

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Петрова Юлиана Витальевна

**Синтез спиропроизводных имидазолидина реакциями 1,3-
диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и
нитрилоксидов по кратным связям $C=N$ и $C=S$**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2025

Диссертация подготовлена на кафедре органической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель: **Кукушкин Максим Евгеньевич**

кандидат химических наук

Официальные оппоненты: **Аверина Елена Борисовна**

доктор химических наук, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, профессор

Щекотихин Андрей Егорович

доктор химических наук, профессор, Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, директор

Измestьев Алексей Николаевич

кандидат химических наук, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, лаборатория азотсодержащих соединений, старший научный сотрудник

Защита диссертации состоится «24» декабря 2025 г. в 11 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

E-mail: maloshitskaya@org.chem.msu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3712>

Автореферат разослан «__» __ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета МГУ.014.1

кандидат химических наук

Малошицкая О.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения обладают рядом синтетически полезных свойств, являясь атом-экономичными, регио- и стереоселективными. Использование в этих реакциях азотсодержащих диполей приводит к образованию гетероциклов, зачастую проявляющих биологическую активность. Участие в таких реакциях диполярофилов, содержащих экзоциклические двойные связи, дает возможность синтезировать спирособъединения. Наличие четвертичного атома углерода в таких соединениях обеспечивает конформационную жесткость молекул, позволяя достигать оптимальных стереоэлектронных свойств молекул для взаимодействия с биологическими мишенями.

Нитрилимины и нитрилоксиды относятся к высокореакционным 1,3-диполям, однако их способность присоединяться к двойным связям различной природы значительно различается. В отличие от широко исследованного циклоприсоединения по связям $C=C$, аналогичные реакции с $C=N$ и $C=S$ -содержащими диполярофилами известны в существенно меньшей степени. Таким образом разработка методов 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по экзоциклическим двойным связям углерод-гетероатом является актуальным направлением научных исследований.

Степень разработанности темы. Ранее в лаборатории биологически активных органических соединений химического факультета МГУ было проведено обширное исследование, посвященное изучению реакций азотсодержащих 1,3-диполей и производных гидантоинов (имидазолидин-2,4-дионов), содержащих связь $C^5=C$ различной степени замещенности. Было показано, что представленные реакции являются удобным способом получения полиазотсодержащих спирособъединений, проявляющих противоопухолевые свойства.

В серии исследований группы К. Рибейро (2016-2017 гг), посвященных синтезу спирособъединений класса оксиндолов, было показано, что замена экзоциклической группы $C=CH-Ar$ на $C=N-Ar$ в молекуле исходного диполярофила в ряде случаев приводит к значительному увеличению биологической активности получаемых в результате присоединения диполя спироциклических молекул. При этом переход от арилиден- и арилиминозамещенным оксиндолам не представлял существенных синтетических трудностей. Однако в литературе к настоящему времени представлен единственный пример синтеза 5-арилимино-гидантоинов с помощью аза-реакции Виттига.

Представленные в данной диссертационной работе подходы к получению спироимидазолонов являются логичным продолжением предшествующих работ

научной группы по исследованию диполярофилов ряда 2-халькогенимидазолонов. В отличие от предыдущих исследований, в настоящей работе рассмотрены реакции нитрилиминов и нитрилоксидов с гидантоинами, содержащими экзоциклическую связь $C=N$, а также их аналогами, содержащими способные к присоединению 1,3-диполей связи $C^2=S$ и $C^2=Se$.

Целью работы является разработка синтетических подходов к новым структурным типам спироимидазолонов, имеющим в составе триазилиновые, оксадиазолиновые и тиadiaзолиновые циклы с использованием реакций (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по связям $C=N$, $C=S$ и $C=Se$ диполярофилов на основе имидазолидина и тиазолидина.

Задачами работы являлись: 1) разработка методов получения диполярофилов ряда имидазолидин-4-онов и тиазолидин-4-онов, содержащих экзоциклические двойные связи $C=N$, $C=S$ и $C=Se$; 2) разработка и оптимизация методов 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов к связям углерод-халькоген 2-халькоген-имидазолидин-4,5-дионов, углерод-азот 5-имино-имидазолидин-4-онов и 2-имино-тиазолидин-4,5-дионов; 3) исследование нитрилиминов и нитрилоксидов в реакциях с 2-тиоксо- и 2-селеноксо-5-имино-имидазолидин-4-онами, а также 2,5-диимино-тиазолидин-4-онами для получения полициклических спиросоединений.

Объекты и предмет исследования. В качестве объектов исследования были выбраны диполярофилы на основе имидазолидина и тиазолидина, содержащие экзоциклические двойные связи углерод-гетероатом, а также получаемые из них спиросоединения. Предметом исследования являлись методы получения этих соединений с использованием реакций циклизации с участием оксалилхлорида, аза-реакции Виттига для введения диполярофильной $C=N$ -группы и 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов для синтеза спиропроизводных.

Научная новизна исследований обоснована отсутствием описанных в литературе случаев использования имино-производных имидазолидина в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения и определяется тем, что: 1) был разработан препаративный хемодивергентный метод получения 2-тиоксо- и 2-селеноксо-имидазолидин-4,5-дионов и изомерных им 2-имино-тиазолидин- и 2-имино-селеназолидин-4,5-дионов из одних и тех же исходных реагентов – тио- и селеномочевин и оксалилхлорида; 2) впервые показана возможность получения 5-имино-имидазолидин-4-онов с использованием одnoreакторного варианта аза-реакции Виттига; 3) впервые осуществлены реакции нитрилиминов и нитрилоксидов с производными 2-тиоксо-имидазолидин-4,5-дионов, 5-имино-имидазолидин-4-онов, 2-имино-тиазолидин-4,5-дионов с получением спиросочлененных гетероциклов; 4) обнаружена новая скелетная

перегруппировка производных 2,5-диимино-тиазолидин-4-онов в условиях 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилиминами и предложен её механизм.

Теоретическая и практическая значимость работы: 1) разработаны препаративные методики (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов к 5-иминопроизводным имидазолидина с получением спиросочлененных имидазолидин-триазиолов и имидазолидин-оксадиазолинов; 2) исследованы структурные перегруппировки, сопровождающие реакции циклоприсоединения к двойным связям углерод-гетероатом диполярофилов на основе тиазолидина и имидазолидина; 3) проведено сравнение эффективности двух альтернативных методик добавления основания (триэтиламина) для генерации 1,3-диполя в реакциях нитрилиминов и нитрилоксидов с 2-тиоксо-имидазолидин-4,5-диоами и 5-имино-имидазолидин-2,4-диоами (прикапывание и диффузионное смешивание).

Методология диссертационного исследования включала предварительный анализ литературы, планирование и проведение экспериментов, оптимизацию условий разработанных реакций, изучение применимости оптимизированных условий к субстратам и реагентам различного строения, анализ полученных результатов и их обобщение, формулирование выводов. Строение синтезированных соединений определяли с использованием спектromетрии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , а также масс-спектрометрии высокого разрешения. Для подтверждения структуры новых соединений был использован рентгеноструктурный анализ (РСА). Биологическую активность оценивали в исследованиях цитотоксичности *in vitro*.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) 2-тиоксо- и 2-селеноксо-имидазолидин-4,5-дионы и изомерные им тиазолидины и селеназолидины могут быть получены из одних исходных соединений (тио- или селеномочевин и оксалилхлорида) при варьировании условий реакции;
- 2) 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилиминов и нитрилоксидов по связям углерод-гетероатом может быть использовано для синтеза новых спиропроизводных имидазолидина из 2-тиоксо-имидазолидин-4,5-дионов, 2-имино-тиазолидин-4,5-дионов, 5-имино-имидазолидин-4-онов и 2,5-диимино-тиазолидин-4-онов;
- 3) спиросочлененные 1,2,4-триазолин-имидазолидины и 1,2,4-оксадиазолин-имидазолидины могут быть получены из 5-имино-имидазолидин-4-онов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилиминами и нитрилоксидами;
- 4) полициклические спиропроизводные 1,3,4-тиадиазолин-имидазолидин-1,2,4-триазиолов могут быть получены из 2-тиоксо-имидазолидин-4,5-дионов и 2,5-

диимино-тиазолидин-4-онов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилиминами.

Степень достоверности полученных результатов подтверждается воспроизводимостью результатов, использованием современных спектроскопических и спектрометрических методов анализа, сопоставлением полученных результатов с литературными данными, публикацией полученных результатов в ведущих рецензируемых периодических изданиях.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3– Органическая химия.

Апробация результатов. Основные результаты диссертации были представлены на российских и международных конференциях: Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (2024, 2025), VI Всероссийская конференция по органической химии (2024), Третья Всероссийская школа–конференция по медицинской химии для молодых ученых с международным участием (2025), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений KOST (2025).

Личный вклад автора состоял в составлении плана исследований, обсуждении полученных результатов, подготовке их к публикации в научных журналах и их представлении на научных конференциях. Автор проводил синтез представленных в работе соединений, анализировал данные физико-химических исследований. Автором осуществлен сбор и анализ литературных данных по теме исследования. Часть подготовленного соискателем обзора литературы (раздел 2.3) был переведен на английский язык и представлен в публикации Petrova J.V., Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines and Nitrile Oxides to Exocyclic C=N Bonds—An Approach to *Spiro*-N-Heterocycles // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 17.– P. 8673. Автор принимал участие в составлении плана исследований, проведении синтеза, обсуждении полученных результатов и подготовке их к публикации для других (исследовательских) печатных работ, в числе которых статьи Kuznetsova J.V., Tkachenko V.T., Petrovskaya L.M., Filkina M.E., Shybanov D.E., Grishin Y.K., Roznyatovsky V.A., Tafeenko V.A., Pestretsova A.S., Yakovleva V.A., Pokrovsky V.S., Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K. [3+2]-Cycloaddition of Nitrile Imines to Parabanic Acid Derivatives — An Approach to Novel Spiroimidazolidinediones // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 1. – P. 18. и Petrova J.V., Filkina M.E., Grishin Y.N., Roznyatovsky V.A., Tafeenko V.A., Nechaev M.S., Ugrak B.I., Dutova T.Ya., Savin A.M., Boldyrikhin A.Y., Kukushkin M.E. Beloglazkina E.K. 1,3-

Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines to 2-Imino-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3-ones: Dipole-initiated Thiazolone-imidazolone Rearrangement // The Journal of Organic Chemistry. – 2025 – Vol. 90, № 42. – P. 14861–14870. Вклад автора в публикацию Petrova J.V., Tkachenko V.T., Tafeenko V.A., Pestretsova A.S., Pokrovsky V.S., Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K. Facile synthesis of hydantoin/1,2,4-oxadiazoline spiro-compounds via 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides to 5-iminohydantoins // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2025. – Vol. 21, № 21. – P. 1552-1560. кроме перечисленного для других исследовательских статей предполагал подготовку иллюстративного материала.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 205 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы из 151 наименований. Работа содержит 101 рисунок и 11 таблиц.

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (Гранты № 24-23-00173 и 24-13-00004).

*Автор выражает признательность д.м.н. Покровскому В.С. и д.м.н. Штилю А.А. (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) за проведение *in vitro* исследований цитотоксичности, д.х.н. Гришину Ю.К. и к.ф.-м.н. Рознятовскому В.А. (МГУ) за проведение ЯМР экспериментов, к.х.н. Тафеенко В.А. и д.ф.-м.н. Чернышеву В.В. (МГУ) за проведение рентгенографических исследований, к.х.н. Успенской А.А. (МГУ) и к.х.н. Архипенко А.А. (ИОНХ РАН) за проведение элементного анализа, д.х.н. Нечаеву М.С. (ИНХС РАН) за выполнение исследований методом функционала плотности, д.х.н. Беклемишеву М.К. (МГУ) за помощь в установлении схемы разложения тиазолидинов, д.х.н. Белоглазкиной Е.К. (МГУ) за наставничество и неоценимую помощь в выполнении диссертационного исследования.*

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты диссертационной работы представлены в четырех разделах. В первом разделе рассмотрены методы получения синтетических предшественников диполей – гидразоноилхлоридов **2** и гидроксимидоилхлоридов **4**, используемых в дальнейшем для генерации нитрилиминов и нитрилоксидов *in situ* при 1,3-элиминировании HCl под действием основания (Рисунок 1).

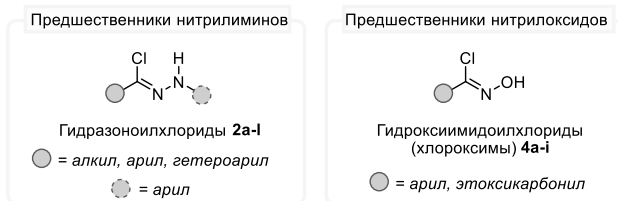


Рисунок 1. Синтетические предшественники 1,3-диполей.

Во втором разделе описаны методы синтеза циклических диполярофилов на основе имидазолидинов и тиазолидинов (селеназолидинов), разработанные в ходе выполняемой работы (Рисунок 2). Определены условия изомеризации 2-имино-тиазолидинов (селеназолидинов) **6a-d** в 2-тиоксо или 2-селеноксо-имидазолидины **7d,h-j**.

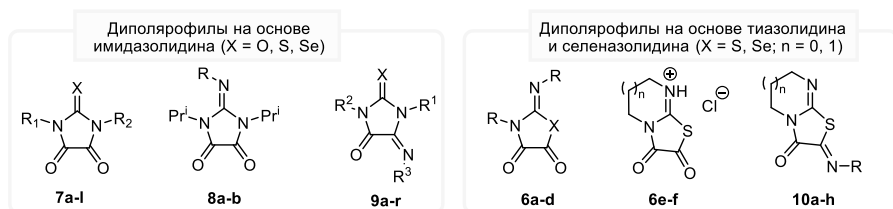


Рисунок 2. Типы исследованных диполярофилов.

Третий раздел обсуждения результатов посвящен исследованию реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов к диполярофилам, представленным на рисунке 2, и синтезу новых структурных типов спирособъединений (Рисунок 3). Раздел содержит информацию о субстратных рамках этих реакций, побочных процессах и способах их подавления.

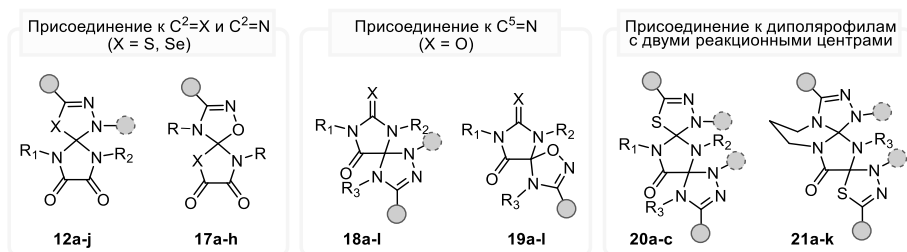


Рисунок 3. Типы полученных спирособъединений.

В четвертом разделе обобщены результаты исследования цитотоксичности избранных серий спирособъединений **18**, **19** и **21** (Рисунок 3).

1. Получение предшественников диполей

Синтез ароматических гидразоноилхлоридов осуществляли по известной из литературы методике из замещенных бензойных кислот, из которых сначала получали хлорангидриды, реагирующие затем с фенилгидразинами (Рисунок 4). Далее полученные соединения **1a-h** вводили в реакцию с трифенилфосфином и тетрахлорметаном для получения предшественников нитрилиминов **2a-h**. Этот метод был впервые применен нами для синтеза гетероароматических соединений **1i-j** и **2i-j**. Ацилгидразид **2k** был получен из ангидрида уксусной кислоты. Для получения 2,2,2-трифторацетилгидразида **2l** был использован трифторуксусный ангидрид.

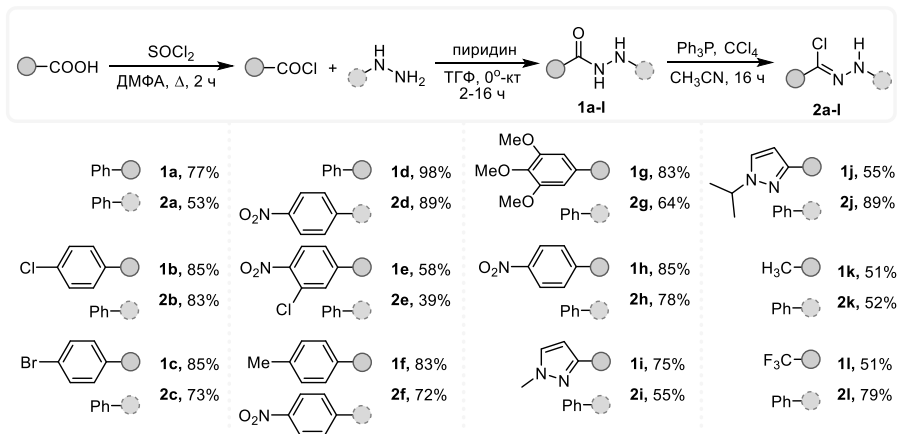


Рисунок 4. Синтез предшественников нитрилиминов **2**.

Предшественники нитрилоксидов **4a-h**, содержащие ароматические заместители, были получены в результате двухстадийной модификации бензальдегидов. Хлорооксим **4i** был синтезирован в одну стадию обработкой гидрохлорида этилового эфира глицина нитритом натрия и соляной кислотой при охлаждении. Для синтеза соединений **3a-h** и **4a-i** были использованы известные литературные методики (Рисунок 5).

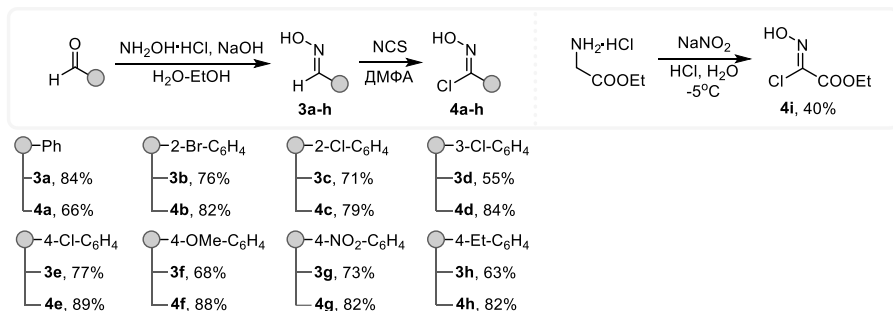


Рисунок 5. Синтез предшественников нитрилоксидов 4.

2. Получение диполярофилов

Целью исследований, представленных в данном разделе, являлась разработка подходов к синтезу циклических диполярофилов на шести структурных типах, показанных на рисунке 2. Получаемые соединения различались как по типу гетероцикла (имидазолидин или тиазолидин), так и по числу и природе связей (углерод-халькоген и/или углерод-азот), доступных для присоединения диполя. Вначале из мочевины или их серо- и селенсодержащих аналогов получали диполярофилы **6-8**, которые затем вводили в аза-реакцию Виттига для получения 5-иминозамещенных тиазолонов и имидазолонов **9-10**.

Из литературных источников было известно, что 2-имино-тиазолидин-4,5-дион **6a** способен изомеризоваться в 2-тиоксо-имидазолидин-4,5-дион **7d**. Поэтому для направленного получения диполярофилов **6** и **7** нами были оптимизированы условия взаимодействия замещенных мочевины с оксалилхлоридом (Рисунок 6). Для получения соединений **6a-d** были использованы более мягкие условия (кипячение в CH2Cl2 в течение 3 часов) во избежание изомеризации в имидазолидин-4,5-дионы **7d,h-j**. Соединения **7d-k** ($X = S, Se$) были получены при кипячении смеси тио- или селеномочевины с оксалилхлоридом в ацетонитриле в течение 6 часов для количественной изомеризации промежуточного тиазолидина **6**. Кроме того, в ходе исследования было установлено, что изомеризация соединений **6** в **7** легко происходит в кислой среде и ускоряется при повышенной температуре. Соединения **7a-c** ($X = O$) были получены в условиях, аналогичных используемым для получения тиазолидиндионов **6a-d**, поскольку взаимодействие мочевины с оксалилхлоридом приводит к образованию продуктов **7** напрямую, без образования промежуточного оксазолидина.

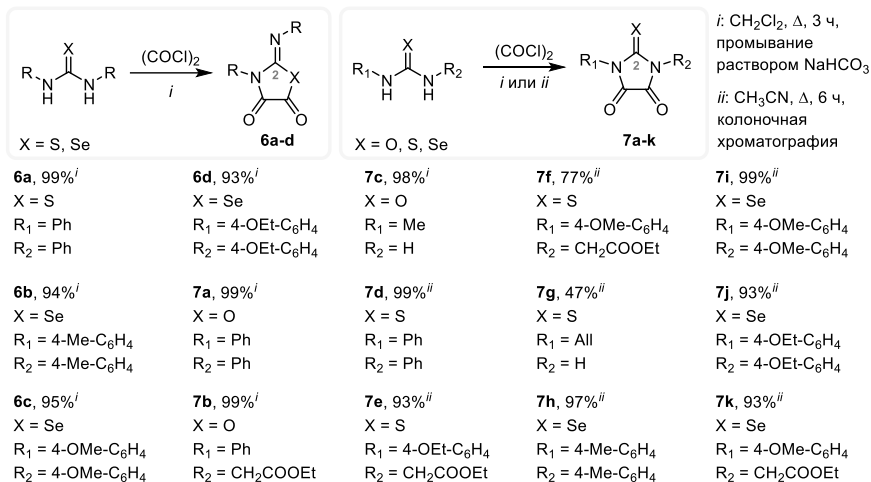


Рисунок 6. Получение диполярофилов **6** и **7** из мочевины и оксалилхлорида.

Диполярофилы **6e-g** синтезировали из коммерчески доступных α,ω -диаминов, при взаимодействии которых с сероуглеродом получали циклические тиомочевины **5e-g**. Далее под действием оксалилхлорида тиомочевины **5e-g** превращали в тиазолидиндионы **6e-g** (Рисунок 7). Особенностью тиазолидинов **6e-g** являлась невозможность изомеризации в имидазолидин **7** из-за наличия мостиковой группы между атомами азота.

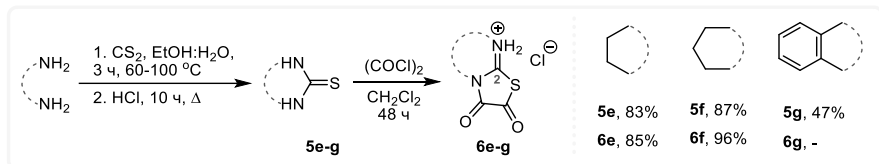


Рисунок 7. Синтез конденсированных диполярофилов **6e-g** из α,ω -диаминов.

Для исследования реакционной способности имидазолидиновых диполярофилов, содержащих связь $\text{C}^2=\text{N}$, циклические гуанидины **8a-b** были получены по литературной методике из $\text{N,N}'$ -диизопропилкарбодиимида и оксалилхлорида (Рисунок 8).

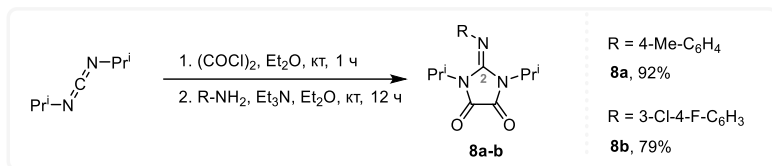


Рисунок 8. Синтез 2-имино-имидазолидин-4,5-дионов **8**.

Соединения классов **6**, **7** и **8** были исследованы в аза-реакции Виттига для получения диполярофилов с имино-группой в положении 5.

Для получения соединений **9** мы модифицировали известный из литературы метод их синтеза таким образом, чтобы иминофосфоран генерировался *in situ* из соответствующих арилазида и трифенилфосфина. Это значительно упростило синтетическую процедуру проведения аза-реакции Виттига (Рисунок 9). С использованием разработанной методики имины **9a-u** были получены с хорошими или отличными выходами вне зависимости от электронной природы заместителей в ароматическом кольце азида и входящего в состав структуры атома халькогена во 2-ом положении гетероцикла.

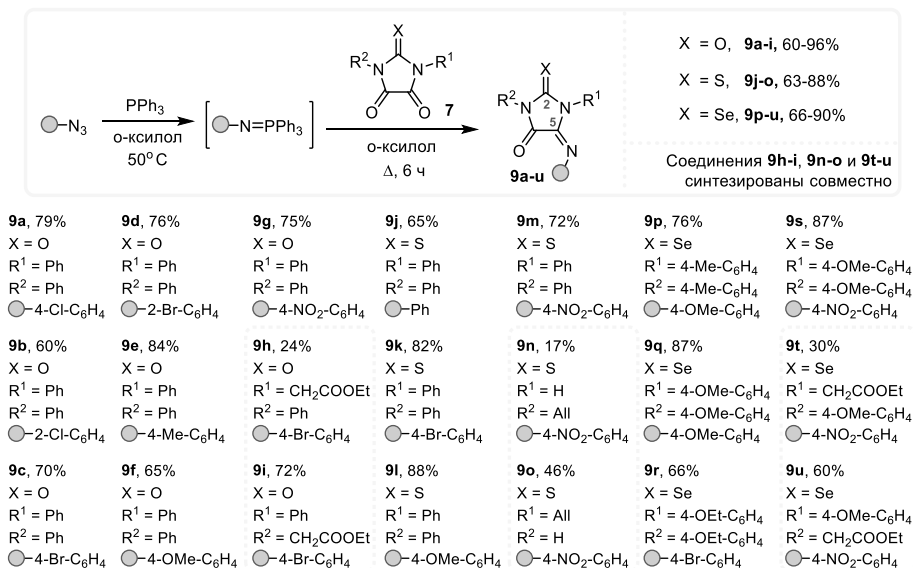


Рисунок 9. Синтез 5-иминогидантоинов **9**.

В схожих условиях были получены бициклические диполярофилы **10a-h**, представляющих собой тиазолидины, содержащие две доступные для

присоединения диполя связи C=N. Для получения этих соединений разработанная методика была оптимизирована: добавлен триэтиламин для связывания выделяющегося HCl и увеличено время реакции (Рисунок 10). Структура продуктов **10g** и **10h** была подтверждена методом РСА.

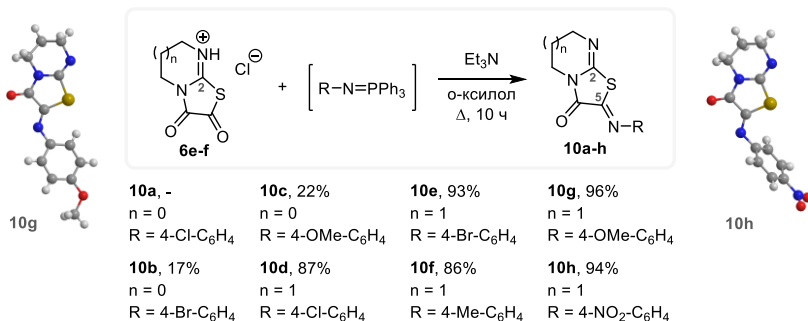


Рисунок 10. Синтез тиазолидинов **10** с двумя C=N связями.

В отличие от тиазоло-пиримидина **6f** тиазоло-имидазолидин **6e** реагировал с иминофосфоранами, давая продукты **10a-c** с низкими выходами. Гуанидины **8a-b** оказались инертными к действию арилиминофосфоранов в используемых условиях.

3. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по кратным связям углерод-гетероатом

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов по связям углерод-гетероатом дипольрофилов имидазолидинового типа **7** и **9** были осуществлены с использованием двух различных методологий. Первая, традиционно применяемая для высокорекреакционных 1,3-диполей, предполагала постепенное добавление по каплям раствора основания, генерирующего диполь, к раствору остальных реагентов. Вторая, недавно предложенная в нашей лаборатории, позволяла подавлять нежелательные процессы димеризации 1,3-диполя за счет медленной диффузии паров Et₃N в реакционную смесь из газовой фазы (Рисунок 11). Все реакции проводились при комнатной температуре. Спиросоединения **12a-j**, полученные из дизамещенных тио- и селенопарабановых кислот **7d-i**, были выделены с хорошими выходами.

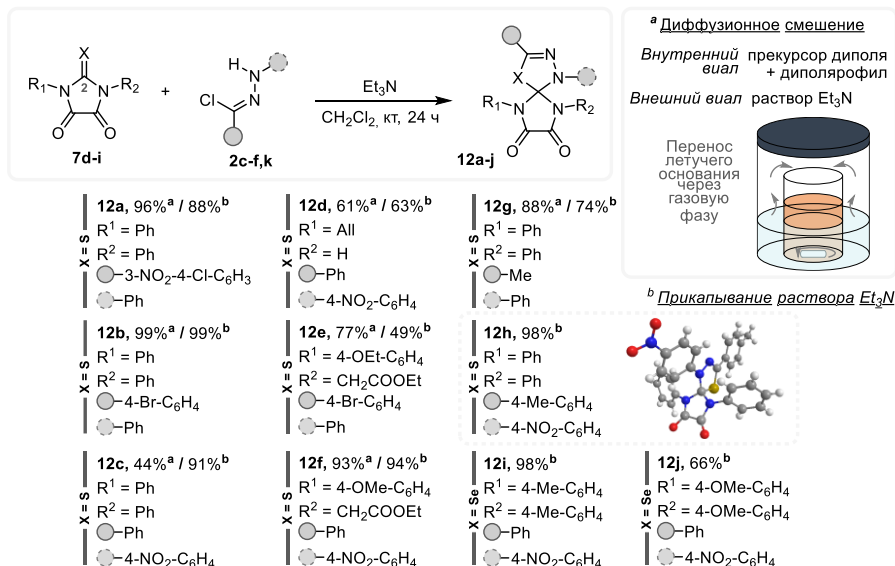


Рисунок 11. Присоединение нитрилиминов к связям C²=S и C²=Se имидазолидин-4,5-дионов 7.

При введении соединений **6a-b** в реакцию с нитрилиминами наблюдалось протекание перегруппировки гетероциклического фрагмента исходного 2-тиоксо-имидазолидиндиона (Рисунок 12). При этом получались те же продукты структуры **12**, что при реакции дипольрофилов **7** с нитрилиминами (Рисунок 11), но с выходом примерно на 20% ниже. При введении в реакцию с дипольрофилом **7d** предшественника нитрилимина **2d**, содержащего нитрогруппу в пара-положении ароматического кольца, при использовании метода диффузионного смешения помимо ожидаемого продукта **12c** был также выделен имино-тиадиазол **13a**. Соотношение целевого спиросоединения **12c** и побочного продукта **13a** зависело от условий реакции. Кипячение реакционной смеси в хлороформе позволяло полностью подавить побочные процессы.

По-видимому, наблюдаемые в обоих случаях перегруппировки протекают в результате асинхронного присоединения нитрилимина к соединениям **6** или **7**, сопровождающегося нуклеофильной атакой атома халькогена дипольрофила по С-концу диполя с раскрытием исходного гетероцикла. Образующийся цвиттер-ионный интермедиат далее подвергается либо последовательному образованию новых спиросоключенных пятичленных

циклов (перегруппировка в **12**), либо фрагментации, а затем циклизации (перегруппировка в **13**).

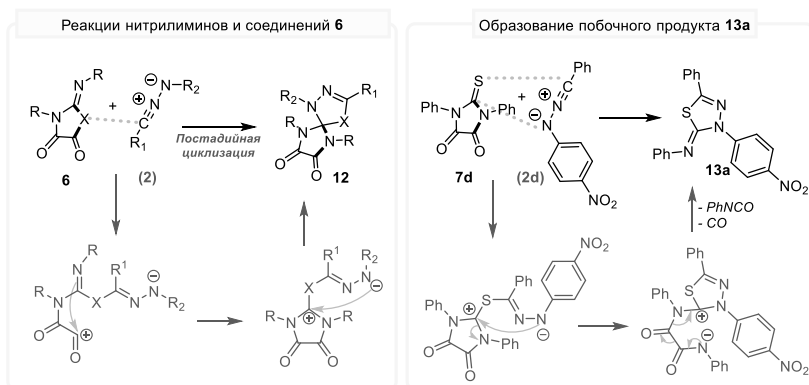


Рисунок 12. Диполь-иницированные перегруппировки соединений **6** и **7**.

Так как перегруппировка серо- и селенсодержащих диполярофилов **6a-b** в **12** не позволила нам получить продукт прямого циклоприсоединения нитрилиминов по связи углерод-азот, мы протестировали в этих реакциях диполярофилы **6f** и **8a**, содержащие группу $C\equiv N$. Было обнаружено, что соединения **6f** и **8a** также не образуют в исследуемых реакциях спиросочлененные продукты. При использовании бициклического тиазолидина **6f** наблюдалось образование сложной смеси продуктов. 2-Имино-имидазолидин **8a** не вступал в реакцию с нитрилиминами в опробованных условиях.

В отличие от реакций диполярофилов **6** с нитрилиминами (Рисунок 12), взаимодействие с нитрилоксидами протекало без изомеризации исходного тиазолидинового цикла. Спиросочлененные оксадиазолины **17a-h** были получены с выходом 47-97% в условиях прикапывания триэтиламина при охлаждении (Рисунок 13).

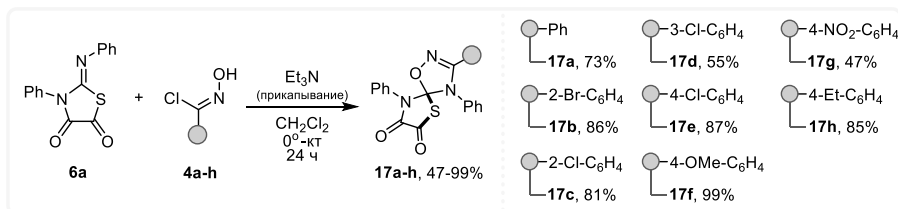


Рисунок 13. Реакции нитрилоксидов с 2-иминотиазолидином **6**.

Изучение реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения по связи C=N 5-арилиминогидантоинов (**9**) в условиях диффузионного смешивания и при добавлении основания по каплям показало, что оба эти метода применимы для синтеза спиросоединений как из нитрилоксидов, так и из нитрилиминов (Рисунок 14). Как и для представленных выше (Рисунок 13) реакций диполярофилов **6**, добавление триэтиламина при взаимодействии 5-иминогидантоинов **9** с нитрилоксидами проводили при охлаждении. Остальные реакции осуществляли при комнатной температуре.

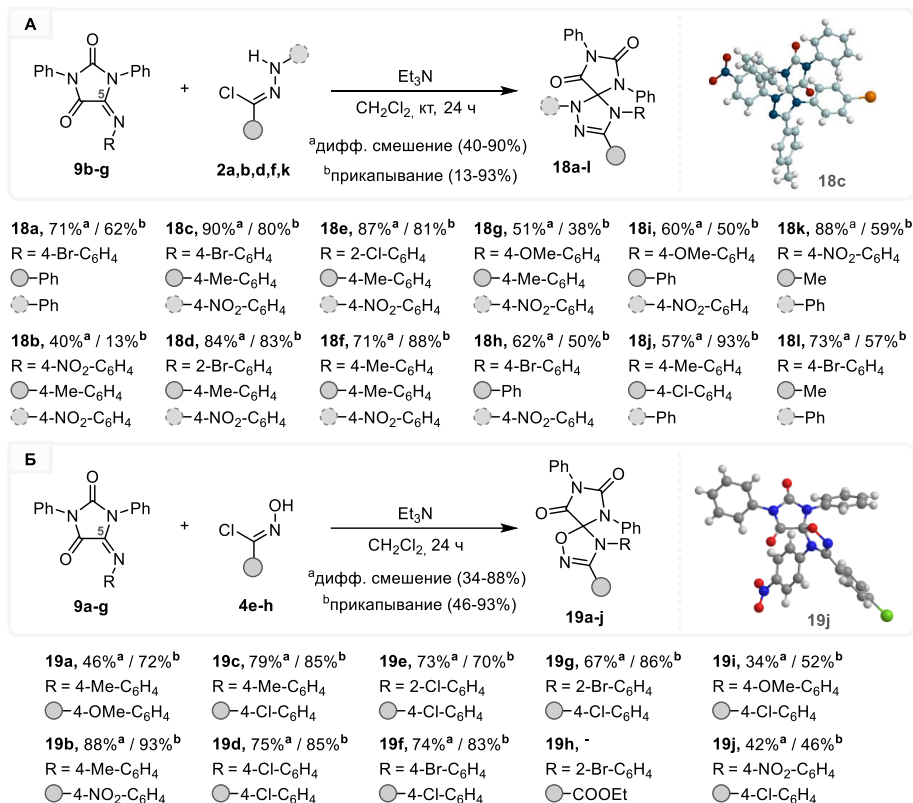


Рисунок 14. Реакции нитрилиминов (А) и нитрилоксидов (Б) с 5-иминогидантоинами **9**.

Выход спиросоюенного продукта варьировался в значительной степени для каждого из этих диполей. На основании выходов полученных спиросоюенных продуктов **18** и **19** были сделаны выводы о влиянии

стерических и электронных эффектов заместителей, содержащихся при атомах азота имидазолидинов **9**, а также входящих в состав диполей. Путем варьирования заместителей у атомов азота имидазолидинового фрагмента соединений **9** было продемонстрировано (Рисунок 15), что для эффективного протекания реакций как с нитрилиминами, так и с нитрилоксидами необходимо присутствие N^1 -Ar группы рядом с реакционной связью $C=N$. Введение в ароматические фрагменты реагирующих диполей и диполярофилов субстратов заместителей с сильными как электронодонорными, так и электроноакцепторными свойствами снижало выход реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Циклоприсоединение нитрилиминов к диполярофилам **9** происходило эффективнее при использовании метода диффузионного смешения, а для нитрилоксидов лучшие выходы давало добавление основания по каплям.

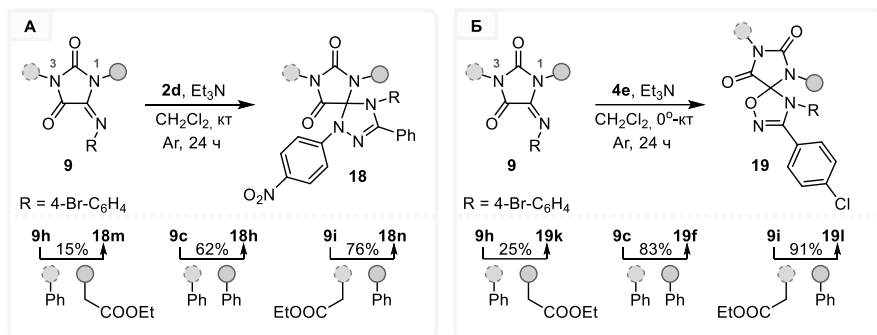


Рисунок 15. Влияние заместителей при атомах N^1/N^3 в диполярофилах **9** на выход продукта циклоприсоединения нитрилиминов (А) и нитрилоксидов (Б).

Спиросочлененные триазолины **18d,e** и оксадиазолины **19e,g** были выделены в виде смесей атропоизомеров, дающих два набора сигналов в ЯМР спектрах (Рисунок 16). Образование атропоизомеров, по-видимому, обусловлено затрудненностью свободного вращения вдоль связи $C-N$ получающегося продукта при наличии *орто*-заместителей в ароматическом фрагменте исходного имида.

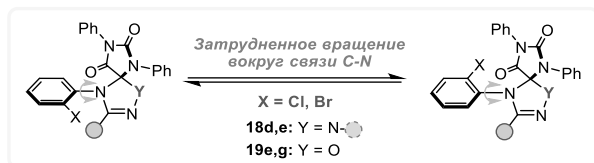


Рисунок 16. Атропоизомерия спирособъединений с орто-замещенными ароматическими фрагментами.

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к серо- и селенсодержащими имидам **9** протекали менее однозначно. В большинстве случаев наблюдалось образование сложной смеси продуктов присоединения к двойной связи углерод-халькоген и углерод-азот, а также продуктов реакции с участием обоих диполярофильных фрагментов. Тем не менее, на нескольких примерах нам удалось показать возможность синтеза соединений **20**, содержащих последовательно спиросочлененные тиадиазолиновый, имидазолидиновый и триазолиновый циклы (Рисунок 17).

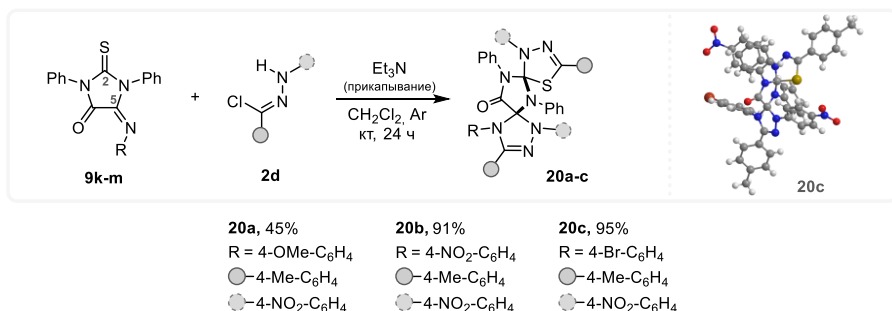


Рисунок 17. Синтез диспирособъединений **20** из нитрилиминов и 5-имино-тиогидантоинов.

Кроме того, было обнаружено, что в отличие от реакций нитрилиминов и 5-иминогидантоинов **9b-g** (Рисунок 14А) реакции их серосодержащих аналогов **9k-m** являются крайне чувствительными к присутствию воды в используемых растворителях. В некоторых случаях мы наблюдали образование побочных спирособъединений структурного типа **12** или **19**, являющихся результатом гидролиза имино- или тиоксо-групп, даже при использовании растворителей, осушенных по стандартным процедурам. Использование техники диффузионного смешивания в этом случае приводило к большему количеству побочных продуктов, чем метод прикапывания.

В отличие от продуктов, образующихся в результате циклоприсоединения нитрилоксидов к группе $C=N$, 1,4,2-оксатиазолы и 1,4,2-оксаселеназолы – продукты присоединения по связям углерод-халькоген – оказались неустойчивыми и разлагались в ходе реакции на изотиоцианат (изоселеноцианат) и карбонилсодержащее соединение (Рисунок 18). Это происходило как при действии нитрилоксида, полученного из предшественника **4e**, на серо- и селенсодержащие имидазолидины **7d,i**, так и при введении в реакцию с этим диполем соединения **9k**.

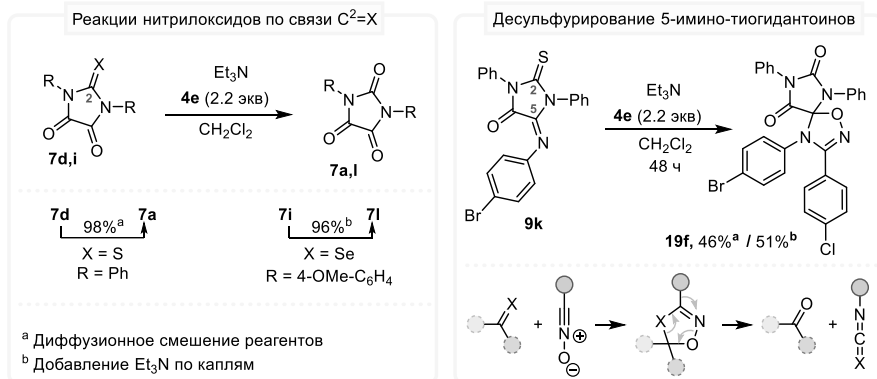


Рисунок 18. Дехальогенирование 2-халькоген-имидазолонов **7** и **9** под действием нитрилоксида.

2,5-Дииминотиазолидины **10** в реакциях с нитрилиминами давали продукты, представленные на Рисунке 19. За счет своей бициклической структуры такие диплярофилы неспособны к изомеризации в имидазолидиновые структуры с разрывом связи C^5-S . Однако, неожиданно, их взаимодействие с нитрилиминами даже в эквимольном соотношении не давало продуктов циклоприсоединения только по одной из $C=N$ связей, а всегда приводило к образованию полициклических спиросоединений **21** – продуктов присоединения двух молекул диполя. Следует отметить, что в ходе реакции образовывались продукты присоединения нитрилимона не по экзоциклической $C=N$ связи исходного диплярофила, а продукты присоединения нитрилимона к связи $C=S$ в производном имидазолидина, то есть в ходе реакции происходила внутримолекулярная перегруппировка, инициируемая добавлением 1,3-диполя. При этом реакции протекали регио- и диастереоселективно: основным или единственным продуктом был изомер с относительной конфигурацией стереоцентров (R^*,S^*). Для некоторых субстратов, кроме основного (R^*,S^*)-

диастереомера наблюдалось также образование небольшого количества минорного изомера с конфигурацией (R^*,R^*). В этих случаях выделение индивидуальных продуктов производили хроматографически.

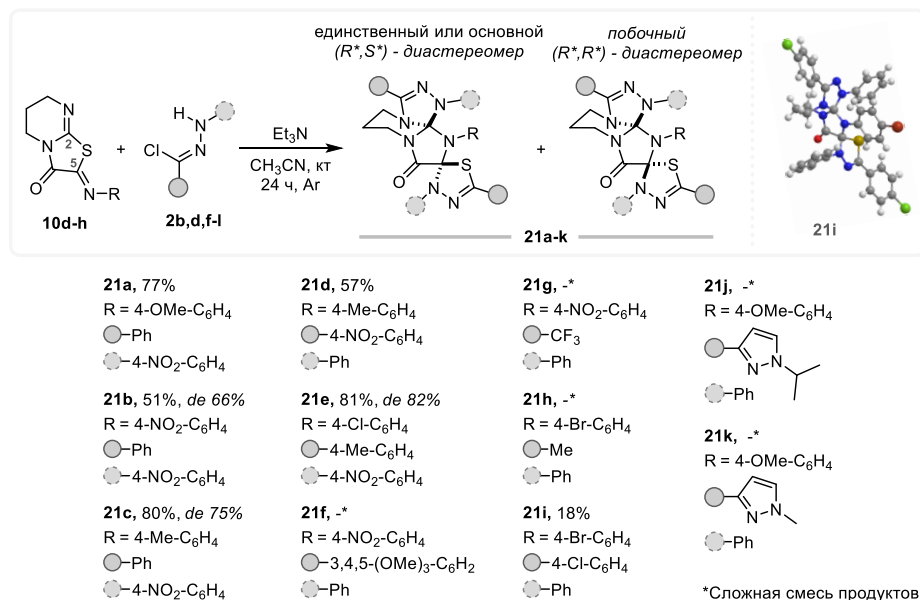


Рисунок 19. Реакции нитрилиминов и тиазолидинов **10** с двумя C=N связями.

Ни в одном из исследованных случаев среди компонентов реакционных смесей не было обнаружено продукта присоединения диполя к одному из диполярофильных фрагментов. Для объяснения этого мы использовали квантовохимические расчеты механизма реакции с использованием метода функционала плотности¹ (Метод: L19-PBE96-VV10/L1//PBE96/L1//PBE-D4(SMD(CH₂Cl₂))/def2-теоретический уровень TZVP ниже 298,15 К). Предполагаемый на основании расчетных данных механизм показан на Рисунке 20.

¹ Квантовохимические расчеты были выполнены д.х.н. Нечаевым М.С. (ИНХС РАН).

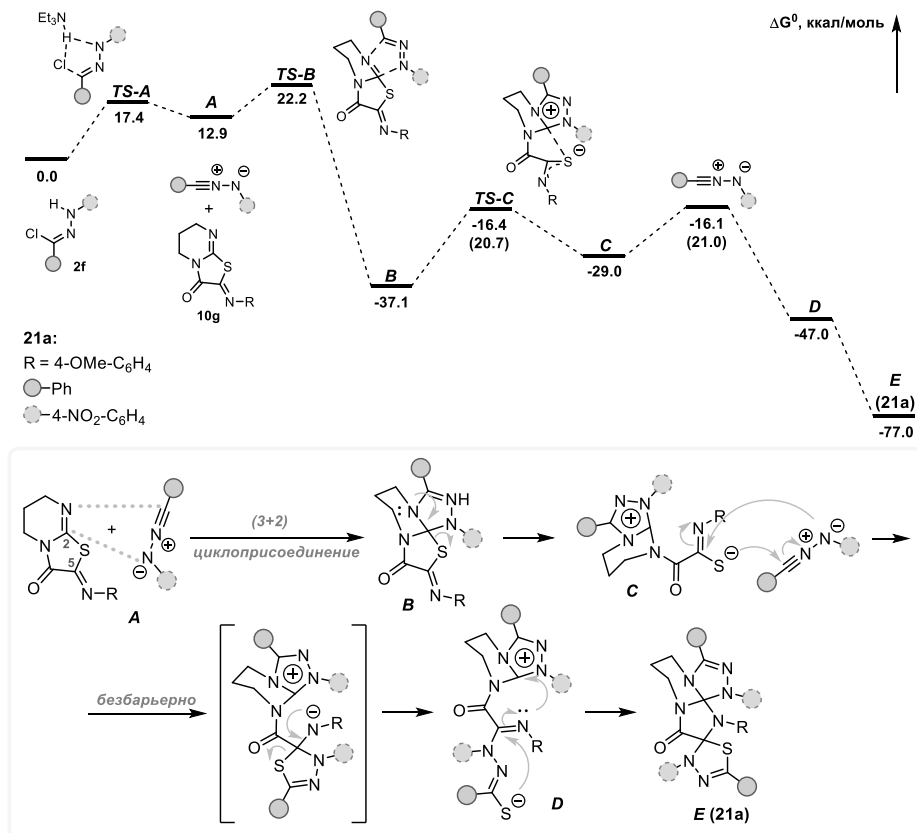


Рисунок 20. Предполагаемый механизм реакции диимина **10** с нитрилимином.

Согласно расчетным данным, стадия согласованного присоединения первой молекулы нитрилимина с образованием интермедиата **B** протекает по эндоциклической C=N связи, и именно она является скоростью лимитирующей. Последующее присоединение второй молекулы диполя протекает значительно быстрее через раскрытие цикла в цвиттер-ионный интермедиат **C** и последующее практически безбарьерное присоединение второй молекулы диполя к связи C=S. Образовавшийся цикл вновь раскрывался в интермедиат **D**, из которого формируется конечный продукт **E**.

4. Исследование цитотоксичности полученных спирособъединений²

Соединения структурных типов **18** и **19** были протестированы на цитотоксичность *in vitro* на клеточной линии колоректального рака НСТ116wt с использованием стандартного МТТ теста. Исследованные соединения продемонстрировали умеренную цитотоксичность на этой клеточной линии (Рисунок 21). Значения концентраций полумаксимального ингибирования IC_{50} (μM) оказались сопоставимыми для соединений обоих типов.

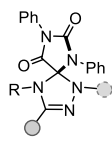
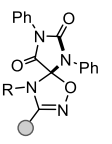












18	N ₂	IC ₅₀ (μM)	19	N ₂	IC ₅₀ (μM)	
	R = 4-Br-C ₆ H ₄	40.99 ± 0.01		R = 4-Me-C ₆ H ₄	39.68 ± 0.05	
	 = 4-Me-C ₆ H ₄			 = 4-Me-C ₆ H ₄		
	 = 4-NO ₂ -C ₆ H ₄			 = 4-NO ₂ -C ₆ H ₄	44.72 ± 0.07	
	R = 4-Me-C ₆ H ₄	43.41 ± 0.01		 = 4-Me-C ₆ H ₄		
	 = 4-Me-C ₆ H ₄			R = 4-Me-C ₆ H ₄	≥50	
	 = 4-NO ₂ -C ₆ H ₄			 = 4-Cl-C ₆ H ₄		
	R = 4-Me-C ₆ H ₄	35.07 ± 0.01		R = 2-Br-C ₆ H ₄	32.30 ± 0.03	
 = 4-Cl-C ₆ H ₄			 = 4-Cl-C ₆ H ₄			
 = Ph				R = 4-OMe-C ₆ H ₄	30.56 ± 0.07	
			 = 4-Cl-C ₆ H ₄			

Рисунок 21. Цитотоксичность соединений типов **18** и **19** (НСТ116).

Соединения **21** при исследовании в аналогичном тесте показали низкую токсичность ($IC_{50} > 100 \mu M$) как для (R^*, S^*)-, так и для (R^*, R^*)-диастереомеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показана возможность хемодивергентного синтеза 2-тиоксо- и 2-селеноксо-имидазолидин-4,5-дионов и изомерных им 2-имино-тиазолидинов и 2-имино-селеназолидинов из тио- или селеномочевин и оксалилхлорида;
2. Впервые осуществлен синтез новых спиропроизводных имидазолидина реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по связям углерод-гетероатом 2-тиоксо-имидазолидин-4,5-дионов, 2-имино-тиазолидин-4,5-дионов, 5-имино-имидазолидин-4-онов и 2,5-диимино-тиазолидин-4-онов.
3. Разработаны препаративные методы синтеза спиросочлененных 1,2,4-триазолин-имидазолидинов и 1,2,4-оксадиазолин-имидазолидинов реакциями

² Исследования цитотоксичности *in vitro* были выполнены д.м.н. Покровским В.С. и д.м.н. Штилем А.А. (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина)

1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов с 5-имино-имидазолидин-4-онами.

4. Продemonстрирована возможность использования реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к связям углерод-гетероатом для получения диспиросочлененных и полициклических спиросоединений ряда 1,3,4-тиадиазолин-имидазолидин-1,2,4-триазолинов.

Перспективы дальнейшего развития: Разработанные в рамках диссертационного исследования подходы к синтезу спиросоединений открывают широкие возможности для дизайна новых биологически активных молекул. Методы, разработанные для получения полициклических продуктов из диполярофилов с несколькими реакционными центрами, могут быть адаптированы для родственных гетероциклических соединений. Наиболее близкими по своим структурным и электронным характеристикам представляются производные роданинов (2-тиоксо-тиазолидин-4-онов) и 2-тиоксо-оксазолидин-4-онов. Эти гетероциклические соединения часто обладают выраженной биологической активностью и могут быть трансформированы в спиропроизводные по предложенной в данной работе схеме: введение имино-группы в положение 5 посредством аза-реакции Виттига и последующее 1,3-диполярное циклоприсоединение по фрагментам $C=N$ и $C=S$.

Публикации по теме диссертации в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности

1.4.3. Органическая химия (химические науки)

1. **Kuznetsova J.V.**, Tkachenko V.T., Petrovskaya L.M., Filkina M.E., Shybanov D.E., Grishin Y.K., Roznyatovsky V.A., Tafeenko V.A., Pestretsova A.S., Yakovleva V.A., Pokrovsky V.S., Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K. [3+2]-Cycloaddition of Nitrile Imines to Parabanic Acid Derivatives — An Approach to Novel Spiroimidazolidinediones // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 1. – P. 18. EDN: LQUORW. Импакт-фактор 4,9 (JIF). Объём 1,9 п.л.
2. **Petrova J.V.**, Tkachenko V.T., Tafeenko V.A., Pestretsova A.S., Pokrovsky V.S., Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K. Facile synthesis of hydantoin/1,2,4-oxadiazoline spiro-compounds via 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides to 5-iminohydantoins // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2025. – Vol. 21, № 21. – P. 1552-1560. EDN: EDEZZL. Импакт-фактор 2,1 (JIF). Объём 0,8 п.л.

3. **Petrova J.V.**, Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines and Nitrile Oxides to Exocyclic C=N Bonds—An Approach to Spiro-N-Heterocycles // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 17. – P. 8673. DOI: 10.3390/ijms26178673. Импакт-фактор 4,9 (JIF). Объем 1,6 п.л.
4. **Petrova J.V.**, Filkina M.E., Grishin Y.N., Roznyatovsky V.A., Tafenko V.A., Nechaev M.S., Ugrak B.I., Dutova T.Ya., Savin A.M., Boldyrikhin A.Y., Kukushkin M.E. Beloglazkina E.K. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines to 2-Imino-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3-ones: Dipole-initiated Thiazolone-imidazolone Rearrangement // The Journal of Organic Chemistry. – 2025 – Vol. 90, № 42. – P. 14861–14870. DOI: 10.1021/acs.joc.5c00670. Импакт-фактор 3,6 (JIF). Объем 1,3 п.л.