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 290–293.
74. Okamura, H.; Morishige, K.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. Asymmetric Base Catalyzed Diels-Alder Reaction of 3-Hydroxy-2-Pyrone with Chiral Acrylate Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1211–1214.
75. Suzuki, T.; Watanabe, S.; Kobayashi, S.; Tanino, K. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Iso-A82775C, a Proposed Biosynthetic Precursor of Chloropupukeananin. *Org. Lett.* **2017**, 19, 922–925.
76. Akitami Ichihara, Noriki Nio, S.S. General Synthesis of Exomethylene- γ -Lactones via the Retro-Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4467–4468.
77. Ghatak, A.; Sarkar, S.; Ghosh, S. Strategic Use of Retro Diels-Alder Reaction in the Construction of β -Carboxy- α -Methylene- γ -Lactones. Total Synthesis of Methyleneolactocin and Protolichesterinic Acid. *Tetrahedron* **1997**, 53, 17335–17342.

78. Masato Koreeda, Daniel J. Rima, J.I.L. Synthesis of (f)-Verrucarol Using a Remarkably Facile Alumina-Catalyzed Intramolecular Diels-Alder Reaction. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5586–5588.
79. Khuong, K.S.; Beaudry, C.M.; Trauner, D.; Houk, K.N. Dienophile Twisting and Substituent Effects Influence Reaction Rates of Intramolecular Diels-Alder Cycloadditions: A DFT Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3688–3689.
80. Richter, F.; Bauer, M.; Perez, C.; Maichle-Mössmer, C.; Maier, M.E. Intramolecular Diels-Alder Reactions Using α -Methylene Lactones as Dienophile. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2474–2480.
81. Maier, M.E.; Perez, C. Intramolecular Diels-Alder Reaction with an α -Methylene Lactone as Dienophile. *Synlett* **1998**, 159–160.
82. Ahmed, A.A.; Jakupovic, J.; Bohlmann, F.; Regaila, H.A.; Ahmed, A.M. Sesquiterpene Lactones from *Xanthium Pungens*. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2211–2215.
83. Seiichi Nakamura, Fumiaki Kikuchi, S.H. Total Synthesis of (+)-Pinnatoxin A. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7199–7202.
84. Yang, J.; Cohn, S.T.; Romo, D. Studies toward (-)-Gymnodimine: Concise Routes to the Spirocyclic and Tetrahydrofuran Moieties. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 763–766.
85. Nair, V.; Treasa, P.M. Hetero Diels-Alder Trapping of 3-Methylene-1,2,4-[3H]Naphthalenetrione: An Efficient Protocol for the Synthesis of α - and β -Lapachone Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4549–4551.
86. Martin Eberle, R.C.L. Thioalkylation of Meldrum's Acid: Protected Alkylidene Derivatives of Isopropylidene Malonate. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1974–1982.
87. Mohammad Zia-Ebrahimi, G.W.H. Synthesis and Utility of a Novel Methylene Meldrum's Acid Precursor. *Synthesis (Stuttg.)* **1996**, 215–218.
88. Buzinkai, J.F.; Hrubowchak, D.M.; Smith, F.X. Two Convenient Methods for the Generation of "Methylene Meldrum's Acid" for Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3195–3198.
89. David Crouch, R.; Holden, M.S. An Organic Puzzle Using Meldrum's Acid. *J. Chem. Educ.* **2002**, *79*, 477.
90. Mironov, M.E.; Bagryanskaya, I.Y.; Shults, E.E. Synthesis of 3-Trimethylsiloxy-1-(Furan-3-Yl)Butadiene and Its Reactions with Dienophiles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 364–373.
91. Minghao, L.; Chang, C.; Fei, H.; Yanlong, G. Multicomponent Reactions of 1,3-Cyclohexanediones and Formaldehyde in Glycerol: Stabilization of Paraformaldehyde in Glycerol Resulted from Using Dimedone as Substrate. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 519–

- 530.
92. Delarmelina, M.; Delarmelina, M.; Ferreira, S.B.; Da Silva, F.D.C.; Ferreira, V.F.; Carneiro, J.W.D.M. Hetero-Diels-Alder Reactions of Quinone Methides: The Origin of the α -Regioselectivity of 3-Methylene-1,2,4-Naphthotrienes. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7001–7013.
 93. Tietze, L.F. A Novel Concept in Combinatorial Chemistry in Solution with the Advantages of Solid-Phase Synthesis: Formation of N-Betaines by Multicomponent Domino Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, *40*, 903–905.
 94. Ramachary, D.B.; Barbas, C.F. Towards Organo-Click Chemistry: Development of Organocatalytic Multicomponent Reactions through Combinations of Aldol, Wittig, Knoevenagel, Michael, Diels-Alder and Huisgen Cycloaddition Reactions. *Chem. - A Eur. J.* **2004**, *10*, 5323–5331.
 95. Paasz, A. A Green Approach to the Synthesis of Fused Uracils: Pyrano[2,3-d] Pyrimidines. On-Water One-Pot Synthesis by Domino Knoevenagel/Diels-Alder Reactions. *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, 4021–4032.
 96. Pałasz, A. Three-Component One-Pot Synthesis of Fused Uracils - Pyrano[2,3-d]-Pyrimidine-2,4-Diones. *Monatshefte für Chemie* **2008**, *139*, 1397–1404.
 97. Fillion, E.; Dumas, A.M.; Hogg, S.A.; Ni, O.; Diels, T. Modular Synthesis of Tetrahydrofluorenones from 5-Alkylidene Meldrum's Acids Our Own Work Used a Unique Trimethylsilyl Triflate (TMSOTf) - Promoted Tandem Intramolecular Friedel - Crafts Acylation / Carbonyl R - Tert -Alkylation Reaction in the First. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9899–9902.
 98. Aydililo, C.; Mazo, N.; Navo, C.D.; Jiménez-Osés, G. Elusive Dehydroalanine Derivatives with Enhanced Reactivity. *ChemBioChem* **2019**, *20*, 1246–1250.
 99. Abbiati, G.; Clerici, F.; Gelmi, M.L.; Gambini, A.; Pilati, T. Asymmetric Synthesis of 2-Amino-3-Hydroxynorbornene-2-Carboxylic Acid Derivatives. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6299–6304.
 100. Benavides, A.; Martínez, R.; Jiménez-Vázquez, H.A.; Delgado, F.; Tamariz, J. Synthesis and Cycloaddition Reactions of New Captodative Olefins N-Substituted 5-Alkylidene-1,3-Oxazolidine-2,4-Diones. *Heterocycles* **2001**, *55*, 469–485.
 101. Fraile, J.M.; Lafuente, G.; Mayoral, J.A.; Pallarés, A. Synthesis and Reactivity of 5-Methylenehydantoin. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8639–8647.
 102. Sankhvasi, W.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Nishio, T.; Iida, I.; Yamada, K. Chiral Hydantoin; A New Dienophile for Diels–Alder Reaction. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 935–937.

103. Cernak, T.A.; Gleason, J.L. Density Functional Theory Guided Design of Exo-Selective Dehydroalanine Dienophiles for Application toward the Synthesis of Palau'amine. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 102–110.
104. Jochen Mattay, Jurgen Mertes, G.M. Asymmetric Induction in the Diels-Alder Reaction of Chiral (2S)-2-(Tert-Butyl)-5-Methylene-1,3-Dioxolan-4-One. *Chem. Ber.* **1898**, *122*, 327–330.
105. Stephen G. Pyne, Branko Dikic, Peter A. Gordon, B.W.S. and A.H.W. Highly Exo-Diastereoselective Diels-Alder Reactions. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1505–1506.
106. Roush, W.R.; Essinfeld, A.P.; Warmus, J.S.; Brown, B.B. Synthesis and Diels-Alder Reactions of 2-Alkyl-5-Methylene-1,3-Dioxolan-4-Ones and 2-Alkyl-3-Acyl-5-Methylene-1,3-Oxazolidin-4-Ones: Highly Exo and Diastereoface Selective Chiral Ketene Equivalents. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7305–7308.
107. Roush, W.R.; Brown, B.B. Enantioselective Synthesis of 2-Alkyl-5-Methylene-1,3-Dioxolan-4-Ones and Exo-Selective Diels-Alder Reactions with Cyclopentadiene. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3380–3387.
108. Stephen G. Pyne, Javad Safaei-G, David C. R. Hockless, Brian W. Shelton, A.N.S. and; White, A.H. Exo Diastereoselective Diels-Alder Reactions of (R)-2-Phenyl-4-Methylene-Oxazolidin-5-One. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 941–956.
109. Sciotti, W.R.R. and R.J. Enantioselective Total Synthesis of (+)-3,4-Epoxycebrene-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6457–6458.
110. Butani, H.H.; Vachhani, D.D.; Bhoya, U.C.; Shah, A.K.; Van Der Eycken, E. V. Regio- and Chemoselective Formation of Spiroindolinone-Isoindolinone by a Palladium-Catalyzed Buchwald-Hartwig Addition-Elimination Sequence. *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6634–6638,.
111. Klenc, J.; Raux, E.; Barnes, S.; Sullivan, S.; Duszynska, B.; Bojarski, A.J.; Strekowski, L. Synthesis of 4-Substituted 2-(4-Methylpiperazino) Pyrimidines and Quinazoline Analogs as Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Ligands. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1259–1265.
112. Petrounia, I.P.; Goldberg, J.; Brush, E.J. Transient Inactivation of Almond Mandelonitrile Lyase by 3-Methyleneoxindole: A Photooxidation Product of the Natural Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid. *Biochemistry* **1994**, *33*, 2891–2899.
113. Rossiter, S. A Convenient Synthesis of 3-Methyleneoxindoles: Cytotoxic Metabolites of Indole-3-Acetic Acids. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4671–4673.
114. Hinman, R.L.; Bauman, C.P. Reactions of 3-Bromooxindoles. The Synthesis of 3-

- Methyleneoxindole. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2431–2437.
115. Kunisuke Okada, Hiroteru Sakuma, S.I. On the Structures of Adducts between 3-Methoxycarbonylmethylene-2-oxindoline and Cyclopentadiene. *Chem. Lett.* **1979**, 131–132.
 116. Richards, C.G.; Ross, M.S.F. A Synthesis of Spiro[oxindole-3,2'-bicyclic(2,2,1)heptene] Derivatives. *Tet. Lett.* **1968**, 4391–4394.
 117. Beccalli, E.M.; Clerici, F.; Gelmi, M.L. 6-Chloro-Spirocyclohexenindol-2-Ones: An Unusual Ring Transformation to Ethyl 2-(Cyclohexa-1,4-Dienyl)Phenylcarbamates. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8579–8586.
 118. C.G. Richards, D.E.T. The Diels-Alder Reaction of Isoprene with 2-Oxindolin-3-ylidene Derivative. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1817–1821.
 119. Kunisuke Okada, Hiroteru Sakuma, Morihide Kondo, S.I. Diels-Alder Reaction of 3-Methoxycarbonylmethylene-2-oxindoline Derivatives with Unsymmetrical Butadienes. *Chem. Lett.* **1979**, 213–216.
 120. Yue, J.F.; Ran, G.Y.; Yang, X.X.; Du, W.; Chen, Y.C. Asymmetric Diels-Alder Cycloadditions of Benzofulvene-Based 2,4-Dienals via Trienamine Activation. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2676–2679.
 121. Tan, B.; Hernández-Torres, G.; Barbas, C.F. Highly Efficient Hydrogen-Bonding Catalysis of the Diels-Alder Reaction of 3-Vinylindoles and Methyleneindolinones Provides Carbazolespirooxindole Skeletons. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12354–12357.
 122. Wang, D.; Sun, J.; Liu, R.Z.; Wang, Y.; Yan, C.G. Diastereoselective Synthesis of Tetrahydrospiro[Carbazole-1,3'-Indolines] via an InBr₃-Catalyzed Domino Diels-Alder Reaction. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5616–5629.
 123. Kende, A.S.; Fan, J.; Chen, Z. A Concise Total Synthesis of (±)-Alantrypinone by a Novel Hetero-Diels-Alder Reaction. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3205–3208.
 124. Chen, Z.; Fan, J.; Kende, A.S. Total Synthesis of (±)-Alantrypinone by Hetero Diels-Alder Reaction. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 79–85.
 125. Leca, D.; Gaggini, F.; Cassayre, J.; Loiseleur, O.; Pieniazek, S.N.; Luft, J.A.R.; Houk, K.N. Acid-Catalyzed Aza-Diels-Alder Reactions for the Total Synthesis of (±)-Lapatin B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4284–4287.
 126. Loiseleur, O.; Cassayre, J.; Leca, D.; Gaggini, F.; Pieniazek, S.N.; Luft, J.A.R.; Houk, K.N. Control of Hetero-Diels-Alder Stereoselectivity through Solvent Polarity and Bronsted or Lewis Acid Catalysis; Theory and Experiment. *Synlett* **2013**, *24*, 2446–2450.
 127. Watanabe, T.; Arisawa, M.; Narusuye, K.; Alam, M.S.; Yamamoto, K.; Mitomi, M.; Ozoe, Y.; Nishida, A. Alantrypinone and Its Derivatives: Synthesis and Antagonist

- Activity toward Insect GABA Receptors. *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17*, 94–110.
128. Freeman, J.L.; Li, F.F.; Furkert, D.P.; Brimble, M.A. Synthetic Studies towards Spirocyclic Imine Marine Toxins Using N -Acyl Iminium Ions as Dienophiles in Diels-Alder Reactions. *Synlett* **2020**, *31*, 657–671.
129. Marcoux, D.; Bindschädler, P.; Speed, A.W.H.; Chiu, A.; Pero, J.E.; Borg, G.A.; Evans, D.A. Effect of Counterion Structure on Rates and Diastereoselectivities in α,β -Unsaturated Iminium-Ion Diels-Alder Reactions. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3758–3761.
130. Wang, Z.; Krogsgaard-Larsen, N.; Daniels, B.; Furkert, D.P.; Brimble, M.A. Cyclic Enecarbamates as Precursors of α,β -Unsaturated Iminium Ions: Reactivity and Synthesis of 6,6-Spirocyclic Ring Systems. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10366–10375.
131. Freeman, J.L.; Brimble, M.A.; Furkert, D.P. Convenient Access to 5-Membered Cyclic Iminium Ions: Evidence for a Stepwise [4 + 2] Cycloaddition Mechanism. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2705–2714.
132. O'Connor, P.D.; Körber, K.; Brimble, M.A. Novel Use of N-Carboalkoxy α,β -Unsaturated Iminium Ions as Dienophiles in Diels-Alder Reactions. *Synlett* **2008**, 1036–1038.
133. O'Connor, P.D.; Marino, M.G.; Guéret, S.M.; Brimble, M.A. Synthesis and Reactivity of β -Methoxymethyl Enecarbamates. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8893–8896.
134. Johannes, J.W.; Wenglowsky, S.; Kishi, Y. Biomimetic Macrocyclic-Forming Diels-Alder Reaction of an Iminium Dienophile: Synthetic Studies Directed toward Gymnodimine. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3997–4000.
135. Saha, S.L.; Roche, V.F.; Pendola, K.; Kearley, M.; Lei, L.; Romstedt, K.J.; Herdman, M.; Shams, G.; Kaisare, V.; Feller, D.R. Synthesis and in Vitro Platelet Aggregation and TP Receptor Binding Studies on Bicyclic 5,8-Ethanoctahydroisoquinolines and 5,8-Ethanotetrahydroisoquinolines. *Bioorganic Med. Chem.* **2002**, *10*, 2779–2793.
136. Burmistrov, V.; Morisseau, C.; Karlov, D.; Pitushkin, D.; Vernigora, A.; Rasskazova, E.; Butov, G.M.; Hammock, B.D. Bioisosteric Substitution of Adamantane with Bicyclic Lipophilic Groups Improves Water Solubility of Human Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127430.
137. Saccomano, N.A.; Vinick, F.J.; Koe, B.K.; Nielsen, J.A.; Whalen, W.M.; Meltz, M.; Phillips, D.; Thaddeo, P.F.; Jung, S.; Chapin, D.S.; et al. Calcium-Independent Phosphodiesterase Inhibitors as Putative Antidepressants: [3-(Bicycloalkoxy)-4-Methoxyphenyl]-2-Imidazolidinones. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 291–298.
138. Wang, A.; Wang, Y.; Meng, X.; Yang, Y. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Thiohydantoin Derivatives as Potent Androgen Receptor Antagonists for the

- Treatment of Prostate Cancer. *Bioorganic Med. Chem.* **2021**, *31*, 115953.
139. Isizumi, K.; Kojima, A.; Antoku, F.; Saji, I.; Yoshigi, M. Succinimide Derivatives. II. Synthesis and Antipsychotic Activity of N-[4-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-Yl)-1-Piperazinyl] Butyl]-1,2-Cis-Cyclohexanedicarboximide (SM-9018) and Related Compounds. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2139–2151.
 140. Valderrama, J.A.; Zamorano, C.; González, M.F.; Prina, E.; Fournet, A. Studies on Quinones. Part 39: Synthesis and Leishmanicidal Activity of Acylchloroquinones and Hydroquinones. *Bioorganic Med. Chem.* **2005**, *13*, 4153–4159.
 141. Bertilsson, S.K.; Ekegren, J.K.; Modin, S.A.; Andersson, P.G. The Aza-Diels-Alder Reaction Protocol - A Useful Approach to Chiral, Sterically Constrained α -Amino Acid Derivatives. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6399–6406.
 142. Kukushkin, M.E.; Skvortsov, D.A.; Kalinina, M.A.; Tafeenko, V.A.; Burmistrov, V. V.; Butov, G.M.; Zyk, N. V.; Majouga, A.G.; Beloglazkina, E.K. Synthesis and Cytotoxicity of Oxindoles Dispiro Derivatives with Thiohydantoin and Adamantane Fragments. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2020**, *195*, 544–555.
 143. Beloglazkina, A.; Barashkin, A.; Polyakov, V.; Kotovsky, G.; Karpov, N.; Mefedova, S.; Zagribelny, B.; Ivanenkov, Y.; Kalinina, M.; Skvortsov, D.; et al. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Dispiro Compounds Based on 5-Arylidenehydantoins and Isatins as Inhibitors of P53–MDM2 Protein–Protein Interaction. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 747–755.
 144. Novotortsev, V.K.; Kukushkin, M.E.; Tafeenko, V.A.; Skvortsov, D.A.; Kalinina, M.A.; Timoshenko, R. V.; Chmelyuk, N.S.; Vasilyeva, L.A.; Tarasevich, B.N.; Gorelkin, P. V.; et al. Dispirooxindoles Based on 2-Selenoxo-Imidazolidin-4-Ones: Synthesis, Cytotoxicity and Ros Generation Ability. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 1–26.
 145. Cernak, T.A.; Gleason, J.L. Synthesis of 5-Chloromethylene Hydantoins and Thiohydantoins. *Heterocycles* **2007**, *71*, 117–134.
 146. Said, A.M.; Savage, G.P. Atropisomerism-Induced Facial Selectivity in Nitrile Oxide Cycloadditions with 5-Methylenehydantoins. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6946–6950.
 147. Fujisaki, F.; Shoji, K.; Sumoto, K. A Synthetic Application of β -Aminoalanines to Some New 5-Dialkylaminomethyl-3-Phenylhydantoin Derivatives. *Heterocycles* **2009**, *78*, 213–220.
 148. Edman, P. Preparation of Phenyl Thiohydantoins from Some Natural Amino Acids. *Acta Chem. Scand.* 1950, *4*, 277–282.
 149. Jia, H.H.; Ni, F.; Wang, J.; Wei, P.; Ouyang, P.K. 5-(4-Fluorobenzylidene)Imidazolidine-2,4-Dione. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **2005**, *61*, 2784–2786.

150. Maccari, R.; Ettari, R.; Adornato, I.; Naß, A.; Wolber, G.; Bitto, A.; Mannino, F.; Aliquò, F.; Bruno, G.; Nicolò, F.; et al. Identification of 2-Thioxoimidazolidin-4-One Derivatives as Novel Noncovalent Proteasome and Immunoproteasome Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 278–283.
151. Shybanov, D.E.; Kukushkin, M.E.; Tafeenko, V.A.; Zyk, N. V.; Grishin, Y.K.; Roznyatovsky, V.A.; Beloglazkina, E.K. Different Addition Modes of Cyclopentadiene and Furan at Methylidene(Thio)Hydantoin. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 246–247.
152. De La Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Gómez, M.V.; Mayoral, J.A.; Moreno, A.; Sánchez-Migallón, A.M.; Vázquez, E. Preparation of α - and β -Substituted Alanine Derivatives by α -Amidoalkylation or Michael Addition Reactions under Heterogeneous Catalysis Assisted by Microwave Irradiation. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5421–5428.
153. Sarigul, S.; Dogan, I. Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Thiohydantoin Derivatives. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5895–5902.
154. Kukushkin, M.E.; Kondratieva, A.A.; Karpov, A.; Shybanov, D.E.; Tafeenko, V.A.; Roznyatovsky, V.A.; Grishin, Y.K.; Moiseeva, A.; Zyk, N. V.; Beloglazkina, E.K. Access to Dispiro Indolinone- Pyrrolidine-Imidazolones. *R. Soc. Open Sci.* **2022**, *9*.
155. Sarigul Ozbek, S.; Bacak Erdik, M.; Dogan, I. Aldol Reactions of Conformationally Stable Axially Chiral Thiohydantoin Derivatives. *ACS Omega* **2021**, *6*, 27823–27832.
156. P. Sohar, G. Bernath, S. Frimpong-Manso, A. E. Szabo, G.S. Preparation and Stereostructure of Norbornane/Ene-condensed Phenyl-substituted O,N-heterocycles. *Magn. Reson. Chem.* **1990**, *28*, 1045–1050.
157. Agopcan Cinar, S.; Ercan, S.; Erol Gunal, S.; Dogan, I.; Aviyente, V. The Origin of Exo- Stereoselectivity of Norbornene in Hetero Diels-Alder Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8079–8086.
158. Koga, N.; Ozawa, T.; Morokumat, K. Origin of Exo Selectivity in Norbornene. An AB Initio MO Study. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 519–533.
159. Laszlo, P.; von Ragué Schleyer, P. Analysis of the Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Norbornene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1171–1179.
160. Foti, F.; Grassi, G.; Risitano, F. First Synthesis of a Bromonitrilimine . Direct Formation of 3-Bromopyrazole Derivatives . *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2605–2606.
161. Grubert, L.; Galley, G.; Piitzel, M. Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrilimines to γ -Oxygenated α,β -Unsaturated Enones and Esters. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1137–1148.
162. Monteiro, Â.; Gonçalves, L.M.; Santos, M.M.M. European Journal of Medicinal Chemistry Synthesis of Novel Spiropyrazoline Oxindoles and Evaluation of Cytotoxicity

- in Cancer Cell Lines. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *79*, 266–272.
163. Brel, V.K. Synthesis of Gem -Bisphosphonates with (3-Aryl-4 , 5-Dihydroisoxazol-5-Yl) Methylamino Moiety. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 234–235.
 164. Stack, J.A.; Heffner, T.A.; Geib, S.J.; Curran, D.P. New Bis-Lactam Chiral Auxiliaries for Nitrile Oxide Cycloadditions. *Tetrahedron* **1992**, *49*.
 165. Moriya, O.; Nakamura, H.; Kageyama, T.; Urata, Y. Synthesis of Isoxazoline and Isoxazoles from Aldoximes by the Use of Sodium Bromite with Oorganotin Halide . *Tet. Lett.* **1989**, *30*, 3987–3990.
 166. P.Caldirola, M.Ciancaglione, M.D.A. and C.D.M. Conversion of Isokazolines to β -Hydroxy Esters. Synthesis of 2-Deoxy-D-ribose. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4647–4650.
 167. Donald E. Rivett, J.R. and J.F.K.W. The Preparation and Spectroscopic Properties of Some Di- and Tri-Substituted 1,3,5-Triphenyl-2-Pyrazolines and Related 2-Pyrazolines. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 1649–1658.
 168. Fliege, W.; Huisgen, R.; Clovis, J.S.; Knupfer, H. C-Methyl-N-Phenylnitrilimine and the Regiochemistry of Its Cycloadditions. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3039–3061.
 169. Tranmer, G.K.; Tam, W. Molybdenum-Mediated Cleavage Reactions of Isoxazoline Rings Fused in Bicyclic Frameworks. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4101–4104.
 170. Gutmiedl, K.; Wirges, C.T.; Ehmke, V.; Carell, T. Copper-Free “ Click ” Modification of DNA via Nitrile Oxide - Norbornene 1 , 3-Dipolar Cycloaddition. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2405–2408.
 171. McIntosh, M.L.; Naffziger, M.R.; Ashburn, B.O.; Zakharov, L.N.; Carter, R.G. Highly Regioselective Nitrile Oxide Dipolar Cycloadditions with Ortho-Nitrophenyl Alkynes. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9204–9213.
 172. Orth, R.; Böttcher, T.; Sieber, S.A. The Biological Targets of Acivicin Inspired 3-Chloro- and 3-Bromodihydroisoxazole Scaffolds. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8475–8477.
 173. Slagbrand, T.; Kervefors, G.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. An Efficient One-Pot Procedure for the Direct Preparation of 4,5-Dihydroisoxazoles from Amides. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1990–1995.
 174. Hao, L.; Wang, G.; Sun, J.; Xu, J.; Li, H.; Duan, G.; Xia, C.; Zhang, P. From Phenylhydrazone to 1H-1,2,4-Triazoles via Nitration, Reduction and Cyclization. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1657–1662.
 175. Garve, L.K.B.; Petzold, M.; Jones, P.G.; Werz, D.B. [3+3]-Cycloaddition of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Nitrile Imines Generated in Situ: Access to Tetrahydropyridazines. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 564–567.
 176. Molteni, G.; Ponti, A.; Orlandi, M. Uncommon Aqueous Media for Nitrilimine

- Cycloadditions . I . Synthetic and Mechanistic Aspects in the Formation Of. *New J. Chem.* **2002**, 1340–1345.
177. Kara, Y.S. Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy Substituent Effect Study on Experimental ¹³C NMR Chemical Shifts Bis (Methylene) Diacetate Derivatives. *Spectrochim. ACTA PART A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, *151*, 723–730.
 178. Krompiec, S.; Filapek, M.; Grudzka-Flak, I.; Slodek, A.; Kula, S.; Malecki, J.G.; Malarz, J.; Szafraniec-Gorol, G.; Penkala, M.; Schab-Balcerzak, E.; et al. Multifaceted Strategy for the Synthesis of Diverse 2,2'-Bithiophene Derivatives. *Molecules* **2015**, *20*, 4565–4593.
 179. Hayashi, S.; Mori, A.; Nishina, M.; Sumimoto, M.; Hori, K.; Yamamoto, H. Regio- and Diastereo-Selective Formation of Isoxazoline Derivatives by Lewis Acid Mediated 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxide. *J. Chem. Res.* **2007**, 394–396.
 180. Al-soud, Y.A.; Wirschun, W.; Hassan, N.A.; Maier, G.; Jochims, J.C. Reaction of 1-(Chloroalkyl)-1-Aza-2-Azoniaallene Salts with Alkenes : Preparation of Cyclic Azo , (Azoalkyl) Azonium , and Formazanum Compounds. *Synthesis (Stuttg).* **1998**, 721–728.
 181. Lukevics, E.; Dirnens, V.; Kemme, A.; Popelis, J. Silyl Isoxazolines-2: Synthesis , Structure and Properties. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *521*, 235–244.
 182. Mohammed, S.; Vishwakarma, R.A.; Bharate, B. Metal-Free DBU Promoted Regioselective Synthesis of Isoxazoles and Isoxazolines. *RSC Adv.* **2014**, *5*, 3470–3473.
 183. Muri, D.; Bode, J.W.; Carreira, E.M. A Novel , General Method for the Synthesis of Nitrile Oxides : Dehydration of O -Silylated Hydroxamic Acids. *Org. Lett.* **2000**, 529–541.
 184. Teruaki Mukaiyama and Toshio Hoshino The Reactions of Primary Nitroparaffins with Isocyanates. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339–5342.
 185. Y. Guo, Q. Wang, J.C.J. Prototropy in the System -ClCH=N=N-; Cycloadditions Od 1-Aza-2-Azoniaallene Cation Derived from Aldehydes. *Synthesis (Stuttg).* **1995**, 274–280.
 186. Yochai Basel, A.H. An Improved Method for Preparation of Nitrile Oxides from Nitroalkanes for In Situ Dipolar Cycloadditions. *Synthesis (Stuttg).* **1997**, 309–312.
 187. Annes, S.B.; Vairaprakash, P.; Ramesh, S. TfOH Mediated Intermolecular Electrocyclization for the Synthesis of Pyrazolines and Its Application in Alkaloid Synthesis. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 30071–30075.
 188. K. Tanaka, H. Masuda, K.M. Exo/Endo Stereoselectivity in 1,3-Dipolar Cycloaddition of Trifluoroacetonitrile Oxide and -Nitrilimine with Bicyclic Olefines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3901–3904.

189. Erba, E.; Rosa, C. La A Novel Synthetic Approach to the Racemic Neuraminidase Inhibitor Peramivir. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7975–7981.
190. Mayo, P.; Hecnar, T.; Tam, W. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides with Unsymmetrically Substituted Norbornenes. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5931–5941.
191. Hewitt, R.J.; Ong, M.J.H.; Lim, Y.W.; Burkett, B.A. Investigations of the Thermal Responsiveness of 1,4,2-Oxathiazoles. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6687–6700.
192. Sebest, F.; Casarrubios, L.; Rzepa, H.S.; White, A.J.P.; Díez-González, S. Thermal Azide-Alkene Cycloaddition Reactions: Straightforward Multi-Gram Access to Δ^2 -1,2,3-Triazolines in Deep Eutectic Solvents. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4023–4035.
193. Malpass, J.R.; Belkacemi, D.; Griffith, G.A.; Robertson, M.D. Cycloaddition of Phenyl Azide to Unsymmetrical Azabicyclic Alkenes. *Arkivoc* **2002**, 164–174.
194. Wang, X.; Yang, P.; Zhang, Y.; Tang, C.Z.; Tian, F.; Peng, L.; Wang, L.X. Isatin N,N'-Cyclic Azomethine Imine 1,3-Dipole and Abnormal [3 + 2]-Cycloaddition with Maleimide in the Presence of 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]Octane. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 646–649.
195. Mukund P, S.; Soeta, T.; Jasperse, C.P. Nitrile Ylides: Diastereoselective Cycloadditions Using Chiral Oxzolidinones without Lewis Acid. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5366–5369.
196. H. Shirai, T.Y. Studies on the Syntheses and Antibacterial Activity of Thiohydantoin Related Compounds. X. Reaction of 1-Phenyl-2-Thiohydantoins and Hydrazine Hydrate. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *87*, 133–137.
197. Mosmann, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *J. Immunological Methods* **1983**, *65*, 55–63.
198. Ghoncheh, M.; Mohammadian, M.; Mohammadian-Hafshejani, A.; Salehiniya, H. The Incidence and Mortality of Colorectal Cancer and Its Relationship With the Human Development Index in Asia. *Ann. Glob. Heal.* **2016**, *82*, 726–737.
199. Osterman, I.A.; Komarova, E.S.; Shiryayev, D.I.; Korniltsev, I.A.; Khven, I.M.; Lukyanov, D.A.; Tashlitsky, V.N.; Serebryakova, M. V.; Efremenkova, O. V.; Ivanenkov, Y.A.; et al. Sorting out Antibiotics' Mechanisms of Action: A Double Fluorescent Protein Reporter for High-Throughput Screening of Ribosome and DNA Biosynthesis Inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 7481–7489.
200. Tietze, L. F.; Eicher, T. *Reaktionen Und Synthesen Im Organisch-chemischen Praktikum Und Forschungslaboratorium*; 1991.
201. Üngören, Ş. H.; Kani, I.; Günay, A. A Facile Protocol for the Preparation of 5-Alkylidene and 5-Imino Substituted Hydantoins from N,N'-Disubstituted Parabanic Acids. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (35), 4758–4762.