

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

**Измельцев 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 спиросоединения. Наличие четвертичного атома углерода в таких соединениях обеспечивает конформационную жесткость молекул, позволяя достигать оптимальных стереоэлектронных свойств молекул для взаимодействия с биологическими мишеньями.

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<sup>5</sup>=C различной степени замещенности. Было показано, что представленные реакции являются удобным способом получения полиазотсодержащих спиросоединений, проявляющих противоопухолевые свойства.

В серии исследований группы К. Рибейро (2016-2017 гг), посвященных синтезу спиросоединений 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 триазолиновые, оксациазолиновые и тиадиазолиновые 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-амино-имидазолидин-4-онов и 2-амино-тиазолидин-4,5-дионов; 3) исследование нитрилиминов и нитрилоксидов в реакциях с 2-тиоксо- и 2-селеноксо-5-амино-имидазолидин-4-онами, а также 2,5-дииминотиазолидин-4-онами для получения поликлинических 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-амино-тиазолидин- и 2-амино-селеназолидин-4,5-дионов из одних и тех же исходных реагентов – тио- и селеномочевин и оксалилхлорида; 2) впервые показана возможность получения 5-амино-имидазолидин-4-онов с использованием однореакторного варианта аза-реакции Виттига; 3) впервые осуществлены реакции нитрилиминов и нитрилоксидов с производными 2-тиоксо-имидазолидин-4,5-дионов, 5-амино-имидазолидин-4-онов, 2-амино-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-триазолинов 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-имидализолидин-4,5-дионами и 5-имино-имидализолидин-2,4-дионами (прикашивание 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 спектрометрии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , 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-имидализолидин-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-имидализолидин-4,5-дионов, 2-имино-тиазолидин-4,5-дионов, 5-имино-имидализолидин-4-онов и 2,5-диимино-тиазолидин-4-онов;
- 3) спиросочлененные 1,2,4-триазолин-имидализолидины и 1,2,4-оксадиазолин-имидализолидины могут быть получены из 5-имино-имидализолидин-4-онов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилиминами и нитрилоксидами;
- 4) полиликлические спиропроизводные 1,3,4-тиадиазолин-имидализолидин-1,2,4-триазолинов могут быть получены из 2-тиоксо-имидализолидин-4,5-дионов и 2,5-

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

**Степень достоверности** полученных результатов подтверждается воспроизведимостью 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.

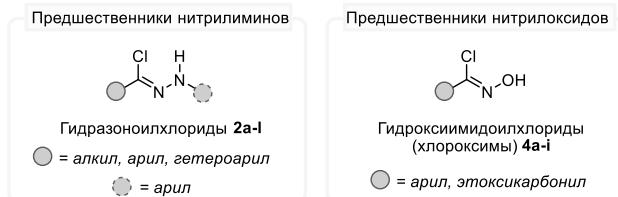
**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 205 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы из 151 наименований. Работа содержит 101 рисунок и 11 таблиц.

*Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Российской 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 помо́чь в установлении схемы разложения тиазолидинов, д.х.н. Белоглазкиной Е.К. (МГУ) за наставничество и неоценимую помо́чь в выполнении диссертационного исследования.

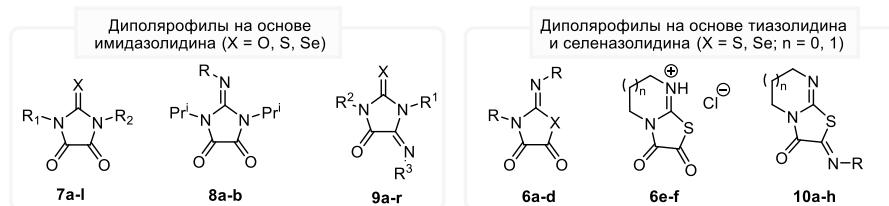
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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-эlimинировании HCl под действием основания (Рисунок 1).



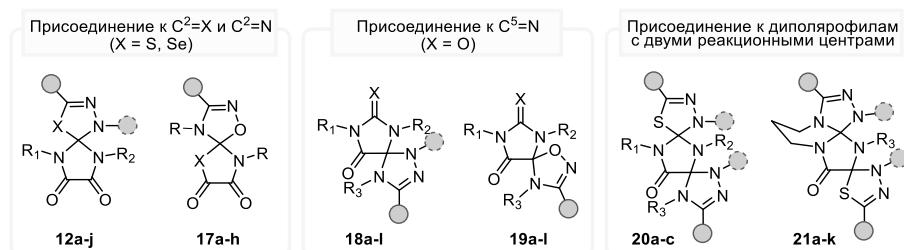
**Рисунок 1.** Синтетические предшественники 1,3-диполей.

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-селеносксо-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 спиросоединений (Рисунок 3). Раздел содержит информацию о субстратных рамках этих реакций, побочных процессах и способах их подавления.



**Рисунок 3.** Типы полученных спиросоединений.

В четвертом разделе обобщены результаты исследования цитотоксичности избранных серий спиросоединений **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 трифенилfosфином 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 трифтруксусный ангидрид.

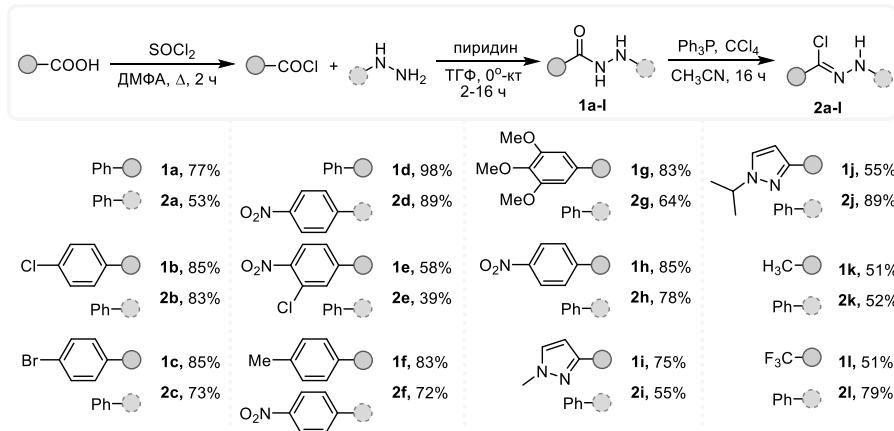
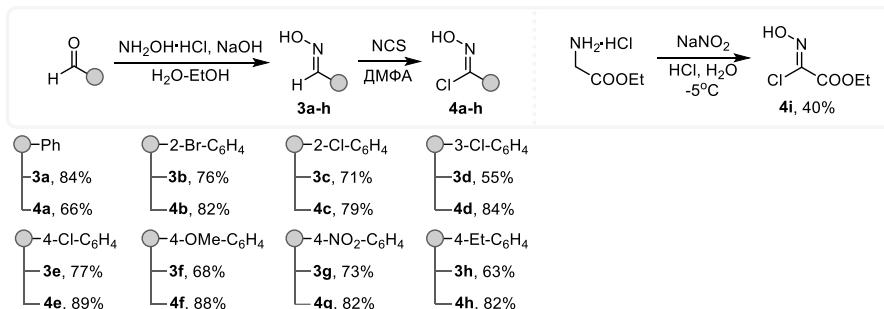


Рисунок 4. Синтез предшественников нитрилиминов **2**.

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).

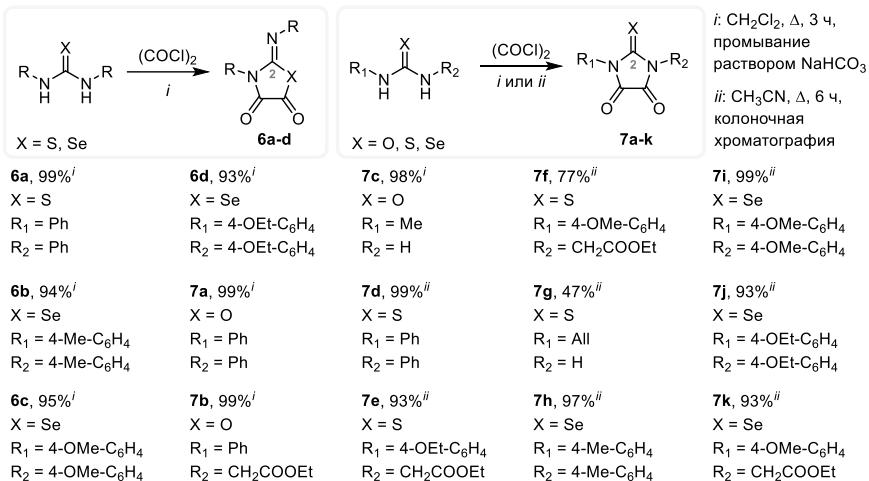


**Рисунок 5.** Синтез предшественников нитрилоксидов 4.

## 2. Получение диполярофилов

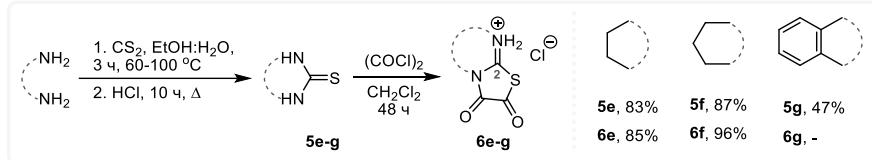
Целью исследований, представленных в данном разделе, являлась разработка подходов к синтезу циклических диполярофилов на шести структурных типов, показанных на рисунке 2. Получаемые соединения различались как по типу гетероцикла (имидазолидин или тиазолидин), так и по числу и природе связей (углерод-халькоген и/или углерод-азот), доступных для присоединения диполя. Вначале из мочевин 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 мочевин с оксалилхлоридом (Рисунок 6). Для получения соединений **6a-d** были использованы более мягкие условия (кипячение в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 селеномочевин 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 мочевин с оксалилхлоридом приводит к образованию продуктов **7** напрямую, без образования промежуточного оксазолидина.



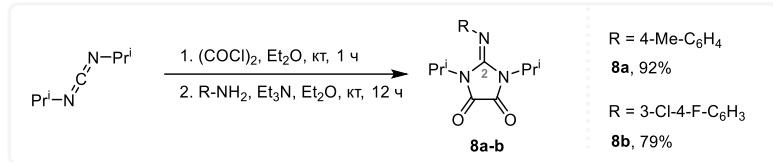
**Рисунок 6.** Получение диполярофилов **6** и **7** из мочевин и оксалилхлорида.

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 тиазолидиндоны **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.

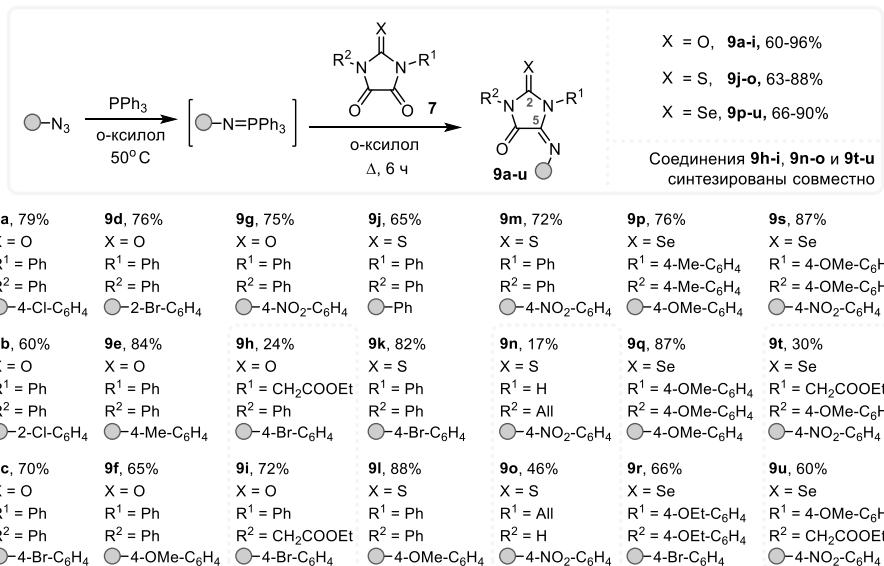
Для исследования реакционной способности имидазолидиновых диполярофилов, содержащих связь C<sup>2</sup>=N, циклические гуанидины **8a-b** были получены по литературной методике из N,N'-дизопропилкарбодиимида и оксалилхлорида (Рисунок 8).



**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 трифенилfosфина. 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 азода 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**, представляющие 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.

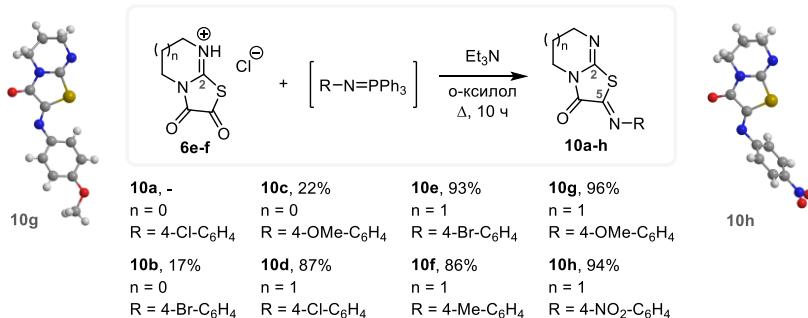
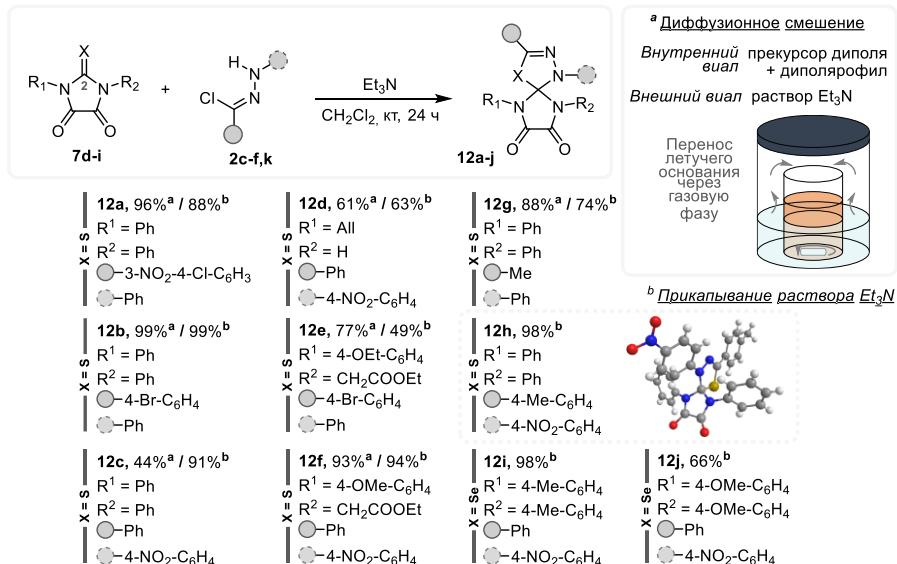


Рисунок 10. Синтез тиазолидинов **10** с двумя C=N связями.

В отличие от тиазоло-пиrimидина **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 диполярофилов имидазолидинового типа **7** и **9** были осуществлены с использованием двух различных методологий. Первая, традиционно применяемая для высокореакционных 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 Et<sub>3</sub>N в реакционную смесь из газовой фазы (Рисунок 11). Все реакции проводились при комнатной температуре. Спиросоединения **12a-j**, полученные из дизамещенных тио- и селенопарарабановых кислот **7d-i**, были выделены с хорошими выходами.



**Рисунок 11.** Присоединение нитрилиминов к связям  $C^2=S$  и  $C^2=Se$  имидазолидин-4,5-дионов 7.

При введении соединений **6a-b** в реакцию с нитрилиминами наблюдалось протекание перегруппировки гетероциклического фрагмента исходного 2-тиоксо-имидаэтилдиона (Рисунок 12). При этом получались те же продукты структуры **12**, что при реакции диполярофилов **7** с нитрилиминами (Рисунок 11), но с выходом примерно на 20% ниже. При введении в реакцию с диполярофилом **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 диполярофилла по С-концу диполя с раскрытием исходного гетероцикла. Образующийся цвиттер-ионный интермедиат далее подвергается либо последовательному образованию новых спиросочлененных пятичленных

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

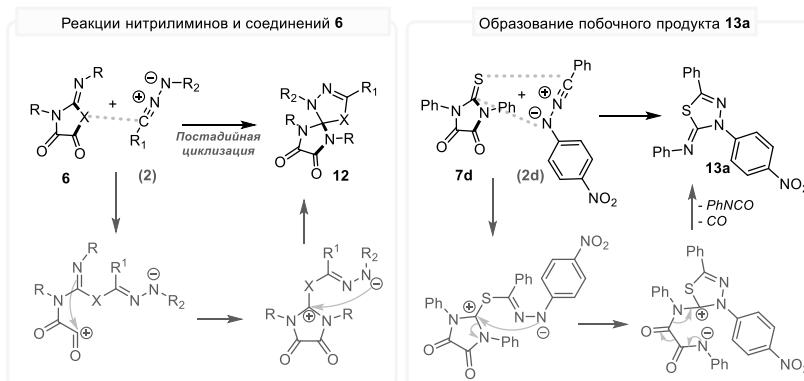


Рисунок 12. Диполь-инициированные перегруппировки соединений **6** и **7**.

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  $\text{C}^2=\text{N}$ . Было обнаружено, что соединения **6f** и **8a** также не образуют в исследуемых реакциях спироосочлененные 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. Спироосочлененные оксадиазолины **17a-h** были получены с выходом 47-97% в условиях при капывания триэтиламина при охлаждении (Рисунок 13).

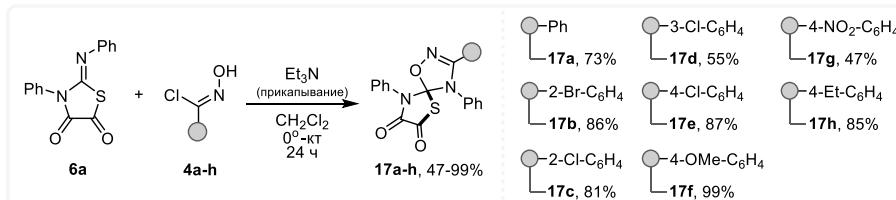
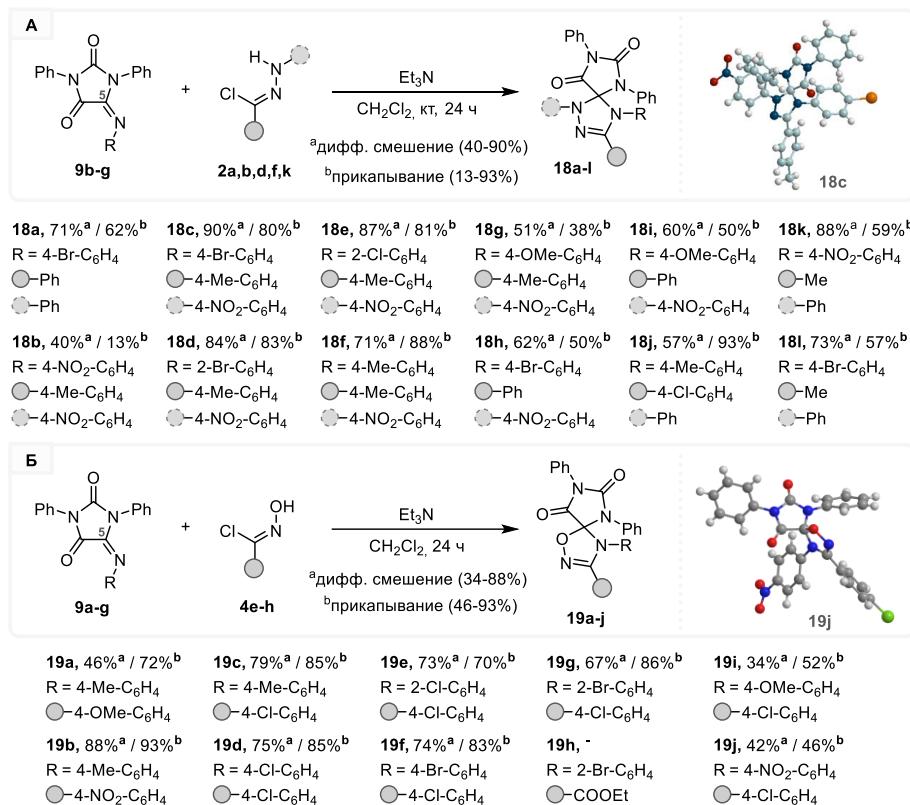


Рисунок 13. Реакции нитрилоксидов с 2-иминотиазолидином **6**.

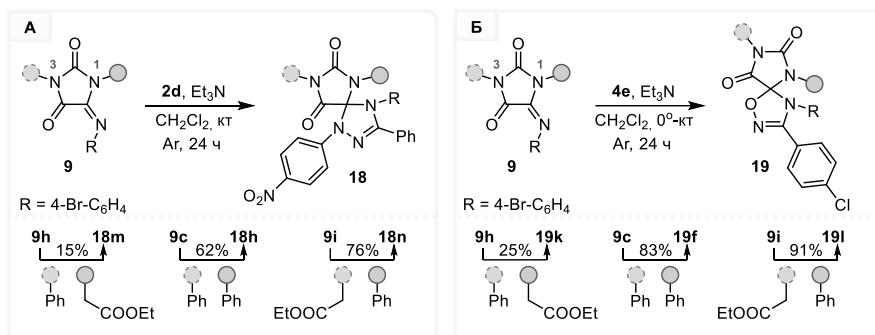
Изучение реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения по связи C=N 5-арилиминогидантоинов (**9**) в условиях диффузионного смешивания и при добавлении основания по каплям показало, что оба эти метода применимы для синтеза спиросоединений как из нитрилоксидов, так и из нитрилиминов (Рисунок 14). Как и для 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**.

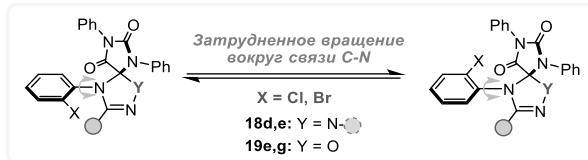
Выход спиросочлененного продукта варьировался в значительной степени для каждого из этих диполей. На основании выходов полученных спиросочлененных продуктов **18** и **19** были сделаны выводы о влиянии

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  $N^1\text{-Ar}$  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.



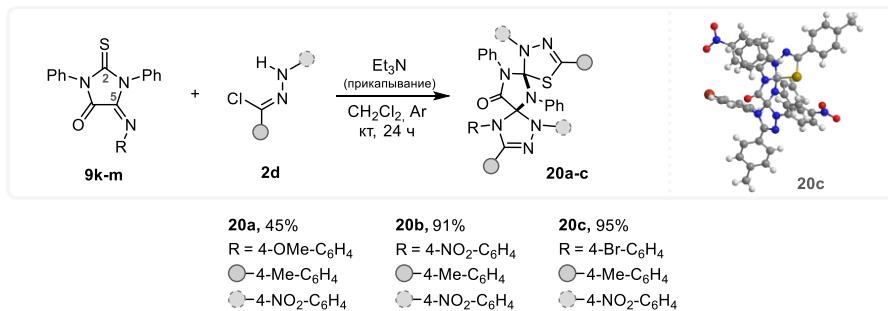
**Рисунок 15.** Влияние заместителей при атомах  $N^1/N^3$  в диполярофилах **9** на выход продукта циклоприсоединения нитрилиминов (А) и нитрилоксидов (Б).

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 *ортого*-заместителей в ароматическом фрагменте исходного имина.



**Рисунок 16.** Атрапоизомерия спиро соединений с орто-замещенными ароматическими фрагментами.

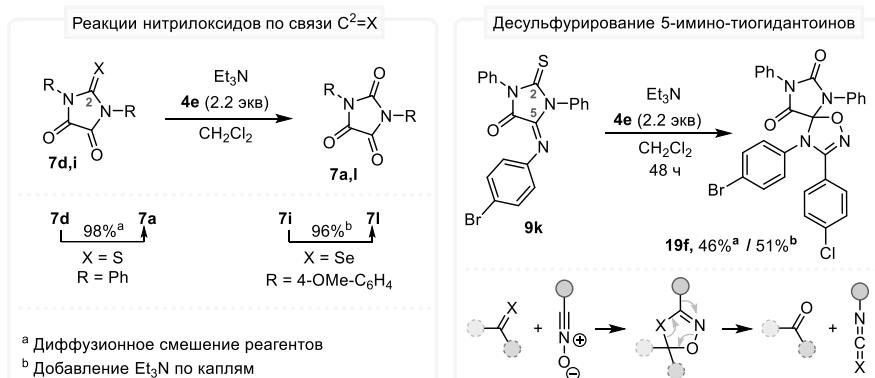
Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к серо- и селеносодержащими иминам **9** протекали менее однозначно. В большинстве случаев наблюдалось образование сложной смеси продуктов присоединения к двойной связи углерод-халькоген и углерод-азот, а также продуктов реакции с участием обоих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



**Рисунок 17.** Синтез диспиро соединений **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 спиро соединений структурного типа **12** или **19**, являющихся результатом гидролиза имино- или тиоксо-групп, даже при использовании растворителей, осущенных по стандартным процедурам. Использование техники диффузионного смешивания в этом случае приводило к большему количеству побочных продуктов, чем метод прикатывания.

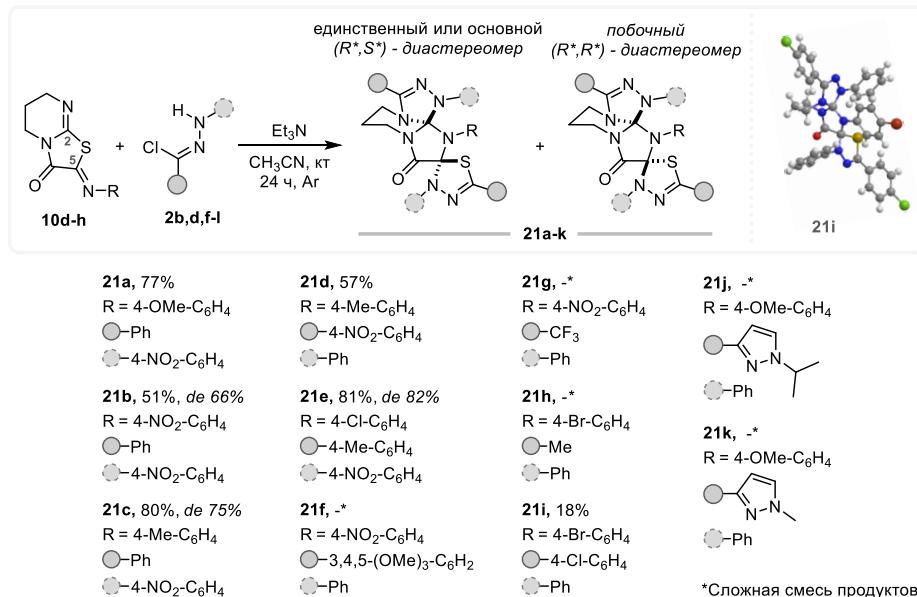
В отличие от продуктов, образующихся в результате циклоприсоединения нитрилоксидов к группе C=N, 1,4,2-оксатиазолы и 1,4,2-оксаселеназолы – продукты присоединения по связям углерод-халькоген – оказались неустойчивыми и разлагались в ходе реакции на изотиоцианат (изоселеноцианат) и карбонилсодержащее 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.** Дехалькогенирование 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 диполярофилы неспособны к изомеризации в имидазолидиновые структуры с разрывом связи C<sup>5</sup>-S. Однако, неожиданно, их взаимодействие с нитрилиминами даже в эквимолярном соотношении не давало продуктов циклоприсоединения только по одной из C=N связей, а всегда приводило к образованию поликлинических спиросоединений **21** – продуктов присоединения двух молекул диполя. Следует отметить, что в ходе реакции образовывались продукты присоединения нитрилимина не по эндоциклической C=N связи исходного диполярофила, а продукты присоединения нитрилимина 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*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>). Для некоторых субстратов, кроме основного (*R*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-

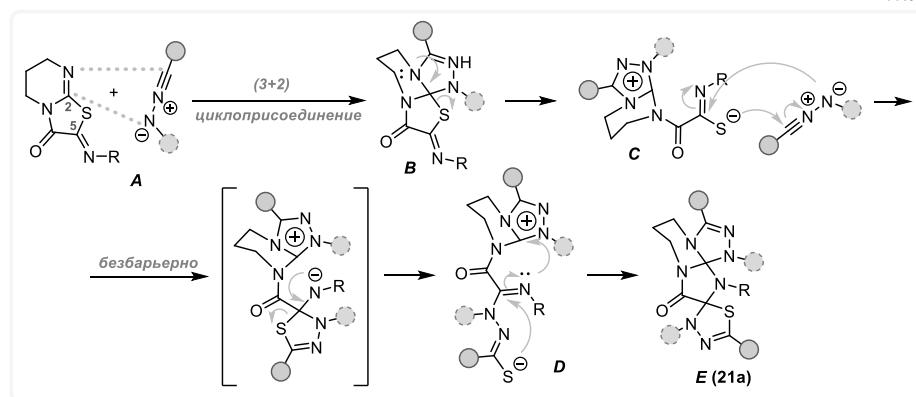
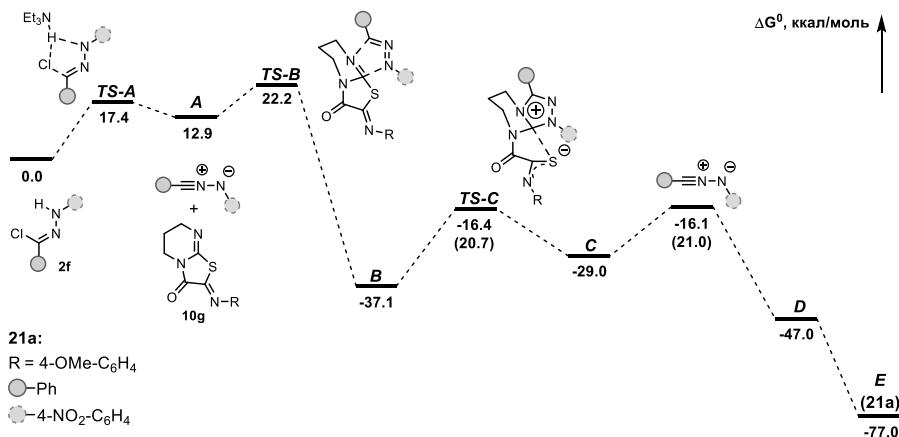
диастереомера наблюдалось также образование небольшого количества минорного изомера с конфигурацией  $(R^*, R^*)$ . В этих случаях выделение индивидуальных продуктов производили хроматографически.



**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 плотности<sup>1</sup> (Метод: L19-PBE96-VV10/L1//PBE96/L1//PBE-D4(SMD(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>))/def2-теоретический уровень TZVP ниже 298,15 K). Предполагаемый на основании расчетных данных механизм показан на Рисунке 20.

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



**Рисунок 20.** Предполагаемый механизм реакции дииамина **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 спиро соединений<sup>2</sup>

Соединения структурных типов **18** и **19** были протестираны на цитотоксичность *in vitro* на клеточной линии колоректального рака HCT116wt с использованием стандартного MTT теста. Исследованные соединения продемонстрировали умеренную цитотоксичность на этой клеточной линии (Рисунок 21). Значения концентраций полумаксимального ингибирования IC<sub>50</sub> (μM) оказались сопоставимыми для соединений обоих типов.

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

Рисунок 21. Цитотоксичность соединений типов **18** и **19** (HCT116).

Соединения **21** при исследовании в аналогичном teste показали низкую токсичность (IC<sub>50</sub>>100 μM) как для (R\*,S\*)-, так и для (R\*,R\*)-диастереомеров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 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;
- 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-димино-тиазолидин-4-онов.
- Разработаны препаративные методы синтеза спиросочлененных 1,2,4-триазолин-имидазолидинов и 1,2,4-оксадиазолин-имидазолидинов реакциями

<sup>2</sup> 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. Продемонстрирована возможность использования реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к связям углерод-гетероатом для получения диспиросочлененных и полициклических спиро соединений ряда 1,3,4-тиадиазолин-имидазолидин-1,2,4-триазолинов.

**Перспективы дальнейшего развития:** Разработанные в рамках докторской диссертации подходы к синтезу спиро соединений 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 докторской диссертационной комиссии 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). Объём 1,6 п.л.
4. **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. DOI: 10.1021/acs.joc.5c00670. Импакт-фактор 3,6 (JIF). Объём 1,3 п.л.