

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Новоторцев Владимир Константинович

Синтез спиropyроизводных селеногидантоинов

1.4.3 – Органическая химия

1.4.8 – Химия элементоорганических соединений

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научные руководители

д.х.н. доцент Белоглазкина Е.К.

к.х.н. Кукушкин М.Е.

Москва – 2023

Оглавление

1. Введение	3
2. Обзор литературы	7
2.1. Селеноамиды	7
2.1.1. <i>Получение селеноамидов</i>	7
2.1.2. <i>Реакции селеноамидов</i>	17
2.2. Селенокарбаматы	29
2.2.1. <i>Получение селенокарбаматов</i>	29
2.2.2. <i>Реакции селенокарбаматов</i>	38
2.3. Изоселеноцианаты	41
2.3.1. <i>Получение изоселеноцианатов</i>	41
2.3.2. <i>Реакции изоселеноцианатов</i>	48
2.4. Селеномочевины	52
2.4.1. <i>Получение селеномочевин</i>	52
2.4.2. <i>Реакции селеномочевин</i>	53
2.5. Селеногидантоины	55
2.5.1. <i>Получение селеногидантоинов</i>	55
2.5.2. <i>Реакции селеногидантоинов</i>	56
3. Обсуждение результатов	59
3.1. Синтез исходных селенсодержащих диполярфилов	60
3.1.1. Синтез 5-арилиденселеногидантоинов	60
3.1.2. Синтез 5-индолинилиденселеногидантоинов	65
3.1.3. Синтез 5-метиленселеногидантоинов	68
3.2. Реакции селеногидантоинов с азометинидами	77
3.2.1. Реакции 5-арилиденселеногидантоинов	77
3.2.2. Реакции 5-индолинилиденселеногидантоинов	81
3.2.3. Реакции 5-метиленселеногидантоинов	84
3.3. Реакции 5-метидилен-селеногидантоинов с другими 1,3-диполями	89
3.3.1. Реакции 5-метидилен-селеногидантоинов с нитрилинами	90
3.3.2. Реакции 5-метидилен-селеногидантоинов с азометининами	94
3.4. Исследование биологической активности полученных селенсодержащих производных	102
3.4.1. Цитотоксичность и активация p53	102
3.4.2. Способность к генерированию активных форм кислорода	104
4. Экспериментальная часть	106
5. Заключение	157
6. Список литературы	158

1. Введение

Актуальность темы. Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности населения в развитых странах, уступая по числу случаев лишь сердечно-сосудистым патологиям. Широко используемым способом терапии раковых заболеваний является химиотерапия или ее комбинация с другими методами лечения.

Производные гидантоина и тиогидантоина, содержащие спиро-сочлененные индолиноновые фрагменты, продемонстрировали значительный цитотоксический эффект в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. На основании имеющихся данных, эта активность может быть связана со способностью диспироимидазолон-оксиндолов влиять на взаимодействие белков p53 (опухолевого супрессора) и MDM2 (его эндогенного ингибитора). При этом наличие в молекуле индолинонового фрагмента принципиально для наличия противоопухолевой активности, связанной с ингибированием MDM2, поскольку индолинон моделирует аминокислоту Trp23 молекулы p53, важную для связывания рассматриваемых белков.

Селенсодержащие органические соединения в настоящее время рассматриваются как перспективные цитотоксические агенты, и некоторые из них проходят клиническое тестирование как противораковые препараты. Органические производные селена также могут повышать эффективность химиотерапии и лучевой терапии. Долгое время Se-содержащие молекулы рассматривались лишь как соединения, защищающие здоровые клетки от окислительного стресса, однако недавние исследования показали, что они являются потенциальными окислительно-восстановительными модуляторами с двойной ролью в окислительном стрессе, и способны действовать как прооксиданты или антиоксиданты, в зависимости от типа селеноорганического соединения и вводимой в организм дозы.

На основании этих данных можно ожидать, что сочетание в составе молекулы спиро-сочлененных имидазолонового и индолинонового фрагментов с селеноорганической группировкой может благоприятно сказаться на противоопухолевой активности синтезированных соединений за счет комбинации цитотоксического и анти- или прооксидантного действия. Учитывая это, перспективными представляются синтез и исследование спиро-сочлененных производных 2-халькоген-имидазолонов, содержащих фрагмент C=Se.

Степень разработанности темы. К настоящему времени в литературе достаточно широко представлены данные по синтезу различных производных гидантоинов и

тиогидантоинов, а также их спироциклических производных. Однако селенсодержащие аналоги этих соединений – 2-селеноксо-имидазолы – описаны на единичных примерах, а первые представители спиро-производных селеногидантоинов впервые были получены нашей научной группой. К началу выполнения диссертационной работы в литературе были описаны отдельные представители 5-арилиден- и индолинидензамещенных селеногидантоинов, но не было примеров получения 5-метилен-2-селено-имидазолонов, содержащих экзоциклический $\text{CH}_2=\text{C}$ фрагмент.

Следует отметить, что известные и отработанные методы получения серосодержащих соединений, описанные в литературе, обычно не могут быть напрямую перенесены на синтез их селенсодержащих аналогов из-за проблем, возникающих при синтезе исходных реагентов, и меньшей стабильности селенсодержащих производных по сравнению с серосодержащими.

Целью работы является поиск и разработка синтетических подходов к спиро- и диспиро-производным 2-селеноксо-имидазол-4-онов с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, нитрилимминов и азометинимминов к 5-метилензамещенным селеногидантоинам, а также первичное тестирование биологической активности полученных селенсодержащих производных.

Задачами работы являются: (1) разработка методов синтеза 5-метилен-замещенных 2-селеногидантоинов; (2) синтез серии диполярофилов ряда 5-арилиден-2-селеногидантоинов и 5-индолиден-2-селеногидантоинов с различными заместителями при атоме N(3); (3) разработка и оптимизация методики получения спиро-производных 2-селеноксо-имидазол-4-онов на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-метилен-, 5-арилиден- и 5-индолиден-2-селеногидантоинам; (4) исследование возможности проведения и диастереоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к 5-метилен-селеногидантоинам азометинимминов и нитрилимминов; (4) изучение цитотоксичности полученных соединений и их анти- и прооксидантных свойств.

Предметом исследования являлись методы диастереоселективного синтеза спиропроизводных 2-селеногидантоинов реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Научная новизна работы состоит в: 1) впервые предложенном методе получения 5-метилензамещенных селеногидантоинов; 2) разработке и оптимизации диастереоселективного синтеза диспироиндолинонов на основе 2-селеногидантоинов, содержащих индолиноновый фрагмент, реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-метилензамещенным 2-селеноимидазолонам; 3) получении ранее неизвестного структурного типа органических производных - диспиро-индолинон-пирролидин-селеногидантоинов, с различным положением азота в центральном гетероцикле; 4)

установлении диастереоселективности 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиниминов и нитрилиминов к 5-метилен-селеногидантоинам; 5) изучении цитотоксичности и анти-/прооксидантных свойств полученных селенсодержащих производных.

Теоретическая и практическая значимость. 1) Впервые разработан метод синтеза 5-метилензамещенных тио- и селеногидантоинов исходя из изотио- и изоселеноцианатов и L-серина; 2) разработан и оптимизирован метод диастереоселективного синтеза диспироиндолинонов на основе 2-селеногидантоинов реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-метилензамещенным 2-селеноимидазолонам; 3) получены соединения ранее неизвестного структурного типа - диспиро-индолинон-пирролидин-селеногидантоины, с различным положением азота в центральном пирролидиновом гетероцикле; 4) показана возможность регио- и стереоселективного 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиниминов и нитрилиминов к 5-метилен-селеногидантоинам, а также изменение диастереоселективности реакции при присоединении азометиниминов к 1-бензил-замещенным 5-метиленселеногидантоинам. 5) установлена цитотоксичность и прооксидантные свойства полученных селенсодержащих производных.

Методология диссертационного исследования. Целевые соединения были получены с использованием реакций конденсации, алкилирования, ацилирования, 1,3-диполярного циклоприсоединения. Очистка полученных соединений проводилась методами колоночной хроматографии, перегонки, перекристаллизации, экстракции. Структура, состав и чистота полученных соединений определялись методами ТСХ, спектроскопии ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ВЭЖХ-МС.

Положения, выносимые на защиту:

1. 3-Арил-5-метилендиотиогидантоины и 3-арил-5-метиленселеногидантоины можно получить реакциями арилизотиоцианатов или изоселеноцианатов с L-серином в смеси NaOH–H₂O–Ru с последующей дегидратацией при комнатной температуре под действием раствора соляной кислоты.

2. Диспиропроизводные 2-селеноксоимидазолидин-4-онов с различным положением атома азота в центральном пирролидиновом кольце спироконденсированной системы (2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3"-индолин]-2'',5-дионы и 2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3"-индолин]-2'',5-дионы) могут быть получены диастереоселективным 1,3-диполярным циклоприсоединением азометинилидов, образующихся из изатина и саркозина или формальдегида и саркозина, к 5-метилензамещенным 2-селеногидантоинам.

3. Нитрилимины вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоинами по связям C=C и C=Se, образуя спироаддукты, содержащие фрагменты 2-селеногидантоина, пиразолина и селенадиазолина.

4. АзOMETИНИМИНЫ вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с 5-метилен-2-селеногидантоинами, образуя диастереомерные производные, содержащие спиросочлененные фрагменты 2-селеногидантоина и пиразолидина.

5. Селенсодержащие диспироиндолиноны проявляют цитотоксическую активность, близкую к активности соответствующих кислород- и серосодержащих производных, и являются прооксидантами. Для ряда полученных диспиро-селеногидантон-пирролидин-имидазолонов существенным механизмом их цитотоксического действия является образование активных форм кислорода.

Личный вклад автора. Автором осуществлен сбор и анализ литературных данных по теме исследования. Автор принимал участие в постановке экспериментальных задач, разработке синтетических стратегий, составлении плана исследований. Автором осуществлен синтез целевых соединений, анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка материалов исследования к публикации в научных изданиях и представлении на конференциях. Подготовка к публикации полученных результатов проводилась совместно с соавторами, причем вклад соискателя был основополагающим.

Публикации. По материалам работы опубликованы 4 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов научно-квалификационных работ.

Апробация результатов. Результаты работы были представлены в виде докладов на следующих конференциях: Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020» (Москва, Россия, 10-27 ноября 2020), «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Сочи, Россия, 8-11 октября 2021), «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Сочи, Россия, 16-21 сентября 2022), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «Кост-2021» (Сочи, Россия, 12-16 октября 2021), VI Северо-Кавказская конференция по органической химии (Ставрополь, Россия, 18-21 апреля 2022).

Структура и объем работы. Работа состоит из шести разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 172 страницах текста и включает 29 рисунков, 156 схем, 17 таблиц и список цитируемой литературы из 165 наименований.

2. Обзор литературы

СЕЛЕНОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ СЕЛЕНОКАРБАМОИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ.

Данный обзор литературы посвящен способам получения и использованию в синтезе нескольких классов селенорганических соединений, содержащих в структуре

селенокарбамоильный фрагмент $\begin{array}{c} >N-C=Se \\ | \\ \end{array}$: селеноамидов, селенокарбаматов, изоселеноцианатов, селеномочевин и селеногидантоинов

2.1. Селеноамиды

2.1.1. Получение селеноамидов

Одним из наиболее распространенных способов получения селеноамидов является обработка их кислородных аналогов селенирующими агентами, такими как реагент Вуллинса [1] (Рис. 1) и реагент Ишихары $LiAlHSeH$ [2].

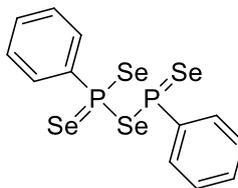


Рисунок 1. Реагент Вуллинса.

Реагент Вуллинса является селеновым аналогом известного реагента Лоуссона [3] и может быть получен реакцией 10 эквивалентов селена с пентамером $(PhP)_5$ (пентафенилциклопентафосфином), либо реакцией $PhPCl_2$ с селенидом натрия [4]. С его помощью алифатические и ароматические селеноамиды могут быть синтезированы из соответствующих амидов (Схема 1):

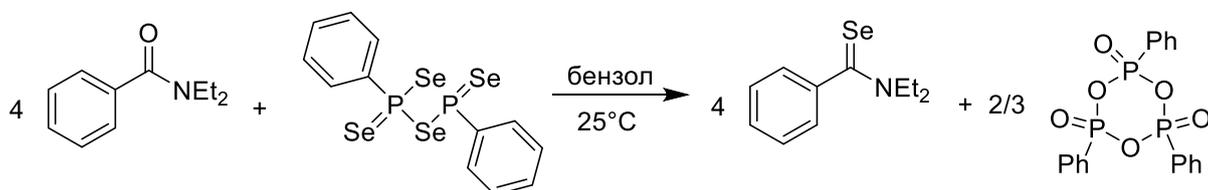


Схема 1

Выходы в таких реакция достигают 85%, однако при увеличении объема заместителей при атоме азота исходного амида время реакции увеличивается, а выходы снижаются. Авторы работы [3] указывают, что все четыре атома селена в реагенте Вуллинса переносятся в целевой продукт, таким образом, его способность к переносу селена выше, чем способность к переносу

серы у реагента Лоуссона, где только половина атомов серы используется для образования тиоамидов.

С помощью реагента Вуллинса можно синтезировать и селеноамиды с напряженной геометрией амидной связи (Схема 2) [5]. Такие селеноамиды представляют интерес для исследований влияния селена на свойства пептидов [6], в частности, селеноамидный фрагмент в пептидах помогает в исследовании их структуры и свойств за счет фотоизомеризации связи C-N, которая в селеноамидном фрагменте будет заметно отличаться от остальных амидных связей в пептиде.

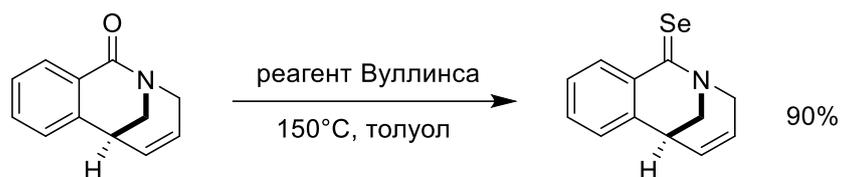


Схема 2

Реагент Ишихары LiAlHSeH образуется в результате реакции алюмогидрида лития с селеном в тетрагидрофуране при 0°C и может быть использован для получения широкого спектра различных селеноорганических соединений [2]. При его реакции с амидами образуются селеноамиды (Схема 3):

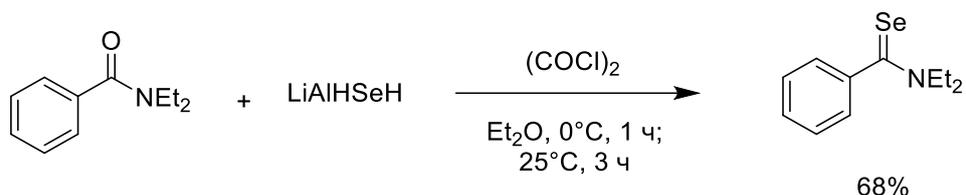


Схема 3

В данных реакциях требуется добавление хлорирующего агента, который образует из амида имидоилхлорид, с которым, в свою очередь, взаимодействует LiAlHSeH . Было показано [7], что система $\text{PCl}_5\text{-DMF}$ является одним из наиболее эффективных хлорирующих агентов и позволяет получать целевые селеноамиды с выходами от 79% и выше (Схема 4):

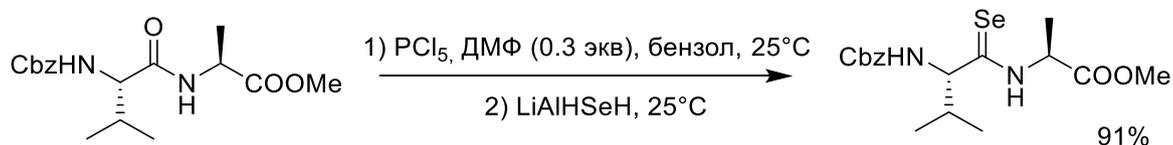


Схема 4

Использование других хлорирующих агентов, таких как SOCl_2 и POCl_3 , дает выходы вдвое меньшие, а трифосген и оксалилхлорид вообще не приводят к протеканию реакции.

Другие алюминийорганические реагенты также могут быть использованы для получения селеноамидов. К примеру, реакция бис(диметилалюминий)селенида $(\text{Me}_2\text{Al})_2\text{Se}$ с формамидами

[8], либо с их ацетальми [9] при нагревании в системе толуол-тетрагидрофуран приводит к образованию соответствующих селеноформамидов (Схема 5):

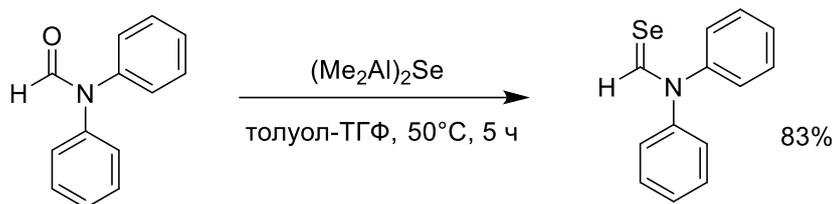


Схема 5

Использование диизобутилалюминийгидрида также позволяет получить различные третичные селеноамиды с выходами до 69% (Схема 6) [10]. Авторы указывают, что большая часть атомов селена встраивается в молекулу ДИБАЛ-Н между атомами алюминия и водорода, формируя смесь соединений $(\text{Bu}^i\text{AlSe})_n$ и $(\text{Bu}^i_2\text{AlSe})_2$, с небольшим количеством продуктов внедрения селена по связи C-Al.

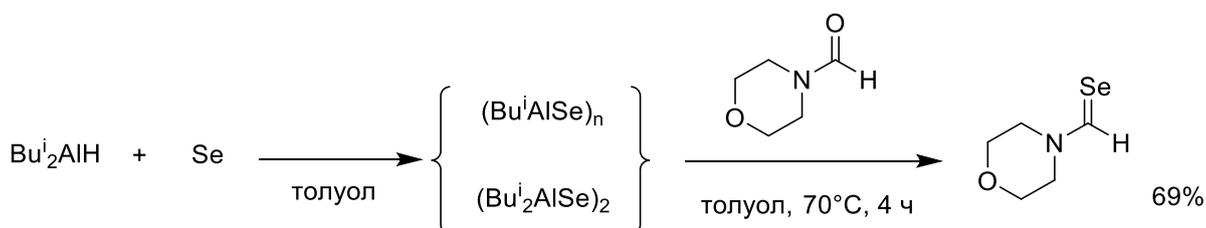


Схема 6

Еще одним эффективным реагентом для переноса атома селена является тетраселеновольфраматтетраэтиламмония $(\text{Et}_4\text{N})_2\text{WSe}_4$. С его помощью можно преобразовать третичные и вторичные амиды и лактамы в соответствующие селеноамиды и селенолактамы через образование промежуточных хлориминиевых солей [11]. В качестве хлорирующих агентов, способствующих протеканию реакции, были использованы оксалилхлорид и фосфорилхлорид (Схема 7).

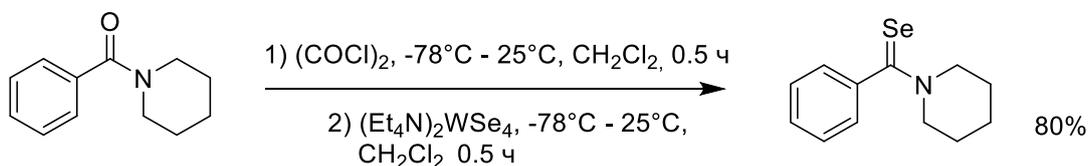


Схема 7

Фосфорилхлорид оказался лучшим активирующим агентом, чем оксалилхлорид, в случае получения вторичных селеноамидов. Попытка получения таким способом незамещенных по азоту селеноамидов, например, селенобензамида, не привела к ожидаемому результату.

Первичные селеноамиды могут быть получены из нитрилов с помощью селеноводорода, который генерируется из селена, монооксида углерода и воды [12]. Таким образом удастся

получить первичные ароматические селеноамиды с выходами от 21% до 100%, а также первичные алифатические селеноамиды с выходами 35-38% (Схема 8):

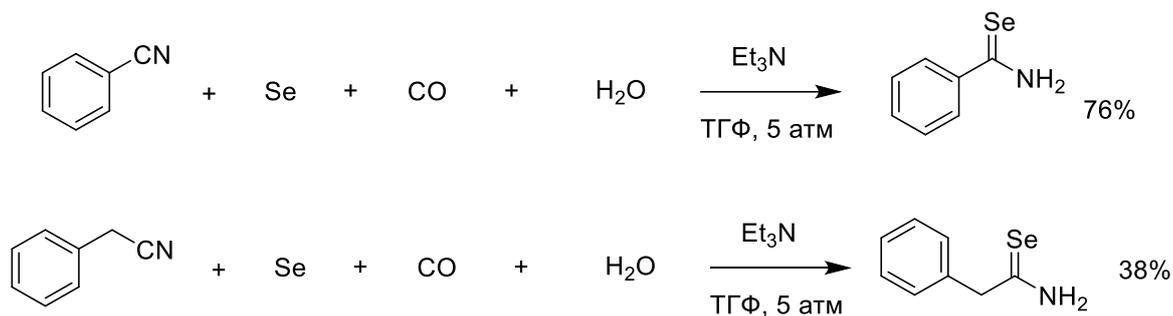


Схема 8

Аналогичным способом можно получить и ароматические и алифатические вторичные и третичные селеноамиды, если к реакционной смеси добавить амин (Схема 9) [13]:

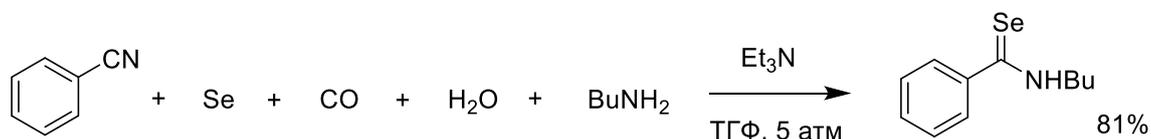


Схема 9

При этом выходы целевых продуктов сильно зависят от пространственного объема алкильного заместителя при аминогруппе: >80% для первичных заместителей, 30-50% для вторичных, 0% для третичных.

Другой способ получения первичных селеноамидов из нитрилов заключается в обработке их бис(триметилсилил)селенидом в присутствии эфира трехфтористого бора [14]. Таким способом удастся получить ароматические и алифатические первичные селеноамиды с выходами 21-79% (Схема 10):

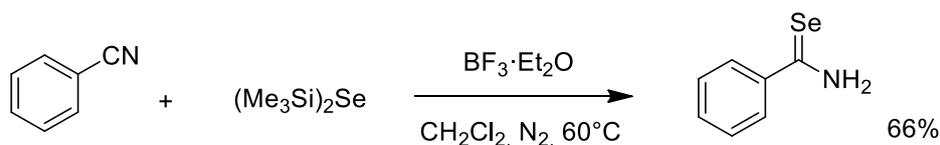


Схема 10

Помимо эфира трехфтористого бора в реакции были опробованы другие кислоты Льюиса, такие как SnCl₄ и TiCl₄, однако при их использовании выходы целевых селеноамидов были ниже. Авторы данной работы предполагают, что эффективное действие BF₃·Et₂O связано с его координацией по атому азота нитрила и триметилсилильной группе. В случае, когда в качестве исходного соединения, содержащего цианогруппу, брали цианамид или тиоцианат, в результате реакции образовывались соответствующие селеномочевины и селенотиокарбаматы.

В литературе также описаны методы синтеза первичных селеноамидов из нитрилов, в которых селенирующими агентами выступают гидроселенид натрия NaSeH [15] и моноселенофосфат-анион $\text{H}_2\text{PO}_3\text{Se}^-$ [16].

В первом случае при добавлении нитрилов и пиридина к раствору гидроселенида натрия в этаноле, получаемого реакцией боргидрида натрия и селена [17], удается получить первичные ароматические селеноамиды с выходами 67-93% (Схема 11):

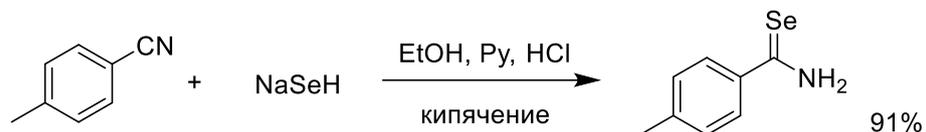


Схема 11

Первичные алифатические селеноамиды также были получены данным методом, однако они не выделялись в чистом виде и были сразу введены в реакцию с бромацетофеноном с образованием 1,3-селеназолов с выходами 14-47%.

Во втором случае моноселенофосфат, полученный из трис(триметилсилил)селенофосфата [16,18], вводился в реакцию с нитрилами в смеси метанол-вода, в результате чего образовывались ароматические и алифатические первичные селеноамиды с выходами 54-94% (Схема 12):

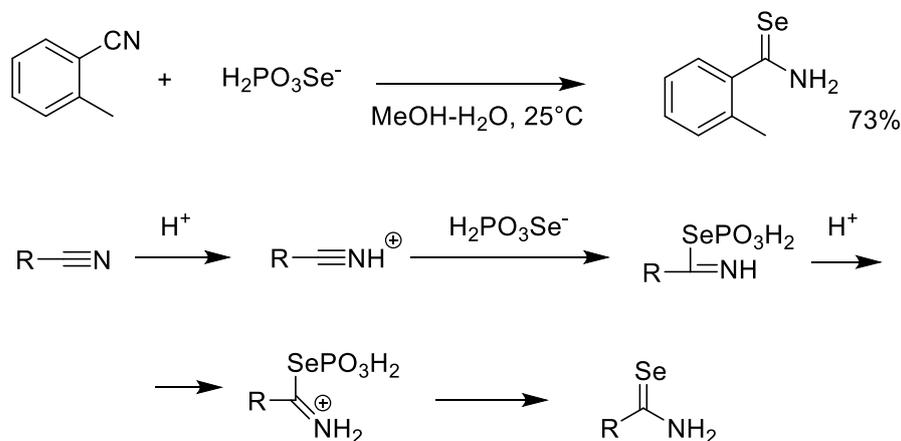


Схема 12

Кроме того, субстратом для селенирования с помощью гидроселенида натрия могут служить также аминокарбеновые комплексы хрома [19,20]. При этом удается получить селеноамиды с высокими выходами вплоть до 98% (Схема 13):

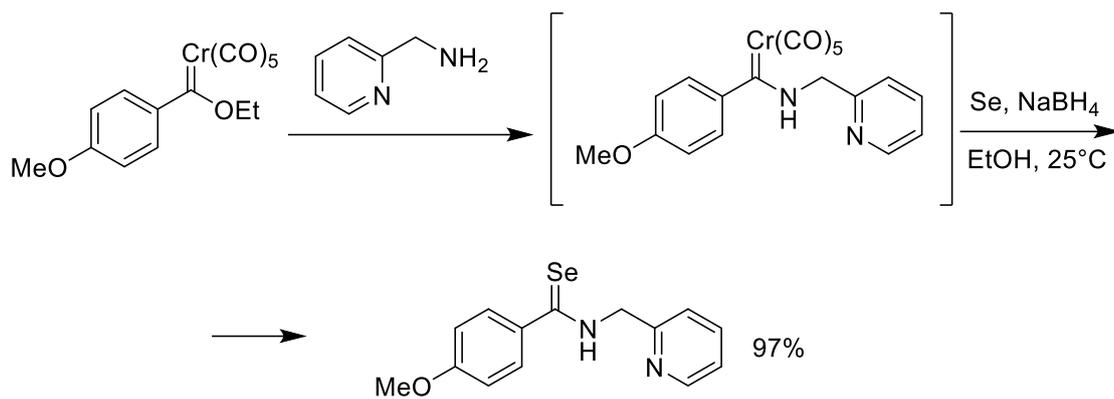


Схема 13

Известен способ получения вторичных и третичных селеноамидов из селеноэфиров, в котором селенирующим агентом является селеноводород, получаемый гидролизом селенида алюминия [21]. Селеноэфиры, в свою очередь, могут быть синтезированы из нитрилов взаимодействием их с этанолом и хлороводородом с получением имидоэфиров [22], которые обрабатывают селеноводородом. Образующиеся при этом селеноэфиры могут быть введены в реакцию с магнибромидами первичных аминов или вторичными аминами с получением вторичных и третичных селеноамидов соответственно с выходами 30-92% (Схема 14):

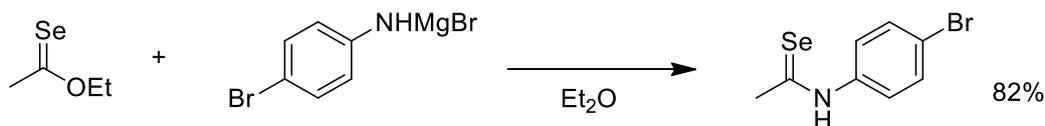


Схема 14

При использовании первичных аминов в большой степени происходило образование имидоэфиров и выделение селеноводорода.

Кроме того, описан способ получения первичных селеноамидов из соответствующих нитрилов при помощи селеноводорода, образующегося *in situ* с помощью гидролиза пентаселенида фосфора. Таким образом удастся получить первичные ароматические и алифатические селеноамиды (Схема 15) [23]:

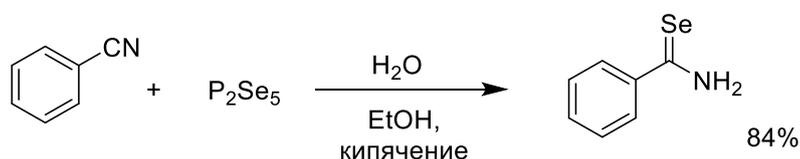


Схема 15

В более ранней своей работе те же авторы выяснили, что данный метод синтеза селеноамидов возможен только если использовать нитрилы в качестве исходных соединений, при этом применение методики к амидам не приводит к нужному результату [24]. Также авторы определили условия реакции, требуемые для наиболее эффективного ее протекания:

использование 0,4 эквивалентов P_2Se_5 , медленное прибавление воды к реакционной смеси, использование системы этанол-вода и необходимость кипячения.

Селеноформамиды могут быть получены из формамидов реакцией их с селеном в присутствии трихлорсилана в качестве восстановителя [25]. Авторы предполагают, что селен под действием трихлорсилана превращается в селенид-анион Se^{2-} , который выступает в качестве селенирующего агента, преобразуя формамиды в селеноформамиды. Таким образом можно получить вторичные и третичные селеноформамиды с выходами до 80% (Схема 16):

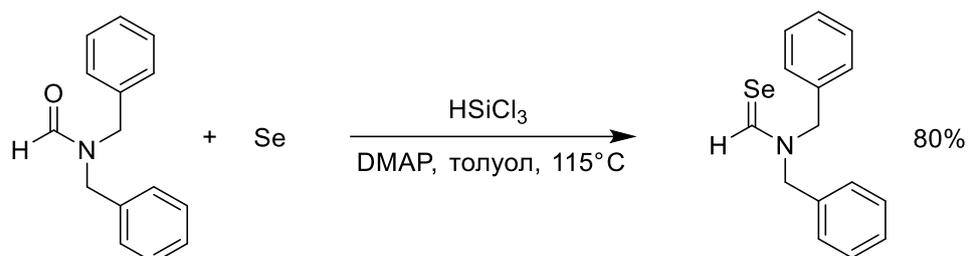


Схема 16

Также авторы указывают, что добавление в реакцию аминов играет важную роль в ее протекании, вероятно благодаря их нуклеофильности и/или основности. В большинстве случаев был использован 4-диметиламинопиридин (DMAP), однако при введении в реакцию пространственно затрудненных формамидов 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (DABCO) и дибензиламин давали более высокий выход продуктов.

Эффективность данного подхода была продемонстрирована при применении его в синтезе селеноамида из структурно и функционально более сложного производного сиаловой кислоты (Схема 17):

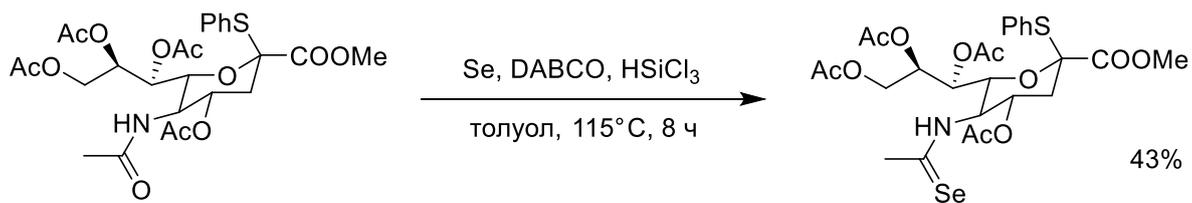


Схема 17

При наличии большого количества карбонильных групп в исходном соединении, селенирование прошло селективно по амидной группе, остальные оказались не затронуты.

Селеноформамиды могут быть использованы для дальнейшей функционализации с целью получения более сложных селеноамидов, например, α -гидроксиселеноамидов [26]. Это достигается за счет депротонирования селеноформамидов под действием литийдиизопропиламида (LDA) с образованием селенокарбамоиллитиевых производных, которые являются Umpolung-реагентами, то есть соединениями со сменой полярности в карбонильной группе. На примере депротонирования N,N-дибензилселеноформамида была

показана возможность дальнейшего присоединения различных карбонильных соединений к Umprung-реагенту (Схема 18):

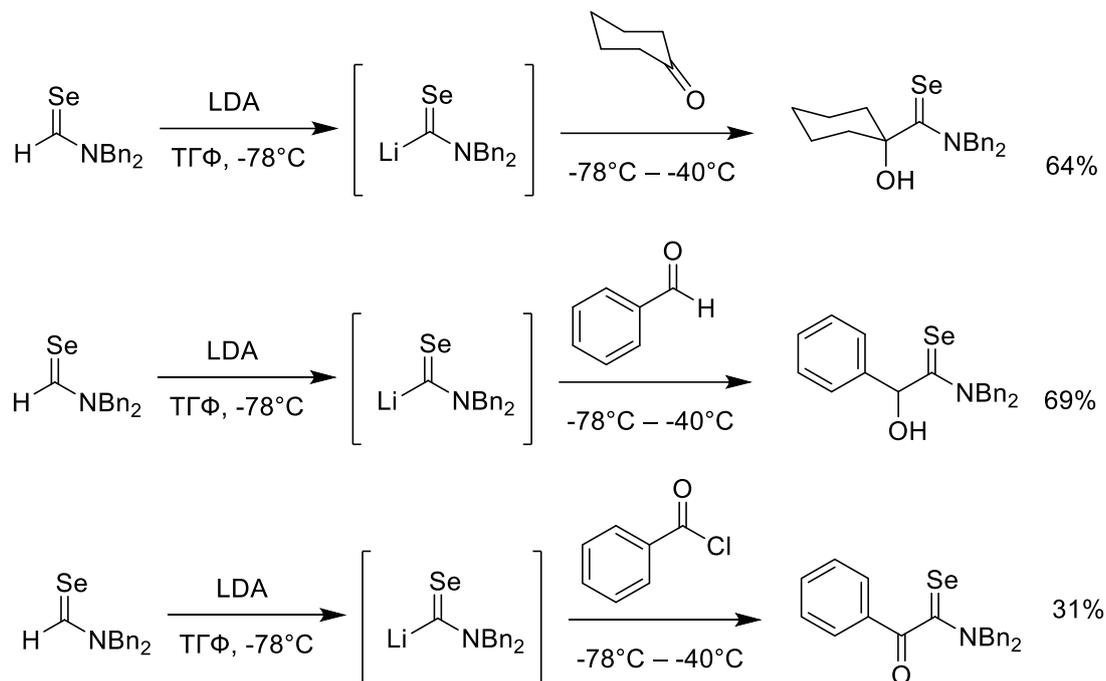


Схема 18

При использовании альдегидов и кетонов в качестве карбонильных соединений образовывались α -гидроксиселеноамиды с выходами 54-69%, в случае же использования ароматических хлорангидридов были получены α -оксоселеноамиды с выходами 29-44%. Было показано, что с увеличением времени реакции или увеличением количества добавляемого карбонильного соединения выходы целевых продуктов растут.

Существуют и другие способы получения α -оксоселеноамидов. Один из них заключается во взаимодействии ω -селеноцианатоацетофенонов со вторичными алифатическими аминами [27] (Схема 19):



Схема 19

Таким образом удастся получить N,N-дизамещенные α -оксоселеноамиды с выходами 35-46%. Образование таких селеноамидов можно объяснить тем, что используемый вторичный амин реагирует в основном не с тройной связью $C\equiv N$ в ω -селеноцианатоацетофенонах, а с их метиленовой группой с депротонированием и получением промежуточных енолятов, которые затем за счет отщепления цианид-иона претерпевают трансформацию в селеноальдегиды, после

чего они реагируют с исходным вторичным амином по механизму, схожему с реакцией Вильгеродта-Киндлера (Схема 20):

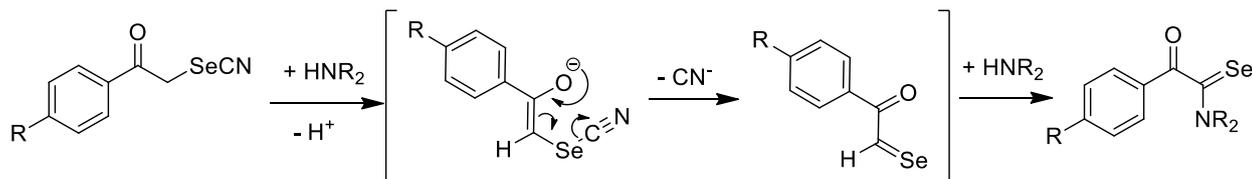


Схема 20

Другой способ получения α -оксоселеноамидов заключается во взаимодействии различных дигалогенметанов с селеном, гидридом натрия и первичными или вторичными аминами в ГМФТА при комнатной температуре или кипячении либо под воздействием ультразвука [28]. Выходы целевых селеноамидов в зависимости от заместителей в исходном дигалогенметане находятся в диапазоне от 3 до 80% (Схема 21):

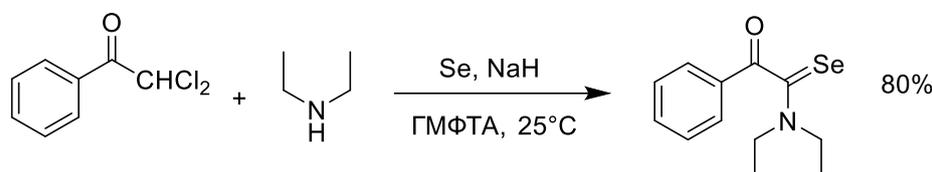


Схема 21

В качестве побочных продуктов в данных реакциях образуются диселениды и альдегиды, получающиеся из исходных дигалогенметанов. Данный способ активации селена при помощи амина также схож со способом активации серы амином в реакции Вильгеродта-Киндлера.

В недавней работе описан метод получения α -оксоселеноамидов из арилметилкетонов и диоксида селена [29]. Оптимальными условиями реакции является использование ДМСО в качестве растворителя и проведение реакции при комнатной температуре в течение 2-6 часов. Авторы проверили в реакциях по данной методике широкий спектр моно-, ди-, и тризамещенных по бензольному кольцу арилметилкетонов с электрондонорными и электроакцепторными заместителями, а также несколько вторичных аминов, выходы целевых продуктов составили 53-96% (Схема 22):

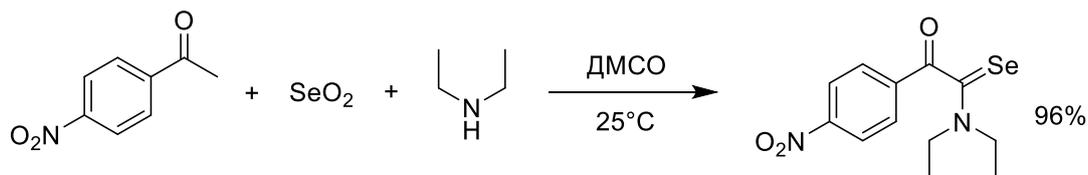


Схема 22

Использование диэтиланилина и пиперидина в качестве вторичных аминов в реакции приводило к более высоким выходам продуктов, чем использование пирролидина и морфолина.

Также вне зависимости от природы заместителя в арилметилкетоне монозамещенные по бензольному кольцу α -оксоселеноамиды образовывались с более высокими выходами, чем ди- и тризамещенные. Также данный метод был распространен на получение селеноамидов из гетарилметилкетонов, целевые продукты также были получены с достаточно хорошими выходами (51-92%) (Схема 23):

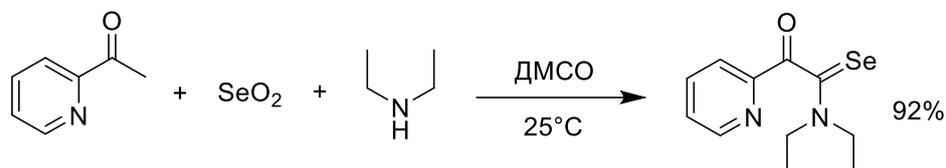


Схема 23

Кроме того, были предприняты попытки провести реакции по данной методике с использованием анилина и *n*-пропиламина, однако, они не увенчались успехом. Также было исследовано возможное участие в реакции фенилглиоксаля как известного продукта окисления ацетофенона диоксидом селена, но при использовании его в реакции вместо ацетофенона ожидаемый продукт не был получен.

Предполагаемый механизм реакции (Схема 24) заключается в присоединении енолизированной формы кетона **I** к диоксиду селена с образованием интермедиата **II**, являющегося потенциальной *Umpolung*-формой исходного арилкетона, с последующей нуклеофильной атакой по его α -углероду вторичным амином с образованием интермедиата **III**. Склонность селена к восстановлению позволяет протекать отщеплению α -протона и потере еще одной молекулы воды, что приводит к целевому продукту:

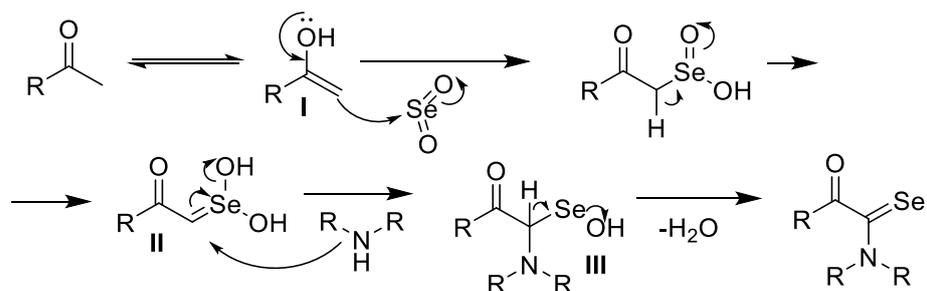


Схема 24

Одним из косвенных подтверждений приведенного механизма является тот факт, что введение в реакцию с диоксидом селена и пиперидином *O*-селилвинилового эфира, полученного из *p*-бромацетофенона и являющегося стабилизированной формой енола, привело к образованию ожидаемого α -оксоселеноаида с 94%-ным выходом (Схема 25):

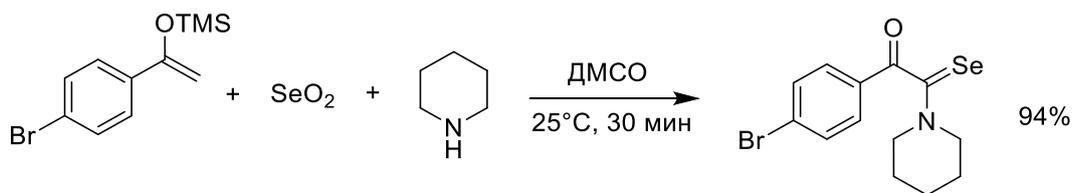


Схема 25

Существуют также примеры получения селеноамидов из селенокетенов, образующихся в качестве интермедиатов при обработке различных алкинов, содержащих терминальную тройную связь, бутиллитием [30,31]. При последующем добавлении первичных или вторичных аминов были получены вторичные и третичные селеноамиды, соответственно, с выходами 36-86% (Схема 26):

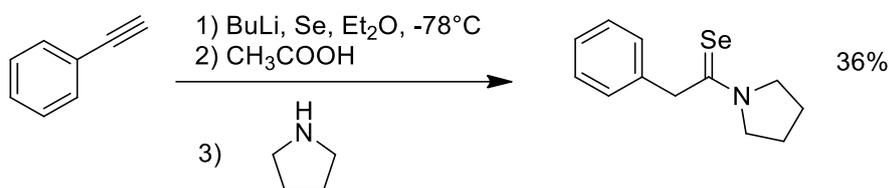


Схема 26

В литературе описан необычный пример получения селеноамидов из селенокетенов, которые образуются в результате [3,3]-сигматропного сдвига в алкинилпропаргилселенидах [30]. При последующем прибавлении диэтиламина из интермедиатов-селенокетенов были получены $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ненасыщенные селеноамиды с выходами 28-64% (Схема 27):

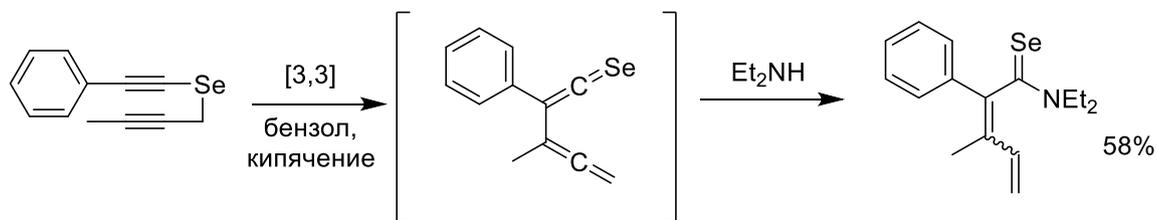
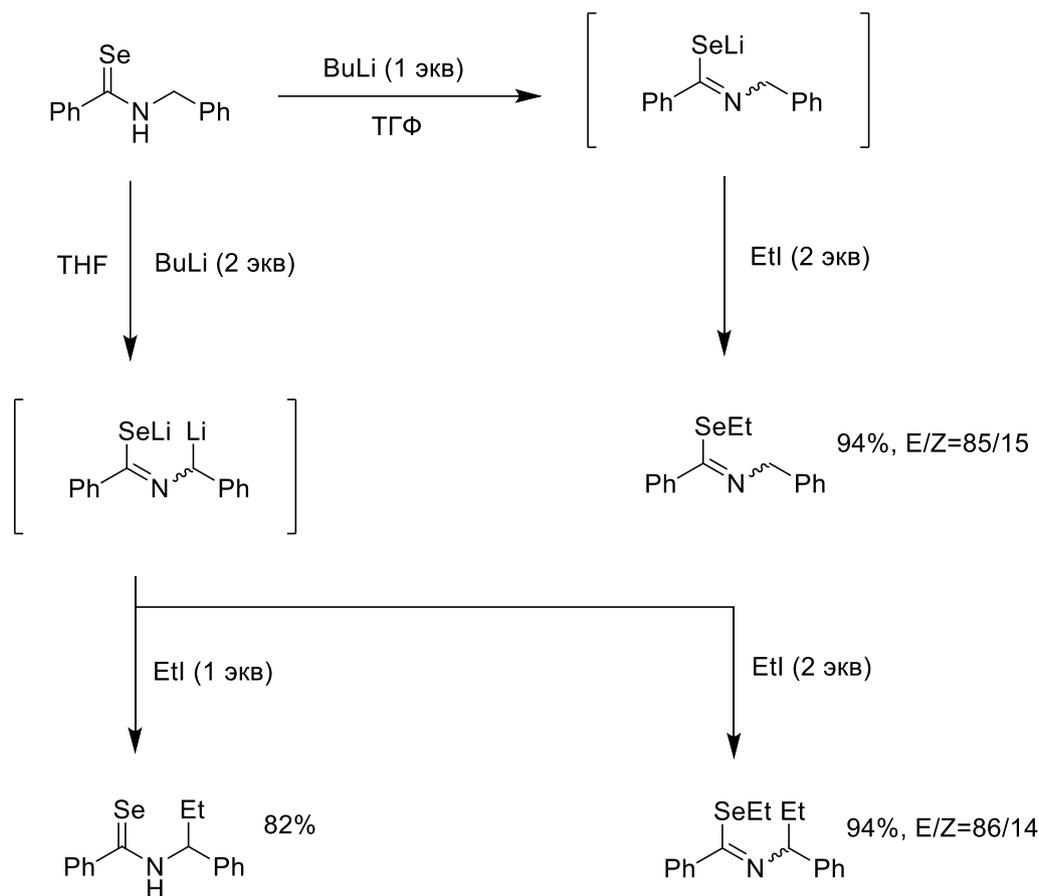


Схема 27

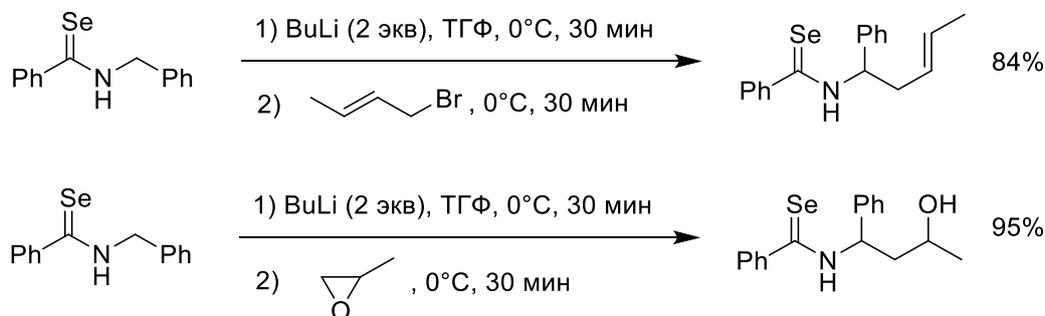
Таким образом, основные пути получения селеноамидов заключаются в обработке карбонильных соединений и их синтетических аналогов различными селенирующими агентами.

2.1.2. Реакции селеноамидов

Селеноамиды были широко исследованы на взаимодействие с основаниями. Ароматические селеноамиды способны образовывать моноанионы под действием бутиллития, причем в случае использования N-бензилселенобензамидов возможно также образование дианиона селеноамида [31]. Впоследствии данный дианион вводился в реакцию с электрофильными агентами и в зависимости от количества электрофила было получено производное селеноамида либо селеноимидат (Схема 28):



В цитируемой работе было проварьировано большое количество различных электрофилов с целью получения новых производных селеноамидов: алкил- и аллилгалогениды, ацетилхлорид, оксираны, а также триметилсилилхлорид. При реакции дианиона с аллил- и кротилбромидами замещение происходило у атома углерода, связанного с галогеном, с сохранением конфигурации двойной связи. Раскрытие кольца при реакции с пропилен- и изобутиленоксидами приводило к селективному замещению у их первичного атома углерода (Схема 29).



Алифатические селеноамиды под действием такого сильного основания, как литийдизопропиламид(LDA), склонны к образованию енселенолятов, свойства которых были

исследованы в дальнейшем в реакциях с различными карбонильными соединениями. При обработке энсенолятов алкил- и арилкетонами происходила альдольная конденсация с образованием β,β -дизамещенных β -гидрокси-селеноамидов [32]. При миллимолярных загрузках реакция проходит практически мгновенно, после добавления кетона к раствору энсенолята в реакционную смесь сразу же добавляется вода, после чего продукт реакции выделяется экстракцией. Таким образом были получены β -гидроксиселеноамиды с выходами 52-100% (Схема 30):

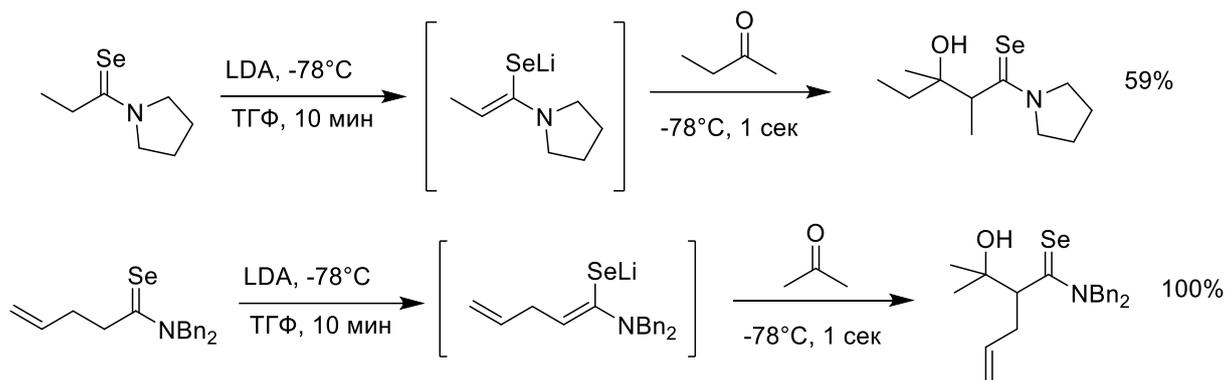


Схема 30

В дальнейшем синтезированные β -гидроксиселеноамиды были исследованы на превращение их в амиды. Несмотря на то, что такие реакции селеноамидов под действием пероксикислот хорошо известны [30], взаимодействие их с мета-хлорпербензойной кислотой и оксоном привело к образованию сложной смеси продуктов вместо целевого амида. Тогда была опробована методика деоксигенациооксиранов с помощью селеноамидов с получением алкенов и целевых амидов [33]. Таким способом были получены амиды с высокими выходами (Схема 31):

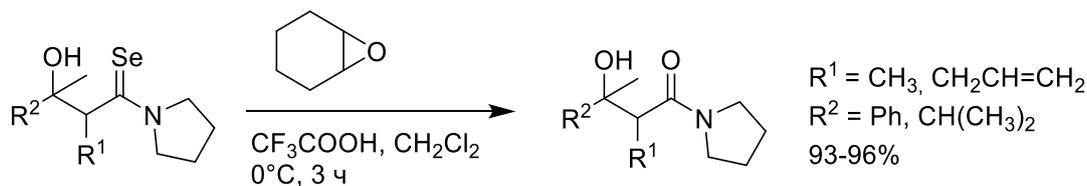


Схема 31

При увеличении времени реакции энсенолята с карбонильным соединением конденсация проходит дальше до образования α,β -ненасыщенных селеноамидов [34]. Данным методом из энсенолятов и ароматических и алифатических альдегидов удастся получить ненасыщенные селеноамиды с выходами 29-75% (Схема 32):

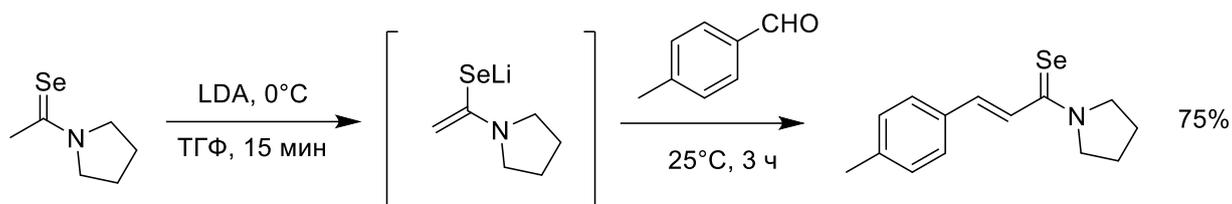


Схема 32

При этом промежуточные альдоли не были обнаружены, за исключением реакции с использованием ацетальдегида, при проведении которой были выделены целевой ненасыщенный селеноамид с выходом лишь 17% и оставшийся β -гидроксиселеноамид с выходом 75%.

Литиевые энселеноляты также способны вступать в реакции Михаэля – другой синтетически важный способ создания углерод-углеродной связи. В таких случаях они присоединяются к α,β -непредельным карбонильным соединениям, выступая в качестве доноров Михаэля [35]. В результате были выделены δ -оксоселеноамиды с выходами 41-88% (Схема 33):

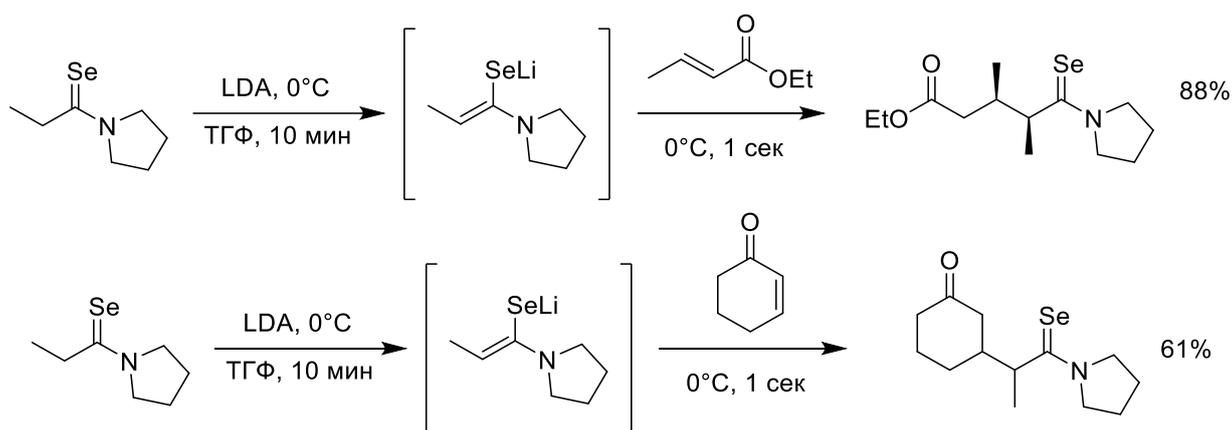


Схема 33

Акцепторами Михаэля в этих реакциях выступали α,β -непредельные кетоны и сложные эфиры. Присоединение энселенолятов происходило практически мгновенно, причем увеличение времени реакции приводило к уменьшению выходов целевых продуктов. Атом углерода литиевых энселенолятов селективно атаковал β -атом углерода в акцепторе Михаэля, при этом продуктов присоединения атома селена или 1,2-присоединения к акцептору Михаэля обнаружено не было. Это резко контрастирует с реакциями амидов и тиамидов, которые требуют более высоких температур и большего времени реакций, чтобы получить продукты присоединения по Михаэлю.

Также один из синтезированных δ -оксоселеноамидов был подвергнут депротонированию под действием LDA и последующему аллилированию. При этом образовался продукт присоединения лишь к α -атому углерода по отношению к сложноэфирной группе (Схема 34):

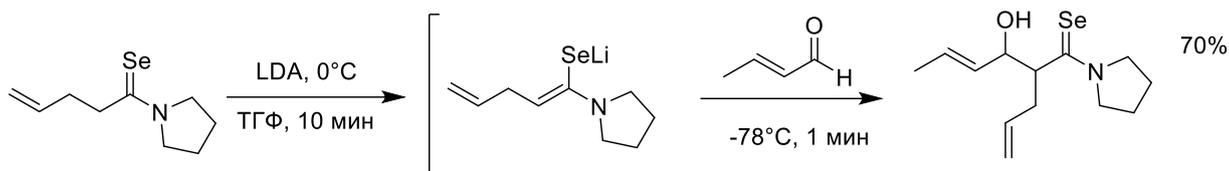


Схема 37

Вторичные селеноамиды способны к образованию селеноиминиевых солей. Такие соли могут быть выделены в чистом виде при обработке ароматических и алифатических вторичных селеноамидов метилтрифлатом [39]. Таким образом были получены селеноиминиевые соли с выходами 60-99% (Схема 38):

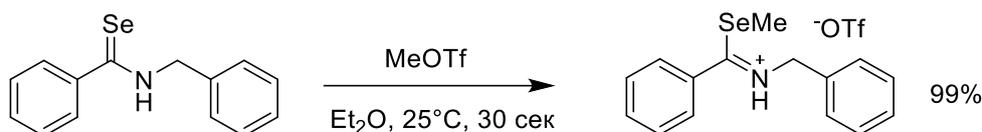


Схема 38

Один из продуктов в дальнейшем подвергался депротонированию под действием различных оснований, таких как тетрабутиламмонийфторид ($n\text{-Bu}_4\text{NF}$), бутиллитий и ДИБАЛ-Н, в результате чего были получены соответствующие метилселеноимидаты с высокими выходами (83-89%) (Схема 39):

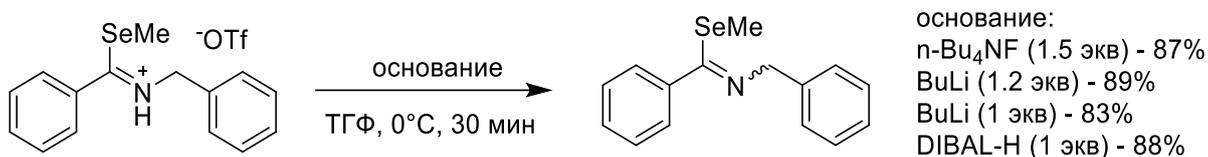


Схема 39

Исходная селеноиминиевая соль была получена исключительно в виде *Z*-изомера, при этом селеноимидат был выделен в виде смеси стереоизомеров с соотношением $E:Z=15:85$. В качестве альтернативного пути получения данного метилселеноимидата исходный селеноамид был введен во взаимодействие с тетрабутиламмонийфторидом с образованием аммонийселеноимидата, который в свою очередь был обработан метилиодидом, в результате чего был выделен целевой селеноимидат в виде смеси стереоизомеров с точно таким же соотношением $E:Z=15:85$. Авторы объясняют данное совпадение в соотношении стереоизомеров в обоих случаях преобладанием термодинамического фактора над кинетическим в процессе образования селеноимидатов.

Селеноиминиевые соли могут служить исходными реагентами для синтеза пропаргиламинов. В этом случае их последовательно обрабатывают ацетиленидами лития и реактивами Гриньяра (Схема 40) [40]. Таким образом был получен широкий спектр пропаргиламинов с выходами 39-97%:

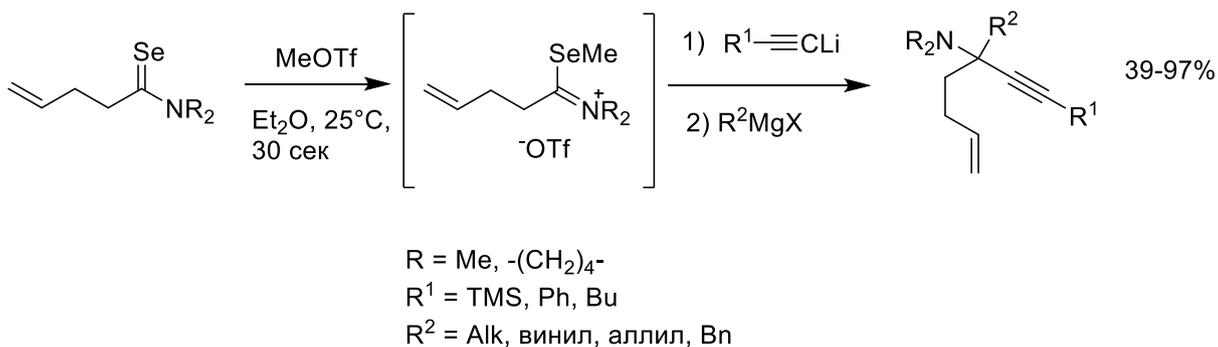


Схема 40

Также описан способ получения пропаргиламинов напрямую из селеноамидов взаимодействием с терминальными алкинами при нагревании в присутствии $\text{Cu}(0)$ (Схема 41) [37]. В реакции по данной методике были введены различные арил- и алкилацетилены, а также алифатические, ароматические и гетероароматические селеноамиды. Таким образом были получены пропаргиламины с выходами 44-99%:

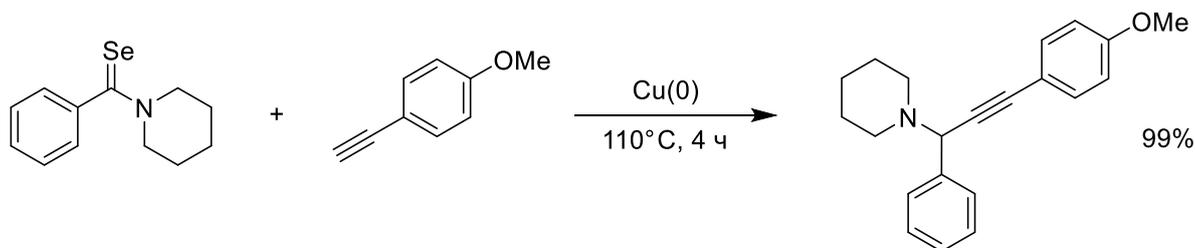


Схема 41

В случае использования арилацетиленов электроноакцепторный заместитель в бензольном кольце, такой как нитрогруппа, оказывал негативное влияние на выход целевого продукта (такие ацетилены вообще не вступали в реакцию), в отличие от метильной, метоксигруппы и хлора, при наличии которых соответствующие пропаргиламины были выделены практически с количественным выходом. Авторы отмечают, что в качестве побочных соединений в следовых количествах были выделены енины, диины и продукты циклотримеризации ацетиленов, при этом в случае использования этилпропиолата образования целевого пропаргиламина не наблюдалось, а единственными продуктами были 1,3,5- и 1,2,4-три(этоксикарбонил)бензолы, что может свидетельствовать о генерации в реакционной системе некоторого количества $\text{Cu}(I)$ или $\text{Cu}(II)$.

При варьировании селеноамидов в реакции с фенилацетиленом было обнаружено, что использование различных ароматических и гетероароматических селеноамидов приводит к образованию целевых пропаргиламинов с хорошими выходами (76-98%), однако при введении в реакцию алифатического селеноамида вместо желаемого продукта был выделен 1-(транс-фенилэтенил)пиперидин с выходом 63% (Схема 42):

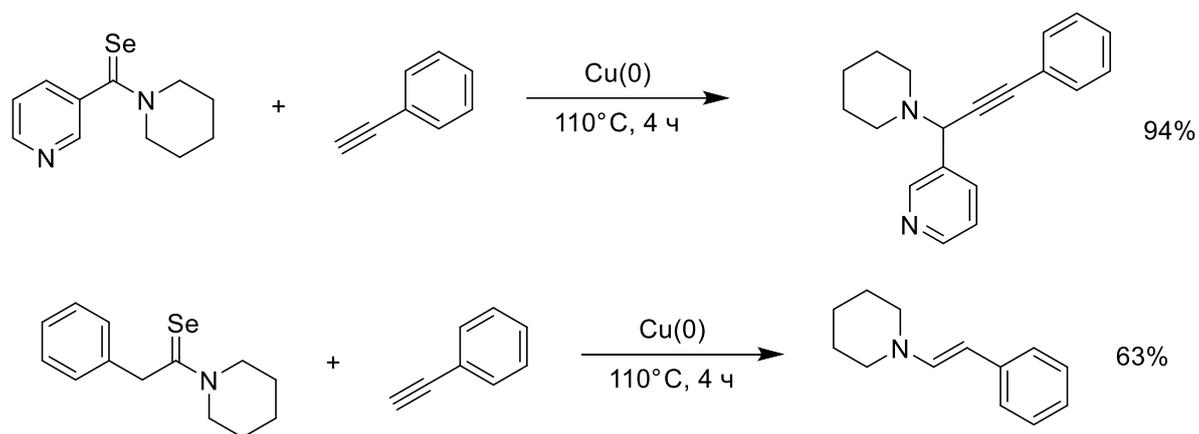


Схема 42

Также в реакцию с фенилацетиленом по данной методике был введен *N,N*-диизопропилселеноформамид, что привело к образованию желаемого пропаргиламина с выходом 90%.

Ранее была опубликована работа, в которой описывались примеры других реакций деселенирования в таких же условиях (кипячение селеноамидов в толуоле в присутствии $\text{Cu}(0)$) [38]. При этом в зависимости от используемого селеноамида были получены 1,2-ендиамины, имины или нитрилы (Схема 43):

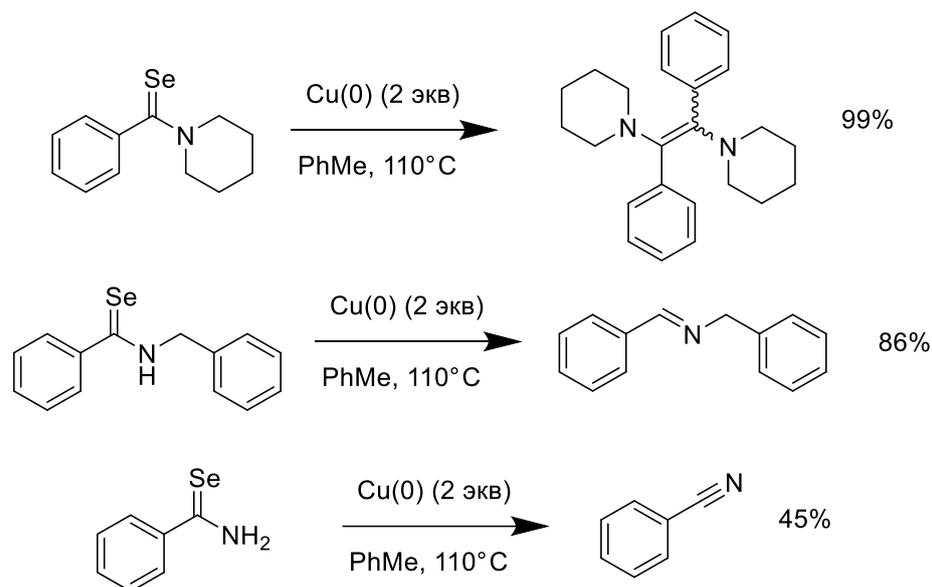


Схема 43

Авторы статьи высказали предположение, что предполагаемый механизм этих реакций включает в себя образование α -аминокарбенов в качестве ключевых интермедиатов. В попытке захватить данные интермедиаты были проведены реакции ароматических селеноамидов с различными олефинами в присутствии $\text{Cu}(0)$, в результате чего были получены 1-арил-1-аминоциклопропаны с выходами 34-83% (Схема 44):

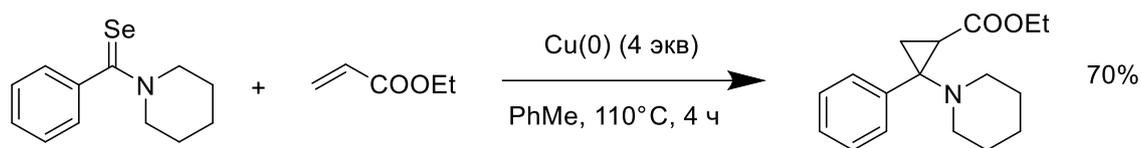


Схема 44

При этом отмечается, что данные реакции проходят с образованием целевых циклопропанов, если используются электронодефицитные алкены, такие как акрилаты, стирол, винилметилкетон, а также малеаты и фумараты. В случае же введения в реакцию циклогексена и винилбутилового эфира в качестве продуктов были выделены 1,2-ендиамины.

Первичные ароматические селеноамиды могут быть использованы в качестве исходных реагентов в синтезе диселенидов. При обработке таких селеноамидов алкилгалогенидами при нагревании в этаноле в инертной атмосфере в течение нескольких часов с достаточно большими выходами (80-92%) образуются симметричные диселениды, в качестве побочных продуктов получают этилбензоаты и галогениды аммония (Схема 45) [39]:

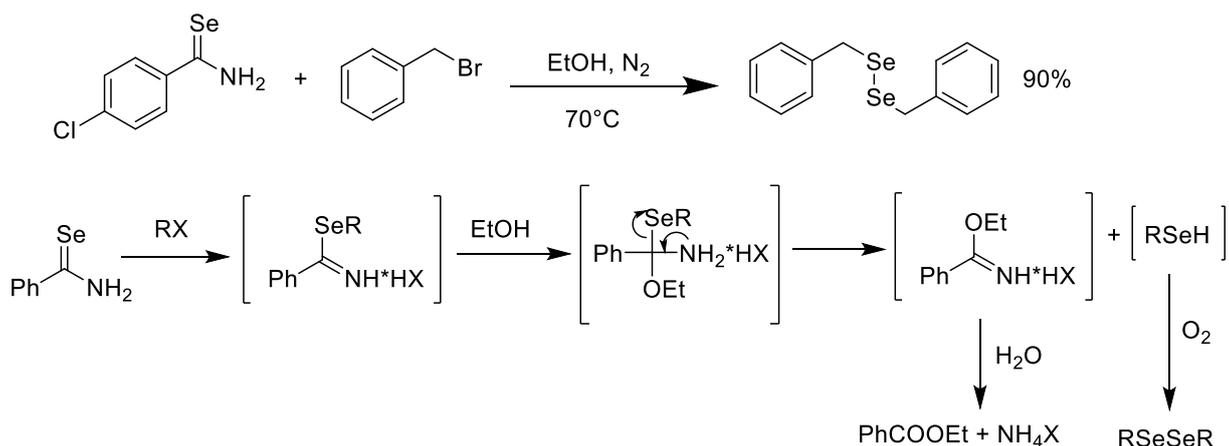
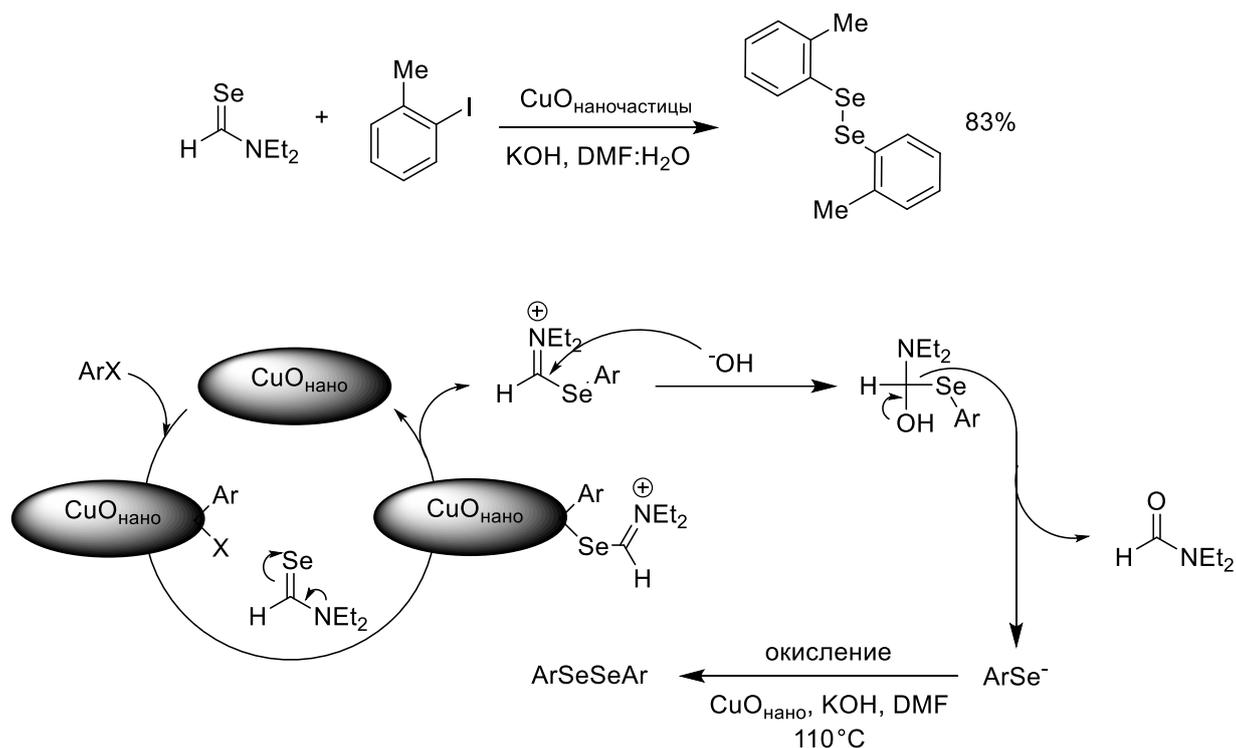


Схема 45

Согласно предположительному механизму реакции, нуклеофильная атака атома селена по алкилгалогениду приводит к образованию алкилселеноимидата, затем группа $-\text{SeR}$ замещается этокси группой, приходящей из растворителя, в результате чего образуется имидоэфир и селенол. Имидоэфир при гидролизе переходит в этилбензоат и галогенид аммония, а чувствительный к кислороду селенол превращается в симметричный диселенид.

Симметричные диарилдиселениды могут быть получены из третичных селеноформамидов и арилгалогенидов (либо арилтозилатов) в присутствии наночастиц оксида меди (II) (Схема 46) [40]. Таким образом была синтезирована серия ароматических симметричных диселенидов с выходами 67-94%:



Предположительный механизм реакции заключается в окислительном присоединении арилгалогенида к наночастицам оксида меди с последующим восстановительным элиминированием селеноимидата, который затем под действием гидроксид-иона переходит в формамид с отщеплением аниона арилселенида. Данный анион в дальнейшем окисляется до диарилдиселенида.

Селеноамиды широко используются для синтеза 1,3-селеназолов. Наиболее распространенным способом их получения является взаимодействие первичных ароматических или алифатических селеноамидов с различными α -галогенкетонами. Таким образом удастся получить 1,3-селеназолы с широким спектром заместителей (Схема 47). Выходы целевых продуктов таких реакций, как правило, находятся в диапазоне 80-99% [41]:

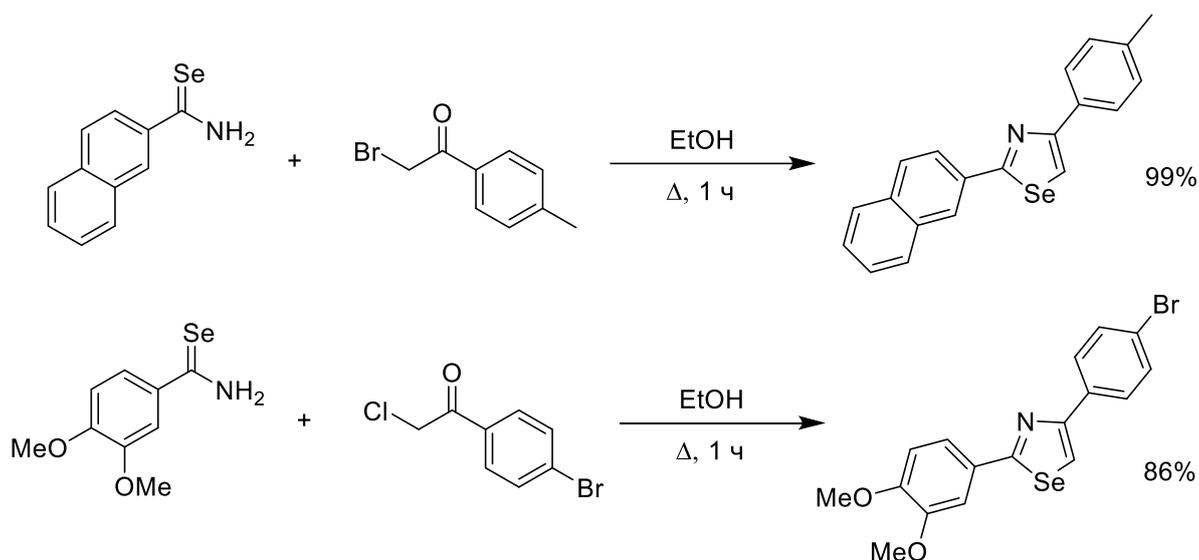


Схема 47

Согласно предположительному механизму реакции, атом селена нуклеофильно атакует α -атом углерода галогенкетона, после чего происходит циклизация с образованием 1,3-селеназолина, который, отщепляя молекулу воды, превращается в 1,3-селеназол (Схема 48):

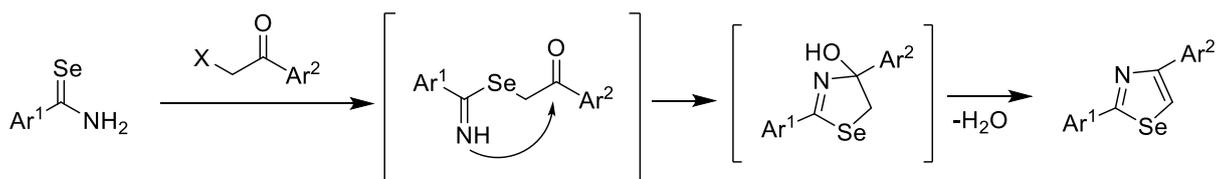


Схема 48

Вместо галогенацетофенонов можно использовать и алифатические галогенкетоны, например, 1,3-дихлорацетон [42], этилбромпируват [43], 3-хлорацетилацетон [44] и другие.

Также в литературе описаны способы синтеза 1,3-селеназолов с помощью соединений гипервалентного иода. Так, при обработке гидрокситозилоксиидбензолом кетонов с последующим прибавлением первичных селеноамидов были выделены 1,3-селеназолы с выходами 54-85% [45], а при взаимодействии алкинилтозилоксиидбензола с первичными селеноамидами – 1,3-селеназолы с выходами 20-84% (Схема 49) [46]:

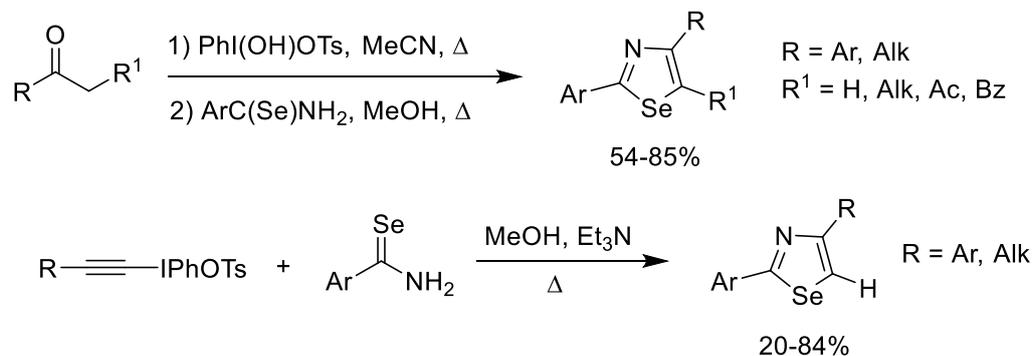


Схема 49

Кроме того, описан метод синтеза 1,3-селеназолов из третичных селеноамидов с использованием арилиодазидов при нагревании в полиэтиленгликоле в присутствии третбулата калия (Схема 50) [47]. Таким образом были получены 1,3-селеназолы с выходами 80-94%:

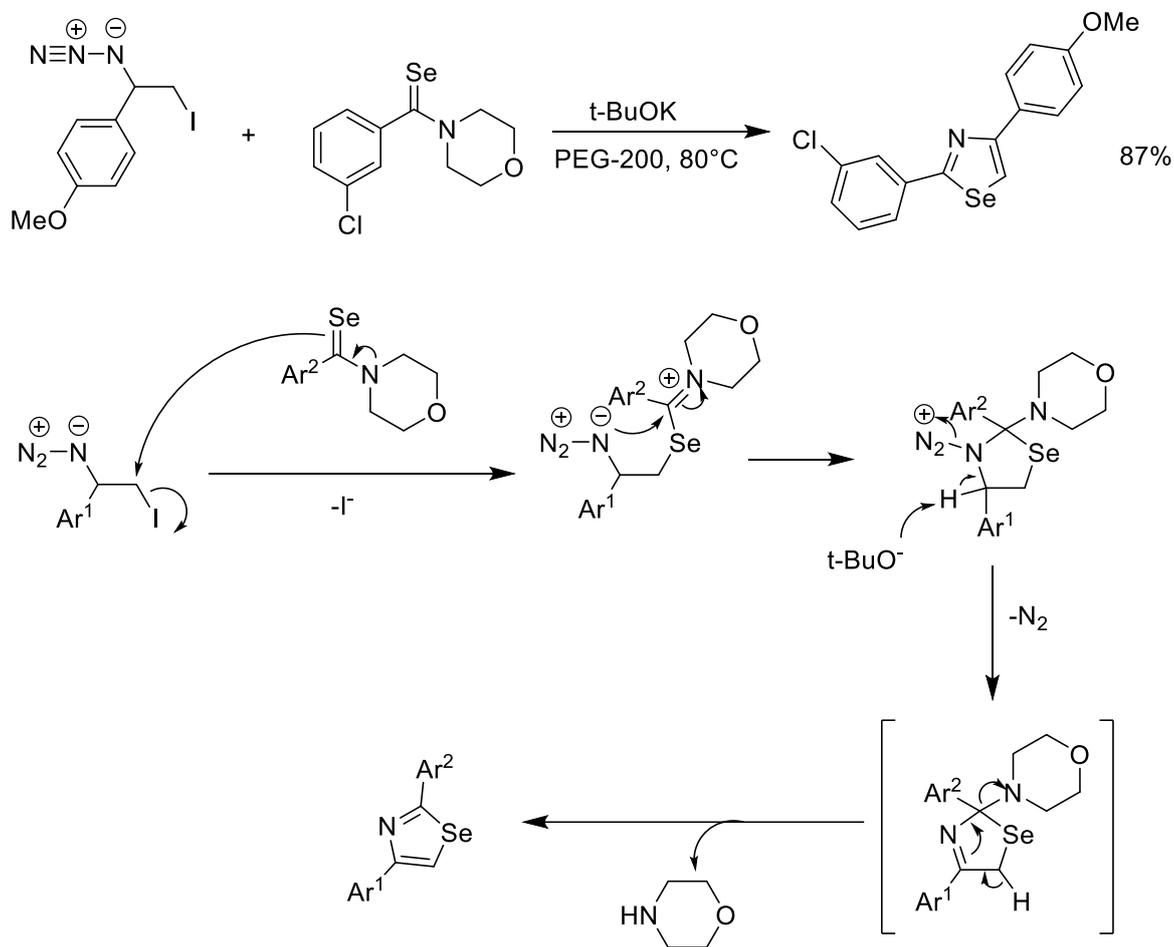


Схема 50

Кроме того, селеноамиды могут использоваться для синтеза 1,2,4-селенадиазолов. В литературе описаны примеры окисления первичных селеноамидов с помощью иода [48] или N-бромсукцинимиды [49], а также их радикальная димеризация под действием третбутилнитрита [50] (Схема 51):

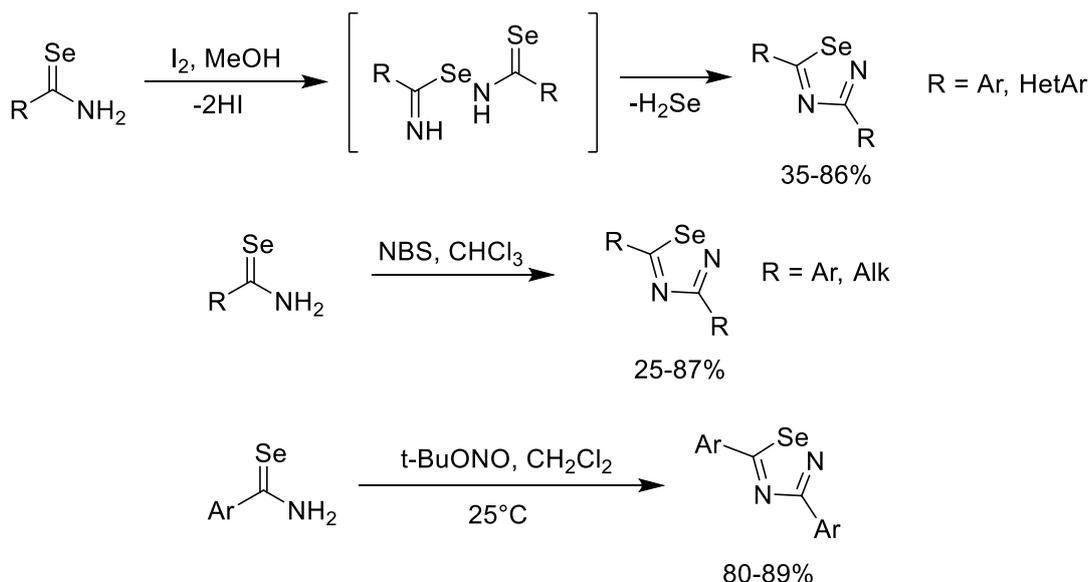


Схема 51

В целом, большинство реакции с участием селеноамидов основаны на повышенной нуклеофильности атома селена, и из-за наличия в молекуле второго нуклеофильного центра – атома азота - во многих случаях протекают с образованием пути синтеза селенсодержащих гетероциклических соединений.

2.2. Селенокарбаматы

2.2.1. Получение селенокарбаматов

Классическим способом получения селенокарбаматов является взаимодействие изоселеноцианатов и спиртов. Самым препаративно простым вариантом является прямое добавление изоселеноцианата к спирту и кипячение реакционной смеси (Схема 52). Таким образом были получены N-арил-O-этилселенокарбаматы с выходами 85-95% [51]:

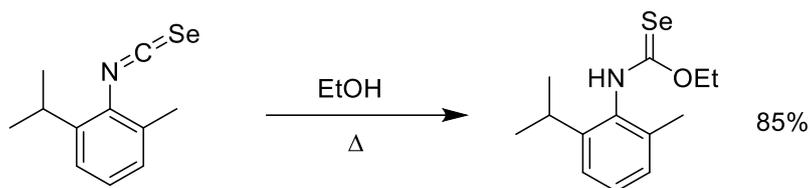


Схема 52

Авторы указывают, что для такой пространственно нагруженной молекулы, содержащей метильную и изопропильную группу в орто-положениях бензольного кольца, в спектрах ЯМР ^1H наблюдается наличие двух E/Z-ротамеров соотношением 5:1 при съемке спектра в CDCl_3 , и 3:2 в DMSO-d_6 . Их наличие объясняется тем, что связь N-CSe имеет частичный двойной характер из-за делокализации электронной пары азота на селеноксо-группе. Помимо того, присутствие пространственно нагруженных заместителей в орто-положениях делает барьер

вращения достаточно высоким для детектирования E/Z-изомеров с помощью ЯМР-спектроскопии.

Описаны случаи, когда синтез проводился в отсутствие света и не при кипячении реакционной смеси, а ее нагревании до 65°C. Таким образом с выходами 53-89% были получены селенокарбаматы, содержащие кумариновый фрагмент при атоме азота карбаматной группы [52]. Кроме того, в случае реакций с более сложными и дорогими спиртами в качестве растворителя может быть использован диметилформамид, так были получены O-тирозил- и гидрокситирозилселенокарбаматы с выходами 14-94% (Схема 53) [53]:

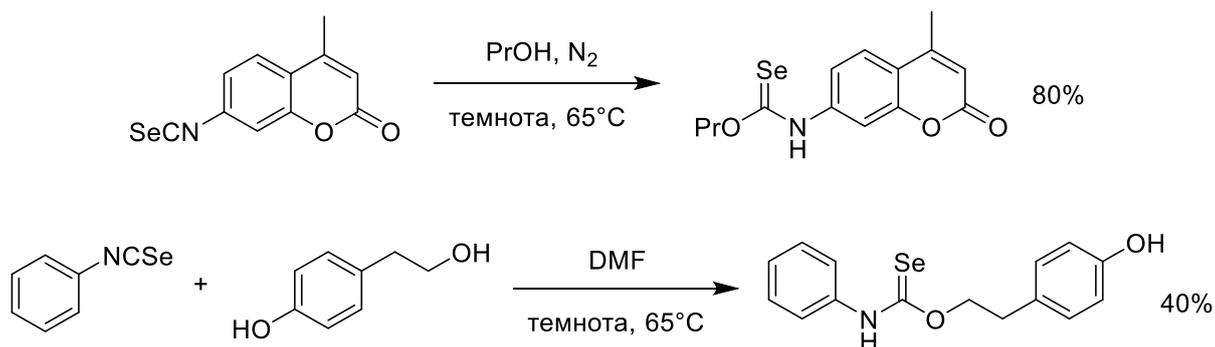


Схема 53

Алифатические изоселеноцианаты также вступают в реакцию со спиртами с получением N-алкилселенокарбаматов [54]. Помимо того, описаны методы взаимодействия изоселеноцианатов с алкоголями металлов (Схема 54). Так, реакцией изоселеноцианатов с метилатом и этилатом натрия, образованными *in situ* действием натрия на соответствующие спирты, с хорошими выходами (80-95%) были выделены селенокарбаматы, содержащие нитроксильный фрагмент [55].

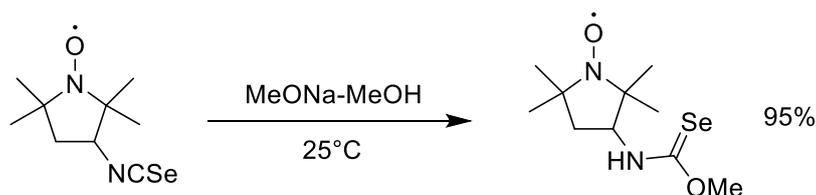


Схема 54

В другой работе алкоголяты металлов, используемые в качестве нуклеофилов при присоединении к изоселеноцианатам, были получены также *in situ* действием гидридов натрия и калия и бутиллития. Авторы отмечают, что наилучшие выходы целевых селенокарбаматов были получены при использовании гидрида калия для генерации алкоголята. Таким образом были выделены селенокарбаматы с выходами 60-92%, при этом в качестве исходных спиртов были взяты такие сложные спирты, как октадеканол, циклододеканол, холестерол, диацетонглюкоза и цедрол (Схема 55) [56]:

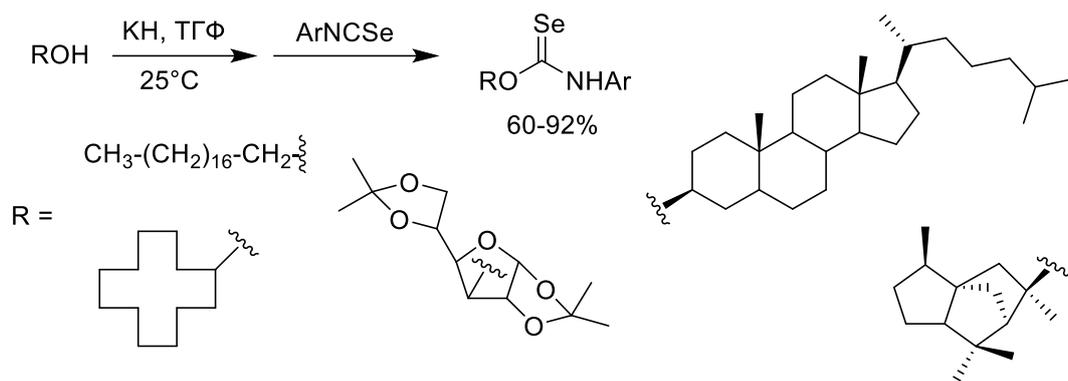


Схема 55

В литературе описан также многокомпонентный *one-pot* метод синтеза селенокарбаматов, в котором в качестве источника селена используется бис(диметилалюминий)селенид, образующийся при обработке бис(трибутилстаннил)селенида триметилалюминием. После этого к реакционной смеси добавляется изоцианат, а затем алколюлят, который реагирует с образующимся *in situ* изоселеноцианатом (Схема 56) [57]. Таким образом были выделены N-бутил-O-алкилселенокарбаматы с выходами 64-83%:

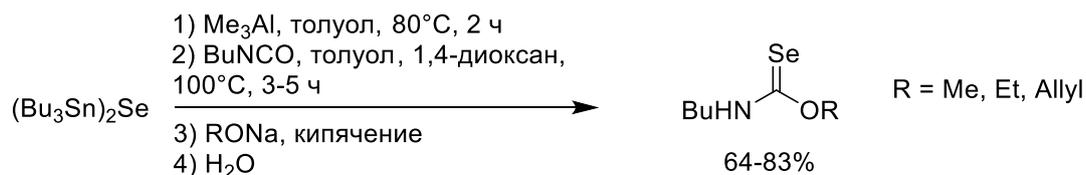


Схема 56

При использовании 4-хлорфенилизотиоцианата целевой селенокарбамат в зависимости от условий реакции образовывался либо с крайне низкими выходами, либо в следовых количествах. При этом прямая реакция чистого 4-хлорфенилизоселеноцианата с метилатом натрия проходила с количественным выходом.

N,N-дизамещенные селенокарбаматы могут быть получены в результате обработки спиртов дихлорметилендиметилминийхлоридом с последующим прибавлением гидроселенида натрия. Таким образом были получены O-арил-N,N-диметилселенокарбаматы с выходами 12-71% [58]. В другой работе [59] таким методом был получен селенокарбамат из гидроксикумарина с выходом 42% (Схема 57):

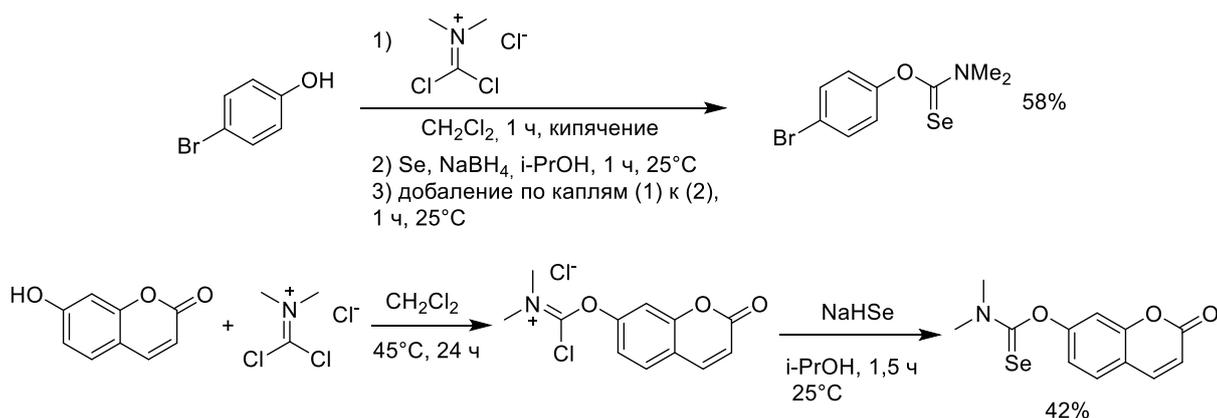


Схема 57

Авторы отмечают, что восстановление селена боргидридом натрия протекает быстрее в воде, метаноле и этаноле (за минуты) и медленнее в изопропаноле (в течение часа), однако использование изопропанола позволяло избежать образования O-алкилселенокарбаматов в условиях проведения реакций. Использование двух эквивалентов фенола давало более высокие выходы, чем использование одного эквивалента, но добавление избытка фенола также приводило к образованию небольших количеств диарилкарбонатов и O-арилкарбонатов после гидролиза.

Другой разновидностью этого метода является использование N,N-диметилселенокарбамоилхлорида $\text{Me}_2\text{NC}(=\text{Se})\text{Cl}$ в качестве реагента для взаимодействия со спиртами и получением N,N-диметилселенокарбаматов. Данный реагент легко образуется *in situ* при обработке дихлорметилендиметилиминийхлорида реагентом Ишихары LiAlHSeH [2], однако является чувствительным к воздуху и влаге, поэтому авторы работы [60] использовали S-фенил-N,N-диметилселениотиокарбамат в качестве более стабильного синтетического аналога [61]. Данный реагент взаимодействовал с бензиловыми спиртами при добавлении гидроксида натрия с образованием различных O-бензил-N,N-диметилселенокарбаматов с выходами 89-93% (Схема 58):

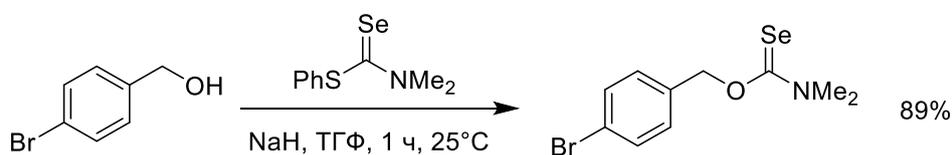


Схема 58

В литературе не описаны случаи использования других дихлорметилендиалкилиминийхлоридов с целью получения N,N-дизамещенных селенокарбаматов, однако встречаются методы синтеза данных реагентов. К примеру, дихлорметилендиэтилиминийхлорид был получен хлорированием TMS-N,N-

диэтилдитиокарбамата [62]. Другой способ заключается в хлорировании растворов соответствующих бис(диалкилттиокарбамоил)дисульфидов в хлороформе [63].

Существует также метод синтеза незамещенных по атому азота О-алкилселенокарбаматов. Они могут быть получены при пропускании селеноводорода через охлажденный раствор алкилцианата в эфире (Схема 59). Таким образом были получены О-алкилселенокарбаматы с выходами 72-86% [64]:

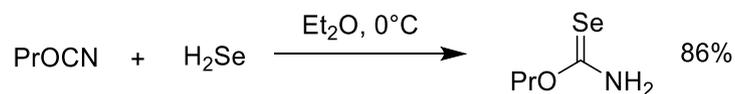


Схема 59

Кроме того, в литературе описан метод аминолита диселенокарбонатов [65], при котором помимо целевого селенола в качестве побочного продукта образуется N-замещенный селенокарбамат (Схема 60). Однако авторы не приводят выходы данной реакции и соотношение получаемых селенола и селенокарбамата:

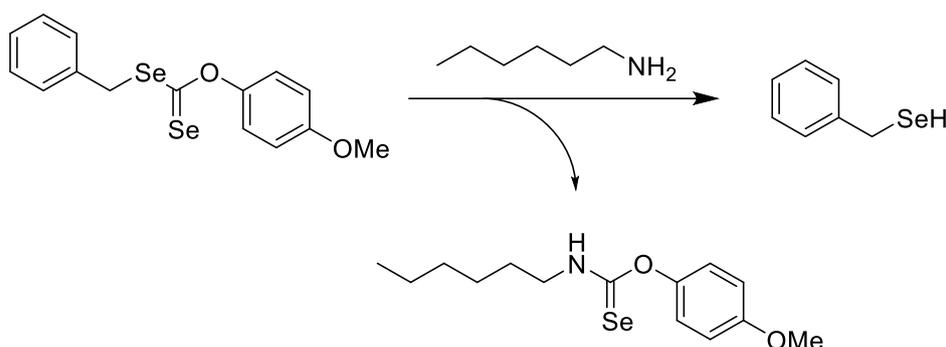


Схема 60

S-Замещенные селенотиокарбаматы могут быть получены методами, аналогичными синтезу О-замещенных селенокарбаматов. Взаимодействие изоселеноцианатов с тиолами приводит к образованию S-замещенных селенотиокарбаматов (Схема 61) [66]:



Схема 61

При обработке алкилтиолатов лития N,N-диметилселенокарбамоилхлоридом, получаемым с помощью реагента Ишихары LiAlHSeH из дихлорметилендиметилиминийхлорида, были выделены S-фенил- и S-бензил-N,N-диметилселенотиокарбаматы с выходами 74% и 66% соответственно (Схема 62) [61]:

примеру, при введении реагента Ишихары или гидроселенида натрия в реакцию с изоселеноцианатами, в реакционной смеси образуются диселенокарбаматы в виде анионов, которые затем могут быть обработаны различными алкилгалогенидами (Схема 66) [69]:

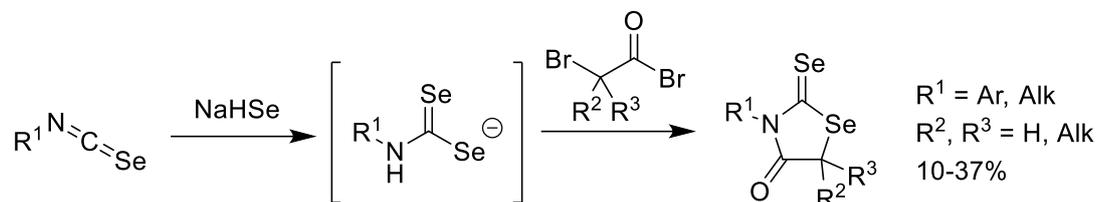


Схема 66

Также диселенокарбамат-анионы могут проявлять свойства доноров Михаэля и присоединяться к α,β -непредельным карбонильным соединениям, образуя Se-алкилдиселенокарбаматы. В работе [70] описано получение селеноксопергидро-1,3-селеназинов через образование промежуточных анионов диселенокарбаматов, на которые затем действовали различными α,β -непредельными хлорангидами. Авторы приводят два возможных пути образования целевых селеназинов, в обоих случаях происходит присоединение по Михаэлю диселенокарбамат-аниона (Схема 67):

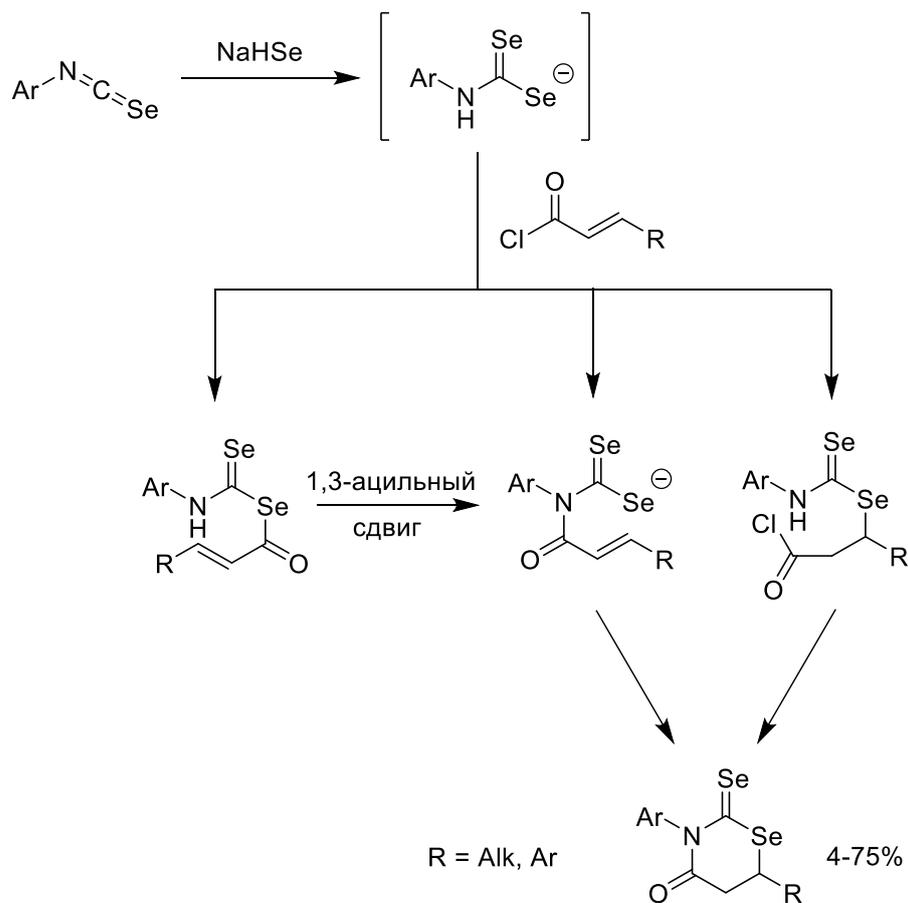


Схема 67

Кроме того, изоселеноцианаты могут быть введены в реакцию с алкилселенид-анионами, образующимися в результате действия бутиллития на селен. При этом могут быть получены N-замещенные Se-алкилдиселенокарбаматы (Схема 68) [66], реакция аналогична получению S-алкилселенотиокарбаматов:

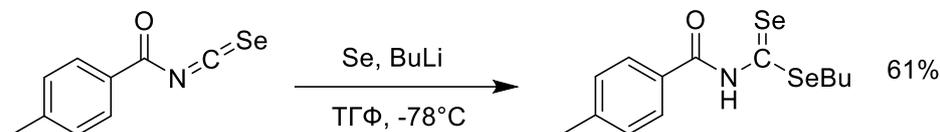


Схема 68

N,N-диметилдиселенокарбаматы могут быть получены при взаимодействии N,N-диметилселенокарбамоилхлорида, образующегося при действии реагента Ишихары LiAlHSeH на дихлорметилендиметилиминийхлорид [2], с литийселенолатами (Схема 69). Таким образом были получены диселенокарбаматы с выходами 51-95% [61]:

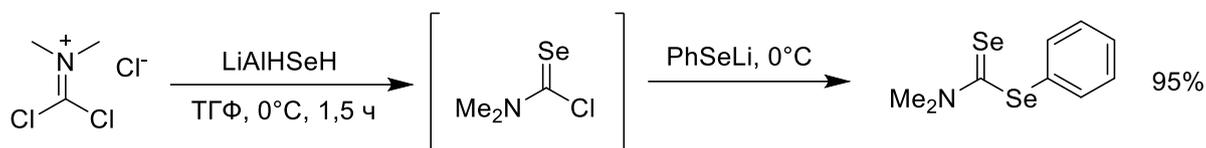


Схема 69

Еще один метод синтеза диселенокарбаматов заключается во взаимодействии аминов с селеноуглеродом последующим добавлением различных алкилгалогенидов [71]. На первой стадии селеноуглерод реагирует с двойным избытком амина, при этом генерируется диселенокарбамат-анион, образующий соль со второй молекулой амина. На следующей стадии при обработке соли алкилгалогенидом получается Se-алкилдиселенокарбамат (Схема 70). В работе [72] таким образом был получен диселенокарбамат из пиперидина, селеноуглерода и 3-хлорбутан-2-она с общим выходом 33%, причем взаимодействие диселенокарбамат-аниона с алкилгалогенидом проходило с количественным выходом:

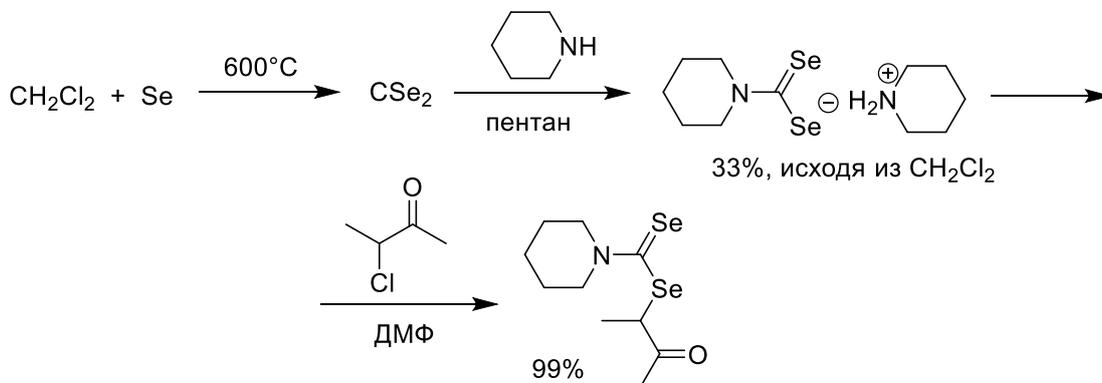


Схема 70

Кроме того, в литературе описан *one-pot* синтез диселенокарбаматов из селеноуглерода, аминов и алкилгалогенидов, при этом реакции проводились в отсутствие растворителя (Схема

71) [73]. В этом случае на первой стадии также происходило образование диселенокарбамат-аниона, с которым после этого взаимодействовали алкилгалогениды с получением целевых продуктов. Таким образом были выделены Se-алкилдиселенокарбаматы с выходами 72-95%. Помимо алкилгалогенидов, в реакцию с диселенокарбамат-анионами вводились также акцепторы Михаэля, при этом в реакционную смесь добавляли силикагель. Таким образом из метилакрилата и акрилонитрила были получены Se-алкилдиселенокарбаматы с выходами 83-91%. Реакции с участием циклогексена и халкона не привели к образованию целевых продуктов.

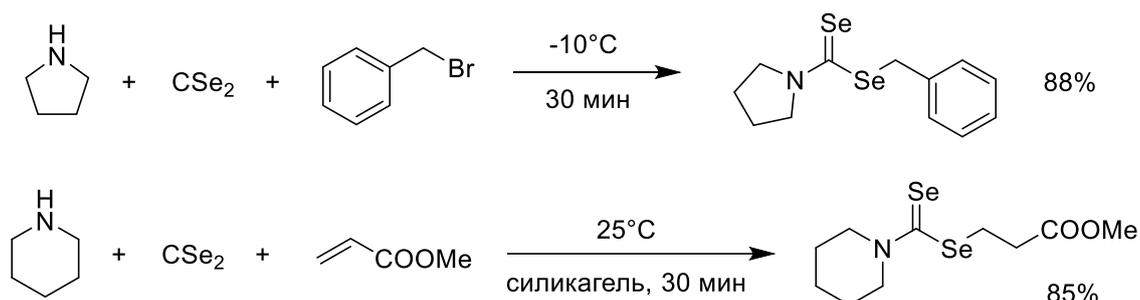


Схема 71

Также существует необычный метод синтеза диселенокарбаматов с помощью четырехкомпонентной *one-pot* реакции [74]. В этом случае источником углерода при формировании диселенокарбаматного фрагмента служит дихлоркарбен, генерируемый из хлороформа под действием трет-бутилата калия. В качестве источника одного из атомов селена используется порошок селена, другого – различные диселениды, атом азота вводился с помощью вторичных аминов. Таким образом была получена широкая серия диселенокарбаматов с выходами 41-91% (Схема 72). Авторы отмечают, что значительное влияние на выходы целевых продуктов оказывал выбранный растворитель. Наилучшие результаты были получены при использовании N-метилпирролидин-2-она (NMP), тогда как в других растворителях, таких как диметилсульфоксид, ацетонитрил, метанол, толуол, выходы продуктов были гораздо меньше. В эфирах, таких как тетрагидрофуран и диоксан, реакция не шла вовсе.

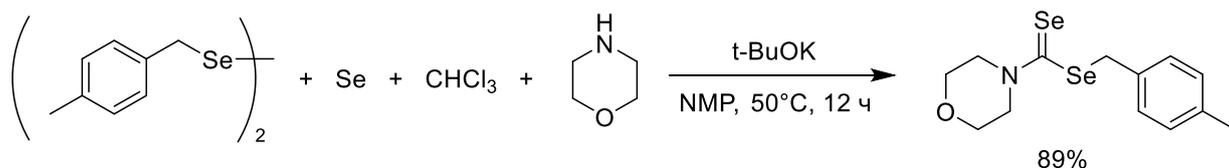


Схема 72

Диселенокарбаматы металлов, в частности, цинка, были получены в работе [75] при взаимодействии селеноуглерода с диэтиламином и последующим прибавлением сульфата

цинка. Затем они вводились в реакцию с диэтилцинком с образованием N,N-диэтилдиселенокарбамата этилцинка с выходом 95% (Схема 73):

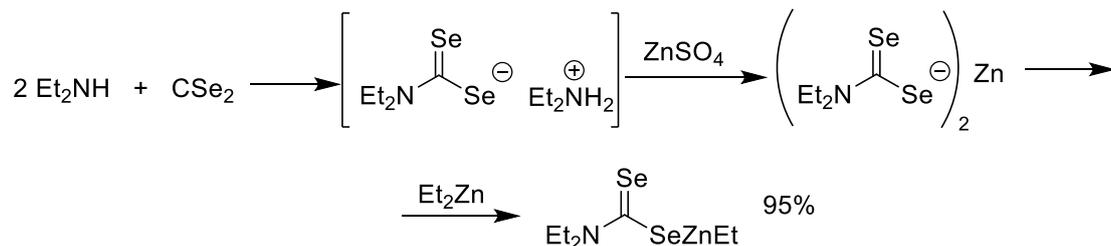


Схема 73

Таким образом, основными способами синтеза селенокарбаматов является взаимодействие изоселеноцианатов, либо их синтетических аналогов – селенокарбамоилхлоридов, с нуклеофилами, а также образование селенокарбамоильного фрагмента с помощью различных селенирующих агентов.

2.2.2. Реакции селенокарбаматов

В работе [56] различные селенокарбаматы были исследованы на способность к образованию олефинов по механизму, аналогичному пиролизу ксантогенатов (дитиокарбонатов) по Чугаеву. Селенокарбаматы помещались в герметичную трубку в виде раствора в дейтерохлороформе и нагревались в течение различного времени с варьированием температуры. При этом помимо *цис*- и *транс*-олефинов в качестве дополнительных продуктов образовывались соответствующий амин и изоцианат, а также селен (Схема 74).

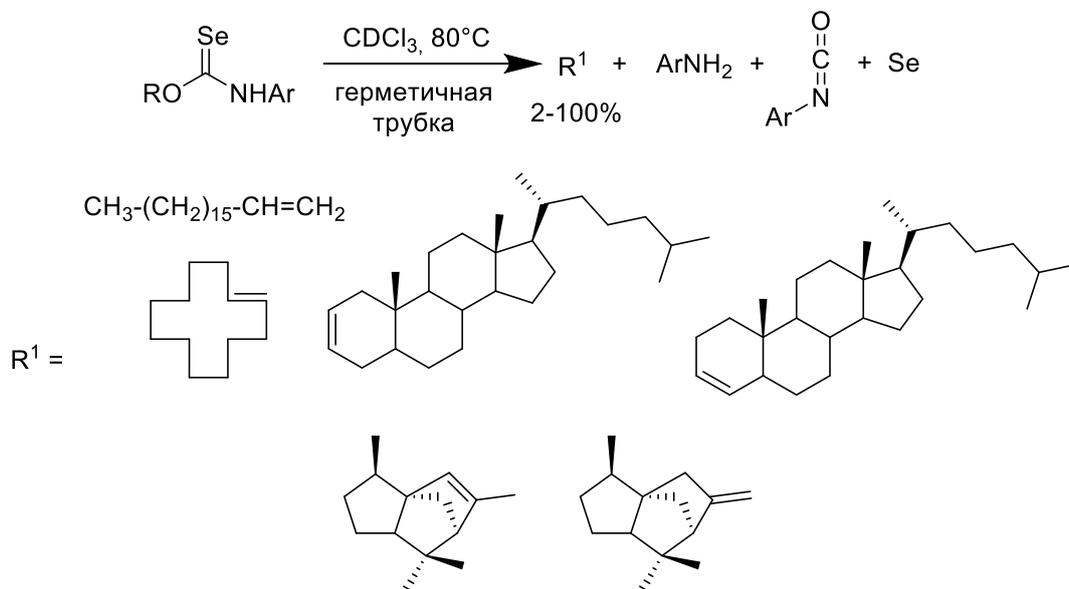


Схема 74

Кроме того, было определено, что степень прохождения реакции зависит от электронных свойств заместителей в бензольном кольце при атоме азота селенокарбаматной группы. В целом, с возрастанием донорности заместителя выход целевых олефинов увеличивался. Также

выходы продуктов росли при увеличении температуры реакции, при этом при добавлении к реакционной смеси многократного избытка трифторуксусной кислоты нагревание не требовалось вовсе.

Авторы предполагают, что образование олефинов из селенокарбаматов происходит согласно двум конкурирующим механизмам (Схема 75).

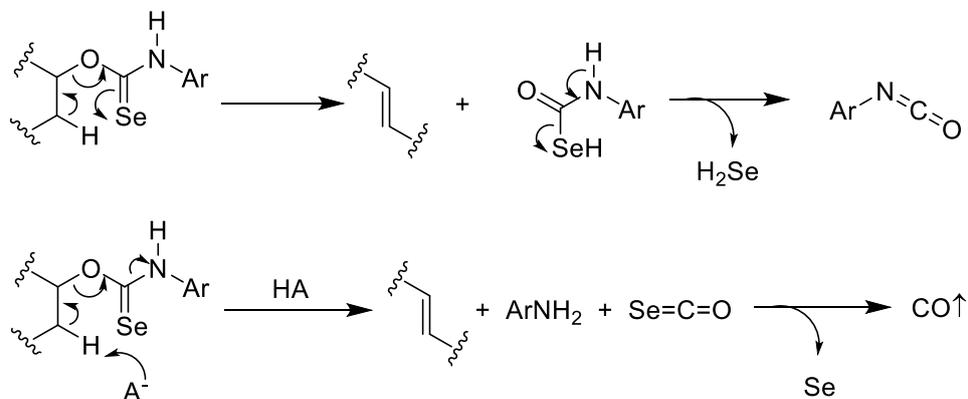


Схема 75

В той же работе описана радикальная деоксигенация спиртов, включающая образование селенокарбаматов, которые затем вступали во взаимодействие с инициатором – азоизобутиронитрилом (AIBN) либо системой триэтилборан-кислород, и донором атома водорода, в качестве которого выступал трибутилгидрид олова (Bu_3SnH). В результате образовывались соответствующие продукты деоксигенации, а также олефины как побочные продукты реакции (Схема 76).

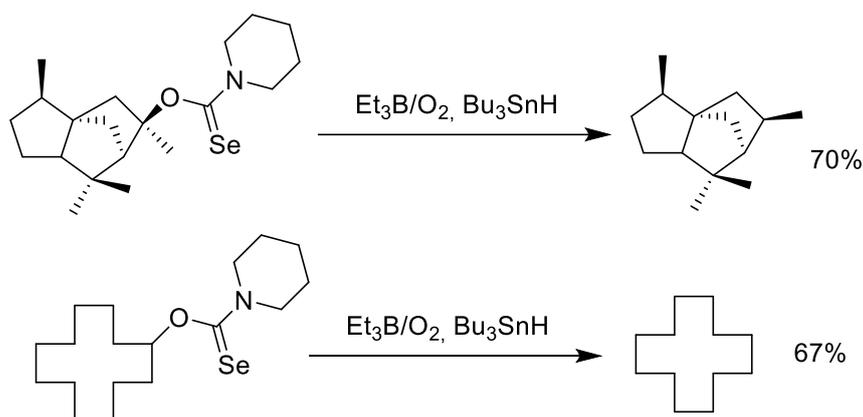


Схема 76

O-Арилселенокарбаматы способны к превращению в Se-карбамоилселенофенолы при нагревании [76]. Данная реакция является селено-аналогом известной перегруппировки Ньюмана-Кварта, при которой O-арилтиокарбаматы претерпевают превращение в S-карбамоилтиофенолы [77,78]. Таким образом были получены селенофенолы с выходами 55-

97%. Нагревание селенокарбаматов проводилось в среде безводного дифенилового эфира, диметилацетамида (DMA), либо без растворителя (Схема 77).

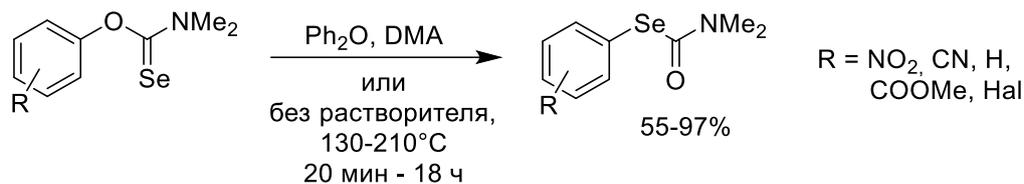


Схема 77

Авторы отмечают, что перегруппировка происходит при более низкой температуре и за более короткое время при наличии электрон-акцепторных заместителей в бензольном кольце при атоме кислорода селенокарбаматного фрагмента. В целом перегруппировка селенокарбаматов происходит при значительно более низких температурах, чем в случае соответствующих тиокарбаматов.

Кроме того, в литературе отмечается, что перегруппировка Ньюмана-Кварта для О-арилтиокарбаматов протекает через образование четырехчленного переходного состояния [79], в котором атом серы тиокарбаматного фрагмента взаимодействует с *ипсо*-атомом углерода. При этом электрон-акцепторные заместители в *орто*- и/или *пара*-положениях бензольного кольца снижают энергетический барьер для замещения кислорода атомом серы, что коррелирует с полученными в ходе экспериментов данными об условиях реакции и выходах продуктов. Такая же зависимость наблюдается и в случае перегруппировки О-арилселенокарбаматов.

Существует пример использования О-аллилселенокарбаматов для синтеза 2-имино-1,3-оксаселеноланов (Схема 78) [80]. О-Аллилселенокарбаматы вводились во взаимодействие с иодом, наилучшие выходы целевых продуктов были получены при проведении реакции в хлористом метиле при пониженной температуре. Кроме того, при использовании N-иодсукцинимиды в качестве иодирующего агента иминооксаселеноланы образовывались, как правило, с более высокими выходами. Однако при наличии таких объемных заместителей при γ -атоме углерода аллильной группы, как *n*-пропил- и фенил-, целевые продукты образовывались лишь в следовых количествах.

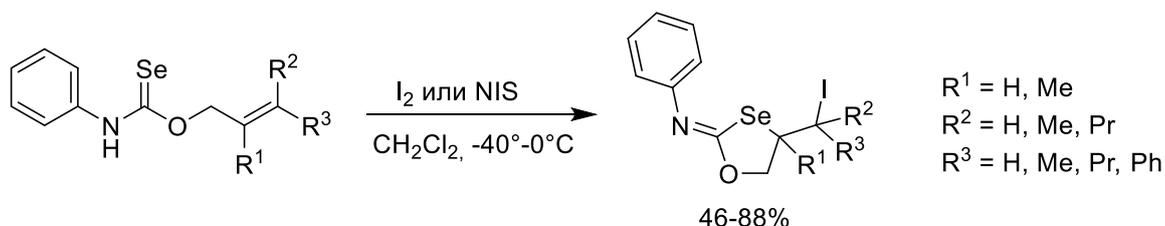


Схема 78

В литературе также описано взаимодействие селенокарбаматов с моно- или биядерными фосфиновыми комплексами золота (I). Так, в результате реакции N-фенил-О-

метилселенокарбамата с различными производными золота (I) в присутствии метилата натрия [81], либо гидроксида калия [82] были получены селенокарбаматные производные золота с выходами 32-88% (Схема 79):

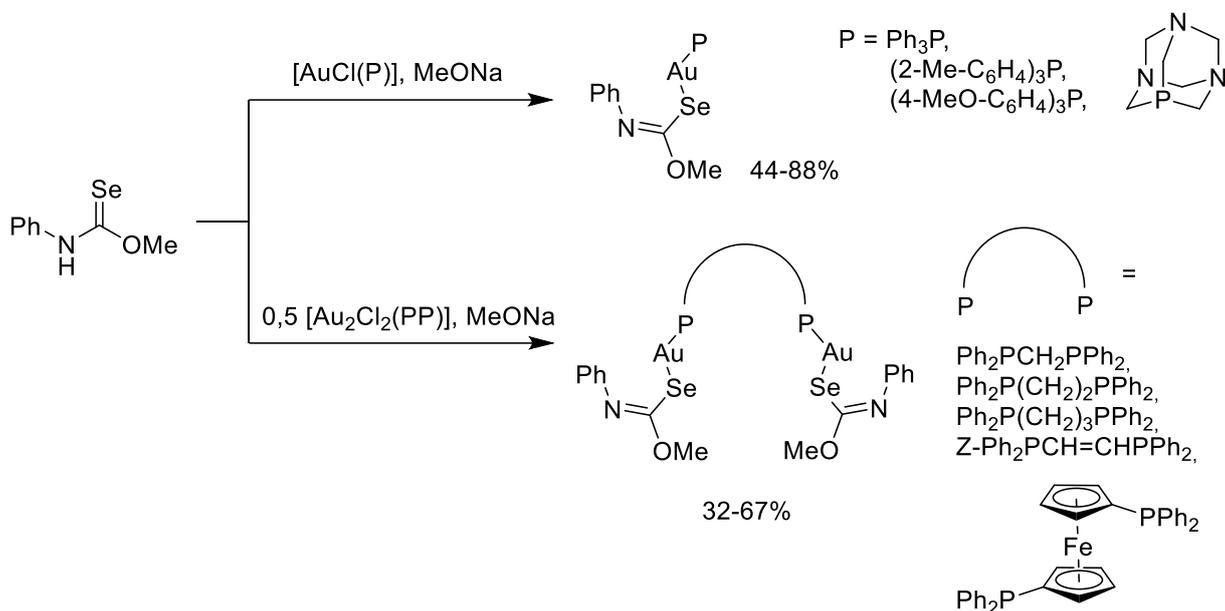


Схема 79

В целом реакции с участием селенокарбаматной группы основаны на повышенной нуклеофильности атома селена по сравнению с атомом азота в этом же фрагменте, этим селенокарбаматы похожи на селеноамиды.

2.3. Изоселеноцианаты

2.3.1. Получение изоселеноцианатов

Согласно литературным данным наиболее распространенным способом синтеза изоселеноцианатов является получение их из изонитрилов путем присоединения к ним селена (Схема 80) [83]. Данным методом удастся получить большое количество как арил- [56], так и алкилизоселеноцианатов, содержащих различные по химической природе функциональные группы [54,83–85].

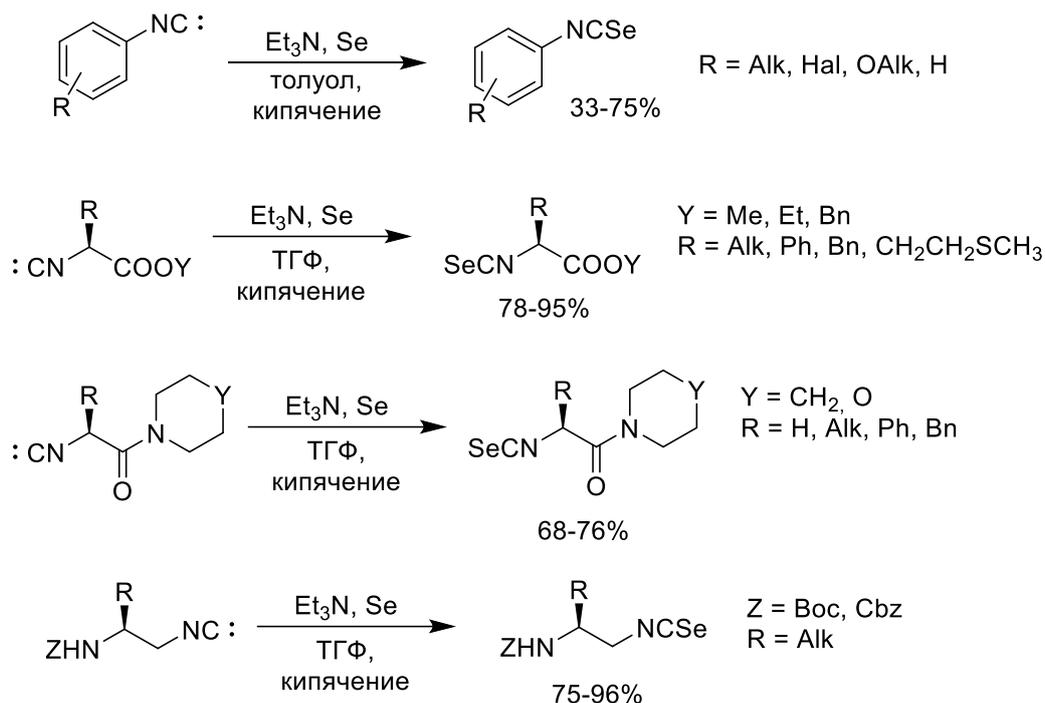


Схема 80

Исходными соединениями для синтеза изонитрилов, как правило, служат амины; таким образом, общая и наиболее распространенная схема получения изоселеноцианатов может быть представлена в три стадии: (1) формилирование амина, (2) образование изонитрила из формамида, (3) присоединение селена к изонитрилу с образованием изоселеноцианата. Однако в литературе описаны и методы *one-pot* синтеза, позволяющие проводить некоторые стадии этой цепочки, не выделяя при этом промежуточные продукты (Схема 81).

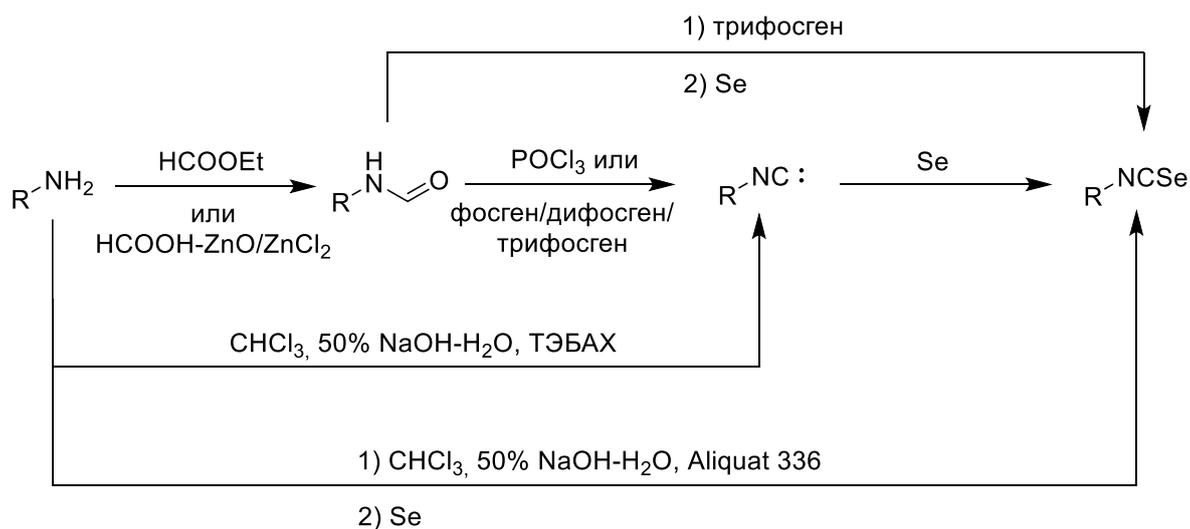


Схема 81

Формаиды могут быть получены из аминов обработкой их этилформиатом [86], либо муравьиной кислотой с использованием оксида [87] или хлорида [88] цинка в качестве катализатора. При действии на формаиды различных хлорангидридов, например,

фосфорилхлорида [89] или фосгена [90], а также их синтетических аналогов, таких как дифосген [91] и трифосген [92], либо системы трифенилфосфин-тетрахлорметан [93], образуются изонитрилы. При взаимодействии изонитрилов с селеном образуются целевые изоселеноцианаты [94].

Синтез изоселеноцианатов можно также осуществить напрямую из формамидов. Под действием трифосгена и триэтиламина при кипячении в дихлорметане в реакционной смеси *in situ* образуется изонитрил, после чего к реакционной смеси добавляется селен. Таким образом были получены различные арилизоселеноцианаты, а также циклогексилизоселеноцианат с выходами 69-88%. При этом выходы целевых продуктов при использовании такого метода оказываются выше, чем в случаях, когда аналогичные реакции проводились при кипячении в толуоле и при одновременном смешении всех реагентов, в том числе селена (Схема 82) [95]:

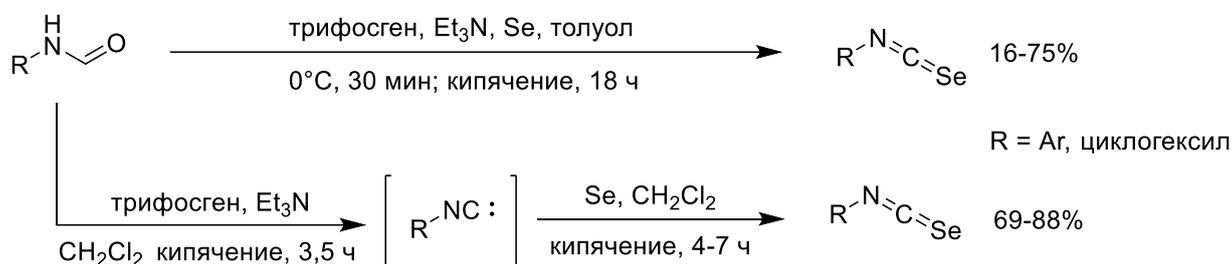


Схема 82

Изонитрилы могут быть получены также напрямую из аминов, минуя стадия синтеза формамидов. Такое превращение может быть осуществлено с помощью метода синтеза изонитрилов по Гофману, который заключается во взаимодействии первичных аминов с дихлоркарбеном, генерируемым из хлороформа при обработке его различными основаниями, такими как гидроксид калия в этаноле или трет-бутилат калия в пентане [96]. В дальнейшем данный метод был модифицирован, в частности, было выяснено, что образование изонитрилов эффективно проходит в двухфазной системе, состоящей из дихлорметана и 50%-ного водного раствора гидроксида натрия, и при добавлении катализатора межфазного переноса – триэтилбензиламмонийхлорида (ТЭБАХ) [97].

Данную синтетическую стратегию в конечном итоге удалось применить для получения изоселеноцианатов. Хотя попытки осуществить *one-pot* синтез изоселеноцианатов из аминов в двухфазной системе при использовании ТЭБАХ в качестве катализатора межфазного переноса не увенчались успехом [98], при замене ТЭБАХ на другую четвертичную аммониевую соль Aliquat 336 (триоктилметиламмонийхлорид) удается выделить целевые алкил- и арил-изоселеноцианаты [95].

Авторы работы [94] указывают, что в процессе исследования взаимодействия изонитрилов с селеном в различных условиях они обнаружили плохую воспроизводимость

образования изоселеноцианатов при проведении реакции в хлороформе и тетрагидрофуране. Часто наблюдалась задержка в инициировании реакции, которая могла длиться несколько часов. Отмечается, что это может быть объяснено высокой степенью гетерогенности реакционной системы. При этом при введении в реакцию изонитрилов в очищенном виде выходы целевых изоселеноцианатов были незначительными, а время реакции было большим. С другой стороны, при использовании неочищенных изонитрилов выходы продуктов повышались до приемлемых значений в 48-70%, а время реакции уменьшалось.

Данное наблюдение послужило причиной модификации методики синтеза изоселеноцианатов и применения двухфазной системы. Известно, что селен диспропорционирует под действием водного раствора гидроксида натрия с образованием селенит- и селенид-анионов[100]. Авторы предположили, что именно селенид-анион может быть агентом, который переносится из водной фазы в органическую и присоединяется к изонитрилу (Схема 83):



Схема 83

Учитывая этот факт, авторами была предпринята попытка провести синтез изоселеноцианатов в двухфазной системе дихлорметан-50%-ный водный раствор гидроксида натрия в присутствии катализатора межфазного переноса Aliquat 336. Таким образом удается выделить изоселеноцианаты с выходами 60-89%. Кроме того, также была успешной попытка провести *one-pot* синтез изоселеноцианатов напрямую из аминов в двухфазной системе, целевые продукты были получены с выходами 4-73% в расчете на исходный амин (Схема 84):

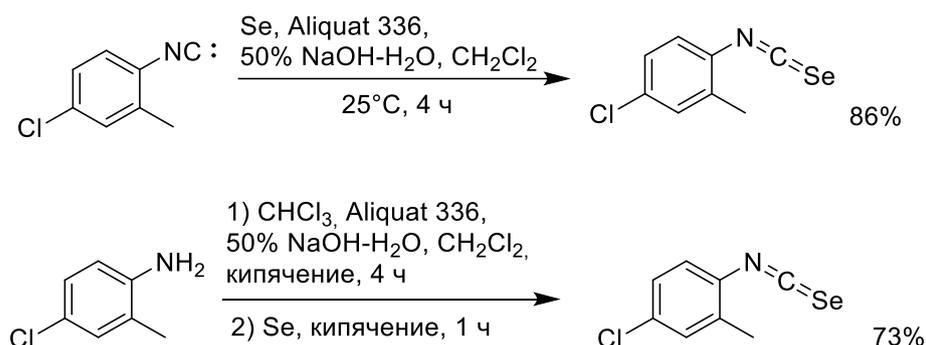


Схема 84

Кроме того, существуют также и другие методы получения изоселеноцианатов, которые, однако, они являются зачастую менее универсальными и препаративно удобными. Одним из них является *one-pot* синтез из первичных аминов и селеноуглерода CSe₂ под действием хлорида ртути (II) и триэтиламина (Схема 85) [99]. Таким образом удается выделить алкил- и арилизоцианаты с выходами 10-72%:

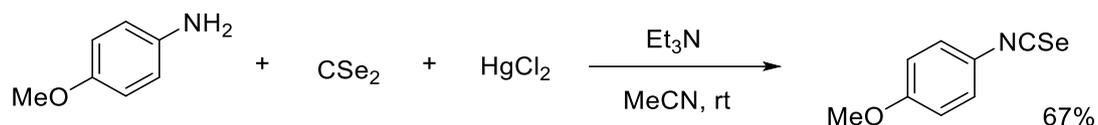


Схема 85

Исходный амин образует аддукт с хлоридом ртути в соотношении 1:1 ($\text{R-NH}_2\cdot\text{HgCl}_2$), и под действием триэтиламина данный комплекс реагирует с селеноуглеродом с образованием изоселеноцианатов. Также ион ртути (II) служит ловушкой для промежуточно образующегося диселенокарбамат-аниона, предотвращая его реакцию с селеноуглеродом. Авторы указывают, что кроме хлорида ртути с практически такой же эффективностью могут использоваться хлориды цинка и свинца.

В среднем выходы алифатических изоселеноцианатов были выше, чем ароматических, в особенности тех, которые содержали электроноакцепторные заместители в бензольном кольце. Кроме того, в случае получения алифатических изоселеноцианатов единственными побочными продуктами являлись соответствующие изонитрилы, тогда как в случае получения ароматических изоселеноцианатов основными побочными продуктами были соответствующие селеномочевины и карбодиимиды, которые образовывались при взаимодействии изоселеноцианата и присутствующего в реакционной смеси аддукта амина и хлорида ртути (Рис. 2):



Рисунок 2. Селеномочевины и карбодиимиды, образующиеся в качестве побочных продуктов.

В литературе описан метод синтеза изоселеноцианатов, основанный на взаимодействии N-арилимидоилдихлоридов с селенидом натрия [100]. Автор указывает, что при смешении реагентов без растворителя реакция протекала с крайне интенсивным выделением тепла, вследствие чего было принято решение проводить ее в среде диэтилового эфира. Таким способом был получен фенилизоселеноцианат, выход которого в работе не указан (Схема 86):

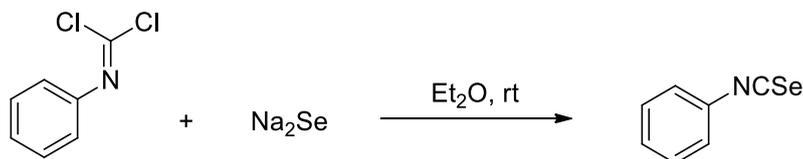


Схема 86

Существуют методы синтеза изоселеноцианатов, основанные на взаимодействии селеноцианата калия с такими электрофильными агентами, как ацилхлориды и имидоилхлориды, а также с трифенилметилхлоридом (трифилхлоридом).

В работе [101] описан метод синтеза тритилизоселеноцианата, заключающийся в действии тритилхлорида на селеноцианат калия в среде ацетона, выход продукта при этом составляет 63% (Схема 87):

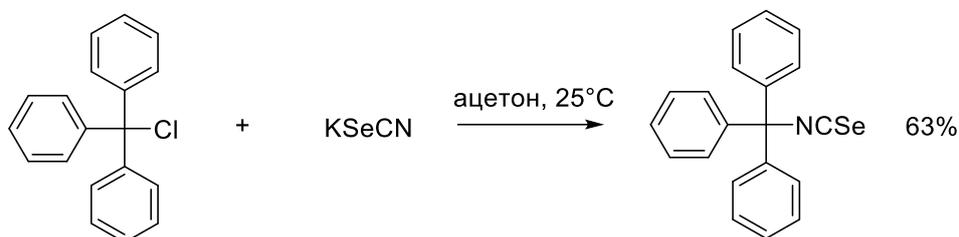


Схема 87

Данная реакция является единственным описанным в литературе примером получения изоселеноцианатов из алкилгалогенидов.

Ацилизоселеноцианаты могут быть получены действием ацилхлоридов на селеноцианат калия в среде ацетона. При попытке выделения ацилизоселеноцианатов в чистом виде они подвергаются олигомеризации, вследствие чего могут быть лишь генерироваться *in situ* в реакционной смеси и использоваться сразу после этого в последующих реакциях [66]. В первом описанном в литературе примере получения ацилизоселеноцианатов, проведенном по данному методу, их структура была подтверждена как раз с помощью последующих реакций с различными аминами, в результате которых были получены N-ацил-N'-арил- и N-ацил-N'-алкилселеномочевины с выходами 12-72% [102] (Схема 88):

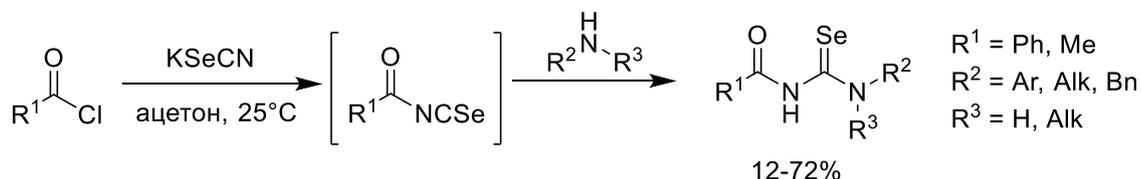


Схема 88

Синтетические аналоги ацилизоселеноцианатов – имидоилизоселеноцианаты являются более стабильными и могут быть выделены в чистом виде [103]. Они могут быть получены по схожей реакции имидоилхлоридов с селеноцианатом калия в ацетоне. Таким образом были получены имидоилизоселеноцианаты с практически количественными выходами (Схема 89) [104]:

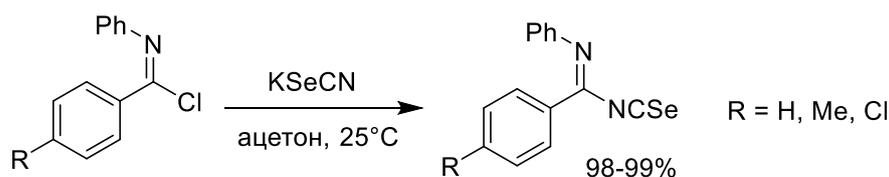


Схема 89

В литературе описан также возможный способ синтеза изоселеноцианатов из соответствующих изоцианатов при их взаимодействии с пентаселенидом фосфора [105]. Данный метод был разработан как модификация существовавшего метода синтеза изотиоцианатов из изоцианатов и пентасульфида фосфора. Было определено, что для прохождения реакции требуются довольно жесткие условия, такие как высокая температура, а также определенное время реакции. Тем не менее, даже при самых оптимальных условиях (нагревание до 160°C в течение 3,5-4 часов) выход целевого фенилизоселеноцианата был крайне низким – менее 10%. Выход реакции определялся по результатам превращения фенилизоселеноцианата в соответствующий селеносемикарбазид, который образуется практически количественно [106]. При дальнейшем увеличении времени реакции выход снижался до 1,5% (после 5 часов с начала реакции) и далее вплоть до нуля (Схема 90).

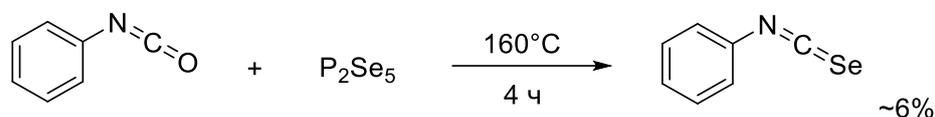


Схема 90

Гораздо более эффективным методом превращения изоцианатов в изоселеноцианаты является обработка их бис(диметиалюминий)селенидом. Таким образом была получена небольшая серия алкил- и арилизоселеноцианатов с выходами 86-95% (Схема 91) [57]:

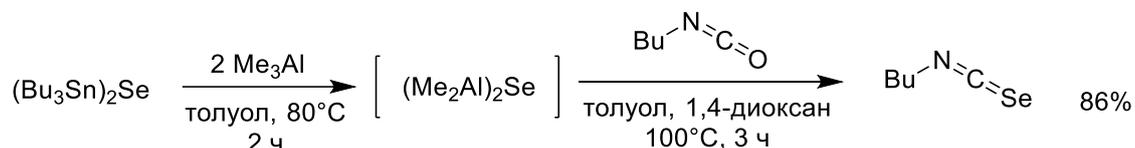


Схема 91

Кроме того, существует метод синтеза изоселеноцианатов, основанный на фотохимической изомеризации селеноцианатов (Схема 92) [107]:

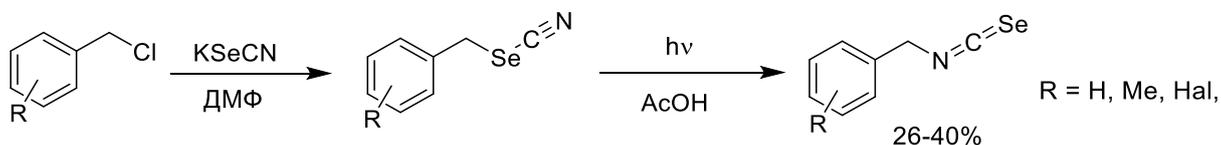


Схема 92

Авторы отмечают, что такой синтез может быть осуществлен только для получения бензил- либо 1-нафтилметилизоселеноцианатов из соответствующих селеноцианатов, которые были получены обработкой селеноцианата калия бензил- и 1-нафтилметилхлоридами. Данный метод неприменим для синтеза ароматических и алифатических изоселеноцианатов. Помимо того, облучение селеноцианатов должно производиться в течение 10-20 минут, при увеличении

времени облучения начинает высвобождаться селен. Выходы конечных бензил- и 1-нафтилметилизоселеноцианатов составляли 26-40%.

Помимо того, описан метод синтеза изоселеноцианатов, заключающийся во взаимодействии нитрилоксидов с первичными селеноамидами [108]. Ключевой стадией данного метода является 1,3-диполярное циклоприсоединение образующегося в качестве интермедиата 4-толилнитрилоксида к селеноамиду по связи C=Se с образованием изоксаселеназолина, который при дальнейшем расщеплении приводит к генерированию в реакционной смеси изоселеноцианата (Схема 93):

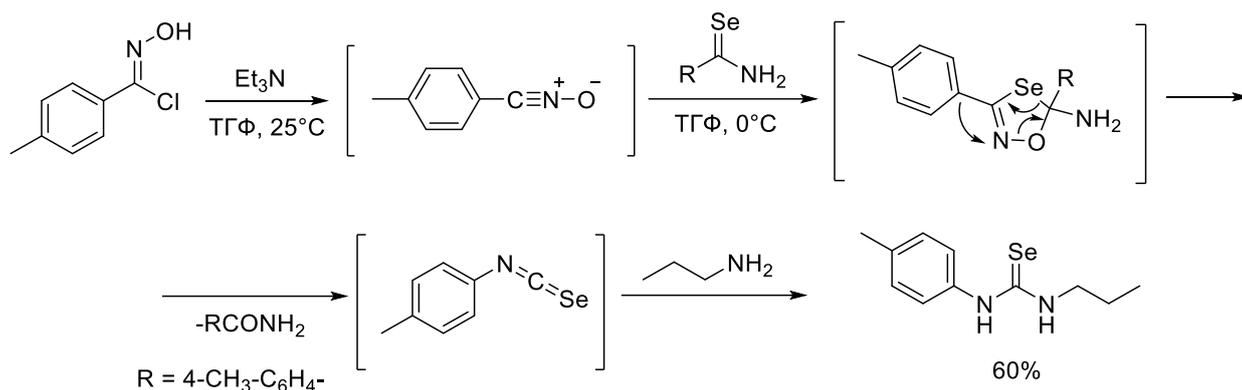


Схема 93

Изоселеноцианаты не выделялись из реакционной смеси, а были сразу же подвергнуты дальнейшему взаимодействию с различными алифатическими и ароматическими аминами с целью получения селеномочевин, которые были выделены с выходами 46-78%.

Таким образом, наиболее часто используемыми способами получения изоселеноцианатов является присоединение селена напрямую к изонитрилам, а также различные модификации данного метода, позволяющие избегать выделения изонитрилов в чистом виде и работать с ними в качестве реагентов, генерируемых *in situ*.

2.3.2. Реакции изоселеноцианатов

Большая часть реакций с участием изоселеноцианатов заключается во взаимодействии их с нуклеофилами различной природы, которые присоединяются к электрофильному углероду изоселеноцианатного фрагмента [109]. Дальнейшая модификация полученных продуктов открывает путь к образованию большого спектра гетероциклических селеноорганических соединений.

В результате взаимодействия изоселеноцианатов с N-нуклеофилами, в частности, с первичными и вторичными (но не третичными) аминами образуются селеномочевины [110]. При этом, за счет повышенной нуклеофильности атома селена селеномочевины могут вступать в дальнейшие внутримолекулярные преобразования с образованием различных гетероциклов.

Так, в случае использования ω -галогеналкиламинов могут быть получены 2-имино-1,3-селеназолидины, 1,3-селеназины [111] и 1,3-селеназепаны (Схема 94) [112]:

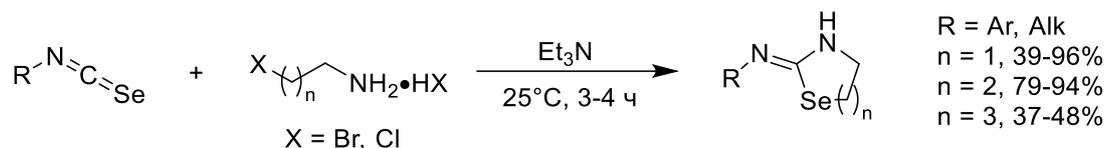


Схема 94

Первичные и вторичные пропаргиламины при взаимодействии с изоселеноцианатами образуют 2-имино-5-метилен-1,3-селеназолидины (Схема 95), при этом использование первичных пропаргиламинов приводит к более высоким выходам продуктов, чем вторичных [113]:

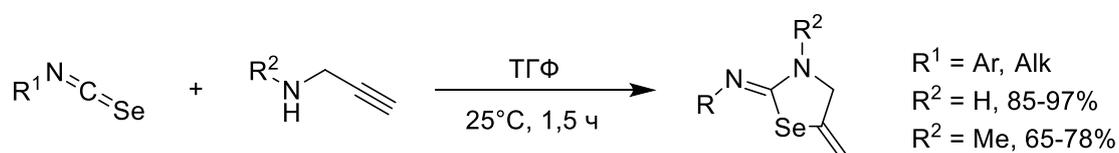


Схема 95

2-Фениламино-5-метил-1,3-селеназол был получен в работе [114] с выходом 60% при реакции алленилизоселеноцианата и анилина (Схема 96):

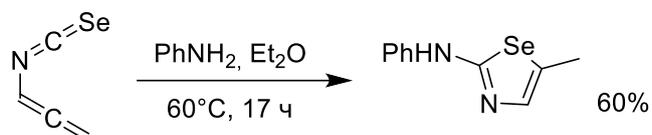


Схема 96

Взаимодействие изоселеноцианатов с метиловыми эфирами различных α -аминокислот в присутствии избытка триэтиламина приводит к образованию 2-селеноксоимидазолидин-4-онов (селеногидантоинов) с выходами 28-99% (Схема 97) [115]:

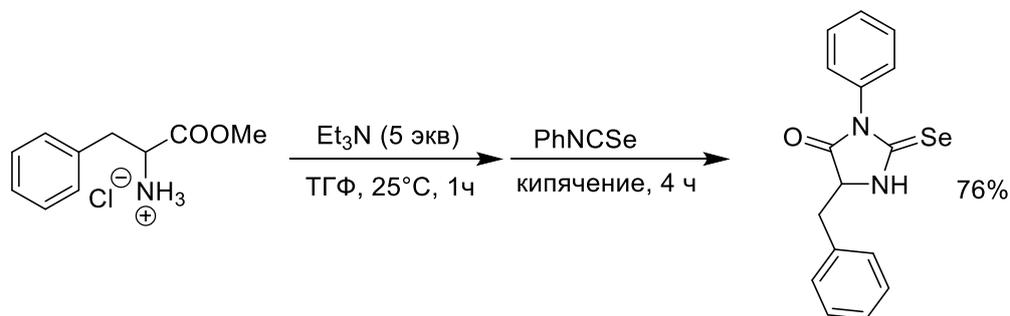


Схема 97

В результате взаимодействия изоселеноцианатов с O-нуклеофилами, такими как спирты, образуются селенокарбаматы [116], которые также способны к дальнейшим превращениям с

формированием гетероциклических фрагментов за счет повышенной нуклеофильности атома селена.

К примеру, при введении изоселеноцианатов в реакцию с пропаргиловыми спиртами могут быть получены 2-имино-1,3-оксаселеноланы с выходами 68-96% (Схема 98), а также 2-селеноксо-1,3-оксазолидины (только в случае использования незамещенного пропаргилового спирта) [117]:

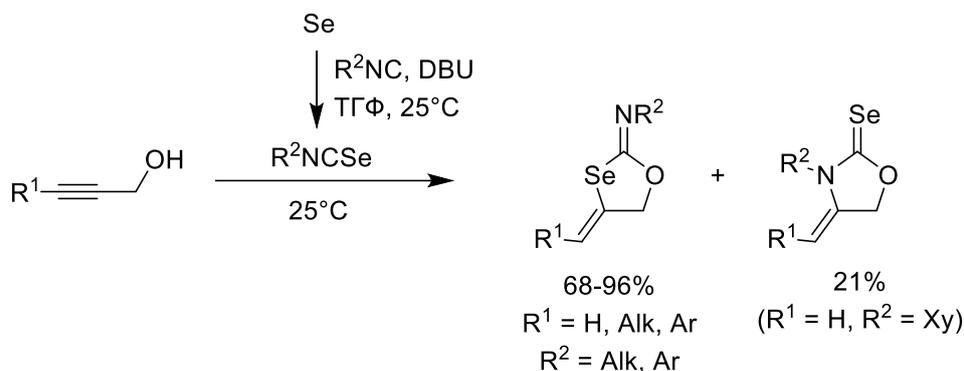


Схема 98

Кроме того, гетероциклические соединения, содержащие селенокарбаматный фрагмент, можно получить в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки изоселеноцианатного фрагмента атомом кислорода (Схема 99) [118]:

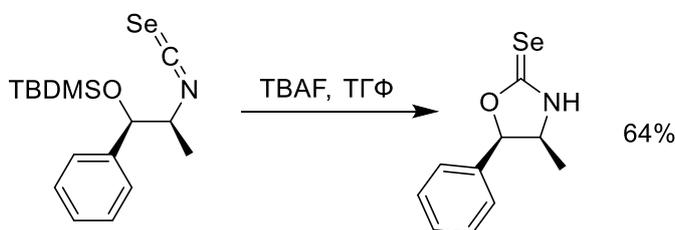


Схема 99

При взаимодействии изоселеноцианатов с S-нуклеофилами образуются селенотиокарбаматы, которые в дальнейшем также могут быть использованы в получении различных гетероциклических соединений.

Так, 2-селеноксо-1,3-тиазолидиноны и 2-селеноксо-1,3-тиазинаноны при реакции изоселеноцианатов с α - и β -меркаптокарбоновыми кислотами, при этом добавление основания не требовалось (Схема 100) [119]:

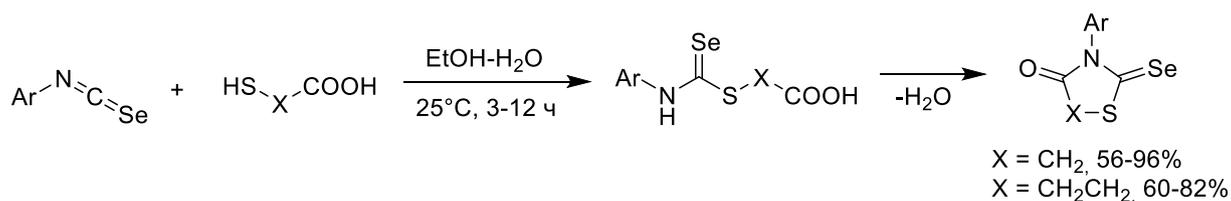


Схема 100

2-Тиоксопиродоселеназины могут быть получены при реакции изоселеноцианатов с гидросульфидом натрия (Схема 101) [120]:

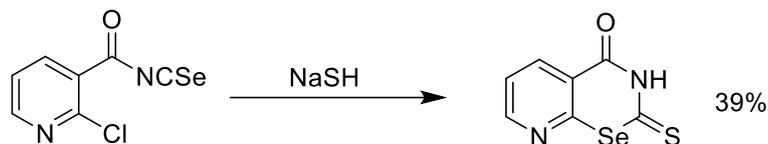


Схема 101

В данном случае замещение атома хлора в пиридиновом фрагменте происходит именно атомом селена промежуточного селенотиокарбамата.

Взаимодействие изоселеноцианатов с Se-нуклеофилами, такими как селенид натрия, приводит к образованию диселенокарбаматов, при введении которых в реакцию, к примеру, с бромацетилбромидом, могут быть получены 2-селеноксо-1,3-селеназолидины с выходами 10-37% (Схема 102) [69]:

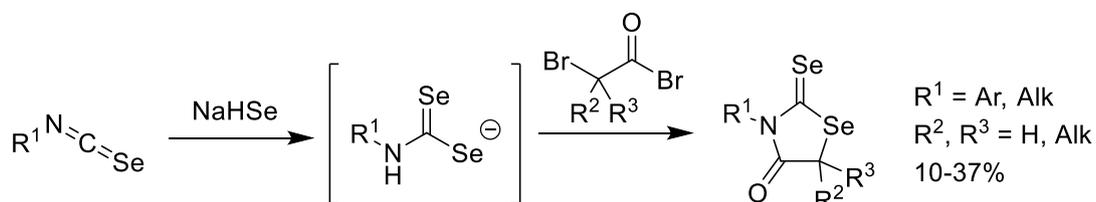


Схема 102

При взаимодействии изоселеноцианатов с C-нуклеофилами образуются интермедиаты, содержащие селенид-анион, которые при взаимодействии с электрофильными агентами также способны к формированию гетероциклического ядра. Таким образом были получены 1,3-селеназолидины с выходами 31-62% (Схема 103) [121]:

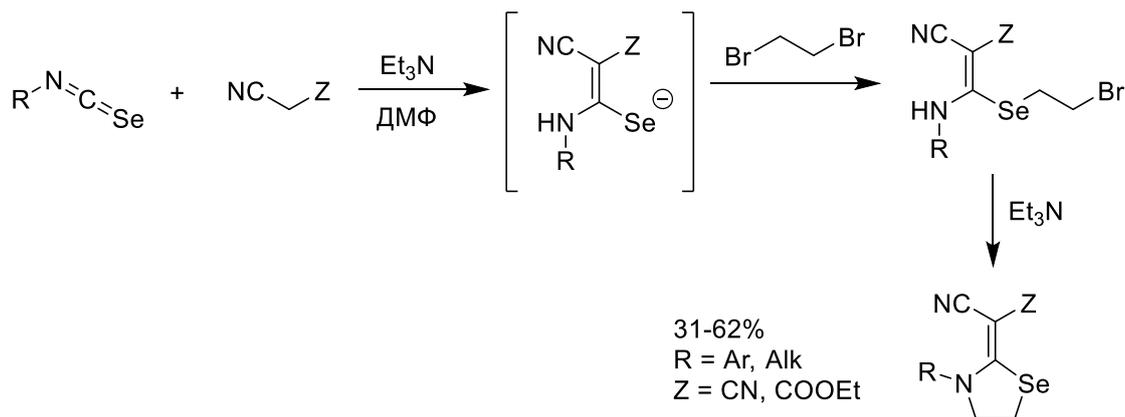


Схема 103

Изоселеноцианаты являются высокореакционными соединениями, способными реагировать с широким спектром различных нуклеофилов и являются популярными исходными соединениями в синтезе селенсодержащих гетероциклов.

2.4. Селеномочевины

2.4.1. Получение селеномочевин

Классическим и самым распространенным способом получения селеномочевин является синтез их из изоселеноцианатов и аминов [122]. При этом удается получить селеномочевины, содержащие как алкильные, так и ароматические, а также гетероциклические заместители при атомах азота. В большинстве случаев целевые селеномочевины образуются с высокими выходами, достигающими 90%, а условия реакции достаточно мягкие.

При взаимодействии изоселеноцианата и амина происходит атака атома углерода в изоселеноцианате свободной электронной парой аминного атома азота, после чего происходит сдвиг протона на другой атом азота с образованием селеномочевины (Схема 104) [108]:

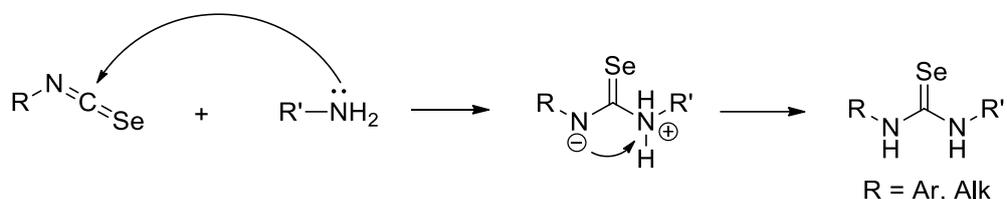


Схема 104

Существуют также методы получения селеномочевин из соответствующих тиомочевин. Один из таких методов основан на взаимодействии тиомочевин с металлическим калием, в результате чего генерируется диаминокарбен, который затем реагирует с селеном, образуя селеномочевину (Схема 105) [123]:

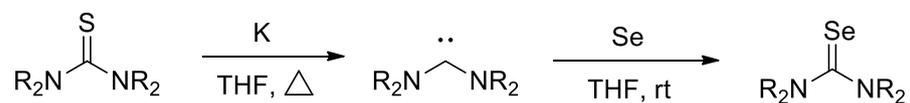


Схема 105

Однако данный метод применим лишь к ограниченному числу тиомочевин, как правило, представляющим собой тиомочевинное звено в 2-тиоксоимидазолинах.

Другой метод превращения тиомочевин в селеномочевины заключается во взаимодействии S-метилпроизводных тиомочевин с гидроселенид-ионом в слабощелочной среде с последующим отщеплением метилмеркаптана. Таким образом удастся получить разнообразные алкил- и арилпроизводные селеномочевин, от моно- до тетразамещенных по атомам азота [124] (Схема 106):

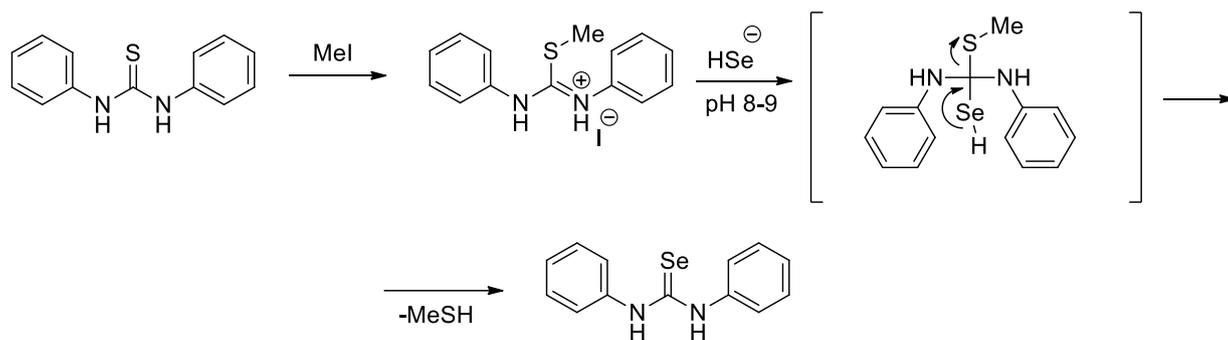


Схема 106

В литературе описаны также способы синтеза селеномочевин с использованием селенирующего реагента LiAlHSeH . Данный реагент может восстанавливать карбодиимиды [2] и цианамиды [125] с образованием N,N'- и N,N-замещенных селеномочевин соответственно (Схема 107):

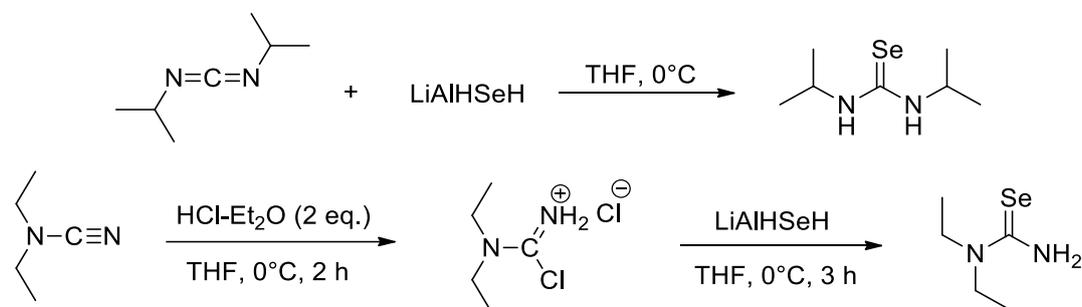


Схема 107

При этом условия реакций, проводимых по данным методикам достаточно мягки, а выходы целевых продуктов в среднем составляют 70%.

2.4.2. Реакции селеномочевин

Селеномочевины представляют собой удобный исходный материал для синтеза различных селенсодержащих гетероциклов.

Так, различные 2-амино-1,3-селеназолы могут быть получены при взаимодействии N-арил- [126], а также N-арил-N'-ароилселеномочевин [127] с α -галогенацетофенонами (Схема 108):

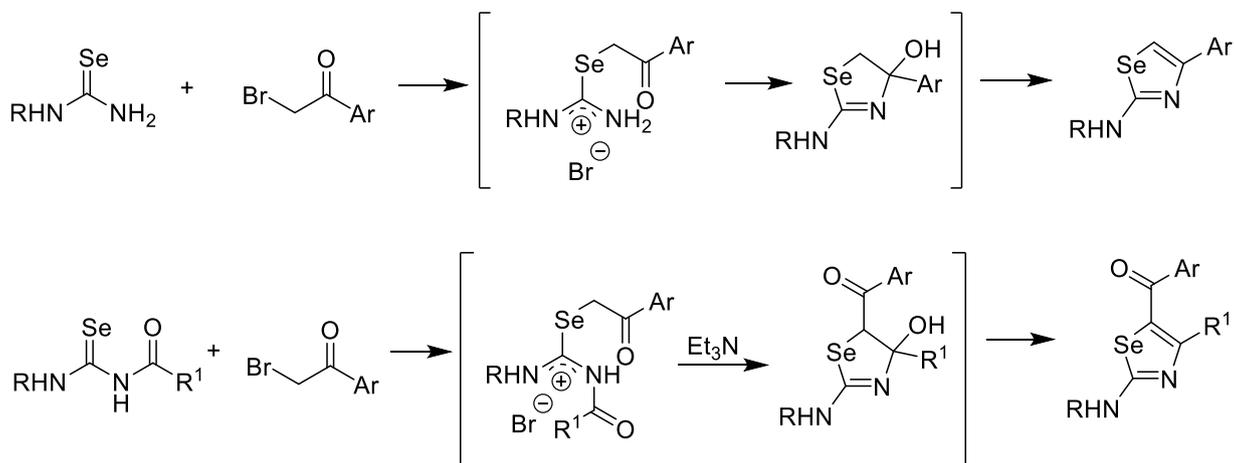


Схема 108

Также в синтезе 1,3-селеназолов могут быть использованы селеномочевины, полученные из имидоилизоселеноцианатов. Таким образом были получены 2-амино-1,3-селеназолы с выходами 79-99% (Схема 109) [104]:

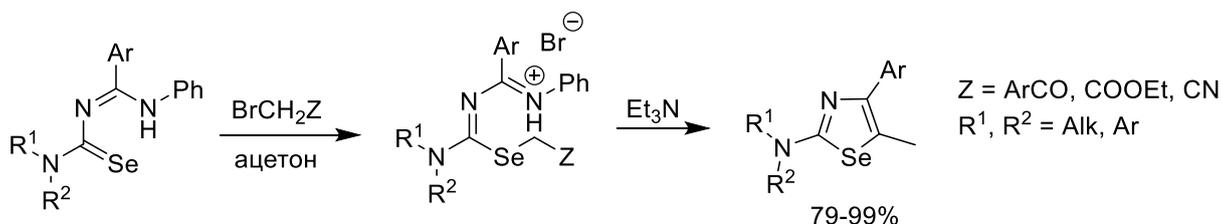


Схема 109

Используя незамещенную селеномочевину и ацетилацетон либо метилацетоацетат при обработке их гидрокситозилоксиидбензолом, также можно получить 1,3-селеназолы с выходами 74-79% (Схема 110) [128]:

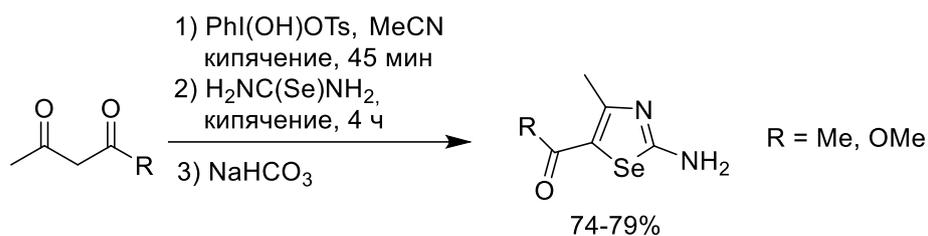


Схема 110

1,3-Селеназолидины и 1,3-селеназины можно получить из аллилселеномочевин под действием хлороводорода и иода соответственно (Схема 111) [129]:

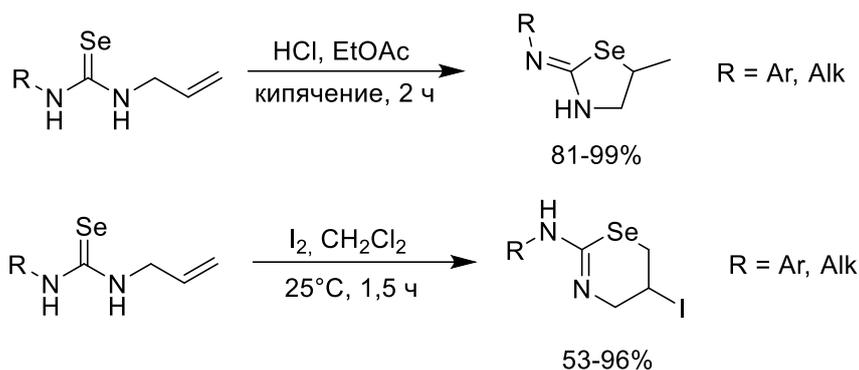


Схема 111

Таким образом, в литературе широко представлены реакции с участием селеномочевин, которые приводят к образованию гетероциклических фрагментов, включающих в себя один из атомов азота исходного селеномочевинного ядра, а также атом селена.

2.5. Селеногидантоины

2.5.1. Получение селеногидантоинов.

Наиболее распространенным способом синтеза селеногидантоинов является взаимодействие различных аминов с эфирами α -аминокислот. Эфиры природных α -аминокислот, как правило, вводятся в реакцию в виде гидрохлоридов. Таким образом можно получить селеногидантоины с ароматическими и алифатическими заместителями в третьем положении, а также с разнообразными алифатическими заместителями в пятом положении (Схема 112) [115]:

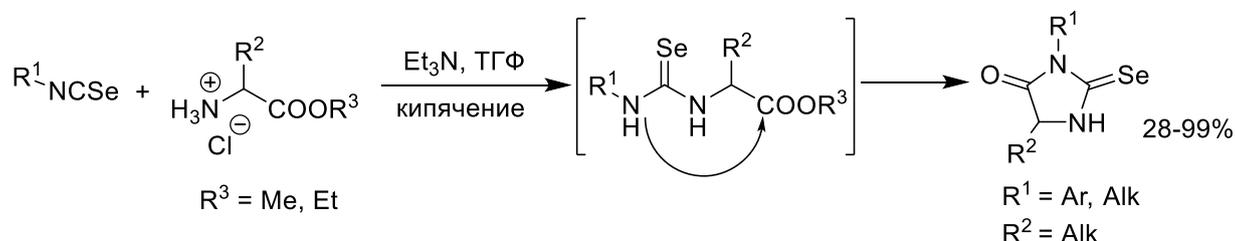


Схема 112

В процессе реакции сначала образуется селеномочевина, которая затем в реакционной смеси претерпевает циклизацию с образованием селеногидантоинового фрагмента. Кроме того, в реакцию может вводиться свободная аминокислота, а не ее сложный эфир [130].

Иногда используется альтернативный подход, при котором изоселеноцианатная группа содержится в исходной аминокислоте. Такой метод является более удобным для варьирования заместителей в третьем положении селеногидантоинового цикла ввиду гораздо большей коммерческой доступности аминов по сравнению с изоселеноцианатами (Схема 113) [84,131]:

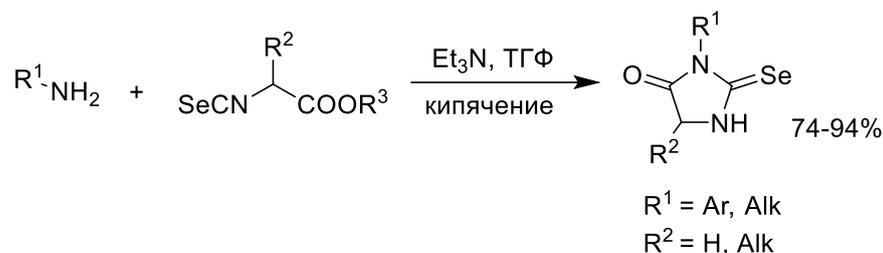


Схема 113

Также описан способ синтеза 5-арилиденселеногидантоинов, в котором исходным соединением служит 5-арилидентииогидантоин, который обрабатывается метилиодидом с образованием S-метил-5-арилидентииогидантоина. Он далее вводится во взаимодействие с гидроселенидом натрия, в результате чего происходит замещение атома серы на селен с получением целевого продукта (Схема 114) [132]:

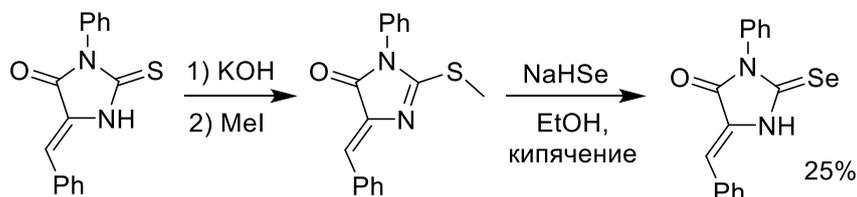


Схема 114

Таким образом, все описанные методы получения селеногидантоинов основаны на циклизации селеномочевин, содержащих в себе фрагмент α -аминокислоты, либо на селенировании тиогидантоинов.

2.5.2. Реакции селеногидантоинов.

Одним из примеров реакций с участием селенокарбамоильного фрагмента селеногидантоинов, описанных в литературе является присоединение ароматических фрагментов к атому селена с помощью реакций кросс-сочетания по типам реакций Чана-Эванса-Лама [133] и Ульмана (Схема 115) [134]:

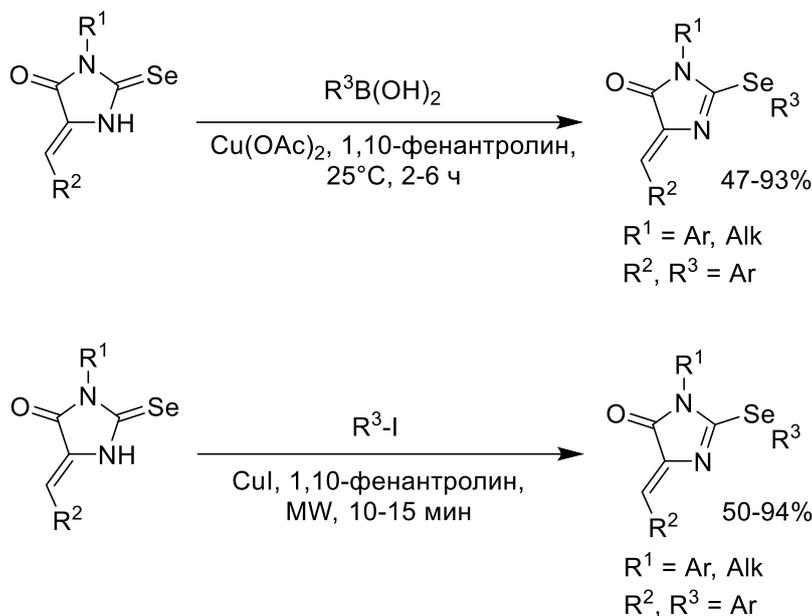


Схема 115

Кроме того, 5-арилденселеногидантоины могут подвергаться алкилированию по атому селена. При действии сильных оснований на селеногидантоины образуются селенолат-анионы, которые далее вступают в реакции алкилирования в качестве нуклеофилов (Схема 116) [135]:

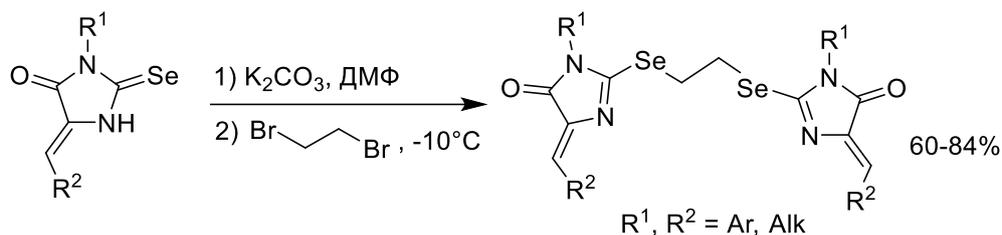


Схема 116

Также в литературе описан необычный пример «сшивания» двух фрагментов 5-оксоселеногидантоиновых циклов под действием реагента Лоуссона (Схема 117) [136]:

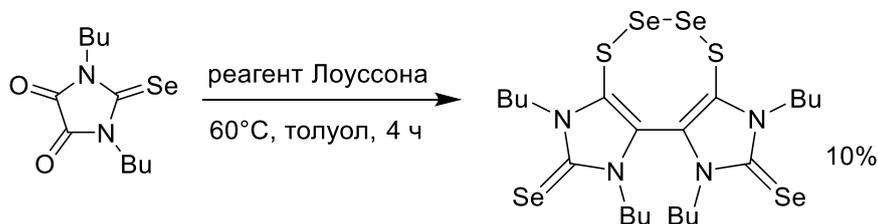


Схема 117

Авторы работы предполагают, что в данной реакции реагент Лоуссона может частично обменивать свои атомы серы на селен и таким образом быть одновременно и сульфорирующим, и селенирующим агентом.

В целом, реакции селеногидантоинов с участием их селенокарбамоильного фрагмента представлены в литературе крайне скудно.

Таким образом, получение соединений, содержащих селенокарбамоильный фрагмент, основано, как правило, на замене атома кислорода в карбамоильной группе на атом селена с помощью различных селенирующих агентов (реагент Вуллинса, реагент Ишихары, селениды и гидроселениды и др.).

Большинство реакций с участием селенокарбамоильной группы основаны на высокой нуклеофильности атома селена, что позволяет как проводить функционализацию селенсодержащего фрагмента, так и формировать различные гетероциклические фрагменты, содержащие в своей структуре атом селена.

3. Обсуждение результатов

В данной работе были разработаны синтетические подходы к получению селенсодержащих спиропроизводных различных структурных типов на основе селеногидантоинов (2-селеноксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов). Основной задачей работы был синтез соединений, относящихся к классу спироиндолинонов, так как согласно результатам предшествующих работ нашей научной группы, подобные соединения могут ингибировать взаимодействие белков p53 и MDM2 и за счет этого выступать в качестве противоопухолевых агентов [137].

Для образования спиросочленения в целевых селенсодержащих продуктах были выбраны реакции [3+2]-циклоприсоединения к производным селеногидантоинов, содержащих экзоциклическую двойную связь в пятом положении, ввиду универсальности, атом-экономичности, а также потому, что такие реакции обычно не требуют использования специфических катализаторов и могут быть проведены с использованием коммерчески доступных реагентов.

Всего в данной работе исследовались возможности синтеза 8 различных типов спиропроизводных селеногидантоинов (Рис. 3). Спироиндолиноны типов **I-IV** являются продуктами [3+2]-циклоприсоединения **азометинилидов** к селеногидантоинам, содержащим ди-, три- и тетразамещенные экзоциклические двойные связи C=C соответственно. Соединения типов **I-III** являются N(1)- незамещенными; соединения типа **IV** имеют бензильный заместитель при атоме N(1). Соединения типов **V** и **VI** представляют собой продукты [3+2]-циклоприсоединения **нитрилиминов** по связям C=C и C=Se 5-метиленселеногидантоинов. Спироиндолиноны типов **VII** и **VIII** являются продуктами присоединения **азометиниминов** к 5-метиленселеногидантоинам. Все представленные на Рисунке 3 типы соединений были получены впервые в ходе данной исследовательской работы.

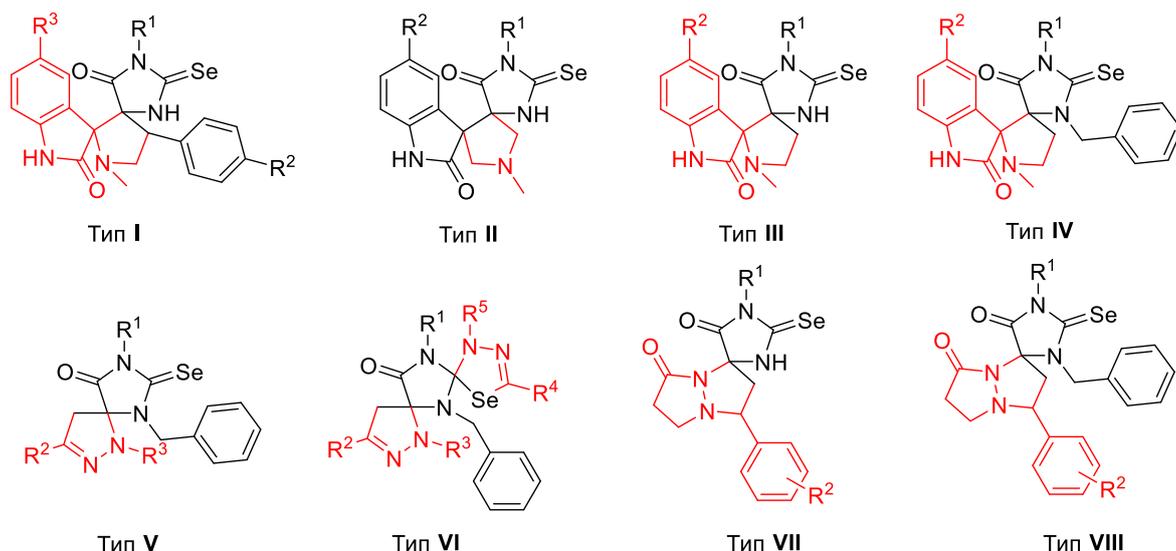


Рисунок 3. Структурные типы спиросоединенных селеногидантоинов, исследованные в работе.

В качестве исходных диполярофилов для получения конечных спиросочлененных структур использовались 5-арилиден-, 5-индолинилиден- и 5-метиленселеногидантоины, показанные на Рис. 4.

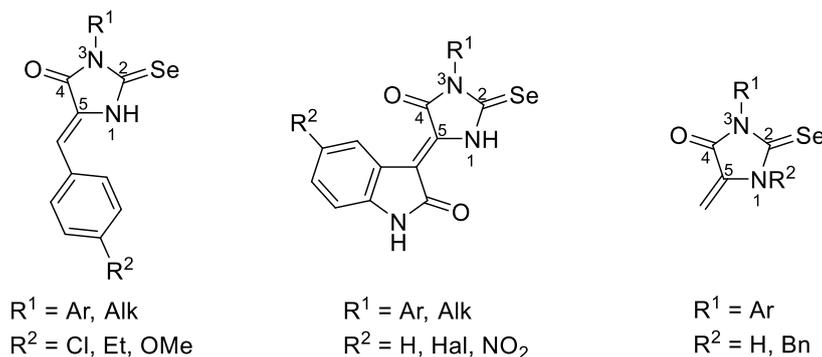


Рисунок 4. Общая структура 5-арилиден- (слева), 5-индолинилиден- (в центре) и 5-метиленселеногидантоинов (справа).

3.1. Синтез исходных селенсодержащих диполярофилов

3.1.1. Синтез 5-арилиденселеногидантоинов¹

Для получения 5-арилиденселеногидантоинов была предложена и реализована следующая ретросинтетическая схема (Схема 118):

¹ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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.; Erofeev A. S.; Majouga A. G.; Zyk N. V.; Beloglazkina E. K. Dispirooxindoles based on 2-selenoxoimidazolidin-4-ones: Synthesis, cytotoxicity and ROS generation ability // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 5. – С. 2613. Личный вклад автора был основополагающим.

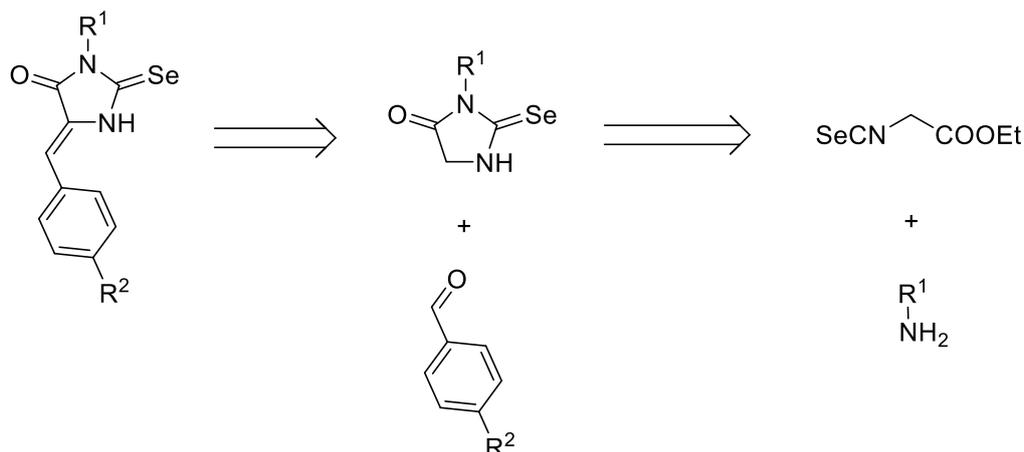


Схема 118

Стартовой задачей являлся синтез этилизоселеноцианатоацетата. На основе литературных данных [131] для его получения в качестве исходного реагента был выбран глицин (Схема 119).

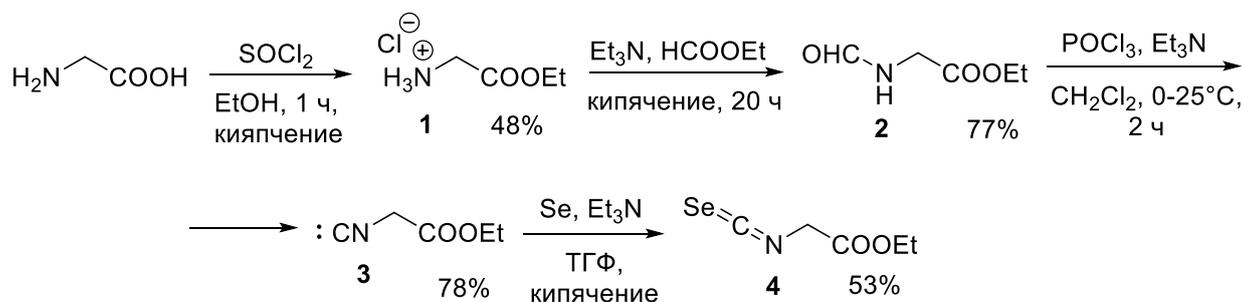


Схема 119

На первой стадии был синтезирован гидрохлорид этилового эфира глицина **1** обработкой глицина тионилхлоридом в этаноле при кипячении. На следующей стадии проводилось формилирование этилового эфира глицина действием триэтиламина и этилформиата при кипячении, продукт **2** был выделен с выходом 77%. Затем этиловый эфир N-формилглицина **2** был подвергнут обработке фосфорилхлоридом в присутствии триэтиламина, в результате чего был получен этилизоцианоацетат **3**. На последней стадии полученный изонитрил вводился в реакцию с селеном в присутствии триэтиламина при кипячении в тетрагидрофуране. Целевой этилизоселеноцианатоацетат **4** был выделен при помощи колоночной хроматографии с максимальным выходом 53%.

Используемые дихлорметан и тетрагидрофуран были предварительно абсолютированы и реакции проводились в атмосфере аргона; однако, несмотря на это, выходы соединения **4** оказались плохо воспроизводимыми и в разных попытках варьировались в диапазоне 8-53%. Аналогичные результаты были отмечены ранее в работе [94].

Полученный этилизоселеноцианатоацетат **4** был далее введен в реакцию с различными первичными алкиламинами и анилинами (Схема 120, Таблица 1). По данной реакции, представляющей собой нуклеофильное присоединение амина к изоселеноцианатной группе, были получены соединения **5-19** с выходами 23-86%. При этом оказалось, что добавление каталитических количеств (1 мол.%) DMAP позволяет добиться лучших выходов целевых продуктов.

Все продукты реакции этилизоселеноцианатоацетата **4** с анилинами представляли собой N,N'-замещенные селеномочевины (продукты типа **A**, Схема 120). В то же время, в реакциях с алифатическими аминами (бензиламинами и 3-морфолинопропиламин) и изоселеноцианатом **4** образовывались селеногидантоины (продукты типа **B**):

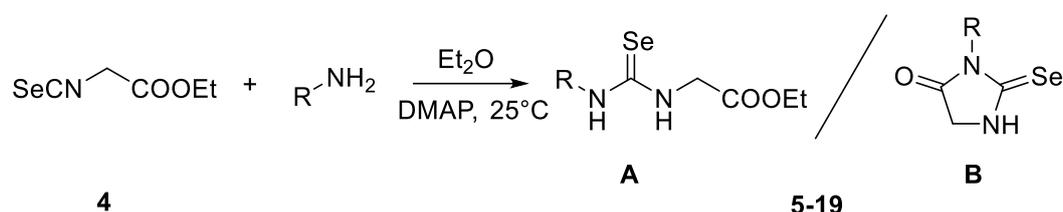


Схема 120

Таблица 1. Соединения, полученные по Схеме 120.

Соединение	R	Выход, %
5	4-EtO-C ₆ H ₄	85(A)
6	4-MeO-C ₆ H ₄	86(A)
7	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	52(A)
8	4-Cl-C ₆ H ₄	65(A)
9	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	54(A)
10	4-OH-C ₆ H ₄	66(A)
11	4-Br-C ₆ H ₄	42(A)
12	4-I-C ₆ H ₄	39(A)
13	Циклопропил	55(A)
14	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	23(A)
15	4-Me-C ₆ H ₄	36(A)
16	3-Cl-C ₆ H ₄	24(A)
17	Bn	35(B)
18	3-(N-морфолино)пропил	40(B)
19	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	56(B)

Образование селеномочевин и селеногидантоинов происходит по следующему предполагаемому механизму (Схема 121):

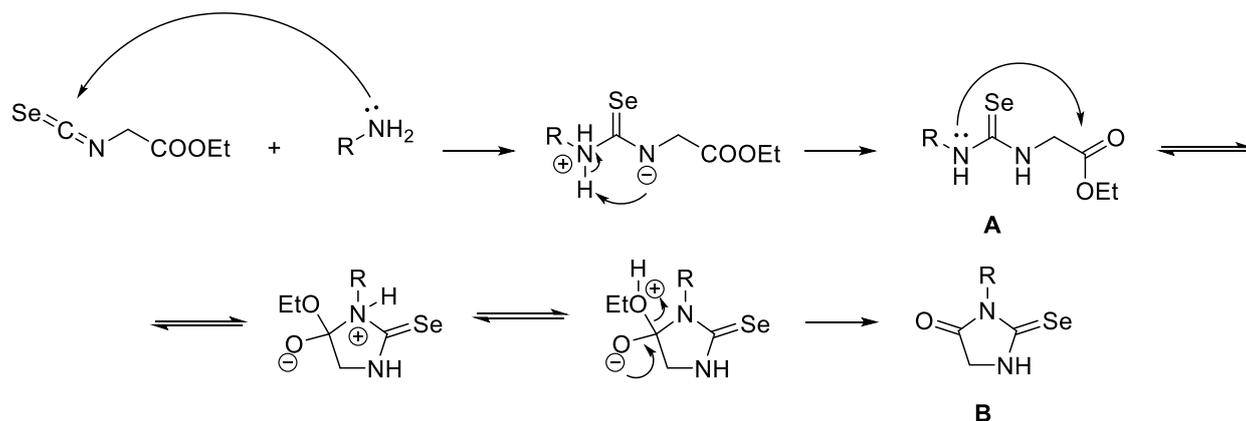


Схема 121

Удобство использованного метода получения селеномочевин и селеногидантоинов заключается в простоте выделения продукта (фильтрование выпавшего осадка), а также в отсутствии необходимости его дополнительной очистки. В некоторых случаях для выпадения осадка потребовалось охлаждение реакционной смеси до -15°C (соединение **16**). Дополнительные количества селеномочевин и селеногидантоинов можно выделить из фильтрата путем его частичного упаривания и высаживания продукта небольшим количеством диэтилового эфира.

Синтез 5-арилиденселеногидантоинов осуществляли посредством конденсации различных бензальдегидов, как карбонильных компонент, и селеномочевин или 2-селеногидантоинов, как метиленовых компонент [133]. В реакциях с селеномочевинами в ходе реакции помимо конденсации с альдегидом происходит также их циклизация в селеногидантоин. Таким образом были получены соединения **20-26** с выходами 43-82% (Схема 122, Таблица 2):

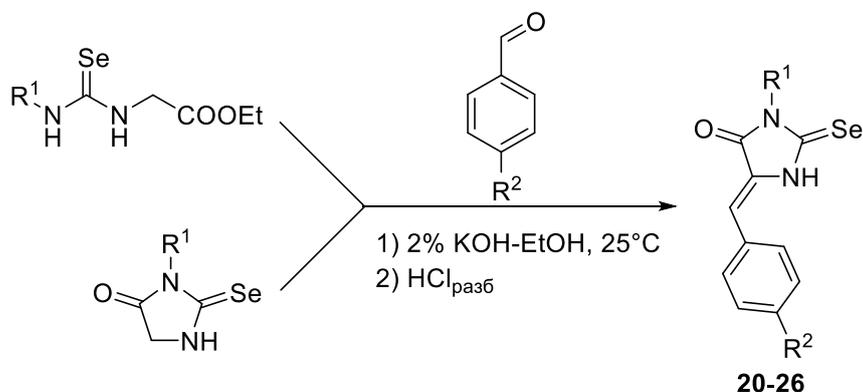


Схема 122

Таблица 2. Соединения, полученные по Схеме 122.

Соединение	R ¹	R ²	Выход, %
20	4-EtO-C ₆ H ₄	Cl	82
21	4-MeO-C ₆ H ₄	Cl	80
22	4-I-C ₆ H ₄	Cl	66
23	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	Cl	55
24	3-(N-морфолино)пропил	Cl	43
25	4-MeO-C ₆ H ₄	MeO	65
26	4-MeO-C ₆ H ₄	Et	68

Реакции протекают по механизму конденсации Кнёвенагеля в 2%-ном растворе гидроксида калия в этаноле при комнатной температуре в течение 5 часов, в результате образуются калиевые соли целевого 5-арилиденселеногидантоина. Конечный продукт выпадал в осадок после добавления к реакционной смеси разбавленной соляной кислоты. При анализе спектров ЯМР ¹H, полученных 5-арилиденселеногидантоинов, было показано, что дополнительная очистка продуктов после фильтрования реакционной смеси не требуется, за исключением соединения **24**, которое не удалось высадить соляной кислотой (оно было очищено флэш-хроматографией в системе MeOH:CHCl₃=1:50).

Все полученные 5-арилиденселеногидантоины были выделены в виде единственных стереоизомеров Z-конфигурации, что подтверждается наличием в их спектрах ЯМР ¹H единственного пика, соответствующего винильному протону (при 6,8-6,7 м.д.), а также данными РСА полученных далее из них спироиндолинонов (см. раздел 3.2.1.).

Предполагаемый механизм реакции показан на Схеме 123.

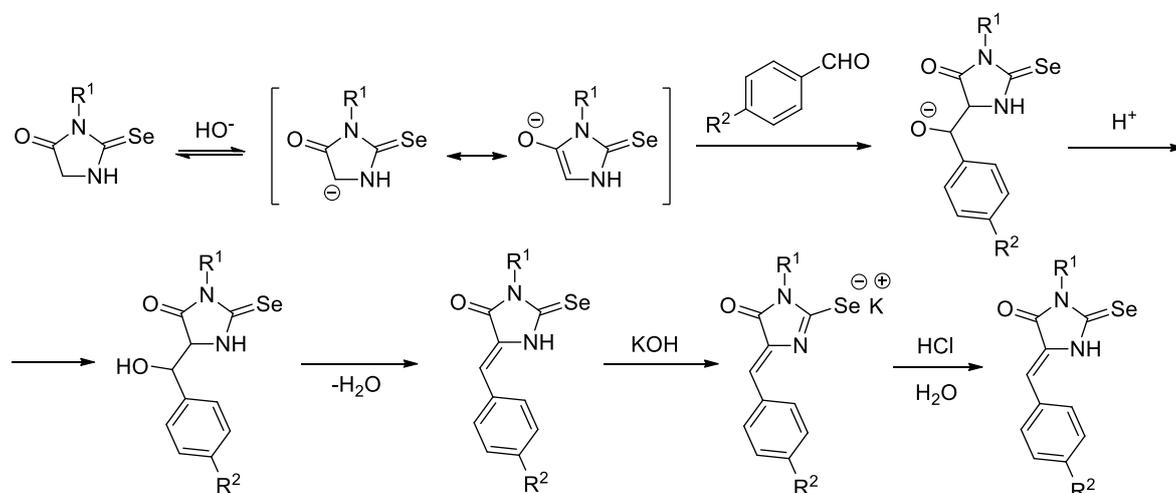


Схема 123

Также было установлено, что для получения арилиденселеногидантоинов **20-26** предварительное превращение исходных селеномочевин в селеногидантоины не требуется, так как в условиях проведения конденсации в основной среде они очень быстро (в течение 10-20 секунд) циклизируются в селеногидантоины.

Согласно литературным данным [138], конденсация бензальдегидов и тиогидантоинов возможна не только при катализе щелочью, но и в уксусной кислоте в присутствии эквимолярного количества ацетата натрия. Данный метод был протестирован для синтеза 5-арилиденселеногидантоина **20** (Схема 124), однако выход продукта оказался существенно ниже, чем в случае его синтеза с помощью конденсации в основной среде. Поэтому этот метод в дальнейшем не использовался при выполнении данной работы.

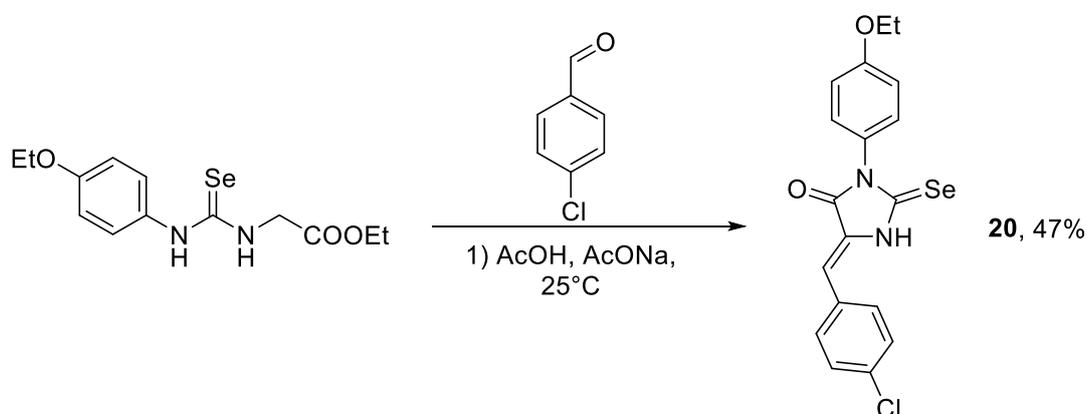


Схема 124

3.1.2. Синтез 5-индолинилиденселеногидантоинов²

Для получения 5-индолинилиденселеногидантоинов была предложена и реализована следующая ретросинтетическая схема (Схема 125):

² При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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.; Erofeev A. S.; Majouga A. G.; Zyk N. V.; Beloglazkina E. K. Dispirooxindoles based on 2-selenoxoimidazolidin-4-ones: Synthesis, cytotoxicity and ROS generation ability //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 5. – С. 2613. Личный вклад автора был основополагающим; **Novotortsev V. K.**; Kukushkin, M. E.; Tafeenko, V. A.; Zyk, N. V.;Beloglazkina, E. K. New spiro-linked indolinone pyrrolidine selenoxoimidazolones //Mendeleev Communications. – 2020. – Т. 30. – №. 3. – С. 320-321. Личный вклад автора был основополагающим.

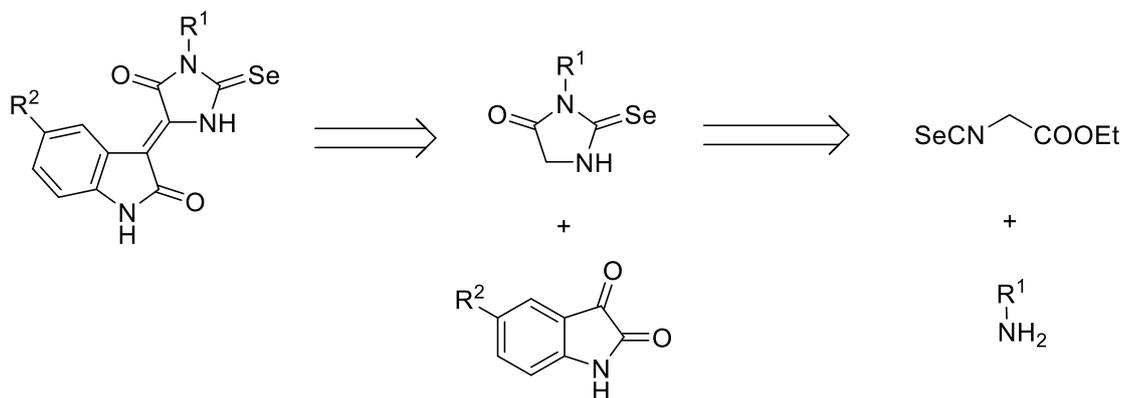


Схема 125

Ключевой стадией в данном случае являлась конденсация Кнёвенагеля селеномочевин и селеногидантоинов с различными изатинами, используемыми в качестве карбонильных компонент (Схема 126, Таблица 3). Таким образом были получены соединения **27-47** с выходами 51-91%:

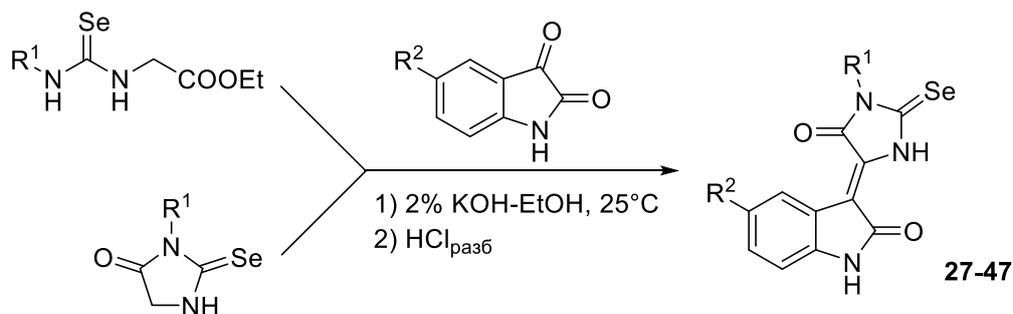


Схема 126

Таблица 3. Соединения, полученные по Схеме 126.

Соединение	R ¹	R ²	Выход, %
27	4-EtO-C ₆ H ₄	Br	79
28	4-MeO-C ₆ H ₄	Br	80
29	4-Br-C ₆ H ₄	Br	73
30	Циклопропил	Br	90
31	4-Cl-C ₆ H ₄	NO ₂	51
32	4-EtO-C ₆ H ₄	H	81
33	4-EtO-C ₆ H ₄	Cl	84
34	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	Br	73
35	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	H	73
36	4-OH-C ₆ H ₄	Br	82
37	4-OH-C ₆ H ₄	H	71

38	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	57
39	3-Cl-C ₆ H ₄	H	91
40	4-EtO-C ₆ H ₄	NO ₂	87
41	4-MeO-C ₆ H ₄	NO ₂	85
42	4-MeO-C ₆ H ₄	H	90
43	4-MeO-C ₆ H ₄	Cl	89
44	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	Br	73
45	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	H	70
46	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	NO ₂	79
47	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	Cl	61

Реакции проводились в условиях, аналогичных получению 5-арилиденселеногидантоинов – в спиртовом растворе гидроксида калия при комнатной температуре, а конечные продукты также выделялись фильтрованием реакционной смеси после добавления разбавленной соляной кислоты. Единственным отличием от получения арилиденных производных было время проведения реакции – при синтезе 5-индолинилиденселеногидантоинов образование продуктов проходило быстрее - в течение 2 часов (против 5 часов в случае реакций с ароматическими альдегидами), что, по-видимому, связано с большей электрофильностью карбонильной группы изатина по сравнению с бензальдегидами. Также было установлено, что в данную реакцию конденсации со схожими выходами 5-индолиден-селеногидантоинов вступают как селеномочевины, так и селеногидантоины.

Полученные соединения **27-47** содержат один набор сигналов в спектрах ЯМР, что свидетельствует об их образовании в виде единственных геометрических изомеров. Полученным 5-индолинилиденселеногидантоинам была приписана Z-конфигурация на основании литературных данных для серных аналогов [139]. Кроме того, такая конфигурация была косвенно подтверждена результатами рентгеноструктурного анализа продуктов последующего циклоприсоединения азометинилидов к соединению **33** (раздел 3.2.2.).

Предполагаемый механизм получения индолинилиден-производных селеногидантоинов аналогичен получению арилиден-производных (Схема 127):

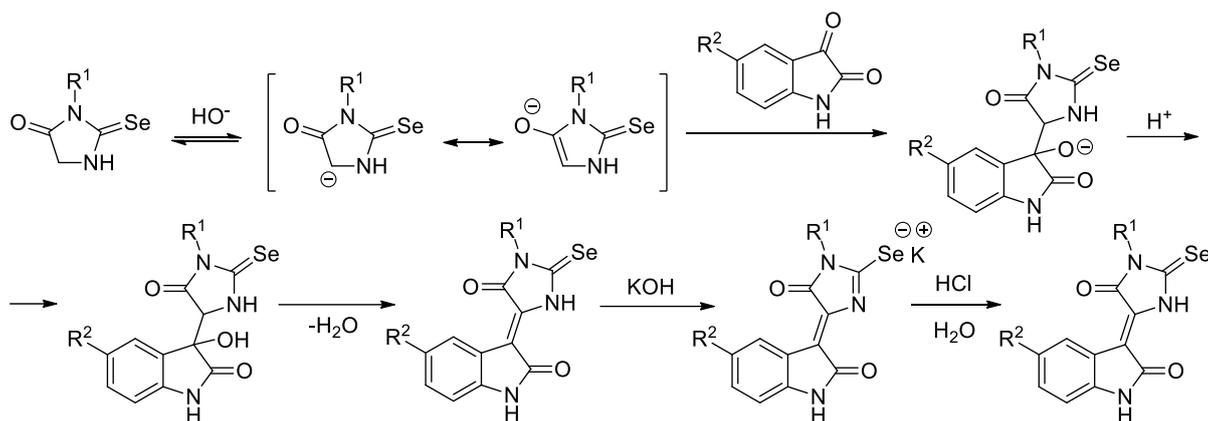


Схема 127

3.1.3. Синтез 5-метиленселеногидантоинов³

Для синтеза 5-метиленселеногидантоинов первоначально была предпринята попытка их получения реакциями конденсации селеномочевин или 5-незамещенных селеногидантоинов с использованием формальдегида в качестве карбонильной компоненты. Однако такие реакции не привели к положительным результатам, была получена сложная неидентифицируемая смесь веществ, из которой целевой продукт выделить не удавалось.

Вследствие этого потребовалось искать другие пути синтеза целевых диполярофилов. Следует отметить, что 5-метиленселеногидантоины, содержащие экзоциклическую $\text{CH}_2=\text{C}$ связь, не были описаны в литературе до начала наших исследований.

Мы начали поиск подходящего метода получения 5-метиленселеногидантоинов с анализа литературы по синтезу аналогичных серосодержащих соединений. По сравнению с получением 5-арилден- и 5-индолиниденгидантоинов, в литературе описано гораздо меньше примеров синтеза 5-метиленгидантоинов и их серных аналогов. Известен способ получения 5-метиленгидантоина из 5-гидроксиметилгидантоина в условиях реакции Мицунобу под действием трифенилфосфина и диизопропилазидикарбоксилата (DIAD) [140]. Также на одном примере описан способ синтеза 5-метилендигидантоина из 5-гидроксиметилдигидантоина под действием трифторуксусного ангидрида [141].

В нашей лаборатории также был разработан способ получения 5-метилендигидантоинов, заключающийся в элиминировании морфолина от 5-морфолинометилдигидантоинов [138]. Этот метод представляет собой двухстадийный *one-pot*

³ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Novotortsev, V. K.; Kuandykov, D. M.; Kukushkin, M. E.; Zyk, N. V.; Beloglazkina, E. K. Synthesis of 5-methylidene-2-thio- and 2-selenohydantoins from isothiocyanates or isoselenocyanates and l-serine // *Mendeleev Communications*. – 2022. – Т. 32. – №. 6. – С. 769-770. Личный вклад автора был основополагающим.

синтез, в котором в качестве исходных реагентов используются морфолиноаланин и различные арилизоцианаты.

Мы опробовали данный подход для синтеза 5-метиленселеногидантоинов на примере реакции с *n*-толилизоселеноцианатом, однако он не привел к удовлетворительным результатам. Целевой 3-(*n*-толил)-5-метиленселеногидантоин образовывался лишь в следовых количествах (Схема 128).

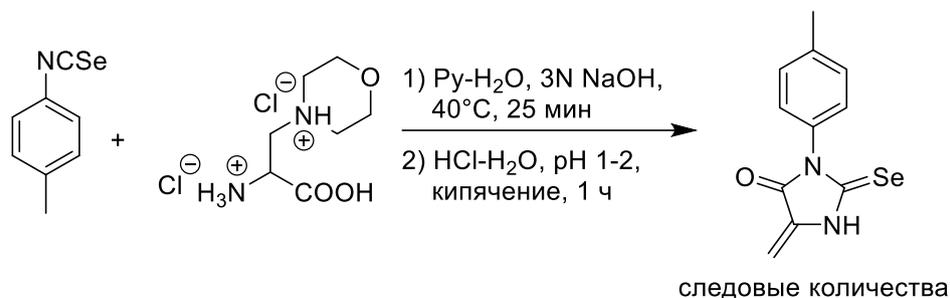


Схема 128

Несмотря на отрицательные результаты при переносе методики синтеза 5-метилендигидантоинов на их селеновые аналоги, стратегия с использованием реакций элиминирования для создания экзоциклической двойной связи C=C в уже образованном 2-халькоген-имидазолидиновом фрагменте представлялась нам перспективной.

Наиболее привлекательным путем оптимизации этого метода являлась замена морфолинометилглицина на другую α -аминокислоту, также содержащую в боковой цепи функциональную группу, способную к элиминированию с образованием двойной связи. В качестве такой аминокислоты был выбран *L*-серин, из которого целевое соединение возможно получить реакцией дегидратации. В пользу серина говорила его коммерческая доступность, а также то, что реакция дегидратации является одной из самых распространенных и хорошо исследованных реакций в органическом синтезе [142].

Для проверки возможности проведения указанной реакции вначале была предпринята попытка осуществить синтез 5-метилендигидантоинов по методике из работы [143] с заменой морфолинометилглицина на *L*-серин, которая, однако, не увенчалась успехом (Схема 129). При реакции *L*-серина и фенилизотиоцианата вместо целевого 3-фенил-5-метилендигидантоина был выделен продукт неустановленного строения, в спектре ЯМР ^1H которого отсутствовали характерные сигналы винильных протонов $\text{CH}_2=$ -группы, а также сигнал протона при атоме азота в положении 1.

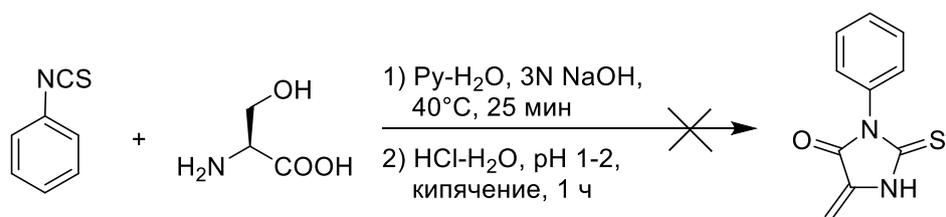


Схема 129

Вследствие этого было принято решение провести модельные реакции, для подтверждения принципиальной возможности дегидратации с образованием экзоциклической метилиденовой связи в гидантоиновом фрагменте. В качестве модельного соединения был выбран 3-фенил-5-гидроксиметилтиогидантоин ввиду коммерческой доступности фенилизотиоцианата и схожести свойств арилтио- и арилселеногидантоинов.

Для синтеза 3-фенил-5-гидроксиметилтиогидантоина была выбрана следующая ретросинтетическая схема (Схема 130):

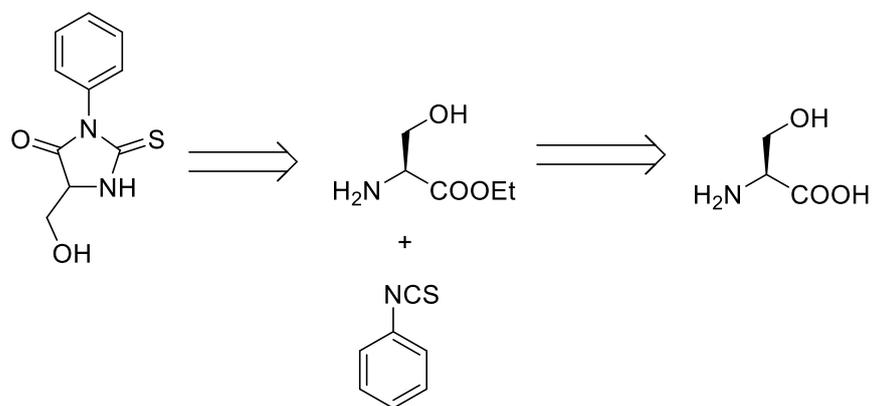


Схема 130

На первой стадии по методике из работы [144] был получен гидрохлорид этилового эфира серина с выходом 80% (на основании спектра ЯМР ^1H неочищенного продукта). Продукт также содержал около 10% непрореагировавшего серина. Выход целевого эфира серина можно довести практически до количественного, если ввести полученную смесь в этерификацию повторно. На следующей стадии эфир серина вводился в реакцию с фенилизотиоцианатом при перемешивании в течение трех дней в хлороформе при комнатной температуре (Схема 131). Таким образом был получен 3-фенил-5-гидроксиметилтиогидантоин **49** с выходом 53%:

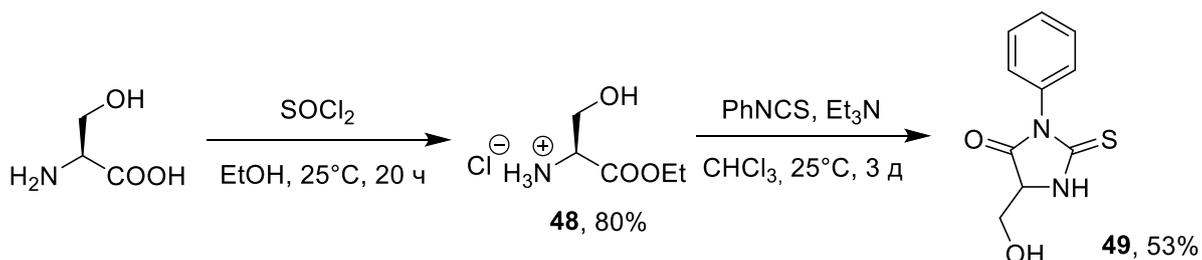


Схема 131

Далее образовавшийся продукт вводился в реакции с различными агентами, которые могли привести к отщеплению воды из молекулы и образованию экзоциклического $\text{CH}_2=$ фрагмента (Схема 132, Таблица 4).

Для дегидратации была опробована методика с использованием трифенилфосфина и DIAD, описанная в работе [140], и в случае кислородного аналога 5-гидроксиметилтиогидантоина успешно приводящая к образованию 5-метиленгидантоина, однако в нашем случае требуемый продукт реакции в смеси обнаружен не был. Попытка применить к данному синтезу методику из работы [145] с использованием EDC и CuCl также не увенчалась успехом. Кроме того, были предприняты попытки провести дегидратацию с помощью таких реагентов, как $(\text{COCl})_2$ [146], SOCl_2 [147], TsCl [148], а также трифосгена [149] и CDI [150]. Во всех случаях требуемый продукт, содержащий экзоциклический $\text{CH}_2=$ фрагмент, либо присутствовал лишь в следовых количествах, либо не был обнаружен вовсе.

Положительный результат был достигнут при попытках осуществить дегидратацию в кислой среде. Добавив 5-гидроксиметил-3-фенил-тиогидантоин в воду, доведя кислотность среды до $\text{pH} \sim 4$ с помощью концентрированной соляной кислоты и оставив реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 10 дней, удалось получить 3-фенил-5-метилендентиогидантоин с выходом 56%. При оптимизации методики реакции и подкислении до $\text{pH} \sim 2$ через 5 дней из реакционной смеси удалось выделить продукт высокой степени чистоты с выходом 68%:

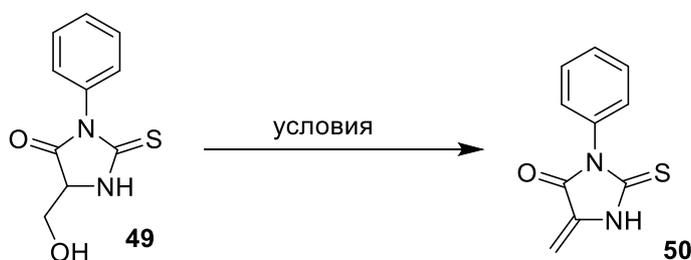


Схема 132

Таблица 4. Условия проведения реакций по Схеме 132.

Попытка №	Условия реакции	Выход 50 , %
1	Ph_3P , DIAD, Et_3N , ТГФ	-
2	DCC, CuCl , MeCN	-
3	$(\text{COCl})_2$, Et_3N , ТГФ	Следовые количества
4	SOCl_2 , Py	-
5	TsCl , Py	-
6	Трифосген, Py, CH_2Cl_2	Следовые количества

7	CDI, Py, CH ₂ Cl ₂	-
8	HCl-H ₂ O, pH~4, 25°C, 10 дней	56
9	HCl-H ₂ O, pH~2, 25°C, 5 дней	68

Таким образом, было выяснено, что дегидратация 5-гидроксиметил-2-тиогидантоинов проходит эффективно при комнатной температуре и pH~2, при этом в присутствии оснований 5-метилендентиогидантоины либо не образуются вовсе, либо вступают в дальнейшие побочные реакции.

С учетом полученных данных, методика синтеза 5-метилендентиогидантоинов, основанная на методике [143] и предполагающая замену морфолинометилглицина на *L*-серин, была модифицирована, в результате чего из исходных *L*-серина и фенилизотиоцианата был получен 3-фенил-5-метилендентиогидантоин с выходом 73%, а также небольшая серия других 3-арил-5-метилендентиогидантоинов с использованием коммерчески доступных изотиоцианатов (Схема 133, Таблица 5) [151]:

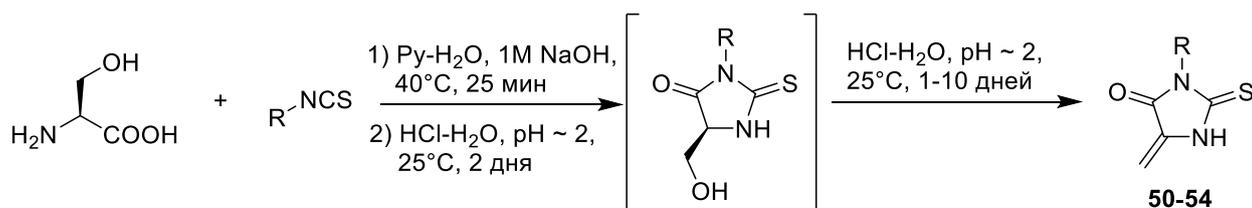


Схема 133.

Таблица 5. Соединения, полученные по Схеме 133.

Соединение	R	Выход, %
50	Ph	78
51	4-Me-C ₆ H ₄	63
52	3-Me-C ₆ H ₄	48
53	4-Cl-C ₆ H ₄	60
54	4-MeO-C ₆ H ₄	34

Реакции проводились следующим образом: смесь пиридина и воды (1:1) и *L*-серина подщелачивали с помощью 1M NaOH до pH~9-10, нагревали до 40°C, после чего добавляли изотиоцианат. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 40°C в течение 25 минут, после чего промывали толуолом три раза. На второй стадии водную фракцию разбавляли большим количеством воды (из-за плохой растворимости 5-гидроксиметилтиогидантоинов, которые образуются в процессе реакции), и затем по каплям прибавляли концентрированную

соляную кислоту до pH~2-3, после чего оставляли перемешиваться на 3 дня при комнатной температуре. Образовавшийся по прошествии этого времени осадок отфильтровывали. При введении в данную реакцию фенилизотиоцианата удалось получить 5-метилен-3-фенилтиогидантоин **50** уже после трехдневного перемешивания. Однако в случае использования других изотиоцианатов отфильтрованные из реакционных смесей через 3 дня осадки представляли собой смеси соответствующих 5-гидроксиметилтиогидантоинов и целевых 5-метилендигоидантоинов с преобладанием первых, что было выяснено при анализе спектров ЯМР ^1H . Соотношение промежуточных и конечных продуктов в осадках менялось в зависимости от реакции, наибольшее количество 5-метилендигоидантоина присутствовало в осадке в случае получения соединения **54** и составляло 21%. Для полной конверсии промежуточных 5-гидроксиметилтиогидантоинов все полученные продукты еще раз добавляли в большое количество воды, pH среды довели до 2, и суспензии оставляли перемешиваться на более длительное время, от 5 до 10 дней. Отфильтрованные по прошествии этого времени осадки представляли собой 5-метилендигоидантоины, присутствия промежуточных 5-гидроксиметилтиогидантоинов обнаружено не было.

После того, как данная методика была оптимизирована для получения модельных 5-метилендигоидантоинов, она была перенесена на их селеновые аналоги. Адаптацию методики к селеновым производным проводили на примере получения 3-(*n*-толил)-5-метиленселеногидантоина (Схема 134).

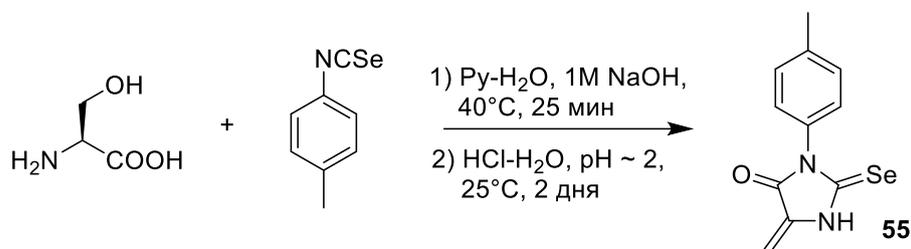


Схема 134

В отличие от серного аналога полная конверсия всех интермедиатов в целевое соединение происходила уже через два дня, и при анализе спектра ЯМР ^1H реакционной смеси не было обнаружено промежуточного 5-гидроксиметилселеногидантоина. Однако выделенный 5-метиленселеногидантоин **55** оказался загрязнен неидентифицированными побочными продуктами; при этом целевое соединение разлагалось при хроматографировании на силикагеле, и его перекристаллизация из этанола, ацетона и ацетонитрила также протекала с разложением. Выход 3-(*n*-толил)-5-метиленселеногидантоина можно оценить по спектру ЯМР ^1H в 30-40%.

В ходе оптимизации методики удалось уменьшить содержание побочных продуктов при замене растворителя и используемого основания. Реакции проводили в системе диоксан-вода (1:1), в присутствии одного эквивалента триэтиламина при перемешивании в течение 3 часов при комнатной температуре. На второй стадии реакционную смесь разбавляли большим количеством воды, подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH~2 и оставляли перемешиваться при нагревании до 45°C в течение 4 часов. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой.

При получении соединений **55-58** таким способом содержание побочных продуктов оказалось существенно ниже (для соединений **55-57** чистоту продукта по спектрам ЯМР ^1H можно оценить в 60-70%, а для соединения **58** в 25-35%), но полностью от них избавиться не удалось без значительного разложения продукта и резкого снижения выхода. Целесообразно оказалось вводить в дальнейшие реакции циклоприсоединения не полностью очищенные метилиденселеногидантоины **55-58**, а проводить финальную очистку на последующих стадиях синтеза, где она существенно легче и может быть проведена с использованием колоночной хроматографии. Выходы соединений **55-58** при этом оценивались по данным спектров ЯМР ^1H . Было выяснено, что наличие донорных групп в бензольном кольце исходных изоселеноцианатов повышает выход целевых соединений **55-57** по сравнению с получением 5-метилен-3-фенилселеногидантоина **58**. Также по данной методике был получен чистый 5-метилендиогидантоин **50** с выходом 70%.

В результате была получена серия 5-метилен-2-халькогенгидантоинов, представленных на Схеме 135 и в Таблице 6:

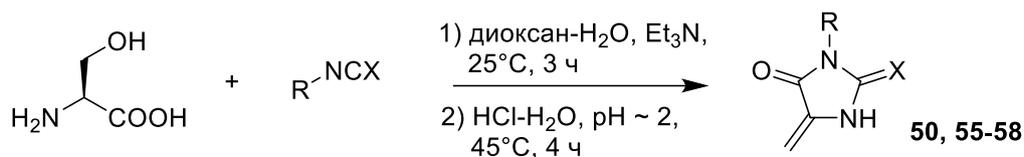


Схема 135.

Таблица 6. Соединения, полученные по Схеме 135

Соединение	X	R	Выход, %
50	S	Ph	70
55	Se	4-Me-C ₆ H ₄	35-45
56	Se	4-EtO-C ₆ H ₄	50-60
57	Se	4-MeO-C ₆ H ₄	30-40
58	Se	Ph	10-20

Использованные арилизоселеноцианаты были получены по описанной литературной методике [94].

Согласно предполагаемому механизму реакции (Схема 136), на первой стадии происходит протонирование гидроксильной группы енольной формы селеногидантоинового цикла. От образующегося протонированного винил-аллилового спирта далее отщепляется молекула воды с образованием первичного карбокатиона, после чего в результате перегруппировки формируется α,β -ненасыщенный карбонильный фрагмент с экзоциклической связью $C=CH_2$:

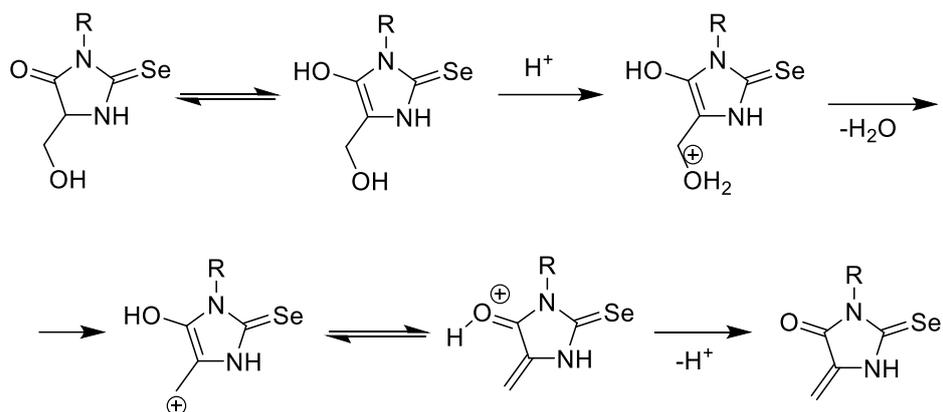


Схема 136

Далее мы исследовали возможность получения 5-метилендентиогидантоинов, содержащих заместитель при атоме азота в первом положении. Удобным способом ввести в него дополнительные заместители является проведение восстановительного аминирования с участием *L*-серина и бензальдегида. Реакция *L*-серина с бензальдегидом с последующим восстановлением образующегося промежуточно имина боргидридом натрия была проведена по методике [152]. Таким образом был получен *N*-бензилсерин **59** с выходом 57% (Схема 137):

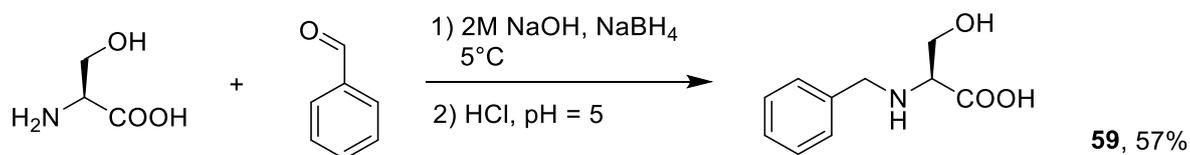


Схема 137

При дальнейшем введении *N*-бензилсерина в реакцию с фенилизотиоцианатом спустя 2 часа нагревания в разбавленной соляной кислоте вместо целевого 1-бензил-5-метилендентиогидантоина был выделен лишь его синтетический предшественник - 1-бензил-5-гидроксиметилтиогидантоин **Ac** выходом 33%. При дальнейшем варьировании условий удалось добиться выхода целевого метилидентиогидантоина в 32% (Схема 138, Таблица 7):

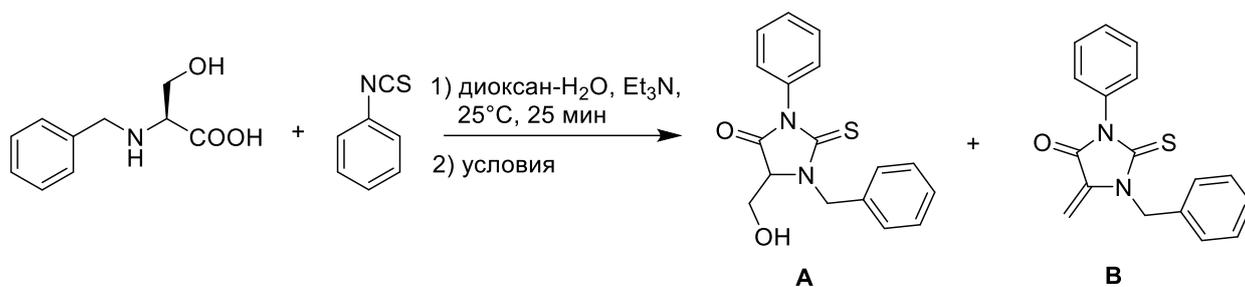


Схема 138

Таблица 7. Условия проведения реакции по Схеме 138

Попытка №	Условия второй стадии	Выход А, %	Выход В, %
1	HCl-H ₂ O, pH ~ 2, 45°C, 2 ч	33	-
2	HCl-H ₂ O, pH ~ 2, кипячение, 2 ч	-	13
3	HCl-H ₂ O, pH ~ 2, 25°C, 3 дня; кипячение, 2 ч	-	32

Ввиду небольших выходов целевого продукта при проведении реакции в кислой среде было принято решение осуществить его синтез в присутствии основания (Схема 139). N-бензилсерин был введен в реакцию с фенилизотиоцианатом при кипячении в хлороформе при добавлении одного эквивалента триэтиламина. Спустя три часа кипячения и упаривания реакционной смеси был получен 1-бензил-5-метилен-3-фенилтиогидантоин **60**, который был затем очищен методом колоночной хроматографии с использованием хлороформа в качестве элюента. Выход целевого продукта составил 95%.

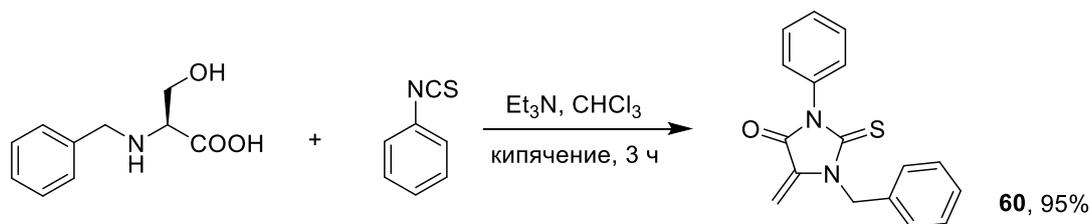


Схема 139

Данная методика далее была применена к синтезу других 1-бензил-5-метиленселеногидантоинов. Таким образом были получены соединения **61-64** с выходами 39-67% (Схема 140, Таблица 8):

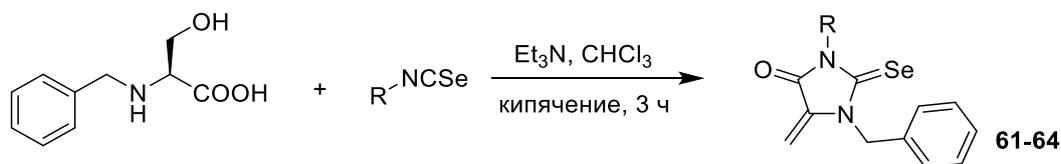


Схема 140.

Таблица 8. Соединения, полученные по Схеме 140.

Соединение	R	Выход, %
61	4-Me-C ₆ H ₄	67
62	4-EtO-C ₆ H ₄	60
63	4-MeO-C ₆ H ₄	53
64	Ph	39

В отличие от незамещенных по первому положению метилиденселеногидантоинов, соединения **61-64** устойчивы на силикагеле, поэтому их оказалось возможным выделить в индивидуальном виде при помощи колоночной хроматографии. Кроме того, они образуются с более высокими выходами по сравнению с N(1)-незамещенными метилиденселеногидантоинами.

3.2. Реакции селеногидантоинов с азометинидами

3.2.1. Реакции 5-арилиденселеногидантоинов⁴

Получив серию селенсодержащих диполярфилов с экзоциклическими метилиденовыми, арилиденовыми и индолинилиденовыми группировками, мы перешли к их исследованию в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Вначале в качестве 1,3-диполей были выбраны азометинидами, которые в ранних работах нашей лаборатории показали хорошие результаты в реакциях с метиленовыми производными гидантоинов и тиогидантоинов.

На основании проведенных ранее в лаборатории исследований [16] и в ходе оптимизации условий реакции для селенсодержащих диполярфилов в рамках данной работы была предложена методика проведения реакция 5-арилиденселеногидантоинов, полученных в разделе 3.1.1., саркозина и различных изатинов, приводящая к получению диспироиндолинонов **65-72** структурного типа **I** (Рис. 3) с выходами 14-66% (Схема 141, Таблица 9):

⁴ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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.; Erofeev A. S.; Majouga A. G.; Zyk N. V.; Beloglazkina E. K. Dispirooxindoles based on 2-selenoxoimidazolidin-4-ones: Synthesis, cytotoxicity and ROS generation ability //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 5. – С. 2613. Личный вклад автора был основополагающим.

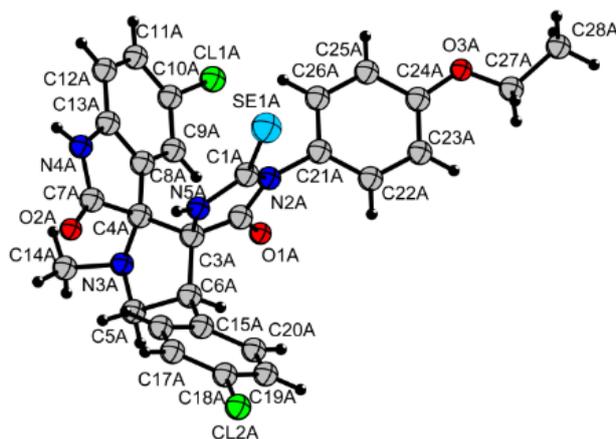


Рисунок 5. Молекулярная структура соединения 67.

Спиросочлененные циклы практически плоские и перпендикулярны друг другу; относительная конфигурация диспироиндолинонов типа I - $2^*R^*, 5^*S^*, 4^*S^*$ (Рис. 6).

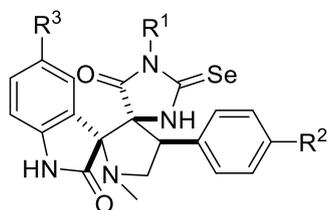


Рисунок 6. Относительная конфигурация диспироиндолинонов типа I

Спиросоединения типа I имеют характеристические сигналы на спектрах ЯМР ^1H – три псевдо-триплета с $J \sim 9$ Гц, расположенные в области 4.60-3.40 м.д., и соответствующие трем атомам водорода в центральном пирролидиновом цикле. При этом сигналы других возможных минорных диастереомеров нами не наблюдались. Такая диастереоселективность может возникать из-за стерических затруднений в процессе сближения диполя и диполярфила, в частности, между объемным атомом селена и бензольным кольцом индолинового фрагмента, а также вследствие Z-конфигурации исходного диполярфила (Схема 143):

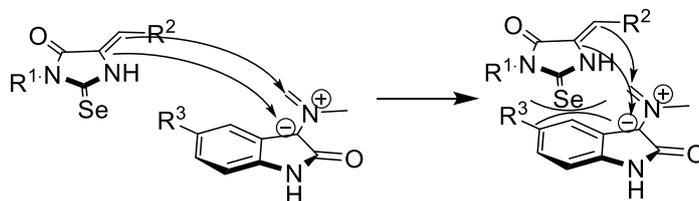


Схема 143

Региоселективность присоединения диполя также может объясняться стерическими препятствиями, которые могут возникать между индолиновым фрагментом диполя и арильным заместителем диполярфила (Схема 141):

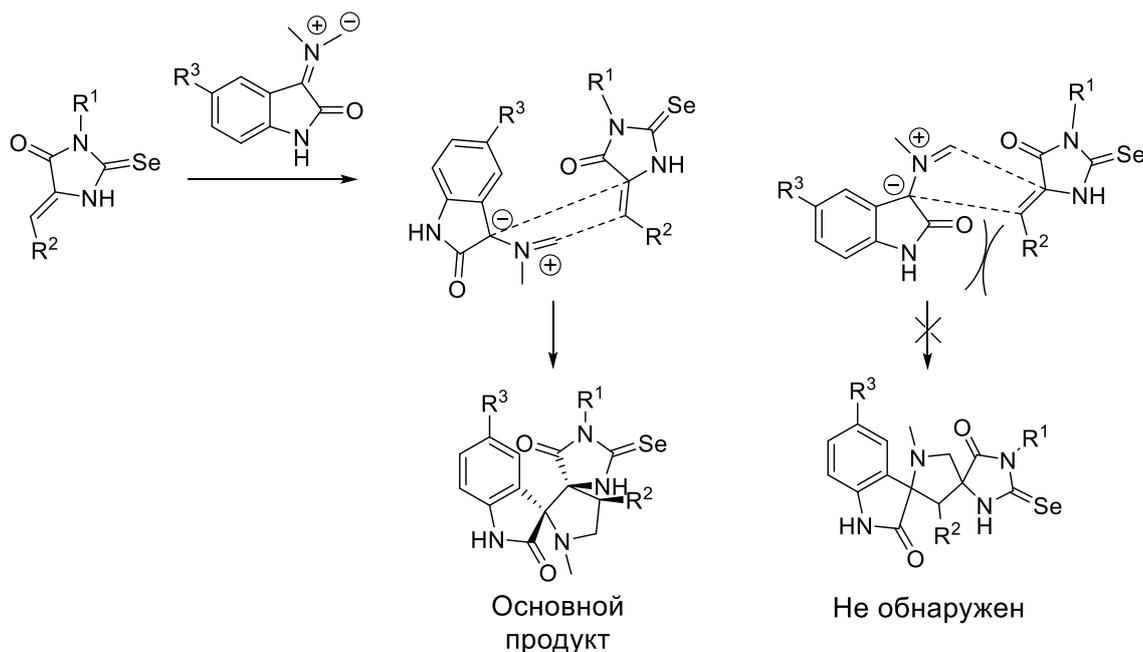


Схема 144

3.2.2. Реакции 5-индолинилиденселеногидантоинов⁵

Для получения спироселеногидантоинов структурного типа I 5-индолинилиденселеногидантоины, полученные в разделе 3.1.2., были введены в реакцию с саркозином и параформом согласно следующей схеме (Схема 145, Таблица 10):

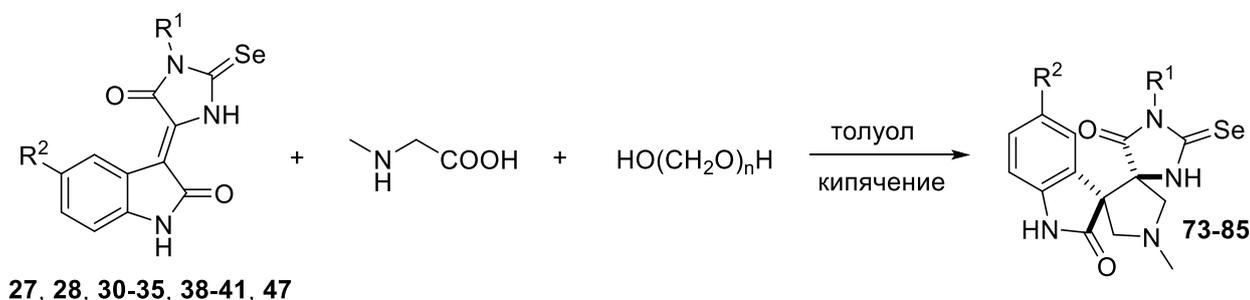


Схема 145

⁵ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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.; Erofeev A. S.; Majouga A. G.; Zyk N. V.; Beloglazkina E. K. Dispirooxindoles based on 2-selenoxoimidazolidin-4-ones: Synthesis, cytotoxicity and ROS generation ability // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 5. – С. 2613. Личный вклад автора был основополагающим; **Novotortsev V. K.**; Kukushkin, M. E.; Tafeenko, V. A.; Zyk, N. V.; Beloglazkina, E. K. New spiro-linked indolinone pyrrolidine selenoxoimidazolones // Mendeleev Communications. – 2020. – Т. 30. – №. 3. – С. 320-321. Личный вклад автора был основополагающим; Kukushkin, M.; **Novotortsev, V.**; Filatov, V.; Ivanenkov, Y.; Skvortsov, D.; Veselov, M.; Shafikov, R.; Moiseeva, A.; Zyk, N.; Majouga, A.; Beloglazkina E. Synthesis and biological evaluation of S-, O- and Se-containing dispirooxindoles // Molecules. – 2021. – Т. 26. – №. 24. – С. 7645. Личный вклад автора был основополагающим.

Таблица 10. Соединения, полученные по Схеме 145.

Соединение	R ¹	R ²	Выход, %
73	4-EtO-C ₆ H ₄	Br	46
74	4-MeO-C ₆ H ₄	Br	45
75	Циклопропил	Br	27
76	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	H	62
77	4-EtO-C ₆ H ₄	H	56
78	4-EtO-C ₆ H ₄	Cl	66
79	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	Br	61
80	4-Cl-C ₆ H ₄	NO ₂	30
81	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	23
82	3-Cl-C ₆ H ₄	H	43
83	4-EtO-C ₆ H ₄	NO ₂	20
84	4-MeO-C ₆ H ₄	NO ₂	21
85	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	Cl	51

Таким образом были получены соединения **73-85** структурного типа **II** (Рис. 3) с выходами 20-66%. В целом, при наличии донорных заместителей в третьем положении гидантоинового фрагмента, а также отсутствии заместителей в индолиноновом фрагменте выходы целевых соединений были выше. Также наличие нитрогруппы в пятом положении индолинонового фрагмента снижало выходы конечных соединений.

Образование соединений **73-85** в этом случае завершалось за 6 часов. Конечные продукты выделялись упариванием реакционной смеси и последующей колоночной хроматографией в системе MeOH:CHCl₃=1:50, а затем высаживанием их метанолом после удаления элюента. При этом наилучшие выходы целевых соединений были получены при использовании толуола в качестве растворителя. В метаноле и этаноле реакция не протекала. Было установлено, что наибольший выход реакции наблюдается при использовании 8 экв. параформальдегида и саркозина на 1 экв селеногидантоина.

Предполагаемый механизм протекающей реакции показан на Схеме 146:

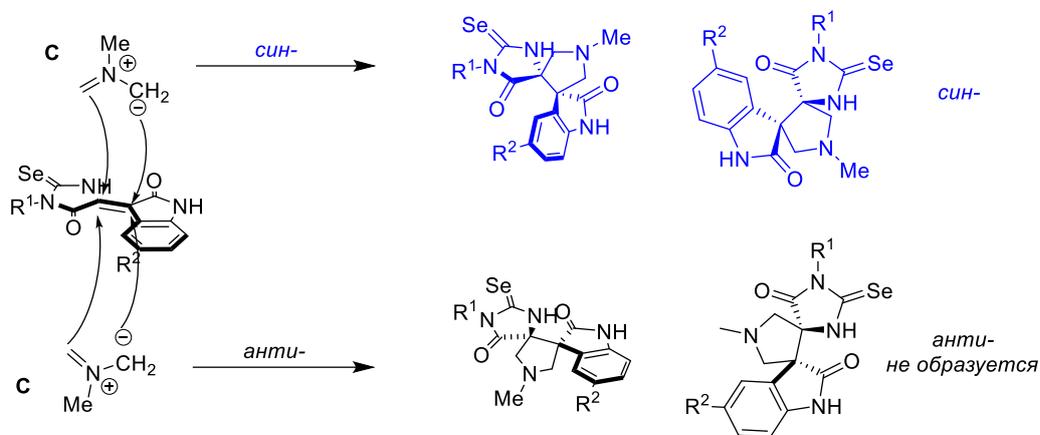
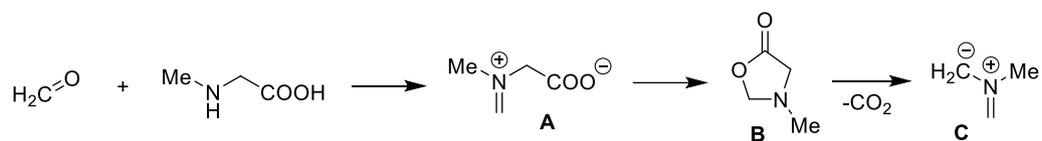
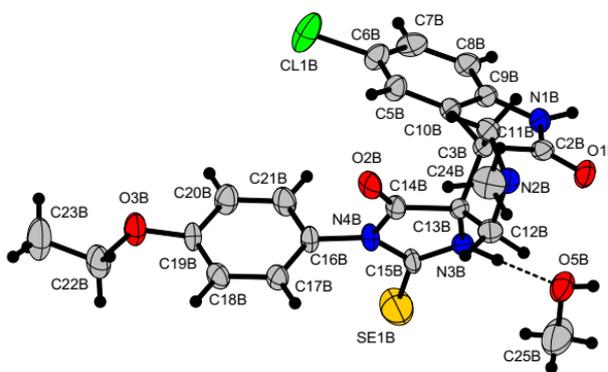


Схема 146

Образование продуктов **73-85** так же, как и в случае образования диспироиндолинонов типа **I** (Раздел 3.2.1) протекают с высокой диастереоселективностью – при наличии двух стереоцентров и возможном образовании четырех стереоизомеров получается лишь одна пара энантиомеров. Диастереоселективность данных реакций можно объяснить тем, что малый по объему симметричный диполь может подойти либо «сверху», либо «снизу» плоской системы диполярофила, имеющего *Z*-конфигурацию, что в совокупности с синхронностью реакции приводит к образованию лишь одной пары энантиомеров. Относительная конфигурация стереоцентров была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, проведенного для соединения **78** (Рис. 7).

Рисунок 7. Молекулярная структура соединения **78**.

Относительная конфигурация соединений **73-85** - $5R^*$, $4'R^*$ - показана на Рис. 8.

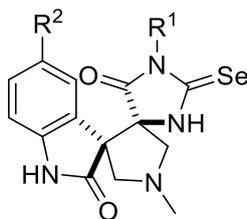


Рисунок 8. Относительная конфигурация диспироиндолинов типа II.

Для диспироиндолинов типа II является характерным участок спектра ЯМР ^1H в диапазоне 3.50-2.90 м.д., в котором располагаются четыре дублета с $J \sim 10$ Гц, соответствующие атомам водорода в пирролидиновом цикле (Рис. 9). Сигналы других диастереомеров в спектрах реакционных смесей не наблюдались, что свидетельствует о высокой диастереоселективности данных реакций.

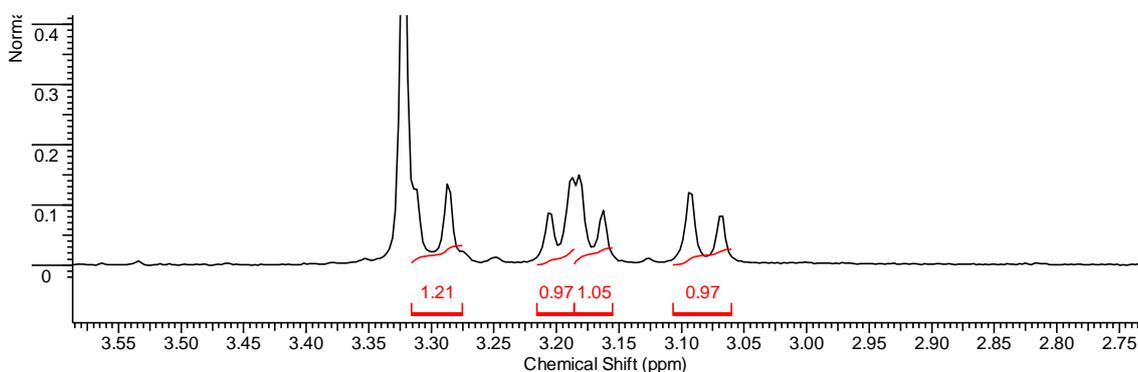


Рисунок 9. Характеристические сигналы атомов водорода в соединениях типа II.

3.2.3. Реакции 5-метиленселеногидантоинов

Для проведения реакций [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов к 5-метиленселеногидантоинам и получения соединений типа III была использована следующая синтетическая последовательность (Схема 147):

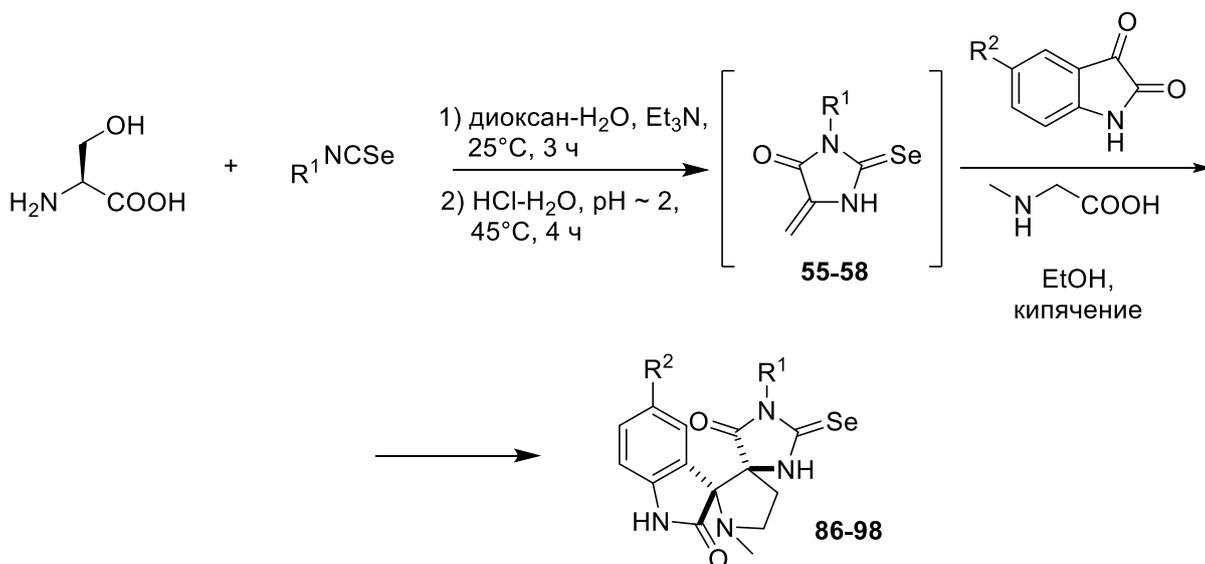


Схема 147

По Схеме 147 были получены соединения **86-98** с выходами 2-30% (Таблица 11). Поскольку 5-метиленселеногидантоины вводились в реакцию в неочищенном виде, выходы конечных продуктов приведены в расчете на две стадии исходя из L-серина.

Таблица 11. Соединения, полученные по Схеме 147.

Соединение	R ¹	R ²	Выход (на две стадии исходя из L-серина), %
86	4-EtO-C ₆ H ₄	H	30
87	4-EtO-C ₆ H ₄	Br	11
88	4-EtO-C ₆ H ₄	Cl	13
89	4-EtO-C ₆ H ₄	NO ₂	4
90	4-MeO-C ₆ H ₄	H	6
91	4-MeO-C ₆ H ₄	Br	6
92	4-MeO-C ₆ H ₄	Cl	7
93	4-Me-C ₆ H ₄	H	19
94	4-Me-C ₆ H ₄	Br	10
95	4-Me-C ₆ H ₄	Cl	11
96	Ph	H	2
97	Ph	Br	8
98	Ph	Cl	7

Реакции проводились при кипячении в этаноле в течение 4 часов. Затем реакционная смесь упаривалась, а целевые продукты очищались с помощью колоночной хроматографии в системе MeOH:CHCl₃=1:35, после чего высаживались метанолом. Для увеличения выходов продуктов саркозин и изатины вводились в реакцию в двукратном избытке. Ранее было установлено, что в условиях перекристаллизации 5-метиленселеногидантоинов из этанола, они подвергались разложению (Раздел 3.1.3.). Таким образом, небольшие выходы данных реакций, проводимых в похожих условиях можно объяснить частичным разложением исходных диполярофилов в реакционной смеси, которое происходит быстрее, чем присоединение диполя.

Предполагаемый механизм реакции (Схема 148) аналогичен приведенным ранее для получения соединений структурных типов **I** и **II**:

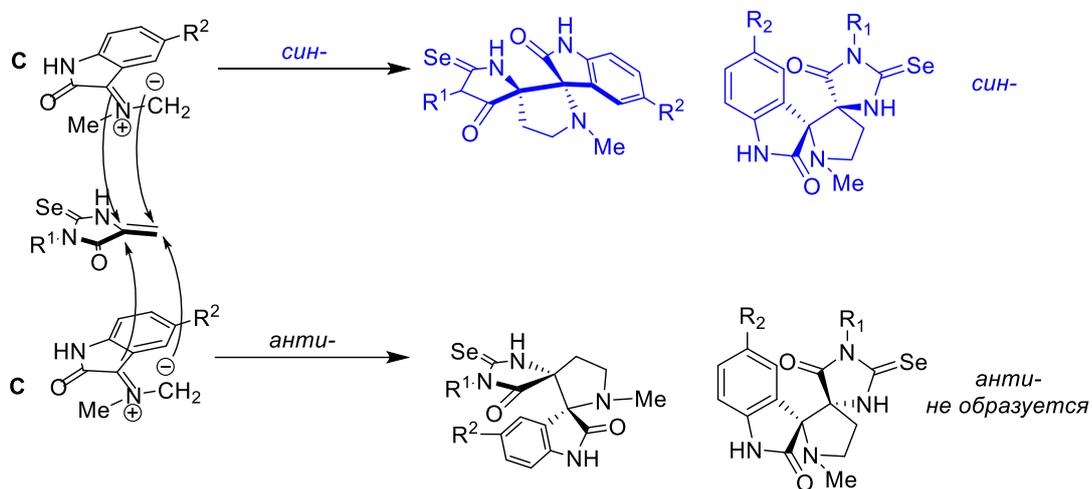
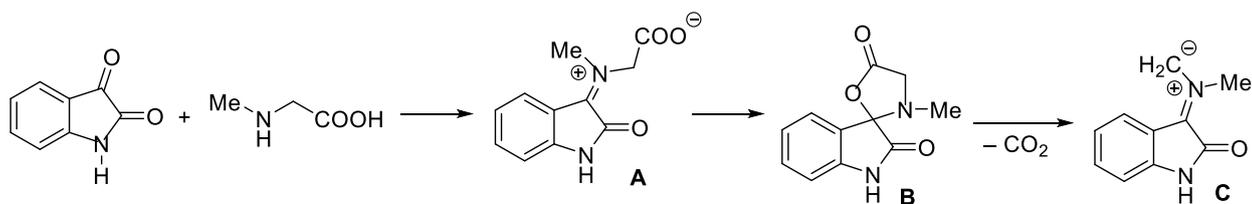


Схема 148

Также в реакции [3+2]-циклоприсоединения были введены 1-бензил-5-метиленселеногидантоины **61**, **62** и **64**. Предварительно данные реакции были опробованы на серном и кислородном аналогах соединения **64** (**60** и **99** соответственно). Соединение **99** было получено по методике, описанной в работе [153]. В результате были получены модельные спиросоединения **100** и **101**, а также селенсодержащие спиропроизводные **102-106** структурного типа **IV** (Схема 149, Таблица 12):

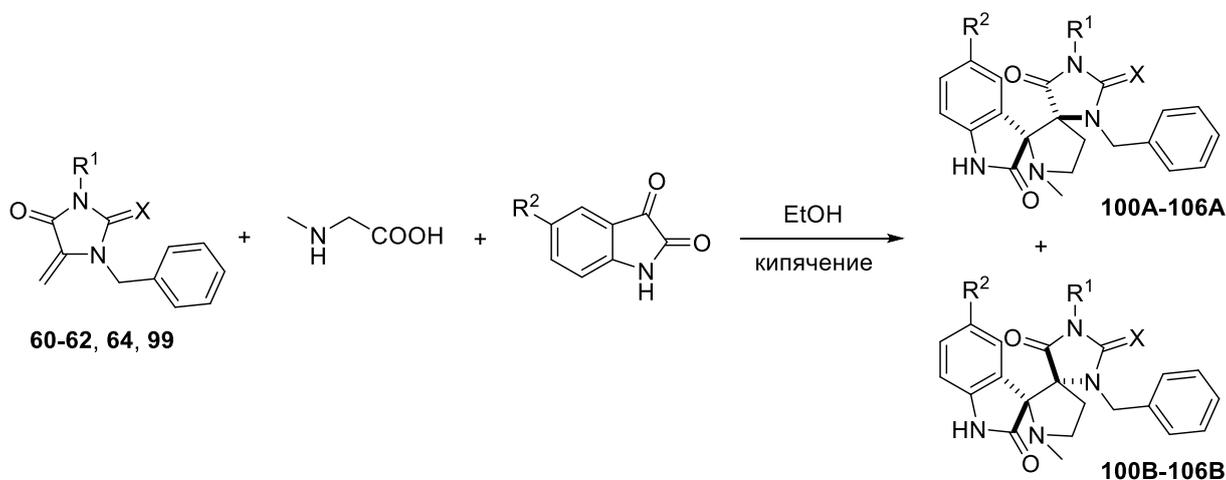


Схема 149

Таблица 12. Соединения, полученные по Схеме 149.

Соединение	X	R ¹	R ²	Выход (A+B), %	A:B
100	O	Ph	Cl	67	25:1
101	S	Ph	Cl	39	10:1
102	Se	4-Me-C ₆ H ₄	H	40	1:1,2
103	Se	4-EtO-C ₆ H ₄	Cl	86	7:1
104	Se	Ph	H	56	1:1,5
105	Se	Ph	Cl	48	4,5:1
106	Se	Ph	Br	71	4,8:1

Реакции проводились при кипячении в этаноле в течение 3 часов с двукратным избытком изатина и саркозина. После этого реакционная смесь упаривалась и продукты очищались с помощью колоночной хроматографии, после чего высаживались метанолом. В отличие от предыдущих случаев присоединения азометинилидов к селеногидантоинам, содержащим экзоциклические двойные связи в пятом положении, при хроматографическом выделении соединений **100-106** в системе MeOH:CHCl₃=1:35 были обнаружены пары продуктов, имеющих схожие R_f. При анализе спектра ЯМР ¹H соединения **102** во фракции, содержащей оба эти продукта, были обнаружены два набора сигналов, которые соответствуют целевым спироаддуктам. В случае получения соединения **103** удалось выделить эти продукты в индивидуальном виде при помощи колоночной хроматографии с использованием хлороформа в качестве элюента. В результате были получены два изомерных соединения, имеющие одинаковые наборы сигналов в спектрах ЯМР ¹H, отличающиеся лишь величинами химических сдвигов и по данным масс-спектрометрии высокого разрешения имеют одинаковую массу. Оба продукта были подвергнуты рентгеноструктурному исследованию, результаты которого показали, что помимо изомеров **A** с относительной конфигурацией 2`R*,5S* стереоцентров в пирролидиновом фрагменте, аналогичной соединениям типа **I**, в реакциях с N-бензилированным метилиденселеногидантоином образуются также изомеры **B** с относительной конфигурацией 2`R*,5R* (Рис. 10), при этом в случае соединений **102** и **104** изомер **B** являлся основным. Снижение диастереоселективности в данном случае по сравнению с получением соединений типа **III** можно объяснить стерическими затруднениями, которые создает объемная бензильная группа, расположенная вблизи реакционного центра диполярфила, из-за чего, вероятно, процесс циклоприсоединения частично начинает протекать по асинхронному механизму, в отличие от вышеприведенных примеров.

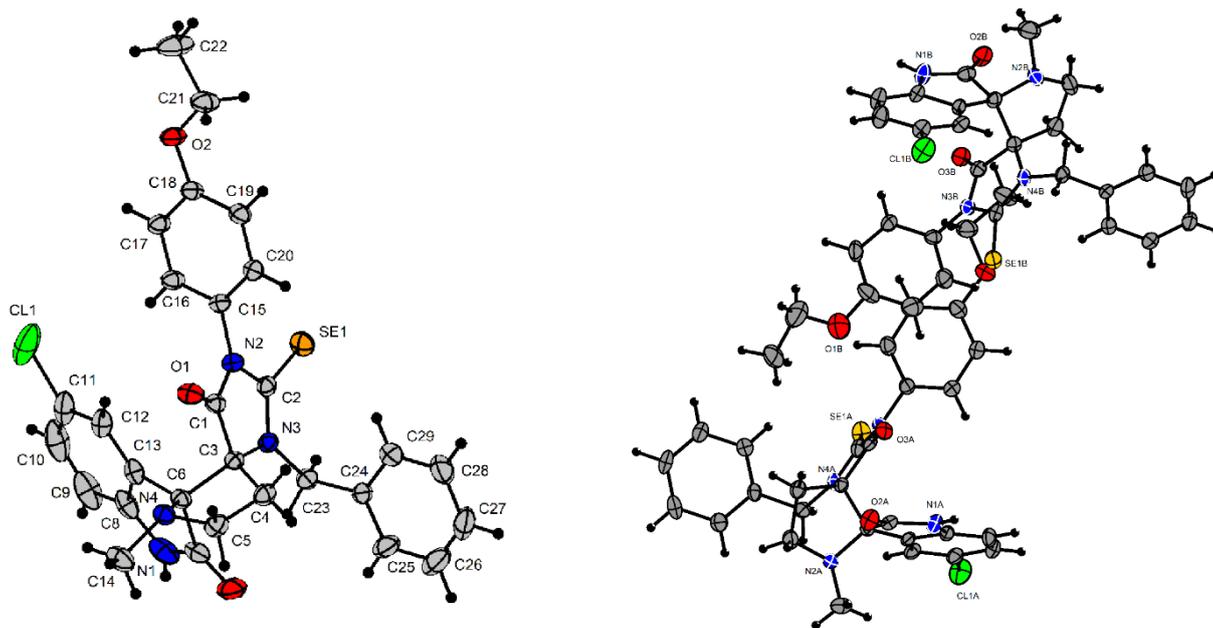


Рисунок 10. Молекулярная структура соединений **103-A** (слева) и **103-B** (справа).

При анализе спектров ЯМР ^1H соединений **100-106** было определено, что наименьшее количество минорного изомера образовывалось в случае соединения **100**, являющегося производным гидантоина. Соотношение диастереомеров **A:B** в этом случае составляло примерно 25:1. В случае его серного аналога **101** соотношение **A:B** составляло примерно 10:1. В случае же спиропроизводного селеногидантоина **105** соотношение **A:B** составляло примерно 4,5:1, что свидетельствует о снижении диастереоселективности при увеличении размера атома халькогена в гидантоиновом фрагменте. Также была выявлена зависимость между соотношением диастереомеров **A** и **B** и заместителем в пятом положении изатина, вводимого в реакцию. Так, при использовании незамещенного изатина в случае получения соединения **104** соотношение **A:B** составляло примерно 1:1,5, в то время как при введении 5-хлор- и 5-бромизатина в случаях получения соединений **105** и **106** соотношение составляло примерно 4,5:1.

Для диастереомеров **A** и **B** соединений типа **IV** можно выделить характеристичные участки спектров ЯМР ^1H . Сигналы бензильных атомов водорода, представленных двумя дублетами, у изомеров **B** смещены в более слабое поле (~6.20 и 5.70 м.д.) по сравнению с аналогичными сигналами изомеров **A** (~5.80 и 5.25 м.д.) (Рис. 11).

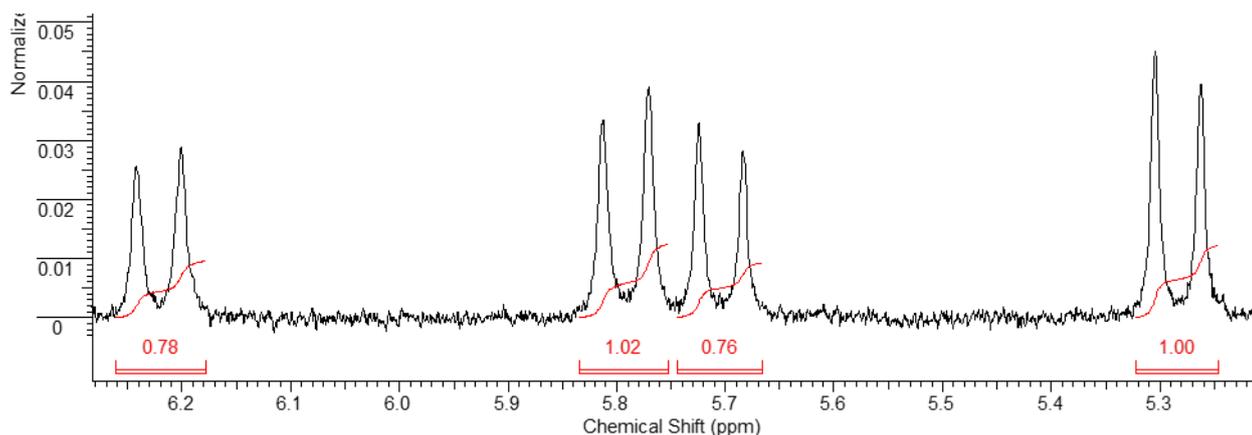


Рисунок 11. Сигналы бензильных атомов водорода в изомерах **A** и **B**.

Сигналы пирролидиновых атомов водорода изомеров **A**, как правило, представлены двумя мультиплетами в районе 3.25 и 2.45 м.д. Сигналы же соответствующих атомов водорода изомеров **B** представлены одним мультиплетом в районе 3.25 м.д. и двумя мультиплетами, находящимися в районе 2.95 и 2.00 м.д.

Таким образом, 5-метиленселеногидантоины вступают во взаимодействие с азометинидами аналогично 5-арилиден- и 5-индолинилиденселеногидантоинам с сохранением диастереоселективности, однако выходы конечных продуктов ниже из-за меньшей стабильности исходных диполярофилов в условиях реакции. С другой стороны, 1-бензил-5-метиленселеногидантоины более устойчивы и вступают во взаимодействие с азометинидами с более высокими выходами конечных продуктов. Однако из-за стерических затруднений снижается диастереоселективность реакций, что приводит к образованию смеси изомерных продуктов.

3.3. Реакции 5-метиленселеногидантоинов с другими 1,3-диполями

Помимо реакций [3+2]-циклоприсоединения к 5-метиленселеногидантоинам азометинидами, в рамках работы была также изучена возможность присоединения к ним других типов 1,3-диполей - нитрилиминов и азометиниминов (Рис. 12).

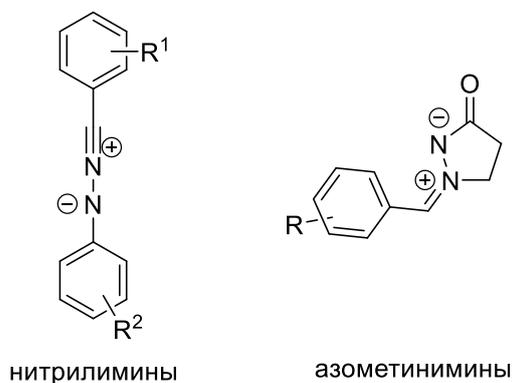


Рисунок 12. Общая структура использованных в работе нитрилиминов и азометиниминов.

3.3.1. Реакции 5-метилен-селеногидантоинов с нитрилиминами

Попытки осуществить присоединение нитрилиминов к 5-метиленселеногидантоину **56**, незамещенному по первому положению, не привели к удовлетворительным результатам.

В отличие от этих субстратов, 1-бензил-5-метиленселеногидантоины **62** и **64** успешно вступали в реакции с нитрилиминами с образованием соединений типа **V**, являющихся продуктами присоединения диполя по экзоциклической связи C=C. Таким образом были получены соединения **111-114** (Схема 151, Таблица 13). Нитрилимины генерировались в реакционной смеси под действием триэтиламина из гидразоноилхлоридов, которые были получены по оптимизированной методике [154]. Исходными соединениями для синтеза гидразоноилхлоридов служили бензойные кислоты, которые преобразовывали в хлорангидриды, после чего оные вводились во взаимодействие с фенилгидразином. Образовавшиеся N-ароил-N'-фенилгидразины обрабатывались трифенилфосфином и тетрахлорметаном с образованием целевых гидразоноилхлоридов (Схема 150):

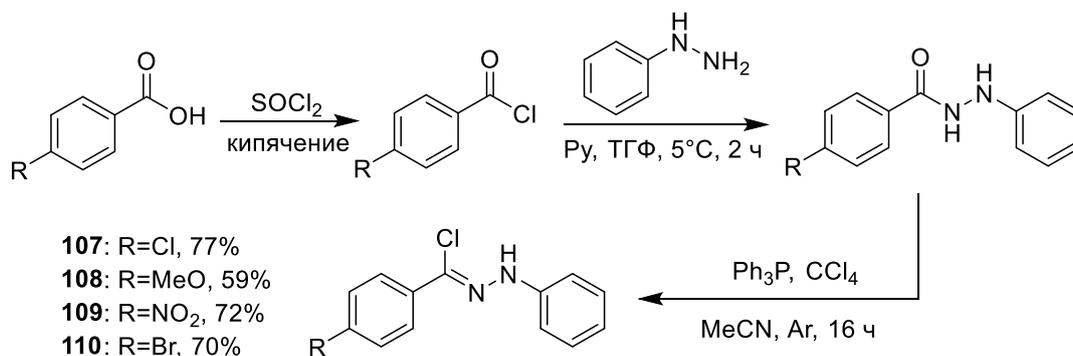


Схема 150

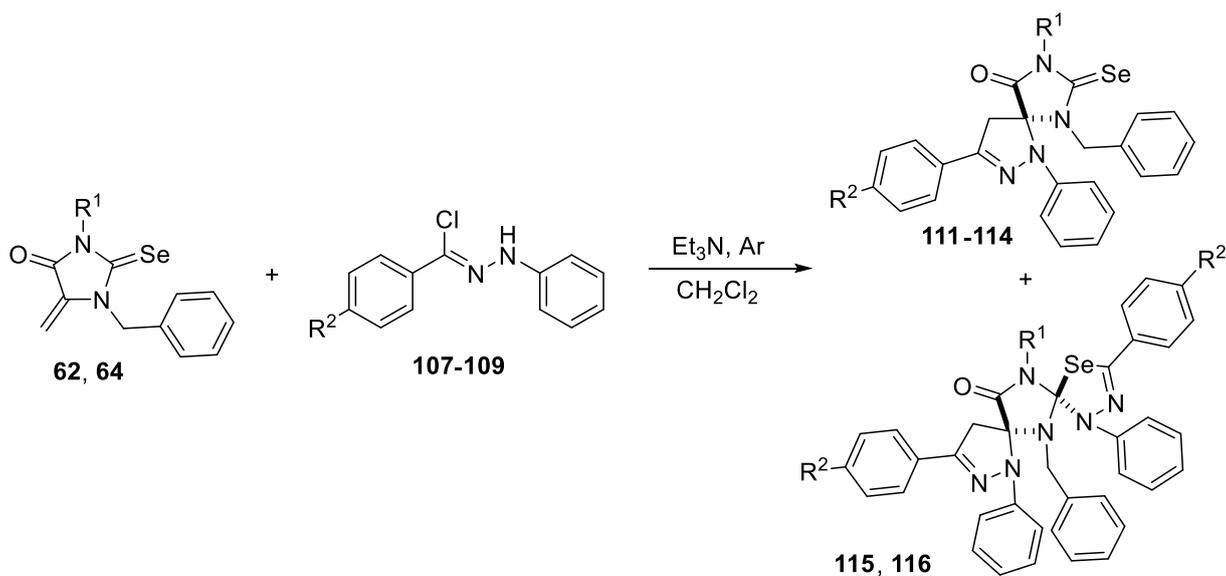


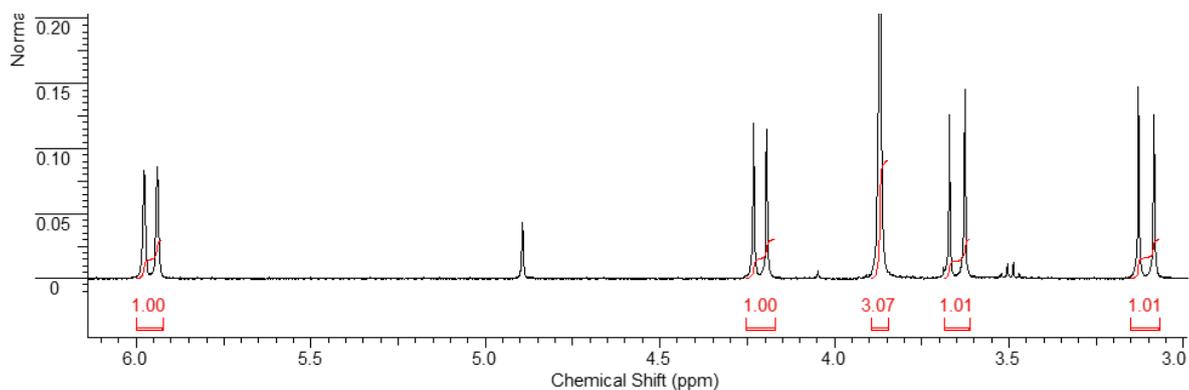
Схема 151.

Таблица 13. Соединения, полученные по Схеме 151.

Соединение	R ¹	R ²	Выход, %	
			присоединение по C=C	присоединение по C=C и C=Se
111	4-EtO-C ₆ H ₄	Cl	60	
112	Ph	Cl	35	
115				36
113	Ph	MeO	40	
116				20
114	Ph	NO ₂	16	

Реакции проводились при совместном перемешивании реагентов (1 экв селеногидантоина, 1,1 экв гидразоноилхлорида и 2,2 эквивалента триэтиламина) в хлористом метиле в атмосфере аргона. Конечные продукты выделялись с помощью колоночной хроматографии в системе хлороформ : петролейный эфир = 1:1. В случае получения соединений **112** и **113** при анализе выделенных спиро-производных было установлено, что помимо продуктов присоединения нитрилиминов по связи C=C в реакционной смеси также присутствуют продукты присоединения двух молекул диполя по обоим экзоциклическим связям C=C и C=Se – соединения **115** и **116**, относящиеся к структурному типу **VI**. Данный вывод был сделан на основании анализа характеристичной области спектров ЯМР ¹H, в которой располагаются атомы водорода пиразолинового цикла и бензильной группы, и сравнения с серными аналогами, полученными ранее в нашей научной группе.

Характеристичным участком спектра ЯМР ¹H для соединений типа **V** является область 6.0-3.0 м.д., в которой располагаются два дублета с КССВ ~ 14 Гц, соответствующие бензильным атомам водорода, а также два дублета с КССВ ~ 17 Гц, соответствующие атомам водорода пиразолинового цикла (Рис. 13). В спектрах ЯМР ¹H серных аналогов соединений типа **V** наблюдается аналогичная система сигналов.

Рисунок 13. Характеристичные сигналы атомов водорода в соединениях типа **V**.

Для соединений типа **VI** характерным участком спектра ЯМР ^1H является область более сильного поля 4.0-2.8 м.д., в которой располагаются четыре дублета с примерно теми же КССВ, что и в случае соединений типа **V**, и соответствующие тем же атомам водорода (Рисунок 14). Данная система сигналов также согласуется с наблюдаемой системой сигналов в серных аналогах соединений типа **VI**.

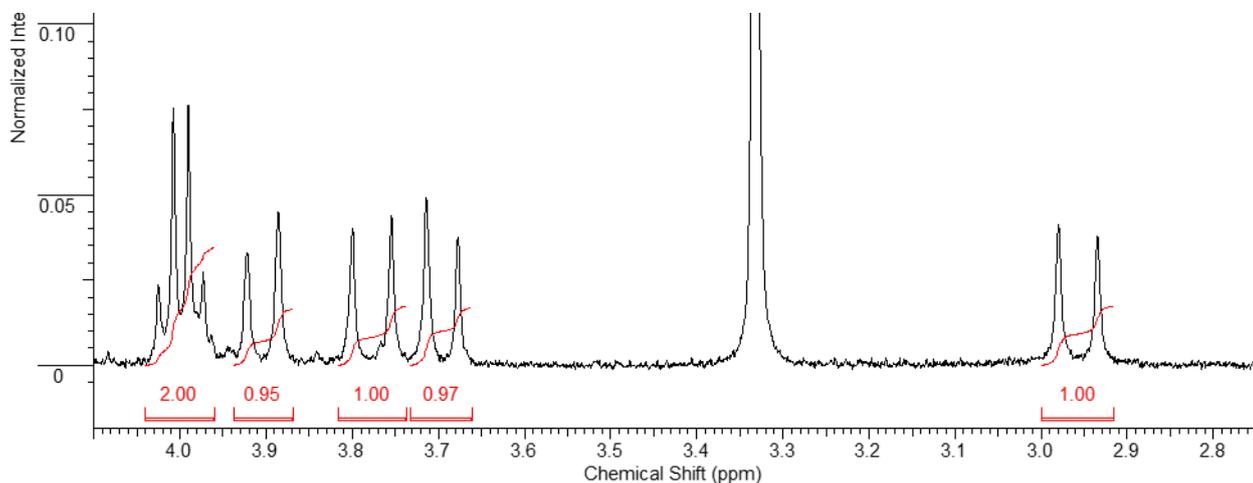


Рисунок 14. Характеристичные сигналы атомов водорода в соединениях типа **VI**.

Региоселективность присоединения нитрилиминов к связи $\text{C}=\text{C}$ была однозначно подтверждена при рентгеноструктурном исследовании соединения **111** (Рис. 15):

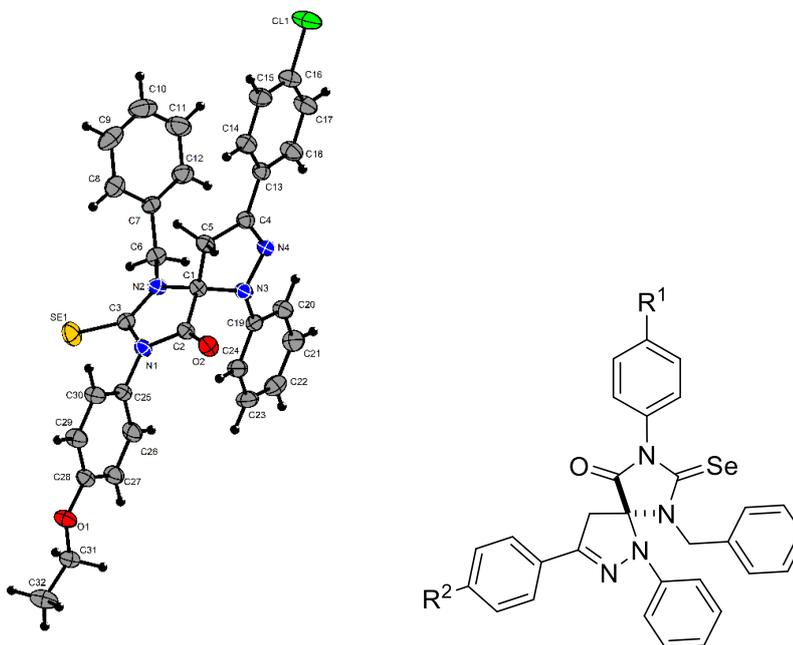


Рисунок 15. Молекулярная структура соединения **111** (слева) и **Рисунок 16.** Конфигурация соединений типа **V** (справа).

Терминальный атом азота фрагмента $\text{C}-\text{N}-\text{N}$ в нитрилиминах присоединяется к атому углерода в пятом положении селеногидантоинового цикла, а атом углерода фрагмента $\text{C}-\text{N}-\text{N}$ – к экзоциклической группе $=\text{CH}_2$. Данное наблюдение также согласуется с региоселективностью присоединения нитрилиминов к 1-бензил-5-метилендентиогидантоинам.

Также для подтверждения последовательного присоединения диполей по связям C=C и C=Se в условиях реакций соединение **111** было введено во взаимодействие с диполем **110**, в результате чего было выделено соединение **117** структурного типа **VI** с выходом 83% (Схема 152). Таким образом, возможно последовательное присоединение к метилиденселеногидантоинам двух **различных** нитрилиминов.

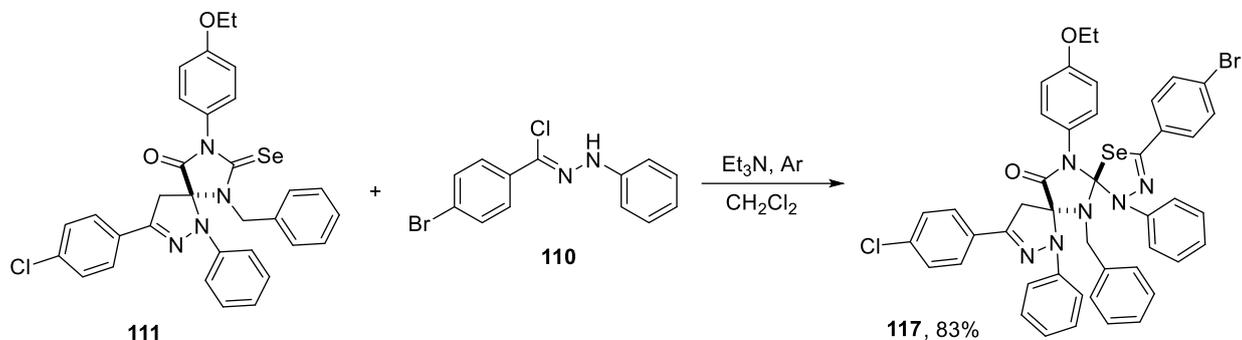


Схема 152

Согласно предположительному механизму при присоединении второй молекулы нитрилимина, атака диполя потенциально может идти либо «сверху», либо «снизу» плоскости связи C=Se. При этом при атаке «сверху» могут возникать стерические препятствия между одним из бензольных колец диполя и бензольным кольцом при пиразолиновом цикле, расположенном перпендикулярно селеногидантоиновому циклу, в результате чего атака диполя «снизу» оказывается предпочтительнее (Схема 153). Таким образом, присоединение второй молекулы диполя происходит диастереоселективно:

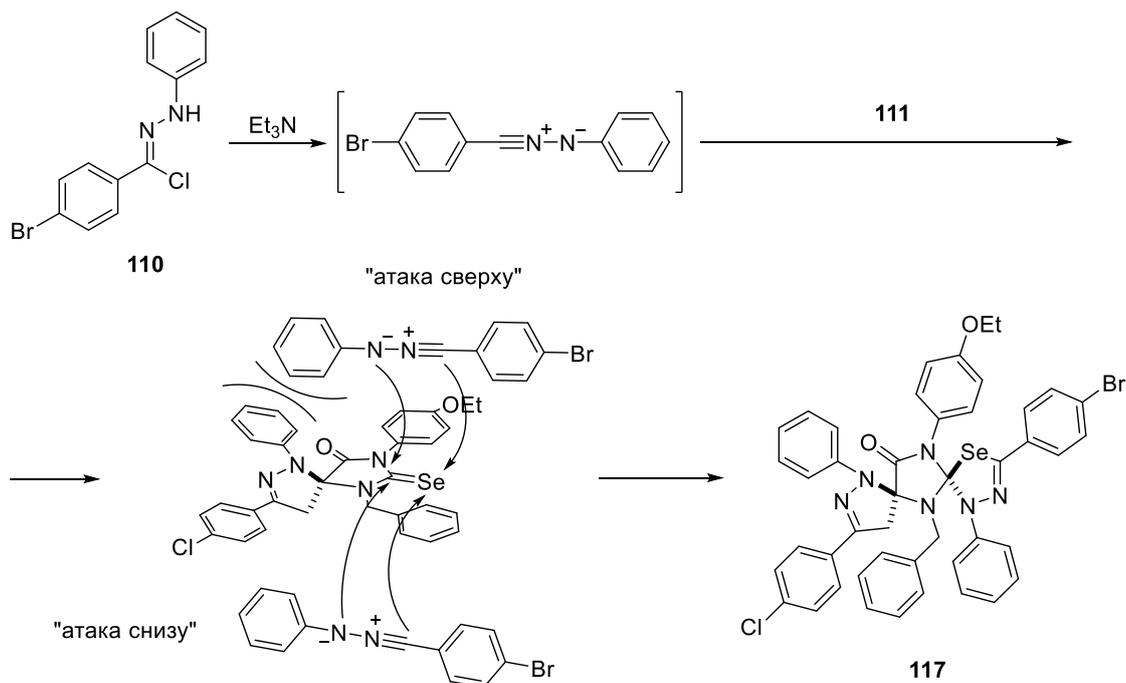


Схема 153

Региоселективность присоединения диполя предполагается аналогичной ранее исследованным серным аналогам: терминальный атом азота фрагмента C-N-N в нитрилиimine присоединяется к атому углерода во втором положении селеногидантоинового цикла, а атом углерода фрагмента C-N-N – к атому селена. Образование единственного региоизомера также подтверждается наличием лишь одного набора сигналов в спектре ЯМР ^1H соединения **117**.

Таким образом, было определено, что реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилииминов к 1-бензил-5-метиленселеногидантоинам хемоселективна по отношению к экзоциклической связи C=C исходных селеногидантоинов. При этом не было обнаружено продуктов присоединения нитрилииминов исключительно по связи C=Se. Также были выделены в индивидуальном виде продукты последовательного присоединения нитрилииминов по связям C=C и C=Se. Выходы реакций присоединения нитрилииминов к 1-бензил-5-метиленселеногидантоинам сравнимы с выходами реакций присоединения азометинилидов к аналогичным диполярофилам. Кроме того, выходы соединений типов **V** и **VI** в среднем ниже по сравнению с их серными аналогами.

3.3.2. Реакции 5-метилен-селеногидантоинов с азометинимидами

В качестве диполярофилов в реакциях с азометинимидами исследовались 5-метилен- и 1-бензил-5-метиленселеногидантоины **55-56**, **61-62** и **64**. Азометинимины являются диполями средней активности и крайне чувствительны к стерике процесса циклоприсоединения, вследствие чего в качестве реакционных диполярофилов были исследованы именно 5-метилен- и 1-бензил-5-метиленселеногидантоины, имеющие наиболее активную метиленовую компоненту.

Азометинимины **118-120** были получены по ранее описанной методике [155] (Схема 154). Исходным соединением в их синтезе служил метилакрилат, который при добавлении гидразингидрата и кипячении в этаноле образовывал пиразолидин-3-он. Продукт реакции после упаривания растворителя без предварительной очистки вводился в последующее взаимодействие с различными бензальдегидами при длительном перемешивании в метаноле. Образовавшийся после этого осадок фильтровали и промывали холодным диэтиловым эфиром.

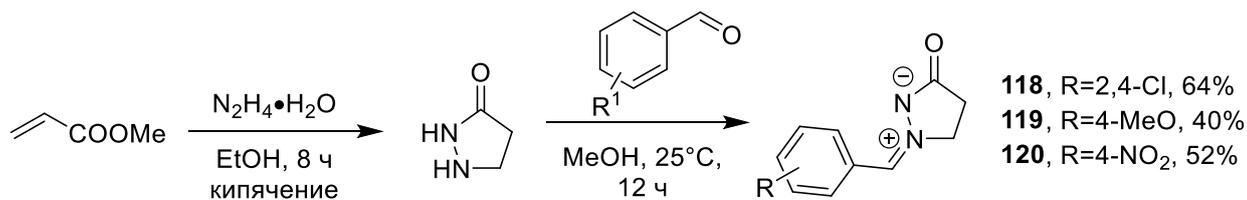


Схема 154

Реакция азометиниминов с 5-метиленселеногидантоинами **55** и **56** по методике, ранее оптимизированной в нашей научной группе для реакций с метилидентииогидантоинами, привела к образованию продуктов **121-124** структурного типа **VII** (Схема 155, Таблица 14).

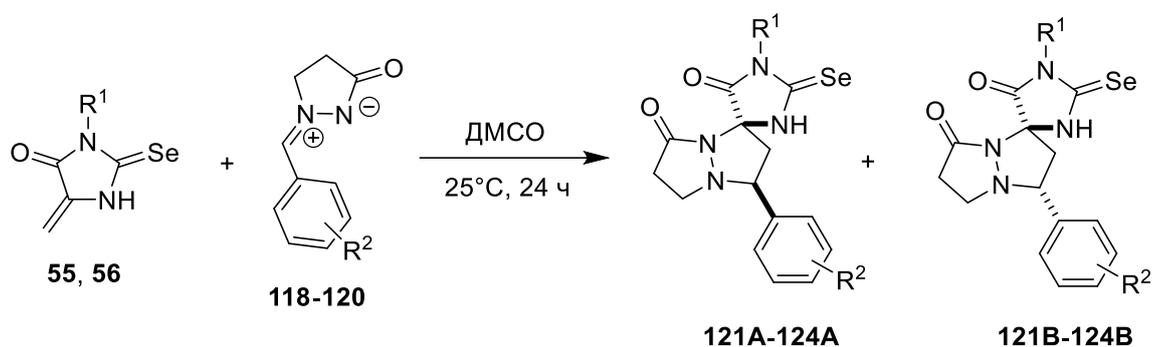


Схема 155

Таблица 14. Соединения, полученные по Схеме 155.

Соединение	R^1	R^2	Выход (A+B), %	A:B
121	4-EtO-C ₆ H ₄	2,4-Cl	10	7:1
122	4-Me-C ₆ H ₄	2,4-Cl	13	только А
123	4-EtO-C ₆ H ₄	4-MeO	29	1,4:1
124	4-EtO-C ₆ H ₄	4-NO ₂	19	5:1

Реакции проводили при перемешивании в ДМСО при комнатной температуре в течение суток, после чего реакционная смесь разбавлялась большим количеством воды, а выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Для лучшей коагуляции осадка к смеси добавляли небольшое количество насыщенного раствора хлорида натрия. Продукт был выделен с помощью колоночной хроматографии в системе MeOH:CHCl₃=1:50.

При анализе спектров ЯМР ¹H полученных продуктов **121-124**, было выяснено, что они представляют собой смесь диастереомеров **A** и **B**. Основным изомером во всех случаях являлся изомер **A**. В случае получения соединений **121**, **123** и **124** были выделены смеси изомеров **A** и **B**, в случае соединения **122** был выделен только изомер **A**.

Пространственная структура соединения **122** была подтверждена методами корреляционной ЯМР-спектроскопии и представлена на Рис. 17.

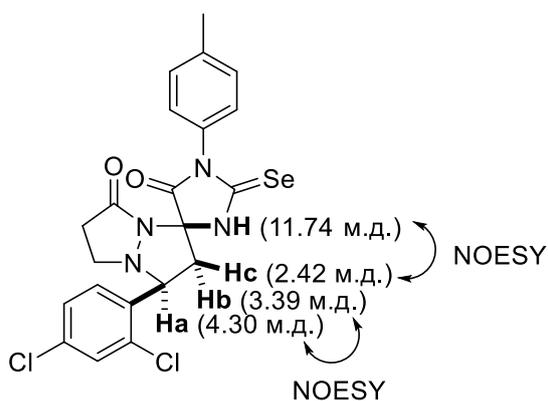


Рисунок 17. Корреляции, наблюдаемые в спектрах NOESY соединения 122.

По спектрам COSY ^1H - ^1H можно видеть, что атомы водорода **Ha** (4.30 м.д.), **Hb** (3.39 м.д.) и **Hc** (2.42 м.д.) имеют между собой кросс-пики, что говорит о наличии между ними спин-спинового взаимодействия (Рис. 18).

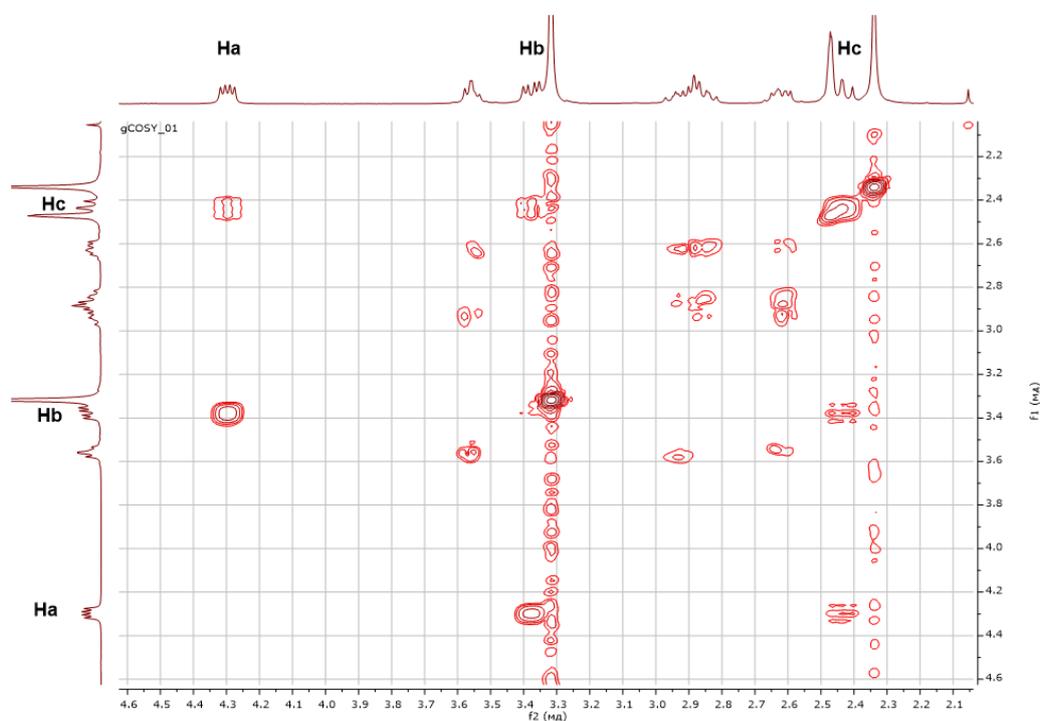


Рисунок 18. Фрагмент спектра COSY ^1H - ^1H соединения 122.

Согласно гетероядерной корреляционной спектроскопии HSQC ^1H - ^{13}C было определено, что атомы водорода **Hb** (3.39 м.д.) и **Hc** (2.42 м.д.) имеют кросс-пики с атомом углерода при 44.93 м.д., что говорит о их взаимодействии с данным атомом углерода через одну связь (Рис. 19).

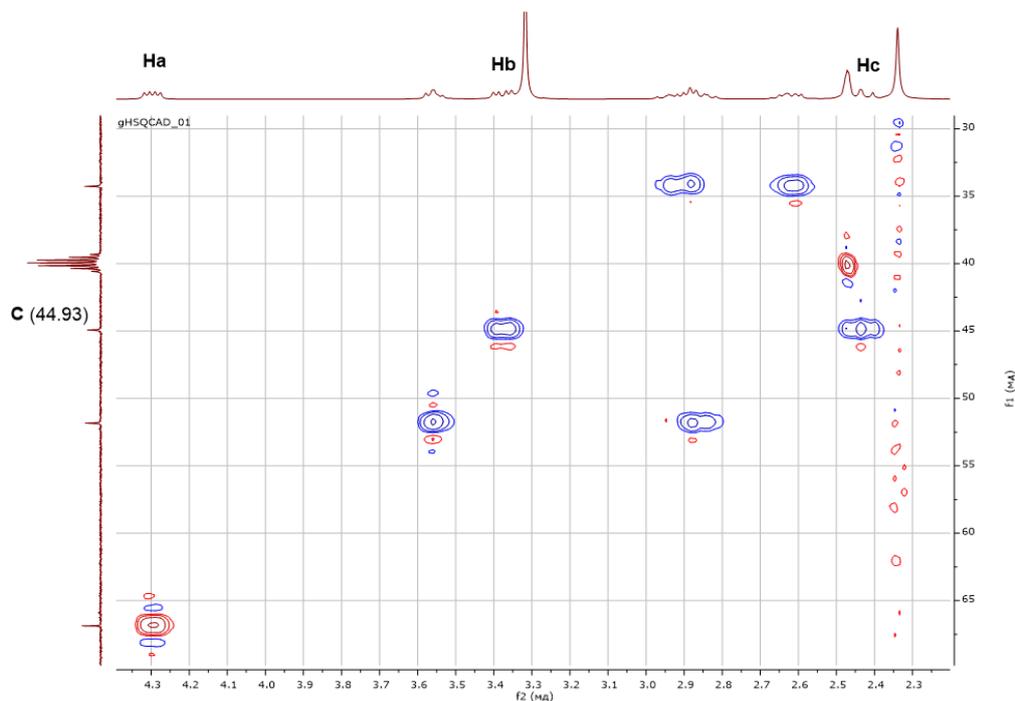


Рисунок 19. Фрагмент спектра HSQC ^1H - ^{13}C соединения 122.

Далее по спектрам NOESY 1D было установлено, что водород при **NH**-группе (11.74 м.д.) имеет корреляцию с водородом **Hc**, что сигнализирует о их пространственной близости. Также спектр NOESY 1D продемонстрировал пространственную близость водородов **Ha** и **Hb**, что подтверждает их расположение по одну сторону от плоскости пиразолидинового цикла. (Рис. 20).

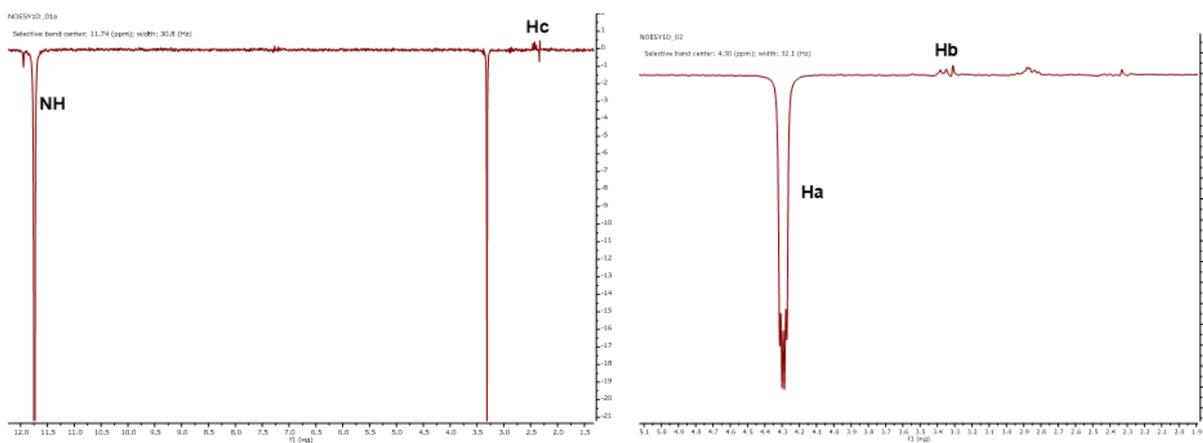


Рисунок 20. Фрагменты спектров NOESY 1D соединения 122.
Взаимодействие **NH** и **Hc** (слева). Взаимодействие **Ha** и **Hb** (справа)

Попытка провести в реакцию по вышеописанной методике с 1-бензил-5-метиленселеногидантоинами не увенчалась успехом, и из реакционной смеси были выделены лишь исходные соединения. Однако при нагревании реакционной смеси до 60°C реакция протекала уже за 6 часов и таким образом были получены соединения **125-130** структурного типа **VIII** (Схема 156, Таблица 15):

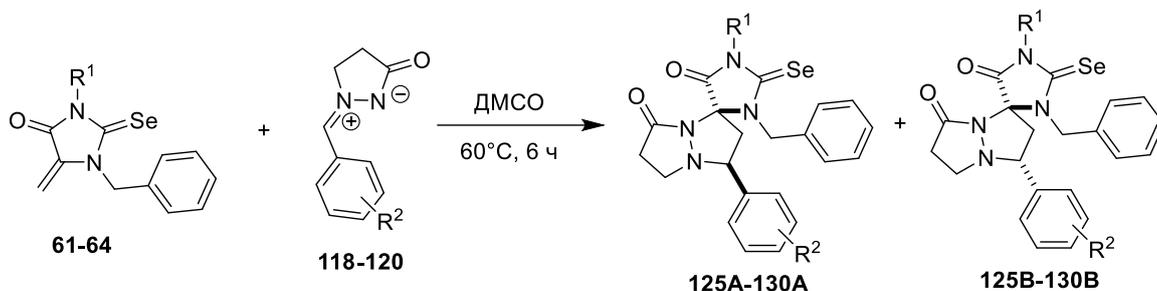


Схема 156.

Таблица 15. Соединения, полученные по Схеме 156.

Соединение	R ¹	R ²	Выход (A+B), %	A:B
125	4-Me-C ₆ H ₄	2,4-Cl	55	10:1
126	4-EtO-C ₆ H ₄	2,4-Cl	31	10:1
127	4-MeO-C ₆ H ₄	2,4-Cl	36	10:1
128	Ph	2,4-Cl	49	10:1
129	4-EtO-C ₆ H ₄	4-MeO	47	3,3:1
130	4-EtO-C ₆ H ₄	4-NO ₂	61	6,6:1

Продукты **125-130** были очищены с помощью колоночной хроматографии в системе с градиентом полярности (CHCl₃ → MeOH:CHCl₃ = 1:50). По данным спектров ЯМР ¹H все выделенные продукты представляли собой смеси диастереомеров **A** и **B**. При этом основным изомером всегда был **A**, а отношение **A:B** практически не зависело от заместителя в третьем положении селеногидантоинового цикла и менялось лишь при смене заместителей в бензольном кольце азометинимина. Региоселективность присоединения диполя к связи C=S была подтверждена с помощью спектроскопии ЯМР. Характеристичной областью на спектрах ЯМР ¹H является диапазон 4.3-2.3 м.д. (Рис. 21), где располагаются сигналы пиразолидиновых атомов водорода, в частности три дублета дублетов, соответствующие сигналам атомов **Ha** (~4.20 м.д.), **Hb** и **Hc** (~3.20 и 2.70 м.д.):

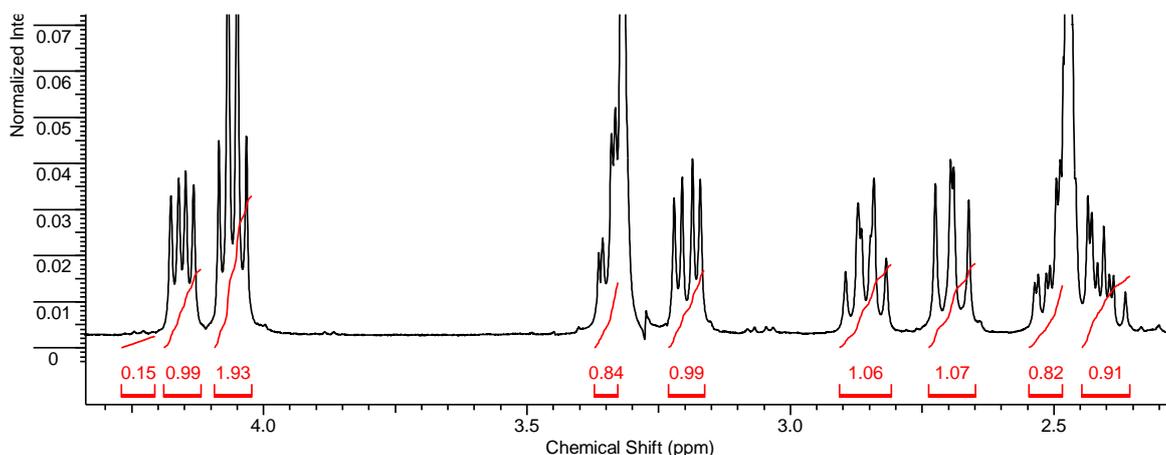


Рисунок 21. Характеристичные сигналы атомов водорода в соединениях типа VIII.

Конфигурация $3^*S^*,4^*S^*$ (Рис. 22) была присвоена соединениям типа **VIII** на основании данных рентгеноструктурного анализа соединения **125** (Рис. 23):

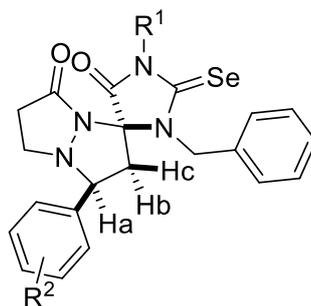


Рисунок 22. Стереохимия основных диастереомеров соединений типа **VIII**.

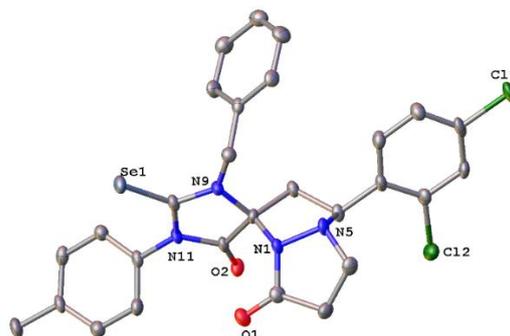


Рисунок 23. Молекулярная структура соединения **125**.

Кроме того, пространственная структура соединения **130** была подтверждена при помощи методов корреляционной ЯМР-спектроскопии. По спектру COSY $^1\text{H}-^1\text{H}$ можно видеть, что атомы водорода **Ha** (4.16 м.д.), **Hb** (3.20 м.д.) и **Hc** (2.70 м.д.) имеют между собой кросс-пики, что говорит о наличии между ними спин-спинового взаимодействия (Рис. 24):

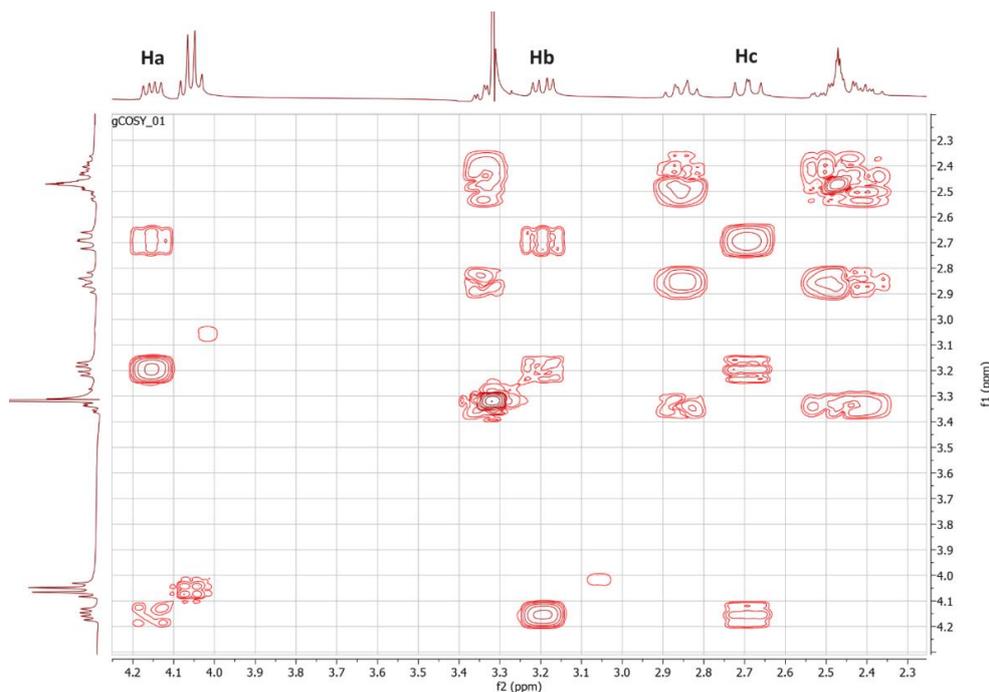


Рисунок 24. Фрагмент спектра COSY $^1\text{H}-^1\text{H}$ соединения **130**.

Согласно гетероядерной корреляционной спектроскопии HSQC ^1H - ^{13}C было определено, что атомы водорода **Нб** (3.20 м.д.) и **Нс** (2.70 м.д.) имеют кросс-пики с атомом углерода при 44.3 м.д., что говорит о их взаимодействии с данным атомом углерода через одну связь (Рис. 25).

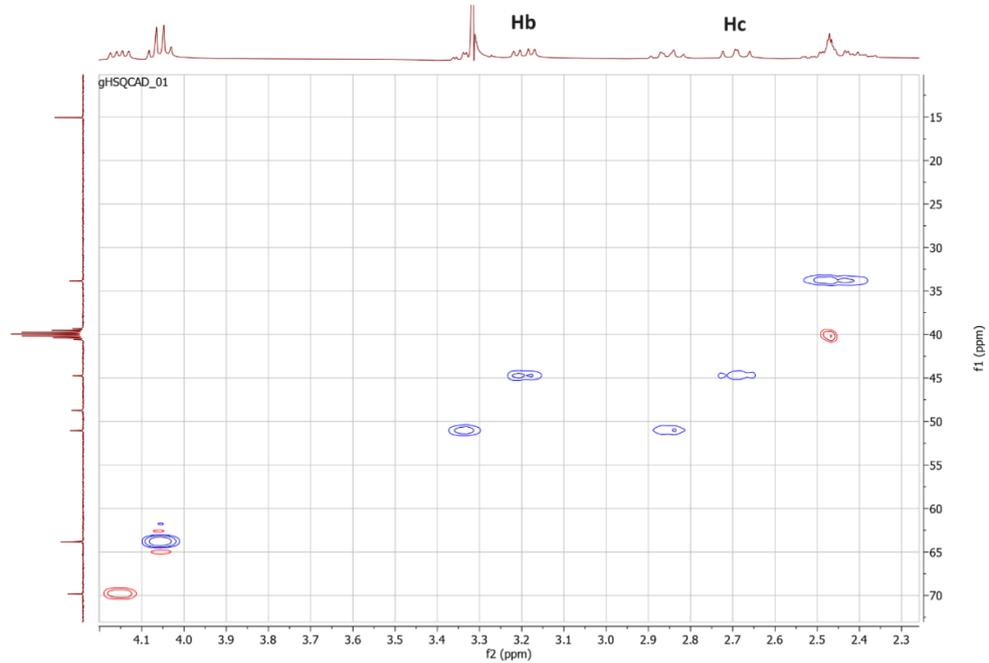
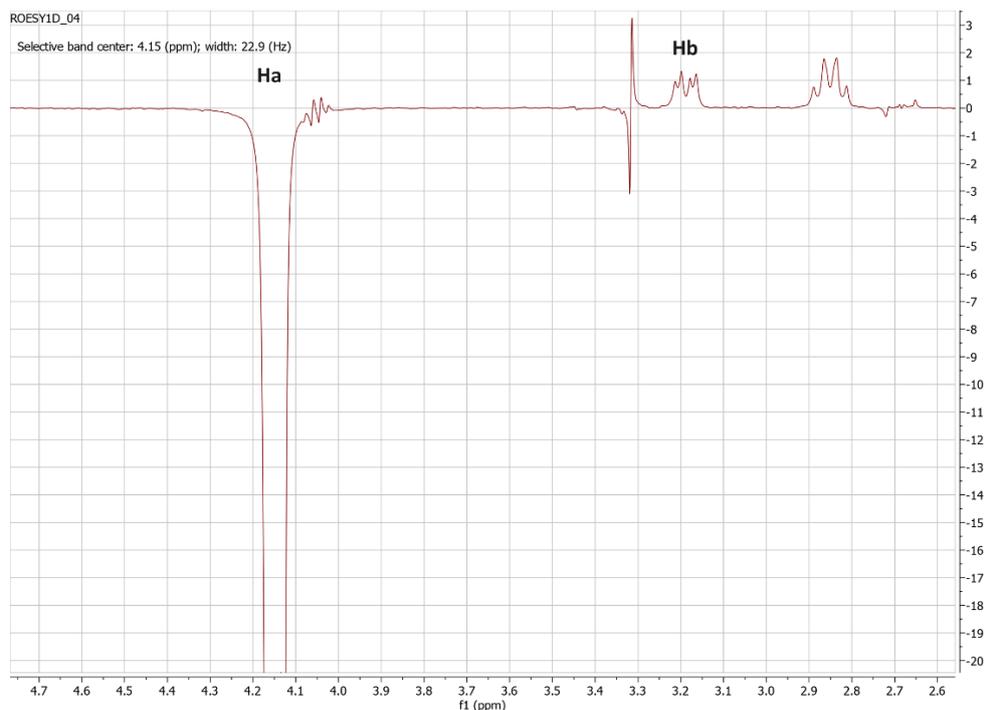


Рисунок 25. Фрагмент спектра HSQC ^1H - ^{13}C соединения 130.

Далее по спектрам ROESY 1D было установлено, что атом водорода **На** (4.16 м.д.) имеет корреляцию с водородом **Нб** (3.20 м.д.), что сигнализирует о расположении их по одну сторону пиразолидинового цикла (Рис. 26):



*Рисунок 26. Фрагмент спектра ROESY 1D соединения 130. Взаимодействие атомов водорода **На** и **Нб**.*

Кроме того, спектр ROESY 1D продемонстрировал пространственную близость атомов водорода **Hc** и бензильных атомов водорода, что говорит об их пространственной близости (Рис. 27):

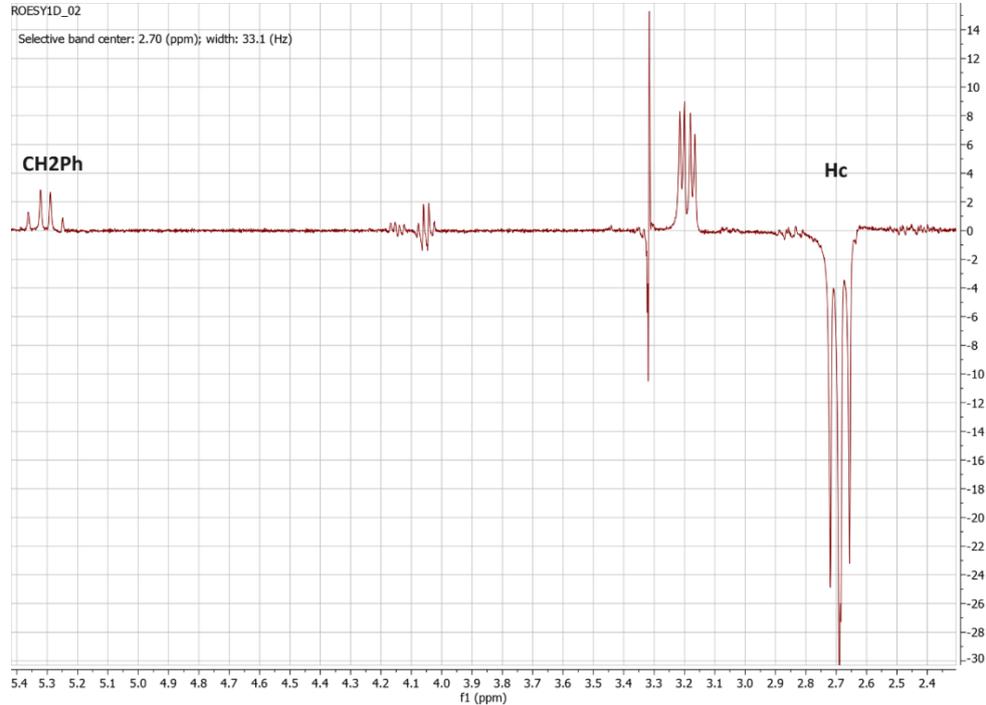


Рисунок 27. Фрагмент спектра ROESY 1D соединения **130**. Взаимодействие атомов водорода **Hc** и бензильных атомов водорода.

Исходя из вышеприведенных данных, для соединений типа **VIII** можно предложить структуру, представленную на рисунке 28, согласующуюся с данными PCA для соединения **125**.

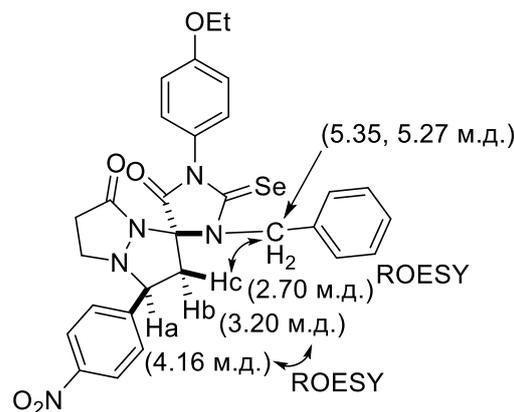


Рисунок 28. Стереохимия соединения **130**.

Таким образом, 1,3-диполярное циклоприсоединение азометиниминов к 5-метиленселеногидантоинам, незамещенным по атому азота в первом положении, происходит со снижением диастереоселективности, в отличие от присоединения азометинилидов. При присоединении азометиниминов к 1-бензил-5-метиленселеногидантоинам также образуются

два диастереомера в различных соотношениях, зависящих от заместителя в бензольном кольце диполя. В среднем образование соединений типов VII и VIII происходило с более низкими выходами по сравнению с серными аналогами.

3.4. Исследование биологической активности полученных селенсодержащих производных⁶

3.4.1. Цитотоксичность и активация p53

Некоторые из полученных соединений типов I и II были протестированы на цитотоксичность с помощью стандартного теста с бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)2,5-дифенилтетразолия (МТТ) [156]. Это исследование было реализовано с использованием клеточных линий рака молочной железы MCF7, карциномы легкого человека A549, нераковой клеточной линии эмбриональной почки человека HEK293T и клеточной линии неракового фибробласта легкого VA13; для сравнения тестировался также доксорубин (Dox) как известный цитостатический препарат, используемый в клинической практике. Рак легких и рак молочной железы являются наиболее частыми причинами опухолевых поражений и связанных с ними смертей в мире, по данным ВОЗ [157]; таким образом, они представляют большой интерес для тестирования новых потенциальных противоопухолевых соединений. Клетки линий A549 и MCF7 были выбраны как модели опухолей легкого и рака молочной железы, потому что эти клеточные линии хорошо изучены и часто используются в исследованиях цитотоксичности в литературе, и кроме того, они имеют высокую скорость пролиферации, типичную для раковых клеток. Клетки HEK293T и VA13 имеют неопухолевую этиологию и использовались в качестве нераковых клеток сравнения. VA13 представляет собой медленно растущую клеточную линию, а HEK293T, напротив, имеет скорость роста, сопоставимую с клетками A549.

Данный набор из четырех клеточных линий позволил сделать предположение о селективности действия исследованных соединений в отношении раковых и нераковых клеток, а также о том, связана ли селективная токсичность с нацеливанием на один из механизмов клеточного деления. Кроме того, мы сравнили полученные данные с данными для ранее исследованных на тех же клеточных линиях O- и S-содержащих аналогов

⁶ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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.; Erofeev A. S.; Majouga A. G.; Zyk N. V.; Beloglazkina E. K. Dispirooxindoles based on 2-selenoxoimidazolidin-4-ones: Synthesis, cytotoxicity and ROS generation ability //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 5. – С. 2613. Личный вклад автора был основополагающим.

спироселеногидантоинов (спирогидантоинов и спиротиогидантоинов) [139,158–160]. Полученные результаты представлены в Таблице 16.

Наиболее цитотоксичные из полученных в этой работе соединения **65**, **67** и **70** проявляли цитотоксичность со значениями IC_{50} в диапазоне 7,6–8,7 мкМ в отношении клеточных линий A549 и MCF7 (Таблица 16); это значительно ниже цитотоксичности доксорубина. Однако для наиболее активных соединений наблюдалось селективное действие по отношению к раковым клеткам. Так, соединение **65** оказалось в семь раз более цитотоксичным по отношению к линии раковых клеток A549 по сравнению с нераковой линией клеток VA13 (для доксорубина это соотношение равнялось восьми). Сравнивая полученные данные с ранее полученными результатами для диспиропроизводных гидантоинов и тиогидантоинов аналогичной структуры, можно отметить, что селенсодержащие аналоги, в целом, проявляли цитотоксическую активность, близкую к активности соответствующих кислородных и серных аналогов, однако в некоторых случаях (соединения **65-68**) – достаточно высокую селективность действия на раковые клетки.

Таблица 16. Результаты измерения цитотоксичности исследованных соединений (МТТ тест, мкМ).

Соединение	Клеточная линия				Индекс селективности	
	VA13	HEK293T	A549	MCF7	VA13/A549	HEK293T/A549
66	79.9 ± 34.7	25.8 ± 3.6	15.6 ± 2.1	82.5 ± 18.3	5.1	1.7
67	45.2 ± 23.3	19.8 ± 6	8.7 ± 2.5	20.9 ± 3.6	5.2	2.3
65	57.6 ± 24.7	14.4 ± 5.4	8.4 ± 1.5	29.5 ± 9.1	6.9	1.7
69	36.1 ± 4.5	33 ± 10.7	11.5 ± 2.5	54.3 ± 10.2	3.1	2.9
70	31.3 ± 12.4	17.3 ± 7.4	10.1 ± 2.3	24.8 ± 5.1	3.1	1.7
68	49 ± 8.4	16.2 ± 3.3	7.9 ± 0.9	33.1 ± 6.9	6.2	2.1
77	20.4 ± 2.2	23.6 ± 3.3	20 ± 3.3	31.6 ± 7.1	1	1.2
78	12.5 ± 1.5	14 ± 1.5	15.8 ± 1.5	20.4 ± 3.6	0.8	0.9
73	19.3 ± 5.9	10.3 ± 1.3	11.9 ± 1.5	12.8 ± 2.3	1.6	0.9
83	21.1 ± 2.4	27.07 ± 4.1	20.4 ± 1.8	35.1 ± 3	1	1.3
74	11.8 ± 4.3	9.7 ± 5.2	7.6 ± 1.6	20.6 ± 1.4	1.6	1.3
81	11.1 ± 0.6	15.3 ± 12.8	12 ± 6.7	16.9 ± 11.1	0.9	1.3
80	8.5 ± 3.2	16.6 ± 2.7	11.3 ± 1.2	22.1 ± 2.7	0.8	1.5
82	9.1 ± 0.4	13.1 ± 5.1	11 ± 0.4	17.2 ± 0.3	0.8	1.2
75	45.7 ± 15.7	71.9 ± 27.5	54.9 ± 15	79.4 ± 5.9	0.8	1.3
76	62.2 ± 21.4	43.2 ± 19	26.6 ± 0.9	>100	2.3	1.6
79	16.1 ± 2.7	28.8 ± 5.1	14.7 ± 1.5	29 ± 5.7	1.1	2
dox	0.11 ± 0.04	0.020 ± 0.010	0.014 ± 0.005	0.037 ± 0.015	8.1	1.4

Также некоторые соединения типов **I** и **II** исследовали на активацию p53 в тесте активации транскрипционного репортера [161] с целью выяснения возможного механизма цитотоксического действия диспироселеногидантоинов и сравнения их с ранее исследованными структурно близкими гидантоинами и тиогидантоинами. Результаты представлены в Таблице 17. Nutlin-3a, известный ингибитор белок-белковых взаимодействий p53-MDM2, был использован в качестве положительного контроля. Предположительно механизмы

цитотоксичности исследованных соединений могут включать активацию p53. Известно, что активированный p53 индуцирует транскрипцию MDM2, который может напрямую взаимодействовать с трансактивационным доменом p53, тем самым ингибируя его транскрипционную активность, направляя его на полиубиквитинирование и дальнейшую протеасом-опосредованную деградацию [162]. Во многих линиях раковых клеток, включая MCF7 и A549, действительно наблюдается сверхэкспрессия MDM2, приводящая к значительному ослаблению апоптоза [158]. Nutlin-3a вызывает прямую активацию p53 через блокирование взаимодействий p53-MDM2 и повышает активность p53 до 5-10 раз в репортерном тесте [163]. В ходе исследования полученных нами соединения были испытаны четыре разведения соединений типов I и II (от 100 до 1,56 мкМ), и только для соединения **76** в высокой концентрации (>100 мкМ) обработка клеток приводила к двукратной активации p53; оно было существенно меньше, чем у Nutlin-3a, и сравнимо с действием цисплатина, что позволяет предположить, что исследуемые соединения могут иметь только опосредованный p53-зависимый механизм действия [164]. Следовательно, несмотря на умеренную цитотоксичность некоторых исследованных соединений, их основное токсическое действие на клетку не было обусловлено активацией белка p53.

Таблица 17. Результаты теста на активацию p53.

Концентрация, мкМ	100	25	6.25	1.56	100	25	6.25	1.56
Соединение	ONPG/MTT				Выжившие клетки, %			
Nutlin-3a	8.62	6.83	3.82	1.97	77.34	103.42	103.41	106.33
67	1.03	0.96	0.95	0.97	72.94	81.74	99.16	100.89
65	0.96	0.86	0.97	0.78	72.54	66.33	68.71	89.37
77	1.57	1.02	1.08	1.12	73.66	91.27	101.07	105.44
78	1.22	1.31	1.11	1.09	45.20	52.40	83.34	80.78
73	1.21	1.03	1.16	0.97	23.27	84.28	90.43	98.25
76	2.08	0.92	0.94	1.15	50.91	79.87	94.15	93.47
79	1.03	1.15	1.06	1.04	41.91	79.19	91.11	91.02

3.4.2. Способность к генерированию активных форм кислорода

Для соединений **65**, **67**, **73**, и **76-79**, которые тестировали на активацию p53, была также исследована способность генерировать активные формы кислорода (АФК). Для обнаружения АФК в опухолевых клетках A549 была использована амперометрическая наносенсорная система, описанная в работе [165], которая позволяет измерять уровень АФК в одиночных клетках с использованием платиновых нанoelectродов диаметром 60–100 нм для амперометрического обнаружения перекиси водорода. Этот метод является малоинвазивным и более точным по сравнению с другими методами определения АФК [165].

Как видно из полученных данных (Рис. 29), все исследованные соединения в той или иной степени оказались прооксидантами, повышающими уровень АФК в тестируемых клетках.

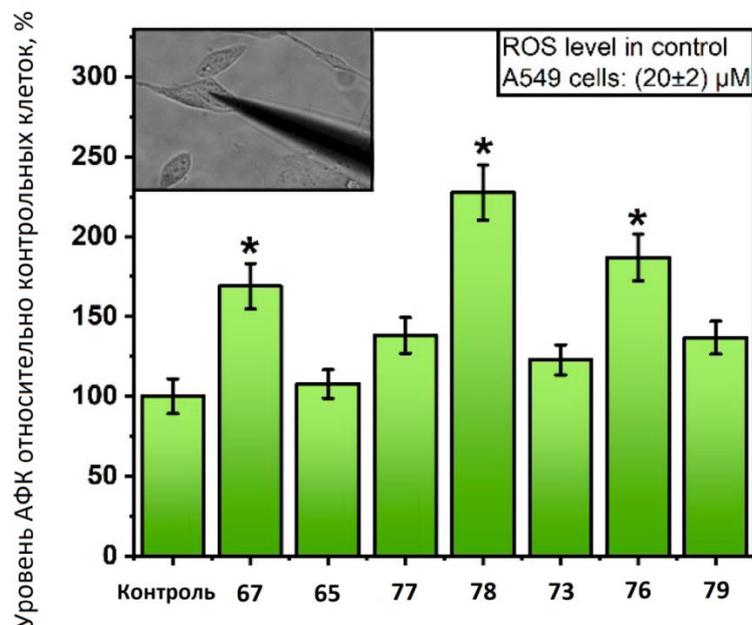


Рисунок 29. Способность исследованных соединений генерировать АФК в экспериментах на клеточной линии A549.

Соединение **78** показало более высокий уровень генерации АФК по сравнению с другими исследованными соединениями, увеличивая внутриклеточный уровень АФК примерно в два раза. Не было обнаружено корреляции между активацией p53 и способностью генерировать активные формы кислорода; соединение **78** проявляло самые высокие способности к генерации АФК, но не являлось при этом лучшим активатором p53. Таким образом, по крайней мере для соединений **65**, **77**, **73** и **79**, генерирование АФК нельзя считать основным механизмом их цитотоксического действия, в то время как для соединений **67**, **78** и **76** генерирование АФК может быть одним из существенных механизмов их цитотоксического действия.

4. Экспериментальная часть

4.1. Общие сведения

Контроль хода реакций и чистоты веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах «Silufol-UV254» с закрепленным слоем силикагеля. Температуры плавления определяли в блоке с открытым капилляром. Приведены неисправленные величины температур плавления.

Спектры ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C и ЯМР ^{77}Se регистрировали на приборе Bruker Avance с рабочей частотой 400 МГц для ЯМР ^1H , 101 МГц для ЯМР ^{13}C и 95 МГц для ЯМР ^{77}Se . В качестве растворителя использовали дейтерохлороформ и диметилсульфоксид- d_6 . Химические сдвиги приведены в миллионных долях по шкале δ относительно гексаметилдисилоксана как внутреннего стандарта.

Масс-спектры высокого разрешения HRMS регистрировали на масс-спектрометре Orbitrap Elite (Thermo Scientific) с ИРЭП. Для ввода растворов с концентрацией 0.1-9 мкг/мл (в 1% муравьиной кислоте в ацетонитриле) использовали прямой ввод в источник ионов с применением шприцевого насоса (5 мкл/мин). Напряжение при распылении ± 3.5 кВ, температура капилляра 275°C .

Рентгеноструктурные исследования проведены на дифрактометре Syntex P21 при 293К (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование). Учет поглощения проведен по измерениям интенсивностей эквивалентных отражений ($T_{\text{min}}/T_{\text{max}}$). Структуры расшифрованы прямым методом (SHELXS-97) и уточнена в полноматричном анизотропном МНК по F2 для всех неводородных атомов (SHELXL-97). Все атомы водорода были локализованы объективно и уточнены в изотропном приближении.

4.2. Синтез этилового эфира глицина гидрохлорида (1).

В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 150 мл (2,50 моль) этанола и охлаждают до -15°C . При интенсивном перемешивании прикапывают 25 мл (0,35 моль) SOCl_2 . Затем в течение 25 минут добавляют 25 г (0,33 моль) глицина. После этого охлаждение убирают, доводят смесь до кипения и кипятят ее 1 час. Горячий раствор фильтруют и охлаждают до 0°C . Выпавший осадок фильтруют, промывают диэтиловым эфиром (2 x 50 мл), сушат до постоянного веса над P_2O_5 , и

перекристаллизовывают из смеси этанол-эфир (1:1). В результате реакции получают 22,5 г (48%) соединения **1** в виде белых кристаллов.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 8.59 (с, 3H, NH_3^+), 4.18 (к, $J=7.1$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 3.74 (с, 2H, CH_2), 1.22 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.3. Синтез этилового эфира N-формилглицина (**2**).

К 90 мл этилформиата добавляют 25 г (179,0 ммоль) этилового эфира глицина гидрохлорида **1** и 0,02 г (0,10 ммоль) *p*-TsOH, нагревают до кипения, затем добавляют 25 мл (179,0 ммоль) $\text{Et}_3\text{N}_{\text{абс}}$ и кипятят в течение 20 часов. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают осадок, фильтрат упаривают. Затем фильтрат охлаждают до -15°C , снова отфильтровывают осадок, фильтрат перегоняют под вакуумом. В результате реакции получают 18,18 г (77%) соединения **2** в виде прозрачного бесцветного масла ($110^\circ\text{C}/0,1$ мм рт. ст.).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.20 (с, 1H, CHO), 6.65 (ус, 1H, NH), 4.18 (к, $J=7.1$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 4.02 (д, $J=5.5$ Гц, 2H, CH_2), 1.24 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.4. Синтез этил-2-изоцианоацетата (**3**).

К раствору 14,57 г (111,1 ммоль) этилового эфира N-формилглицина **2** и 38,5 мл (275,5 ммоль) $\text{Et}_3\text{N}_{\text{абс}}$ в 115 мл CH_2Cl_2 прикапывают при 0°C 10,2 мл (111,1 ммоль) POCl_3 и перемешивают реакционную смесь в течение 1 часа при 0°C . Затем охлаждение убирают, и при $20\text{--}25^\circ\text{C}$ и энергичном перемешивании медленно прибавляют раствор 30 г K_2CO_3 в 90 мл H_2O , после чего перемешивают реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Далее отделяют органическую фазу, а водную разбавляют до 225 мл и экстрагируют CH_2Cl_2 (2 x 55 мл). После промывания всех трех органических фаз рассолом высушивают их над Na_2SO_4 , упаривают, а остаток перегоняют под вакуумом. В результате реакции получают 9,86 г (78%) соединения **3** в виде прозрачного желтоватого масла ($80\text{--}82^\circ\text{C}/12$ мм рт. ст.).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.64 (с, 2H, CH_2), 4.18 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 1.22 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.5. Синтез этил-2-изоселеноцианоацетата (**4**).

К 240 мл тетрагидрофурана в атмосфере аргона добавляют 8,50 г (75,1 ммоль) этил-2-изоцианоацетата, 13,2 мл (94,8 ммоль) $\text{Et}_3\text{N}_{\text{абс}}$ и 6,37 г (80,6 ммоль) селена. Реакционную смесь кипятят 6 часов, затем пропускают через Celite, упаривают и добавляют 120 мл EtOAc. Далее раствор промывают водой (2 x 70 мл), сушат над Na_2SO_4 . Конечный продукт выделяют колоночной хроматографией в системе EtOAc:ПЭ=1:9. В результате реакции получают 7,64 г (53%) соединения **4** в виде красной прозрачной жидкости.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4.35 (с, 2H, CH_2), 4.27 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.30 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

Спектр ЯМР ^{77}Se (95 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -340.05 (с, 1Se, NCSel).

4.6. Общая методика синтеза селеномочевин и 2-селеноксогидантоинов.

Этил-2-изоселеноцианатоацетат **4** (1 экв.) растворяют в диэтиловом эфире, затем по частям добавляют к раствору амин (1 экв.), после чего прибавляют 1 мольн.% DMAP. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 часов. В случае выпадения осадка, его отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром, при необходимости очищают колоночной хроматографией. Если образуется гомогенный раствор, его упаривают и выделяют продукт колоночной хроматографией.

4.6.1. Синтез этил-2-(3-(4-этоксифенил)селеноуреидо)ацетата (5).

В результате реакции из 0,25 г (1,3 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,18 г (1,3 ммоль) 4-этоксанилина получили 0,36 г продукта в виде белого порошка. Выход составил 85%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.21 (с, 1H, NH), 7.19 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.95 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.68 (с, 1H, NH), 4.50 (д, $J=4.7$ Гц, 2H, CH_2), 4.21 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.04 (к, $J=7.0$ Гц, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 1.43 (т, $J=7.0$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 1.28 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

4.6.2. Синтез этил-2-(3-(4-метоксифенил)селеноуреидо)ацетата (6).

В результате реакции из 0,25 г (1,3 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,16 г (1,3 ммоль) 4-метоксанилина получили 0,35 г продукта в виде белого порошка. Выход составил 86%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.26 (с, 1H, NH), 7.21 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.97 (д, $J=8.7$ Гц, 2H, Ar), 6.69 (с, 1H, NH), 4.50 (д, $J=4.7$ Гц, 2H, CH_2), 4.21 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 1.28 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

4.6.3. Синтез этил-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)селеноуреидо)ацетата (7).

В результате реакции из 0,25 г (1,3 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,19 г (1,3 ммоль) 3-хлор-4-фторанилина получили 0,23 г продукта в виде светло-бежевого порошка. Выход составил 52%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.41 (с, 1H, NH), 7.39 (дд, $J_1=2.2$ Гц, $J_2=6.3$ Гц, 1H, Ar), 7.26-7.19 (м, 2H, Ar), 6.83 (с, 1H, NH), 4.50 (д, $J=4.6$ Гц, 2H, CH_2), 4.24 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.30 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

4.6.4. Синтез этил-2-(3-(4-хлорфенил)селеноуреидо)ацетата (8).

В результате реакции из 0,30 г (1,6 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,20 г (1,6 ммоль) 4-хлоранилина получили 0,32 г продукта в виде белого ватообразного осадка. Выход составил 65%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.44 (с, 1H, NH), 7.44 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.26 (д, $J=9.6$ Гц, 2H, Ar), 6.95 (с, 1H, NH), 4.50 (д, $J=3.6$ Гц, 2H, CH_2), 4.22 (к, $J=7.0$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 1.30 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.6.5. Синтез этил-2-(3-(3-нитрофенил)селеноуреидо)ацетата (9).

В результате реакции из 0,30 г (1,6 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,22 г (1,6 ммоль) 3-нитроанилина получили 0,27 г продукта в виде бежевого порошка. Выход составил 52%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.91 (с, 1H, NH), 8.24 (т, $J=2.1$ Гц, 1H, Ar), 8.15 (дд, $J_1=1.2$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.80 (дд, $J_1=1.2$ Гц, $J_2=8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.63 (т, $J=8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.34 (с, 1H, NH), 4.52 (д, $J=3.1$ Гц, 2H, CH_2), 4.23 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 1.31 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.6.6. Синтез этил-2-(3-(4-гидроксифенил)селеноуреидо)ацетата (10).

В результате реакции из 0,30 г (1,6 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,17 г (1,6 ммоль) 4-гидроксианилина получили 0,28 г продукта в виде белого порошка. Выход составил 66%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.01 (с, 1H, OH), 9.56 (с, 1H, NH), 7.88 (с, 1H, NH), 7.04 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 6.77 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 4.32 (д, $J=5.4$ Гц, CH_2), 4.10 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 1.20 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.6.7. Синтез этил-2-(3-(4-бромфенил)селеноуреидо)ацетата (11).

В результате реакции из 0,30 г (1,6 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,27 г (1,6 ммоль) 4-броманилина получили 0,24 г продукта в виде светло-сиреневого ватообразного осадка. Выход составил 42%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.32 (с, 1H, NH), 8.42 (с, 1H, NH), 7.56 (д, $J=8.6$, 2H, Ar), 7.33 (д, $J=8.7$ Гц, 2H, Ar), 4.36 (д, $J=4.0$ Гц, 2H, CH_2), 4.13 (к, $J=7.1$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 1.21 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.6.8. Синтез этил-2-(3-(4-иодфенил)селеноуреидо)ацетата (12).

В результате реакции из 0,30 г (1,6 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,34 г (1,6 ммоль) 4-иоданилина получили 0,25 г продукта в виде серого ватообразного осадка. Выход составил 39%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.31 (с, 1H, NH), 8.41 (т, J=5.2 Гц, 1H, NH), 7.72 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.19 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 4.36 (д, J=5.3 Гц, 2H, CH₂), 4.12 (к, J=7.1 Гц, 2H, C(O)OCH₂CH₃), 1.21 (т, J=7.2 Гц, 3H, C(O)OCH₂CH₃).

4.6.9. Синтез этил-2-(3-циклопропилселеноуреидо)ацетата (13).

В результате реакции из 0,30 г (1,6 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,09 г (1,6 ммоль) циклопропиламина получили 0,21 г продукта в виде серого порошка. Выход составил 55%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 7.54 (ус, 1H, NH), 7.35 (ус, 1H, NH), 4.51 (с, 2H, CH₂), 4.27 (к, J=7.2 Гц, 2H, C(O)OCH₂CH₃), 2.57 (с, 1H, циклопропил), 1.33 (т, J=7.2 Гц, 3H, C(O)OCH₂CH₃), 0.97-0.90 (м, 2H, циклопропил), 0.85-0.77 (м, 2H, циклопропил).

4.6.10. Синтез этил-2-(3-(4-нитрофенил)селеноуреидо)ацетата (14).

В результате реакции из 0,30 г (1,6 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,22 г (1,6 ммоль) 4-нитроанилина получили 0,12 г продукта в виде малинового порошка. Выход составил 23%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.79 (ус, 1H, NH), 9.01 (ус, 1H, NH), 8.22 (д, J=9.1 Гц, 2H, Ar), 7.77 (д, J=9.1 Гц, 2H, Ar), 4.42 (с, 2H, CH₂), 4.15 (к, J=7.1 Гц, 2H, C(O)OCH₂CH₃), 1.23 (т, J=7.1 Гц, 3H, C(O)OCH₂CH₃).

4.6.11. Синтез этил-2-(3-(4-метилфенил)селеноуреидо)ацетата (15).

В результате реакции из 0,30 г (1,6 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,17 г (1,6 ммоль) 4-метиланилина получили 0,17 г продукта в виде светло-сиреневого порошка. Выход составил 36%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 8.26 (ус, 1H, NH), 7.26 (д, J=7.2 Гц, 2H, Ar), 7.16 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 6.85 (ус, 1H, NH), 4.50 (д, J=3.6 Гц, 2H, CH₂), 4.21 (к, J=7.1 Гц, 2H, C(O)OCH₂CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 1.29 (т, J=7.1 Гц, 3H, C(O)OCH₂CH₃).

4.6.12. Синтез этил-2-(3-(3-хлорфенил)селеноуреидо)ацетата (16).

В результате реакции из 0,30 г (1,6 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,20 г (1,6 ммоль) 3-хлоранилина получили 0,12 г продукта в виде светло-красного ватообразного осадка. Выход составил 24%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 8.55 (ус, 1H, NH), 7.40 (т, J=8.6 Гц, 1H, Ar), 7.33 (с, 1H, Ar), 7.33-7.30 (м, 1H, Ar), 7.23 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.06 (ус, 1H, NH), 4.51 (с, 2H, CH₂), 4.23 (к, J=7.1 Гц, 2H, C(O)OCH₂CH₃), 1.30 (т, J=7.2 Гц, 3H, C(O)OCH₂CH₃).

4.6.13. Синтез 2-селеноксо-3-бензилгидантоина (17).

В результате реакции из 0,30 г (1,6 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,17 г (1,6 ммоль) бензиламина получили 0,14 г продукта в виде серого порошка. Выход составил 35%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.70 (ус, 1H, NH), 7.55 (д, $J=7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.37-7.29 (м, 3H, Ar), 5.12 (с, 2H, CH_2), 3.92 (с, 2H, CH_2).

4.6.14. Синтез 2-селеноксо-3-(N-морфолино)пропилгидантоина (18).

В результате реакции из 0,30 г (1,6 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,23 г (1,6 ммоль) 3-(N-морфолино)пропиламина получили 0,14 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 40%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 9.85 (м, 1H, NH), 4.01 (с, 2H, CH_2), 3.81-3.68 (м, 2H, Alk), 2.37-2.23 (м, 9H, Alk), 1.80-1.63 (м, 3H, Alk). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$, M+H): 292.0559, масса найденная (M+H): 292.0562.

4.6.15. Синтез 2-селеноксо-3-(4-метоксибензил)гидантоина (19).

В результате реакции из 0,30 г (1,6 ммоль) этилизоселеноцианатоацетата и 0,21 г (1,6 ммоль) 4-метоксибензиламина получили 0,25 г продукта в виде салатового порошка. Выход составил 56%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.78 (ус, 1H, NH), 7.52 (д, $J=8.7$ Гц, 2H, Ar), 6.85 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 5.05 (с, 2H, CH_2), 3.89 (с, 2H, CH_2), 3.79 (с, 3H, OCH_3).

4.7. Общая методика синтеза 5-арилиден-2-селеноксогидантоинов.

К селеномочевине (или 2-селеноксогидантоину) (1 экв.) добавляют 2% раствор КОН в этаноле (1 экв. КОН), затем к раствору добавляют альдегид (1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 часов. Затем к реакционной смеси добавляют разбавленный раствор соляной кислоты ($\text{H}_2\text{O}:\text{HCl}_{\text{конц}}=9:1$). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и диэтиловым эфиром. В случае, если осадок не выпал, из реакционной смеси удаляют растворитель, а затем очищают продукт колоночной хроматографией.

4.7.1. Синтез (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-селеноксо-имидазолидин-4-она (20).

В результате реакции из 0,20 г (0,6 ммоль) этил-2-(3-(4-этоксифенил)селеноуреидо)ацетата и 0,09 г (0,6 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0,20 г продукта в виде желтого порошка. Выход составил 82%, $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 13.12 (с, 1H, NH), 7.89 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.52 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.27 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.03 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.79 (с, 1H, винил), 4.08 (к, $J=6.9$ Гц, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 1.36 (т, $J=6.9$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$).

4.7.2. Синтез **(Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (21).**

В результате реакции из 0,20 г (0,6 ммоль) этил-2-(3-(4-метоксифенил)селеноуреидо)ацетата и 0,09 г (0,6 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0,20 г продукта в виде желтого порошка. Выход составил 80%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 13.13 (с, 1H, NH), 7.89 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.52 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.30 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.05 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.80 (с, 1H, винил), 3.82 (с, OCH_3).

4.7.3. Синтез **(Z)-3-(4-иодфенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (22).**

В результате реакции из 0,12 г (0,3 ммоль) этил-2-(3-(4-иодфенил)селеноуреидо)ацетата и 0,04 г (0,3 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0,09 г продукта в виде темно-серого порошка. Выход составил 66%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.92 (д, $J=7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.88 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.52 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.22 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 6.81 (с, 1H, винил).

4.7.4. Синтез **(Z)-3-(3-нитрофенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (23).**

В результате реакции из 0,20 г (0,6 ммоль) этил-2-(3-(3-нитрофенил)селеноуреидо)ацетата и 0,09 г (0,6 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0,14 г продукта в виде коричневого порошка. Выход составил 55%, $T_{пл} = 248-251^{\circ}\text{C}$ (разл.).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 13.31 (с, 1H, NH), 8.43 (с, H, Ar), 8.35 (д, $J=8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.94 (д, $J=8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.91 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.84 (т, $J=8.2$ Гц, H, Ar), 7.54 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, Ar), 6.85 (с, 1H, винил).

4.7.5. Синтез **(Z)-3-(3-(N-морфолино)пропил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (24).**

В результате реакции из 0,17 г (0,6 ммоль) 2-селеноксо-3-(N-морфолино)пропилгидантоина и 0,08 г (0,6 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0,10 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 43%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.92 (с, 1H, NH), 7.68 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, Ar), 7.46 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 6.53 (с, 1H, винил), 4.01-3.90 (м, 3H, Alk), 3.57-3.48 (м, 2H, Alk), 3.23-3.05 (м, 5H, Alk), 2.17-2.09 (м, 4H, Alk).

4.7.6. Синтез (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(4-метоксибензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (25).

В результате реакции из 0,12 г (0,4 ммоль) этил-2-(3-(4-метоксифенил)селеноуреидо)ацетата и 0,05 г (0,4 ммоль) 4-метоксибензальдегида получили 0,10 г продукта в виде зеленого порошка. Выход составил 65%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.88 (с, 1H, NH), 7.29-7.16 (м, 4H, Ar), 7.05-6.98 (м, 4H, Ar), 6.75 (с, 1H, винил), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.80 (с, 3H, OCH₃).

4.7.7. Синтез (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(4-этилбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (26).

В результате реакции из 0,12 г (0,4 ммоль) этил-2-(3-(4-метоксифенил)селеноуреидо)ацетата и 0,05 г (0,4 ммоль) 4-этилбензальдегида получили 0,12 г продукта в виде бурого порошка. Выход составил 68%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 13.21-12.81 (м, 1H, NH), 7.81 (д, J=8.1 Гц, 2H, Ar), 7.31 (д, J=7.8 Гц, 2H, Ar), 7.29 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 7.05 (д, J=9.0 Гц, 2H, Ar), 6.78 (с, 1H, винил), 3.81 (с, 1H, OCH₃), 2.64 (к, J=7.6 Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.21 (т, J=7.6 Гц, 3H, CH₂CH₃).

4.8. Общая методика синтеза 5-индолинилиден-2-селеноксогидантоинов.

К селеномочевине (или 2-селеноксогидантоину) (1 экв.) добавляют 2% раствор КОН в этаноле (1 экв. КОН), затем к раствору добавляют изатин (1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляют разбавленный раствор соляной кислоты ($\text{H}_2\text{O}:\text{HCl}_{\text{конц}}=9:1$). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и диэтиловым эфиром. В случае, если осадок не выпал, продукт выделяют колоночной хроматографией.

4.8.1. Синтез (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (27).

В результате реакции из 0,16 г (0,5 ммоль) этил-2-(3-(4-этоксифенил)селеноуреидо)ацетата и 0,11 г (0,5 ммоль) 5-бромизатина получили 0,18 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 79%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.96 (с, 1H, NH), 11.30 (с, 1H, NH), 8.71 (д, J=1.9 Гц, 1H, изатин), 7.53 (дд, J₁=2.0 Гц, J₂=8.4 Гц, 1H, изатин), 7.34 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 7.07 (д, J=9.9 Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, J=8.3 Гц, 1H, изатин), 4.10 (к, J=7.0 Гц, 2H, ArOCH₂CH₃), 1.37 (т, J=7.0 Гц, 3H, ArOCH₂CH₃).

4.8.2. Синтез (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (28).

В результате реакции из 0,14 г (0,5 ммоль) этил-2-(3-(4-этоксифенил)селенууреидо)ацетата и 0,10 г (0,5 ммоль) 5-бромизатина получили 0,18 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 80%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.98 (ус, 1H, NH), 8.83 (с, 1H, изатин), 7.43 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, изатин), 7.29 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.05 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.81 (д, $J=8.5$ Гц, 1H, изатин), 3.82 (с, 3H, OCH $_3$).

4.8.3. Синтез (Z)-3-(4-бромфенил)-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (29).

В результате реакции из 0,15 г (0,4 ммоль) этил-2-(3-(4-бромфенил)селенууреидо)ацетата и 0,09 г (0,4 ммоль) 5-бромизатина получили 0,16 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 73%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.33-11.26 (м, 1H, NH), 8.71 (с, 1H, NH), 7.78 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.54 (д, $J=8.0$ Гц, 1H, изатин), 7.49 (с, 1H, изатин), 7.43 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, $J=8.1$ Гц, 1H, изатин).

4.8.4. Синтез (Z)-3-циклопропил-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (30).

В результате реакции из 0,05 г (0,2 ммоль) этил-2-(3-циклопропилселенууреидо)ацетата и 0,04 г (0,2 ммоль) 5-бромизатина получили 0,07 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 90%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.67 (с, 1H, NH), 11.24 (с, 1H, NH), 8.71 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, изатин), 7.52 (дд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, изатин), 6.87 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 2.87 (м, 1H, циклопропил), 1.08-1.01 (м, 4H, циклопропил).

4.8.5. Синтез (Z)-3-(4-хлорфенил)-5-(5'-нитро)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (31).

В результате реакции из 0,11 г (0,3 ммоль) этил-2-(3-(4-хлорфенил)селенууреидо)ацетата и 0,06 г (0,3 ммоль) 5-нитроизатина получили 0,08 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 51%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.19 (ус, 1H, NH), 11.81 (с, 1H, NH), 9.46 (д, $J=2.2$ Гц, 1H, изатин), 8.29 (дд, $J_1=2.3$ Гц, $J_2=8.7$ Гц, 1H, изатин), 7.66 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.52 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.12 (д, $J=8.7$ Гц, 1H, изатин).

4.8.6. Синтез (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-индолинилиден-2-селеноксо-имидазолидин-2',4-диона (32).

В результате реакции из 0,13 г (0,4 ммоль) этил-2-(3-(4-этоксифенил)селенoureидо)ацетата и 0,06 г (0,4 ммоль) изатина получили 0,13 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 81%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.07-11.66 (м, 1H, NH), 11.21 (ус, 1H, NH), 8.53 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, изатин), 7.39-7.33 (м, 1H, изатин), 7.35 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.06 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.02 (т, $J=8.2$ Гц, 1H, изатин), 6.94 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, изатин), 4.09 (к, $J=6.9$ Гц, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 1.36 (т, $J=6.9$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$).

4.8.7. Синтез (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-(5'-хлор)индолинилиден-2-селеноксо-имидазолидин-2',4-диона (33).

В результате реакции из 0,13 г (0,4 ммоль) этил-2-(3-(4-этоксифенил)селенoureидо)ацетата и 0,07 г (0,4 ммоль) 5-хлоризатина получили 0,14 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 84%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.95 (ус, 1H, NH), 11.28 (с, 1H, NH), 8.57 (д, $J=1.9$ Гц, 1H, изатин), 7.40 (дд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, изатин), 7.34 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.07 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.94 (д, $J=8.4$ Гц, 1H, изатин), 4.10 (к, $J=6.9$ Гц, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 1.37 (т, $J=6.9$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$).

4.8.8. Синтез (Z)-3-(4-метоксибензил)-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (34).

В результате реакции из 0,10 г (0,4 ммоль) 2-селеноксо-3-(4-метоксибензил)гидантоина и 0,08 г (0,4 ммоль) 5-бромизатина получили 0,13 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 73%, $T_{пл}=280-285^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.87 (с, 1H, NH), 11.25 (с, 1H, NH), 8.71 (с, 1H, изатин), 7.51 (дд, $J_1=1.4$ Гц, $J_2=8.4$ Гц, 1H, изатин), 7.37 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, $J=8.7$ Гц, 2H, Ar), 6.87 (д, $J=8.5$ Гц, 1H, изатин), 5.08 (с, 2H, CH_2), 3.72 (с, 3H, OCH_3).

4.8.9. Синтез (Z)-3-(4-метоксибензил)-5-индолинилиден-2-селеноксо-имидазолидин-2',4-диона (35).

В результате реакции из 0,10 г (0,4 ммоль) 2-селеноксо-3-(4-метоксибензил)гидантоина и 0,05 г (0,4 ммоль) изатина получили 0,11 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 73%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.85 (ус, 1H, NH), 11.14 (с, 1H, NH), 8.56 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, изатин), 7.39-7.34 (м, 1H, изатин), 7.36 (д, $J=8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.03 (т, $J=7.6$ Гц,

1H, изатин), 6.91 (д, J=7.1 Гц, 1H, изатин), 6.90 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 5.08 (с, 2H, CH₂), 3.72 (с, 3H, OCH₃).

4.8.10. Синтез (Z)-3-(4-гидроксифенил)-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (36).

В результате реакции из 0,15 г (0,5 ммоль) этил-2-(3-(4-гидроксифенил)селенууреидо)ацетата и 0,11 г (0,5 ммоль) 5-бромизатина получили 0,19 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 82%, T_{пл}>260°C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.91 (с, 1H, NH), 11.29 (с, 1H, NH), 9.87 (м, 1H, OH), 8.70 (д, J=2.0 Гц, 1H, изатин), 7.52 (дд, J₁=2.0 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, изатин), 7.22 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 6.89 (д, J=8.4 Гц, 1H, изатин), 6.88 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar).

4.8.11. Синтез (Z)-3-(4-гидроксифенил)-5-индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (37).

В результате реакции из 0,13 г (0,4 ммоль) этил-2-(3-(4-гидроксифенил)селенууреидо)ацетата и 0,06 г (0,4 ммоль) изатина получили 0,12 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 71%, T_{пл}>260°C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.90 (с, 1H, NH), 11.18 (с, 1H, NH), 9.86 (м, OH), 8.53 (д, J=7.8 Гц, 1H, изатин), 7.36 (т, J=7.7 Гц, 1H, изатин), 7.22 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 7.01 (т, J=7.7 Гц, 1H, изатин), 6.93 (д, J=7.8 Гц, 1H, изатин), 6.88 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar).

4.8.12. Синтез (Z)-3-(4-хлорфенил)-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (38).

В результате реакции из 0,10 г (0,3 ммоль) этил-2-(3-(4-хлорфенил)селенууреидо)ацетата и 0,08 г (0,3 ммоль) 5-бромизатина получили 0,09 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 57%, T_{пл}>260°C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 12.06 (с, 1H, NH), 11.31 (с, 1H, NH), 8.70 (д, J=1.7 Гц, 1H, изатин), 7.65 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.55-7.52 (м, 1H, изатин), 7.51 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, J=8.3 Гц, 1H, изатин).

4.8.13. Синтез (Z)-3-(3-хлорфенил)-5-индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (39).

В результате реакции из 0,11 г (0,3 ммоль) этил-2-(3-(3-хлорфенил)селенууреидо)ацетата и 0,05 г (0,3 ммоль) изатина получили 0,12 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 91%, T_{пл}>260°C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 12.03 (с, 1H, NH), 11.20 (с, 1H, NH), 8.53 (д, J=7.7 Гц, 1H, изатин), 7.64-7.57 (м, 3H, Ar), 7.50-7.45 (м, 1H, Ar), 7.37 (т, J=7.7 Гц, 1H, изатин), 7.02 (т, J=7.7 Гц, 1H, изатин), 6.95 (д, J=7.8, 1H, изатин).

4.8.14. Синтез (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-(5'-нитро)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (40).

В результате реакции из 0,11 г (0,3 ммоль) этил-2-(3-(4-этоксифенил)селеноуреидо)ацетата и 0,06 г (0,3 ммоль) 5-нитроизатина получили 0,19 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 87%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.11 (м, 1H, NH), 11.80 (с, 1H, NH), 9.48 (с, 1H, изатин), 8.29 (дд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=8.8$ Гц, 1H, изатин), 7.37 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.14 (д, $J=8.8$ Гц, 1H, изатин), 7.08 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 4.11 (к, $J=6.9$ Гц, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 1.37 (т, $J=6.9$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$).

4.8.15. Синтез (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(5'-нитро)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (41).

В результате реакции из 0,07 г (0,2 ммоль) этил-2-(3-(4-метоксифенил)селеноуреидо)ацетата и 0,04 г (0,2 ммоль) 5-нитроизатина получили 0,08 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 85%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.04 (ус, 1H, NH), 11.80 (с, 1H, NH), 9.48 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, изатин), 8.29 (дд, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=8.7$ Гц, 1H, изатин), 7.39 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.15-7.12 (м, 1H, изатин), 7.11 (д, $J=9.1$ Гц, 2H, Ar), 3.84 (с, 3H, OCH_3).

4.8.16. Синтез (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-индолинилиден-2-селеноксо-имидазолидин-2',4-диона (42).

В результате реакции из 0,08 г (0,3 ммоль) этил-2-(3-(4-метоксифенил)селеноуреидо)ацетата и 0,04 г (0,3 ммоль) изатина получили 0,09 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 90%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.94 (с, 1H, NH), 11.20 (с, 1H, NH), 8.53 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, изатин), 7.37 (м, 1H, изатин), 7.36 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.09 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.02 (т, $J=7.7$ Гц, 1H, изатин), 6.94 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, изатин), 3.83 (с, 3H, OCH_3).

4.8.17. Синтез (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(5'-хлор)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (43).

В результате реакции из 0,08 г (0,3 ммоль) этил-2-(3-(4-метоксифенил)селеноуреидо)ацетата и 0,05 г (0,3 ммоль) 5-хлоризатина получили 0,09 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 89%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.83 (м, 1H, NH), 10.13 (с, 1H, NH), 8.73 (с, 1H, изатин), 7.30-7.24 (м, 3H, изатин+Ar), 7.04 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.84 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 3.82 (с, 3H, OCH_3).

4.8.18. Синтез (Z)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (44).

В результате реакции из 0,08 г (0,2 ммоль) этил-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)селенуреидо)ацетата и 0,05 г (0,2 ммоль) 5-бромизатина получили 0,09 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 73%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.13 (ус, 1H, NH), 11.31 (с, 1H, NH), 8.71 (д, $J=1.9$ Гц, 1H, Ar), 7.79 (дд, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=6.8$ Гц, 1H, Ar), 7.66 (т, $J=9.0$ Гц, 1H, Ar), 7.57-7.52 (м, 2H, Ar), 6.91 (д, $J=8.4$ Гц, 1H, Ar).

4.8.19. Синтез (Z)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-5-индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (45).

В результате реакции из 0,08 г (0,2 ммоль) этил-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)селенуреидо)ацетата и 0,04 г (0,2 ммоль) изатина получили 0,07 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 70%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.07 (с, 1H, NH), 11.20 (с, 1H, NH), 8.53 (д, $J=7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.80 (дд, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=6.8$ Гц, 1H, Ar), 7.65 (т, $J=9.0$ Гц, 1H, Ar), 7.55 (м, 1H, Ar), 7.38 (т, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.03 (т, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.94 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, Ar).

4.8.20. Синтез (Z)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5'-нитро)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (46).

В результате реакции из 0,07 г (0,2 ммоль) этил-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)селенуреидо)ацетата и 0,04 г (0,2 ммоль) 5-нитроизатина получили 0,08 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 79%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.29 (ус, 1H, NH), 11.84 (с, 1H, NH), 9.47 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, Ar), 8.30 (дд, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.80 (дд, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=6.7$ Гц, 1H, Ar), 7.67 (т, $J=8.9$ Гц, 1H, Ar), 7.58-7.53 (м, 1H, Ar), 7.14 (д, $J=8.7$ Гц, 1H, Ar).

4.8.21. Синтез (Z)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5'-хлор)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона (47).

В результате реакции из 0,3 г (0,9 ммоль) этил-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)селенуреидо)ацетата и 0,16 г (0,9 ммоль) 5-хлоризатина получили 0,25 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 61%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.14 (с, 1H, NH), 11.31 (с, 1H, NH), 8.57 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, Ar), 7.79 (дд, $J_1=2.3$ Гц, $J_2=6.9$ Гц, 1H, Ar), 7.66 (т, $J=8.9$ Гц, 1H, Ar), 7.58-7.51 (м, 1H, Ar), 7.43 (дд, $J_1=2.1$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, Ar), 6.96 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar).

4.9. Синтез гидрохлорида этилового эфира L-серина (48)

Этанол (400 мл) охлаждали в одnogорлой колбе до 0°C, и добавляли по каплям 34,5 мл (476 ммоль) SOCl_2 . Затем добавляли 10 г (95 ммоль) L-серина, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После этого реакционную смесь упаривали, к оставшемуся маслу добавляли ледяной диэтиловый эфир, растирали стеклянной палочкой и упаривали эфир. Повторяли так несколько раз, пока все масло не превратилось в белый порошок. В результате получили 13,20 г продукта в виде белого порошка. Выход составил 80 %.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 8.57 (ус, 3H, NH_3^+), 5.63 (ус, 1H, OH), 4.19 (к, $J=7.1$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 4.05 (т, $J=3.4$ Гц, 1H, CH), 3.82 (с, 2H, CH_2), 1.22 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.10. Синтез 2-тиоксо-5-гидроксиметил-3-фенилгидантоина (49)

В колбу добавляли 1 г (5,9 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина, 25 мл хлороформа и 0,9 мл (6,5 ммоль) триэтиламина, после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли 0,8 г (5,9 ммоль) фенилизотиоцианата и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 дней. Затем реакционную смесь упаривали, и конечный продукт выделяли колоночной хроматографией в системе $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3=1:15$. В результате реакции получили 0,70 г (53%) соединения **49** в виде белого порошка.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.47 (с, 1H, NH), 7.51-7.39 (м, 3H, Ph), 7.25-7.21 (м, 2H, Ph), 5.34 (т, $J=5.3$ Гц, 1H, OH), 4.44 (т, $J=2.5$ Гц, 1H, CH), 3.83 (м, 1H, CH_2), 3.74 (м, 1H, CH_2).

4.11. Общая методика синтеза 5-метилен-2-тиоксогидантоинов

L-серин (1 экв) растворяют в смеси пиридин-вода (7+7 мл) и добавляют 1M раствор NaOH до pH 9-10. Затем раствор нагревают до 40°C. После этого добавляют изотиоцианат (1,1 экв) и полученную смесь перемешивают при 40°C в течение 25 мин с добавлением по каплям 1M раствора NaOH для поддержания необходимого pH 9-10. Затем удаляют пиридин и избыток изотиоцианата промыванием толуолом (3×10 мл). Водную фазу разбавляют водой (100 мл), подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH ~ 2 и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2-10 дней. После этого полученную суспензию отфильтровывают, и промывают водой.

4.11.1. Синтез 3-фенил-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-она (50)

В результате реакции из 0,50 г (4,8 ммоль) L-серина и 0,71 г (5,2 ммоль) фенилизотиоцианата получили 0,76 г продукта в виде бледно-желтого порошка. Выход составил 78%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.50 (с, 1H, NH), 7.53-7.42 (м, 3H, Ph), 7.38-7.32 (м, 2H, Ph), 5.35 (д, J=1.7 Гц, 1H, винил), 5.17 (д, J=1.8 Гц, 1H, винил). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 178.1, 162.4, 135.3, 133.0, 128.8, 128.8, 97.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₁₀H₈N₂OS, M+H): 205.0436, масса найденная (M+H): 205.0431.

4.11.2. Синтез 3-(4-метилфенил)-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-она (51)

В результате реакции из 0,13 г (1,2 ммоль) L-серина и 0,2 г (1,3 ммоль) 4-метилфенилизотиоцианата получили 0,12 г продукта в виде бледно-желтого порошка. Выход составил 44%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.46 (с, 1H, NH), 7.29 (д, J=8.1 Гц, 2H, Ar), 7.21 (д, J=8.2 Гц, 2H, Ar), 5.34 (д, J=1.5 Гц, 1H, винил), 5.15 (д, J=1.6 Гц, 1H, винил), 2.36 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 178.3, 162.5, 138.4, 135.3, 130.4, 129.3, 128.5, 97.6, 20.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₁₁H₁₀N₂OS, M+H): 219.0587, масса найденная (M+H): 219.0582.

4.11.3. Синтез 3-(3-метилфенил)-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-она (52)

В результате реакции из 0,13 г (1,2 ммоль) L-серина и 0,2 г (1,3 ммоль) 3-метилфенилизотиоцианата получили 0,13 г продукта в виде бледно-желтого порошка. Выход составил 48%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.48 (ус, 1H, NH), 7.38 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.27 (д, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 7.17-7.11 (м, 2H, Ar), 5.34 (д, J=1.4 Гц, 1H, винил), 5.16 (д, J=1.5 Гц, 1H, винил), 2.34 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 178.2, 162.4, 138.3, 135.3, 132.9, 129.5, 129.1, 128.6, 125.8, 97.7, 20.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₁₁H₁₀N₂OS, M+H): 219.0587, масса найденная (M+H): 219.0584.

4.11.4. Синтез 3-(4-хлорфенил)-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-она (53)

В результате реакции из 0,11 г (1,1 ммоль) L-серина и 0,2 г (1,2 ммоль) 4-хлорфенилизотиоцианата получили 0,16 г продукта в виде бледно-желтого порошка. Выход составил 60%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.54 (с, 1H, NH), 7.58 (д, J=8.5 Гц, 2H, Ar), 7.41 (д, J=8.5 Гц, 2H, Ar), 5.38-5.33 (м, 1H, винил), 5.19-5.14 (м, 1H, винил). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 177.8, 162.2, 135.3, 133.5, 131.9, 130.7, 128.9, 97.9. Масс-спектр

высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₁₀H₇ClN₂OS, M+H): 239.0040, масса найденная (M+H): 239.0037.

4.11.5. Синтез 3-(4-метоксифенил)-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-она (54)

В результате реакции из 0,12 г (1,1 ммоль) L-серина и 0,2 г (1,2 ммоль) 4-метоксифенилизотиоцианата получили 0,09 г продукта в виде бледно-желтого порошка. Выход составил 34%.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 12.45 (с, 1H, NH), 7.25 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 7.03 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 5.33 (д, J=1.3 Гц, 1H, винил), 5.14 (д, J=1.5 Гц, 1H, винил), 3.80 (с, 3H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 178.5, 162.6, 159.3, 135.3, 129.9, 125.5, 114.0, 97.6, 55.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₁₁H₁₀N₂O₂S, M+H): 235.0536, масса найденная (M+H): 235.0536.

4.12. Общая методика синтеза 5-метилен-2-селеноксогидантоинов

L-серин (1 экв) растворяют в системе 1,4-диоксан-вода (6+6 мл), добавляют триэтиламин (1 экв) и изоселеноцианат (1 экв), затем реакцию смесь оставляют перемешиваться в течение 3 часов при комнатной температуре. После этого добавляют большое количество воды (150 мл), подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH ~ 2 и оставляют реакцию смесь перемешиваться при 45°C в течение 4 часов. Выпавший осадок фильтруют и промывают водой.

4.12.1. Синтез 3-(4-метилфенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она (55)

В результате реакции из 0,27 г (2,6 ммоль) L-серина и 0,50 г (2,6 ммоль) 4-метилфенилизоселеноцианата получили 0,56 г продукта в виде бежевого порошка. Выход, оцененный по данным спектра ЯМР ¹H составил 35-45%.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 13.01 (с, 1H, NH), 7.29 (д, J=8.2 Гц, 2H, Ar), 7.22 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 5.46 (д, J=1.8 Гц, 1H, винил), 5.40 (д, J=1.9 Гц, 1H, винил), 2.36 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 179.0, 162.0, 138.5, 135.9, 131.2, 129.3, 128.7, 99.0, 20.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₁₁H₁₀N₂OSe, M+H): 267.0031, масса найденная (M+H): 267.0029.

4.12.2. Синтез 3-(4-этоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она (56)

В результате реакции из 0,24 г (2,2 ммоль) L-серина и 0,50 г (2,2 ммоль) 4-этоксифенилизоселеноцианата получили 0,56 г продукта в виде бежевого порошка. Выход, оцененный по данным спектра ЯМР ¹H составил 50-60%.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 12.98 (с, 1H, NH), 7.24 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 7.01 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 5.45 (д, J=1.8 Гц, 1H, винил), 5.39 (д, J=1.8 Гц, 1H, винил), 4.07 (к, J=7.0 Гц, 2H, OCH₂CH₃), 1.35 (т, J=7.0 Гц, 3H, OCH₂CH₃).

4.12.3. Синтез 3-(4-метоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она (57)

В результате реакции из 0,25 г (2,4 ммоль) L-серина и 0,50 г (2,4 ммоль) 4-метоксифенилизоселеноцианата получили 0,48 г продукта в виде бежевого порошка. Выход, оцененный по данным спектра ЯМР ^1H составил 30-40%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.99 (с, 1H, NH), 7.26 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 7.03 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 5.45 (д, J=1.9 Гц, 1H, винил), 5.40 (д, J=1.9 Гц, 1H, винил), 3.80 (с, 3H, OCH₃).

4.12.4. Синтез 3-фенил-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она (58)

В результате реакции из 0,29 г (2,7 ммоль) L-серина и 0,50 г (2,7 ммоль) фенилизоселеноцианата получили 0,56 г продукта в виде бежевого порошка. Выход, оцененный по данным спектра ЯМР ^1H составил 10-20%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 13.06 (с, 1H, NH), 7.53-7.41 (м, 3H, Ph), 7.38-7.29 (м, 2H, Ph), 5.48 (д, J=1.8 Гц, 1H, винил), 5.42 (д, J=2.0 Гц, 1H, винил).

4.13. Синтез L-N-бензилсерина (59)

К раствору 10 г (95 ммоль) L-серина в 48 мл (95 ммоль) 2M NaOH добавляли 10,08 г (95 ммоль) бензальдегида и оставляли реакционную смесь интенсивно перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут, затем охлаждали в ледяной бане и порционно в течение 15 минут добавляли 1,08 г (28,5 ммоль) боргидрида натрия, при температуре не выше 10°C. Затем убирали охлаждение и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого добавляли еще 10,08 г (95 ммоль) бензальдегида и оставляли реакционную смесь интенсивно перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут, затем охлаждали в ледяной бане и порционно в течение 15 минут добавляли еще 1,08 г (28,5 ммоль) боргидрида натрия, при температуре не выше 10°C. Затем оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего промывали диэтиловым эфиром (3×50 мл). После этого раствор охлаждали до 0°C и подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 5). Выпавший после этого осадок отфильтровывали и промывали водой и ацетоном с получением продукта **59** в виде белого порошка. Выход составил 57%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, D₂O-NaOH, δ , м.д.): 7.36-7.24 (м, 5H, Ph), 3.73 (д, J=12.6 Гц, 1H, PhCH₂), 3.64 (д, J=5.2 Гц, 2H, CH₂), 3.56 (д, J=12.6 Гц, 1H, PhCH₂), 3.11 (т, J=5.2 Гц, 1H, CH).

4.14. Общая методика синтеза 1-бензил-5-метилендигидантоинов и 1-бензил-5-метиленселенодигидантоинов

К L-N-бензилсерину (1 экв) добавляют хлороформ, триэтиламин (1 экв) и изотиоцианат либо изоселеноцианат (1 экв). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при кипячении в

течение 3 часов, после чего упаривают, а конечный продукт выделяют с помощью колоночной хроматографии с использованием хлороформа в качестве элюента.

4.14.1. Синтез 1-бензил-3-фенил-5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-она (60)

В результате реакции из 0,72 г (3,7 ммоль) L-N-бензилсерина и 0,50 г (3,7 ммоль) фенилизотиоцианата получили 1,0 г продукта в виде белого порошка. Выход составил 95%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 7.57-7.27 (м, 10H, Ph, Bn), 5.50 (д, J=2.7 Гц, 1H, винил), 5.35 (с, 2H, PhCH₂), 5.31 (д, J=2.7 Гц, 1H, винил).

4.14.2. Синтез 1-бензил-3-(4-метилфенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она (61)

В результате реакции из 0,50 г (2,6 ммоль) L-N-бензилсерина и 0,50 г (2,6 ммоль) 4-метилфенилизоселеноцианата получили 0,60 г продукта в виде оранжевого порошка. Выход составил 67%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 7.45-7.28 (м, 9H, Ar, Bn), 5.63 (д, J=2.6 Гц, 1H, винил), 5.53 (д, J=2.6 Гц, 1H, винил), 5.47 (с, 2H, PhCH₂), 2.37 (с, 3H, CH₃).

4.14.3. Синтез 1-бензил-3-(4-этоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она (62)

В результате реакции из 0,43 г (2,2 ммоль) L-N-бензилсерина и 0,50 г (2,2 ммоль) 4-этоксифенилизоселеноцианата получили 0,51 г продукта в виде желтого порошка. Выход составил 60%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 7.45-7.28 (м, 7H, Ar, Bn), 7.03 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 5.62 (д, J=2.7 Гц, 1H, винил), 5.52 (д, J=2.7 Гц, 1H, винил), 5.47 (с, 2H, PhCH₂), 4.08 (к, J=7.0 Гц, 2H, OCH₂CH₃), 1.36 (т, J=7.0 Гц, 3H, OCH₂CH₃).

4.14.4. Синтез 1-бензил-3-(4-метоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она (63)

В результате реакции из 0,35 г (1,8 ммоль) L-N-бензилсерина и 0,38 г (1,8 ммоль) 4-метоксифенилизоселеноцианата получили 0,36 г продукта в виде желтого порошка. Выход составил 53%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 7.45-7.28 (м, 7H, Ar, Bn), 7.05 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 5.62 (д, J=2.8 Гц, 1H, винил), 5.52 (д, J=2.8 Гц, 1H, винил), 5.47 (с, 2H, PhCH₂), 3.82 (с, 3H, OCH₃).

4.14.5. Синтез 1-бензил-3-фенил-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она (64)

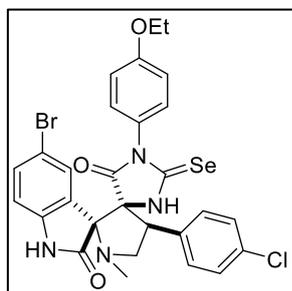
В результате реакции из 0,32 г (1,7 ммоль) L-N-бензилсерина и 0,30 г (1,7 ммоль) фенилизоселеноцианата получили 0,22 г продукта в виде бурого порошка. Выход составил 39%

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.52-7.22 (м, 10H, Ph, Bn), 5.64 (д, $J=2.8$ Гц, 1H, винил), 5.54 (д, $J=2.7$ Гц, 1H, винил), 5.48 (с, 2H, Ph $\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

4.15. Общая методика синтеза соединений типа I

К 5-арилиденселеногидантоину (1 экв.) и саркозину (2 экв.) добавляют этанол и доводят смесь до кипения, затем добавляют изатин (2 экв.). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент – MeOH:CHCl $_3$ =1:50).

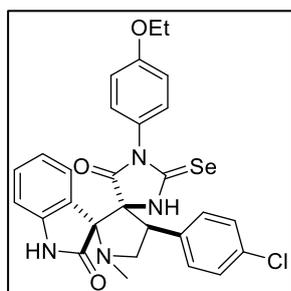
4.15.1. Синтез (2`R*,5S*,4`S*)-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-бром)-индолин]-2'',4-диона (65)



В результате реакции из 0,07 г (0,2 ммоль) (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,03 г (0,3 ммоль) саркозина и 0,07 г (0,3 ммоль) 5-бромизатина получили 0,07 г продукта в виде светло-желтого порошка. Выход составил 66%, $T_{\text{пл}}=181-182^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.18 (с, 1H, NH), 10.82 (с, 1H, NH), 7.51-7.44 (м, 4H, Ar+изатин), 7.41 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.81 (д, $J=8.8$ Гц, 1H, изатин), 6.55 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 4.32 (т, $J=9.2$ Гц, 1H, пирролидин), 4.01 (к, $J=7.0$ Гц, ArOCH $_2$ CH $_3$), 3.95 (т, $J=9.1$ Гц, 1H, пирролидин), 3.50 (т, $J=9.1$ Гц, 1H, пирролидин), 2.16 (с, 3H, NCH $_3$), 1.31 (т, $J=6.9$ Гц, 3H, ArOCH $_2$ CH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 182.1, 174.2, 171.6, 158.7, 141.9, 133.5, 132.8, 132.4, 131.4, 129.5, 129.4, 128.4, 126.2, 125.7, 123.2, 114.5, 113.6, 111.9, 77.0, 63.4, 49.5, 34.7, 14.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная (C $_{28}$ H $_{24}$ BrClN $_4$ O $_3$ Se, M+H): 658.9958 масса найденная (M+H): 658.9949.

4.15.2. Синтез (2`R*,5S*,4`S*)-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',4-диона (66)

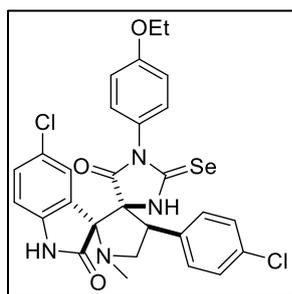


В результате реакции из 0,07 г (0,2 ммоль) (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,03 г (0,3 ммоль) саркозина и 0,05 г (0,3 ммоль) изатина получили 0,05 г продукта в виде бежевого порошка. Выход составил 55%, $T_{\text{пл}}=242-243^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.94 (с, 1H, NH), 10.69 (с, 1H, NH), 7.47 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.42 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.33 (д, $J=7.5$ Гц, 1H, изатин), 7.30 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, изатин), 7.01 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, изатин), 6.88 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.84 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, изатин), 6.51 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 4.32 (т, $J=9.1$ Гц, 1H,

пирролидин), 4.00 (к, $J=7.0$ Гц, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 3.98 (т, $J=8.9$ Гц, 1H, пирролидин), 3.47 (т, $J=8.8$ Гц, 1H, пирролидин), 2.13 (с, 3H, NCH_3), 1.30 (т, $J=6.9$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 182.2, 174.8, 171.8, 158.6, 142.7, 133.7, 132.3, 131.3, 130.0, 129.5, 128.4, 126.9, 125.7, 123.6, 121.6, 114.3, 109.9, 77.8, 76.9, 63.3, 56.2, 49.5, 34.6, 14.5. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3203, 3085, 2980, 2944, 2878, 2795, 1748, 1713, 1620, 1512, 1469, 1398, 1327, 1296, 1249, 1218, 1160, 1113, 1090, 1045, 1016, 834, 773, 759. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{Se}$, $M+H$): 581.0853, масса найденная ($M+H$): 581.0860.

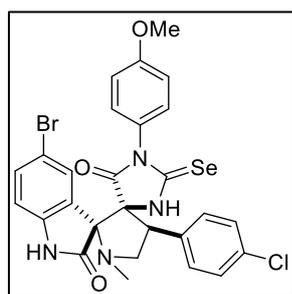
4.15.3. Синтез (2`R*,5S*,4`S*)-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-хлор)-индолин]-2'',4-дио́на (67)



В результате реакции из 0,07 г (0,1 ммоль) (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,03 г (0,3 ммоль) саркозина и 0,06 г (0,3 ммоль) изатина получили 0,06 г продукта в виде бежевого порошка. Выход составил 61%, $T_{\text{пл}}=170-172^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 11.24 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.47 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.41 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, Ar), 7.40 (м, 1H, изатин), 7.36 (дд, $J_1=2.1$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, изатин), 6.90 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.86 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 6.54 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 4.34 (т, $J=9.0$ Гц, 1H, пирролидин), 4.01 (к, $J=6.9$ Гц, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 3.94 (т, $J=9.7$ Гц, 1H, пирролидин), 3.50 (т, $J=8.6$ Гц, 1H, пирролидин), 2.16 (с, 3H, NCH_3), 1.31 (т, $J=6.9$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 182.1, 174.4, 171.5, 158.7, 141.5, 133.5, 132.4, 131.5, 129.9, 129.5, 128.4, 126.9, 125.9, 125.8, 125.7, 114.5, 111.4, 78.0, 77.1, 63.4, 56.0, 49.6, 34.8, 14.6. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3424, 3249, 2979, 2933, 2867, 1716, 1618, 1513, 1495, 1470, 1447, 1300, 1251, 1220, 1167, 1115, 1091, 1043, 831, 820, 778. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{Se}$, $M+H$): 615.0463, масса найденная ($M+H$): 615.0479.

4.15.4. Синтез (2`R*,5S*,4`S*)-3-(4-метоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-бром)-индолин]-2'',4-дио́на (68)

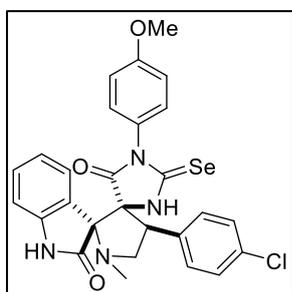


В результате реакции из 0,06 г (0,2 ммоль) (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,03 г (0,3 ммоль) саркозина и 0,07 г (0,3 ммоль) 5-бромизатина получили 0,05 г продукта в виде светло-желтого порошка. Выход составил 50%, $T_{\text{пл}}=236-238^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 11.20 (с, 1H, NH), 10.82 (с, 1H, NH), 7.52-7.45 (м, 4H, Ar+изатин), 7.41 (д, $J=8.7$ Гц, 2H, Ar), 6.92 (д, $J=8.7$ Гц, 2H,

Ar), 6.81 (д, J=8.7 Гц, 1H, изатин), 6.56 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 4.32 (т, J=8.9 Гц, 1H, пирролидин), 3.95 (т, J=9.2 Гц, 1H, пирролидин), 3.75 (с, 3H, OCH₃) 3.50 (т, J=9.2 Гц, 1H, пирролидин), 2.16 (с, 3H, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 182.1, 174.2, 171.7, 159.4, 141.9, 133.5, 132.8, 132.4, 131.5, 129.5, 129.4, 128.4, 126.2, 125.8, 114.1, 114.0, 113.6, 111.9, 78.0, 77.0, 56.1, 55.4, 49.5, 34.7. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3114, 2866, 1764, 1758, 1709, 1694, 1616, 1512, 1478, 1442, 1411, 1313, 1252, 1217, 1204, 1187, 1164, 1090, 1030, 1014, 941, 895, 831, 819, 775, 733, 694. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₇H₂₂BrClN₄O₃Se, M+H): 644.9802, масса найденная (M+H): 644.9789.

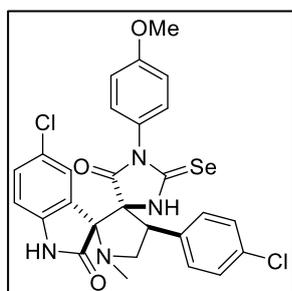
4.15.5. Синтез (2'R*,5S*,4'S*)-3-(4-метоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',4-дио́на (69)



В результате реакции из 0,06 г (0,2 ммоль) (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,03 г (0,3 ммоль) саркозина и 0,04 г (0,3 ммоль) изатина получили 0,04 г продукта в виде розоватого порошка. Выход составил 42%, T_{пл}=253-254°C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.96 (с, 1H, NH), 10.69 (с, 1H, NH), 7.47 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.42 (д, J=8.5 Гц, 2H, Ar), 7.32 (д, J=7.3 Гц, 1H, изатин), 7.30 (т, J=7.6 Гц, 1H, изатин), 7.01 (т, J=7.5 Гц, 1H, изатин), 6.90 (д, J=9.1 Гц, 2H, Ar), 6.85 (д, J=7.6 Гц, 1H, изатин), 6.52 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 4.32 (т, J=9.1 Гц, 1H, пирролидин), 3.98 (т, J=9.3 Гц, 1H, пирролидин), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.47 (т, J=8.7 Гц, 1H, пирролидин), 2.13 (с, 3H, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 182.2, 174.9, 171.9, 159.3, 142.8, 133.8, 132.3, 131.4, 130.0, 129.6, 128.4, 126.9, 125.9, 123.6, 121.6, 114.0, 109.9, 77.9, 76.9, 56.3, 55.4, 49.5, 34.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₇H₂₂BrClN₄O₃Se, M+H): 565.0697, масса найденная (M+H): 565.0709.

4.15.6. Синтез (2'R*,5S*,4'S*)-3-(4-метоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-хлор)-индолин]-2'',4-дио́на (70)

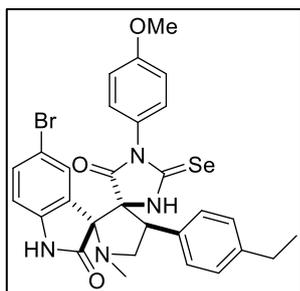


В результате реакции из 0,07 г (0,2 ммоль) (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,03 г (0,4 ммоль) саркозина и 0,07 г (0,4 ммоль) 5-хлоризатина получили 0,02 г продукта в виде светло-желтого порошка. Выход составил 14%, T_{пл}=208-210°C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.24 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.47 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 7.41 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.40 (с, 1H, изатин), 7.36 (дд, J₁=2.1 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, изатин), 6.92 (д, J=9.0 Гц, 2H, Ar), 6.86 (д, J=8.2 Гц, 1H, изатин),

6.56 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 4.34 (т, $J=8.8$ Гц, 1H, пирролидин), 3.94 (т, $J=9.2$ Гц, 1H, пирролидин), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 3.50 (т, $J=9.1$ Гц, 1H, пирролидин), 2.16 (с, 3H, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 182.0, 174.3, 171.5, 159.4, 141.4, 133.4, 132.4, 131.4, 129.9, 129.4, 128.4, 126.8, 125.9, 125.8, 114.1, 111.4, 77.9, 77.1, 56.0, 55.4, 49.6, 34.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₇H₂₂Cl₂N₄O₃Se, M+H): 601.0307, масса найденная (M+H): 601.0317.

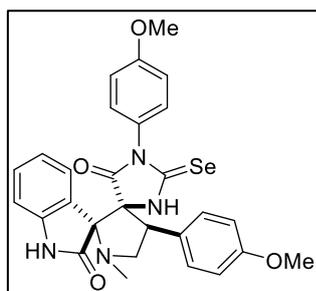
4.15.7. Синтез (2`R*,5S*,4`S*)-3-(4-метоксифенил)-4'-(4-этилфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-бром)-индолин]-2'',4-дио́на (71)



В результате реакции из 0,06 г (0,2 ммоль) (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(4-этилбензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,03 г (0,3 ммоль) саркозина и 0,07 г (0,3 ммоль) 5-бромизатна получили 0,03 г продукта в виде светло-желтого порошка. Выход составил 38%, $T_{пл}=226-228^{\circ}\text{C}$

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.02 (с, 1H, NH), 10.83 (с, 1H NH), 7.52-7.45 (м, 2H, изатин), 7.33 (д, $J=6.6$ Гц, 2H, Ar), 7.19 (д, $J=6.6$ Гц, 2H, Ar), 6.91 (д, $J=7.7$ Гц, 2H, Ar), 6.82 (д, $J=8.2$ Гц, 1H, изатин), 6.53 (д, $J=7.5$ Гц, 2H, Ar), 4.26 (т, $J=8.8$ Гц, 1H, пирролидин), 3.96 (т, $J=8.9$ Гц, 1H, пирролидин), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.55-3.50 (м, 1H, пирролидин), 2.59 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, ArCH₂CH₃), 2.16 (с, 3H, NCH₃), 1.16 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, ArCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 182.0, 174.5, 171.8, 159.4, 143.2, 142.0, 132.8, 131.6, 129.6, 129.4, 127.9, 126.5, 126.0, 114.1, 113.6, 112.0, 78.2, 77.2, 56.2, 55.5, 50.2, 34.8, 27.9, 15.6. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3183, 2963, 2835, 1751, 1725, 1617, 1605, 1511, 1468, 1399, 1300, 1250, 1215, 1185, 1163, 1021, 833, 779, 759, 738, 648, 633. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₉H₂₇BrN₄O₃Se, M+H): 639.0342, масса найденная (M+H): 639.0506.

4.15.8. Синтез (2`R*,5S*,4`S*)-3-(4-метоксифенил)-4'-(4-метоксифенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',4-дио́на (72)



В результате реакции из 0,09 г (0,2 ммоль) (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(4-метоксибензилиден)-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,04 г (0,3 ммоль) саркозина и 0,07 г (0,3 ммоль) изатина получили 0,02 г продукта в виде светло-желтого порошка. Выход составил 15%, $T_{пл}=244-246^{\circ}\text{C}$

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.78 (с, 1H, NH), 10.68 (с, 1H, NH), 7.40-7.32 (м, 3H, Ar+изатин), 7.29 (т, $J=7.0$ Гц, 1H, изатин), 7.01 (т, $J=6.4$ Гц,

1H, изатин), 6.95-6.86 (м, 4H, Ar), 6.84 (д, J=7.2 Гц, 1H, изатин), 6.51 (д, J=7.5 Гц, 2H, Ar), 4.28 (т, J=8.3 Гц, 1H, пирролидин), 3.95 (т, J=8.9 Гц, 1H, пирролидин), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 3.43 (т, J=8.7 Гц, 1H, пирролидин), 2.14 (с, 3H, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 181.9, 175.0, 171.8, 159.4, 142.6, 133.3, 132.5, 130.6, 130.0, 129.6, 127.1, 126.4, 125.6, 123.5, 121.6, 114.0, 113.9, 109.9, 78.0, 76.9, 56.5, 55.4, 55.1, 34.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₈H₂₆N₄O₄Se, M+H): 562.1119, масса найденная (M+H): 562.1191.

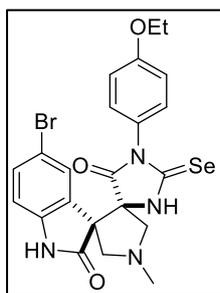
4.16. Общая методика синтеза соединений типа II

К 5-индолинилиден-2-селеноксогидантоину (1 экв.) и саркозину (8 экв.) добавляют толуол и доводят смесь до кипения. Затем добавляют параформ (8 экв.). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов, затем упаривают и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (элюент – MeOH:CHCl₃=1:35)

4.16.1. Синтез

(5*R**,4'*R*'*)-3-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-

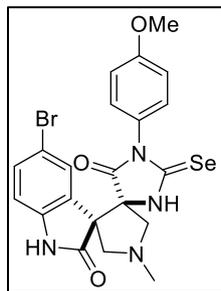
селеноксодиспиرو[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-(5''-бром)индолин]-2'',4-диона (73).



В результате реакции из 0,13 г (0,3 ммоль) (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона, 0,09 г (1,0 ммоль) саркозина и 0,03 г (1,0 ммоль) параформа получили 0,07 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 46%, T_{пл}>260°C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.42 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.46 (дд, J₁=1.4 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, изатин), 7.24 (с, 1H, изатин), 6.94 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 6.83 (д, J=8.3 Гц, 1H, изатин), 6.77 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 4.04 (к, J=6.9 Гц, 2H, ArOCH₂CH₃), 3.43 (д, J=10.3 Гц, 1H, пирролидин), 3.39 (д, J=10.5 Гц, 1H, пирролидин), 3.32 (м, 1H, пирролидин), 3.10 (д, J=10.1 Гц, 1H, пирролидин), 2.48 (с, 3H, NCH₃), 1.33 (т, J=6.9 Гц, 3H, ArOCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 206.9, 183.3, 175.7, 172.5, 158.7, 142.3, 142.2, 132.0, 129.8, 127.7, 125.9, 114.4, 113.1, 111.5, 74.4, 63.3, 60.0, 59.0, 57.5, 41.9, 14.6. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3089, 2984, 2930, 2852, 2799, 1760, 1738, 1699, 1613, 1591, 1514, 1489, 1471, 1456, 1407, 1315, 1305, 1280, 1256, 1212, 1196, 1165, 1116, 1086, 1042, 951, 929, 893, 865, 824, 788, 736. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₁BrN₄O₃Se, M+H): 549.0035, масса найденная (M+H): 549.0037.

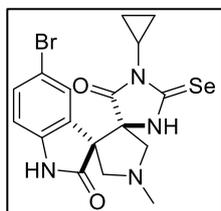
4.16.2. Синтез

(5*R,4'*R*'*)-3-(4-метоксифенил)-1'-метил-2-****селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-(5''-бром)индолин]-2'',4-диона (74).**

В результате реакции из 0,13 г (0,3 ммоль) (*Z*)-3-(4-метоксифенил)-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона, 0,10 г (1,0 ммоль) саркозина и 0,04г (1,0 ммоль) параформа получили 0,06 г продукта в виде красного порошка. Выход составил 45%, $T_{пл}=258-259^{\circ}\text{C}$ (разл.).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.41 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.47 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 7.25 (с, 1H, изатин), 6.97 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 6.83 (д, $J=8.4$ Гц, 1H, изатин), 6.79 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 3.78 (с, 3H, OCH $_3$), 3.44 (д, $J=10.1$ Гц, 1H, пирролидин), 3.39 (д, $J=10.4$ Гц, 1H, пирролидин), 3.31 (м, 1H, пирролидин), 3.10 (д, $J=10.5$ Гц, 1H, пирролидин), 2.48 (с, 3H, NCH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 206.9, 184.2, 175.7, 172.5, 159.4, 142.3, 132.0, 129.8, 127.7, 126.1, 114.0, 113.1, 111.5, 74.5, 63.7, 60.0, 59.0, 57.5, 55.4, 41.9. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3291, 3094, 2936, 2837, 2800, 1734, 1615, 1513, 1477, 1408, 1301, 1288, 1252, 1221, 1179, 1163, 1129, 1029, 952, 930, 891, 825, 788, 745, 733. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C $_{21}$ H $_{19}$ BrN $_4$ O $_3$ Se, M+H): 534.9879, масса найденная (M+H): 534.9876.

4.16.3. Синтез

(5*R,4'*R*'*)-3-циклопропил-1'-метил-2-****селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-(5''-бром)индолин]-2'',4-диона (75).**

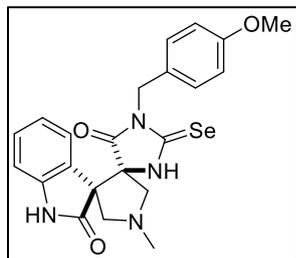
В результате реакции из 0,07 г (0,2 ммоль) (*Z*)-3-циклопропил-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона, 0,10 г (1,2 ммоль) саркозина и 0,04г (1,2 ммоль) параформа получили 0,02 г продукта в виде бежевого порошка. Выход составил 27%, $T_{пл}=241-243^{\circ}\text{C}$ (разл.).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.14 (с, 1H, NH), 10.71 (с, 1H, NH), 7.40 (м, 1H, изатин), 7.22 (с, 1H, изатин), 6.75 (м, 1H, изатин), 3.32-3.15 (м, 2H, пирролидин), 3.09 (м, 1H, пирролидин), 2.85 (м, 1H, пирролидин), 2.54 (с, 3H, NCH $_3$), 0.93-0.76 (м, 3H, Pr), 0.64 (м, 1H, Pr), 0.15 (м, 1H, Pr). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 184.2, 175.5, 173.1, 142.0, 131.8, 127.7, 127.5, 112.8, 111.3, 73.4, 60.3, 59.0, 57.8, 41.8, 24.8, 7.5, 5.7. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3177, 2953, 2918, 2854, 2821, 2799, 1752, 1730, 1691, 1617, 1472, 1403, 1353, 1332, 1316, 1255, 1220, 1202, 1160, 1144, 1132, 1087, 1035, 955, 904, 876, 814, 789, 728, 700, 605, 580, 561, 545. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C $_{17}$ H $_{17}$ BrN $_4$ O $_2$ Se, M+H): 468.9773, масса найденная (M+H): 468.9767.

4.16.4. Синтез

(5*R**,4'*R*'*)-3-(4-метоксибензил)-1'-метил-2-

селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',4-диона (76).



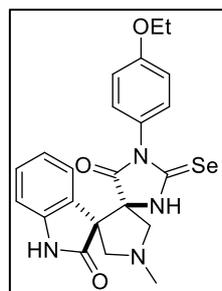
В результате реакции из 0,10 г (0,2 ммоль) (Z)-3-(4-метоксибензил)-5-индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона, 0,17 г (1,9 ммоль) саркозина и 0,06г (1,9 ммоль) параформа получили 0,07 г продукта в виде светло-розового порошка. Выход составил 62%, $T_{пл}=249-250^{\circ}\text{C}$ (разл.).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.13 (с, 1H, NH), 10.53 (с, 1H, NH), 7.16 (м, 1H, Ar), 7.05 (м, 1H, Ar), 6.91-6.81 (м, 2H, Ar), 6.79-6.64 (м, 4H, Ar), 4.79 (м, 1H, CH₂), 4.67 (м, 1H, CH₂), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.36 (м, 1H, пирролидин), 3.26 (м, 1H, пирролидин), 3.19 (м, 1H, пирролидин), 3.06 (м, 1H, пирролидин), 2.44 (с, 3H, NCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 182.9, 176.2, 172.6, 158.3, 142.5, 129.0, 128.7, 128.6, 127.6, 125.3, 121.4, 113.5, 109.4, 73.6, 61.4, 58.9, 58.6, 55.0, 44.1, 42.6, 41.8. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3153, 3015, 2996, 2948, 2907, 2861, 2833, 2800, 1731, 1690, 1614, 1586, 1515, 1477, 1454, 1430, 1403, 1347, 1322, 1308, 1250, 1210, 1185, 1176, 1157, 1148, 1116, 1098, 1037, 964, 896, 849, 836, 823, 791, 777, 755, 730, 683, 637, 612, 600, 576, 559. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₂N₄O₃Se, M+H): 471.0930, масса найденная (M+H): 471.0930.

4.16.5. Синтез

(5*R**,4'*R*'*)-3-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-

селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',4-диона (77).



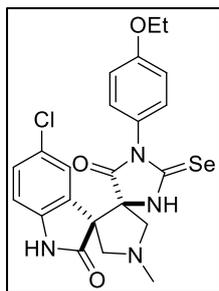
В результате реакции из 0,11 г (0,3 ммоль) (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона, 0,19 г (2,2 ммоль) саркозина и 0,07 г (2,2 ммоль) параформа получили 0,07 г продукта в виде светло-розового порошка. Выход составил 56%, $T_{пл}=258-259^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.27 (с, 1H, NH), 10.63 (с, 1H, NH), 7.27 (т, J=7.8 Гц, 1H, изатин), 7.13 (д, J=7.5 Гц, 1H, изатин), 6.95 (м, 1H, изатин), 6.93 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 6.86 (д, J=7.6 Гц, 1H, изатин), 6.73 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 4.03 (к, J=7.0 Гц, 2H, ArOCH₂CH₃), 3.50 (д, J=10.0 Гц, 1H, пирролидин), 3.34 (м, 1H, пирролидин), 3.31 (м, 1H, пирролидин), 3.08 (д, J=10.2 Гц, 1H, пирролидин), 2.48 (с, 3H, NCH₃), 1.32 (т, J=6.9 Гц, 3H, ArOCH₂CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 183.5, 176.6, 172.7, 158.6, 143.1, 129.9, 129.5, 126.0, 125.0, 124.9, 121.4, 114.3, 109.6, 74.5, 63.3, 60.3, 58.8, 57.6, 42.0, 14.6. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3284, 3090, 2925, 2853, 2794, 2033, 1748, 1736, 1726, 1699, 1615, 1513, 1483, 1470, 1402, 1326, 1303, 1246, 1216, 1197, 1160, 1146, 1114, 1105, 1086, 1039, 939, 919, 870, 825, 789, 756, 735, 694, 674, 637, 615, 579, 554, 529. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₂N₄O₃Se, M+H): 471.0930, масса найденная (M+H): 471.0923.

4.16.6. Синтез

(5*R**,4'*R*'*)-3-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-

селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-(5''-хлор)индолин]-2'',4-диона (78).



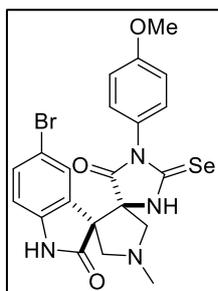
В результате реакции из 0,13 г (0,3 ммоль) (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-(5'-хлор)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона, 0,21 г (2,3 ммоль) саркозина и 0,07 г (2,3 ммоль) параформа получили 0,10 г продукта в виде бежевого порошка. Выход составил 66%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.39 (с, 1H, NH), 10.78 (с, 1H, NH), 7.33 (дд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, изатин), 7.13 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, изатин), 6.94 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.87 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 6.76 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 4.04 (к, $J=6.9$ Гц, 2H, ArOCH $_2$ CH $_3$), 3.42 (д, $J=11.7$ Гц, 1H, пирролидин), 3.39 (д, $J=10.7$ Гц, 1H, пирролидин), 3.29 (м, 1H, пирролидин), 3.10 (д, $J=10.1$ Гц, 1H, пирролидин), 2.48 (с, 3H, NCH $_3$), 1.33 (т, $J=6.9$ Гц, 3H, ArOCH $_2$ CH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 183.3, 175.8, 172.5, 158.7, 141.8, 129.8, 129.2, 127.4, 126.0, 125.4, 125.0, 114.4, 111.0, 74.5, 63.4, 60.1, 59.1, 57.6, 41.8, 14.6. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3093, 2982, 2944, 2859, 2799, 1759, 1737, 1699, 1611, 1591, 1514, 1486, 1475, 1456, 1404, 1333, 1315, 1304, 1280, 1257, 1212, 1197, 1163, 1116, 1090, 1042, 952, 926, 894, 869, 825, 789, 746, 737, 679, 587, 565. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная (C $_{22}$ H $_{21}$ ClN $_4$ O $_3$ Se, M+H): 505.0540, масса найденная (M+H): 505.0547.

4.16.7. Синтез

(5*R**,4'*R*'*)-3-(4-метоксибензил)-1'-метил-2-

селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-(5''-бром)индолин]-2'',4-диона (79).



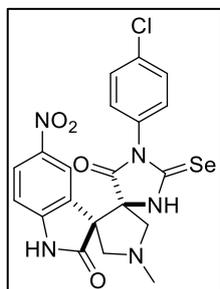
В результате реакции из 0,10 г (0,2 ммоль) (Z)-3-(4-метоксибензил)-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона, 0,14 г (1,6 ммоль) саркозина и 0,05 г (1,6 ммоль) параформа получили 0,07 г продукта в виде светло-розового порошка. Выход составил 61%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.25 (с, 1H, NH), 10.68 (с, 1H, NH), 7.37 (дд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=7.8$ Гц, 1H, изатин), 7.34 (с, 1H, изатин), 6.82 (д, $J=7.8$ Гц, 2H, Ar), 6.74 (м, 1H, изатин), 6.73 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 4.80 (д, $J=14.7$ Гц, 1H, CH $_2$), 4.68 (д, $J=14.7$ Гц, 1H, CH $_2$), 3.72 (с, 3H, OCH $_3$), 3.30 (м, 1H, пирролидин), 3.20 (д, $J=6.9$ Гц, 1H, пирролидин), 3.17 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, пирролидин), 3.08 (д, $J=9.8$ Гц, 1H, пирролидин), 2.43 (с, 3H, NCH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 182.6, 175.2, 172.1, 158.3, 141.6, 131.7, 128.7, 128.6, 128.1, 127.5, 113.6, 113.2, 111.3, 73.7, 62.0, 59.7, 59.1, 55.0, 44.1, 41.5. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3206, 2998, 2934, 2833, 2804, 2030, 1749, 1729, 1689, 1615, 1587, 1515, 1470, 1428, 1398, 1342, 1306, 1250, 1203, 1177, 1150, 1120, 1036, 970, 907, 856, 821, 785, 729, 693, 612, 603, 583, 565, 545. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная (C $_{22}$ H $_{21}$ BrN $_4$ O $_3$ Se, M+H): 549.0035, масса найденная (M+H): 549.0045.

4.16.8. Синтез

(5*R,4'*R**)-3-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-**

селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-(5''-нитро)индолин]-2'',4-дио́на (80).



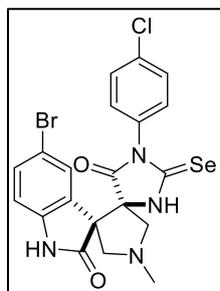
В результате реакции из 0,07 г (0,2 ммоль) (Z)-3-(4-хлорфенил)-5-(5'-нитро)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-дио́на, 0,11 г (1,2 ммоль) саркозина и 0,04 г (1,2 ммоль) параформа получили 0,02 г продукта в виде бежевого порошка. Выход составил 30%, $T_{пл}=209-210^{\circ}\text{C}$ (разл.).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.74 (с, 1H, NH), 11.48 (с, 1H, NH), 8.25 (д, $J=7.0$ Гц, 1H, изатин), 8.01 (с, 1H, изатин), 7.49 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.09 (м, 1H, изатин), 6.92 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, Ar), 3.65 (м, 1H, пирролидин), 3.54-3.39 (м, 2H, пирролидин), 3.16 (м, 1H, пирролидин), 2.60 (м, 3H, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 206.5, 175.8, 171.8, 149.3, 141.8, 133.7, 132.2, 130.4, 128.9, 126.8, 120.8, 110.0, 74.3, 58.9, 42.1, 30.7. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3274, 3095, 2931, 2853, 2801, 1732, 1623, 1600, 1524, 1495, 1474, 1403, 1339, 1306, 1270, 1201, 1092, 1016, 915, 833, 785, 754, 735, 698, 561. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{Se}$, $M+H$): 506.0129, масса найденная ($M+H$): 506.0119.

4.16.9. Синтез

(5*R,4'*R**)-3-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-**

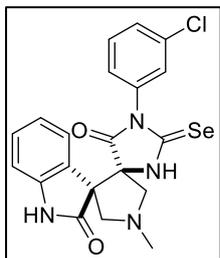
селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-(5''-бром)индолин]-2'',4-дио́на (81).



В результате реакции из 0,08 г (0,2 ммоль) (Z)-3-(4-хлорфенил)-5-(5'-бром)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-дио́на, 0,11 г (1,2 ммоль) саркозина и 0,04 г (1,2 ммоль) параформа получили 0,02 г продукта в виде бежевого порошка. Выход составил 23%, $T_{пл}=255-256^{\circ}\text{C}$ (разл.).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.57 (с, 1H, NH), 10.83 (с, 1H, NH), 7.53 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.46 (дд, $J_1=1.8$ Гц, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 7.22 (с, 1H, изатин), 6.92 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 6.83 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 3.51-3.40 (м, 2H, пирролидин), 3.31 (м, 1H, пирролидин), 3.14 (м, 1H, пирролидин), 2.49 (с, 3H, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 182.3, 175.6, 172.1, 142.2, 133.7, 132.5, 132.1, 130.6, 128.9, 127.6, 127.5, 113.1, 111.6, 74.7, 59.9, 59.0, 57.4, 41.9. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3311, 3088, 2941, 2852, 2798, 1746, 1733, 1616, 1505, 1493, 1478, 1406, 1299, 1287, 1260, 1220, 1179, 1165, 1127, 1090, 1016, 950, 890, 826, 819, 789, 742, 734, 719, 694, 648. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrClN}_4\text{O}_2\text{Se}$, $M+H$): 538.9383, масса найденная ($M+H$): 538.9379.

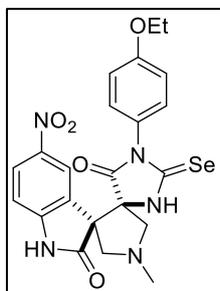
4.16.10. Синтез (5*R,4'*R*'*)-3-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',4-диона (82).**



В результате реакции из 0,11 г (0,3 ммоль) (*Z*)-3-(3-хлорфенил)-5-индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона, 0,19 г (2,2 ммоль) саркозина и 0,07 г (2,2 ммоль) параформа получили 0,05 г продукта в виде розоватого порошка. Выход составил 43%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.47 (с, 1H, NH), 10.67 (с, 1H, NH), 7.54-7.41 (м, 2H, Ar), 7.28 (м, 1H, Ar), 7.11 (м, 1H, Ar), 6.99-6.76 (м, 4H, Ar), 3.49 (м, 1H, пирролидин), 3.44-3.37 (м, 2H, пирролидин), 3.09 (м, 1H, пирролидин), 2.49 (м, 3H, NCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 206.9, 176.4, 143.1, 135.0, 132.7, 130.3, 129.5, 129.0, 128.9, 127.7, 125.0, 124.8, 121.3, 109.7, 74.9, 60.1, 58.9, 57.4, 41.9. ИК (KBr), ν (см $^{-1}$): 3499, 3406, 3178, 3074, 2933, 2858, 2801, 1756, 1732, 1694, 1619, 1591, 1483, 1471, 1448, 1432, 1388, 1352, 1338, 1320, 1306, 1266, 1256, 1217, 1203, 1159, 1147, 1084, 1032, 968, 935, 905, 876, 782, 753, 745, 727, 688, 636, 620, 608, 582, 546. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₇ClN₄O₂Se, M+H): 461.0278, масса найденная (M+H): 461.0270.

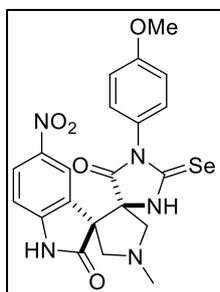
4.16.11. Синтез (5*R,4'*R*'*)-3-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-(5''-нитро)индолин]-2'',4-диона (83).**



В результате реакции из 0,09 г (0,2 ммоль) (*Z*)-3-(4-этоксифенил)-5-(5'-нитро)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона, 0,14 г (1,6 ммоль) саркозина и 0,05 г (1,6 ммоль) параформа получили 0,02 г продукта в виде светло-розового порошка. Выход составил 20%, $T_{пл} = 251-252^{\circ}\text{C}$ (разл.).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.55 (с, 1H, NH), 11.38 (с, 1H, NH), 8.23 (дд, $J_1 = 2.1$ Гц, $J_2 = 8.7$ Гц, 1H, изатин), 8.06 (с, 1H, изатин), 7.06 (дд, $J_1 = 1.6$ Гц, $J_2 = 8.6$ Гц, 1H, изатин), 6.89 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.74 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 4.02 (к, $J = 6.6$ Гц, 2H, ArOCH₂CH₃), 3.50 (д, $J = 10.9$ Гц, 1H, пирролидин), 3.38-3.30 (м, 2H, пирролидин), 3.17 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, пирролидин), 2.50 (с, 3H, NCH₃), 1.32 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H, ArOCH₂CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 183.0, 175.9, 172.0, 158.6, 149.1, 141.7, 129.6, 126.9, 126.5, 125.8, 121.0, 114.3, 109.8, 74.3, 63.3, 60.6, 59.1, 58.4, 41.6, 14.6. ИК (KBr), ν (см $^{-1}$): 3270, 3103, 2975, 2940, 2865, 2844, 2805, 1739, 1681, 1625, 1600, 1512, 1477, 1455, 1401, 1339, 1305, 1274, 1251, 1213, 1197, 1148, 1099, 1042, 979, 935, 916, 836, 788, 757, 741, 701, 606, 564. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₁N₅O₅Se, M+H): 516.0781, масса найденная (M+H): 516.0781.

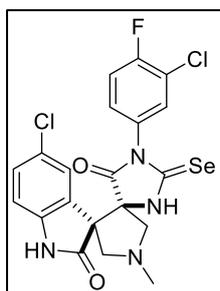
4.16.12. Синтез (5*R,4'*R*'*)-3-(4-метоксифенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-(5''-нитро)индолин]-2'',4-диона (84).**



В результате реакции из 0,08 г (0,2 ммоль) (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(5'-нитро)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона, 0,13 г (1,4 ммоль) саркозина и 0,05 г (1,4 ммоль) параформа получили 0,02 г продукта в виде светло-розового порошка. Выход составил 21%, $T_{пл}=215-217^{\circ}\text{C}$ (разл.).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.48 (с, 1H, NH), 11.34 (с, 1H, NH), 8.42 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, изатин), 8.29 (дд, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=8.6$ Гц, 1H, изатин), 7.05 (д, $J=9.0$ Гц, 1H, изатин), 6.98 (д, $J=9.0$ Гц, 2H, Ar), 6.91 (д, $J=9.0$ Гц, 2H, Ar), 3.77 (с, 3H, OCH $_3$), 3.45 (д, $J=11.0$ Гц, 1H, пирролидин), 3.37 (м, 1H, пирролидин), 3.30 (м, 1H, пирролидин), 3.23 (д, $J=9.4$ Гц, 1H, пирролидин), 2.54 (с, 3H, NCH $_3$). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C $_{21}$ H $_{19}$ N $_5$ O $_5$ Se, M+H): 502.0624, масса найденная (M+H): 502.0616.

4.16.13. Синтез (5*R,4'*R*'*)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-4',3''-(5''-хлор)индолин]-2'',4-диона (85).**



В результате реакции из 0,20 г (0,4 ммоль) (Z)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5'-хлор)индолинилиден-2-селеноксоимидазолидин-2',4-диона, 0,28 г (3,2 ммоль) саркозина и 0,10 г (3,2 ммоль) параформа получили 0,09 г продукта в виде розового порошка. Выход составил 51%. $T_{пл}>260^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.62 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.57 (т, $J=9.0$ Гц, 1H, Ar), 7.36 (дд, $J_1=1.8$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.12 (м, 1H, Ar), 7.10 (м, 1H, Ar), 6.96 (м, 1H, Ar), 6.90 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar), 3.47-3.38 (м, 2H, пирролидин), 3.32 (м, 1H, пирролидин), 3.12 (д, $J=10.2$ Гц, 1H, пирролидин), 2.49 (с, 3H, NCH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 206.5, 175.7, 158.1, 156.4, 141.9, 130.9, 129.9, 129.2, 127.3, 125.3, 124.8, 119.5, 117.1, 111.1, 59.9, 59.2, 57.5, 41.8, 30.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C $_{20}$ H $_{15}$ Cl $_2$ FN $_4$ O $_2$ Se, M+H): 512.9794, масса найденная (M+H): 512.9798.

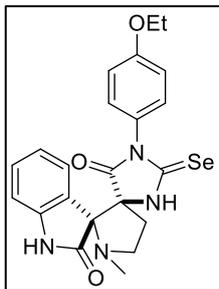
4.17. Общая методика синтеза соединений типа III

К саркозину (2 экв) добавляли этанол и доводили смесь до кипения, затем добавляли 5-метиленселеногидантоин (1 экв.) и изатин (2 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов, после чего упаривали растворитель. Продукты реакции очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – MeOH:CHCl $_3$ =1:35)

4.17.1. Синтез

(5*S**,2'*R**)-3-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-

селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',4-диона (86).



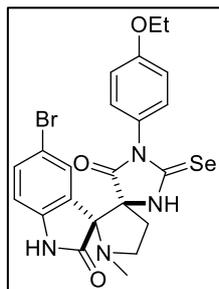
В результате реакции из 0,09 г (0,3 ммоль) 3-(4-этоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,05 г (0,6 ммоль) саркозина и 0,09 г (0,6 ммоль) изатина получили 0,05 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 30%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.19 (с, 1H, NH), 10.61 (с, 1H, NH), 7.32 (т, $J=7.7$ Гц, 1H, изатин), 7.03-6.94 (м, 2H, изатин), 6.91 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 6.85 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, изатин), 6.69 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 4.03 (к, $J=7.0$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 3.39-3.25 (м, 2H, пирролидин), 2.68 (м, 1H, пирролидин), 2.50 (м, 1H, пирролидин), 2.02 (с, 3H, NCH_3), 1.33 (т, $J=7.0$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{Se}$, $M+H$): 471.0930, масса найденная ($M+H$): 471.0931.

4.17.2. Синтез

(5*S**,2'*R**)-3-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-

селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-бром)индолин]-2'',4-диона (87).



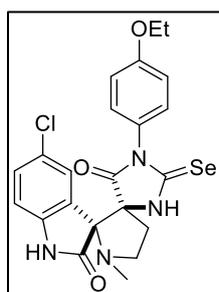
В результате реакции из 0,14 г (0,5 ммоль) 3-(4-этоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,08 г (0,9 ммоль) саркозина и 0,21 г (0,9 ммоль) 5-бромизатина получили 0,03 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 11%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.30 (с, 1H, NH), 10.80 (с, 1H, NH), 7.53 (дд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, изатин), 7.07 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, изатин), 6.94 (д, $J=9.0$ Гц, 2H, Ar), 6.84 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 6.74 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 4.05 (к, $J=7.0$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 3.33-3.28 (м, 2H, пирролидин), 2.70 (м, 1H, пирролидин), 2.53 (м, 1H, пирролидин), 2.05 (с, 3H, NCH_3), 1.33 (т, $J=7.0$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{Se}$, $M+H$): 549.0035, масса найденная ($M+H$): 549.0027.

4.17.3. Синтез

(5*S**,2'*R**)-3-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-

селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-хлор)индолин]-2'',4-диона (88).

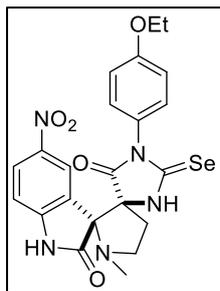


В результате реакции из 0,12 г (0,4 ммоль) 3-(4-этоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,07 г (0,8 ммоль) саркозина и 0,15 г (0,8 ммоль) 5-хлоризатина получили 0,06 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 13%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.29 (ус, 1H, NH), 10.79 (с, 1H, NH), 7.40 (дд, $J_1=2.2$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, изатин), 6.95 (м, 1H, изатин), 6.93 (д, $J=5.8$ Гц, 2H, Ar), 6.89 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 6.72 (д, $J=8.7$ Гц, 2H, Ar), 4.05 (к, $J=7.0$

Гц, 2H, OCH_2CH_3), 3.33-3.28 (м, 2H, пирролидин), 2.69 (м, 1H, пирролидин), 2.53 (м, 1H, пирролидин), 2.05 (с, 3H, NCH_3), 1.33 (т, $J=7.0$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{Se}$, $M+H$): 505.0540, масса найденная ($M+H$): 505.0540.

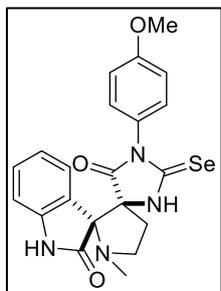
4.17.4. Синтез **(5*S**,2'*R*'*)-3-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-нитро)индолин]-2'',4-диона (89).**



В результате реакции из 0,15 г (0,5 ммоль) 3-(4-этоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,09 г (1,0 ммоль) саркозина и 0,20 г (1,0 ммоль) 5-нитроизатина получили 0,02 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 4%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 11.40 (с, 2H, $\text{NH}+\text{NH}$), 8.31 (дд, $J_1=1.7$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, изатин), 7.82 (м, 1H, изатин), 7.10 (д, $J=8.6$ Гц, 1H, изатин), 6.87 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 6.64 (д, $J=7.9$ Гц, 2H, Ar), 4.02 (к, $J=6.7$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 3.39-3.28 (м, 2H, пирролидин), 2.70 (м, 1H, пирролидин), 2.59 (м, 1H, пирролидин), 2.07 (с, 3H, NCH_3), 1.32 (т, $J=6.8$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{Se}$, $M+H$): 516.0781, масса найденная ($M+H$): 516.0774.

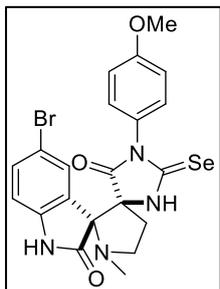
4.17.5. Синтез **(5*S**,2'*R*'*)-3-(4-метоксифенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',4-диона (90).**



В результате реакции из 0,23 г (0,8 ммоль) 3-(4-метоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,15 г (1,6 ммоль) саркозина и 0,24 г (1,6 ммоль) изатина получили 0,03 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 6%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 11.20 (с, 1H, NH), 10.62 (с, 1H, NH), 7.32 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, изатин), 7.03-6.95 (м, 2H, изатин), 6.94 (д, $J=9.0$ Гц, 2H, Ar), 6.86 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, изатин), 6.70 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 3.76 (с, 3H, OCH_3), 3.40-3.25 (м, 2H, пирролидин), 2.69 (м, 1H, пирролидин), 2.51 (м, 1H, пирролидин), 2.03 (с, 3H, NCH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{Se}$, $M+H$): 457.0773, масса найденная ($M+H$): 457.0773.

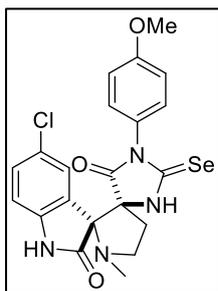
4.17.6. Синтез

(5*S,2'*R**)-3-(4-метоксифенил)-1'-метил-2-****селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-бром)индолин]-2'',4-диона (91).**

В результате реакции из 0,23 г (0,8 ммоль) 3-(4-метоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,15 г (1,6 ммоль) саркозина и 0,37 г (1,6 ммоль) 5-бромизатина получили 0,03 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 6%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.31 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.53 (дд, $J_1=2.1$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, изатин), 7.07 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, изатин), 6.96 (д, $J=9.1$ Гц, 2H, Ar), 6.85 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 6.76 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 3.78 (с, 3H, OCH $_3$), 3.34-3.28 (м, 2H, пирролидин), 2.70 (м, 1H, пирролидин), 2.53 (м, 1H, пирролидин), 2.05 (с, 3H, NCH $_3$). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C $_{21}$ H $_{19}$ BrN $_4$ O $_3$ Se, M+H): 534.9879, масса найденная (M+H): 534.9872.

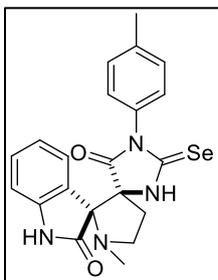
4.17.7. Синтез

(5*S,2'*R**)-3-(4-метоксифенил)-1'-метил-2-****селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-хлор)индолин]-2'',4-диона (92).**

В результате реакции из 0,23 г (0,8 ммоль) 3-(4-метоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,15 г (1,6 ммоль) саркозина и 0,30 г (1,6 ммоль) 5-хлоризатина получили 0,03 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 7%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.31 (с, 1H, NH), 10.80 (с, 1H, NH), 7.41 (дд, $J_1=2.2$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, изатин), 6.99-6.93 (м, 3H, Ar+изатин), 6.89 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 6.74 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 3.78 (с, 3H, OCH $_3$), 3.34-3.28 (м, 2H, пирролидин), 2.69 (м, 1H, пирролидин), 2.54 (м, 1H, пирролидин), 2.05 (с, 3H, NCH $_3$). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C $_{21}$ H $_{19}$ ClN $_4$ O $_3$ Se, M+H): 491.0384, масса найденная (M+H): 491.0383.

4.17.8. Синтез

(5*S,2'*R**)-3-(4-метилфенил)-1'-метил-2-****селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',4-диона (93).**

В результате реакции из 0,20 г (0,8 ммоль) 3-(4-метилфенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,13 г (1,5 ммоль) саркозина и 0,22 г (1,5 ммоль) изатина получили 0,07 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 19%.

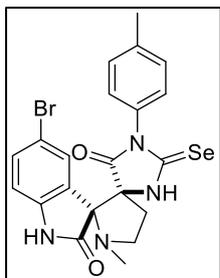
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.23 (с, 1H, NH), 10.63 (с, 1H, NH), 7.32 (т, $J=7.5$ Гц, 1H, изатин), 7.19 (д, $J=8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.02-6.92 (м, 2H, изатин), 6.86 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, изатин), 6.67 (д, $J=7.9$ Гц, 2H, Ar), 3.41-3.25 (м, 2H, пирролидин), 2.69 (м, 1H, пирролидин), 2.51 (м, 1H, пирролидин), 2.31 (с, 3H, ArCH $_3$), 2.02 (с,

3H, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 183.4, 175.6, 173.2, 143.9, 138.4, 131.3, 130.4, 129.3, 129.2, 128.6, 128.5, 125.4, 125.3, 123.2, 121.7, 75.3, 74.2, 50.1, 35.0, 28.4, 20.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₀N₄O₂Se, M+H): 441.0824, масса найденная (M+H): 441.0828.

4.17.9. Синтез

(5*S**,2'*R**)-3-(4-метилфенил)-1'-метил-2-

селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-бром)индолин]-2'',4-диона (94).



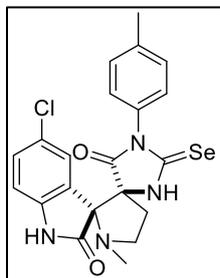
В результате реакции из 0,20 г (0,8 ммоль) 3-(4-метилфенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,13 г (1,5 ммоль) саркозина и 0,34 г (1,5 ммоль) 5-бромизатина получили 0,05 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 10%.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.32 (с, 1H, NH), 10.80 (с, 1H, NH), 7.54 (дд, J₁=2.1 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, изатин), 7.23 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.07 (д, J=2 Гц, 1H, изатин), 6.85 (д, J=8.3 Гц, 1H, изатин), 6.72 (д, J=8.1 Гц, 2H, Ar), 3.33-3.27 (м, 2H, пирролидин), 2.70 (м, 1H, пирролидин), 2.54 (м, 1H, пирролидин), 2.33 (с, 3H, ArCH₃), 2.05 (с, 3H, NCH₃). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₁₉BrN₄O₂Se, M+H): 518.9929, масса найденная (M+H): 518.9923.

4.17.10. Синтез

(5*S**,2'*R**)-3-(4-метилфенил)-1'-метил-2-

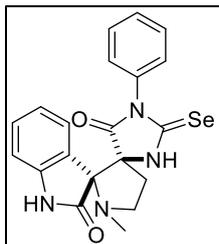
селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-хлор)индолин]-2'',4-диона (95).



В результате реакции из 0,20 г (0,8 ммоль) 3-(4-метилфенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,13 г (1,5 ммоль) саркозина и 0,27 г (1,5 ммоль) 5-хлоризатина получили 0,050 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 11%.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.33 (с, 1H, NH), 10.80 (с, 1H, NH), 7.41 (дд, J₁=2.2 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, изатин), 7.23 (д, J=8.1 Гц, 2H, Ar), 6.94 (д, J=2.1 Гц, 1H, изатин), 6.90 (д, J=8.3 Гц, 1H, изатин), 6.70 (д, J=8.0 Гц, 2H, Ar), 3.36-3.28 (м, 2H, пирролидин), 2.70 (м, 1H, пирролидин), 2.54 (м, 1H, пирролидин), 2.33 (с, 3H, ArCH₃), 2.05 (с, 3H, NCH₃). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₁₉ClN₄O₂Se, M+H): 475.0435, масса найденная (M+H): 475.0434.

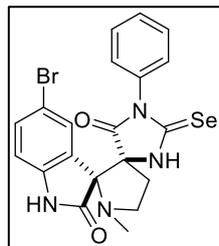
4.17.11. Синтез

(5*S,2'*R*'*)-3-фенил-1'-метил-2-****селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',4-диона (96).**

В результате реакции из 0,20 г (0,8 ммоль) 3-фенил-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,14 г (1,6 ммоль) саркозина и 0,24 г (1,6 ммоль) изатина получили 0,02 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 2%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.27 (с, 1H, NH), 10.63 (с, 1H, NH), 7.58-7.30 (м, 4H, Ph+изатин), 7.04-6.94 (м, 2H, изатин), 6.87 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, изатин), 6.84-6.77 (м, 2H, Ph), 3.42-3.28 (м, 2H, пирролидин), 2.71 (м, 1H, пирролидин), 2.57 (м, 1H, пирролидин), 2.03 (с, 3H, NCH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}$, $\text{M}+\text{H}$): 427.0668, масса найденная ($\text{M}+\text{H}$): 427.0670.

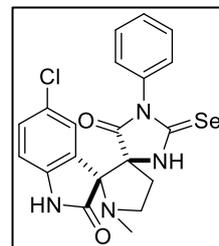
4.17.12. Синтез

(5*S,2'*R*'*)-3-фенил-1'-метил-2-****селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-бром)индолин]-2'',4-диона (97).**

В результате реакции из 0,31 г (1,2 ммоль) 3-фенил-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,22 г (2,4 ммоль) саркозина и 0,56 г (2,4 ммоль) 5-бромизатина получили 0,07 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 8%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.36 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.56-7.30 (м, 4H, Ph+изатин), 7.06 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, изатин), 6.88-6.80 (м, 3H, Ph+изатин), 3.37-3.26 (м, 2H, пирролидин), 2.71 (м, 1H, пирролидин), 2.54 (м, 1H, пирролидин), 2.07 (с, 3H, NCH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{Se}$, $\text{M}+\text{H}$): 504.9773, масса найденная ($\text{M}+\text{H}$): 504.9767.

4.17.13. Синтез

(5*S,2'*R*'*)-3-фенил-1'-метил-2-****селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-хлор)индолин]-2'',4-диона (98).**

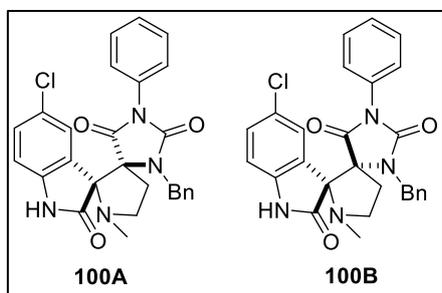
В результате реакции из 0,31 г (1,2 ммоль) 3-фенил-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,22 г (2,4 ммоль) саркозина и 0,44 г (2,4 ммоль) 5-хлоризатина получили 0,04 г продукта. Выход на две стадии исходя из серина составил 7%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.37 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.46-7.39 (м, 4H, Ph+изатин), 6.94 (д, $J=2.1$ Гц, 1H, изатин), 6.90 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 6.87-6.80 (м, 2H, Ph), 3.37-3.28 (м, 2H, пирролидин), 2.71 (м, 1H, пирролидин), 2.56 (м, 1H, пирролидин), 2.06 (с, 3H, NCH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Se}$, $\text{M}+\text{H}$): 461.0278, масса найденная ($\text{M}+\text{H}$): 461.0277.

4.18. Общая методика синтеза соединений типа IV и соединений 100 (кислородный аналог) и 101 (серный аналог).

К саркозину (2 экв) добавляли этанол и доводили смесь до кипения, затем добавляли 1-бензил-5-метилен-2-халькогенгидантоин (1 экв.) и изатин (2 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, после чего упаривали растворитель. Продукты реакции очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – MeOH:CHCl₃=1:50)

4.18.1. Синтез (2'R*,5S*)-1-бензил-3-фенил-1'-метилдиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3"]-(5"-хлор)индолин]-2'',2,4-триона (100A) и (2'R*,5R*)-1-бензил-3-фенил-1'-метилдиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3"]-(5"-хлор)индолин]-2'',2,4-триона (100B).

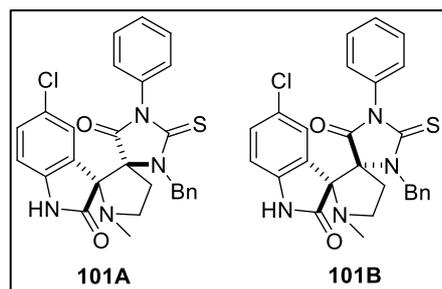


В результате реакции из 0,07 г (0,3 ммоль) 1-бензил-5-метилен-3-фенилимидазолидин-4-она, 0,05 г (0,5 ммоль) саркозина и 0,09 г (0,5 ммоль) 5-хлоризатина получили 0,09 г смеси продуктов **100A** и **100B** в соотношении 25:1 в виде белого порошка. Выход **100A+100B** составил 67%.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.) соединения **100A**: 10.85 (с, 1H, NH), 7.51-7.37 (м, 4H, Ph+изатин), 7.35-7.22 (м, 3H, Ph), 7.18 (д, J=7.4 Гц, 2H, Ph), 7.11-7.05 (м, 3H, Ph+изатин), 6.90 (д, J=8.3 Гц, изатин), 4.90 (д, J=16.9 Гц, CH₂Ph), 4.65 (д, J=16.9 Гц, CH₂Ph), 3.33-3.20 (м, 2H, пирролидин), 2.54 (м, 1H, пирролидин), 2.37 (м, 1H, пирролидин), 2.05 (с, 3H, NCH₃). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₇H₂₃ClN₄O₃, M+H): 487.1531, масса найденная (M+H): 487.1540.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.) соединения **100B**: 10.54 10.85 (с, 1H, NH), 7.50-7.35 (м, 4H, Ar), 7.35-7.21 (м, 4H, Ar), 7.20-7.04 (м, 3H, Ar), 6.87-6.80 (м, 2H, Ar), 5.22 (д, J=17.1 Гц, 1H, CH₂Ph), 5.11 (д, J=16.9 Гц, 1H, CH₂Ph), 3.33-3.21 (м, 2H, пирролидин), 2.67 (м, 1H, пирролидин), 2.17 (с, 3H, NCH₃), 2.00 (1H, пирролидин).

4.18.2. Синтез (2'R*,5S*)-1-бензил-3-фенил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3"]-(5"-хлор)индолин]-2'',4-диона (101A) и (2'R*,5R*)-1-бензил-3-фенил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3"]-(5"-хлор)индолин]-2'',4-диона (101B).



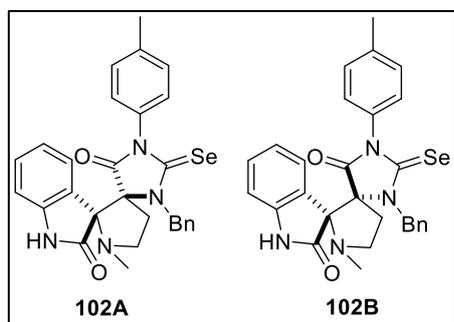
В результате реакции из 0,07 г (0,2 ммоль) 1-бензил-5-метилен-3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она, 0,04 г (0,5 ммоль) саркозина и 0,09 г (0,5 ммоль) 5-хлоризатина получили 0,03 г продукта **101A** в виде белого порошка и 0,02

г смеси продуктов **101A** и **101B** в виде белого порошка. Общее соотношение **101A:101B** = 10:1. Выход **101A+101B** составил 39%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.) соединения **101A**: 10.94 (с, 1H, NH), 7.52-7.44 (м, 3H, Ph), 7.41 (дд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=8.4$ Гц, 1H, изатин), 7.35-7.29 (м, 2H, Ph), 7.29-7.19 (м, 3H, Ph), 7.07 (д, $J=1.9$ Гц, 1H, изатин), 7.02 (д, $J=6.8$ Гц, 2H, Ph), 6.90 (д, $J=8.4$ Гц, 1H, изатин), 5.58 (д, $J=17.2$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.14 (д, $J=16.8$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.31-3.22 (м, 2H, пирролидин), 2.53-2.46 (м, 2H, пирролидин), 2.05 (с, 3H, NCH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3$, $M+H$): 503.1303, масса найденная ($M+H$): 503.1310.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.) соединения **101B**: 10.59 (с, 1H, NH), 7.51-7.44 (м, 3H, Ph), 7.41 (м, 1H, изатин), 7.38-7.19 (м, 5H, Ph), 7.17 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, изатин), 6.85 (д, $J=8.4$ Гц, 1H, изатин), 6.75-6.71 (м, 2H, Ph), 6.03 (д, $J=16.6$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.58 (д, $J=16.8$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.32-3.22 (м, 2H, пирролидин), 2.94 (м, 1H, пирролидин), 2.19 (с, 3H, NCH_3), 2.00 (м, 1H, пирролидин).

4.18.3. Синтез **(2'R*,5S*)-1-бензил-3-(4-метилфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',4-диона (102A)** и **(2'R*,5R*)-1-бензил-3-(4-метилфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',4-диона (102B)**.



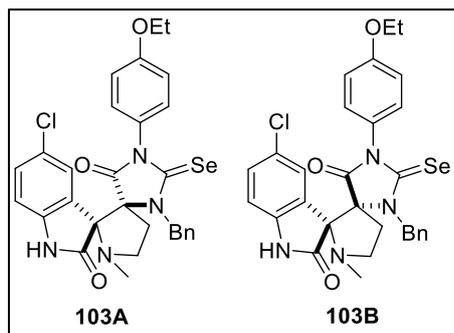
В результате реакции из 0,15 г (0,4 ммоль) 1-бензил-5-метилен-3-(4-метилфенил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,08 г (0,8 ммоль) саркозина и 0,12 г (0,8 ммоль) изатина получили 0,09 г смеси продуктов **102A** и **102B** в соотношении 1:1,2 в виде бежевого порошка. Выход **102A+102B** составил 40%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.) соединения **102A**: 10.83 (с, 1H, NH), 7.40-7.21 (м, 8H, Ar+изатин), 7.08 (д, $J=7.4$ Гц, 1H, изатин), 7.00 (м, 1H, изатин), 6.92-6.85 (м, 3H, Ar+ изатин), 5.79 (д, $J=17.2$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.27 (д, $J=16.9$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.33-3.19 (м, 2H, пирролидин), 2.49-2.42 (м, 2H, пирролидин), 2.34 (с, 3H, ArCH_3), 2.02 (с, 3H, NCH_3).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.) соединения **102B**: 10.43 (с, 1H, NH), 7.50 (д, $J=7.4$ Гц, 2H, Ar), 7.37 (т, $J=7.5$ Гц, 3H, Ph), 7.31 (м, 1H, изатин), 7.25 (м, 1H, изатин), 7.16 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, Ar), 7.02 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, изатин), 6.82 (д, $J=7.8$ Гц), 6.63-6.46 (м, 2H, Ph), 6.23 (д, $J=16.3$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.73 (д, $J=16.4$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.33-3.18 (м, 2H, пирролидин), 2.94 (м, 1H, пирролидин), 2.29 (с, 3H, ArCH_3), 2.18 (с, 3H, NCH_3), 1.97 (м, 1H, пирролидин). Масс-спектр

высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($C_{28}H_{26}N_4O_2Se$, $M+H$): 531.1294, масса найденная ($M+H$): 531.1296.

4.18.4. Синтез **(2'R*,5S*)-1-бензил-3-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-хлор)индолин]-2'',4-диона (103А)** и **(2'R*,5R*)-1-бензил-3-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-хлор)индолин]-2'',4-диона (103В).**



В результате реакции из 0,25 г (0,7 ммоль) 1-бензил-5-метилен-3-(4-этоксифенил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,12 г (1,3 ммоль) саркозина и 0,24 г (1,3 ммоль) 5-хлоризатина получили 0,22 г продукта **103А** в виде светло-бежевого порошка, 0,08 г смеси **103А** и **103В** в соотношении 7:1 в виде бежевого порошка и 0,03 г продукта **103В** в виде бежевого порошка. Выход **103А+103В** составил 86%.

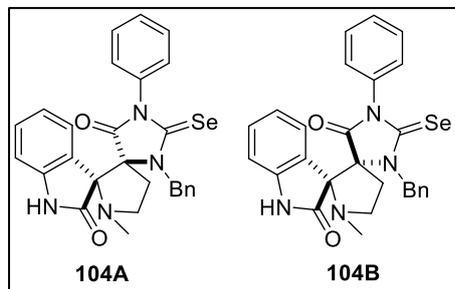
Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д.) соединения **103А**: 10.97 (с, 1H, NH), 7.40 (дд, $J_1=2.2$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, изатин), 7.35-7.29 (м, 2H, Ph), 7.29-7.22 (м, 3H, Ph), 7.07 (д, $J=2.1$ Гц, 1H, изатин), 6.99 (д, $J=9.2$ Гц, 2H, Ar), 6.93 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 6.89 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 5.78 (д, $J=16.8$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.26 (д, $J=16.9$ Гц), 4.06 (к, $J=7.0$ Гц, 2H, $ArOCH_2CH_3$), 3.31-3.19 (м, 2H, пирролидин), 2.53-2.40 (м, 2H, пирролидин), 2.05 (с, 3H, NCH_3), 1.34 (т, $J=7.0$ Гц, 3H, $ArOCH_2CH_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д.) соединения **103А**: 186.2, 175.2, 171.4, 158.8, 141.7, 136.4, 130.4, 129.9, 128.4, 127.1, 126.7, 126.3, 126.2, 125.9, 124.8, 114.5, 111.9, 76.9, 76.2, 63.4, 50.2, 50.1, 34.7, 27.3, 14.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($C_{29}H_{27}ClN_4O_3Se$, $M+H$): 595.1010, масса найденная ($M+H$): 595.1005.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д.) соединения **103В**: 10.62 (с, 1H, NH), 7.50 (д, $J=6.8$ Гц, 2H, Ar), 7.46-7.28 (м, 3H, Ph), 7.17 (м, 1H, изатин), 7.07 (м, 1H, изатин), 6.95-6.88 (м, 2H, Ar), 6.85 (д, $J=8.4$ Гц, 1H, изатин), 6.68-6.55 (м, 2H, Ph), 6.21 (д, $J=16.5$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.69 (д, $J=16.3$ Гц, 1H, CH_2Ph), 4.02 (к, $J=7.3$ Гц, $ArOCH_2CH_3$), 3.37-3.19 (м, 2H, пирролидин), 2.91 (м, 1H, пирролидин), 2.19 (с, 3H, NCH_3), 1.98 (м, 1H, пирролидин), 1.32 (т, $J=7.3$ Гц, 3H, $ArOCH_2CH_3$). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($C_{29}H_{27}ClN_4O_3Se$, $M+H$): 595.1010, масса найденная ($M+H$): 595.1010.

4.18.5. Синтез

(2'R*,5S*)-1-бензил-3-фенил-1'-метил-2-

селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',4-диона (104A) и (2'R*,5R*)-1-бензил-3-фенил-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',4-диона (104B).



В результате реакции из 0,10 г (0,3 ммоль) 1-бензил-5-метилен-3-фенил-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,05 г (0,6 ммоль), саркозина и 0,09 г (0,6 ммоль) изатина получили 0,08 г смеси продуктов **104A** и **104B** в соотношении 1:1,5 в виде розово-оранжевого порошка. Выход **104A+104B** составил 56%.

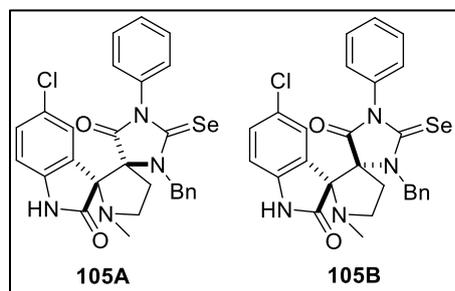
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.) соединения **104A**: 10.83 (с, 1H, NH), 7.42-7.22 (м, 8H, Ph), 7.17 (м, 1H, изатин), 7.10 (м, 1H, изатин), 7.03 (м, 3H, Ph+изатин), 6.88 (д, $J=7,6$ Гц, 1H, изатин), 5.80 (д, $J=17,2$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.30 (д, $J=16,8$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.32-3.19 (м, 2H, пирролидин), 2.52-2.45 (м, 2H, пирролидин), 2.03 (с, 3H, NCH_3).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.) соединения **104B**: 10.43 (с, 1H, NH), 7.54-7.30 (м, 8H, Ph), 7.34-7.23 (м, 3H, изатин), 6.83 (д, $J=8,0$ Гц, 1H, изатин), 6.74-6.71 (м, 2H, Ph), 6.24 (д, $J=16,2$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.74 (д, $J=16,3$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.32-3.19 (м, 2H, пирролидин), 2.95 (м, 1H, пирролидин), 2.18 (с, 3H, NCH_3), 1.99 (м, 1H, пирролидин). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}$, $M+H$): 517.1137, масса найденная ($M+H$): 517.1136.

4.18.6. Синтез

(2'R*,5S*)-1-бензил-3-фенил-1'-метил-2-

селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-хлор)индолин]-2'',4-диона (105A) и (2'R*,5R*)-1-бензил-3-фенил-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-хлор)индолин]-2'',4-диона (105B).



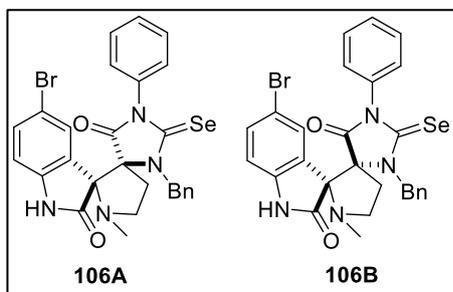
В результате реакции из 0,07 г (0,2 ммоль) 1-бензил-5-метилен-3-фенил-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,04 г (0,4 ммоль) саркозина и 0,08 г (0,4 ммоль) 5-хлоризатина получили 0,03 г продукта **105A** в виде бежевого порошка и 0,02 г смеси продуктов **105A** и **105B** в виде бежевого порошка. Общее соотношение **105A:105B** = 4,5:1. Выход **105A+105B** составил 48%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.) соединения **105A**: 10.99 (с, 1H, NH), 7.53-7.44 (м, 3H, Ph), 7.41 (дд, $J_1=2,1$ Гц, $J_2=8,3$ Гц, 1H, изатин), 7.36-7.30 (м, 2H, Ph), 7.29-7.24 (м, 3H, Ph), 7.08 (д, $J=2,0$ Гц, 1H, изатин), 7.07-7.02 (м, 2H, Ph), 6.91 (д, $J=8,3$ Гц, 1H, изатин), 5.79

(д, $J=17.0$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.28 (д, $J=16.8$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.31-3.20 (м, 2H, пирролидин), 2.57-2.41 (м, 2H, пирролидин), 2.06 (с, 3H, NCH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Se}$, $M+H$): 551.0748, масса найденная ($M+H$): 551.0748.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.) соединения **105B**: 10.61 (с, 1H, NH), 7.54-7.49 (м, 3H, Ph), 7.44 (м, 1H, изатин), 7.42-7.36 (м, 5H, Ph), 7.19 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, изатин), 6.86 (д, $J=8.4$ Гц, 1H, изатин), 6.79-6.68 (м, 2H, Ph), 6.22 (д, $J=16.6$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.70 (д, $J=16.3$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.31-3.20 (м, 2H, пирролидин), 2.93 (м, 1H, пирролидин), 2.19 (с, 3H, NCH_3), 2.00 (м, 1H, пирролидин).

4.18.7. Синтез **(2'R*,5S*)-1-бензил-3-фенил-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-бром)индолин]-2'',4-диона**
(106A) и **(2'R*,5R*)-1-бензил-3-фенил-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-бром)индолин]-2'',4-диона (106B).**



В результате реакции из 0,10 г (0,3 ммоль) 1-бензил-5-метилен-3-фенил-2-селеноксоимидазолидин-4-она, 0,05 г (0,6 ммоль) саркозина и 0,13 г (0,6 ммоль) 5-бромизатина получили 0,06 г продукта **106A** в виде светло-бежевого порошка и 0,07 г смеси продуктов **106A** и **106B** в виде светло-оранжевого порошка. Общее соотношение **106A:106B** = 4,8:1. Выход **106A+106B** составил 71%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.) соединения **106A**: 10.99 (с, 1H, NH), 7.55 (дд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, изатин), 7.52-7.45 (м, 3H, Ph), 7.36-7.30 (м, 2H, Ph), 7.29-7.23 (м, 3H, Ph), 7.18 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, изатин), 7.09-7.02 (м, 2H, Ph), 6.86 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 5.78 (д, $J=16.9$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.25 (д, $J=16.9$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.31-3.20 (м, 2H, пирролидин), 2.52-2.45 (м, 2H, пирролидин), 2.05 (с, 3H, NCH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{Se}$, $M+H$): 595.0242, масса найденная ($M+H$): 595.0246.

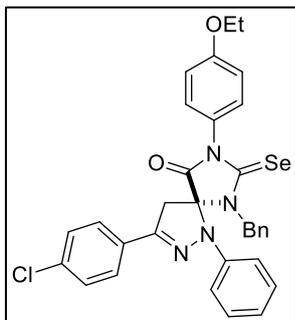
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.) соединения **106B**: 10.62 (с, 1H, NH), 7.58 (дд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, изатин), 7.52-7.35 (м, 6H, Ph+изатин), 7.34-7.27 (м, 3H, Ph), 6.81 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, изатин), 6.78-6.69 (м, 2H, Ph), 6.21 (д, $J=16.4$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.70 (д, $J=16.2$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.31-3.20 (м, 2H, пирролидин), 2.92 (м, 1H, пирролидин), 2.19 (с, 3H, NCH_3), 2.00 (м, 1H, пирролидин).

4.19. Общая методика синтеза соединений типа V и VI (115-116)

К 1-бензил-5-метилен-селеногидантоину (1 экв.) добавляли гидразоноилхлорид (1.1 экв.) и дихлорметан (2 мл), создавали инертную атмосферу, после чего в течении 30 минут по каплям добавляли раствор триэтиламина (2.2 экв.) в 2 мл дихлорметана. Затем реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 24 часов. Контроль за ходом реакции проводили при помощи ТСХ. После завершения реакции растворитель упаривали. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент - хлороформ – петролейный эфир (1:1)).

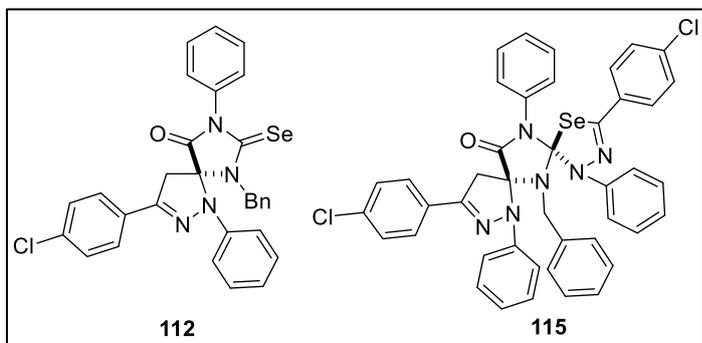
4.19.1. Синтез (S*)-6-бензил-3-(4-хлорфенил)-8-(4-этоксифенил)-1-фенил-7-селеноксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-она (111).



В результате реакции из 0,10 г (0,3 ммоль) 1-бензил-5-метилен-3-(4-этоксифенил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,08 г (0,3 ммоль) (Z)-N-фенил-4-хлорбензогидразоноилхлорида получили 0,10 г продукта в виде белого порошка. Выход составил 60%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.53-7.47 (м, 4H, Ar), 7.40-7.27 (м, 6H, Ar), 7.15 (м, 1H, Ar), 7.11-7.05 (м, 4H, Ar), 7.03 (м, 1H, Ar), 6.96 (д, $J=7.8$ Гц, 2H, Ar), 5.42 (д, $J=15.7$ Гц, 1H, CH_2Ph), 4.56 (д, $J=15.6$ Гц, 1H, CH_2Ph), 4.10 (к, $J=7.0$ Гц, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 3.88 (д, $J=18.9$ Гц, 1H, пиразолин), 3.52 (д, $J=18.9$ Гц, 1H, пиразолин), 1.36 (т, $J=7.0$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$).

4.19.2. Синтез (S*)-6-бензил-3-(4-хлорфенил)-8-фенил-1-фенил-7-селеноксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-она (112) и (5S*,7S*)-6-бензил-3,10-бис(4-хлорфенил)-1,8,13-трифенил-4-селена-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.4^{7.2}5]тридека-2,9-диен-12-она (115).



В результате реакции из 0,05 г (0,1 ммоль) 1-бензил-5-метилен-3-фенил-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,04 г (0,1 ммоль) (Z)-N-фенил-4-хлорбензогидразоноилхлорида получили 0,03 г продукта **112** и 0,03 г продукта **115**. Выход **112** составил 35%, выход **115**

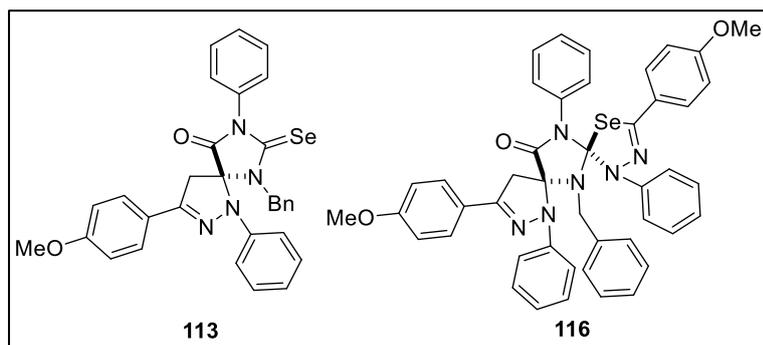
составил 36%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.) соединения **112**: 7.61-7.53 (м, 3H, Ar), 7.53-7.49 (м, 4H, Ar), 7.47-7.42 (м, 2H, Ar), 7.41-7.35 (м, 2H, Ar), 7.33-7.28 (м, 2H, Ar), 7.16 (м, 1H, Ar), 7.11-7.06 (м, 2H, Ar), 7.03 (м, 1H, Ar), 7.00-6.95 (м, 2H, Ar), 5.43 (д, $J=15.4$ Гц, 1H, CH_2Ph), 4.58 (д, $J=15.5$ Гц, 1H, CH_2Ph), 3.90 (д, $J=18.9$ Гц, 1H, пиразолин), 3.54 (д, $J=18.8$ Гц, 1H, пиразолин). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{OSe}$, $M+H$): 571.0798, масса найденная ($M+H$): 571.0804.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.) соединения **115**: 7.59-7.46 (м, 6H, Ar), 7.46-7.26 (м, 17H, Ar), 6.73 (м, 1H, Ar), 6.69-6.63 (м, 2H, Ar), 6.38-6.33 (м, 2H, Ar), 3.91 (д, $J=14.2$ Гц,

1H, CH₂Ph), 3.78 (д, J=18.3 Гц, 1H, пиразолин), 3.71 (д, J=14.4 Гц, 1H, CH₂Ph), 2.95 (д, J=18.2 Гц, 1H, пиразолин). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₄₃H₃₂Cl₂N₆OSe, M+H): 799.1253, масса найденная (M+H): 799.1252.

4.19.3. Синтез (S*)-6-бензил-3-(4-метоксифенил)-8-фенил-1-фенил-7-селеноксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-она (113) и (5S*,7S*)-6-бензил-3,10-бис(4-метоксифенил)-1,8,13-трифенил-4-селена-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.4⁷.2⁵]тридека-2,9-диен-12-она (116).



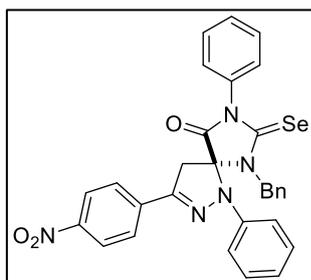
В результате реакции из 0,05 г (0,1 ммоль) 1-бензил-5-метилен-3-фенил-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,04 г (0,1 ммоль) (Z)-N-фенил-4-метоксибензогидразоилхлорида получили 0,03 г продукта **113** и 0,02 г продукта **116**. Выход **113** составил

40%, выход **116** составил 20%.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) соединения **113**: 7.59-7.47 (м, 3H, 7.43-7.32 (м, 4H, Ar), 7.19 (м, 1H, Ar), 7.15-7.04 (м, 5H, Ar), 6.88 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 5.96 (д, J=15.0 Гц, 1H, CH₂Ph), 4.21 (д, J=15.1 Гц, 1H, CH₂Ph), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.65 (д, J=17.7 Гц, 1H, пиразолин), 3.11 (д, J=17.7 Гц, 1H, пиразолин). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₃₁H₂₆N₄O₂Se, M+H): 567.1294, масса найденная (M+H): 567.1300.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) соединения **116**: 7.54 (д, J=7.6 Гц, 2H, Ar), 7.49-7.34 (м, 13H, Ar), 7.27 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 7.22 (м, 1H, Ar), 7.15 (м, 1H, Ar), 6.85-6.77 (м, 5H, Ar), 6.73-6.67 (м, 2H, Ar), 6.49 (д, J=7.4 Гц, 2H, Ar), 4.00 (д, J=14.6 Гц, 1H, CH₂Ph), 3.88 (д, J=14.5 Гц, 1H, CH₂Ph), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.80 (с, 1H, OCH₃), 3.70 (д, J=17.4 Гц, 1H, пиразолин), 2.95 (д, J=17.3 Гц, 1H, пиразолин).

4.19.4. Синтез (S*)-6-бензил-3-(4-нитрофенил)-8-фенил-1-фенил-7-селеноксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-она (114).

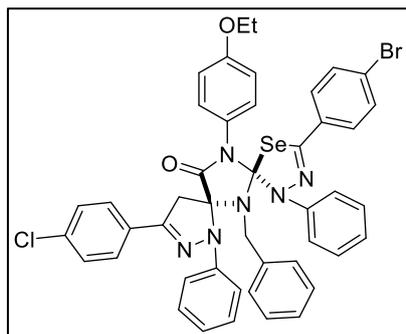


В результате реакции из 0,07 г (0,2 ммоль) 1-бензил-5-метилен-3-фенил-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,06 г (0,2 ммоль) (Z)-N-фенил-4-нитробензогидразоилхлорида получили 0,02 г продукта. Выход составил 16%.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.29 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 7.74 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 7.62-7.53 (м, 3H, Ar), 7.49-7.44 (м, 2H, Ar), 7.43-7.38 (м, 2H, Ar), 7.29 (д, J=7.3 Гц, 2H, Ar), 7.14 (м, 1H, Ar), 7.10-7.04 (м, 3H, Ar),

7.01 (д, J=7.7 Гц, 2H, Ar), 5.43 (д, J=15.4 Гц, 1H, CH_2Ph), 4.63 (д, J=15.7 Гц, 1H, CH_2Ph), 3.98 (д, J=19.1 Гц, 1H, пиразолин), 3.63 (д, J=18.9 Гц, 1H, пиразолин). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{Se}$, M+H): 582.1039, масса найденная (M+H): 582.1046.

4.20. Синтез (5S*,7S*)-6-бензил-3-(4-бромфенил)-10-(4-хлорфенил)-13-(4-этоксифенил)-1,8-дифенил-4-селена-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.4⁷.2⁵]тридека-2,9-диен-12-она (117) (тип VI).



К 0,07 г (0,1 ммоль) соединения **111** добавляли 0,04 г (0,1 ммоль) (Z)-N-фенил-4-бромбензогидразоноилхлорида и дихлорметан (2 мл), создавали инертную атмосферу, после чего в течении 30 минут по каплям добавляли раствор триэтиламина (0,03 мл, 0,2 ммоль) в 2 мл дихлорметана. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 24 часов. Контроль за ходом реакции проводили при помощи ТСХ.

После завершения реакции растворитель упаривали. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент - хлороформ – петролейный эфир (1:1)). В итоге получили 0,08 г продукта. Выход составил 83%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.60-7.48 (м, 6H, Ar), 7.41-7.26 (м, 13H, Ar), 7.23 (м, 1H, Ar), 7.03 (д, J=9.1 Гц, 2H, Ar), 6.73 (м, 1H, Ar), 6.68-6.61 (м, 2H, Ar), 6.34 (д, J=7.2 Гц, 2H, Ar), 4.00 (к, J=7.0 Гц, 2H, ArO CH_2CH_3), 3.90 (д, J=14.7 Гц, 1H, CH_2Ph), 3.78 (д, J=18.2 Гц, 1H, пиразолин), 3.70 (д, J=14.6 Гц, 1H, CH_2Ph), 2.95 (д, J=18.2 Гц, 1H, пиразолин), 1.29 (т, J=7.0 Гц, 3H, ArO CH_2CH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{45}\text{H}_{36}\text{BrClN}_6\text{O}_2\text{Se}$, M+H): 887.1010, масса найденная (M+H): 887.1014.

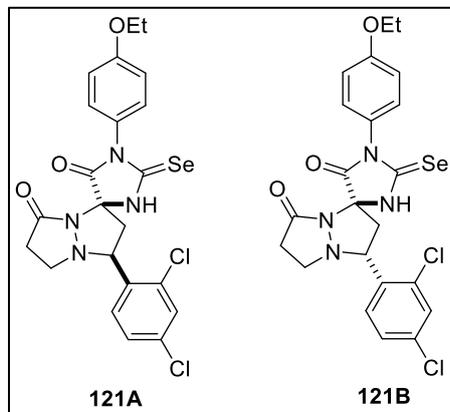
4.21. Общая методика синтеза соединений типа VII

К 5-метилен-селеногидантоину (1 экв.) добавляли азометинимин (1 экв.) и ДМСО. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого реакционную смесь разбавляли большим количеством воды и добавляли 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой два раза. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент - MeOH:CHCl₃=1:50).

4.21.1. Синтез

(3'S*,4S*)-3'-(2,4-дихлорфенил)-1-(4-этоксифенил)-2-

селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диола (121A) и (3'R*,4S*)-3'-(2,4-дихлорфенил)-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диола (121B).



В результате реакции из 0,20 г (0,7 ммоль) 3-(4-этоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,17 г (0,7 ммоль) (Z)-2-(2,4-дихлорбензилиден)-5-оксопиразолидин-2-иум-1-ида получили 0,04 г смеси продуктов **121A** и **121B** в виде бежевого порошка. Общее соотношение **121A**:**121B** = 7:1. Выход **121A**+**121B** составил 10%.

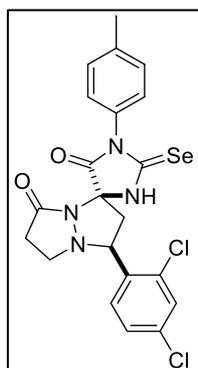
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.) соединения **121A**: 11.76 (с, 1H, NH), 7.74 (д, J=8.5 Гц, 1H, Ar), 7.70 (д, J=1.9 Гц, 1H, Ar), 7.57 (дд, J₁=1.9 Гц, J₂=8.6 Гц 1H, Ar), 7.23 (д, J=8.8 Гц 2H, Ar), 7.03 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 4.32 (дд, J₁=5.8 Гц, J₂=11.6 Гц, 1H, пиразолидин), 4.07 (к, J=7.0 Гц, 2H, ArOCH₂CH₃), 3.59 (м, 1H, пиразолидин), 3.40 (дд, J₁=5.6 Гц, J₂=13.5 Гц, 1H, пиразолидин), 3.01-2.83 (м, 2H, пиразолидин), 2.46 (м, 1H, пиразолидин), 1.35 (т, J=6.9 Гц, 3H, ArOCH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₀Cl₂N₄O₃Se, M+H): 539.0150, масса найденная (M+H): 539.0156.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.) соединения **121B**: 11.96 (с, 1H, NH), 7.86 (д, J=2.4 Гц, 1H, Ar), 7.64 (м, 1H, Ar), 7.52 (дд, J₁=2.1 Гц, J₂=8.4 Гц, 1H, Ar), 7.17 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 7.02 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 4.56 (дд, J₁=5.2 Гц, J₂=12.4 Гц, 1H, пиразолидин), 4.06 (к, J=7.0 Гц, 2H, ArOCH₂CH₃), 3.52 (м, 1H, пиразолидин), 3.10 (дд, J₁=5.3 Гц, J₂=13.5 Гц, 1H, пиразолидин), 2.99-2.83 (м, 2H, пиразолидин), 2.53 (м, 1H, пиразолидин), 2.45 (м, 1H, пиразолидин), 1.35 (т, J=7.0 Гц, 3H, ArOCH₂CH₃).

4.21.2. Синтез

(3'S*,4S*)-3'-(2,4-дихлорфенил)-1-(4-метилфенил)-2-

селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диола (122A).



В результате реакции из 0,20 г (0,8 ммоль) 3-(4-метилфенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,18 г (0,8 ммоль) (Z)-2-(2,4-дихлорбензилиден)-5-оксопиразолидин-2-иум-1-ида получили 0,04 г продукта. Выход составил 13%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.77 (с, 1H, NH), 7.75 (д, J=8.4 Гц, 1H, Ar), 7.70 (м, 1H, Ar), 7.57 (м, 1H, Ar), 7.31 (д, J=8.0 Гц, 2H, Ar),

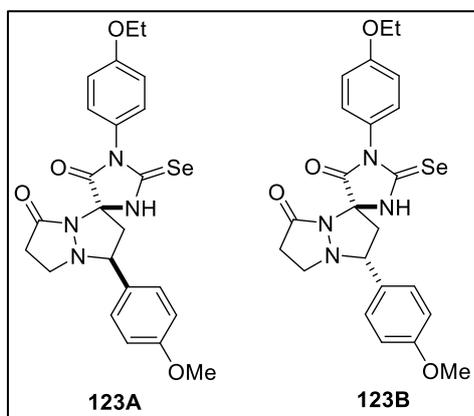
7.22 (д, $J=8.0$ Гц, 2H, Ar), 4.33 (дд, $J_1=5.7$ Гц, $J_2=11.1$ Гц, 1H, пиразолидин), 3.59 (м, 1H, пиразолидин), 3.41 (дд, $J_1=5.6$ Гц, $J_2=13.5$ Гц, 1H, пиразолидин), 3.01-2.83 (м, 2H, пиразолидин), 2.65 (м, 1H, пиразолидин), 2.45 (м, 1H, пиразолидин), 2.37 (с, 3H, ArCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 184.1, 169.2, 166.8, 138.7, 133.5, 133.4, 133.1, 131.3, 129.4, 129.3, 129.2, 128.7, 128.2, 73.4, 66.4, 51.4, 44.9, 33.8, 20.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₁₈Cl₂N₄O₂Se, M+H): 509.0045, масса найденная (M+H): 509.0048.

4.21.3. Синтез

(3'S*,4S*)-3'-(4-метоксифенил)-1-(4-этоксифенил)-2-

селеноксотетрагидро-7'H-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диона

(123A) и (3'R*,4S*)-3'-(4-метоксифенил)-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксотетрагидро-7'H-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диона (123B).



В результате реакции из 0,17 г (0,6 ммоль) 3-(4-этоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,12 г (0,6 ммоль) (Z)-2-(4-метоксибензилиден)-5-оксопиразолидин-2-иум-1-ида получили 0,09 г смеси продуктов **123A** и **123B** в виде салатового порошка. Общее соотношение **123A:123B** = 1,4:1. Выход **123A+123B** составил 29%.

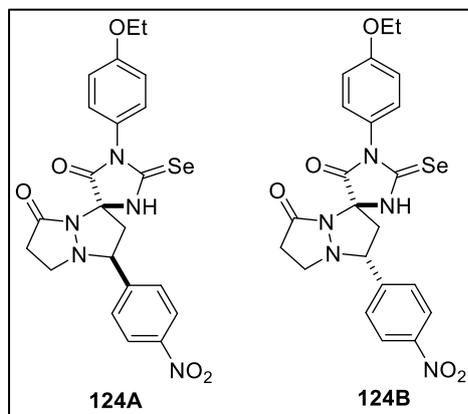
Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.) соединения **123A**: 11.68 (с, 1H, NH), 7.27 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.22 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.03 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.91 (д, $J=9.1$ Гц, 2H, Ar), 4.31 (д, $J=13.0$ Гц, 1H, пиразолидин), 4.11-4.04 (м, 2H, ArOCH₂CH₃), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 3.50-3.36 (м, 2H, пиразолидин), 2.99-2.81 (м, 2H, пиразолидин), 2.74-2.53 (м, 2H, пиразолидин), 1.39-1.33 (м, 3H, ArOCH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₃H₂₄N₄O₄Se, M+H): 501.1036, масса найденная (M+H): 501.1044.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.) соединения **123B**: 11.77 (с, 1H, NH), 7.40 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.03 (д, $J=9.1$ Гц, Ar), 7.00-6.93 (м, 2H, Ar), 4.08-4.01 (м, 2H, ArOCH₂CH₃), 3.91 (дд, $J_1=5.8$ Гц, $J_2=11.8$ Гц, 1H, пиразолидин), 3.76 (с, 3H, OCH₃), 3.50-3.37 (м, 2H, пиразолидин), 3.17 (дд, $J_1=5.8$ Гц, $J_2=13.6$ Гц, 1H, пиразолидин), 3.00-2.82 (м, 2H, пиразолидин), 2.69 (м, 1H, пиразолидин), 1.35-1.30 (м, 3H, ArOCH₂CH₃).

4.21.4. Синтез

(3'S*,4S*)-3'-(4-нитрофенил)-1-(4-этоксифенил)-2-

селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диона (124А) и (3'R*,4S*)-3'-(4-нитрофенил)-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диона (124В).



В результате реакции из 0,17 г (0,6 ммоль) 3-(4-этоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,13 г (0,6 ммоль) (Z)-2-(4-нитробензилиден)-5-оксопиразолидин-2-иум-1-ида получили 0,06 г смеси продуктов **124А** и **124В** в виде бежевого порошка. Общее соотношение **124А:124В** = 5:1. Выход **124А+124В** составил 19%.

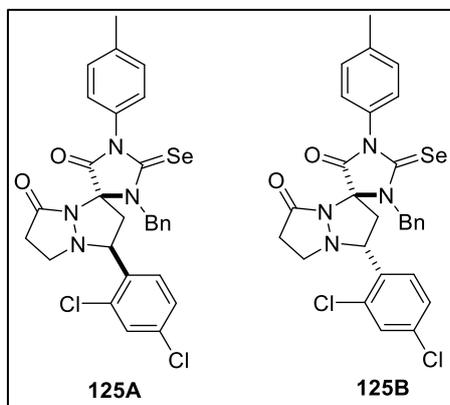
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.) соединения **124А**: 11.80 (с, 1Н, NH), 8.29 (д, J=8.5 Гц, 2Н, Ar), 7.79 (д, J=8.6 Гц, 2Н, Ar), 7.23 (д, J=8.7 Гц, 2Н, Ar), 7.04 (д, J=8.7 Гц, 2Н, Ar), 4.18 (дд, J₁=5.8 Гц, J₂=11.3 Гц, 1Н, пиразолидин), 4.08 (к, J=7.0 Гц, 2Н, ArOCH₂CH₃), 3.50 (м, 1Н, пиразолидин), 3.34 (м, 1Н, пиразолидин), 3.01-2.87 (м, 2Н, пиразолидин), 2.71-2.59 (м, 2Н, пиразолидин), 1.36 (т, J=6.9 Гц, 3Н, ArOCH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₁N₅O₅Se, M+H): 516.0781, масса найденная (M+H): 516.0783.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.) соединения **124В**: 11.84 (с, 1Н, NH), 8.27 (д, J=8.7 Гц, 2Н, Ar), 7.74 (д, J=8.7 Гц, 2Н, Ar), 7.18 (д, J=8.9 Гц, 2Н, Ar), 7.03 (д, J=8.8 Гц, 2Н, Ar), 4.30 (дд, J₁=5.0 Гц, J₂=12.2 Гц, 1Н, пиразолидин), 4.07 (к, J=7.0 Гц, 2Н, ArOCH₂CH₃), 3.48 (м, 1Н, пиразолидин), 3.07 (дд, J₁=5.2 Гц, J₂=13.2 Гц, 1Н, пиразолидин), 3.01-2.94 (м, 2Н, пиразолидин), 2.74-2.63 (м, 2Н, пиразолидин), 1.35 (т, J=6.9 Гц, 3Н, ArOCH₂CH₃).

4.22. Общая методика синтеза соединений типа VIII

К 1-бензил-5-метилен-селеногидантоину (1 экв.) добавляли азометинимин (1 экв.) и ДМСО. Затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 часов. После этого реакционную смесь разбавляли большим количеством воды и добавляли 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой два раза. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент - CHCl₃ → MeOH:CHCl₃=1:50).

4.22.1. Синтез (3'S*,4S*)-3-бензил-3'-(2,4-дихлорфенил)-1-(4-метилфенил)-2-селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диона (125А) и (3'R*,4S*)-3-бензил-3'-(2,4-дихлорфенил)-1-(4-метилфенил)-2-селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диона (125В).

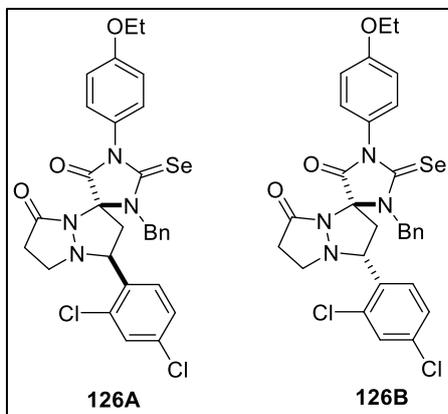


В результате реакции из 0,25 г (0,7 ммоль) 1-бензил-3-(4-метилфенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,17 г (0,7 ммоль) (Z)-2-(2,4-дихлорбензилиден)-5-оксопиразолидин-2-иум-1-ида получили 0,23 г смеси продуктов **125А** и **125В**. Общее соотношение **125А:125В** = 10:1. Выход **125А+125В** составил 55%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.) соединения **125А**: 7.70 (д, $J=8.4$ Гц, 1Н, Ar), 7.67 (д, $J=1.9$ Гц, 1Н, Ar), 7.56 (дд, $J_1=1.8$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1Н, Ar), 7.38-7.31 (м, 4Н, Ar), 7.31-7.24 (м, 3Н, Ar), 5.36 (д, $J=15.9$ Гц, 1Н, 1Н, CH_2Ph), 5.22 (д, $J=16.1$ Гц, 1Н, CH_2Ph), 4.29 (дд, $J_1=6.0$ Гц, $J_2=11.1$ Гц, 1Н, пиразолидин), 3.43 (м, 1Н, пиразолидин), 3.30 (м, 1Н, пиразолидин), 2.80 (м, 1Н, пиразолидин), 2.58 (м, 1Н, пиразолидин), 2.49-2.39 (м, 2Н, пиразолидин), 2.38 (с, 3Н, ArCH₃). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₈H₂₄Cl₂N₄O₂Se, M+H): 599.0514, масса найденная (M+H): 599.0513.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.) соединения **125В**: 7.62-7.57 (м, 4Н, Ar), 7.48-7.38 (м, 5Н, Ar), 7.38-7.31 (м, 3Н, Ar), 5.51 (д, $J=17.0$ Гц, 1Н, CH_2Ph), 5.28 (д, $J=17.2$ Гц, 1Н, CH_2Ph), 4.02 (дд, $J_1=5.3$ Гц, $J_2=12.0$ Гц, 1Н, пиразолидин), 3.38 (м, 1Н, пиразолидин), 3.12 (дд, $J_1=5.4$ Гц, $J_2=14.6$ Гц, 1Н, пиразолидин), 2.68-2.61 (м, 2Н, пиразолидин), 2.47-2.40 (м, 2Н, пиразолидин), 2.38 (с, 3Н, ArCH₃).

4.22.2. Синтез (3'S*,4S*)-3-бензил-3'-(2,4-дихлорфенил)-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диола (126А) и (3'R*,4S*)-3-бензил-3'-(2,4-дихлорфенил)-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диола (126В).

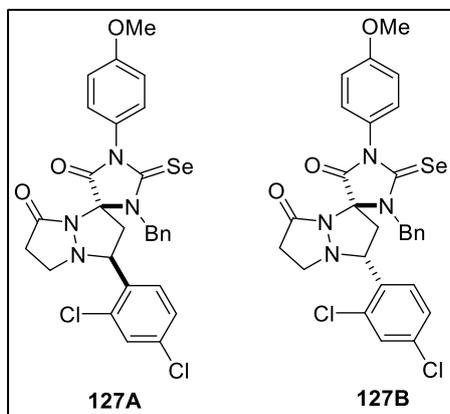


В результате реакции из 0,15 г (0,4 ммоль) 1-бензил-3-(4-этоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,09 г (0,4 ммоль) (Z)-2-(2,4-дихлорбензилиден)-5-оксопиразолидин-2-иум-1-ида получили 0,12 г смеси продуктов **126А** и **126В**. Общее соотношение **126А:126В** = 10:1. Выход **126А+126В** составил 31%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.) соединения **126А**: 7.70 (д, J=8.4 Гц, 1Н, Ar), 7.67 (д, J=2.1 Гц, 1Н, Ar), 7.55 (дд, J₁=2.1 Гц, J₂=8.4 Гц, 1Н, Ar), 7.51 (д, J=7.2 Гц, 2Н, Ar), 7.37-7.23 (м, 5Н, Ar), 7.06 (д, J=9.0 Гц, 2Н, Ar), 5.36 (д, J=16.0 Гц, 1Н, CH_2Ph), 5.22 (д, J=16.1 Гц, 1Н, CH_2Ph), 4.29 (дд, J₁=5.9 Гц, J₂=11.2 Гц, 1Н, пиразолидин), 4.09 (к, J=6.9 Гц, 2Н, ArOCH₂CH₃), 3.44 (тд, J₁=2.7 Гц, J₂=9.4 Гц, 1Н, пиразолидин), 3.29 (дд, J₁=6.0 Гц, J₂=14.0 Гц, 1Н, пиразолидин), 2.80 (м, 1Н, пиразолидин), 2.57 (м, 1Н, пиразолидин), 2.54-2.40 (м, 2Н, пиразолидин), 1.36 (т, J=6.9 Гц, 3Н, ArOCH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₉H₂₆Cl₂N₄O₃Se, M+H): 629.0620, масса найденная (M+H): 629.0627.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.) соединения **126В**: 7.62-7.57 (м, 4Н, Ar), 7.46 (дд, J₁=2.0 Гц, J₂=8.3 Гц, 1Н, Ar), 7.43-7.37 (м, 5Н, Ar), 7.09-7.03 (м, 2Н, Ar), 5.51 (д, J=16.6 Гц, 1Н, CH_2Ph), 5.29 (д, J=17.1 Гц, 1Н, CH_2Ph), 4.03 (м, 1Н, пиразолидин), 3.38 (м, 1Н, пиразолидин), 3.11 (дд, J₁=5.3 Гц, J₂=14.4 Гц, 1Н, пиразолидин), 2.68-2.59 (м, 2Н, пиразолидин), 2.48-2.40 (м, 2Н, пиразолидин), 1.35-1.30 (м, 3Н, ArOCH₂CH₃).

4.22.3. Синтез (3'S*,4S*)-3-бензил-3'-(2,4-дихлорфенил)-1-(4-метоксифенил)-2-селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диона (127А) и (3'R*,4S*)-3-бензил-3'-(2,4-дихлорфенил)-1-(4-метоксифенил)-2-селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диона (127В).



В результате реакции из 0,15 г (0,4 ммоль) 1-бензил-3-(4-метоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,10 г (0,4 ммоль) (Z)-2-(2,4-дихлорбензилиден)-5-оксопиразолидин-2-иум-1-ида получили 0,09 г смеси продуктов **127А** и **127В**. Общее соотношение **127А:127В** = 10:1. Выход **127А+127В** составил 36%.

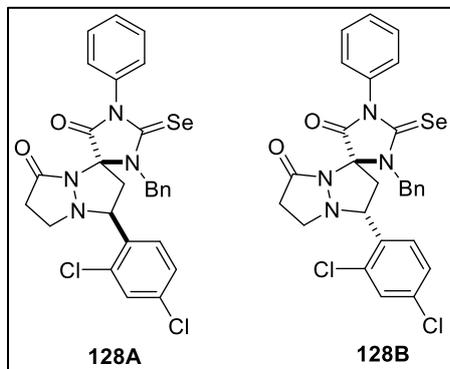
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.) соединения **127А**: 7.70 (д, $J=8.5$ Гц, 1Н, Ar), 7.67 (д, $J=2.1$ Гц, 1Н, Ar), 7.56 (дд, $J_1=2.1$ Гц, $J_2=8.4$ Гц, 1Н, Ar), 7.51 (д, $J=7.5$ Гц, 2Н, Ar), 7.37-7.24 (м, 5Н, Ar), 7.08 (д, $J=9.0$ Гц, 2Н, Ar), 5.36 (д, $J=16.0$ Гц, 1Н, CH_2Ph), 5.21 (д, $J=16.0$ Гц, 1Н, CH_2Ph), 4.29 (дд, $J_1=5.7$ Гц, $J_2=10.8$ Гц, 1Н, пиразолидин), 3.82 (с, 3Н, ArOCH $_3$), 3.43 (м, 1Н, пиразолидин), 3.30 (дд, $J_1=5.9$ Гц, $J_2=14.0$ Гц, 1Н, пиразолидин), 2.79 (м, 1Н, пиразолидин), 2.57 (м, 1Н, пиразолидин), 2.50-2.40 (м, 2Н, пиразолидин). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C $_{28}$ H $_{24}$ Cl $_2$ N $_4$ O $_3$ Se, M+H): 615.0463, масса найденная (M+H): 615.0465.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.) соединения **127В**: 7.62-7.57 (м, 4Н, Ar), 7.46 (м, 1Н, Ar), 7.43-7.32 (м, 5Н, Ar), 7.11-7.04 (м, 2Н, Ar), 5.52 (д, $J=16.4$ Гц, 1Н, CH_2Ph), 5.28 (д, $J=17.1$ Гц, 1Н, CH_2Ph), 4.02 (дд, $J_1=5.5$ Гц, $J_2=11.5$ Гц, 1Н, пиразолидин), 3.82 (с, 3Н, ArOCH $_3$), 3.38 (м, 1Н, пиразолидин), 3.11 (дд, $J_1=5.4$ Гц, $J_2=14.4$ Гц, 1Н, пиразолидин), 2.68-2.59 (м, 2Н, пиразолидин), 2.53-2.40 (м, 2Н, пиразолидин).

4.22.4. Синтез

(3'S*,4S*)-3-бензил-3'-(2,4-дихлорфенил)-1-фенил-2-

селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диола (128А) и (3'R*,4S*)-3-бензил-3'-(2,4-дихлорфенил)-1-фенил-2-селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диола (128В).



В результате реакции из 0,15 г (0,4 ммоль) 1-бензил-3-фенил-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,11 г (0,4 ммоль) (Z)-2-(2,4-дихлорбензилиден)-5-оксопиразолидин-2-иум-1-ида получили 0,13 г смеси продуктов **128А** и **128В**. Общее соотношение **128А:128В** = 10:1. Выход **128А+128В** составил 49%.

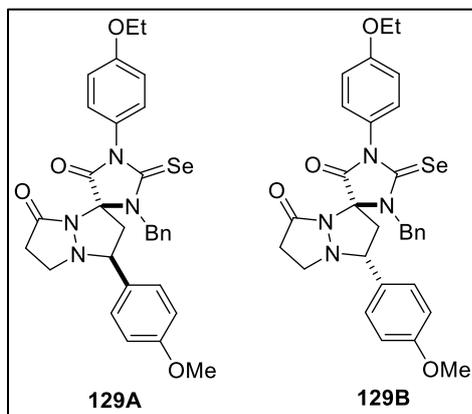
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.) соединения **128А**: 7.71 (д, J=8.5 Гц, 1H, Ar), 7.67 (д, J=2.1 Гц, 1H, Ar), 7.58-7.49 (м, 6H, Ar), 7.44-7.40 (м, 2H, Ar), 7.38-7.32 (м, 2H, Ar), 7.28 (м, 1H, Ar), 5.37 (д, J=16.1 Гц, 1H, CH_2Ph), 5.23 (д, J=16.0 Гц, 1H, CH_2Ph), 4.30 (дд, J₁=6.0 Гц, J₂=11.1 Гц, 1H, пиразолидин), 3.44 (тд, J₁=2.9 Гц, J₂=9.6 Гц, 1H, пиразолидин), 3.32 (м, 1H, пиразолидин), 2.80 (м, 1H, пиразолидин), 2.59 (м, 1H, пиразолидин), 2.54-2.41 (м, 2H, пиразолидин). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₇H₂₂Cl₂N₄O₂Se, M+H): 585.0358, масса найденная (M+H): 585.0361.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.) соединения **128В**: 7.61 (м, 1H, Ar), 7.59-7.46 (м, 7H, Ar), 7.45-7.38 (м, 3H, Ar), 7.38-7.31 (м, 2H, Ar), 5.52 (д, J=17.0 Гц, 1H, CH_2Ph), 5.30 (д, J=17.1 Гц, 1H, CH_2Ph), 4.04 (дд, J₁=5.4 Гц, J₂=11.4 Гц, 1H, пиразолидин), 3.38 (м, 1H, пиразолидин), 3.13 (м, 1H, пиразолидин), 2.63-2.53 (м, 2H, пиразолидин), 2.51-2.40 (м, 2H, пиразолидин).

4.22.5. Синтез

(3'S*,4S*)-3-бензил-3'-(4-метоксифенил)-1-(4-этоксифенил)-2-

селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диола (129А) и (3'R*,4S*)-3-бензил-3'-(4-метоксифенил)-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксотетрагидро-7'Н-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диола (129В).



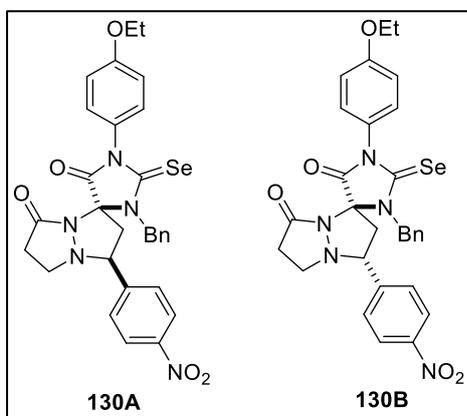
В результате реакции из 0,15 г (0,4 ммоль) 1-бензил-3-(4-этоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,08 г (0,4 ммоль) (Z)-2-(4-метоксибензилиден)-5-оксопиразолидин-2-иум-1-ида получили 0,11 г смеси продуктов **129А** и **129В**. Общее соотношение **129А:129В** = 3.3:1. Выход **129А+129В** составил 47%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.)

соединения **129A**: 7.54 (д, $J=7.5$ Гц, 2H, Ar), 7.39-7.26 (м, 7H, Ar), 7.06 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.92 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 5.35 (д, $J=16.7$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.31 (д, $J=16.3$ Гц, 1H, CH_2Ph), 4.09 (к, $J=7.0$ Гц, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 3.90 (дд, $J_1=5.9$ Гц, $J_2=11.6$ Гц, 1H, пиразолидин), 3.74 (с, 3H, ArOCH_3), 3.29 (м, 1H, пиразолидин), 3.05 (дд, $J_1=5.6$ Гц, $J_2=13.6$ Гц, 1H, пиразолидин), 2.82 (м, 1H, пиразолидин), 2.69 (м, 1H, пиразолидин), 2.55-2.41 (м, 2H, пиразолидин), 1.36 (т, $J=7.0$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$). Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}$, $M+H$): 591.1505, масса найденная ($M+H$): 591.1512.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.) соединения **129B**: 7.46-7.26 (м, 7H, Ar), 7.20-7.15 (м, 2H, Ar), 7.09-7.04 (м, 2H, Ar), 7.03 (д, $J=9.3$ Гц, 2H, Ar), 5.41 (д, $J=16.4$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.37 (д, $J=16.5$ Гц, 1H, CH_2Ph), 4.19 (д, $J=14.7$ Гц, 1H, пиразолидин), 4.13-4.06 (м, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 4.02 (м, 1H, пиразолидин), 3.79 (с, 3H, ArOCH_3), 3.29 (м, 1H, пиразолидин), 2.82 (м, 1H, пиразолидин), 2.69 (м, 1H, пиразолидин), 2.55-2.41 (м, 2H, пиразолидин), 1.36 (т, $J=7.0$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$).

4.22.6. Синтез (3'S*,4S*)-3-бензил-3'-(4-нитрофенил)-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксотетрагидро-7'H-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диона (130A) и (3'S*,4S*)-3-бензил-3'-(4-нитрофенил)-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксотетрагидро-7'H-спиро[имидазолидин-4,1'-пиразоло[1,2-а]пиразол]-5,7'-диона (130B).



В результате реакции из 0,15 г (0,4 ммоль) 1-бензил-3-(4-этоксифенил)-5-метилен-2-селеноксоимидазолидин-4-она и 0,09 г (0,4 ммоль) (Z)-2-(4-нитробензилиден)-5-оксопиразолидин-2-иум-1-ида получили 0,14 г смеси продуктов **130A** и **130B**. Общее соотношение **130A:130B** = 6,6:1. Выход **130A+130B** составил 61%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.) соединения **130A**: 8.24 (д, $J=8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.74 (д, $J=8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.57-7.51 (м, 2H, Ph), 7.40-7.33 (м, 2H, Ph), 7.29 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.28 (м, 1H, Ph), 7.06 (д, $J=9.0$ Гц, 2H, Ar), 5.37 (д, $J=16.0$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.30 (д, $J=16.0$ Гц, 1H, CH_2Ph), 4.18 (дд, $J_1=5.8$ Гц, $J_2=11.3$ Гц, 1H, пиразолидин), 4.09 (к, $J=6.9$ Гц, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 3.37 (м, 1H, пиразолидин), 3.22 (дд, $J_1=6.1$ Гц, $J_2=14.1$ Гц, 1H, пиразолидин), 2.88 (м, 1H, пиразолидин), 2.72 (м, 1H, пиразолидин), 2.57-2.38 (м, 2H, пиразолидин), 1.36 (т, $J=6.9$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.) соединения **130A**: 187.0, 168.9, 166.4, 158.9, 147.5, 143.6, 135.9, 130.1, 128.8, 128.2, 127.6, 127.0, 123.8, 114.5, 75.4, 69.4, 63.4, 50.6, 48.3, 44.3, 33.4, 14.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{Se}$, $M+H$): 606.1250, масса найденная ($M+H$): 606.1260.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.) соединения **130B**: 8.26-8.17 (м, 2H, Ar), 7.64 (д, $J=7.2$ Гц, 2H, Ar), 7.59 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.42-7.21 (м, 5H, Ar), 7.07-7.00 (м, 2H, Ar), 5.55 (д, $J=16.5$ Гц, 1H, CH_2Ph), 5.42 (д, $J=16.5$ Гц, 1H, CH_2Ph), 4.24 (м, 1H, пиразолидин), 4.10-4.02 (м, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 3.35 (м, 1H, пиразолидин), 3.06 (дд, $J_1=5.5$ Гц, $J_2=14.3$ Гц, 1H, пиразолидин), 2.86 (м, 1H, пиразолидин), 2.68 (м, 1H, пиразолидин), 2.54-2.38 (м, 2H, пиразолидин), 1.36-1.31 (м, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$).

5. Заключение

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Предложена общая методика получения 3-арил-5-метилендигидантоинов и 3-арил-5-метиленселеногидантоинов реакциями арилизотиоцианатов или изоселеноцианатов с 1-серинем в смеси NaOH–H₂O–Py с последующей дегидратацией при комнатной температуре под действием HCl.

2. Разработана препаративная методика диастереоселективного получения селенсодержащих диспироиндолинонов с различным положением атома азота в центральном пирролидиновом кольце спироциклической системы (2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дионы и 2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дионы) реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, образующихся из изатина и саркозина или формальдегида и саркозина, к 5-метилензамещенным 2-селеногидантоинам.

3. Впервые предложен метод получения производных селеногидантоинов, содержащих спиросочлененные пиразолиновые и селеноимидазолидиновые фрагменты, а также диспиросочлененные пиразолиновые, имидазолидиновые и селенадиазолиновые фрагменты, с помощью реакций циклоприсоединения нитриллиминов к 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоинам как диполярофилам.

4. Впервые показана возможность получения спиропроизводных селеногидантоинов, содержащих структурные фрагменты 2-селеногидантоина и пиразолидина, реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиниминов к 5-метилен-2-селеногидантоинам как диполярофилам.

5. Показано, что цитотоксичность полученных в работе селенсодержащих диспироиндолинонов близка к активности соответствующих кислород- и серосодержащих производных. Продемонстрирована прооксидантная активность диспиро-селеногидантоин-пирролидин-имидазолонов и существенный вклад в механизм их цитотоксического действия образования активных форм кислорода.

6. Список литературы

1. Bhattacharyya P., Woollins J.D. Selenocarbonyl synthesis using Woollins reagent // *Tetrahedron Lett.* 2001. – Т. 42. – № 34. – С. 5949–5951.
2. Ishihara H., Koketsu M., Fukuta Y., Nada F. Reaction of Lithium Aluminum Hydride with Elemental Selenium // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. – Т. 123. – № 34. – С. 8408–8409.
3. Bethke J., Karaghiosoff K., Wessjohann L.A. Synthesis of N,N-disubstituted selenoamides by O/Se-exchange with selenium-Lawesson's reagent // *Tetrahedron Lett.* 2003. – Т. 44. – № 36. – С. 6911–6913.
4. Gray I.P., Bhattacharyya P., Slawin A.M.Z., Woollins J.D. A new synthesis of (PhPSe₂)₂ (woollins reagent) and its use in the synthesis of novel P-Se heterocycles // *Chem. - A Eur. J.* 2005. – Т. 11. – № 21. – С. 6221–6227.
5. Zhao Q., Li G., Nareddy P., Jordan F., Lalancette R., Szostak R., Szostak M. Structures of the Most Twisted Thioamide and Selenoamide: Effect of Higher Chalcogens of Twisted Amides on N=C(X) Resonance // *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2022. – Т. 61. – № 35. – С. 1–6.
6. Huang Y., Jahreis G., Lücke C., Wildemann D., Fischer G. Modulation of the peptide backbone conformation by the selenoxo photoswitch // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. – Т. 132. – № 22. – С. 7578–7579.
7. Vishwanatha T.M., Narendra N., Chattopadhyay B., Mukherjee M., Sureshbabu V. V. Synthesis of selenoxo peptides and oligoselenoxo peptides employing LiAlHSeH // *J. Org. Chem.* 2012. – Т. 77. – № 6. – С. 2689–2702.
8. Li G.M., Zingaro R.A., Segi M., Reibenspies J.H., Nakajima T. Synthesis and Structure of Telluroamides and Selenoamides. The First Crystallographic Study of Telluroamides // *Organometallics.* 1997. – Т. 16. – № 4. – С. 756–762.
9. Segi M., Takahashi T., Ichinose H., Li G.M., Nakajima T. An efficient construction of a selenocarbonyl unit by the reaction of acetal derivatives with bis(dimethylaluminum) selenide // *Tetrahedron Lett.* 1992. – Т. 33. – № 51. – С. 7865–7868.
10. Li G.M., Zingaro R.A. Reaction of diisobutylaluminium hydride with selenium and tellurium: New reagents for the synthesis of seleno- and telluro-amides // *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1.* 1998. № 4. – С. 647–650.
11. Saravanan V., Mukherjee C., Das S., Chandrasekaran S. Facile conversion of amides and lactams to selenoamides and selenolactams using tetraethylammonium tetrasedenotungstate //

Tetrahedron Lett. 2004. – T. 45. – № 4. – C. 681–683.

12. Ogawa A., Miyake J., Karasaki Y., Murai S., Sonoda N. Synthesis utilizing reducing ability of carbon monoxide. A new method for synthesis of selenocarboxamides: reaction of nitriles with selenium, carbon monoxide, and water // J. Org. Chem. 1985. – T. 50. – № 3. – C. 384–386.

13. Ogawa A., Miyake J., Kambe N., Murai S., Sonoda N. Synthesis Utilizing Reducing Ability of Carbon Monoxide. New Methods for Synthesis of N -Substituted Selenoamides // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985. – T. 58. – № 5. – C. 1448–1451.

14. Shimada K., Hikage S., Takeishi Y., Takikawa Y. A Novel Synthesis of Primary Selenoamides from Nitriles by the Treatment of Bis(trimethylsilyl) Selenide and BF₃ · OEt₂ // Chem. Lett. 1990. – T. 19. – № 8. – C. 1403–1406.

15. Lai L.-L., Reid D.H. Synthesis of Primary Selenocarboxamides and Conversion of Alkyl Selenocarboxamides into Selenazoles // Synthesis (Stuttg). 1993. – T. 1993. – № 09. – C. 870–872.

16. Kamiński R., Glass R.S., Skowrońska A. A convenient synthesis of selenocarboxamides from nitriles // Synthesis (Stuttg). 2001. № 9. – C. 1308–1310.

17. Klayman D.L., Griffin T.S. Reaction of selenium with sodium borohydride in protic solvents. A Facile Method for the introduction of selenium into organic molecules // J. Am. Chem. Soc. 1973. – T. 95. – № 1. – C. 197–199.

18. Glass R.S., Stadtman T.C. [31] Selenophosphate. 1995. – T. 252. – № 1992. – C. 309–315.

19. Ramírez-Gómez A., Gutiérrez-Hernández A.I., Alvarado-Castillo M.A., Toscano R.A., Ortega-Alfaro M.C., López-Cortés J.G. Selenoamides as powerful scaffold to build imidazo[1,5-a]pyridines using a grinding protocol // J. Organomet. Chem. 2020. – T. 919. – C. 121315.

20. García-López J.G., Gutiérrez-Hernández A.I., Toscano R.A., Ramírez-Apan M.T., Terrón J.A., Ortega-Alfaro M.C., López-Cortés J.G. Synthesis of new heterocycle-based selenoamides as potent cytotoxic agents // Arkivoc. 2020. – T. 2021. – C. 13–24.

21. Cohen V.I. Convenient and general method for aliphatic and aromatic selenonesters and N-mono- and N,N-disubstituted selenoamides synthesis // J. Org. Chem. 1977. – T. 42. – № 15. – C. 2645–2647.

22. P R., C M.R. PREPARATION ET ETUDE SPECTROSCOPIQUE DES IMINOESTERS ALIPHATIQUES. 2. // Bull. Soc. Chim. Fr. 1964. № 11. – C. 2997.

23. Geisler K., Pfeiffer W.D., Künzler A., Below H., Bulka E., Langer P. Synthesis of 1,3-selenazoles and bis(selenazoles) from primary selenocarboxylic amides and selenourea // Synthesis (Stuttg). 2004. № 6. – C. 875–884.

24. Geisler K., Jacobs A., Künzler A., Mathes M., Girrleit I., Zimmermann B., Bulka E., Pfeiffer W.D., Langer P. Efficient synthesis of primary selenocarboxylic amides by reaction of nitriles with phosphorous(V) selenide // *Synlett*. 2002. № 12. – C. 1983–1986.
25. Shibahara F., Sugiura R., Murai T. Direct thionation and selenation of amides using elemental sulfur and selenium and hydrochlorosilanes in the presence of amines // *Org. Lett.* 2009. – T. 11. – № 14. – C. 3064–3067.
26. Murai T., Mizutani T., Ebihara M., Maruyama T. α -Hydroxy and α -Oxo Selenoamides: Synthesis via Nucleophilic Selenocarbonylation of Carbonyl Compounds and Characterization // *J. Org. Chem.* 2015. – T. 80. – № 13. – C. 6903–6907.
27. Zhou Y., Hartmann H. On the reaction of ω -selenocyanatoacetophenones with aliphatic amines - Formation of aroyl selenoamides // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1996. – T. 118. – № 1–4. – C. 293–299.
28. Shimada K., Yamaguchi M., Sasaki T., Ohnishi K., Takikawa Y. A Willgerodt–Kindler Type Selenation of Dihalomethane Derivatives, Chloroform, and Sodium Trichloroacetate by Treating with a Base, Elemental Selenium, and an Amine // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1996. – T. 69. – № 8. – C. 2235–2242.
29. Shangpliang O.R., Kshiar B., Wanniang K., Marpna I.D., Lipon T.M., Laloo B.M., Myrboh B. Selenium Dioxide As an Alternative Reagent for the Direct α -Selenoamidation of Aryl Methyl Ketones: brief-report // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 2018. – T. 83. – № 10. – C. 5829–5835.
30. Shimada K., Akimoto S., Itoh H., Nakamura H., Takikawa Y. A Novel Synthesis of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Selenoamides by Using [3,3] Sigmatropic Rearrangement of Alkynyl Propargyl Selenides in the Presence of Diethylamine // *Chem. Lett.* 1994. – T. 23. – № 9. – C. 1743–1746.
31. Murai T., Aso H., Kato S. Generation and Reactions of a Selenoamide Dianion // *Org. Lett.* 2002. – T. 4. – № 8. – C. 1407–1409.
32. Murai T., Ishizuka M., Suzuki A., Kato S. Reaction of lithium eneselenolates derived from selenoamides with ketones: A highly diastereoselective synthetic route to β,β -disubstituted β -hydroxy selenoamides // *Tetrahedron Lett.* 2003. – T. 44. – № 7. – C. 1343–1346.
33. Ogawa A., Miyake J., Murai S., Sonoda N. Selenocarboxamides as new reagents for stereospecific deoxygenation of epoxides under mild conditions // *Tetrahedron Lett.* 1985. – T. 26. – № 5. – C. 669–672.
34. Murai T., Ezaka T., Ichimiya T., Kato S. Synthesis of α,β -Unsaturated Selenoamides by the Condensation Reaction of Lithium Eneselenolate Generated from Selenoacetamide with Aldehydes // *Synlett*. 1997. – T. 1997. – № 7. – C. 775–776.

35. Murai T., Suzuki A., Ezaka T., Kato S. Michael addition of selenoamides to α,β -unsaturated carbonyl compounds: Stereocontrolled synthesis of δ -oxo selenoamides and their reactivity // *Org. Lett.* 2000. – T. 2. – № 3. – C. 311–313.
36. Murai T., Suzuki A., Takagi M., Kato S. Reactions of lithium eneselenolates of selenoamides with carbonyl compounds // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2001. – T. 171–172. – № November 2014. – C. 101–109.
37. Mitamura T., Ogawa A. Copper(0)-Induced Deselenative Insertion of N, N - Disubstituted Selenoamides into Acetylenic C–H Bond Leading to Propargylamines // *Org. Lett.* 2009. – T. 11. – № 10. – C. 2045–2048.
38. Mitamura T., Nomoto A., Sonoda M., Ogawa A. Copper(0)-induced aminocyclopropanation of olefins via deselenation of N,N-disubstituted aromatic selenoamides // *Tetrahedron.* 2008. – T. 64. – № 42. – C. 9983–9988.
39. Ming-De R., Hua-Rong Z., Wei-Qiang F., Xun-Jun Z. First example of selenium transfer reaction of primary selenoamides and selenourea. Novel synthesis of dialkyl diselenides from alkyl halides // *J. Organomet. Chem.* 1995. – T. 485. – № 1–2. – C. 19–24.
40. Soleiman-Beigi M., Yavari I., Sadeghizadeh F. CuO nanoparticles-catalyzed a novel method to the synthesis of symmetrical diselenides from aryl halides: selenoamide as an organic Se-donor reagent // *Chem. Pap. Springer International Publishing*, 2018. – T. 72. – № 9. – C. 2239–2246.
41. Hua G., Du J., Slawin A.M.Z., Woollins J.D. A synthetic and structural study of arylselenoamides and 2,4-diaryl-1,3- selenazoles // *Synlett.* 2014. – T. 25. – № 15. – C. 2189–2195.
42. Shafiee A., Mazloumi A., Cohen V.I. Selenium heterocycles. XXVIII . Synthesis of pyrrolo[3,2- d]selenazole and pyrrolo[3,2- d |thiazole. Two novel heterocycles // *J. Heterocycl. Chem.* 1979. – T. 16. – № 8. – C. 1563–1566.
43. Dan Cook P., Mcnamara D.J. A synthesis of 2- β -D-ribofuranosyl-4-selenazolecarboxamide (selenazofurin) and certain N-substituted amide derivatives suitable for large scale syntheses // *J. Heterocycl. Chem.* 1986. – T. 23. – № 1. – C. 155–160.
44. Koketsu M., Ishihara H. Synthesis of 1,3-Selenazine and 1,3-Selenazole and Their Biological Activities // *Curr. Org. Chem.* 2003. – T. 7. – № 2. – C. 175–185.
45. Zhang P.F., Chen Z.C. Hypervalent iodine in synthesis 53: Synthesis of 2,4-disubstituted and 2,4,5-trisubstituted 1,3-selenazoles // *Synthesis (Stuttg).* 2000. № 9. – C. 1219–1222.
46. Zhang P.-F., Chen Z.-C. Hypervalent iodine in synthesis 50: A novel method of synthesis of selenazoles by cyclocondensation of selenoamides and alkynyl(phenyl)iodonium salts // *J. Heterocycl. Chem.* 2001. – T. 38. – № 2. – C. 503–505.
47. Majnooni S., Duffield J., Price J., Khosropour A.R., Zali-Boeini H., Beyzavi M.H.

Aryliodoazide synthons: A different approach for diversified synthesis of 2-aminothiazole, 1,3-thiazole, and 1,3-selenazole scaffolds // *ACS Comb. Sci.* 2019. – T. 21. – № 7. – C. 516–521.

48. COHEN V.I. A Facile Synthesis of 3,5-Diaryl- and 3,5-Diheteroaryl-1,2,4-selenadiazoles // *Synthesis (Stuttg)*. 1978. – T. 1978. – № 10. – C. 768–770.

49. Shimada K., Matsuda Y., Hikage S., Takeishi Y., Takikawa Y. A Convenient Preparation of 3,5-Disubstituted 1,2,4-Selenadiazoles from Primary Selenoamides by Treatment with N-Bromosuccinimide // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1991. – T. 64. – № 3. – C. 1037–1039.

50. Chauhan S., Chaudhary P., Singh A.K., Verma P., Srivastava V., Kandasamy J. tert-Butyl nitrite induced radical dimerization of primary thioamides and selenoamides at room temperature // *Tetrahedron Lett. Elsevier Ltd*, 2018. – T. 59. – № 3. – C. 272–276.

51. Merino-Montiel P., Maza S., Martos S., López Ó., Maya I., Fernández-Bolaños J.G. Synthesis and antioxidant activity of O-alkyl selenocarbamates, selenoureas and selenohydantoins // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013. – T. 48. – № 3. – C. 582–592.

52. Lagunes I., Begines P., Silva A., Galán A.R., Puerta A., Fernandes M.X., Maya I., Fernández-Bolaños J.G., López Ó., Padrón J.M. Selenocoumarins as new multitarget antiproliferative agents: Synthesis, biological evaluation and in silico calculations // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. – T. 179. – C. 493–501.

53. Begines P., Martos S., Lagunes I., Maya I., Padrón J.M., López Ó., Fernández-Bolaños J.G. Chemoselective Preparation of New Families of Phenolic-Organoselenium Hybrids—A Biological Assessment // *Molecules*. 2022. – T. 27. – № 4. – C. 1–19.

54. Sonoda N., Yamamoto G., Tsutsumi S. Synthesis of Aliphatic Isoselenocyanates by the Reaction of Aliphatic Isocyanides with Selenium in the Presence of Triethylamine // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1972. – T. 45. – № 9. – C. 2937–2938.

55. Zakrzewski J., Huras B., Kiełczewska A., Krawczyk M., Hupko J., Jaszczuk K. Reactions of nitroxides, Part 17. Synthesis, fungistatic and bacteriostatic activity of novel five- And six-membered nitroxyl selenoureas and selenocarbamates // *Molecules*. 2019. – T. 24. – № 13.

56. Barton D.H.R., Parekh S.I., Tajbakhsh M., Theodorakis E.A., Chi-Lam T. A convenient and high yielding procedure for the preparation of isoselenocyanates. Synthesis and reactivity of -alkylselenocarbamates. // *Tetrahedron*. 1994. – T. 50. – № 3. – C. 639–654.

57. Maeda H., Takashima M., Sakata K., Watanabe T., Honda M., Segi M. One-pot synthesis of selenoureas and selenocarbamates via selenation of isocyanates with bis(dimethylaluminum) selenide // *Tetrahedron Lett. Elsevier Ltd*, 2011. – T. 52. – № 3. – C. 415–417.

58. Sørensen A., Rasmussen B., Agarwal S., Schau-Magnussen M., Sølling T.I., Pittelkow

- M. Conversion of Phenols into Selenophenols: Seleno Newman-Kwart Rearrangement // *Angew. Chemie*. 2013. – T. 125. – № 47. – C. 12572–12575.
59. Fiorito S., Epifano F., Marchetti L., Genovese S. Semisynthesis of selenoauraptene // *Molecules*. 2021. – T. 26. – № 9.
60. Eriksen K., Ulfkjær A., Sølling T.I., Pittelkow M. Benzylic Thio and Seleno Newman-Kwart Rearrangements: research-article // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 2018. – T. 83. – № 18. – C. 10786–10797.
61. Koketsu M., Fukuta Y., Ishihara H. Reaction of N, N-Dimethylselenocarbamoyl Chloride with Nucleophiles. Preparation of Diselenocarbamates, Selenothiocarbamates, and Selenoureas // *J. Org. Chem.* 2002. – T. 67. – № 3. – C. 1008–1011.
62. Copeland C., Stick R. V. The Reaction of N-Dichloromethylene- N, N-diethylammonium Chloride with Some Carbohydrate Alcohols and Diols // *Aust. J. Chem.* 1982. – T. 35. – № 12. – C. 2541–2546.
63. Neidlein R., Meffert P., Sui Z. Synthesis of Some 4-Chloro-5-cyano-2-dialkylamino-6 H -1,3-oxazin-6-ones and their Reactions with Trialkyl Phosphites to Give Dialkyl (5-Cyano-2-dialkylamino-6-oxo-6 H -1,3-oxazin-4-yl)phosphonates // *Synthesis (Stuttg)*. 1992. – T. 1992. – № 05. – C. 443–446.
64. Jensen K.A., Due M., Holm A., Wentrup C., Stokke O., Bunnenberg E., Djerassi C., Records R. Alkyl Cyanates. VI. Chemical Reactions of Alkyl Cyanates. // *Acta Chem. Scand.* 1966. – T. 20. – C. 2091–2106.
65. Gao F., Pan X., Zhu J., Zhang Z., Zhang W., Zhu X. Facile synthesis of well-defined redox responsive diselenide-labeled polymers via organoselenium-mediated CRP and aminolysis // *Polym. Chem. Royal Society of Chemistry*, 2015. – T. 6. – № 8. – C. 1367–1372.
66. Koketsu M., Yamamura Y., Aoki H., Ishihara H. The preparation of acylselenourea and selenocarbamate using isoselenocyanate // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2006. – T. 181. – № 12. – C. 2699–2708.
67. Mun S., Heard P.J., Tiekink E.R.T. Molecular and supramolecular chemistry of mono- and di-selenium analogues of metal dithiocarbamates // *Coord. Chem. Rev. Elsevier B.V.*, 2018. – C. 1–14.
68. Kawai K., Ibi K., Ebihara M. Alkali Metal and Trimethylsilyl Carbamoselenothioates γ . Synthesis, Structure, and some Reactions // *Zeitschrift Für Anorg. Und Allg. Chemie*. 2007. – C. 625–634.
69. Koketsu M., Yamamura Y., Ishihara H. Synthesis of 2-Selenoxoperhydro-1,3-selenazin-4-ones and 2-Selenoxo-1,3-selenazolidin-4-ones via Diselenocarbamate Intermediates // *Synthesis*

(Stuttg). 2006. – T. 2006. – № 16. – C. 2738–2742.

70. Garud D.R., Tanahashi N., Ninomiya M., Koketsu M. Synthesis of 2-selenoxoperhydro-1,3-selenazin-4-ones via diselenocarbamate intermediates // *Tetrahedron*. Elsevier Ltd, 2009. – T. 65. – № 24. – C. 4775–4780.

71. Makhaeva N.A., Amosova S. V, Potapov V.A. Recent Advances in Design and Synthesis of Diselenafulvenes, Tetraselenafulvalenes, and Their Tellurium Analogs and Application for Materials Sciences // *Molecules*. 2022. – T. 27. – № 17. – C. 5613.

72. Christensen J.B., Bechgaard K., Paquignon G. Synthesis of ¹³C-labelled tetramethyltetraselenafulvalene // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2001. – T. 44. – № 14. – C. 1035–1041.

73. Pan X., Zhu J., Zou J., Zhang Z., Cheng Z., Zhou N., Zhang W., Zhu X. Straightforward and highly efficient synthesis of diselenocarbamates // *Org. Lett.* 2012. – T. 14. – № 24. – C. 6170–6173.

74. Li L., Peng X., Lu J., Jiang X. One-pot four-component assembly for diselenocarbamates // *Org. Chem. Front.* Royal Society of Chemistry, 2021. – T. 8. – № 23. – C. 6642–6647.

75. Hursthouse M.B., Malik M.A., Motevalli M., O'Brien P. Synthesis and characterization of some mixed alkyl selenocarbamates of zinc and cadmium: novel precursors for II/VI materials // *J. Mater. Chem.* 1992. – T. 2. – № 9. – C. 949.

76. Sørensen A., Rasmussen B., Pittelkow M. ⁷⁷Se NMR Spectroscopy As a Sensitive Probe for Hammett σ Constants // *J. Org. Chem.* 2015. – T. 80. – № 8. – C. 3852–3857.

77. Newman M.S., Karnes H.A. The Conversion of Phenols to Thiophenols via Dialkylthiocarbamates 1 // *J. Org. Chem.* 1966. – T. 31. – № 12. – C. 3980–3984.

78. Kwart H., Evans E.R. The Vapor Phase Rearrangement of Thioncarbonates and Thioncarbomates // *J. Org. Chem.* 1966. – T. 31. – № 2. – C. 410–413.

79. Burns M., Lloyd-Jones G.C., Moseley J.D., Renny J.S. The molecularity of the Newman-Kwart rearrangement // *J. Org. Chem.* 2010. – T. 75. – № 19. – C. 6347–6353.

80. Garud D.R., Makimura M., Ando H., Ishihara H., Koketsu M. First regioselective iodocyclization of O-allylselenocarbamates // *Tetrahedron Lett.* 2007. – T. 48. – № 44. – C. 7764–7768.

81. Gallenkamp D., Porsch T., Molter A., Tiekink E.R.T., Mohr F. Synthesis and structures of gold (I) phosphine complexes containing monoanionic selenocarbamate ester ligands // *J. Organomet. Chem.* Elsevier B.V., 2009. – T. 694. – № 15. – C. 2380–2385.

82. Gallenkamp D., Tiekink E.R.T., Mohr F. Gold(I) phosphine complexes containing

selenocarbamate esters: Crystal and molecular structure of N-phenyl-O-methylselenocarbamate // Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. 2008. – T. 183. – № 4. – C. 1050–1056.

83. Sharma A.K., Sharma A., Desai D., Madhunapantula S.R. V., Sung J.H., Robertson G.P., Amin S. Synthesis and anticancer activity comparison of phenylalkyl isoselenocyanates with corresponding naturally occurring and synthetic isothiocyanates // J. Med. Chem. 2008. – T. 51. – № 24. – C. 7820–7826.

84. Hemantha H.P., Sureshbabu V. V. Isoselenocyanates derived from amino acid esters: An expedient synthesis and application to the assembly of selenoureidopeptidomimetics, unsymmetrical Selenoureas and selenohydantoins // J. Pept. Sci. 2010. – T. 16. – № 11. – C. 644–651.

85. Chennakrishnareddy G., Nagendra G., Hemantha H.P., Das U., Guru Row T.N., Sureshbabu V. V. Isoselenocyanates derived from Boc/Z-amino acids: synthesis, isolation, characterization, and application to the efficient synthesis of unsymmetrical selenoureas and selenoureidopeptidomimetics // Tetrahedron. Elsevier Ltd, 2010. – T. 66. – № 34. – C. 6718–6724.

86. Dhake K.P., Tambade P.J., Singhal R.S., Bhanage B.M. An efficient, catalyst- and solvent-free N-formylation of aromatic and aliphatic amines // Green Chem. Lett. Rev. 2011. – T. 4. – № 2. – C. 151–157.

87. Hosseini-Sarvari M., Sharghi H. ZnO as a New Catalyst for N -Formylation of Amines under Solvent-Free Conditions // J. Org. Chem. 2006. – T. 71. – № 17. – C. 6652–6654.

88. Chandra Shekhar A., Ravi Kumar A., Sathaiyah G., Luke Paul V., Sridhar M., Shanthan Rao P. Facile N-formylation of amines using Lewis acids as novel catalysts // Tetrahedron Lett. Elsevier Ltd, 2009. – T. 50. – № 50. – C. 7099–7101.

89. Guchhait S.K., Priyadarshani G., Chaudhary V., Seladiya D.R., Shah T.M., Bhogayta N.P. One-pot preparation of isocyanides from amines and their multicomponent reactions: crucial role of dehydrating agent and base // RSC Adv. 2013. – T. 3. – № 27. – C. 10867.

90. Zakrzewski J., Hupko J. Efficient synthesis of 4-isocyano-2, 2, 6, 6-tetramethylpiperidine-1-oxyl // Org. Prep. Proced. Int. 2003. – T. 35. – № 4. – C. 387–390.

91. Zakrzewski J., Krawczyk M. Reactions of nitroxides, part 7: Synthesis of novel nitroxide selenoureas // Heteroat. Chem. 2008. – T. 19. – № 6. – C. 549–556.

92. Merino-Montiel P., López Ó., Álvarez E., Fernández-Bolaños J.G. Synthesis of conformationally-constrained thio(seleno)hydantoins and α -triazolyl lactones from d-arabinose as potential glycosidase inhibitors // Tetrahedron. 2012. – T. 68. – № 24. – C. 4888–4898.

93. Appel R., Kleinstück R., Ziehn K.-D. New Preparation of Isocyanides // Angew. Chemie Int. Ed. English. 1971. – T. 10. – № 2. – C. 132–132.

94. Zakrzewski J., Huras B., Kielczewska A. Synthesis of Isoselenocyanates // Synth. 2016.

– T. 48. – № 1. – C. 85–96.

95. Fernández-Bolaños J.G., López Ó., Ulgar V., Maya I., Fuentes J. Synthesis of O-protected glycosyl selenoureas. A new access to bicyclic sugar isoureas // *Tetrahedron Lett.* 2004. – T. 45. – № 21. – C. 4081–4084.

96. Hoffmann P., Gokel G., Marquarding D., Ugi I. Isonitrile Syntheses // *Isonitrile Chemistry*. ACADEMIC PRESS, INC., 1971. – T. 20.

97. Weber W.P., Gokel G.W. An improved procedure for the Hofmann carbylamine synthesis of isonitriles // *Tetrahedron Lett.* 1972. – T. 13. – № 17. – C. 1637–1640.

98. Zielińska-Błajet M., Najdek J. Novel selenoureas based on cinchona alkaloid skeleton: Synthesis and catalytic investigations // *Materials (Basel)*. 2021. – T. 14. – № 3. – C. 1–13.

99. HENRIKSEN L., EHRBAR U. One-Step Synthesis of Alkyl and Aryl Isoselenocyanates from Primary Amines // *Synthesis (Stuttg)*. 1976. – T. 1976. – № 08. – C. 519–521.

100. Stolte H. Ueber Phenylselenenfol und Diphenylselenharnstoff // *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*. 1886. – T. 19. – № 2. – C. 2350–2352.

101. Pedersen C.T., Bitsch V., Andersen I.G.K., Jart A., Munch-Petersen J. Preparation of some 4-Substituted Selenosemicarbazides. // *Acta Chem. Scand.* 1963. – T. 17. – C. 1459–1461.

102. Douglass I.B. Acylselenoureas // *J. Am. Chem. Soc.* 1937. – T. 59. – № 4. – C. 740–742.

103. Heimgartner H., Zhou Y., Atanassov P.K., Sommen G.L. Isoselenocyanates as building blocks for selenium-containing heterocycles // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2008. – T. 183. – № 4. – C. 840–855.

104. Zhou Y., Linden A., Heimgartner H. Selenium-Containing Heterocycles from Isoselenocyanates: Synthesis of 1,3-Selenazoles from N-Phenylimidoyl Isoselenocyanates // *Helv. Chim. Acta*. 2000. – T. 83. – № 7. – C. 1576–1598.

105. Collard-Charon C., Renson M. Synthèse des Sélénosemicarbazides Substitués I. Synthèse des esters isosélénocyaniques // *Bull. des Sociétés Chim. Belges*. 1962. – T. 71file:/// – № 9–10. – C. 531–540.

106. Bulka E., Ahlers K. -D, Tuček E. Darstellung substituierter Selenosemicarbazide und Selenosemicarbazone // *Chem. Ber.* 1967. – T. 100. – № 4. – C. 1373–1378.

107. Suzuki H., Usuki M., Hanafusa T. A Photochemical Route to Some Substituted Benzyl Isoselenocyanates // *Synthesis (Stuttg)*. 1979. – T. 1979. – № 09. – C. 705–707.

108. Koketsu M., Suzuki N., Ishihara H. Preparation of isoselenocyanate and synthesis of carbodiimide by oxidation of selenourea // *J. Org. Chem.* 1999. – T. 64. – № 17. – C. 6473–6475.

109. Garud D.R., Koketsu M., Ishihara H. Isoselenocyanates: A powerful tool for the

- synthesis of selenium-containing heterocycles // *Molecules*. 2007. – T. 12. – № 3. – C. 504–535.
110. Atanassov P.K., Linden A., Heimgartner H. Synthesis of 4-(phenylamino)quinazoline-2(1H)-selenones and diselenides from isoselenocyanates: Dimroth rearrangement of an intermediate // *Helv. Chim. Acta*. 2004. – T. 87. – № 7. – C. 1873–1887.
111. Sommen G.L., Linden A., Heimgartner H. Selenium-containing heterocycles from isoselenocyanates: Synthesis of 1,3-selenazolidine and perhydro-1,3-selenazine derivatives // *European J. Org. Chem*. 2005. № 14. – C. 3128–3137.
112. Sommen G.L., Linden A., Heimgartner H. First synthesis of a selenazepane // *Tetrahedron Lett*. 2005. – T. 46. – № 39. – C. 6723–6725.
113. Koketsu M., Sakai T., Kiyokuni T., R. Garud D., Ando H., Ishihara H. One-Pot Synthesis of 2-Imino-1,3-selenazolidines by Reaction of Isoselenocyanates with Propargylamine // *Heterocycles*. 2006. – T. 68. – № 8. – C. 1607.
114. Banert K., Toth C. Synthesis and Reactions of Vinyl Isoselenocyanates // *Angew. Chemie Int. Ed. English*. 1995. – T. 34. – № 15. – C. 1627–1629.
115. Koketsu M., Takahashi A., Ishihara H. A facile preparation of selenohydantoins using isoselenocyanate // *J. Heterocycl. Chem*. 2007. – T. 44. – № 1. – C. 79–81.
116. Nie Y., Li S., Lu Y., Zhong M., Li X., Zhang Y., He X. New Organoselenium (NSAIDs-Selenourea and Isoselenocyanate) Derivatives as Potential Antiproliferative Agents: Synthesis, Biological Evaluation and in Silico Calculations // *Molecules*. 2022. – T. 27. – № 14.
117. Asanuma Y., Fujiwara S., Shin-ike T., Kambe N. Selenoimidoylation of Alcohols with Selenium and Isocyanides and Its Application to the Synthesis of Selenium-Containing Heterocycles // *J. Org. Chem*. 2004. – T. 69. – № 14. – C. 4845–4848.
118. Silks L.A., Peng J., Odom J.D., Bruce Dunlap R. Synthesis of (4S,5R)-(–)-4-methyl-5-phenyloxazolidine-2-selone: A chiral auxiliary reagent capable of detecting the enantiomers of (R,S)-lipoic acid by ⁷⁷Se nuclear magnetic resonance spectroscopy // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1991. – T. 6. – № 10. – C. 2495–2498.
119. Sommen G.L., Linden A., Heimgartner H. Synthesis of 2-Selenoxo-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-Selenoxo-1,3-thiazinan-4-ones from Isoselenocyanates. // *ChemInform*. 2005. – T. 36. – № 50. – C. 1903–1915.
120. Kristian P., Koščík D., Gonda J. Heterocycles with a pyrido[3,2-e]-1,3-selenazine and pyrido[3,4-e]-1,3-selenazine ring systems // *Collect. Czechoslov. Chem. Commun*. 1983. – T. 48. – № 12. – C. 3567–3574.
121. Sommen G.L., Linden A., Heimgartner H. Selenium-containing heterocycles from isoselenocyanates: Synthesis of 2-methylidene-1,3-selenazolidine derivatives // *Tetrahedron*. 2006. –

T. 62. – № 14. – C. 3344–3354.

122. López Ó., Maza S., Ulgar V., Maya I., Fernández-Bolaños J.G. Synthesis of sugar-derived isoselenocyanates, selenoureas, and selenazoles // *Tetrahedron*. 2009. – T. 65. – № 12. – C. 2556–2566.

123. Regitz M. Nucleophile Carbene: eine unglaubliche Renaissance // *Angew. Chemie*. 1996. – T. 108. – № 7. – C. 791–794.

124. Klayman D.L., Shine R.J. Synthesis of selenoureas and selenothiocarbamic esters from thioureas // *J. Org. Chem.* 1969. – T. 34. – № 11. – C. 3549–3551.

125. Koketsu M., Fukuta Y., Ishihara H. Preparation of N,N-unsubstituted selenoureas and thioureas from cyanamides // *Tetrahedron Lett.* 2001. – T. 42. – № 36. – C. 6333–6335.

126. Shafiee A., Ebrahimzadeh M.A., Maleki A. Selenium heterocycles. XLIII. Syntheses of 3,5-Diaryl-1,2,4-thiadiazoles and 3,5-Diaryl-1,2,4-selenadiazoles // *J. Heterocycl. Chem.* 1999. – T. 36. – № 4. – C. 901–903.

127. Liebscher J., Hartmann H. Synthese von Aminoselenazolderivaten aus N-Acyl-selenoharnstoffen 1) // *Zeitschrift für Chemie*. 1976. – T. 16. – № 1. – C. 18–19.

128. Moriarty R.M., Vaid B.K., Duncan M.P., Levy S.G., Prakash O., Goyal S. A One-Pot Synthesis of 2-Amino- and 2-(Arylamino)-Substituted Thiazoles and Selenazoles using [Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene, Carbonyl Compounds and Thioureas or Selenoureas: A Modification of the Hantzsch Synthesis // *Synthesis (Stuttg)*. 1992. – T. 1992. – № 09. – C. 845–846.

129. Koketsu M., Kiyokuni T., Sakai T., Ando H., Ishihara H. Synthesis of 1,3-selenazines and 1,3-selenazolidines via intramolecular addition of N-allylselenoureas // *Chem. Lett.* 2006. – T. 35. – № 6. – C. 626–627.

130. Segi M., Maeda H., Sakata K., Takashima M., Honda M., Watanabe T. Synthesis of Selenohydantoins from Isoselenocyanates and α -Amino Acids // *Heterocycles*. 2010. – T. 82. – № 2. – C. 1709.

131. Ivanenkov Y.A., Veselov M.S., Rezekin I.G., Skvortsov D.A., Sandulenko Y.B., Polyakova M. V., Bezrukov D.S., Vasilevsky S. V., Kukushkin M.E., Moiseeva A.A., Finko A. V., Koteliansky V.E., Klyachko N.L., Filatova L.A., Beloglazkina E.K., Zyk N. V., Majouga A.G. Synthesis, isomerization and biological activity of novel 2-selenohydantoin derivatives // *Bioorganic Med. Chem. Elsevier Ltd*, 2016. – T. 24. – № 4. – C. 802–811.

132. Steklov M.Y., Chernysheva A.N., Antipin R.L., Majouga A.G., Beloglazkina E.K., Moiseeva A.A., Strel'Tsova E.D., Zyk N. V. Synthesis and coordinating properties of 5-phenyl- and 5-pyridylmethylidene-substituted 2-selenohydantoines and 2-selenoimidazol-4-ones // *Russ. Chem. Bull.* 2012. – T. 61. – № 6. – C. 1182–1192.

133. Vyhivskiy O., Dlin E.A., Finko A. V., Stepanova S.P., Ivanenkov Y.A., Skvortsov D.A., Mironov A. V., Zyk N. V., Majouga A.G., Beloglazkina E.K. Copper-Promoted C-Se Cross-Coupling of 2-Selenohydantoins with Arylboronic Acids in an Open Flask // *ACS Comb. Sci.* 2019.
134. Vyhivskiy O., Laikov D.N., Finko A. V., Skvortsov D.A., Zhirkina I. V., Tafeenko V.A., Zyk N. V., Majouga A.G., Beloglazkina E.K. Ullmann-type C-Se Cross-Coupling in the Hydantoin Family: Synthesis, Mechanistic Studies, and Tests of Biological Activity // *J. Org. Chem.* 2020. – T. 85. – № 5. – C. 3160–3173.
135. Finko A. V., Sokolov A.I., Vasilyeva L.A., Skvortsov D.A., Al-Khazraji A.S.H., Ofitserov E.N., Zyk N. V., Majouga A.G., Beloglazkina E.K. Synthesis of 4,4'-substituted 2,2'-[ethane-1,2-diylbis(selanediy)]bis(1H-imidazol-5(4H)-ones) // *Russ. Chem. Bull.* 2021. – T. 70. – № 3. – C. 457–462.
136. Bigoli F., Deplano P., Marcis S., Mercuri M.L., Onnis R., Orru G., Pellinghelli M.A., Trogu E.F. Synthesis, Crystal and Molecular Structures of the Novel Compounds 4,7-Dithio-5,6-Diselenocino- [1,2b:3,4b']-Diimidazolyl-1,3,8,10-Tetrabutyl 2,9-Dithione and -2,9-Diselone // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* 1998. – T. 136. – № 1. – C. 659–662.
137. Ding K., Lu Y., Nikolovska-Coleska Z., Qiu S., Ding Y., Gao W., Stuckey J., Krajewski K., Roller P.P., Tomita Y., Parrish D.A., Deschamps J.R., Wang S. Structure-based design of potent non-peptide MDM2 inhibitors // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. – T. 127. – № 29. – C. 10130–10131.
138. Majouga A.G., Beloglazkina E.K., Vatsadze S.Z., Frolova N.A., Zyk N. V. Synthesis of isomeric 3-phenyl-5-(pyridylmethylene)-2-thiohydantoins and their S-methylated derivatives. Molecular and crystal structures of (5Z)-3-phenyl-5-(pyridin-2-ylmethylene)-2-thiohydantoin and (5Z)-2-methylthio-3-phenyl-5-(pyridin-2-ylmethylene)- // *Russ. Chem. Bull.* 2004. – T. 53. – № 12. – C. 2850–2855.
139. 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.* Taylor & Francis, 2020. – T. 195. – № 7. – C. 544–555.
140. Fraile J.M., Lafuente G., Mayoral J.A., Pallarés A. Synthesis and reactivity of 5-methylenehydantoins // *Tetrahedron.* 2011. – T. 67. – № 45. – C. 8639–8647.
141. Cernak T.A., Gleason J.L. Synthesis of 5-chloromethylene hydantoins and thiohydantoins // *Heterocycles.* Japan Institute of Heterocyclic Chemistry, 2007. – T. 71. – № 1. – C. 117–134.
142. Hjerrild P., Tørring T., Poulsen T.B. Dehydration reactions in polyfunctional natural

products // Nat. Prod. Rep. Royal Society of Chemistry, 2020. – T. 37. – № 8. – C. 1043–1064.

143. Kukushkin M.E., Karpov N.A., Shybanov D.E., Zyk N. V., Beloglazkina E.K. A convenient synthesis of 3-aryl-5-methylidene-2-thiohydantoin // Mendeleev Commun. Russian Academy of Sciences, 2022. – T. 32. – № 1. – C. 126–128.

144. van Dijk M., Postma T.M., Rijkers D.T.S., Liskamp R.M.J., van Nostrum C.F., Hennink W.E. Synthesis and characterization of tailorable biodegradable thermoresponsive methacryloylamide polymers based on l-serine and l-threonine alkyl esters // Polymer (Guildf). Elsevier Ltd, 2010. – T. 51. – № 12. – C. 2479–2485.

145. Gupta A., Chauhan V.S. Synthetic and conformational studies on dehydroalanine-containing model peptides // Biopolymers. 1990. – T. 30. – № 3–4. – C. 395–403.

146. Ranganathan D., Shah K., Vaish N. An exceptionally mild and efficient route to dehydroalanine peptides // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1992. № 16. – C. 1145–1147.

147. Stocking E.M., Sanz-Cervera J.F., Williams R.M. Total synthesis of VM55599. Utilization of an intramolecular Diels - Alder cycloaddition of potential biogenetic relevance // J. Am. Chem. Soc. 2000. – T. 122. – № 8. – C. 1675–1683.

148. Yang Y.Q., Ji M.C., Lu Z., Jiang M., Huang W.W., He X.Z. Facile access to α,β -dehydroalanine and α,β -dehydroamino butyric acid derivatives from DL-serines and threonines // Synth. Commun. 2016. – T. 46. – № 11. – C. 977–982.

149. Ganiu M.O., Nepal B., Van Houten J.P., Kartika R. A decade review of triphosgene and its applications in organic reactions // Tetrahedron. Elsevier Ltd, 2020. – T. 76. – № 47. – C. 131553.

150. Andruszkiewicz R., Czerwiński A. Dehydration of β -Hydroxyamino Acids with N, N'-Carbonyldiimidazole // Synthesis (Stuttg). 1982. – T. 1982. – № 11. – C. 968–969.

151. Novotortsev V.K., Kuandykov D.M., Kukushkin M.E., Zyk N. V., Beloglazkina E.K. Synthesis of 5-methylidene-2-thio- and 2-selenohydantoin from isothiocyanates or isoselenocyanates and l-serine // Mendeleev Commun. 2022. – T. 32. – № 6. – C. 769–770.

152. Borsari C., Rageot D., Dall'Asen A., Bohnacker T., Melone A., Sele A.M., Jackson E., Langlois J.B., Beaufils F., Hebeisen P., Fabbro D., Hillmann P., Wymann M.P. A Conformational Restriction Strategy for the Identification of a Highly Selective Pyrimido-pyrrolo-oxazine mTOR Inhibitor // J. Med. Chem. 2019. – T. 62. – № 18. – C. 8609–8630.

153. Shybanov D.E., Kukushkin M.E., Hrytseniuk Y.S., Grishin Y.K., Roznyatovsky V.A., Tafenko V.A., Skvortsov D.A., Zyk N. V., Beloglazkina E.K. [4+2]-Cycloaddition to 5-Methylidene-Hydantoin and 5-Methylidene-2-Thiohydantoin in the Synthesis of Spiro-2-Chalcogenimidazolones // Int. J. Mol. Sci. 2023. – T. 24. – № 5.

154. Filkina M.E., Baray D.N., Beloglazkina E.K., Grishin Y.K., Roznyatovsky V.A.,

Kukushkin M.E. Regioselective Cycloaddition of Nitrile Imines to 5-Methylidene-3-phenyl-hydantoin: Synthesis and DFT Calculations // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. – T. 24. – № 2.

155. 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. – T. 19. – № 3. – C. 646–649.

156. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays // *J. Immunol. Methods.* 1983. – T. 65. – № 1–2. – C. 55–63.

157. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer.* 2015. – T. 136. – № 5. – C. E359–E386.

158. Ivanenkov Y.A., Vasilevski S. V., Beloglazkina E.K., Kukushkin M.E., Machulkin A.E., Veselov M.S., Chufarova N. V., Chernyaginab E.S., Vanzcool A.S., Zyk N. V., Skvortsov D.A., Khutornenko A.A., Rusanov A.L., Tonevitsky A.G., Dontsova O.A., Majouga A.G. Design, synthesis and biological evaluation of novel potent MDM2/p53 small-molecule inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. – T. 25. – № 2. – C. 404–409.

159. Beloglazkina A.A., Karpov N.A., Mefedova S.R., Polyakov V.S., Skvortsov D.A., Kalinina M.A., Tafeenko V.A., Majouga A.G., Zyk N. V., Beloglazkina E.K. Synthesis of dispirooxindoles containing N-unsubstituted heterocyclic moieties and study of their anticancer activity // *Russ. Chem. Bull.* 2019. – T. 68. – № 5. – C. 1006–1013.

160. Beloglazkina A.A., Skvortsov D.A., Tafeenko V.A., Majouga A.G., Zyk N. V., Beloglazkina E.K. Synthesis and cytotoxicity of novel dispiro derivatives of 5-arylidenoaxazolones, potential inhibitors of p53—MDM2 protein-protein interaction // *Russ. Chem. Bull.* 2018. – T. 67. – № 3. – C. 562–569.

161. Gazieva G.A., Kolotyrykina N.G., Kravchenko A.N., Makhova N.N. Synthesis of novel spiro[indole-3,3'-pyrrolidin]-2(1H)-ones // *Russ. Chem. Bull.* 2014. – T. 63. – № 2. – C. 431–434.

162. Sosnovskikh V.Y., Kornev M.Y., Moshkin V.S., Buev E.M. Substituted chromones in [3+2] cycloadditions with nonstabilized azomethine ylides: synthesis of 1-benzopyrano[2,3-c]pyrrolidines and 1-benzopyrano[2,3-c:3,4-c']dipyrrolidines // *Tetrahedron.* 2014. – T. 70. – № 48. – C. 9253–9261.

163. Graves B., Thompson T., Xia M., Janson C., Lukacs C., Deo D., Di Lello P., Fry D., Garvie C., Huang K.-S., Gao L., Tovar C., Lovey A., Wanner J., Vassilev L.T. Activation of the p53 pathway by small-molecule-induced MDM2 and MDMX dimerization // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2012. – T. 109. – № 29. – C. 11788–11793.

164. Kravchenko J.E., Ilyinskaya G. V., Komarov P.G., Agapova L.S., Kochetkov D. V.,

Strom E., Frolova E.I., Kovriga I., Gudkov A. V., Feinstein E., Chumakov P.M. Small-molecule RETRA suppresses mutant p53-bearing cancer cells through a p73-dependent salvage pathway // Proc. Natl. Acad. Sci. 2008. – T. 105. – № 17. – C. 6302–6307.

165. Erofeev A., Gorelkin P., Garanina A., Alova A., Efremova M., Vorobyeva N., Edwards C., Korchev Y., Majouga A. Novel method for rapid toxicity screening of magnetic nanoparticles // Sci. Rep. 2018. – T. 8. – № 1. – C. 7462.