

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени М.В. ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
к.х.н., с.н.с. Кукушкин М.Е.

Москва – 2025

Оглавление

1	Введение.....	3
2	Обзор литературы	10
2.1	Методы генерации нитрилиминов и нитрилоксидов.....	10
2.2	Регио- и хемоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов.....	16
2.3	1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилиминов и нитрилоксидов к экзоциклическим связям C=N – подход к спиро-N-гетероциклам	26
2.4	Заключение.....	51
3	Обсуждение результатов.....	52
3.1	Получение стабильных предшественников исследуемых 1,3-диполей.....	52
3.2	Получение диполярофилов.....	55
3.3	Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по экзоциклическим связям углерод-гетероатом имидазолонов и тиазолонов.....	74
3.4	Исследование цитотоксичности полученных спиросоединений	113
4	Экспериментальная часть	114
5	Заключение	187
6	Список сокращений и условных обозначений.....	188
7	Список литературы	189

1 Введение

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 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 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 триазилиновые, оксадиазолиновые 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-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-дииминотиазолидин-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-оксадиазиолов; 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-дионами и 5-имино-имидазолидин-2,4-дионами (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 спектроскопии 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 имтиазолидины 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-триазилин-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-триазилинов 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.

2 Обзор литературы

Основным направлением диссертации является циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по связям $C=N$ для получения спиро-гетероциклических систем, в связи с чем настоящий обзор литературы состоит из трех разделов, важных для понимания текущего состояния исследований в соответствующих областях:

- Методы генерации нитрилиминов и нитрилоксидов
- Регио- и хемоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов к связям $C=X$ ($X = N, S$)
- 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилиминов и нитрилоксидов к экзоциклическим связям $C=N$ – подход к спиро-N-гетероциклам

Последний раздел рассмотрен наиболее подробно, поскольку является наиболее близким к тематике исследования.

2.1 Методы генерации нитрилиминов и нитрилоксидов

Нитрилимины и нитрилоксиды являются важными интермедиатами в синтезе пятичленных гетероциклов. Ввиду наличия нескомпенсированных зарядов в структуре молекул, диполи способны проявлять как электрофильную, так и нуклеофильную активность, однако такое строение имеет и дестабилизирующий эффект, что зачастую способствует их димеризации, поэтому, как правило, 1,3-диполи не выделяют, а генерируют в реакционной среде [1].

2.1.1 Нитрилимины

Нитрилимины обычно генерируют *in situ* из соответствующих прекурсоров. В литературе описано множество различных методов получения нитрилиминов. Наиболее распространенными методами являются: дегидрогалогенирование, фотолиз тетразолов и флеш-вакуумный пиролиз.

Гидразоноилгалогениды являются наиболее часто используемыми предшественниками нитрилиминов из-за их стабильности и синтетической

доступности. Эти соединения образуют нитрилимины в присутствии основания по реакции 1,3-элиминирования [2], общая схема которой изображена на рисунке 2.1.

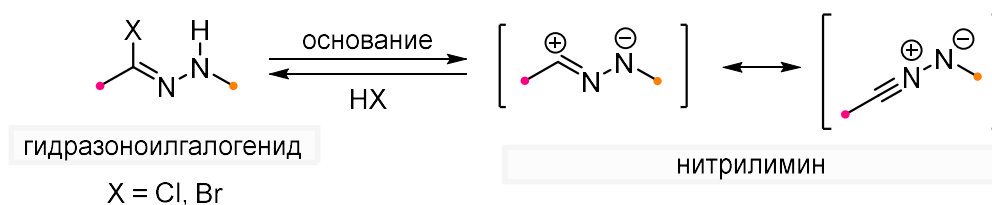


Рисунок 2.1. Генерация нитрилимина из гидразоноилгалогенида.

Несмотря на то, что механизм дегидрогалогенирования остается дискуссионным, на наиболее часто на сегодняшний день этот процесс рассматривают как последовательное рН-зависимое отщепление протона или галогенид-иона (Рисунок 2.2) [3-6]. Было показано, что в водном буфере с высокой концентрацией хлорид-иона, образование промежуточных аниона (**A**) и катиона (**K**) при сольволизе гидразоноилгалогенидов является конкурентным, и основной путь реакции зависит от кислотности среды. При низком рН наблюдаемая скорость реакции не зависит от $[\text{H}^+]$, в то время как при более высоком рН (> 5) скорость элиминирования быстро возрастает [6]. При высокой концентрации H^+ реакцию можно описать как мономолекулярную диссоциацию с образованием промежуточного соединения **K**. При более высоком рН процесс, катализируемый основанием, протекает через образование аниона **A** с последующей потерей хлорид-иона и образованием нитрилимина. Электронодонорные заместители, входящие в состав гидразоноилгалогенида, способствуют протеканию дегидрогалогенирования через образование интермедиата **K**, в то время как электроноакцепторные заместители — «анионному» пути образования нитрилимина [7-8].

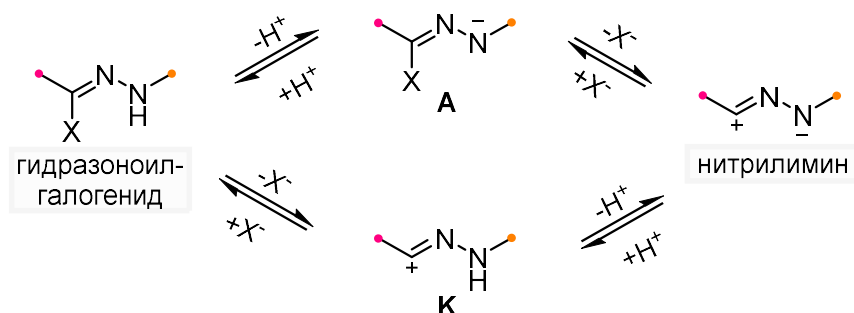


Рисунок 2.2. Механизм генерации нитрилимина.

Помимо гидразоноилгалогенидов для получения нитрилиминов используют тетразолы, которые подвергаются термическому воздействию или фотохимическому возбуждению с последующим отщеплением азота [9-11] (Рисунок 2.3).

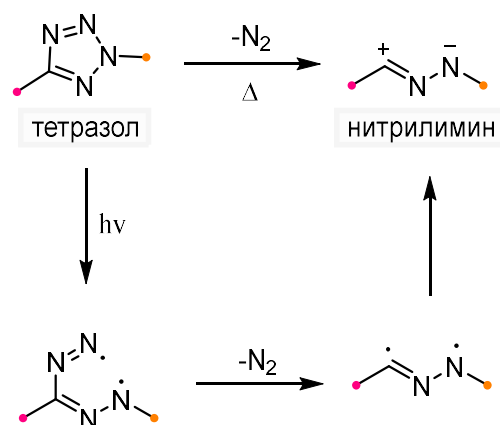


Рисунок 2.3. Генерация нитрилимина из тетразола.

Фотоактивация тетразолов с образованием нитрилиминов, предназначенных для реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения, широко используется в химии. Напротив, соответствующие термические реакции обладают очень высокими энергетическими барьерами, из-за чего требуется температура 200°C или выше, что ограничивает их синтетическую полезность [10]. Чаще всего для синтеза нитрилиминов используют арилзамещенные тетразолы, поскольку они обладают лучшей светочувствительностью (270-330 нм) [12].

Но у термического воздействия есть и свои достоинства [13]. Флеш-вакуумный пиролиз (ФВП) заключается в воздействии на молекулу тетразола (**1**, Рисунок 2.4) высокой температуры в течение короткого периода времени (примерно 10^{-2} с). Этот процесс может быть пригоден для синтетических целей или для изучения механизмов реакции. Эти реакции, как правило, протекают без

растворителя, что позволяет исследовать высокоактивные вещества, такие как карбены, радикалы, нитрены и согласованные реакции.

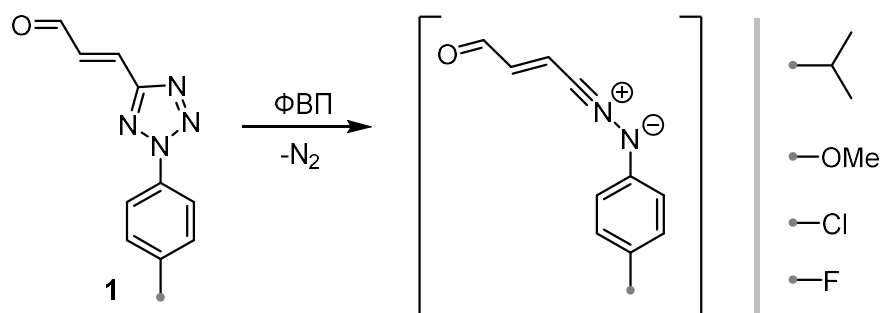


Рисунок 2.4. Применение ФВП-метода для генерации нитрилимина.

В некоторых случаях использование этого метода ограничивается стабильностью образующихся частиц. К примеру, флеш-вакуумный пиролиз бутадиянтетразолов (**2**, Рисунок 2.5) протекает иначе, чем у акролеинильных производных (**1**, Рисунок 2.4). При проведении ФВП соединения **2** при 200–400°C в реакционной смеси наряду с бутадиянтетразолом **2** были обнаружены некоторые летучие соединения, включая бутадиев **3** и ненасыщенные нитрилы **4**, причем их относительное количество постепенно увеличивалось с повышением температуры [13]. Фрагментация нитрилиминов может быть связана с меньшим стабилизирующим эффектом алкенильного заместителя по сравнению с акролеинильным фрагментом.

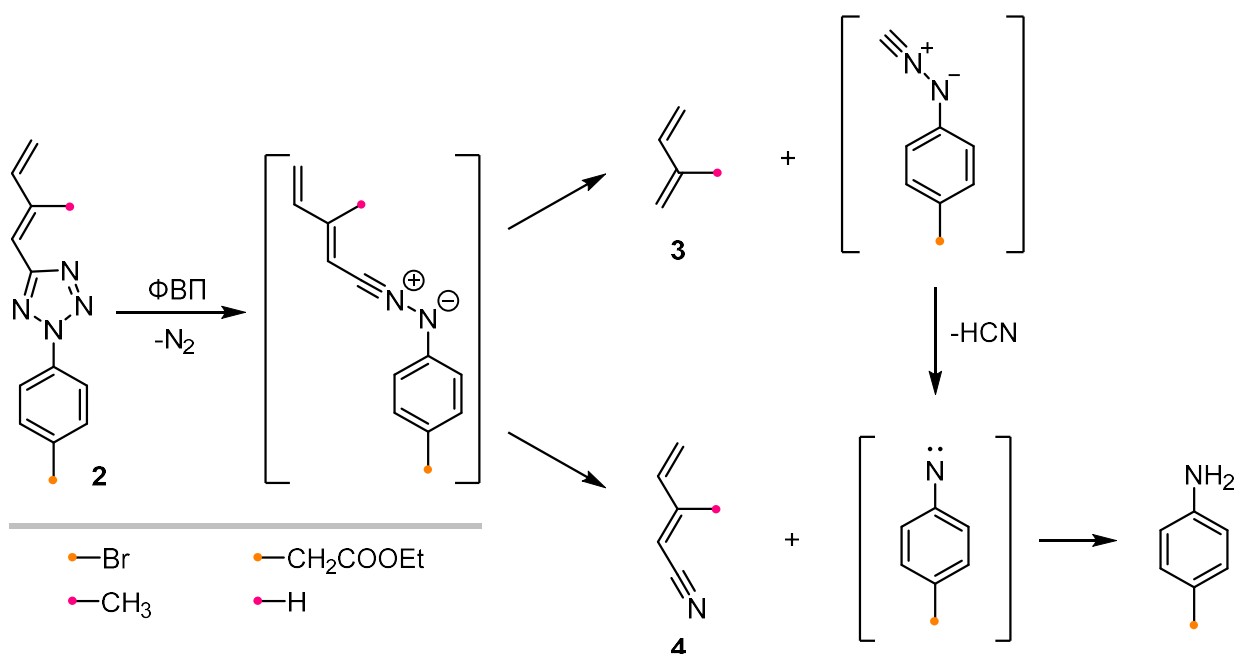


Рисунок 2.5. Фрагментация нитрилимина при ФВП-методе.

По совокупности приведенных данных можно сделать вывод, что наиболее эффективным, доступным и удобным методом получения нитрилиминов является генерирование диполя *in situ* из соответствующих гидразоноилгалогенидов под действием основания.

2.1.2 Нитрилоксиды

Нитрилоксиды обычно генерируют *in situ* из гидроксимидаилхлоридов (хлороксимов) под действием основания (Рисунок 2.6) [14-16].

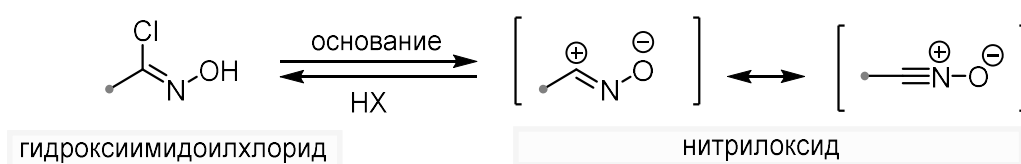


Рисунок 2.6. Генерация нитрилоксида из гидроксимидаилхлорида под действием основания.

Синтез предшественников нитрилоксидов обычно осуществляют одним из трех альтернативных путей: нитровиниловым, нитронатным, альдоксимным (Рисунок 2.7) [17-20].

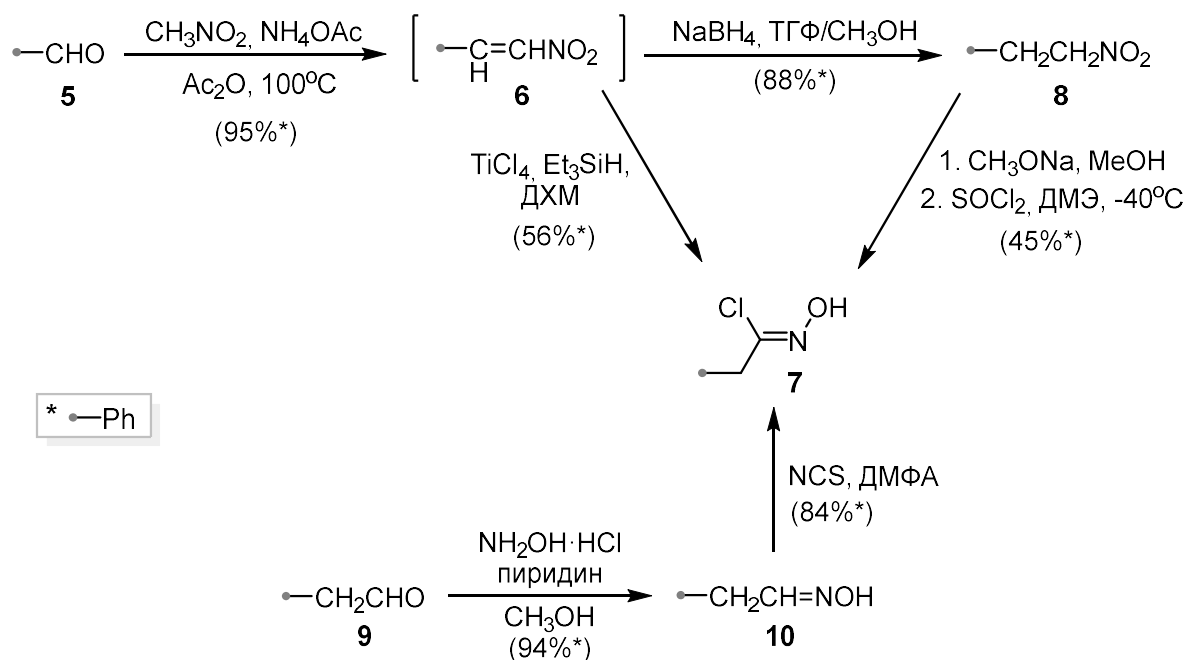


Рисунок 2.7. Подходы к синтезу гидроксимидаилхлоридов.

Нитронатный и нитровиниловый путь включает в себя первоначальную обработку производных бензальдегида (**5**, Рисунок 2.7) нитрометаном в уксусном ангидриде в присутствии ацетата аммония в течение 4-5 дней с образованием

промежуточного продукта **6** (реакция Анри). Затем в нитровиниловом пути к полученному соединению добавляют триэтилсилан и хлорид титана (IV) в дихлорметане (CH_2Cl_2 , ДХМ), в результате чего происходит образование хлороксима **7** [16,21]. В то время как в нитронатном пути происходит восстановление промежуточного соединения **6** с помощью NaBH_4 с получением производного нитроэтана **8**, которое затем на первой стадии вводят в реакцию с метилатом натрия в метаноле и далее с тионилхлоридом в диметоксиэтаноле (ДМЭ) при -40°C с получением того же гидроксимидаоилхлорида **7** [17,18,20,22].

Альдоксимный путь получения хлороксимов включает в себя реакцию производного ацетальдегида **9** с гидрохлоридом гидроксиламина в метаноле в присутствии пиридина с образованием оксима **10**. На второй стадии полученный оксим вступает в реакцию с N-хлорсукцинимидом (NCS) в диметилформамиде (ДМФА) с образованием конечного продукта – гидроксимидаоилхлорида **7** [17,19,20].

Почти во всех случаях альдоксимный путь дает высокий выход и может быть применен к широкому ряду хлороксимов, в то время как нитронатный и нитровиниловый пути либо дают низкий выход гидроксимидаоилхлорида, либо не могут быть применены из-за несовместимости функциональных групп (например, OH-группы) в условиях реакции [17]. Для синтеза ароматических хлороксимов чаще всего предпочитают использовать альдоксимный метод [16].

Альтернативный подход к генерации нитрилоксидов из гидроксимидаоилхлоридов связан с использованием реактива Гриньяра (Рисунок 2.8) [23], который выступает как в роли реагента, так и в роли катализатора дальнейшей реакции (3+2)-циклоприсоединения по кратной связи, например, со спиртами аллилового типа [24]. На первой стадии гидроксимидаоилхлорид **11** взаимодействует с реактивом Гриньяра, в результате чего происходит металлизирование кислорода с образованием промежуточного соединения **12**, которое далее подвергается 1,3-элиминированию галогенида металла с получением нитрилоксида.

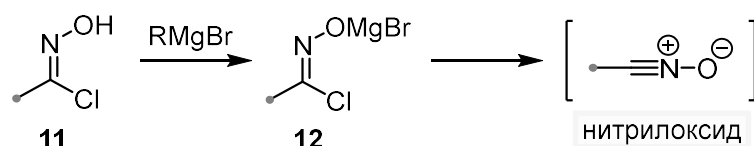


Рисунок 2.8. Генерация нитрилоксида из гидроксимидаилхлорида под действием реактива Гриньяра.

Таким образом, на основании этого раздела обзора литературы можно сделать вывод, что получение нитрилоксидов посредством хлорирования альдоксимов с последующим дегидрогалогенированием, является наиболее универсальным подходом, дающим высокие выходы предшественника диполя.

2.2 Регио- и хемоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов

2.2.1 Региоселективность

Нитрилимины и нитрилоксиды принято относить к диполям II типа, присоединение которых к диполярофилам обычно обсуждается с использованием теории граничных орбиталей (FMO) и может происходить как при взаимодействии НСМО_{диполя} и ВЗМО_{диполярофила} (А), так и при перекрывании ВЗМО_{диполя} и НСМО_{диполярофила} (Б) [25] (Рисунок 2.9).

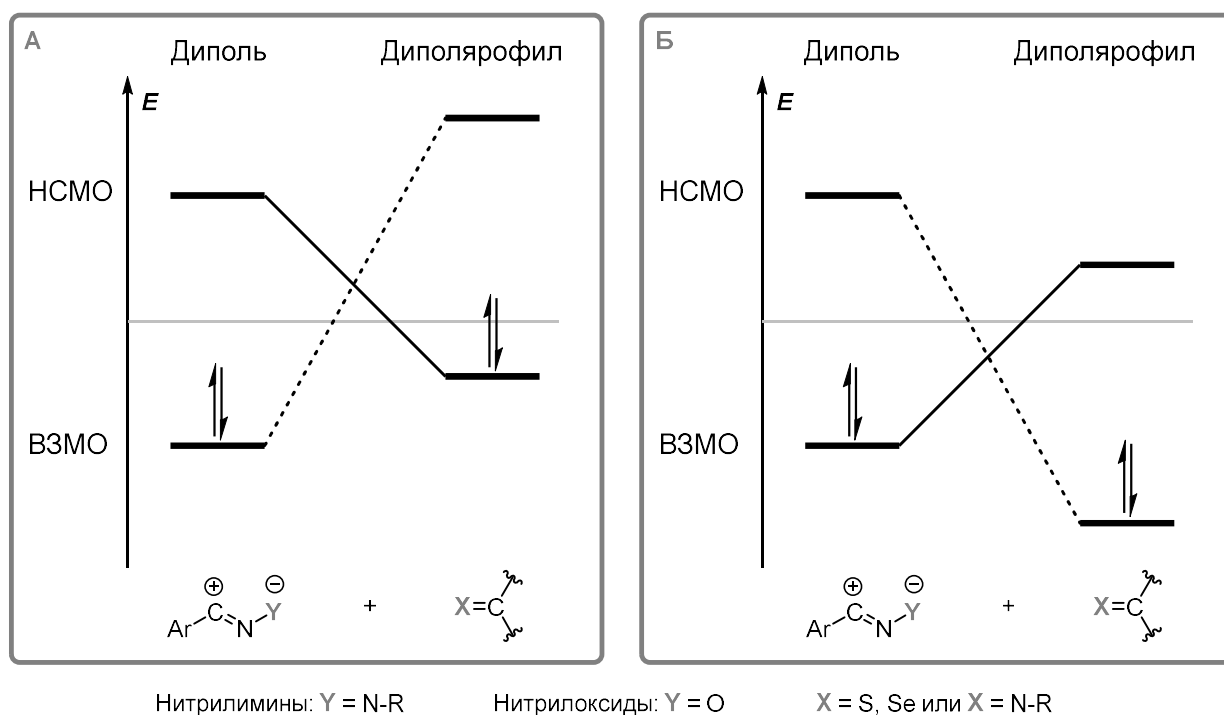


Рисунок 2.9. Возможные варианты относительного расположения граничных орбиталей диполя и диполярофила.

В то время как скорость реакции циклоприсоединения определяется величиной энергетической щели между ближайшими НСМО и ВЗМО и зависит от электронной природы заместителей в реагирующих субстратах, региоселективность процесса принято объяснять, учитывая распределение электронной плотности взаимодействующих орбиталей [26-27]. Иначе говоря, направление протекания реакции определяется соотношением орбитальных коэффициентов на концах фрагмента C-N-Y диполя и в диполярофиле (Рисунок 2.10).

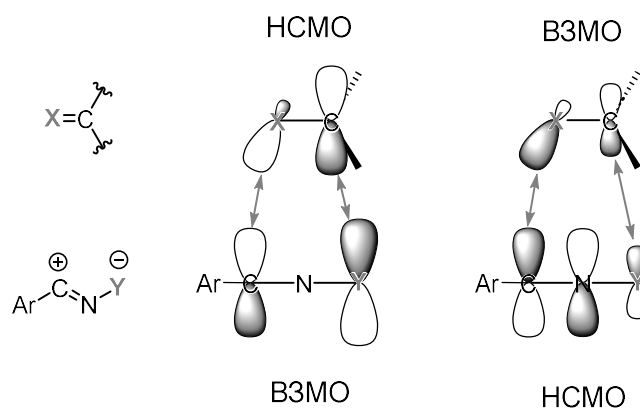


Рисунок 2.10. Соотношение орбитальных коэффициентов.

Согласно расчетам, в большинстве случаев циклоприсоединение диарилзамещенных нитрилиминов или ароматических нитрилоксидов контролируется энергией НСМО_{диполя}, при этом орбитальный коэффициент на атоме углерода оказывается значительно больше, чем на гетероатоме Y [27]. Диполярофилы, ВЗМО которых, как правило, характеризуется большим орбитальным коэффициентом гетероатома X при двойной связи, реагируют с нитрилиминами и нитрилоксиами с образованием пятичленного цикла, в котором гетероатомы расположены в позициях 1, 2 и 4, а не 1, 2 и 3. Таким образом, концевой атом Y фрагмента C-N-Y диполя, содержащий избыток электронной плотности, присоединяется к атому углерода двойной связи C=X, а атом углерода фрагмента C-N-Y подходит к более электроотрицательному гетероатому [16,28].

Стоит отметить, что в научной литературе региоселективность циклоприсоединения этих диполей к кратным связям углерод-гетероатом обсуждается значительно реже, чем при реакциях диполярофилов типа C=C или

$C\equiv C$. Причиной этого является то, что оба варианта перекрывания орбиталей ($НСМО_{\text{диполя}}-ВЗМО_{\text{диполярофила}}$ и $ВЗМО_{\text{диполя}}-НСМО_{\text{диполярофила}}$) приводят к образованию одного и того же региоизомера [16,28].

2.2.2 Хемоселективность

Важнейшим свойством нитрилиминов и нитрилоксидов является, несомненно, способность вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения и образовывать пятичленные гетероциклы в результате взаимодействия с диполярофилами, содержащими кратные связи углерод-углерод, углерод-гетероатом и гетероатом-гетероатом. Способность присоединяться к последним двум типам диполярофильных частиц значительно расширяет спектр возможных синтетических применений нитрилиминов и нитрилоксидов по сравнению с некоторыми другими типами диполей, для которых доступны в основном присоединение к кратным связям $C-C$ [3]. Известно, что активность 2π -компонент по отношению к нитрилиминам и нитрилоксидам для олефинов и соединений со связью $C=N$ является сопоставимой [29,30], поэтому при наличии нескольких различных связей в структуре диполярофила важным вопросом становится хемоселективность протекающей реакции.

Большинство реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения для нитрилиминов и нитрилоксидов эффективно происходят в некатализируемых условиях и не требуют нагревания или других способов активации, что благоприятствует использованию их для лабильных субстратов. Диполярофилы со связями $C=C$ и $C=N$ часто становятся объектом исследования не только из-за высокой активности, но и ввиду большей устойчивости образующегося гетероцикла по сравнению, например, с формирующимися при присоединении к связям углерод-халькоген [31].

Известно, что для ряда 1,3-диполей, тиокарбонильная группа является наиболее предпочтительной для атаки по сравнению с другими двойными связями, например, такими как $C=N$ или $C=C$, при этом присоединение диполя происходит хемоселективно по связи углерод-сера [32]. К таким диполям

относятся и нитрилимины реакции с которыми протекают с образованием замещенных 1,3,4-тиадиазолов **13** (Рисунок 2.11) [32,33].

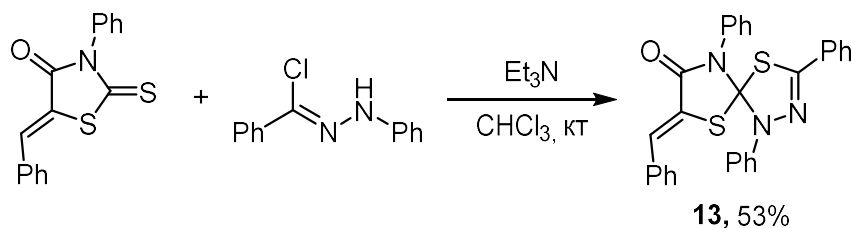


Рисунок 2.11. Взаимодействие нитрилиминов с 5-арилиденроданинами.

Интересным направлением исследований является изучение возможной конкуренции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов между несколькими кратными связями (как углерод-углерод, так и углерод-гетероатом), присутствующими внутри одной молекулы [29,32-35]. Результаты данных работ показали, что в большинстве случаев реакции протекают преимущественно по связи C=S. В немногочисленных случаях возникает конкуренция 1,3-диполярного циклоприсоединения либо проявляется неселективность [34]. Таким примером является взаимодействие одновременно с монозамещенной связью C=C и C=S (Рисунок 2.12) [35]. Несмотря на то, что в первую очередь циклоприсоединение происходило по связи углерод-сера, а затем по связи углерод-углерод, реакция сопровождалась образованием двух продуктов **14** и **15** практически в равном соотношении. Во всех реакциях соотношение исходных диполярофила и предшественника нитрилимина составляло 1:1.3.

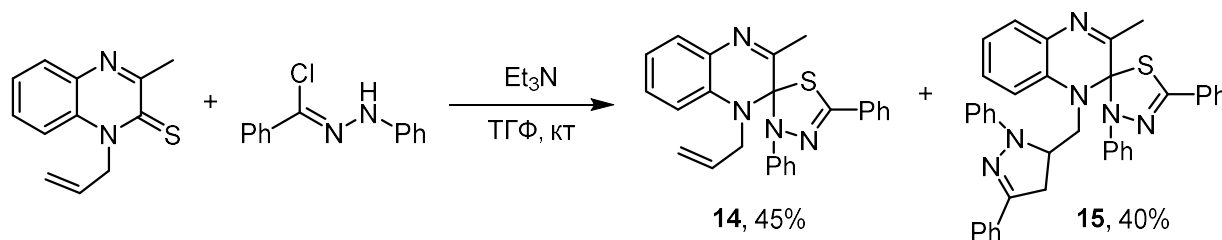


Рисунок 2.12. Неселективное присоединение нитрилимина.

Имеющиеся данные об относительной реакционной способности нитрилиминов свидетельствуют о большей склонности этих диполей к присоединению по имино-группе по сравнению с тризамещенной связью в алкенах [36]. В случае, если диполярофил содержит одновременно обе эти связи, присоединение нитрилимина происходит в первую очередь по связи C=N.

Одним из примеров, наиболее ярко демонстрирующих это, является присоединение дифенилнитрилимина к 2Н-пирролу (Рисунок 2.13). В работе [37] была исследована возможность проведения стереоселективных реакций дифенилнитрилимина и производным пиррола, который содержит в структуре две двойные связи разной природы и хиральный атом углерода в цикле. В результате протекания реакции было зафиксировано образование смеси двух продуктов (**16** и **17**) циклоприсоединения по связи C=N с общим выходом 54%, в то время как продуктов циклоприсоединения по связи C=C обнаружено не было.

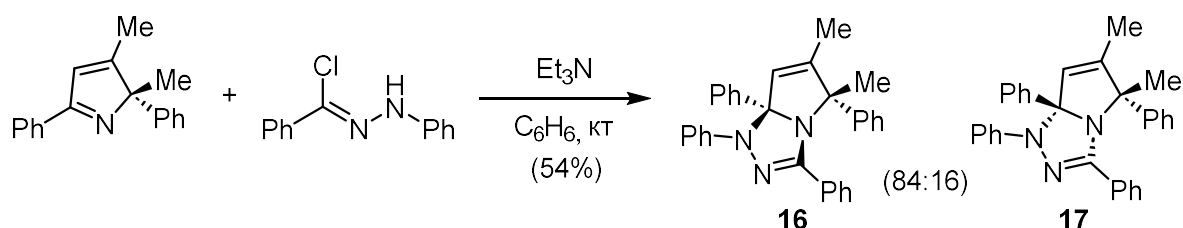


Рисунок 2.13. Присоединение дифенилнитрилимина к 2Н-пирролу.

В работе [28] описан ряд случаев, когда в структуре диполярофила присутствует набор различных кратных связей, таких как C=C, C=N и C=S, среди которых встречается пример избирательного присоединения нитрилимина по тиокарбонильному фрагменту в присутствии прочих двойных связей с образованием спиросочлененного 1,3,4-тиадиазолина **18** (Рисунок 2.14). Хемоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения по связи C=S была также показана и в других исследованиях [28,33].

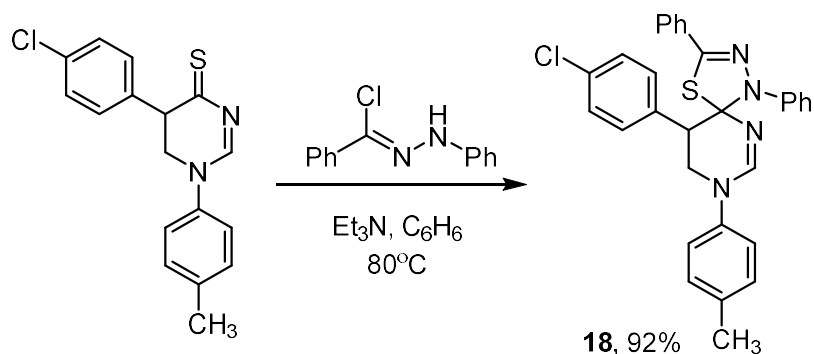


Рисунок 2.14. Хемоселективное образование 1,3,4-тиадиазолина.

Было показано [38], что, если диполярофил одновременно содержит несколько связей, доступных для атаки нитрилоксида, например, тризамещенную экзоциклическую связь C=C и связь C=N дигидропиррола (Рисунок 2.15),

происходит образование продуктов типа **19**, образованных в результате хемоселективного присоединения диполя к связи углерод-азот, что свидетельствует о ее большей реакционной способности [16,38].

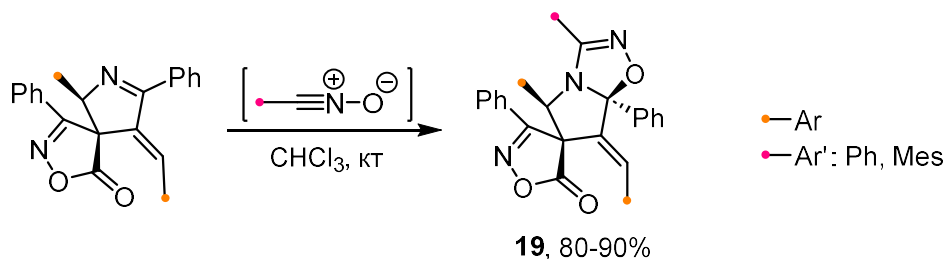


Рисунок 2.15. Хемоселективное образование 1,2,4-оксадиазолина.

Под действием нитрилоксидов тиокарбонильные соединения с легкостью вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием оксатиазольного цикла, который способен разлагаться на кислородсодержащий продукт и изотиоцианат (Рисунок 2.16) [39-41]. Наиболее легко происходит раскрытие 1,4,2-оксатиазолов, образованных из тиоамидов и тиомочевин. Сообщается [40], что при проведении таких реакций при комнатной температуре гетероциклический аддукт выделить не удастся, вместо этого образуется продукт десульфирования с выходом близким к количественному.

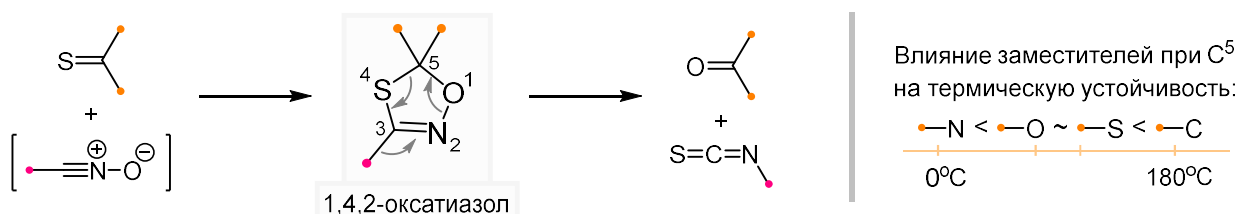


Рисунок 2.16. Образование и термическая устойчивость 1,4,2-оксатиазолов.

Авторами статьи [41] было проведено масштабное исследование термической стабильности 1,4,2-оксатиазолов, образующихся при присоединении нитрилоксидов к связи C=S тиокетонов, тиоэфиров, тиокарбонатов, дитиоэфиров и других соединений. На основании полученных данных было выявлено, что заместитель в фрагменте диполя оказывает значительно меньшее влияние на стабильность гетероциклов (оксатиазолы с алкильным заместителем в этом положении немногим менее стабильны тех, что содержат ароматический фрагмент), чем заместители при атоме C⁵. Для термического разложения бис-алкил или бис-арил замещенных оксатиазолов требуется нагревание порядка

180°C, в то время как присутствие алкокси- или тиакил-групп среди этих заместителей способствует разложению этих гетероциклов уже при 60-120°C. Таким образом, зависимость термической стабильности 1,4,2-оксатиазолов от природы заместителей, содержащихся в пятом положении, может быть выражена рядом $N- < O- \sim S- < C-$ [39-41].

Также в работе [39] исследовали реакционную способность бромнитрилоксида по отношению к 5-алкилиден-роданину (Рисунок 2.17). На этом примере было показано, что реакция нитрилоксида и диполярофила, содержащего экзоциклические связи $C=S$ и $C=C$, отличается высокой хемоселективностью. Во взаимодействии с диполем участвует исключительно двойная связь углерод-сера, а продукт циклоприсоединения по алкилиденовому фрагменту **20** не образуется. Затем спирокоњурированный продукт подвергается перегруппировке с образованием 1,3-тиазолидин-2,4-диона **21**, при этом отщепляется сера и бромциан.

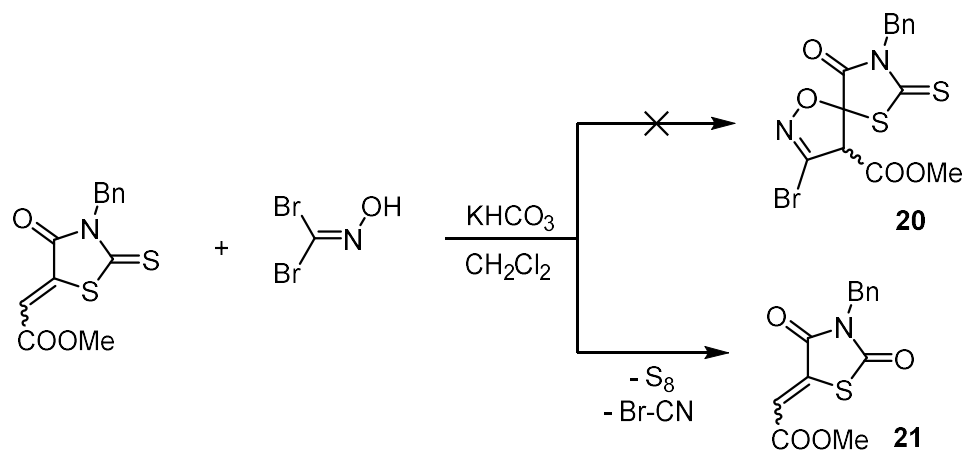


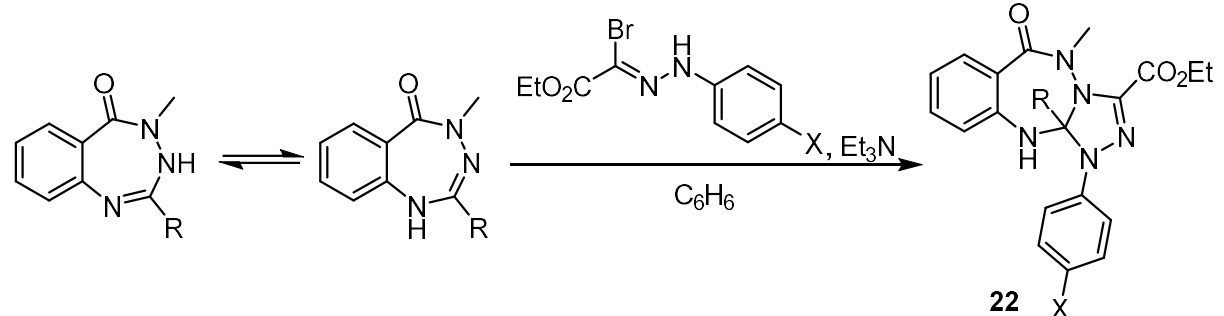
Рисунок 2.17. Реакция бромнитрилоксида и 5-алкилиден-роданина.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные о реакционной способности нитрилоксидов позволяют сделать вывод о высокой активности этих диполей по отношению к наиболее распространенным в качестве диполярофилов двойным связям ($C=C$, $C=O$, $C=N$, $C=S$). Кроме того, перечисленные примеры свидетельствуют о том, что активность нитрилоксидов по отношению к связям разного типа различается достаточно сильно даже для нестабилизированных ароматическим заместителем диполей. Это позволяет предсказывать направление протекания реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения в присутствии

нескольких диполярофильных центров и осуществлять реакции хемоселективно даже для сложных субстратов. Тем не менее, присоединение к экзоциклическим кратным связям не всегда приводит к образованию спиросочлененных продуктов – в случаях реакций по связям C=O и C=S образуется неустойчивый цикл.

Как было показано в работе [42] природа заместителей в N-Ar фрагменте нитрилиминов оказывает несущественное влияние на выход конечных гетероциклов **22**, образующихся в результате региоселективного 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов (Таблица 1). Заместители, непосредственно связанные с диполярофильной связью C=N, оказывают гораздо более существенное влияние на его реакционную способность. Как показано в Таблица 1, выходы продуктов **22** оказались примерно вдвое меньше при наличии объемного заместителя у реакционного центра диполярофила.

Таблица 1. Влияние заместителей на выход спиросоединения.

		
R	X	Выход 22 , %
H	CH ₃	34
H	Cl	44
Ph	CH ₃	18
Ph	Cl	23

В подобных условиях была исследована реакция с производным 1,4-диазабутадиена и гидразоноилхлоридом в количественном соотношении 1 к 2 (Рисунок 2.18). В результате реакции циклоприсоединения образовывался продукт **23** с двумя изолированными циклами в цепи [36].

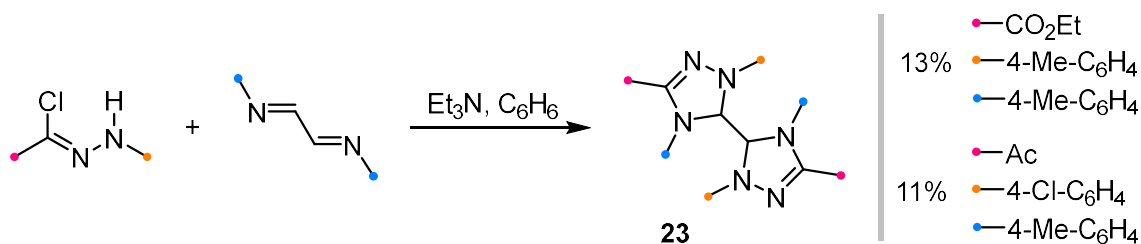


Рисунок 2.18. Реакции нитрилиминов с 1,4-диазабутadiеном.

В эквимолярном соотношении диполя и диполярофила были проведены реакции нитрилиминов с 1,4-дифенил-1-аза-1,3-бутадиеном [36]. Присоединение диполя происходило исключительно по связи C=N с образованием продуктов **24**. Несмотря на невысокие выходы соединений **24**, продуктов присоединения по связи C=C или обоим реакционным центрам не было обнаружено (Рисунок 2.19).

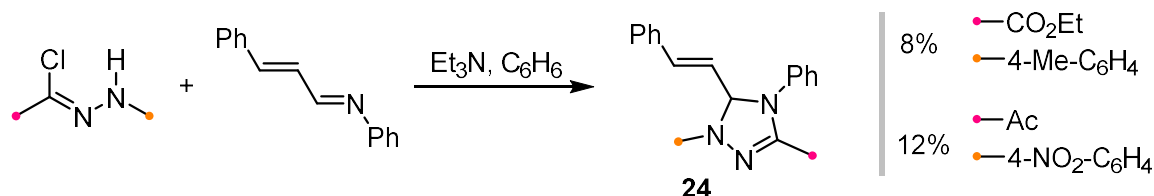


Рисунок 2.19. Реакции нитрилиминов с 1-азабутадиеном

Вопрос конкуренции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилимина по кратным связям углерод-углерод или углерод-гетероатом поднимался во многих работах [32,43-45]. Например, в статье [46] реакцию нитрилиминов и дигидродиазепина (Рисунок 2.20) проводили при перемешивании при комнатной температуре в присутствии триэтиламина в течение 12-20 часов. Во всех случаях реакция протекала хемоселективно по связи углерод-азот и приводила к образованию продукта **25** с хорошим выходом. Низкая реакционная способность кратной связи углерод-углерод в статье объяснялась сопряжением кратной связи с ароматическим ядром.

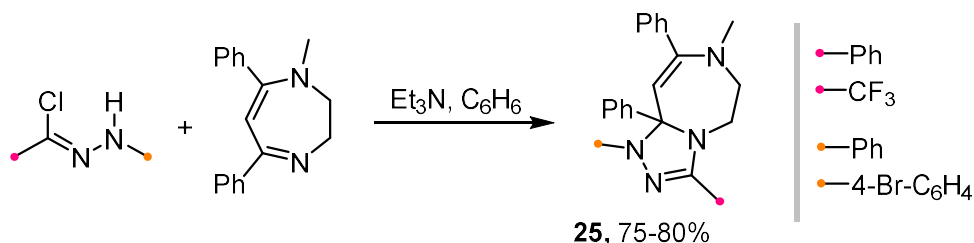


Рисунок 2.20. Реакции нитрилиминов и дигидродиазепина.

Реакционная способность нитрилоксидов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения по связи $C=N$ очень схожа с наблюдаемой для нитрилиминов. Так, в работе [37], была проведена аналогичная реакция дигидродиазепина с нитрилоксидами. Во всех случаях реакция также протекала хемо- и региоселективно по связи углерод-азот, давая продукт **26** с хорошим выходом (Рисунок 2.21). Связь низкой реакционной способности связи углерод-углерод и ее сопряжения с ароматическим ядром была продемонстрирована заменой в исходном диполефила фенильной группы на метильную, в результате чего хемоселективность реакции значительно снизилась, приводя к образованию смеси продуктов **26** и **27**.

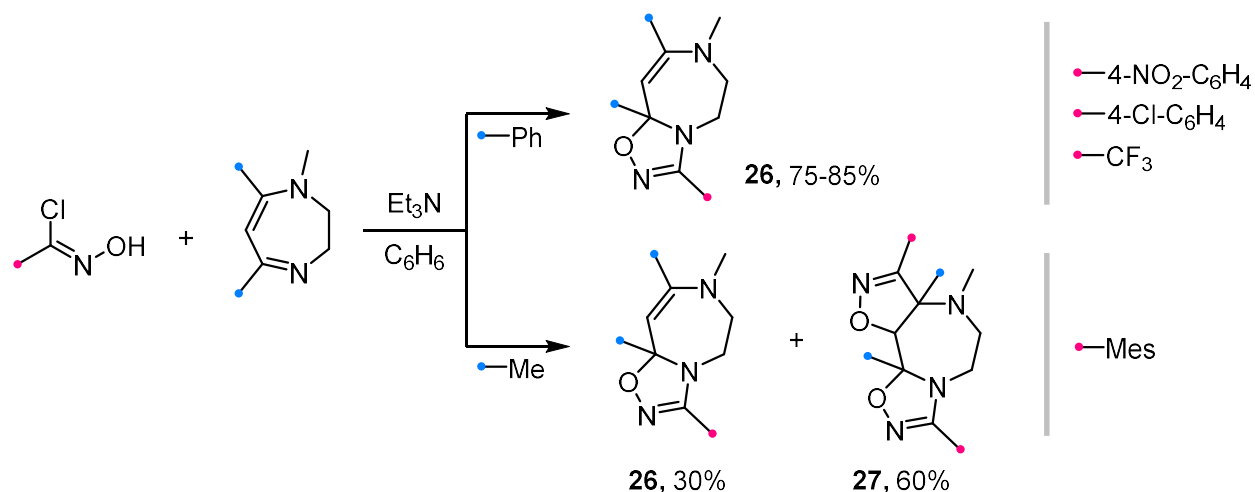


Рисунок 2.21. Реакции нитрилоксидов и дигидродиазепинов.

Хемоселективность реакции бензонитрилоксида и диполефила, содержащего связи $C=C$ и $C=N$, была подтверждена в статье [37] на примере взаимодействия этого диполя с 2H-пирролом. Реакция протекала строго регио- и хемоселективно – атом углерода диполя присоединялся к атому азота диполефила (Рисунок 2.22). Образование продуктов помимо **28** не наблюдалось.

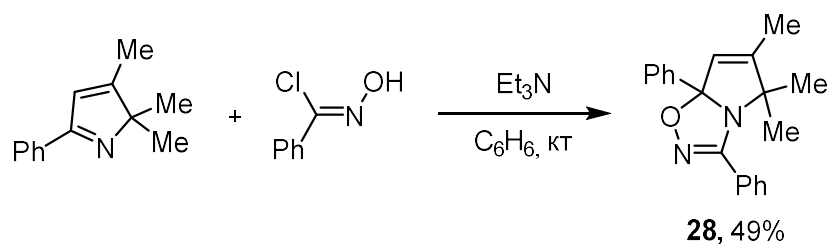


Рисунок 2.22. Присоединение бензонитрилоксида к 2H-пирролу.

Таким образом, диполярофилы, содержащие связи C=N, легко вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилоксидами и нитрилиминами. Реакции протекают региоселективно и во многих случаях сопровождаются высокой хемоселективностью присоединения диполя к связям разной природы.

2.3 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилиминов и нитрилоксидов к экзоциклическим связям C=N – подход к спиро-N-гетероциклам¹

Под действием 1,3-диполей 1,1-дизамещенные диполярофилы образуют новые гетероциклы с четвертичным атомом углерода. Если в исходной молекуле этот атом является частью циклической системы, а двойная связь – экзоциклической, то 1,3-диполярное циклоприсоединение приводит к образованию спиросопряженного пятичленного цикла с гетероатомами в положениях 1,2 и 4 (Рисунок 2.23) [16,28].

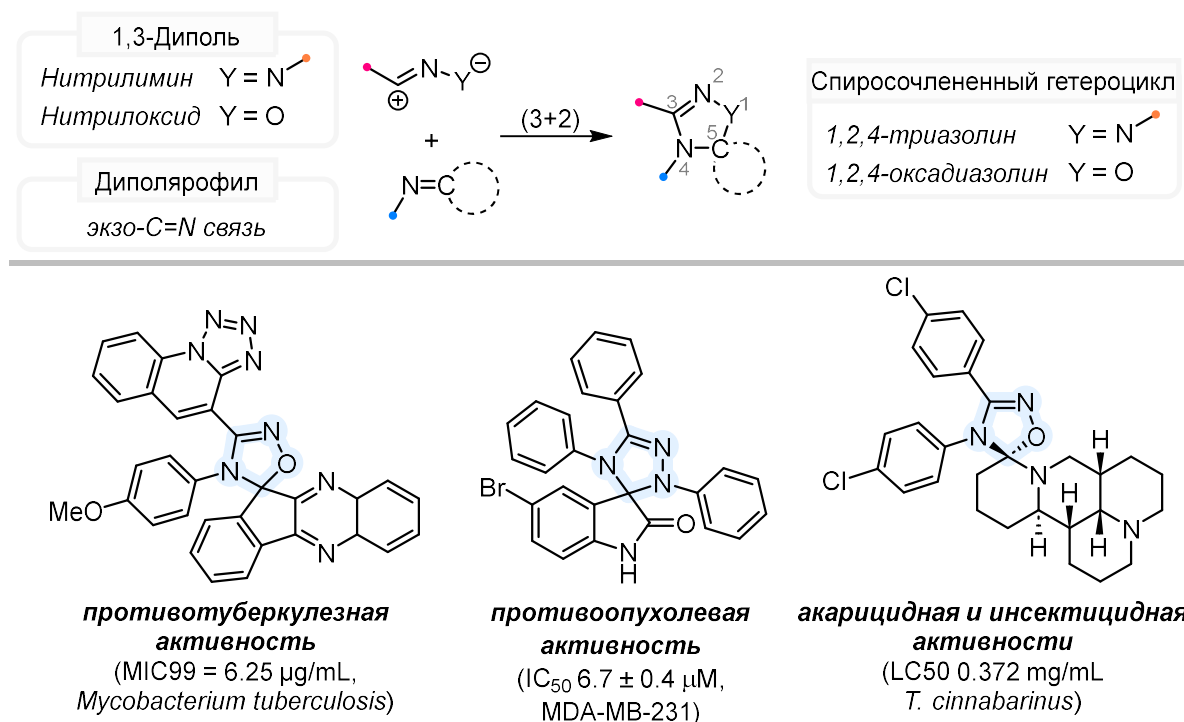


Рисунок 2.23. Получение спиросоединений реакциями нитрилиминов и нитрилоксидов по экзоциклическим связям C=N.

¹ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором в соавторстве, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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.

Наличие четвертичного атома углерода в спиросоединении обеспечивает конформационную жесткость молекулы. При включении в состав такой структуры фармакофорных фрагментов, их взаимное расположение не является произвольным, а определяется геометрией спироциклического каркаса. Такой подход позволяет достигать оптимальных для взаимодействия с биологическими мишенями стерических свойств молекул, поэтому такие соединения как спирооксадиазолины и спиротриазолины часто целенаправленно синтезируются как биологически активные молекулы [47-49] (Рисунок 2.23).

Несмотря на то, что использование реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения является весьма эффективным подходом к синтезу спиросоединений, в настоящее время лишь отрывочные сведения о таких реакциях содержатся в обзорах и монографиях [15,16,28,29,50-61].

В данном разделе обзора были собраны имеющиеся в литературе сведения о способах получения спиросоединений, основанных на реакциях нитрилиминов и нитрилоксидов с экзоциклическими связями $C=N$. Раздел содержит четыре части, в соответствии с типом вводимого в реакцию диполярофила. Раздел 2.3.1 содержит описание реакций с диполярофилами на основе насыщенных циклов, к которым помимо карбоциклов отнесены моноциклические и конденсированные производные пиперидина. В разделе 2.3.2 приведены реакции нитрилоксидов и нитрилиминов по экзо- $C=N$ связи ненасыщенных диполярофилов. Подобные реакции наиболее широко представлены в литературе, что связано с их использованием для получения биологически активных молекул, в структуру которых часто включают конденсированные гетероциклические фармакофорные фрагменты (например, изатин и его производные). Реакции нитрилиминов и нитрилоксидов с экзо- $C=N$ -связью моноциклических диполярофилов представлены в разделах 2.3.3 (циклы с двумя гетероатомами) и 2.3.4 (циклы с тремя гетероатомами). Для каждого типа спиросоединений приведена основная информация о способе генерации диполя, практической применимости и общей эффективности метода, а также некоторых других синтетических аспектах

осуществления реакций циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов к экзоциклическим двойным связям C=N.

2.3.1 Насыщенные карбоциклы и производные пиперидина с экзоциклической связью C=N в реакциях с нитрилиминами и нитрилоксидами

Единственным задокументированным случаем образования спироциклобутана **29** в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения является реакция азаспиро[2,2]пентана с дифенилнитрилимином (Рисунок 2.24), генерируемым *in situ* из гидразоноилхлорида под действием триэтиламина [62]. Образование такого продукта предполагало первичную термически-инициированную изомеризацию азаспиро[2,2]пентана в фенилимино-циклобутан, который далее взаимодействовал с нитрилиминами, образуя спиросоочлененный продукт **29**. При увеличении времени реакции и количества эквивалентов предшественника диполя в реакции образовывались и другие продукты, в частности, тризамещенный пиазолин **30**.

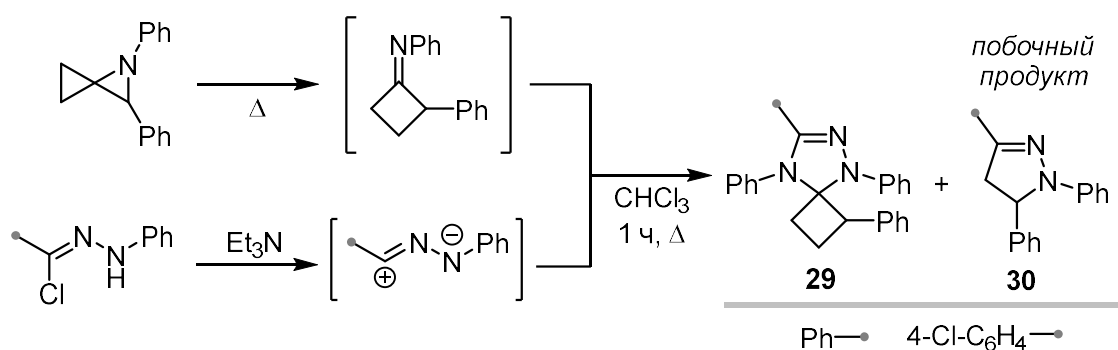


Рисунок 2.24. Синтез спироциклобутана из азаспиро[2,2]пентана и нитрилимина.

Свойства оксимов и гидразонов по отношению к нитрилиминам и нитрилоксидам были подробно рассмотрены в обзоре [61]. Несмотря на часто наблюдаемую схожесть химических свойств нитрилиминов и нитрилоксидов, их взаимодействие с циклическими оксимами и гидразонами протекает по-разному. Под действием генерируемых из гидразоноилхлоридов нитрилиминов циклические кетоксимы превращаются N⁴-незамещенные спиротриазолины **31** [61,63,64]. Предполагается, что спиросоединение, содержащее OH-группу при атоме азота N⁴ образуется как промежуточное, но под действием избыточных количеств триэтиламина теряет атом кислорода (Рисунок 2.25). С использованием



Возможность получения спиросочлененных триазиолонов **32** реакцией нитрилиминов и циклических гидразонов ограничена использованием диполярфилов с электроноакцепторными группами при терминальном атоме азота [66] (Рисунок 2.26). N²-Алкил циклогидразоны вступают в реакцию с нитрилиминами с образованием спиро тетрагидротетразинов [61], в то время как N²-незамещенные гидразоны циклоалканонов присоединяются к нитрилиминам не по типу 1,3-диполярного циклоприсоединения, а как N-нуклеофилы, аналогично другим аминам [28].

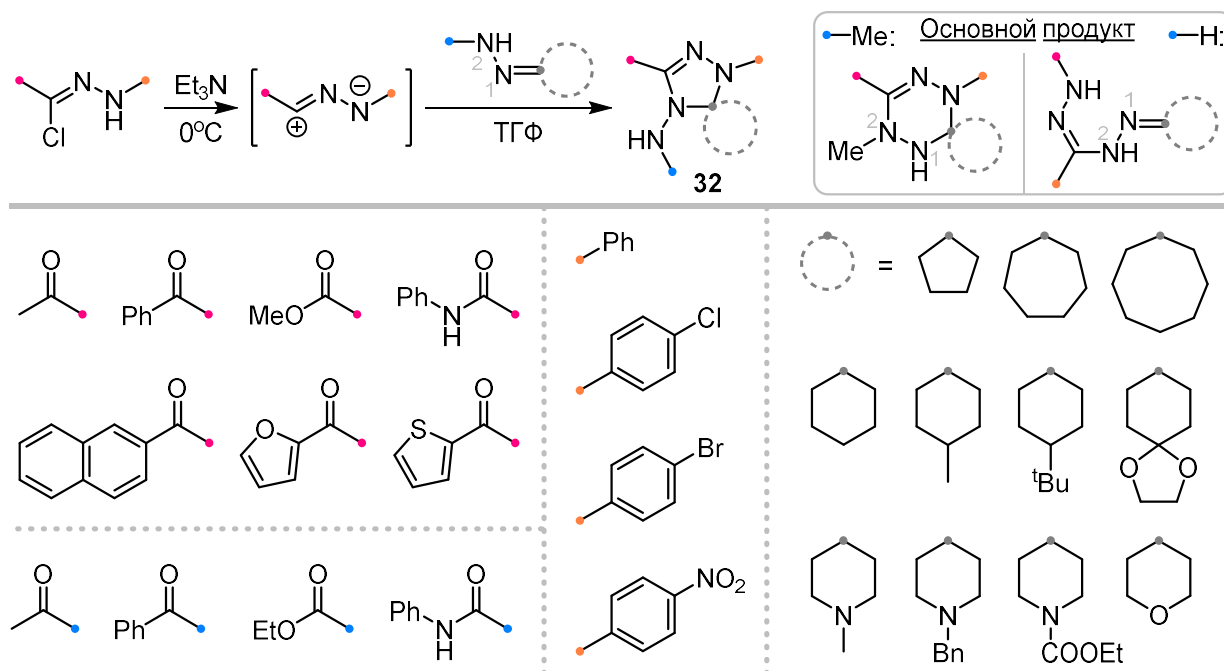


Рисунок 2.26. Взаимодействие нитрилиминов и циклических гидразонов.

Действие нитрилоксидов, получаемых *in situ* из хлороксимов при отщеплении HCl триэтиламинем, на циклические кетогидразоны позволяет синтезировать 4-амино оксадиазолины **33** [67] (Рисунок 2.27). Удивительно, что в отличие от нитрилиминов, присоединение таких диполярофилов происходит нуклеофильно только для гидразонов, полученных из производных ацетофенона, в остальных случаях реакция протекает как 1,3-диполярное циклоприсоединение [61]. Анализируя литературные данные, мы обнаружили, что число исследованных в реакциях с нитрилоксидами циклических гидразонов крайне мало по сравнению с опробованными в реакциях с нитрилиминами: отсутствует информация о реакционной способности гидразонов пиперидина, не известно реакций N²-замещенных циклогидразонов. Объяснением этому может служить низкая реакционная способность перечисленных субстратов.

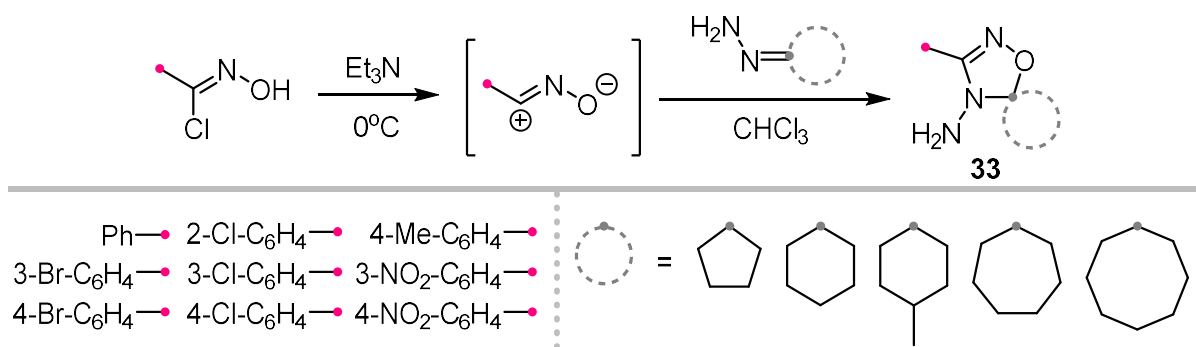


Рисунок 2.27. Взаимодействие нитрилоксидов и циклических гидразонов.

Одним из редких примеров присоединения нитрилоксидов к амидинам является реакция с алкалоидами матринового типа [49] (Рисунок 2.28). Как и в приведенном выше примере диполь генерируют *in situ*, а спиросочлененный продукт **34** образуется не только регио-, но и стереоселективно из-за заданной конфигурации стереоцентров исходного диполярофила, что было подтверждено результатами рентгеноструктурного анализа.

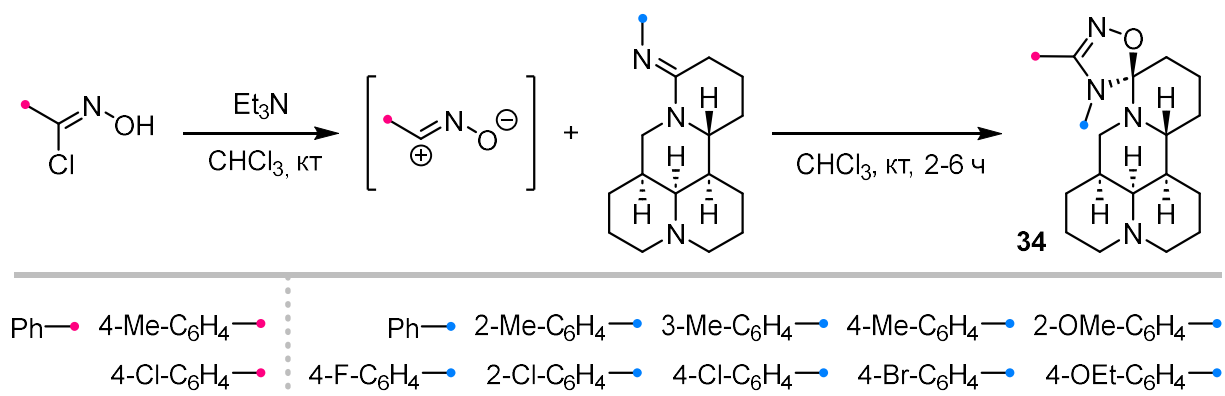

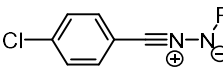
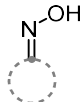
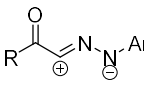
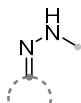
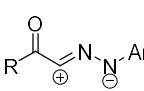
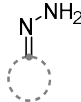
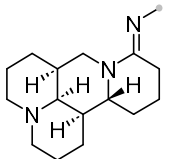


Рисунок 2.28. Присоединение нитрилоксидов к циклическим амидинам.

Основываясь на информации, представленной в этом разделе, можно установить наиболее распространенную процедуру реакций циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов с насыщенными карбоциклами и производными пиперидина, содержащими экзо-C=N-связи. Процедура предусматривает использование гидроксимидаил- или гидразоноилгалогенидов, которые впоследствии превращаются в соответствующие диполи под действием триэтиламина. Как правило, раствор триэтиламина добавляли по каплям при охлаждении (около 0°C) к смеси диполярофила и предшественника диполя в том же растворителе. Затем реакцию проводили при комнатной температуре при перемешивании. Растворитель, соотношение реагентов, время реакции и метод

выделения различались для каждого субстрата, но обычно диполяррофил был взят в эквивалентном или превосходящем количестве по сравнению с предшественником диполя, когда Et_3N использовался в большом избытке. Тетрагидрофуран (ТГФ) является наиболее часто используемым растворителем, поскольку гидрохлорид триэтиламина, побочный продукт образования диполей, обладает низкой растворимостью в ТГФ и легко отделяется фильтрованием. Сопоставление условий проведения реакций приведено в Таблица 2.

Таблица 2. Обзор субстратов, условий синтеза и выходов спиросоединений, полученных из насыщенных карбоциклов и производных пиперидина с экзо- $\text{C}=\text{N}$ -связями.

Диполяррофил	Диполь	Соотн-е ^a реагентов	Время	Выход, %	Примечание	Ссылка
	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{N}-\text{N}^{\oplus}(\text{Ph})\text{N}^{\ominus}$	1 / 1 / 5	1 ч	54	Растворитель – CHCl_3 . Прекурсор диполя добавляли при кипячении по каплям к смеси прекурсора диполяррофила и Et_3N .	[62]
		1 / 2 / 10	4 ч	38		
		3 / 1 / 6	12 ч	52-72	R = метил, метокси, арил, анилино ^b	[64]
		2.5 / 1 / 5	12 ч	48-62	R = анилино, гетероарил; Растворитель – 1,4-диоксан ^b	[63]
		3 / 1.5 / 5	ночь	40-58	R = метил, арил	[61]
		1 / 2 / 2	ночь	45-54	R = метил, метокси, арил, анилино. Из диоксима 1,4-циклогександиона	[65]
		3 / 1.5 / 5	ночь	30-87	R = метил	[61]
		2 / 1.5 / 5	ночь	25-87	R = метил, метокси	
		1 / 1 / 5	4-6 ч	50-86	R = арил	
		2 / 1 / 5	ночь	70-90	R = анилино, арил, гетероарил ^b	[66]
	$\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{N}-\text{O}^{\oplus}\text{N}^{\ominus}$	2.5 / 1 / 2.5	2 ч	38-80	Реакции проводили в CHCl_3 при кипячении, прекурсор диполя добавляли по каплям к смеси прекурсора диполяррофила и Et_3N .	[61] [67]
	$\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{N}-\text{O}^{\oplus}\text{N}^{\ominus}$	1 / 1 / 2	2-6 ч	25-82	Растворитель – CHCl_3 ^b	[49]

^a Молярное соотношение диполяррофила / прекурсора диполя / триэтиламина; ^b При комнатной температуре.

2.3.2 Ненасыщенные циклы с экзоциклической связью $C=N$ в качестве диполярофилов в реакциях с нитрилиминами и нитрилоксидами

Как было упомянуто выше, наличие в структуре диполярофила нескольких кратных связей, доступных для присоединения диполя, часто накладывает некоторые ограничения на синтетическую применимость реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения для получения гетероциклических продуктов. Поэтому в большинстве реакций, описанных в данном разделе, используются циклы, содержащие сопряженные двойные связи или конденсированные карбо- и гетероциклы. Стоит отметить, что основная часть имеющихся в литературе работ посвящена реакциям нитрилоксидов, в то время как для нитрилиминов описаны лишь единичные примеры присоединения по связям $C=N$. На наш взгляд, эта неравномерность может быть частично обусловлена тем, что в большинстве случаев нитрилоксиды проявляют большую селективность в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения при конкуренции связей $C=C$ и $C=N$ [29,68,69].

- **Реакции по экзоциклической связи $C=N$ ненасыщенных моноциклических соединений**

Исследования моноциклических ненасыщенных соединений в качестве диполярофилов в основном сосредоточены на реакциях 8-азагептафульвенов (тропонимины) и их трикарбонилжелезных комплексов. Было показано, что спиросочлененные циклогептатриенил-триазолины **35** могут быть получены только для трикарбонилжелезных комплексов [70]. Введение в реакцию с дифенилнитрилимином самого 8-азагептафульвена приводило к образованию спиросоединения **36** только как промежуточного вещества на пути к конденсированным [8+4]-аддуктам **37** (Рисунок 2.29), которые образовывались и при удалении $Fe(CO)_3$ -группы действием триметиламинооксида на спиросочлененный комплекс **35**. Примечательно, что дифенилнитрилимин (ДФНИ) к комплексам 8-азагептафульвенов присоединялся исключительно с противоположной стороны от $Fe(CO)_3$ -группы, давая продукт *анти*-присоединения **35**.

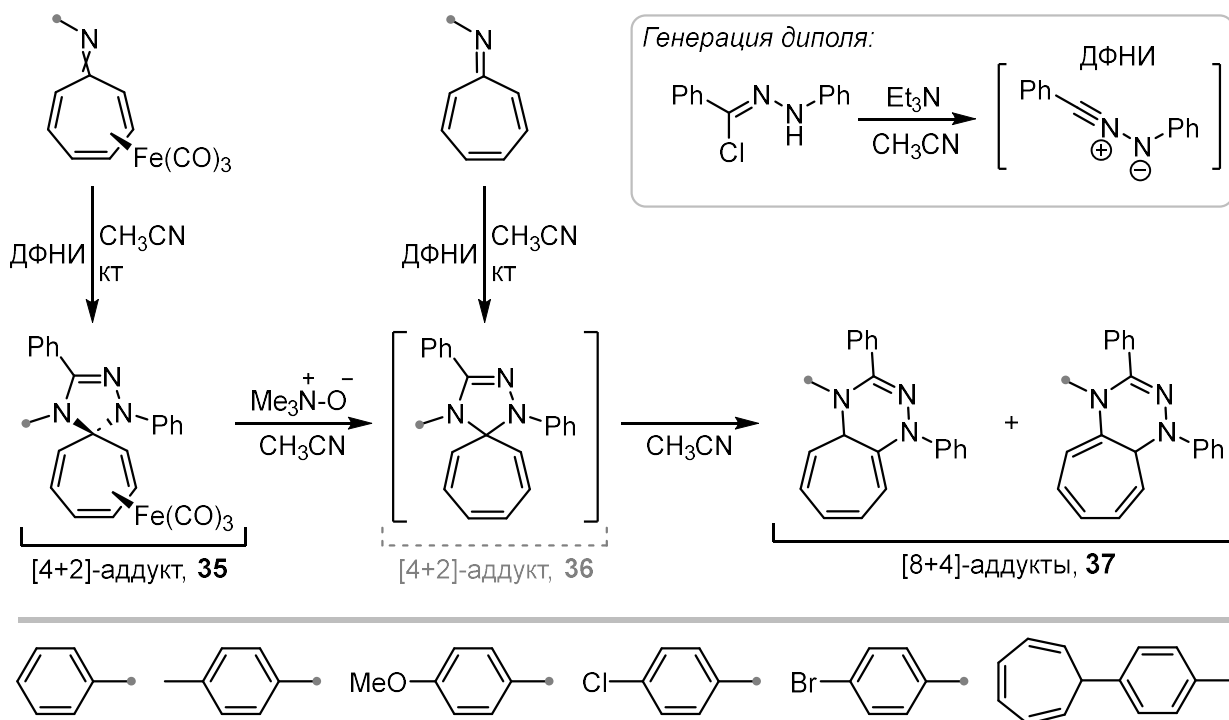


Рисунок 2.29. Реакции дифенилнитрилимина и 8-азагептафульвенов.

Реакции с нитрилоксидами были изучены не только на примере комплексов трикарбонилжелеза, но и для свободных 8-азагептафульвенов. Было показано, что в отличие от продуктов присоединения нитрилиминов **36**, спиросочлененные циклогептатриенил-оксадиазолины **38** не только могут быть выделены, но и для некоторых диполей (например, трет-бутил нитрилоксида), являются единственными продуктами реакции [71–74]. Тем не менее, в ряде случаев наблюдалось и образование неделимых смесей [4+2]-спиро-аддукта **38** и конденсированного [8+4]-гетероцикла **39** [71,72] (Рисунок 2.30). Было высказано предположение, что реакция происходит с высокой степенью асинхронности, а промежуточный цвиттер-ион и продукты реакции существуют в равновесии, сильно смещенном в сторону последних, но достаточном для изомеризации; позднее это предположение было подтверждено квантовохимическими расчетами [75]. Обнаруженный в одном из случаев побочный продукт **40** указывает на то, что между нитрилоксидом и 8-агазептафульвеном может происходить сопряженное 1,3-диполярное циклоприсоединение по одной из связей углерод-углерод, сопровождающееся изомеризацией экзо-имина в амин [72].

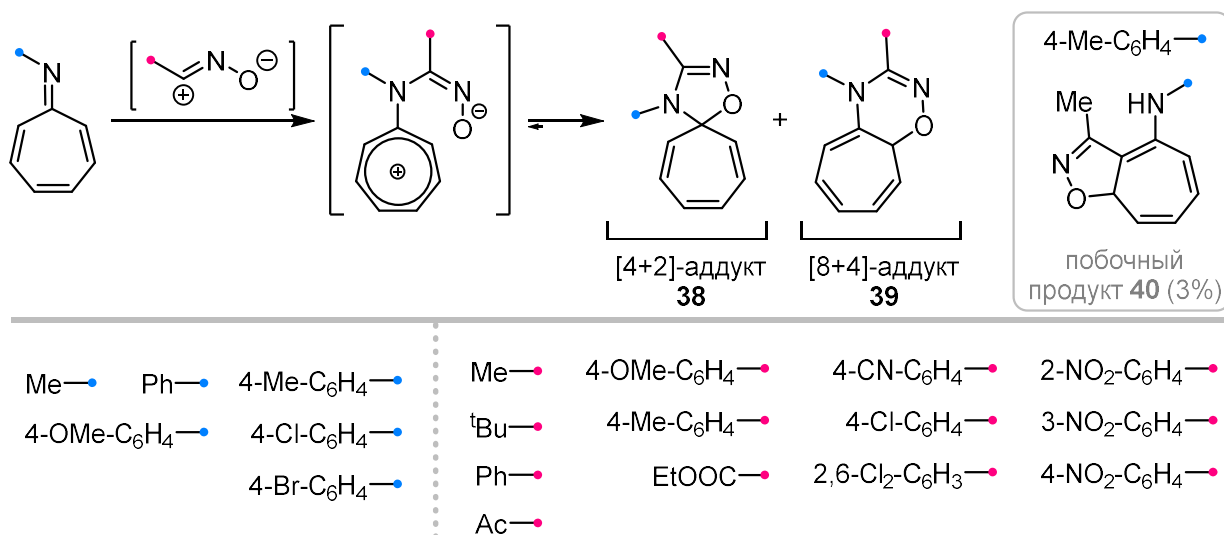


Рисунок 2.30. Реакции нитрилоксидов и 8-азагептафульвенов.

Реакции Fe(CO)₃-комплексов 8-азагептафульвенов с нитрилоксидами протекают исключительно с образованием продуктов [4+2]-присоединения **41-43** (Рисунок 2.31) [71]. При этом, кроме *анти*- и *син*-спиро-комплексов **41** и **42**, были выделены конденсированные продукты **43** 1,3-диполярного циклоприсоединения к одной из связей C=C, образующиеся стереоселективно. Было отмечено, что для комплексов трикарбонилжелеза возможна изомеризация основного *анти*-спиро **41** продукта в *син*- **42** в гексафторизопропанол и других высокополярных растворителях, стабилизирующих промежуточный цвиттер-ион [76]. К сожалению, оценка применимости данного метода для синтеза спиросоединений не представляется возможной, поскольку информации о возможности выделения индивидуальных спиросоединений и других синтетических деталей в работах [71,76] приведено не было.

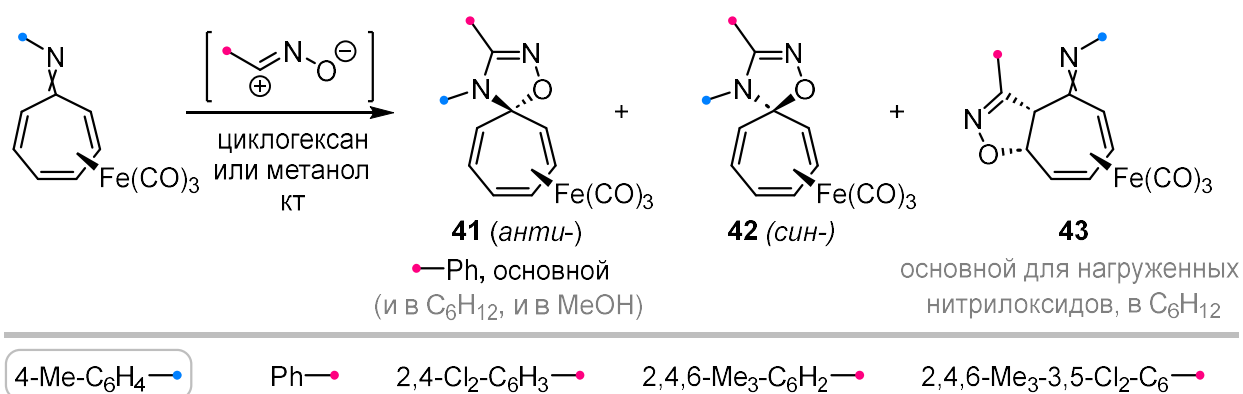


Рисунок 2.31. Реакции нитрилоксидов и комплексов 8-азагептафульвенов.

Циклогексенон-гидразоны, содержащие хиральные заместители при атоме N², были введены в реакцию с нитрилоксидами в различных условиях [77] (Рисунок 2.32) с использованием различных методов генерации диполя. Было показано, что использование методики, не предполагающей выделение хлороксима, менее эффективно, чем прямая генерация диполя из соответствующего предшественника диполя. Диастереоселективность реакции была оценена независимо для *E*- и *Z*-гидразонов, последний из которых позволял получать спирооксадиазолины **44** с более высокими значениями диастереомерного избытка.

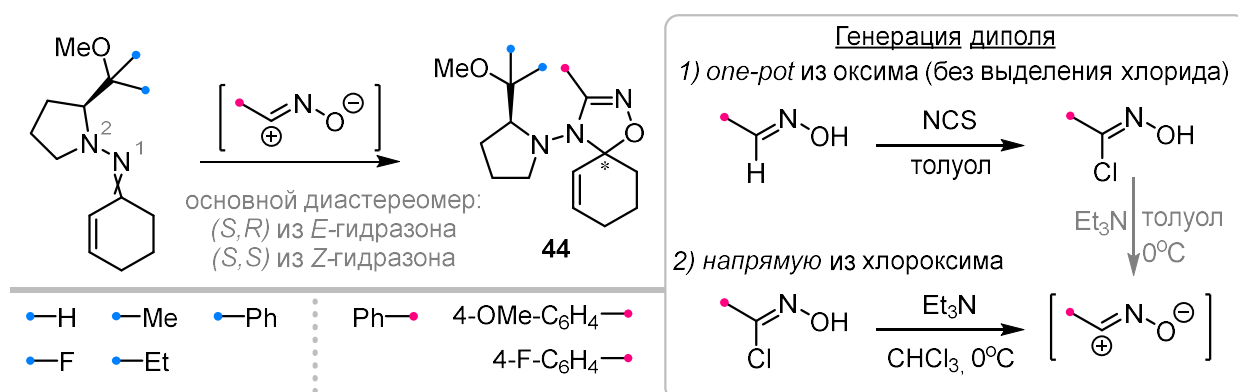


Рисунок 2.32. Диастереоселективные реакции нитрилоксидов.

В работе [78] было показано, что стабильные нитрилоксиды способны присоединяться к имино-форме аминопиридинов с образованием спиросоединения, соответствующего 1,3-диполярному циклоприсоединению к экзоциклической связи C=NH. Было отмечено, что образующийся продукт выделить не удастся, поэтому представленная реакция не представляет препаративного интереса для получения спиросоединений.

• **Реакции присоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по экзоциклической связи C=N конденсированных карбоциклов**

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием экзоциклических C=N-связей ненасыщенных конденсированных карбоциклических соединений представлены в литературе крайне скудно. Известны лишь несколько примеров реакций нитрилоксидов с участием иминов фенантрахинона и хризенхинона, а также фенантрахиноноксима (продукты **45** и **46**, Рисунок 2.33) [79,80]. Как и при

реакции нитрилоксидов с кетоксимами [61], спиросочлененное производное фенантрахинона **46** сохраняет N⁴-гидроксогруппу. Между ней и находящейся вблизи спиросочленения карбонильной группой наблюдается образование водородной связи (обнаружено методом ИК-спектроскопии) [80].

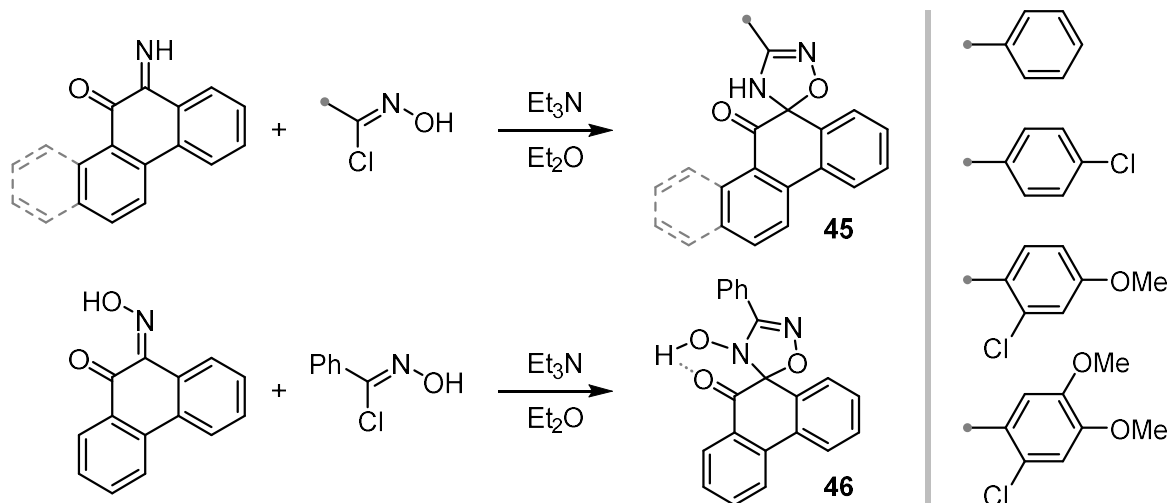
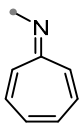
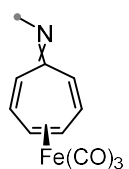
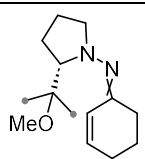
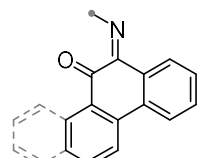


Рисунок 2.33. Реакции нитрилоксидов с участием иминов и оксимов фенантрахинона и хризенхинона.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что реакции нитрилиминов и нитрилоксидов с ненасыщенными карбоциклическими соединениями, содержащими экзо-C=N-связи, не всегда приводили к образованию спиросопреженных продуктов (Таблица 3). Образование 1,2,4-оксадиазолинов тем не менее оказалось более распространенным, чем 1,2,4-триазаолинов. Вероятно, стерические характеристики диполя оказывали большое влияние на процесс циклоприсоединения. Так, в реакции с дифенилнитрилимином азагептафульвены давали только [8+4]-продукты, а под действием нитрилоксидов можно было получить спиросочлененные [4+2]-продукты. Однако при взаимодействии с объемными нитрилоксидами, такими как оксид мезитонитрила, даже азагептафульвеновые комплексы теряли способность действовать как C=N-диполярофилы и реагировали по одной из связей C=C.

Таблица 3. Обзор субстратов, условий синтеза и выходов спиросоединений, полученных из ненасыщенных карбоциклов с экзо-C=N-связями.

Диполярофил	Диполь	Соотн-е ^a реагентов	Условия	Общий выход и селектив- ность ^b , %	Примечание	Ссылка
	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{N}^+-\text{N}^--\text{Ph}$	1 / 1 / 3	CH_3CN , кт, 5 ч	> 90 (100)	Получены только [8+4]- продукты. Ни один из реагентов не добавлялся постепенно.	[70]
	$\text{R}-\text{CH}=\text{N}^+-\text{O}^-$	1 / 1.1 / 1.25	C_6H_6 , кт, ~12 ч ^c	50-90 (0-100)	R = алкил, арил. Заместители в диполе и диполярофиле влияли на преимущественное образование [4+2]- или [8+4]-продуктов.	[72]
		1 / 1.2	CH_3OH , кт, 1-15 ч, Ar	85-90 (100)	Получены только спиро- продукты. Диполи использованы без прекурсора.	[71]
		1 / 2	кт, 30 мин ^d	77-98 (100)		[73] [74]
	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{N}^+-\text{N}^--\text{Ph}$	1 / 1 / 3	CH_3CN , кт, 6 ч	> 80 (100)	Получены только спиро- продукты. Ни один из реагентов не добавлялся постепенно.	[70]
	$\text{Ar}-\text{CH}=\text{N}^+-\text{O}^-$	не указано	CH_3OH , кт ^e	≥ 95 (65-100)	Только [4+2]-продукты: спиросоединение (смесь <i>син</i> - и <i>анти</i> -, основной), и конденсированный продукт (C=C).	[71]
	$\text{Ar}-\text{CH}=\text{N}^+-\text{O}^-$	1 / 2 / 2	CHCl_3 , 0°C- кт, 6-8 ч	49-87 (100)	Получены только спиро- продукты: (S,R) из <i>E</i> - гидразона (<i>de</i> = 28-86%), (S,S) из <i>Z</i> -гидразона (<i>de</i> = 5-98%). Прекурсор диполя добавлялся по каплям.	[77]
	$\text{Ar}-\text{CH}=\text{N}^+-\text{O}^-$	см. Прим.	Et_2O , кипячение, 2 ч	55-82 (100)	Приведено только массовое соотношение: 1 г имина и 10 г прекурсора диполя [79], 1 г имина и 7 г прекурсора диполя [80], 1 г оксима и 5 г прекурсора диполя [80].	[79] [80]

^a Мольное соотношение диполярофила / прекурсора диполя / триэтиламина или диполярофила / диполя; ^b Если реакция сопровождается образованием нескольких продуктов, параметр отображает избыток одного продукта по отношению к другому (другие побочные продукты не учитываются) и рассчитывается как отношение разности выходов продуктов к общему выходу (x100%); ^c Растворы прекурсора диполя (1.1 экв) Et_3N (1.1 экв) добавлялись одновременно к смеси диполярофила (1 экв) и Et_3N (0.15 экв); ^d Растворитель не указан; ^e Время реакции не указано.

В отличие от условий реакции циклоприсоединения наиболее распространенных для насыщенных карбоциклов (в качестве растворителя использовался ТГФ, диполь генерировался при охлаждении), определить закономерности осуществления реакций ненасыщенных диполярофилов оказалось более трудоемкой задачей. Используются как методы,

предусматривающие постепенное добавление одного компонента (раствора основания или предшественника диполя), так и методы, предусматривающие одновременное смешивание всех компонентов. Также стоит отметить, что в этих реакциях часто используется предшественник диполя в избытке по сравнению с диполярофилом. Исследования реакций достаточно стабильных бензонитрилоксидов показали, что можно использовать диполь сам по себе, а не генерировать его *in situ*. Вне зависимости от избранной авторами методологии в большинстве случаев целевые спирособъединения были получены с хорошим выходом (Таблица 3).

• **Реакции по экзоциклической связи $C=N$ конденсированных гетероциклов**

Широкий спектр биологически активных спироиндолинонов **47** был синтезирован при действии нитрилиминов, генерируемых *in situ* из гидразоноилгалогенидов, и иминов, предварительно полученных из изатина [48,81]. Реакции протекали региоселективно, позволяя получать спиросочлененные триазолины с хорошими выходами (Рисунок 2.34). Описаны варианты ускорения реакции при проведении синтеза в условиях микроволнового облучения [82,83]. Разработанная методика показала высокую толерантность к различным заместителям в ароматических фрагментах нитрилимина и диполярофила.

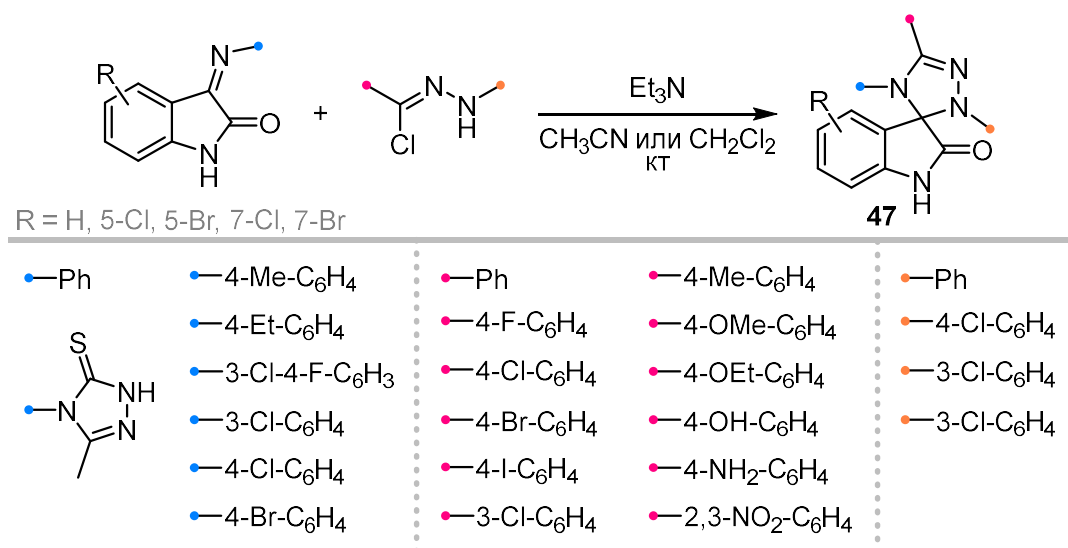


Рисунок 2.34. Синтез триазолин-спироиндолинонов.

Довольно обширными являются и исследования имино-индолинонов в реакциях с нитрилоксидами (Рисунок 2.35). Многообразие субстратов в этом случае подкрепляется разнообразием используемых методологий. Для синтеза спиросочлененных оксадиазолин-индолинонов **48** наряду с традиционными подходами [84-87] были протестированы методы с *one-pot* генерацией диполя из бензальдоксима (аналогично представленному на рисунке 2.32) [88,89] или *one-pot* синтезом спиросоединения из изатина и амина [90], ультразвуковой активацией [91] или в каталитическом варианте [90]. Существование множества методик усложняет определение единых условий для данного типа реакций, однако наиболее распространенными для этих превращений стоит считать проведение реакций в хлорированных растворителях (CH_2Cl_2 и CHCl_3) или их смесях с другими растворителями, призванными увеличить растворимость реагентов. Реакции протекают эффективно для различных по электронным эффектам заместителей в ароматическом кольце диполя, а также для стерически нагруженных иминов и дииминов.

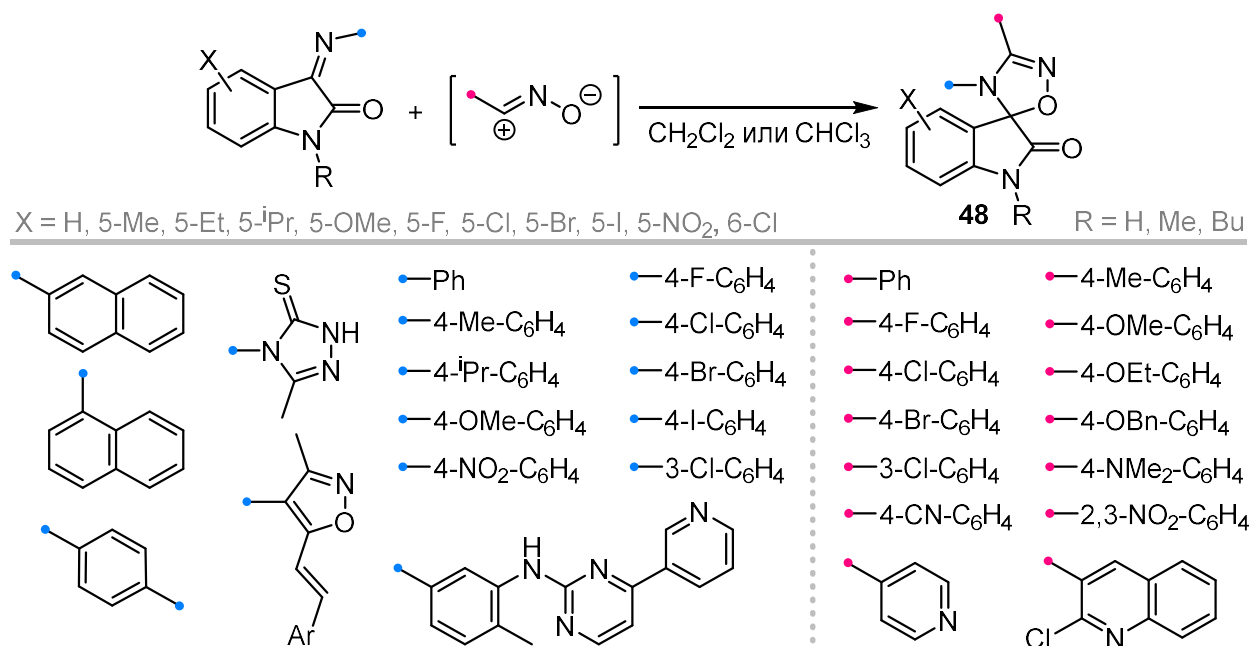


Рисунок 2.35. Синтез оксадиазолин-спироиндолинонов.

Арилимины, являющиеся производными триптантрина (или индолохиназолина), способны присоединять нитрилимины аналогично другим индолам и их производным [92] (Рисунок 2.36). Получение таким образом

спиротриазолинов **49** протекает при комнатной температуре, а целевые продукты **49** образуются спустя 30 часов с хорошими и отличными выходами.

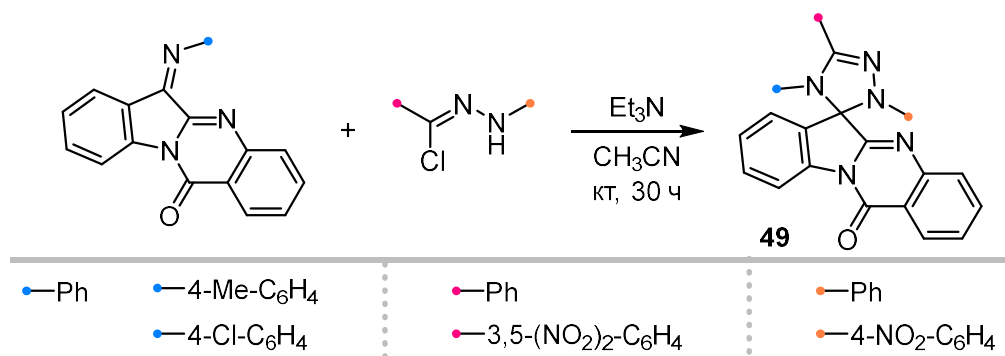


Рисунок 2.36. Реакции нитрилиминов и производных триптантрина.

Одним из наиболее удачных примеров использования *one-pot* стратегии в синтезе спиросоединений стоит считать превращения иминов триптантрина под действием нитрилоксидов. Описанная в работе [93] реакция происходит при кипячении в хлористом метиле, целевой продукт **50** образуется с высоким выходом (Рисунок 2.37).

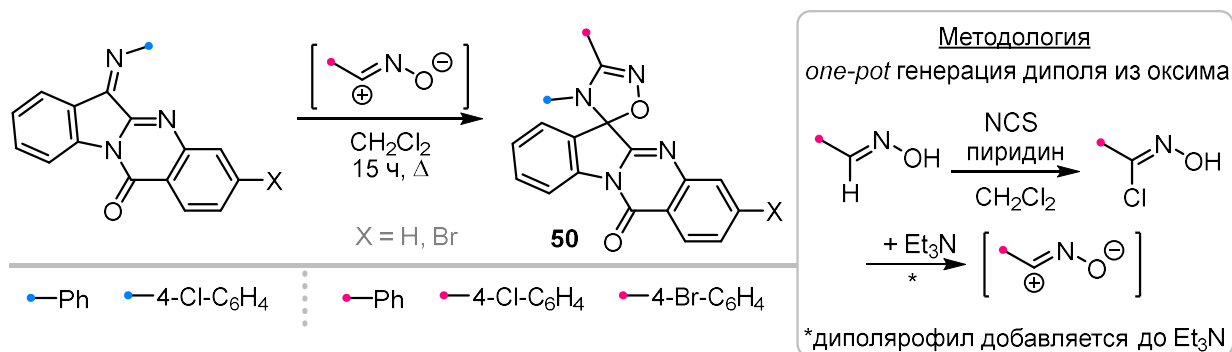


Рисунок 2.37. Реакции нитрилоксидов и иминов триптантрина.

В недавнем исследовании [47] было показано, что при ультразвуковой активации время реакции нитрилоксида и конденсированного имина может быть сокращено до 15-25 минут без снижения выхода спиросочлененного продукта **51** (Рисунок 2.38).

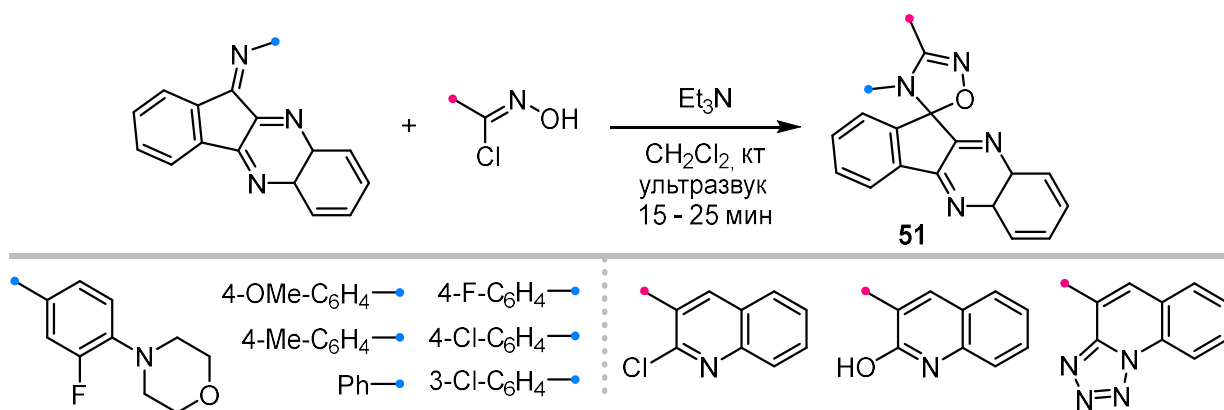
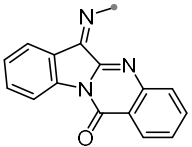
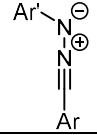
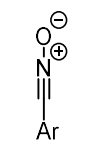
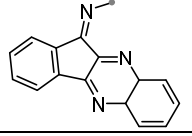
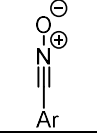


Рисунок 2.38. Ультразвуковая активация реакций нитрилоксидов.

Таким образом, способы получения спиросоединений из конденсированных гетероциклических диполярофилов весьма разнообразны. Во всех исследованных случаях взаимодействие нитрилиминов или нитрилоксидов по экзоциклическим связям C=N приводило к образованию спиро продуктов с хорошим или отличным выходом (Таблица 4). Особое внимание следует уделить one-pot методам, которые могут повысить эффективность синтеза за счет сокращения количества стадий, а также реакциям, активируемым микроволнами или ультразвуком, для завершения которых требуется всего несколько минут.

Таблица 4. Обзор субстратов, условий синтеза и выходов спиросоединений, полученных из конденсированных гетероциклов с экзо-C=N-связями.

Диполярофил	Диполь	Соотно-е ^a реагентов	Выход, %	Условия	Примечание	Ссылка
		1 / 2 / 2	60-95	ДХМ ^b , кт, 24 ч, N ₂	Исследованы замещенные (X) индолины.	[48]
		1 / 1 / 24	75-95	CH ₃ CN, кт, 18-21 ч	X = Н. Ни один из реагентов не добавлялся постепенно.	[81]
		1 / 1 / 1	70-90	CH ₃ CN, кт, 19-30 ч	X = Н. Раствор триэтиламина добавлялся постепенно.	[82] [83]
		1 / 1 / 1	78-95	ДМФА ^b или ДМА ^b , 3-5 мин	X = Н. Ни один из реагентов не добавлялся постепенно. Смесь облучали (MW) при 360W в ДМФА [83] или при 200W в ДМА [84].	
		1 / 2.2 / 2.6	62-93	Et ₂ O/THF (1/1), 3 ч, 0°C-кт	Исследованы замещенные (X) индолины. Раствор триэтиламина добавлялся постепенно.	[84]
		1 / 2 / 2	54-87	ДХМ, кт, N ₂ , 5-12 ч		[86]
		1 / 2 / 1	64-86	ДХМ / ацетон, кт, 24 ч	Исследованы замещенные (X) индолины. Ни один из реагентов не добавлялся постепенно.	[87]
		1 / 1 / 1	77-97	CHCl ₃ , 0°C-кт, 4.5 ч	X = Н. Исследован диполярофил, содержащий фрагмент стирола. Получен исключительно продукт	[85]

					присоединения по C=N-группе. Раствор триэтиламина добавлялся постепенно при охлаждении.	
		1 / 1 / 15 ^c	75-92	ДХМ ^b , 20-40°C, 1-3 ч	X = H. One-pot метод: хлороксим генерировался из, NCS ^b и пиридина в ДХМ. Затем добавлялись диполярофил и раствор триэтиламина.	[88]
		1 / 1 / 7	67-87			[89]
		1 / 1 / 1	89-96	ДМСО ^b , 80°C, 3 мин	X = H. Смесь облучали (MW) при 400W.	[89]
		1 / 1 / -	78-95	EtOH, кт, 3+3 ч	Исследованы замещенные (X) индолины. One-pot метод: хлороксим и ДМАП (10 мол. %) добавляли после генерации имида.	[90]
		1 / 1.1 / 2	80-85	CHCl ₃ , кт, ультразвук, 20-30 мин	Исследованы замещенные (X) индолины. Раствор триэтиламина добавлялся постепенно.	[91]
		2.2 / 2.2 / 2.5	70-93	CH ₃ CN, кт, 30 ч	Раствор триэтиламина добавлялся постепенно.	[92]
		1 / 1 / 15 ^c	76-89	ДХМ, 20-40°C, 15 ч	One-pot метод: хлороксим генерировался из оксима, NCS ^b и пиридина в ДХМ. Затем добавлялись диполярофил и раствор триэтиламина.	[93]
		1 / 1.1 / 2	80-86	ДХМ, кт, ультразвук, 15-25 мин	Раствор триэтиламина добавлялся постепенно.	[47]

^a Соотношение количеств диполярофила/предшественника диполя/триэтиламина, выраженное в эквивалентах; ^b См. Список сокращений и условных обозначений; ^c Соотношение реагентов 1/3/15 при использовании диимина в качестве диполярофила.

Определенная специфика присуща публикациям, посвященным реакциям нитрилиминов или нитрилоксидов и конденсированных гетероциклов с экзо-C=N связями. Считается, что по сравнению с экзоциклическими связями C=N функциональные группы, входящие в состав конденсированных гетероциклических систем, обладают несопоставимо низкой реакционной способностью по отношению к 1,3-диполям. Поэтому региоселективность реакций циклоприсоединения обсуждалась в таких работах даже чаще, чем, например, хемоселективность, которой уделялось много внимания в статьях из предыдущего раздела.

2.3.3 Реакции присоединения нитрилоксидов и нитрилиминов по экзоциклической связи C=N циклов с двумя гетероатомами

Реакция 2-имино-тиазолидин-4-она и нитрилимина протекает по классической схеме с образованием спиросочлененного 1,2,4-триазаолин-тиазолидина **52** [94]. Как и в случае приведенных выше реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения, диполь хемоселективно присоединяется к связи C=N, не затрагивая экзоциклическую группу C=O (Рисунок 2.39).

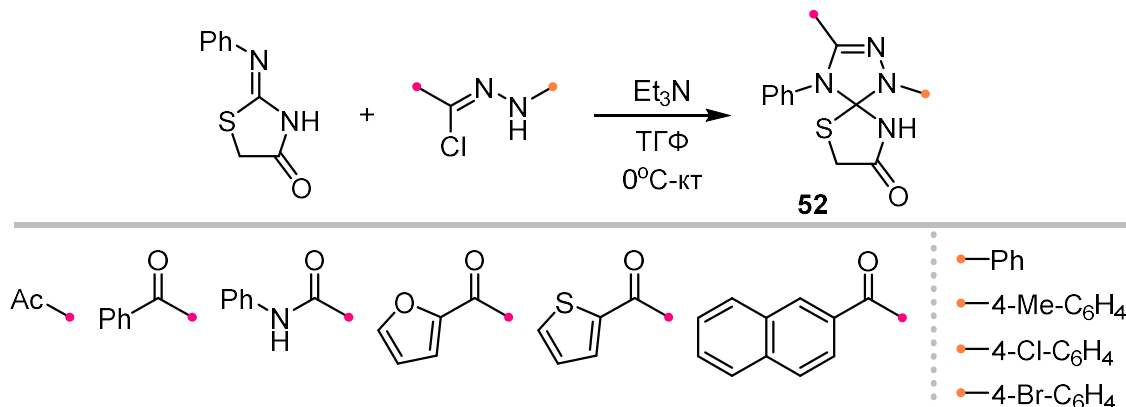


Рисунок 2.39. Получение спиросочлененных триазаолин-тиазолидинов.

Амидная C=O-связь остается инертной и при введении этих диполярофилов в реакцию с нитрилоксидами (Рисунок 2.40). Удивительным кажется то, что в отличие от реакций нитрилиминов, исследованных только для N³-незамещенных тиазолидин-4-онов (Рисунок 2.39), присоединение нитрилоксидов было описано только для диполярофилов, содержащих разнообразные гетероароматические заместители в этом положении, такие как оксазолы [95-97], бензоксазол [98] и пиридин [99]. Реакции протекают с высоким выходом спиросоединения **53** для всех перечисленных заместителей.

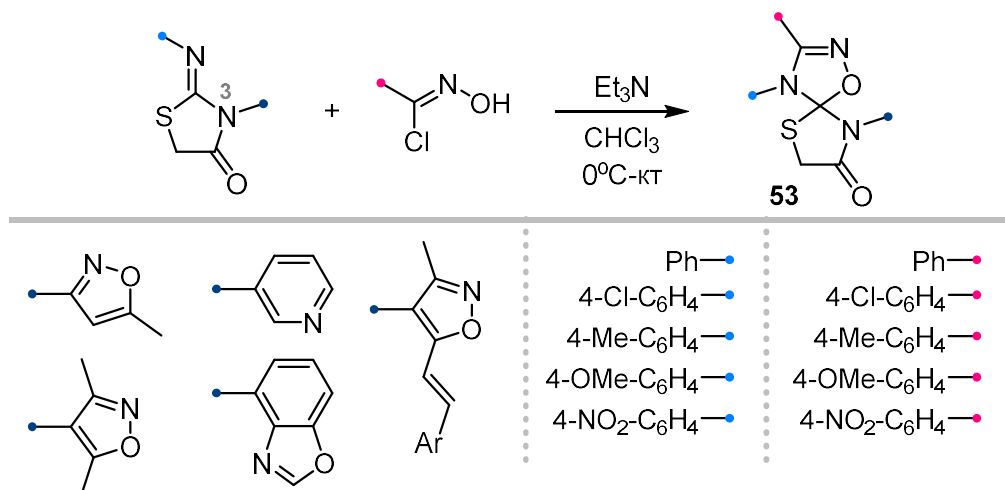


Рисунок 2.40. Получение спиросочлененных оксадиазолин-тиазолидинов.

Несмотря на структурную схожесть с диполярфилами, изображенными на рисунке 2.39, известно всего 2 примера использования 2-имино-оксазолидин-4-онов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения (Рисунок 2.41). Как и в предыдущем случае, были исследованы только реакции бензонитрилоксидов и диполярфилов с гетероциклическими заместителями при атоме N³ оксазолидина [97, 100]. Имино-оксазолидин-4-оны вводили в реакции (3+2)-циклоприсоединения в условиях, сходных с тиазолидиновыми (при охлаждении в CHCl_3), с получением спиросоединений **54** с выходом более 70%.

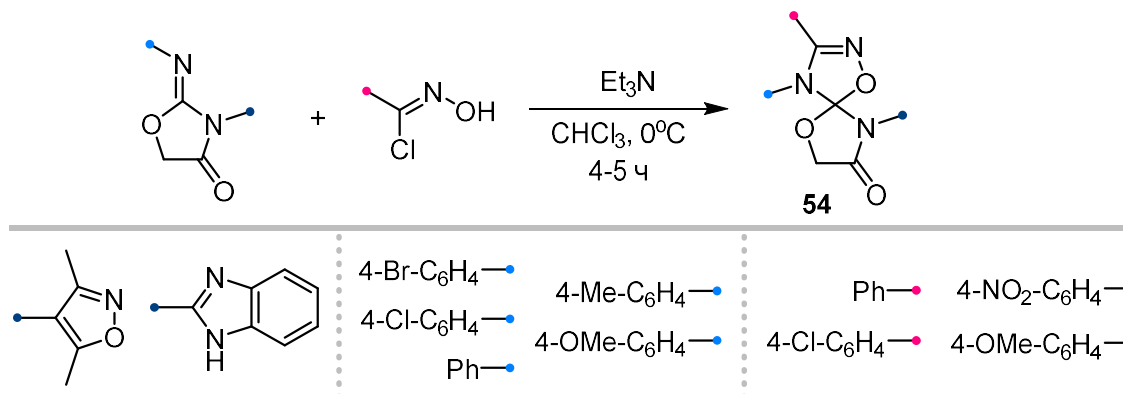


Рисунок 2.41. Получение спиросочлененных оксадиазолин-оксазолидинов.

Работа [101], посвященная синтезу спиросочлененных триазилинов реакцией нитрилиминов и 4-имино-пиазолин-3-онов, является единственным примером 1,3-диполярного циклоприсоединения этих диполей к экзо- $\text{C}=\text{N}$ связи, инициируемой действием света (Рисунок 2.42). В качестве прекурсоров диполя авторами статьи были избраны тетразолы, которые фотохимически превращались

в нитрилимины с выделением молекулярного азота. На большом числе субстратов было показано, что подобранные условия позволяют синтезировать спиросоединения **55** с отличным выходом.

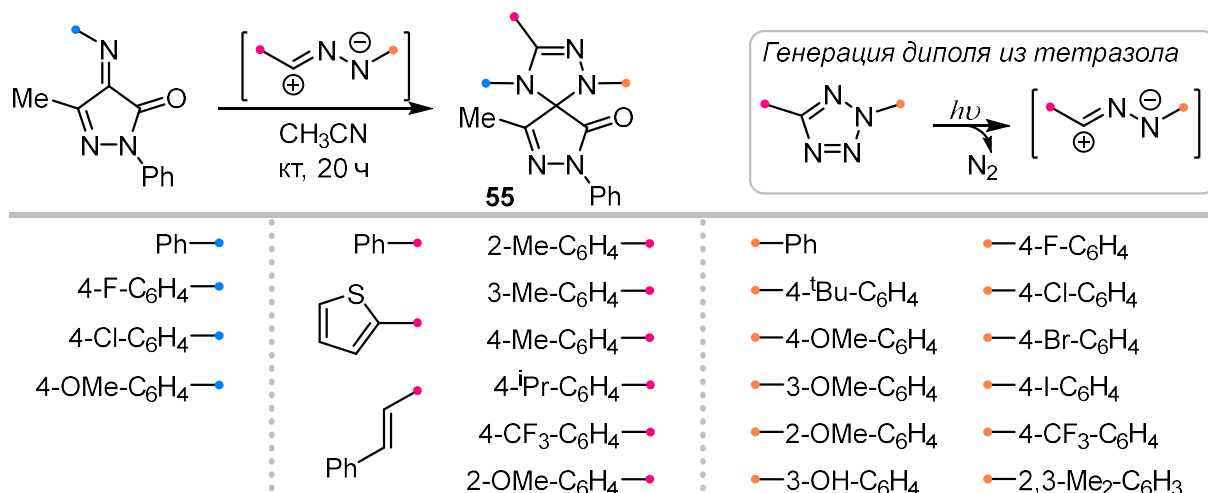
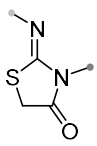
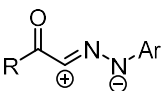
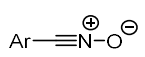
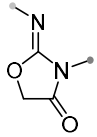
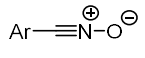
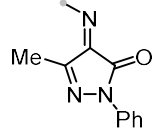
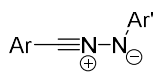


Рисунок 2.42. Фотогенерация нитрилиминов в реакциях с иминопипразолинами.

Подводя итог, можно сказать, что в большинстве случаев, представленных в этом разделе, диполярнофил и предшественник диполя используются в равных или близких количествах (Таблица 5). Используемые методы предполагали образование нитрилоксида при охлаждении, нитрилимины генерировались при комнатной температуре. Альтернативные методы, такие как фотогенерация диполя были применимы как для синтеза 1,2,4-триазилинов, так и для 1,2,4-оксадиазилинов. Несмотря на это, для субстратов, обсуждаемых в этом разделе, в настоящее время нет примеров использования катализаторов или других методов активации, таких как микроволновая печь или ультразвук. Продолжительность всех реакций составляла от нескольких часов до суток.

Таблица 5. Обзор субстратов, условий синтеза и выходов спиросоединений, полученных присоединением к экзо-C=N-связям циклов с двумя гетероатомами.

Диполярофил	Диполь	Соотн-е ^a реагентов	Выход, %	Условия	Примечание	Ссылка
		1 / 1 / 5	60-87	ТГФ, 0°C-кт, ночь	Раствор триэтиламина добавлялся постепенно при охлаждении. Получен только продукт присоединения по C=N-группе.	[94]
		1 / 1 / 1	65-85	CHCl ₃ , 0°C, 4-5 ч		[95-100]
		1 / 1 / 1	70-82	CHCl ₃ , 0°C, 4-5 ч		[97, 100]
		1 / 1.5	70-97	CH ₃ CN, кт, 20 ч, свет	Фотохимическая генерация диполя из тетразола (ртутная лампа, УФ, 365 нм).	[101]

^a Соотношение количеств диполярофила/предшественника диполя/триэтиламина, выраженное в эквивалентах.

2.3.4 Реакции нитрилиминов и нитрилоксидов по экзоциклической связи C=N циклов с тремя гетероатомами

Впервые описанный в 1965 году [102] способ получения бис-1,2,4-триазолин-спиранов **57** реакцией нитрилиминов и карбодиимидов был недавно распространен на различные фторсодержащие диполи [103] (Рисунок 2.43). Получение продуктов формального присоединения двух различных диполей оказалось также возможным, однако для этого требовалось синтезировать промежуточный имино-триазолин **56** другим способом [102]. Будучи более активным диполярофилом, чем карбодиимид, имино-триазолин **56** быстрее присоединял вторую молекулу диполя и поэтому не мог быть выделен. Было также отмечено, что присоединение нитрилимина к имино-триазолину **56** с экзо-C=NH группой не позволяет синтезировать спиросочлененный продукт, поскольку он, по-видимому, оказывался неустойчивым [104]. Метод имел и другие ограничения: ди-п-толил-карбодиимид не вступал в реакцию с CHF₂-замещенным диполем, а при использовании ди-трет-бутил-карбодиимида

основным продуктом становился аминотриазол **58** [103], который образовывался и из других карбодиимидов при кипячении их с нитрилиминами в толуоле [105].

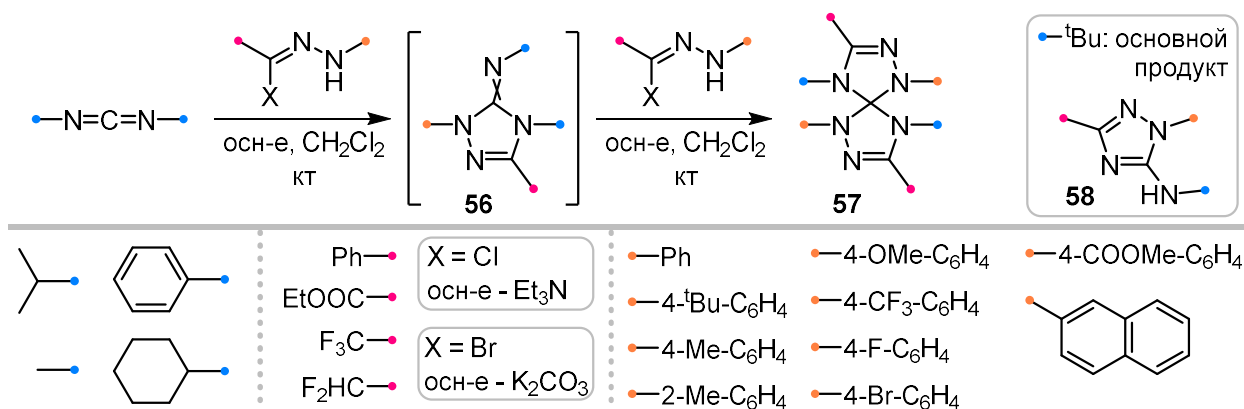


Рисунок 2.43. Получение бис-1,2,4-триазолин-спиранов.

Действие нитрилоксидов на карбодиимиды происходило аналогично представленному выше примеру только в присутствии эфирата трехфтористого бора, необходимого для активации C=N-связи в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (Рисунок 2.44) [106]. Стоит отметить, что в некаталитических условиях нитрилоксид не присоединялся к дифенилкабодиимиду даже при многочасовом нагревании в бензоле. Добавление же трифторида бора позволяло получать спиросочлененный продукт **59** менее чем за час. Как и для нитрилиминов, получение спироструктуры **59**, соответствующей присоединению к карбодиимиду двух разных молекул диполя, возможно только при предварительном получении промежуточного имино-оксазолидина альтернативным способом.

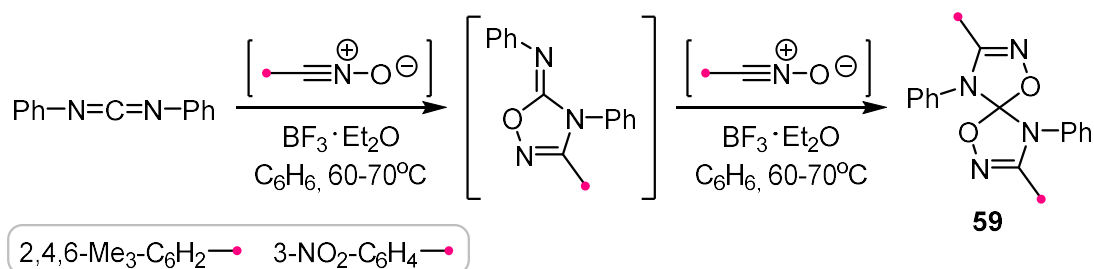


Рисунок 2.44. Получение бис-1,2,4-оксадиазолин-спиранов.

Более удобным диполярофилом для синтеза спиросоединений типа оксадиазолин-оксадиазолин **59** и единственным прекурсором триазолин-оксадиазолинов оказался оксадиазол-имин **60**, реакции которого были представлены в работе [107] (Рисунок 2.45). Введение в реакции 1,3-диполярного

циклоприсоединения экзо-C=N-незамещенного оксадиазолин-имина **60** позволило не только проводить реакции с нитрилоксидами в отсутствие катализатора, но и значительно сократить время реакции по сравнению с требуемым для нитрилиминов. В отличие от нестабильных NH-незамещенных триазиолин-триазиолинов **57** (Рисунок 2.43), оба типа спиросоединений **59** и **61**, синтезируемые из диполярфила **60**, обладали достаточной устойчивостью для выделения, характеристики и исследования их биологических свойств.

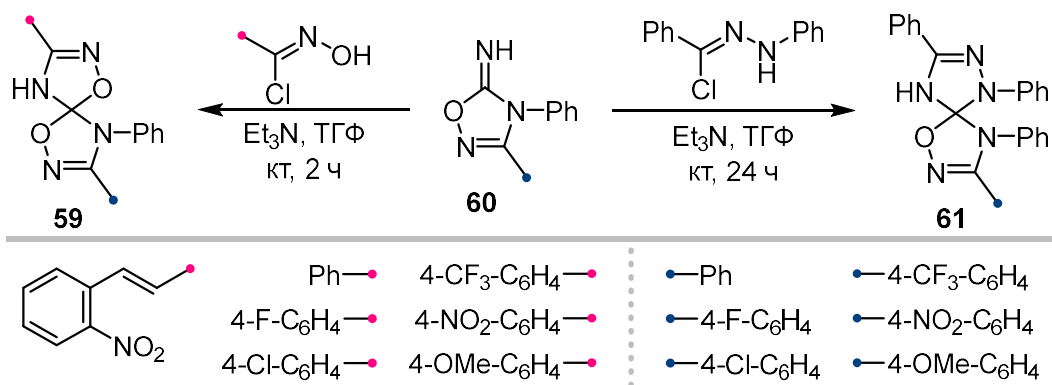
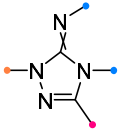
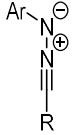
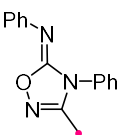
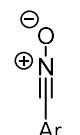
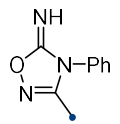
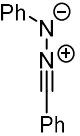
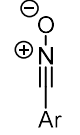


Рисунок 2.45. Реакции оксадиазол-имина с нитрилоксидами и нитрилиминами.

В работах, упомянутых в этом разделе, реакции проводились в различных условиях. Поскольку это было подробно описано в тексте выше, Таблица 6 содержит только общую информацию об использованных процедурах.

Таблица 6. Обзор субстратов, условий синтеза и выходов спиросоединений, полученных присоединением к экзо-C=N-связям циклов с тремя гетероатомами.

Диполярофил	Диполь	Соотн-е ^a реагентов	Выход, %	Условия	Примечание	Ссылка
		5 ^b / 1 / 2.9	19-69	C ₆ H ₆ , кт, 3 д, N ₂	R = Ph, COOEt. Гидразоноилхлорид использован как предшественник диполя, основание - Et ₃ N.	[102]
		1 ^b / 2.5 / 2.5	57-88	ДХМ, кт, 38 ч	R = CHF ₂ , CF ₃ . Гидразоноилбромид использован как предшественник диполя, основание - K ₂ CO ₃ .	[103]
		1 ^b / 2 или 1 ^c / 1	50-75	C ₆ H ₆ , кт-60- 70°C, 20-30 мин	BF ₃ ·Et ₂ O использован как катализатор (количество эквивалентное диполю). Бензонитрилоксины использованы без предшественника. Метод применим как для карбодиимидов, так для независимо синтезированных диполярофилов.	[106]
		1 / 1.25 / 1.3	61-75	ТГФ, кт, 24 ч	Гидразоноилхлориды и гидроксиминоилхлориды были использованы как предшественники диполей, Et ₃ N добавлялся постепенно.	[107]
		1 / 1.25 / 1.3	68-83	ТГФ, кт, 2 ч		

^a Соотношение количеств диполярофила/предшественника диполя/триэтиламина, выраженное в эквивалентах; ^b Для карбодиимида; ^c Для оксазолидин-имина.

Работы, представленные в этом разделе, служат примером успешного возобновления исследований, проведенных на ранних стадиях разработки реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения. Будучи ранее известными только в отдельных случаях, эти реакции в настоящее время получили широкое распространение и эффективно применяются для синтеза биологически активных соединений. Понимание закономерностей реакционной способности изучаемых в этом контексте субстратов, несомненно, вносит значительный вклад в развитие химии гетероциклических соединений.

2.4 Заключение

Таким образом, в настоящее время описано множество примеров синтеза соединений, обладающих спиросочлененным каркасом, посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием экзоциклических связей углерод-азот. На основании представленных литературных данных можно сделать вывод о том, что использование этого метода для новых спиросоединений представляется не только возможным, но и удобным синтетическим подходом к этим производным. Универсальность метода была продемонстрирована многочисленными исследованиями соединений с экзо-C=N-связью в качестве диполярофилов, таких как циклические имины, оксимы, гидразоны, амидины и другие. Во всех случаях присоединение диполя протекало строго региоселективно. Показано, что для диполярофилов с несколькими доступными для присоединения диполя двойными связями, значительно различающимися по своей реакционной способности, превращения протекают еще и хемоселективно. Спиросоединения, образованные диполярофилами поликонденсированной структуры или комплексными соединениями, отражают высокую реакционную способность нитрилиминов и нитрилоксидов даже по отношению к стерически нагруженным субстратам. Последние работы по данной тематике в большей мере посвящены спирокоњуированию гетероциклических фармакофорных фрагментов, а также использованию альтернативных подходов для реакций (3+2)-циклоприсоединения (микроволновая и ультразвуковая активация, однореакторные техники), открывающих новые возможности для органического синтеза.

3 Обсуждение результатов²

Ранее в лаборатории БАОС Химического факультета МГУ было показано, что введение спиросочленённых 5-членных гетероциклов в структуру производных гидантоинов и тиогидантоинов, полученных реакциями различных 1,3-диполей по экзоциклической C=C связи, приводит к значительному увеличению биологической активности синтезируемых молекул [3]. В данной диссертационной работе были исследованы реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов и нитрилиминов с имидазолидинонами (2-халькогенгидантоинами), содержащими экзоциклические C=S и C=N связи.

3.1 Получение стабильных предшественников исследуемых 1,3-диполей

3.1.1 Предшественники нитрилиминов³

Синтез исходных гидразоноилхлоридов осуществлялся в соответствии с общей схемой, показанной на рисунке 3.1 [108-111]. На первой стадии из замещенной бензойной кислоты при кипячении в течение двух часов в избытке тионилхлорида получали соответствующие хлорангидриды, которые без дополнительной очистки вводили в реакцию с фенилгидразинами в ТГФ в присутствии пиридина [108]. Полученные бензгидразиды **1a-j** высаживали добавлением воды к реакционной смеси. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. Далее соединения **1a-j** вводили в реакцию со смесью трифенилфосфина и тетрачлорметана в безводном ацетонитриле в атмосфере аргона. Полученные гидразоноилхлориды **2a-j** очищали методом колоночной хроматографии в системе петролейный эфир/этилацетат (10:1). Этот метод был впервые применен нами для синтеза

² Нумерация соединений в данном разделе не совпадает с нумерацией, представленной в обзоре литературы.

³ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором в соавторстве, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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). Объем 1,3 п.л.

гетероароматических соединений **1i-j** и **2i-j**, которые были получены по общей схеме, за исключением стадии превращения карбоновой кислоты в галоген ангидрид [109]. Для этого были выбраны более мягкие условия – количество SOCl_2 было снижено до 2 эквивалентов, а кипячение проводили в течение 2 часов в смеси растворителей CCl_4 -ДМФА.

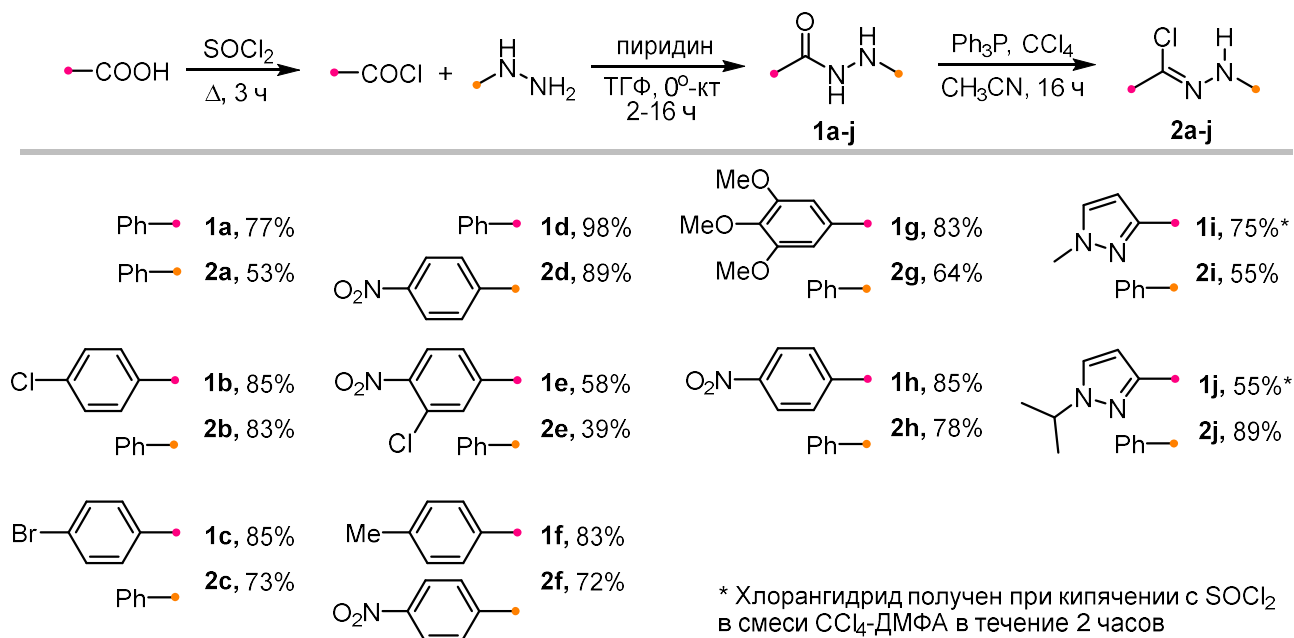


Рисунок 3.1. Синтез предшественников ароматических нитрилиминов.

Для получения N-фенилацилгидразоноилхлоридов **2k-l** была использована аналогичная схема, но с использованием уксусного или трифторуксусного ангидрида в реакции с фенилгидразином (Рисунок 3.2) [110]. На выделенный ацилгидразид **1k** действовали комплексом $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{CCl}_4$ аналогично описанному для соединений **1a-j**, гидразоноилхлорид **2l** был получен в результате реакции **1l** с арилсульфонилхлоридом в присутствии N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA) [111].

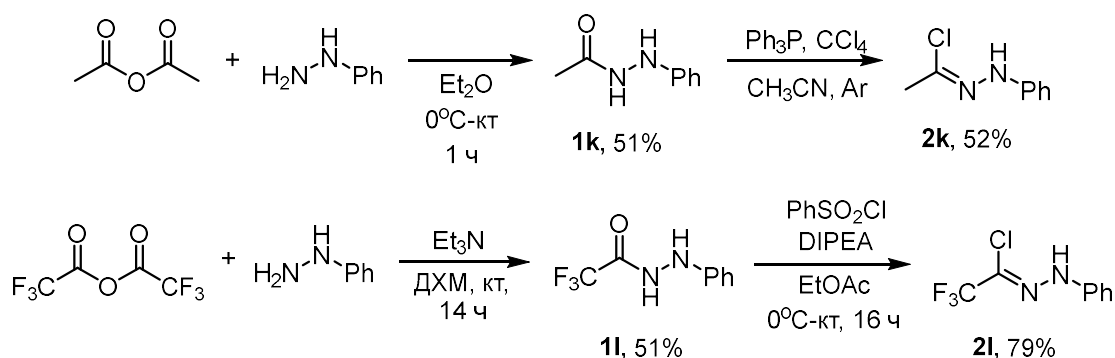


Рисунок 3.2. Получение ацилгидразоноилхлоридов.

3.1.2 Предшественники нитрилоксидов⁴

Хлорооксимы **4a-g**, содержащие ароматические заместители, были получены посредством двухстадийной модификации бензальдегидов (Рисунок 3.3) [112]. Реакцией гидрохлорида гидроксиламина в присутствии основания они были превращены в соответствующие бензальдоксимы **3a-g**. Предшественники диполей **4a-g** получали из соединений **3a-g** действием NCS в ДМФА.

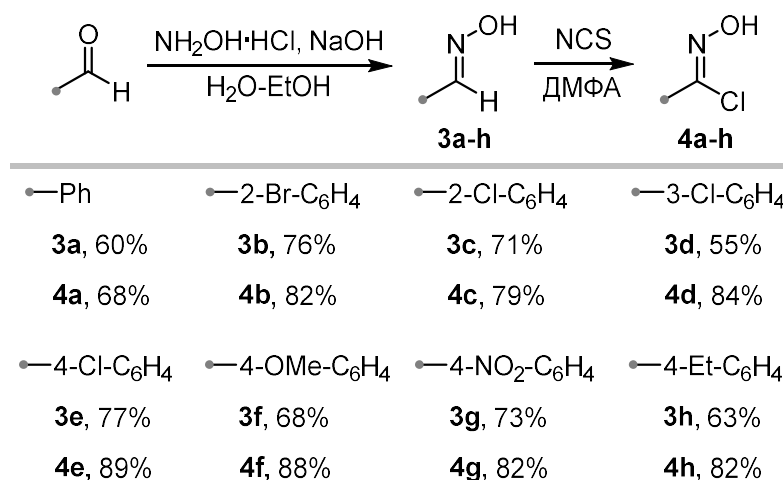


Рисунок 3.3. Синтез предшественников ароматических нитрилоксидов.

Хлороксим **4i**, предшественник карбоксиэтилформонитрилоксида, был получен в одну стадию обработкой гидрохлорида этилового эфира глицина нитритом натрия в среде соляной кислоты при охлаждении [113] (Рисунок 3.4).

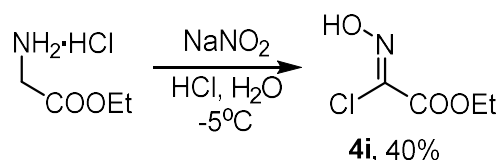


Рисунок 3.4. Синтез предшественника карбоксиэтилформонитрилоксида.

Так, в соответствии со стандартными литературными методами были получены синтетические предшественники диполей – гидразоноилхлориды **2** и гидроксимидаилхлориды **4**, используемые в дальнейшем для генерации нитрилиминов и нитрилоксидов *in situ* при 1,3-элиминировании HCl под действием основания.

⁴ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором в соавторстве, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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 пл.

3.2 Получение диполярофилов⁵

Целью исследований, представленных в данном разделе, являлась разработка подходов к синтезу циклических диполярофилов шести структурных типов, показанных на рисунке 3.5. 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 селеносодержащих аналогов получали диполярофилы **6-8**, которые затем вводили в аза-реакцию Виттига для получения 5-иминозамещенных тиазолонов и имидазолонов **9-10**.

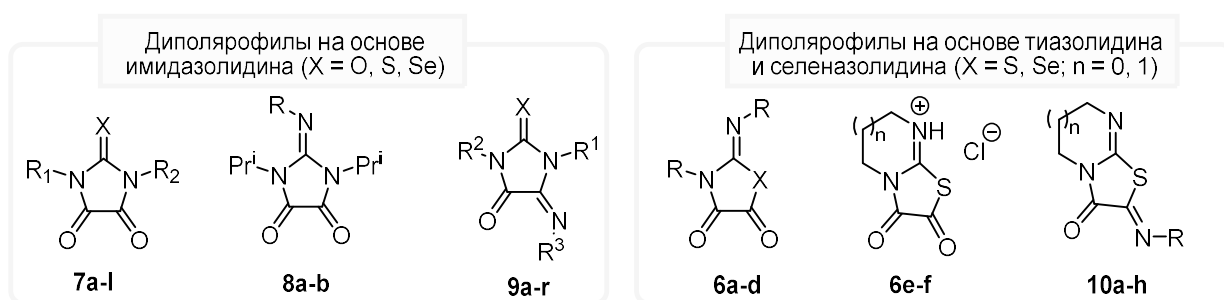


Рисунок 3.5. Типы исследованных диполярофилов.

Большая часть представленных диполярофилов была синтезирована из коммерчески доступных реагентов. Однако в некоторых случаях для синтеза желаемого соединения требовалось предварительное получение соответствующих замещенных мочевины или их серо- и селеносодержащих аналогов. Синтез этих соединений представлен в начале текущей главы.

3.2.1 Синтез дизамещенных мочевины

На первом этапе синтеза диполярофилов из изоселеноцианатов и замещенных анилинов были получены селеномочевины **5a-d**. Реакция проводилась в смеси хлороформ-этанол при нагревании до 50°C в течение 5

⁵ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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. Импорт-фактор 4,9 (JIF). Объем 1,9 п.л. 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. DOI: 10.1021/acs.joc.5c00670. Импорт-фактор 3,6 (JIF). Объем 1,3 п.л.

минут и далее при комнатной температуре до завершения выпадения осадка согласно известной методике [114] (Рисунок 3.6). Симметричные N,N'-диарилселеномочевины **5a-c** были получены с хорошим выходом благодаря высокой стабильности как промежуточных продуктов, так и целевых соединений.

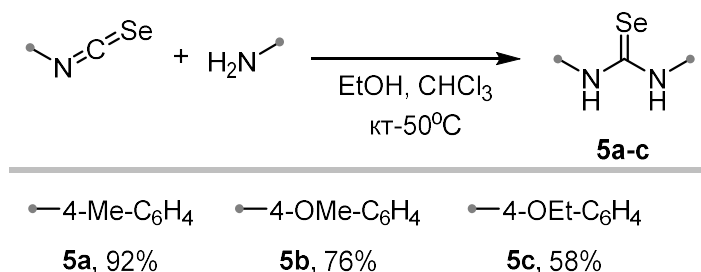


Рисунок 3.6. Синтез симметричных бис-арилселеномочевин.

Также по литературной методике [115] была получена селеномочевина **5d**, содержащая различные заместители при атомах азота. В ходе ее синтеза этил 2-изоселеноцианатоацетат растворяли в диэтиловом эфире, после чего порциями добавляли п-анизидин. Реакционная смесь перемешивалась 6 часов при комнатной температуре (Рисунок 3.7). Несимметричная селеномочевина **5d** была получена с хорошим выходом.

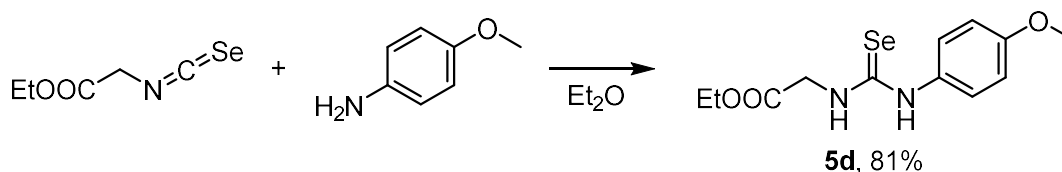


Рисунок 3.7. Получение селеномочевины с различными заместителями.

Полученные на этом этапе селеномочевины **5a-d** были далее использованы для синтеза 2-имино-селеназолидин-4,5-дионов **6b-d** и 2-селеноксоимидазолилин-4,5-дионов **7h-k**.

3.2.2 Синтез диполярофилов реакциями мочевины и оксалилхлорида

Первым типом исследованных диполярофилов были производные парабановых кислот (имидазолидин-2,4,5-трионов). Получение замещенных парабановых кислот и их серосодержащих аналогов было описано более века назад [116], однако долгое время структура продукта, получаемого в результате реакции оксалилхлорида и дизамещенной тиомочевины, оставалась предметом

дискуссий [116–120]. Различия получаемых результатов были вызваны возможностью образования в реакции с оксалилхлоридом как промежуточного 2-имино-тиазолидин-4,5-диона **6** так и целевой тиопарабановой кислоты **7** (Рисунок 3.8). При этом использование мочевины в подобных реакциях не сопровождалось образованием продукта **6**. Было также известно, что изомеризация интермедиата **6** в продукт **7** для серосодержащих соединений происходит достаточно легко, например, при кипячении в этаноле [117].

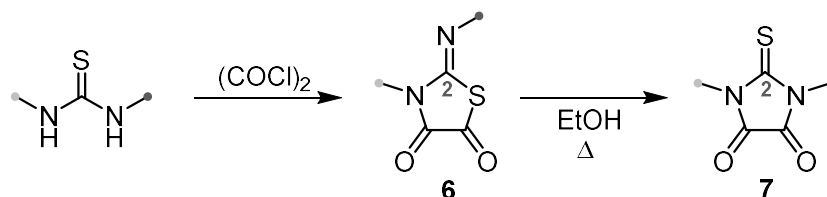


Рисунок 3.8. Образование 2-имино-тиазолидина **6** и 2-тиоксо-имидазолидина **7**.

Исследуя возможность направленного получения изомерных соединений **6** и **7**, мы обратили внимание на то, что полученные из симметричных тио- и селеномочевин соединения можно легко различить по данным спектроскопии ЯМР ^1H . Например, в случае реакции 1,3-дифенилтиомочевины и оксалилхлорида в спектре продукта **6a** в ароматической области можно выделить 6 типов сигналов, тогда как для симметричной молекулы **7d** в спектре ЯМР ^1H наблюдается лишь два мультиплета. Поскольку 1,3-дифенил-2-тиоксоимидазолидин-4,5-дион **7d** обладает плоскостью симметрии, проходящей через связь $\text{C}=\text{S}$ и середину связи C^4-C^5 , протоны ароматических фрагментов являются эквивалентными. В то же время 3-фенил-2-(фенилимино)тиазолидин-4,5-дион **6a** не содержит элементов симметрии, поэтому сигналы ароматических протонов проявляются в виде большего числа мультиплетов (Рисунок 3.9).

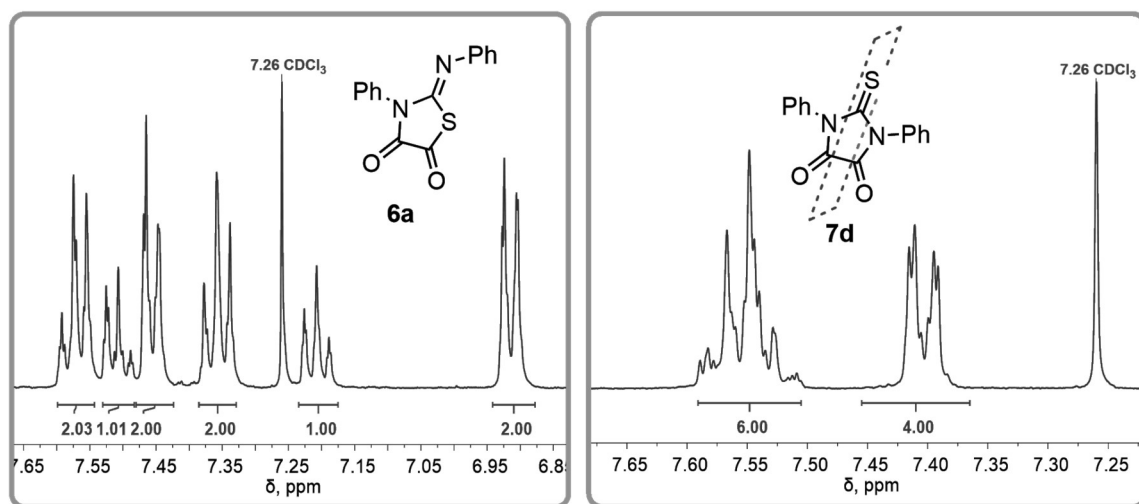


Рисунок 3.9. Участки спектров ЯМР ^1H соединений **6a** и **7d**.

При синтезе тиазолидинов **6** из тио- или селеномочевин, содержащих различные заместители при атомах азота, определение структуры образовавшегося продукта не представлялось возможным с использованием методов ядерного магнитного резонанса. Анализ структуры таких соединений был осложнен возможностью образования помимо двух продуктов тиазолидинового типа **6** с различными заместителями при эндо- и экзоциклическом атомах азота еще и имидазолидина **7**.

Мы исследовали влияние условий проведения синтеза на соотношение продуктов **6** и **7**, и обнаружили, что продукты **6** образуются уже в течение первых минут после смешивания реагентов. Соединение **6a** было получено количественным выходом после двухчасового кипячения реакционной смеси в дихлорметане. При использовании более высококипящего растворителя, например, ацетонитрила, через 2 часа кипячения в реакционной смеси присутствовало заметное количество изомеризованного продукта **7d** (около 10% через 2 ч). Неожиданным стало то, что хроматографическое разделение изомеров оказалось невозможным, поскольку 2-имино-тиазолидин-4,5-дион **6a** при прохождении через силикагель количественно изомеризовался в 2-тиоксоимидазолидин-4,5-дион **7d**.

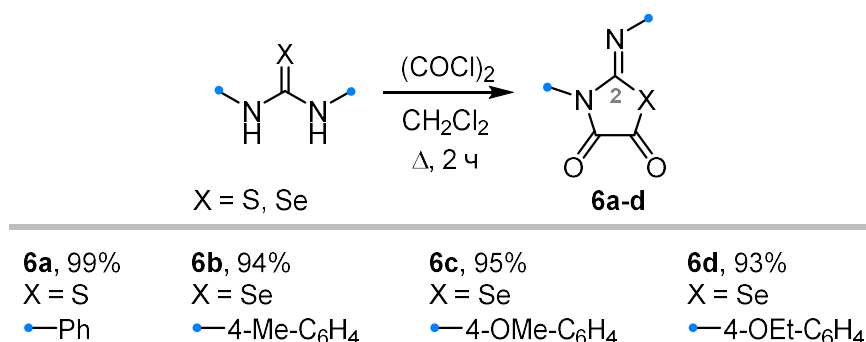


Рисунок 3.11. Получение 2-имино-тиазолидинов **6**.

Имидазолидин-4,5-дионы **7d-k** были получены из коммерчески доступных или предварительно синтезированных тиомочевин или селеномочевин в реакции с оксалилхлоридом при кипячении в течение 6 часов в ацетонитриле (Рисунок 3.12). Целевой имидазолидин **7** выделяли методом флеш-хроматографии.

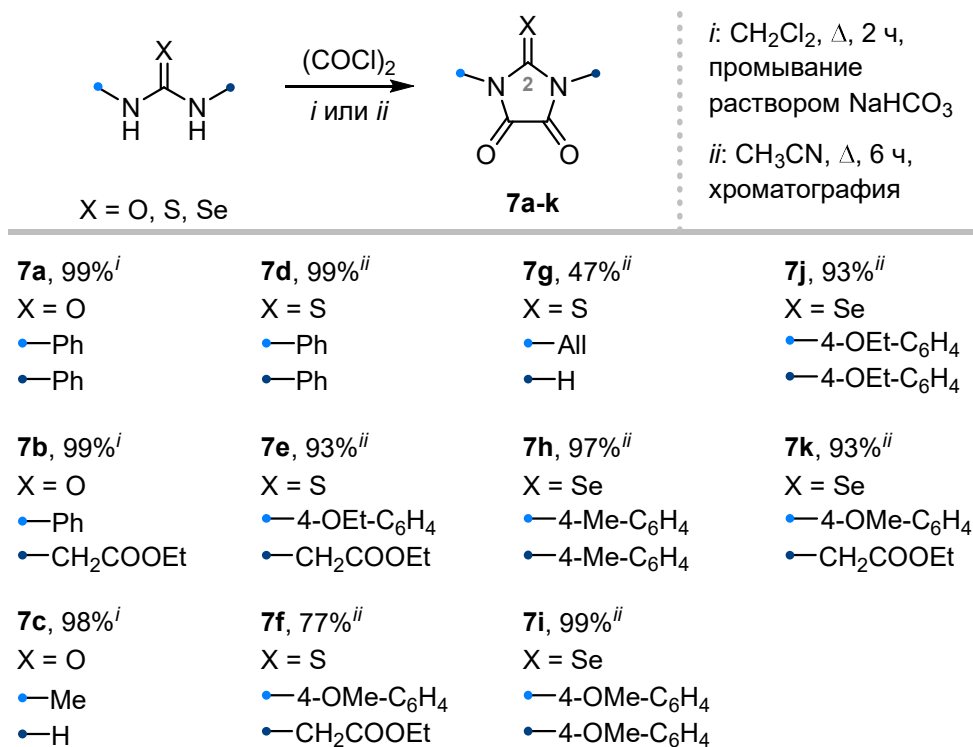


Рисунок 3.12. Получение парабановых кислот **7**.

Во избежание возможной изомеризации тиазолидинового кольца **6** в структуру имидазолидинового типа **7**, нами была предложена идея использования тиазолидинов **6e-g** с полиметиленовым мостиком между атомами азота, призванного зафиксировать положение атомов в цикле (Рисунок 3.13). Такие конденсированные соединения в дальнейшем были успешно модифицированы с

использованием аза-реакции Виттига в 5-арилиминопроизводные **10** без раскрытия тиазолидинового кольца (см. раздел 3.2.3).

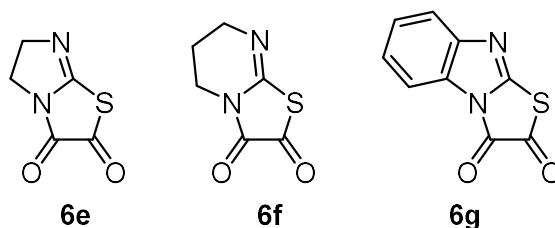
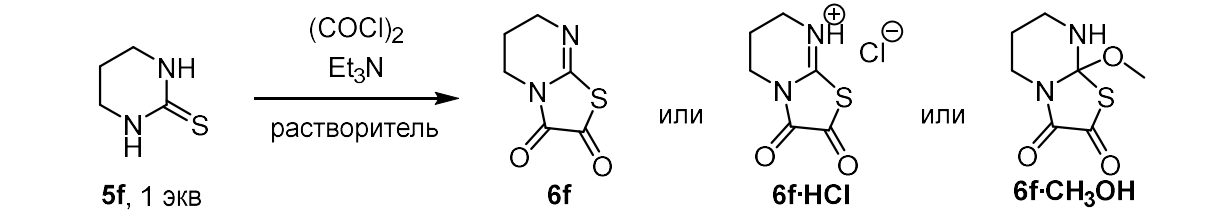


Рисунок 3.13. Предложенные структуры 2-имино-тиазолидин-4,5-дионов, недоступные для изомеризации в имидазолидины.

Для синтеза соединений **6e-g** была выбрана аналогичная стратегия, заключающаяся во взаимодействии циклической тиомочевины с оксалилхлоридом. На примере пиримидин-2-тиона **5f** была проведена оптимизация условий получения конденсированных тиазолидиндионов, в результате которой было обнаружено, что с максимальным выходом (96%) такие соединения могут быть получены в виде гидрохлоридов **6f·HCl** (Таблица 7), склонных к гидролизу. Это свойство препятствовало не только выделению тиазолпиримидина **6f** в виде свободного основания при промывании реакционной смеси раствором NaHCO_3 , но и идентификации соединения **6f·HCl** – остаточных количеств воды в дейтерорастворителях было достаточно для полного гидролиза соединения за несколько часов. При добавлении в реакционную смесь Et_3N и выделении продукта с использованием хроматографических методов (элюент – смесь $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$) был получен продукт **6f·CH₃OH**, являющийся, предположительно, аддуктом тиазолидина **6f** с метанолом (Таблица 7).

Таблица 7. Оптимизация условий синтеза конденсированных тиазолонов 6.

							
$N_{(\text{COCl})_2}$, экв	$N_{\text{Et}_3\text{N}}$, экв	Растворитель	T, °C	t, ч	Продукт	Выход, %	Метод выделения
1,3	0	CH ₃ CN	23	6	6f	5	Промывание р-ром NaHCO ₃
1,1	0	CHCl ₃	23	24	6f·HCl	76	Фильтрование
1,1	0	CHCl ₃	23	72	6f·HCl	95	Фильтрование
1,1	0	CH ₂ Cl ₂	23	48	6f·HCl	96	Фильтрование
1	2	CH ₂ Cl ₂	40	4	6f·CH ₃ OH	50	Хроматография CHCl ₃ /CH ₃ OH 100/1
1,2	2,4	CH ₂ Cl ₂	40	4	6f·CH ₃ OH	55	Хроматография CHCl ₃ /CH ₃ OH 100/1
1,3	2,6	CH ₂ Cl ₂	40	4	6f·CH ₃ OH	68	Хроматография CHCl ₃ /CH ₃ OH 100/1
2,5	5	CH ₂ Cl ₂	40	4	6f·CH ₃ OH	53	Хроматография CHCl ₃ /CH ₃ OH 100/1
1,5	3	CH ₂ Cl ₂ *	40	4	6f·CH ₃ OH	89	Хроматография CHCl ₃ /CH ₃ OH 100/1
1,1	1,1	C ₆ H ₆	80	2	-	-	Хроматография CHCl ₃ -Et ₃ N (1%)
1,2	2,4	C ₆ H ₆	80	2	6f·CH ₃ OH	18	Хроматография CHCl ₃ /CH ₃ OH 100/1

* к растворителю добавлено каталитическое количество ДМФА. Строки, соответствующие оптимальным условиям получения, выделены цветом. Указанные реагенты и растворители предварительно абсолютированы.

Склонность к гидролизу соединения **6f·HCl** позднее была подробно исследована в водной щелочной среде и подробно описана в конце текущего раздела.

На основании результатов оптимизации конденсированные тиазолидиндионы **6e-g** было решено выделять и вводить в дальнейшие реакции в виде гидрохлоридов. Получение соединений **6e-g·HCl** осуществляли из соответствующих коммерчески доступных α,ω-диаминов (Рисунок 3.14), которые были преобразованы в тиомочевины **5e-g** в результате взаимодействия с сероуглеродом [122-124]. Далее под действием оксалилхлорида циклические тиомочевины превращали в тиазолидиндионы **6e-f·HCl**. Производное бензимидазола **6g·HCl** получить таким способом не удалось.

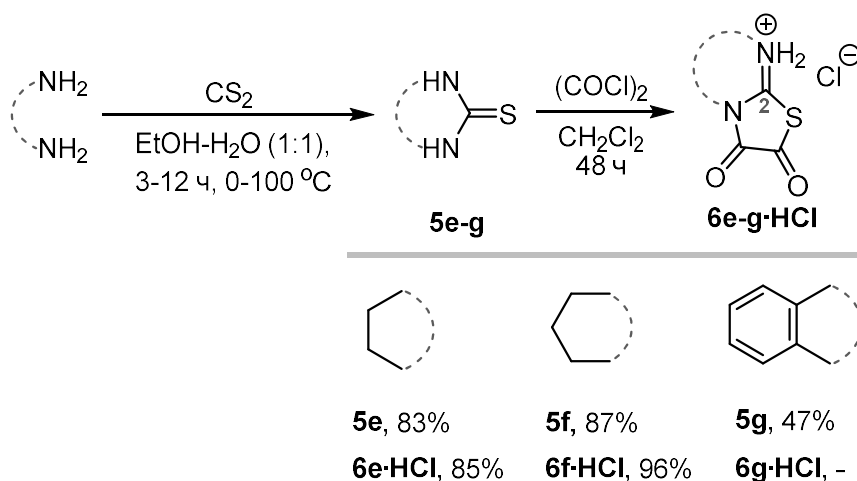


Рисунок 3.14. Синтез конденсированных диполярофилов **6e-g** из α,ω -диаминов.

Также для исследования реакционной способности в качестве диполярофилов в реакциях с нитрилиминами и нитрилоксидами нами были получены 2-иминозамещенные имидазолы (циклические гуанидины) **8a-b**. Данные соединения были синтезированы по реакции N,N'-диизопропилкарбодиимида с оксалилхлоридом и соответствующим анилином под действием триэтиламина по описанной ранее методике [125] (Рисунок 3.15).

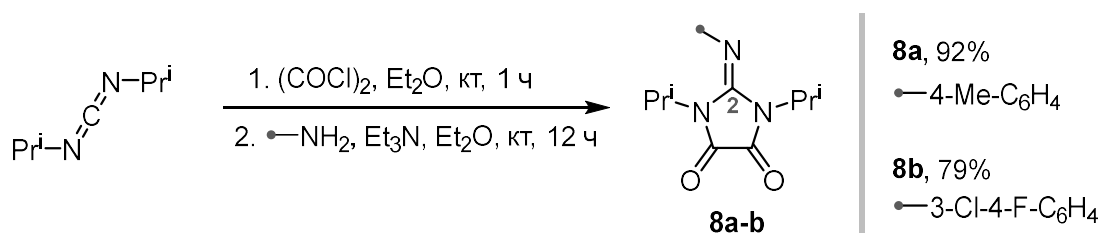


Рисунок 3.15. Синтез 2-имино-имидазолидин-4,5-дионов.

• Изучение гидролиза гидрохлорида тиазолопиримидина **6f·HCl**⁶

Для определения продуктов разложения вещества **6f·HCl** в водной среде были записаны ЯМР спектры с использованием D₂O в качестве эталонного растворителя. Спустя сутки нахождения в растворе в спектре ЯМР ¹H не содержалось сигналов исходного тиазолопиримидина **6f·HCl**, что свидетельствовало о его полном гидролизе. Спектр ЯМР ¹³C содержал сигнал мочевинового атома углерода при 161.1 м.д., а также два сигнала при 39.6 и 17.9 м.д., соответствующих метиленовым группам. Для сравнения был записан спектр

⁶ Потенциометрическое титрование и качественный анализ выполнены д.х.н. Беклемишевым М.К. (МГУ), элементный анализ осуществлен к.х.н. Успенской А.А. (МГУ) и к.х.н. Архипенко А.А. (ИОНХ РАН).

^{13}C тиомочевины **5f** в D_2O : сигнал атома углерода тиокарбонильной группы оказался значительно смещен в слабое поле (172 м.д.), в то время как положения остальных сигналов практически не отличались. На основании данных ЯМР был сделан вывод о том, что одним из продуктов разложения вещества **6f·HCl** в водной среде является пиримидин-2-он **5h** (см. далее, Рисунок 3.16).

Известно, что соединения, являющиеся производными щавелевой кислоты $\text{R-CO-COOR}'$, способны подвергаться термическому разложению (в некоторых случаях уже при комнатной температуре) с образованием нового соединения RH и выделением газообразных продуктов CO и CO_2 [126]. Поскольку при выдерживании в ампуле раствора вещества **6f·HCl**, нами также наблюдалось образование пузырьков газа без запаха на стенках ампулы, была предложена схема разложения вещества с образованием тетрагидропиримидин-2-она, выделением CO и карбонилсульфида (COS).

В качестве реагента для определения состава газообразных продуктов, выделявшихся при разложении гидрохлорида **6f·HCl** использовали насыщенный водный раствор PdCl_2 , поскольку было известно, что он является реагентом как для CO (образование «палладиевой черни»), так и для COS (образование серо-коричневого осадка PdS) [127-128]. При этом в литературе отмечалось, что для определения угарного газа метод является крайне чувствительным [127]. При пропускании выделяющегося газа через раствор PdCl_2 на стенках газоотводной трубки образовывался мелкий черный осадок, небольшое количество темного осадка было замечено и на дне стакана, в то время как цвет раствора PdCl_2 изменился с бледно-розового на коричневый.

В связи с вышесказанным для гидролиза соединения **6f·HCl** в водной среде была предложена следующая схема разложения (Рисунок 3.16).

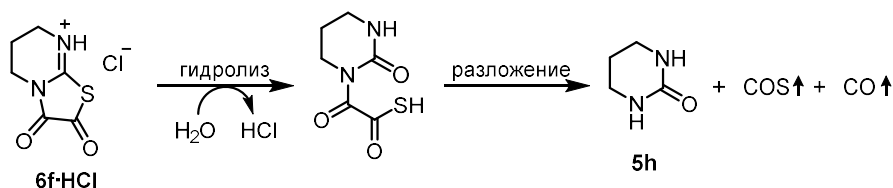


Рисунок 3.16. Гидролиз соединения **6f·HCl**.

С целью изучения процесса гидролиза гидрохлорида тиазолопиримидина **6f·HCl** в водно-щелочной среде было проведено потенциометрическое титрование раствором NaOH. Было выявлено, что реакция **6f·HCl** со щелочью протекает со стехиометрическим соотношением органического вещества к щелочи 1:2 соответственно вместо ожидаемых 1:1.

В связи с неожиданной стехиометрией процесса было выдвинуто предположение о возможном содержании остаточных количеств соляной кислоты в исследуемом образце **6f·HCl**. Проверку данной гипотезы осуществили потенциометрически, определяя концентрацию хлорид-иона в водном растворе органического вещества (хлоридсеребряный электрод (Ag/AgCl) (х.с.э.), представляющий собой серебряную проволоку). Полученное значение электродного потенциала соответствовало определенному для раствора хлорида калия той же концентрации, что и раствор **6f·HCl**, в результате чего был сделан вывод, что исследованный образец не содержал избыточного HCl.

Важно было установить, является ли причиной гидролиза использование водных растворов (щелочь реагирует с продуктом гидролиза) или в реакцию с щелочью вступает сам гидрохлорид тиазолопиримидина **6f·HCl**. Для ответа на этот вопрос потенциометрическое титрование органической соли было проведено в абсолютированном этаноле. Количество щелочи, требуемое для достижения точки эквивалентности, так же соответствовало стехиометрии реакции органического соединения и KOH 1:2. Исходя из этого были сделаны выводы, что в первую очередь происходит отщепление HCl под действием основания, а гидролизу с легкостью подвергается не только исследуемый гидрохлорид, но и сопряженное ему основание **6f**.

Поскольку при помещении соединения **6f·HCl** в щелочной раствор также наблюдалось образование пузырьков газа, для определения газообразных продуктов был использован тот же тест с PdCl₂. В этом случае образование черного осадка не наблюдалось, вместо этого был получен коричневый осадок, предположительно, соответствующий сульфиду палладия (PdS). Как и в прошлый раз, цвет раствора изменился на бледно-коричневый. Так было обнаружено, что

при помещении органического вещества **6f·HCl** в щелочной раствор выделения CO не происходит, а процесс разложения может быть описан следующей схемой (Рисунок 3.17).

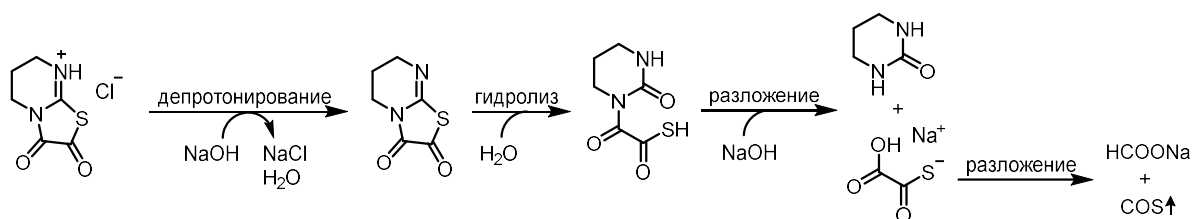


Рисунок 3.17. Взаимодействие **6f·HCl** с NaOH .

Для того, чтобы установить другие продукты разложения вещества в основной среде, было проведено потенциометрическое титрование раствора соединения **6f·HCl** раствором $\text{Ba}(\text{OH})_2$, вновь указавшее на стехиометрию реакции тиазолидина и щелочи 1:2. Выделение газа при этом не наблюдалось. Спустя 30 минут в сосуде после титрования наблюдали выпадение белого кристаллического вещества, которое отделили центрифугированием с промыванием водой.

Качественный анализ состава осадка показал, что в нем содержались ионы Ba^{2+} и не присутствовало ионов S^{2-} , CO_3^{2-} , SO_3^{2-} . По обесцвечиванию раствора перманганата калия, подкисленного азотной кислотой, было заключено, что исследуемый осадок может быть оксалатом бария.

С использованием элементного анализа было установлено, что образующийся осадок в основном представлен оксалатом бария и содержит примесь тиазолопиримидин-2-тиона **5f**, малорастворимого в воде. Для разложения в присутствии $\text{Ba}(\text{OH})_2$ была предложена следующая последовательность стадий (Рисунок 3.18).

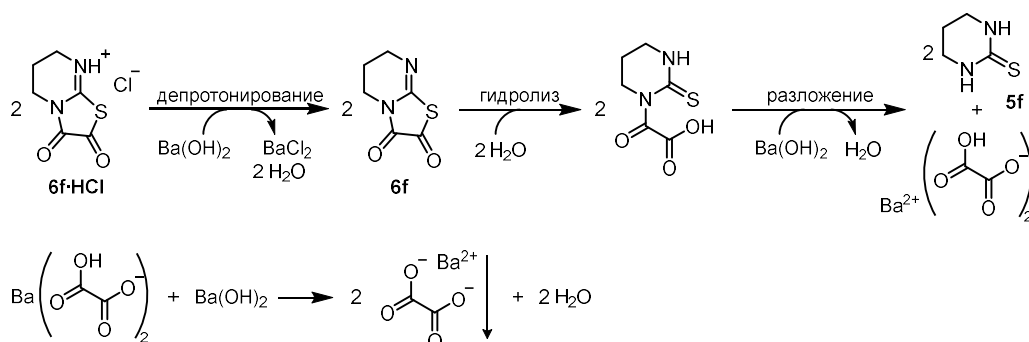


Рисунок 3.18. Взаимодействие **6f·HCl** с $\text{Ba}(\text{OH})_2$.

3.2.3 Получение 5-арилиминозамещенных имидазолонов и тиазолонов⁷

Известно, что 2-халькоген-имидазолидин-4,5,-дионы **7** способны вступать в реакцию с аза-илидами фосфора с образованием 5-иминогидантоинов **9** (5-имино-имидазолидин-2,4-дионов) [118]. Нам удалось модифицировать литературную методику таким образом, чтобы чувствительный к влаге иминофосфоран генерировался *in situ* из соответствующего арилазида и трифенилфосфина. Это значительно упростило синтетическую процедуру проведения аза-реакции Виттига. При этом исходный имидазолидин-2,4,5-трион **7** или его аналог, содержащий серу или селен, добавляли к реакционной смеси спустя 0.5-2 часа после перемешивания арилазида и трифенилфосфина в сухом ксилоле, после чего смесь кипятили в течение 4-6 часов. Во всех случаях целевые имины **9a-u** были выделены с хорошими выходами вне зависимости от электронной природы заместителей в ароматическом кольце исходного азида (Рисунок 3.19).

⁷ Рентгенографические исследования (здесь и далее) выполнены к.х.н. Тафеевко В.А. и д.ф.-м.н. Чернышеву В.В. (МГУ).

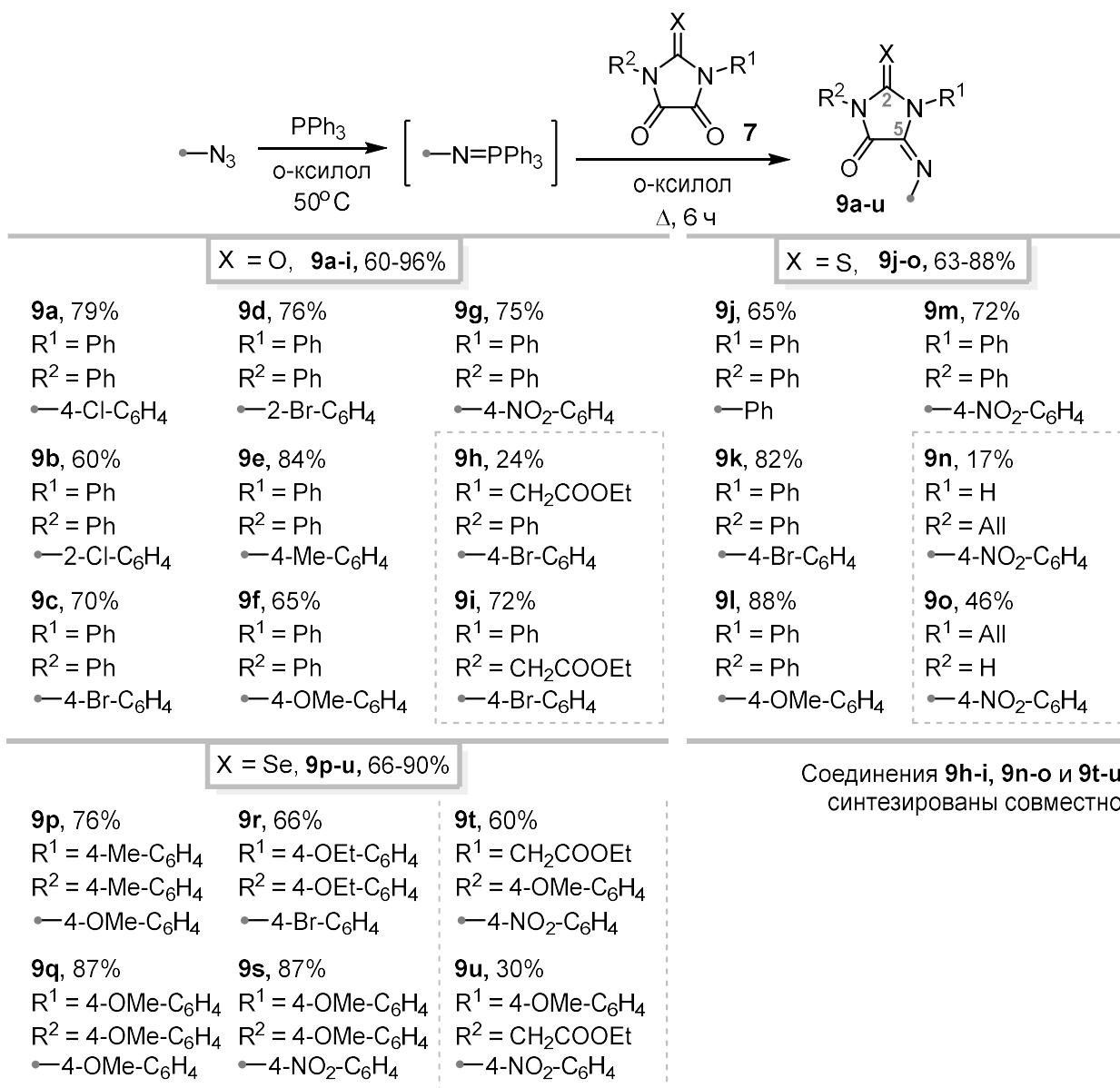


Рисунок 3.19. Синтез 5-иминогидантоинов **9**.

Единственным обнаруженным ограничением метода оказалось получение C=N-тозил производных имидазолидина. Целевой продукт не был обнаружен в реакционной смеси, что, по всей видимости, связано с невозможностью образования промежуточного иминофосфорана из-за низкой нуклеофильности атома азота тозильной группы тозилазида.

В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C продуктов **9** в большинстве случаев присутствовал один набор хорошо разрешенных сигналов, что указывало на селективное образование единственного (*E*)-изомера имиона. Согласно литературным данным, в результате аза-реакции Виттига арилимино-2-тиоксоимидазолидин-4-оны образуются только в (*E*)-конфигурации, если при атоме азота N¹ содержится

заместитель [118]. Однако в случае 4-нитрофенилзамещённых иминов **9g**, **9m-o** и **9s-u** мы наблюдали в спектрах ЯМР ^1H уширение сигналов, указывающее на возможность динамического равновесия между (*E*)- и (*Z*)-формами. Обнаруженное явление могло возникнуть по причине низкого барьера инверсии электронной пары азота связи $\text{C}=\text{N}$, сопряженной с ароматической системой, содержащей акцепторные заместители. На рисунке 3.20 представлен участок спектра ЯМР ^1H соединения **9m**, для остальных нитро-содержащих иминов наблюдалась схожая картина.

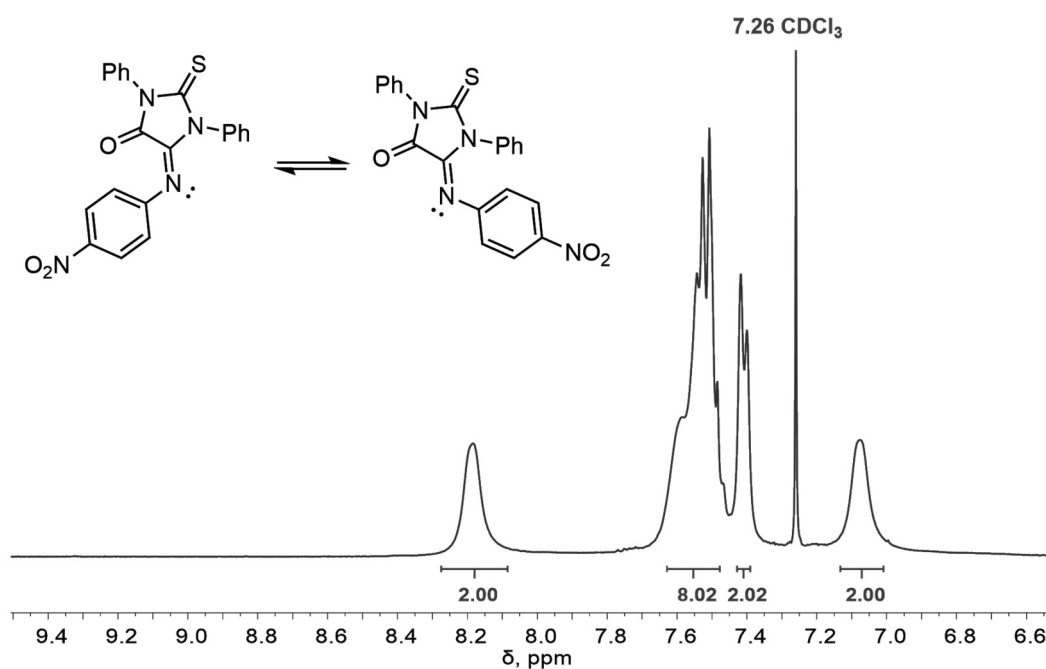


Рисунок 3.20. Участок спектра ЯМР ^1H соединения **9m**.

Отдельное внимание стоит обратить на 5-иминогидантоины **9h-i**, **9n-o** и **9t-u**, полученные из имидазолидиндионов **7b**, **7g** и **7k**, содержащих различные заместители при атомах азота имидазолидина (заместители R^1 и R^2 на рисунке 3.19). В литературе была отмечена высокая избирательность взаимодействия арилиминофосфоранов с одной из групп $\text{C}=\text{O}$ имидазолидиндионов **7** [118]. Однако при использовании разработанного нами метода, когда аза-реакция Виттига происходила без выделения арилиминофосфорана, было обнаружено несоответствие результатов эксперимента литературным данным. Во всех случаях наблюдалось образование смеси продуктов присоединения к карбонильным группам при атомах C^4 и C^5 .

Изомерные имины (**9h-i**, **9n-o** и **9t-u**) обладали очень близкими хроматографическими свойствами и были практически неотличимы при использовании CHCl_3 в качестве элюента (именно он использовался в работе [118]). Различия в коэффициентах удерживания становились заметными в менее полярных системах (например, в смесях петролейного эфира и EtOAc или ДХМ) и достигали максимума в смеси петролейного эфира и Et_2O , которая была использована при разделении изомеров **9h** и **9i**. Поскольку однозначное определение структуры иминов методом рентгеноструктурного анализа (РСА) осуществить не удалось, структура соединений **9h** и **9i** была предложена на основании строения полученных из них спиросоединений (см. раздел 3.4.4). Хемоселективность аза-реакции Виттига может быть объяснена частичной делокализацией электронной плотности неподеленной пары азота ароматического фрагмента, что приводит к увеличению карбонильной активности находящегося рядом атома C^5 . В случае, если среди заместителей исходного имидазолидиндиона **7b,g** присутствовал фенил, в смеси продуктов **9** преобладал 5-иминозамещенный продукт (**9i**, **9o**). При введении в аза-реакцию Виттига п-метоксифенил-замещенной селенопарабановой кислоты **7k** наблюдалась обратная картина, основным продуктом был иминогидантоин **9t**, в котором имино-группа располагалась рядом с атомом $\text{N-CH}_2\text{-COOEt}$. Подобрать подходящий элюент для полного разделения смеси соединений **9n-o** и **9t-u** не удалось.

Ранее сообщалось [120], что введение тиазолидина **6a** в классическую реакцию Виттига приводит к образованию соответствующего алкена, поэтому мы предположили, что проведение аналогичной аза-реакции позволит получить 5-иминотиазолидины **10** (Рисунок 3.21), содержащие одновременно две связи $\text{C}=\text{N}$ в положениях 2 и 5. Однако, вопреки этому, мы обнаружили, что при взаимодействии соединения **6a** с образующимся *in situ* из PPh_3 и арилазида илидом фосфора образуется тот же продукт, что и при проведении в тех же условиях в *one-pot* аза-реакции Виттига тиопарабановой кислоты **7d**, однако со значительно меньшим выходом (Рисунок 3.21).

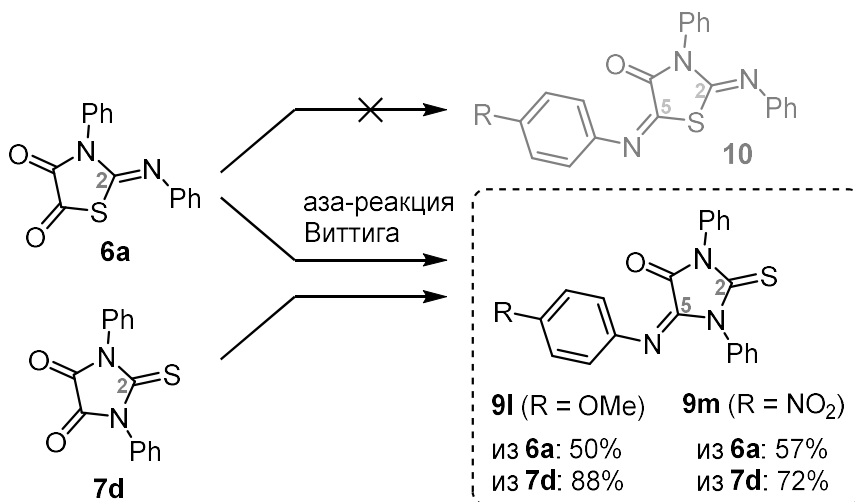


Рисунок 3.21. Введение изомеров **6a** и **7d** в аза-реакцию Виттига.

О наличии в полученных соединениях экзоциклической связи C=S свидетельствовало присутствие в ^{13}C ЯМР-спектре сигнала при ~ 180 м.д., соответствующего атому углерода тиокарбонильной группы. Появление этого сигнала в спектре неочищенной реакционной смеси свидетельствовало о том, что изомеризация тиазолидинового цикла в имидазолидин происходила в ходе реакции, а не при хроматографической очистке иминов **9l-m**. Аналогично ситуация обстояла при введении в аза-реакцию Виттига 2-имино-селеназолидин-4,5-диона **6b**. Выход полученного 5-имино-селеногидантоина **9p** оказался ниже (60%), чем при синтезе этого соединения из имидазолидина **7h** (76%, Рисунок 3.19).

Введение в аза-реакцию Виттига в тех же условиях конденсированных тиазолидиндионов **6e-f** приводило к образованию дииминотиазолидинов без изомеризации. Поэтому нами была проведена оптимизация условий реакции, при которой в качестве исходного соединения был использован как гидрохлорид тиазолпиримидина **6f·HCl**, так и его аддукт с метанолом **6f·CH₃OH** (Таблица 8). Время реакции было увеличено до 10 часов.

Таблица 8. Оптимизация условий синтеза 2,5-дииминотиазолидинов **10**.

Исходное соединение	Продукт	R	х, экв	у, экв	Выход, %
6f·HCl	10e	Br	1	0	43
6f·HCl	10f	Me	1,1	0	25
6f·HCl	10d	Cl	1,1	0	70
6f·HCl	10d	Cl	1,1	1,2	52
6f·HCl	10d	Cl	1,2	1,2	87
6f·HCl	10e	Br	1,2	1,2	92
6f·HCl	10f	Me	1,2	1,2	86
6f·HCl	10g	OMe	1,2	1,2	96
6f·HCl	10h	NO ₂	1,2	1,2	94
6f·CH ₃ OH	10d	Cl	1,3	0	65
6f·CH ₃ OH	10e	Br	1,3	0	77
6f·CH ₃ OH	10f	Me	1,3	0	71
6f·CH ₃ OH	10g	OMe	1,3	0	96
6f·CH ₃ OH	10h	NO ₂	1,3	0	82

Было обнаружено, что использование и **6f·HCl**, и **6f·CH₃OH** позволяет получать желаемый диимин, но при введении в реакцию гидрохлорида тиазолидина **6f·HCl** в присутствии триэтиламина выходы продуктов **10d-h** почти во всех случаях оказывались выше, чем при введении в реакцию соединения **6f·CH₃OH**. В оптимальных условиях (Таблица 8) был проведен синтез циклических дииминов **10a-h** (Рисунок 3.22), структура которых была подтверждена методом РСА.

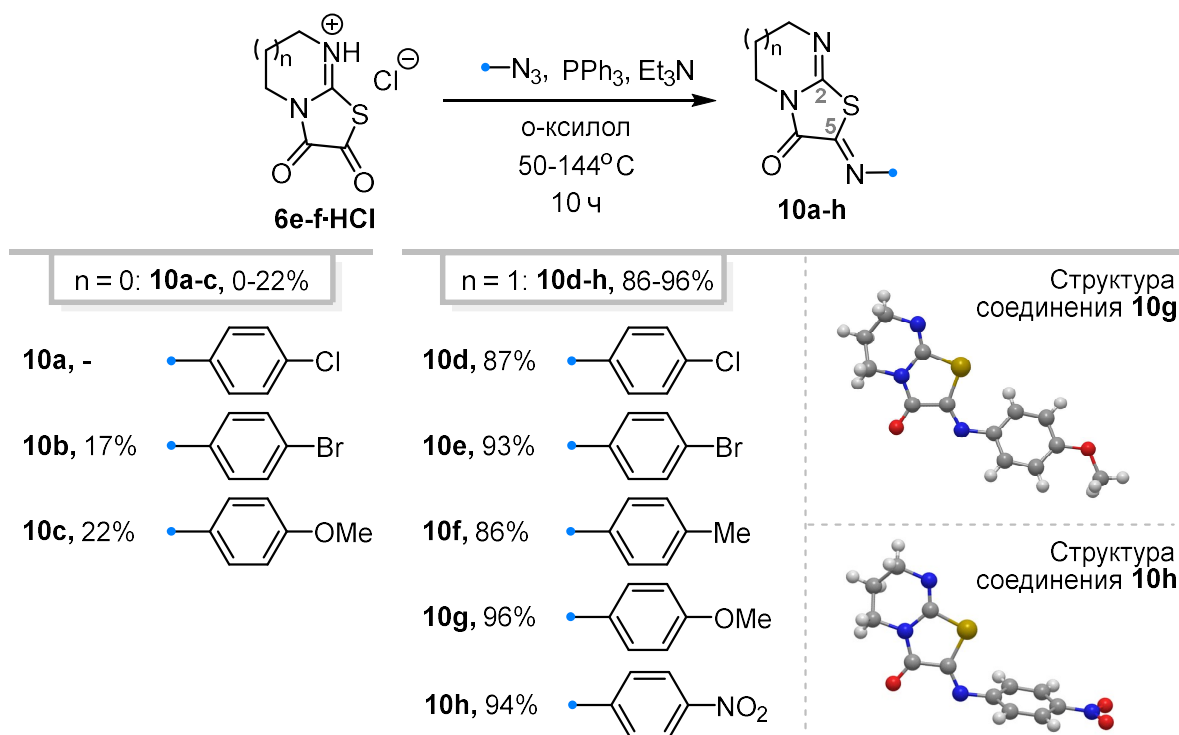


Рисунок 3.22. Синтез тиазолидинов с двумя C=N связями.

Неожиданным оказалось то, что в отличие от тиазоло-пиримидина **6f**·HCl тиазоло-имидазолидин **6e**·HCl реагировал с иминофосфоранами с низкой степенью конверсии. Диимины **10b** и **10c** были получены с низкими выходами, а синтез соединения **10a** осуществить так и не удалось.

Циклические гуанидины **8a-b** оказались инертными к действию арилиминофосфоранов (Рисунок 3.23). Осуществить синтез дииминоимидазолидинов **11** не удалось даже при увеличении времени синтеза до 10 часов.

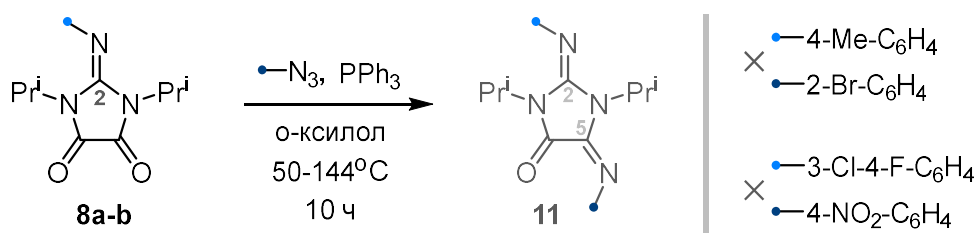


Рисунок 3.23. Реакции 2-иминоимидазолидинов с иминофосфоранами.

Таким образом, была получена серия замещенных парабановых кислот **7a-k** — имидазолидин-4,5-дионов, содержащих в положении 2 экзоциклическую двойную связь углерод-халькоген. В отличие от соединений **7a**, **7d** и **7h-j**, диполярофилы **7b-c**, **7e-g** и **7k** содержали в положениях N¹ и N³ заместители,

различные по стерическим и электронным свойствам. Помимо этого, были синтезированы циклические гуанидины **8a-b** - имидазолидин-4,5-дионы, содержащие связь $C^2=N$, а также моноциклические тиазолидины и селеназолидины (**6a-d**) и их конденсированные аналоги (**6e-f**).

Полученные соединения типов **6**, **7** и **8** далее были использованы при синтезе диполярфилов, содержащих имино-группу в положении 5. На основании литературных данных была разработана методика, позволившая без выделения промежуточных иминофосфоранов аза-реакцией Виттига синтезировать 5-иминогидантоины **9a-u** и 2,5-дииминотиазолидины **10b-h**.

3.3 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по экзоциклическим связям углерод-гетероатом имидазолонов и тиазолонов

Среди известных 1,3-диполей нитрилоксиды и нитрилимины являются важными интермедиатами в синтезе пятичленных гетероциклов. Известно, что присоединение этих диполей по двойным связям углерод-гетероатом происходит с высокой регио- и хемоселективностью (см. обзор литературы, см. раздел 2.2). В ходе настоящей работы нитрилимины и нитрилоксиды генерировались *in situ* из соответствующих гидразоноилхлоридов и гидроксимидоилхлоридов под действием основания.

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов по связям углерод-гетероатом имидазолидинов **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_3N в реакционную смесь из газовой фазы.

• **Метод диффузионного смешивания реагентов**

Одной из нежелательных побочных реакций нитрилиминов и нитрилоксидов, получаемых из соответствующих предшественников под действием основания, является их склонность к димеризации. Скорость димеризации зависит от стерических и электронных эффектов заместителей в 1,3-диполях (Рисунок 3.24). При проведении реакций с наиболее реакционноспособными диполями, содержащими алкильные заместители, по общим литературным методикам нежелательный продукт димеризации является основным [16,28], что ограничивает применение реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения по кратным связям углерод-гетероатом.

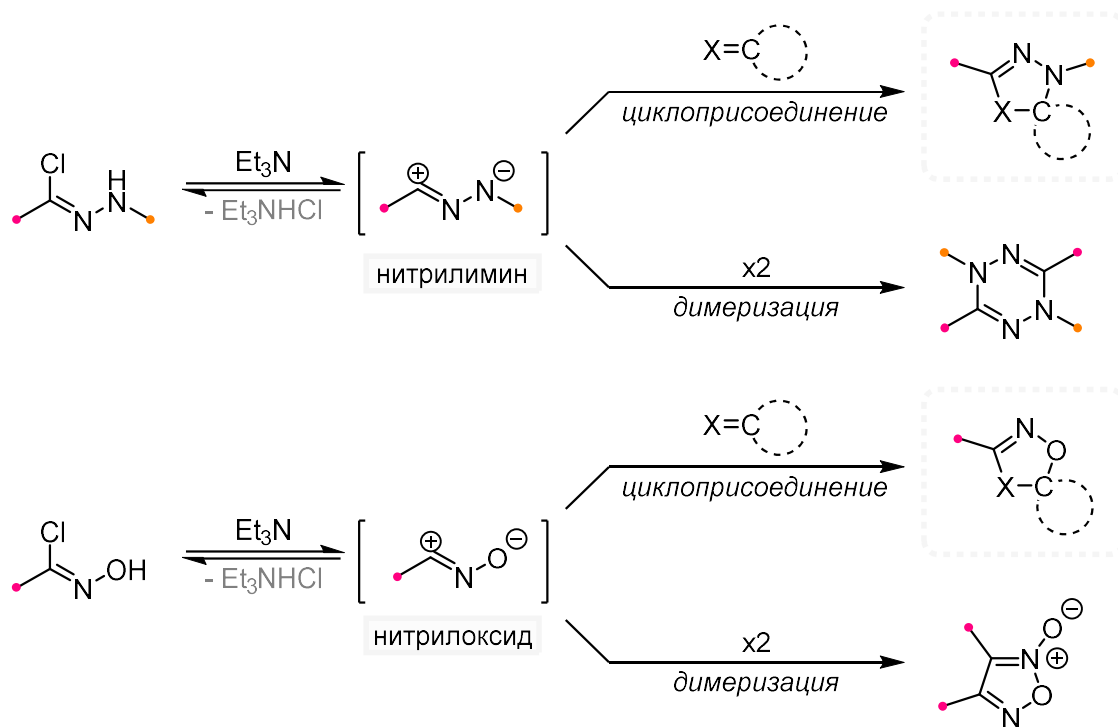


Рисунок 3.24. 1,3-Диполярное циклоприсоединение и димеризация нитрилиминов и нитрилоксидов.

Для эффективного подавления димеризации активных 1,3-диполей в нашей лаборатории недавно была разработана методика диффузионного смешения с летучими аминами в качестве основания [129]. Прибор для проведения реакции методом диффузионного смешения изображен на рисунке 3.25. Внутренний виал с магнитным якорем содержит смесь предшественника диполя и диполярофила. Внешний виал содержит избыток амина, который медленно испаряется и диффундирует в реакционную смесь.

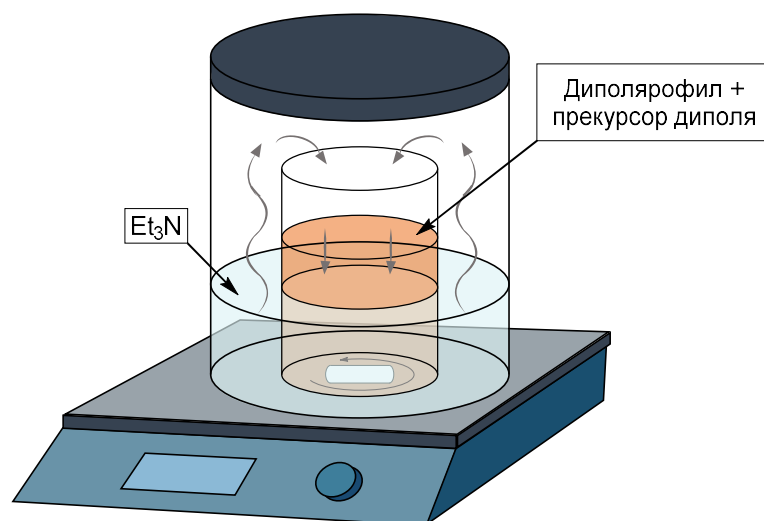


Рисунок 3.25. Прибор для диффузионного смешения реагентов.

При использовании стандартного метода прикапывания количество амина в реакционной смеси скачкообразно увеличивается при попадании в раствор каждой капли амина или его раствора, локально образуется высокая концентрация 1,3-диполей и, как следствие, - их димеризация. В отличие от этого в методе диффузионного смешения амин из внешнего виала медленно попадает во внутренний «молекула за молекулой», в результате чего 1,3-диполь равномерно в малой концентрации генерируется в верхнем слое раствора, и успевает вступить в реакцию с присутствующим в большом избытке диполярнофилом до протекания димеризации [129].

Кроме того, проведение реакций циклоприсоединения в «изолированной» диффузионной системе может предотвращать и другие побочные процессы, сопровождающие высокореакционные 1,3-диполи, например препятствовать взаимодействию диполя с влагой воздуха.

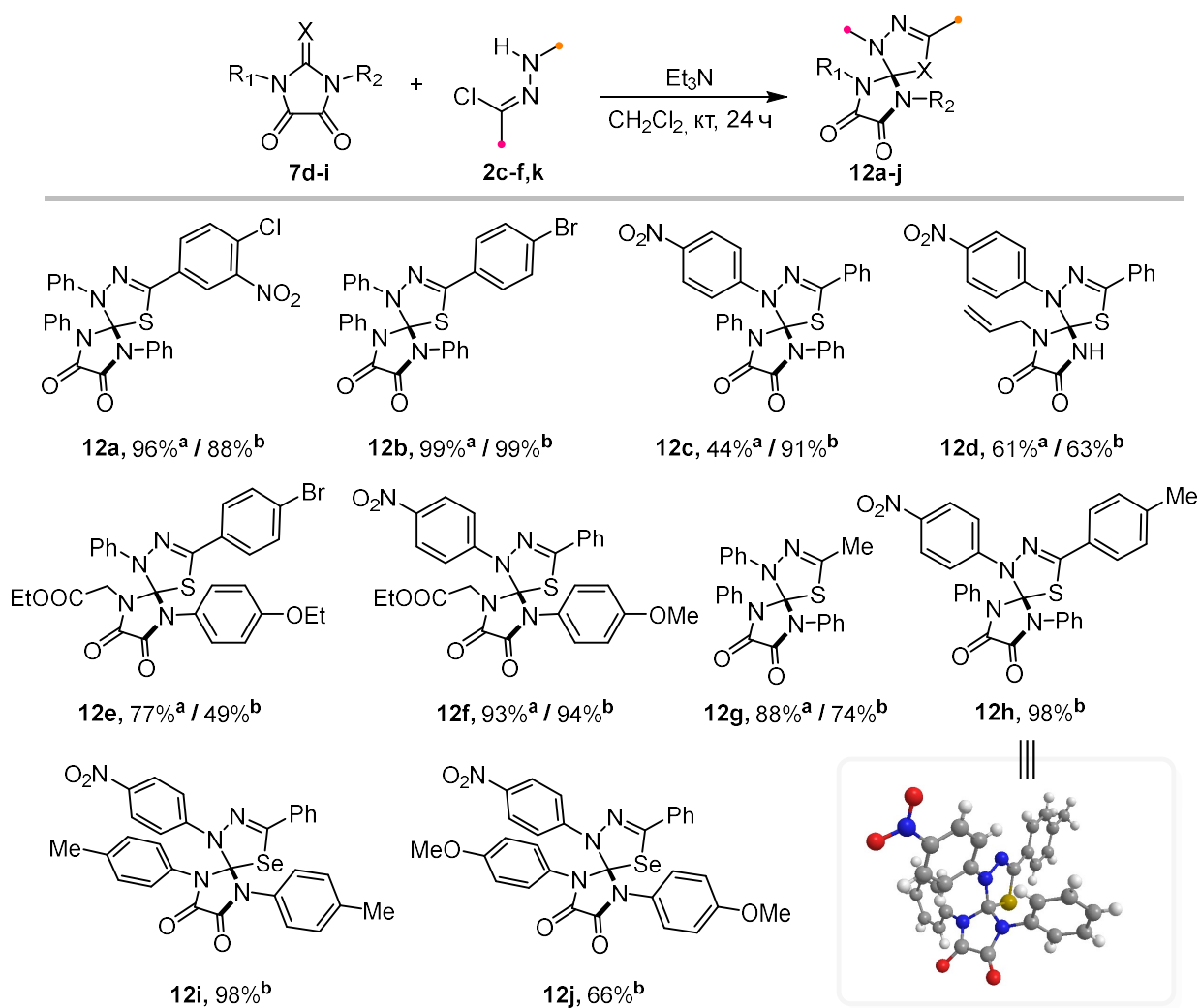
В рамках настоящей работы все реакции диффузионного смешения проводились при комнатной температуре с использованием триэтиламина по единой методике. В качестве растворителя в реакционном (внутреннем) виале был использован дихлорметан.

3.3.1 Реакции нитрилиминов по связи $C^2=S$ и $C^2=Se$ имидазолидин-4,5-дионов⁸

Известно, что нитрилимины способны реагировать с водой, превращаясь в ацилгидразиды **1** [28], поэтому для реакций с участием этих диполей растворители и жидкие реагенты (например, триэтиламин и ДБУ) предварительно абсолютировали. Кроме того, реакции, осуществляемые при добавлении Et_3N по каплям, осуществлялись в атмосфере аргона во избежание взаимодействия с влагой воздуха.

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов по связи $C^2=S$ и $C^2=Se$ имидазолидин-4,5-дионов **7** нами были изучены и сравнены в условиях прикапывания и диффузионного смешения. Все проведенные реакции протекали региоселективно с образованием спиросоединения **12a-j** (Рисунок 3.26). Полученные соединения были охарактеризованы методами 1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, элементный состав был подтвержден масс-спектрометрией высокого разрешения (МСВР). Как серосодержащие соединения **12a-h**, так и продукты **12i-j**, полученные из селенопарабановых кислот **7h-i**, были выделены с хорошими или отличными выходами. Их очистка осуществлялась методом колоночной хроматографии, с использованием смеси $CHCl_3-CH_3OH$ в качестве элюента.

⁸ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором в соавторстве, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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. Импорт-фактор 4,9 (IJF). Объем 1,9 п.л.



^a Метод диффузионного смешения реагентов, ^b Добавление раствора триэтиламина по каплям

Рисунок 3.26. Присоединение нитрилиминов к тио- и селенопарабановым кислотам.

При взаимодействии в условиях диффузионного смешения диполярфила **7d** с предшественником нитрилимина **2d**, содержащего нитрогруппу в *para*-положении ароматического кольца, в ходе реакции помимо ожидаемого продукта **12c** был выделен иминотиадiazол **13a** (Таблица 9). Стоит отметить, что соединение **13a** с хорошим выходом образовывалось в хлороформе при комнатной температуре и при -17 °С, но не образовывалось в полярных растворителях или при кипячении. Соединение **13a** описано в работах [130,131] с данными которых было проведено сопоставление спектров ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектров высокого разрешения (МСВР).

Таблица 9. Влияние условий синтеза на образование спиросоединения **12с** и продукта перегруппировки **13а**.

Условия реакции	Выход 12с , %	Выход 13а , %
CHCl ₃ , кт	44	35
CHCl ₃ , Δ	76	-
CHCl ₃ , -17 °C	49	32
MeOH, кт	60	-
MeCN, кт	75	Следовые количества
Ацетон, кт	34	45

Можно предположить, что скорость образования продукта **13а** сильно зависит от размера заместителей в тиоксоимидазолидиндионе **7**, поскольку при введении в реакцию с гидразоноилгалогенидом **2d** соединения **7g**, которое не содержит объемных заместителей, и соединения **7f**, в котором присутствует один ароматический заместитель, реакция протекала с образованием только ожидаемых продуктов **12d** и **12f**, являющихся результатом 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилимина по связи C=S.

Предполагаемый механизм перегруппировки, протекающей при взаимодействии исходного реагента **7d** и нитрилимина, генерированного из **2d**, изображен на рисунке 3.27. Вероятно, наличие в исходном диполярофиле объемных заместителей повышает вероятность не согласованного, а постадийного присоединения диполя, в результате которого образуется цвиттер-ионный интермедиат **I**. Затем происходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение у атома углерода C² имидазолидиндиона с образованием тиадиазола **II**, его последующей фрагментацией и образованием продукта **13а**.

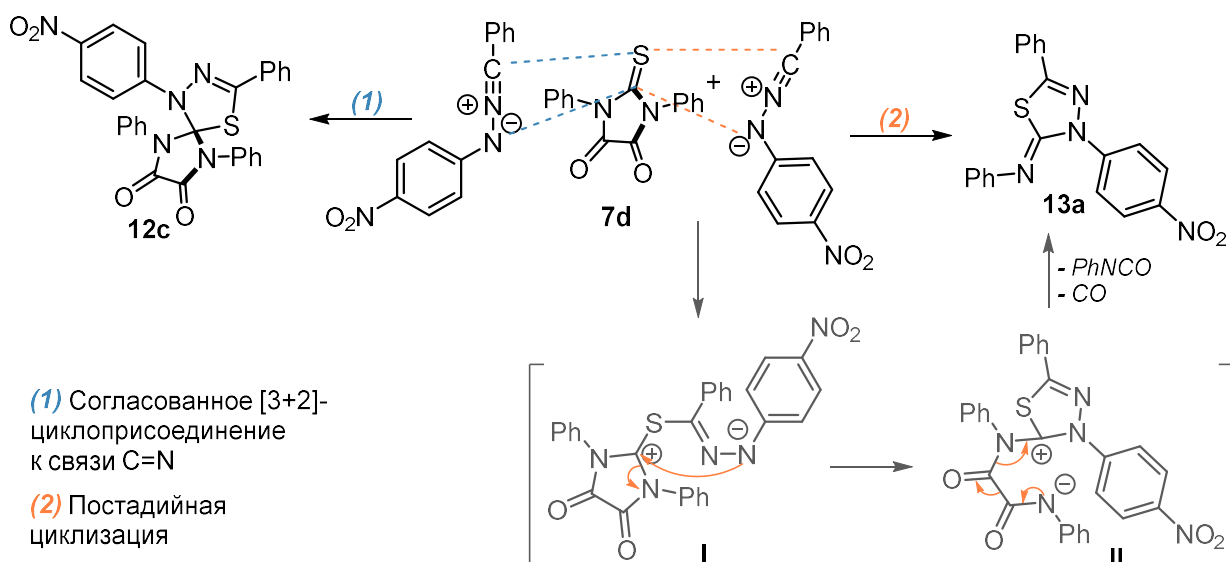
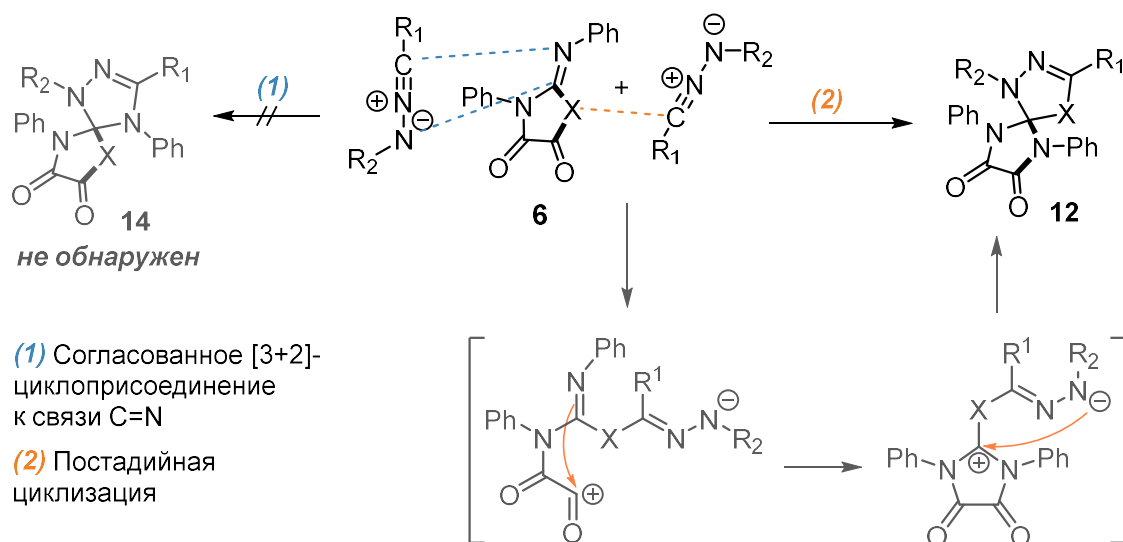


Рисунок 3.27. Предполагаемый механизм образования иминотиадиазола **13a**.

3.3.2 Реакции нитрилиминов по связи $C^2=N$ тиазолидин-4,5-дионов и имидазолидин-4,5-дионов⁹

При введении соединений **6a-b** в реакцию с нитрилиминами мы обнаружили, что процессы изомеризации этих соединений в имидазолидины оказываются превалирующими над прямым циклоприсоединением 1,3-диполя (Рисунок 3.28). Введение в реакцию с нитрилимином тиазолидина **6a** и селеназолидина **6b** приводило к образованию продуктов **12a-c,g** и **12i**, аналогичных полученным ранее из имидазолидин-4,5-дионов **7d** и **7h**, при этом выходы были немного ниже.

⁹ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором в соавторстве, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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. Импорт-фактор 4,9 (IJF). Объём 1,9 п.л.



12a^b , X = S	12b^b , X = S	12c^b , X = S	12g^a , X = S	12i^b , X = Se
из 6a : 83%	из 6a : 94%	из 6a : 77%	из 6a : 68%	из 6b : 68%
из 7d : 88%	из 7d : 99%	из 7d : 91%	из 7d : 88%	из 7h : 98%

^a Диффузионное смешение реагентов, ^b Добавление триэтиламина по каплям

Рисунок 3.28. Предполагаемый механизм образования спирочлененных имидазолидинов **12** из 2-иминотиазолидина **6a** и селеназолидина **6b**.

Так как перегруппировка серо- и селенсодержащих диполярофилов **6a-b** не позволила нам получить продукт циклоприсоединения нитрилиминов по связи углерод-азот (**14**) (Рисунок 3.28), мы также изучили поведение в данных реакциях тиазолидиндионов **6e-f**, содержащих группу C=N во 2 положении цикла, изомеризация которых невозможна (Рисунок 3.29). Было обнаружено, что использование в этой реакции как гидрохлоридов **6f·HCl**, так и аддукта тиазолидина с метанолом **6f·CH₃OH** не позволяет синтезировать желаемый продукт **14**. Образующаяся при этом неделимая смесь продуктов, хоть и не содержит исходных соединений (ТСХ контроль), их идентификацию, для установления побочно протекающих процессов, провести не удалось. Замена основания или растворителя не позволила улучшить ситуацию.

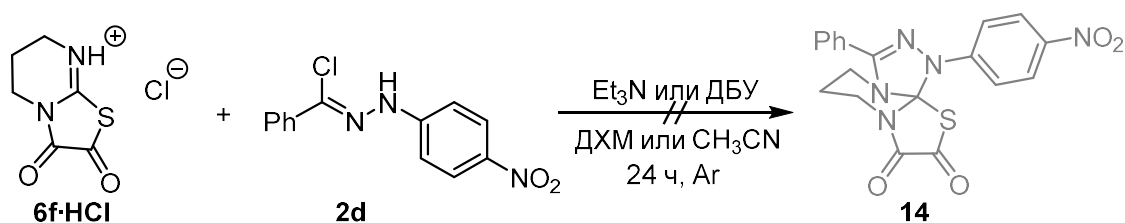


Рисунок 3.29. Взаимодействие конденсированного тиазолидина с нитрилимином.

При проведении попытке осуществить взаимодействие нитрилиминов с циклическими гуанидинами **8a-b** (Рисунок 3.30), оказалось, что соединения **8a-b** инертны в опробованных реакциях дипольного циклоприсоединения. Отсутствие конверсии соединения **8a**, вероятно, связано с наличием в структуре мезомерно-донорных атомов азота, дезактивирующих связь C²=N по отношению к исследованным диполям.

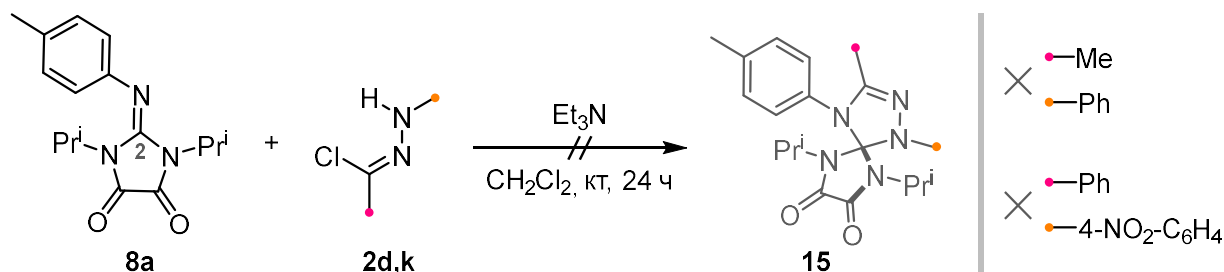


Рисунок 3.30. Взаимодействие 2-имино-имидазолидина **8a** с нитрилиминами.

3.3.3 Реакции нитрилоксидов по связи C²=X (X = N, S, Se) имидазолидин-4,5-дионов и тиазолидин-4,5-дионов

В результате анализа литературы, посвященной взаимодействию нитрилоксидов и экзоциклических связей C=N (см. раздел 2.3), было выявлено, что наиболее распространенными температурными условиями для проведения реакций этих диполей является охлаждение до 0°C на этапе генерации диполя (добавления основания). Во многих случаях выбор такого температурного режима был оправдан, поскольку препятствовал процессам деградации диполя в начале реакции, когда его концентрация максимальна. Поэтому превращения с участием нитрилоксидов в условиях добавления триэтиламина по каплям мы проводили в атмосфере аргона при охлаждении ледяной баней, которую убирали после окончания добавления основания. Как и для реакций нитрилиминов, для изучения взаимодействия нитрилоксидов были использованы предварительно

абсолютированные растворители. Суммарное время реакции для метода прикапывания и диффузионного смешивания составляло 24 часа.

В отличие от реакций диполярофилов **6a-b** с нитрилиминами (Рисунок 3.28), взаимодействие этих диполярофилов с нитрилоксидами происходило без перегруппировок тиазолидинового цикла. В результате реакций 2-иминотиазолидина **6a** и хлороксимов **4a-g** с выходом 47-97% были получены спиросочлененные оксатиазолины **17a-h** (Рисунок 3.31).

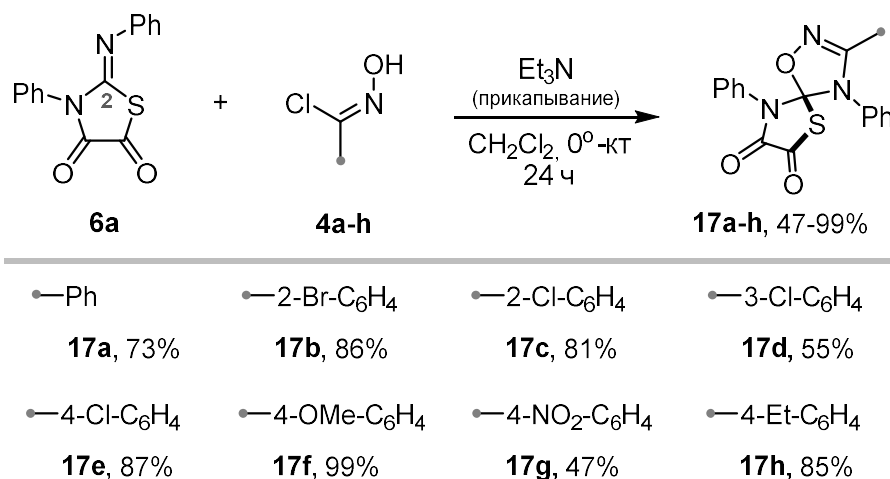


Рисунок 3.31. Реакции нитрилоксидов с 2-иминотиазолидином.

Продукты **17a-h** были получены в условиях прикапывания триэтиламина при охлаждении. Процедура выделения этих продуктов заключалась в промывании упаренной реакционной смеси небольшими порциями диэтилового эфира для удаления остатков непрореагировавших исходных соединений, а затем раствором гидрокарбоната натрия и водой для избавления от побочно образующегося гидрохлорида триэтиламина.

Известно, что, в отличие от нитрилиминов, которые реагируют по связи $\text{C}=\text{S}$ с образованием стабильного гетероцикла, нитрилоксиды, вступая в реакцию по связи $\text{C}=\text{S}$, образуют неустойчивый оксатиазольный фрагмент, который самопроизвольно разлагается с образованием изотиоцианата и карбонилсодержащего продукта [39-41].

Действительно, при проведении реакции нитрилоксида, полученного из хлороксима **4e** и тиоксоимидазолидинона **7d** среди продуктов не было обнаружено соединений, содержащих спиросочлененный 1,4,2-оксатиазолиновый

гетероцикл **16**. В качестве продукта с выходом 98% был выделен 1,3-дифенилимидазолидин-2,4,5-трион **7a**, который ранее (раздел 3.2.2) был получен из соответствующей мочевины в реакции с оксалилхлоридом (Рисунок 3.32).

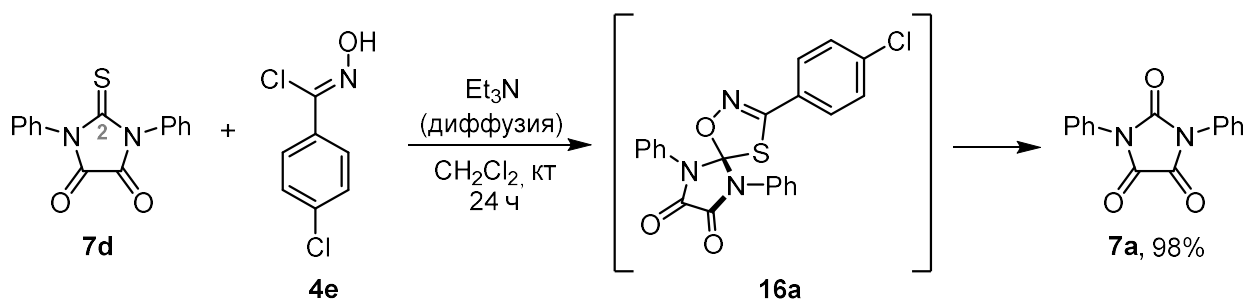


Рисунок 3.32. Десульфирование 2-тиоксо-имидазолидин-4,5-диона под действием нитрилоксида.

Этот результат заставил предположить, что искомое спирособъединение **16** хоть и образовывалось в ходе реакции, но аналогично другим оксатиазолинам (Рисунок 2.16) обладало низкой стабильностью.

Было выявлено, что аналогично серосодержащим соединениям, нитрилоксид, генерированный из предшественника диполя **4e**, вступал в реакцию по связи $\text{C}^2=\text{Se}$ 2-селеноксо-имидазолидин-4,5-диона **7i** (Рисунок 3.33). При этом образовывался неустойчивый спиросочлененный интермедиат **16b**, который в ходе синтеза самопроизвольно разлагался с образованием изоселеноцианата и карбонилсодержащего продукта **7i**. Об этом свидетельствовало образование в реакционной смеси с течением времени большого количества труднорастворимого черного осадка, что дало нам возможность полагать, что изоселеноцианаты, в силу их относительно низкой стабильности, также разлагались в условиях реакции с выделением элементарного селена. В результате был выделен продукт **7i** с выходом 96%.

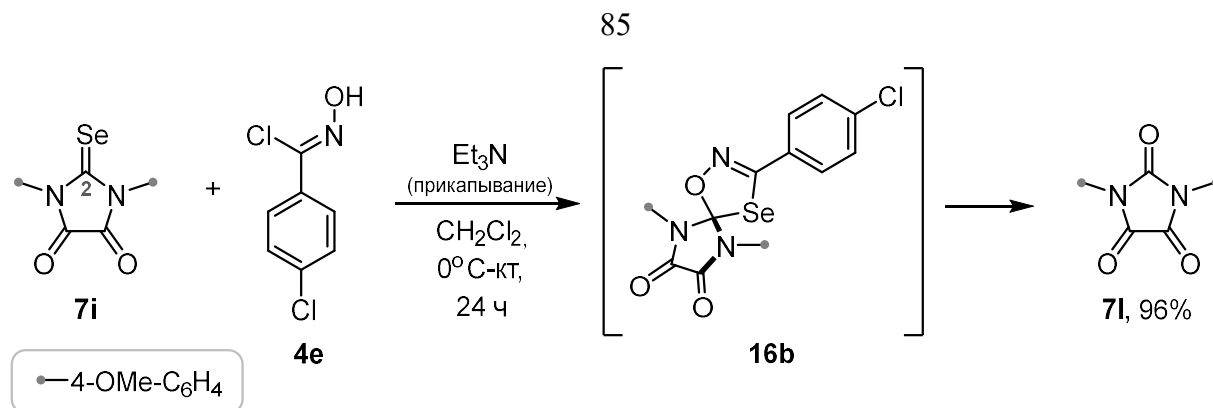


Рисунок 3.33. Деселенирование под действием нитрилоксида.

Суммируя вышесказанное, стоит отметить, что сравнение эффективности методов прикапывания и диффузионного смешения в реакциях диполярофилов **6** и **7** показали сопоставимую эффективность для синтеза спиросоединений. К примеру, продукты **12** были получены с высоким выходом при использовании любого из этих методов. Тем не менее, в некоторых случаях применение техники диффузионного добавления основания приводило к неожиданным результатам, например, образованию продукта перегрепировки **13a**.

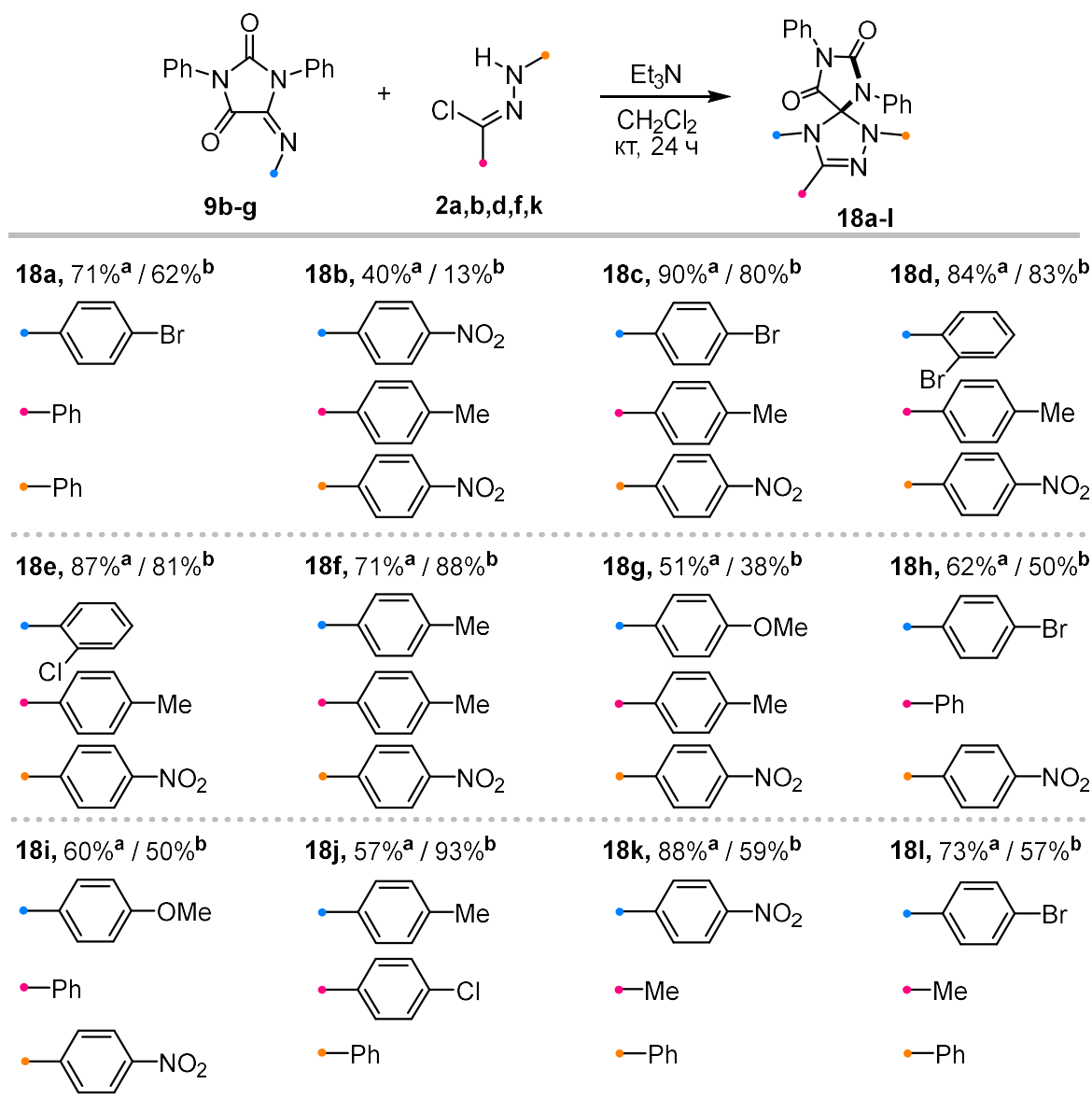
3.3.4 Реакции нитрилиминов по связи $C^5=N$ имидазолонов¹⁰

При анализе литературных данных (раздел 2.3) было выявлено, что реакции нитрилоксидов и нитрилиминов по связи в $C=N$ сравнительно редко рассматриваются для создания спирокоњурированных систем. Поэтому одной из задач данной диссертационной работы было изучение реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения данных диполей по экзоциклической двойной связи углерод-азот 5-иминогидантоинов **10** в условиях диффузионного смешения и сравнение этого метода с классическим прикапыванием.

Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что при использовании обоих альтернативных методов проведения реакции, 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилиминов и диполярофилов **9** протекает

¹⁰ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором в соавторстве, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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. Импорт-фактор 4,9 (IJF). Объем 1,9 п.л.

региоселективно, а спиросочлененные продукты **18** образуются с высокими выходами (Рисунок 3.34).



^aМетод диффузионного смешения реагентов

^bДобавление раствора триэтиламина по каплям

Рисунок 3.34. Реакции нитрилиминов с 5-иминогидантоинами **9**.

Тем не менее, выходы продуктов **18**, полученных при использовании технологии диффузионного смешения, в некоторых случаях превосходили наблюдаемые для традиционного способа прикапывания. Продукты реакций **18** очищали с использованием колоночной хроматографии в системах хлороформ – метанол или петролейный эфир – этилацетат. Строение полученных соединений было подтверждено методами ЯМР ¹H, ¹³C и МСВР.

При хроматографическом анализе реакционных смесей мы наблюдали образование единственного продукта спироциклизации. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **18a-l** присутствовал один набор сигналов, что также свидетельствовало об образовании единственного региоизомера. Структуры соединений **18c**, **18g** и **18i** были подтверждены методом РСА. (Рисунок 3.35).

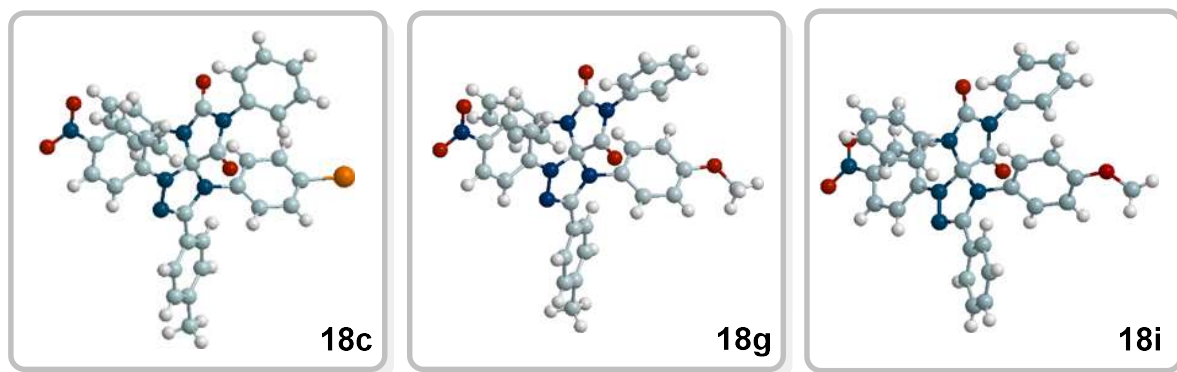


Рисунок 3.35. Структуры соединений **18c**, **18g** и **18i**.

При анализе полученных результатов мы обнаружили ряд закономерностей, связанных с влиянием электронных свойств заместителей в ароматических фрагментах на протекание реакции, которые могут быть объяснены с использованием FMO-теории. Как было отмечено в разделе 2.2.1, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов могут контролироваться как взаимодействием HСМО_{диполя} и ВЗМО_{диполярфила}, так и ВЗМО_{диполя} и HСМО_{диполярфила}. Введение заместителей с выраженными электроноакцепторными или электронодонорными свойствами в структуру диполярфила приводит к изменению энергии граничных орбиталей. В результате становится наиболее предпочтительным один из способов перекрывания орбиталей диполя и диполярфила. Анализ полученных результатов выявил следующие закономерности:

- Наличие в ароматическом кольце имида заместителей с выраженными электронными эффектами как правило приводило к уменьшению выхода спирособъединения. Например, выход убывал в ряду (\bullet —4-Me-C₆H₄, **18f**) > (\bullet —2-Cl-C₆H₄, **18e**) > (\bullet —4-NO₂-C₆H₄, **18b**).

- Введение донорного заместителя в ароматический фрагмент при концевом атоме углерода нитрилимина оказывало положительное влияние на выход продукта циклоприсоединения. Например, выход возрастал для ($\bullet\text{---Ph}$, **18h**) < ($\bullet\text{---4-Me-C}_6\text{H}_4$, **18c**).

Стоит отметить, что характерные для реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения побочные процессы димеризации диполей весьма эффективно подавлялись при добавлении разбавленного раствора триэтиламина. Поэтому снижение выходов целевого спиросоединений **18b**, по-видимому, объясняется в первую очередь низкой реакционной способностью имина **9g**, а не наличием других факторов, препятствующих присоединению диполя. В этом случае мы наблюдали очень низкую конверсию исходных соединений даже спустя несколько дней после введения его в реакцию, при этом выход продукта слабо менялся при увеличении количества вводимых в реакцию гидразоноилхлорида **2f** и триэтиламина.

Отдельного внимания заслуживают примеры, когда в реакции вводился высокореакционноспособный нитрилимин, стабилизированный только одним ароматическим заместителем (продукты **18k** и **18l**). Для таких диполей свойственна меньшая делокализация заряда и более высокая реакционная способность, по сравнению со случаями, когда в структуре присутствуют ароматические заместители с обоих концов диполя (см. раздел 2.1.1). Закономерно синтезы с участием таких нитрилиминов приводили одновременно к увеличению степени димеризации диполя и нивелированию низкой реакционной способности имина **9g**, имеющим в ароматическом кольце дезактивирующий электроноакцепторный заместитель.

Несмотря на то, что выход продуктов **18d-e** ($\bullet\text{---2-Cl-C}_6\text{H}_4$ и $\bullet\text{---2-Br-C}_6\text{H}_4$) мало зависел от стерических особенностей заместителей в ароматическом фрагменте имина, при анализе спектральных данных этих соединений было обнаружено наличие двух наборов сигналов в ЯМР ^1H спектрах выделенных продуктов. Изомеры **18e**, различимые при ТСХ-анализе, не удалось разделить препаративно. Наблюдаемые явления могут быть объяснены проявлением

атропоизомерии, обусловленной пространственной близостью двух ароматических фрагментов и наличием атома галогена в орто-положении у одного из них, за счет чего затруднено свободное вращение относительно заместителя при триаколидиновом цикле (Рисунок 3.36).

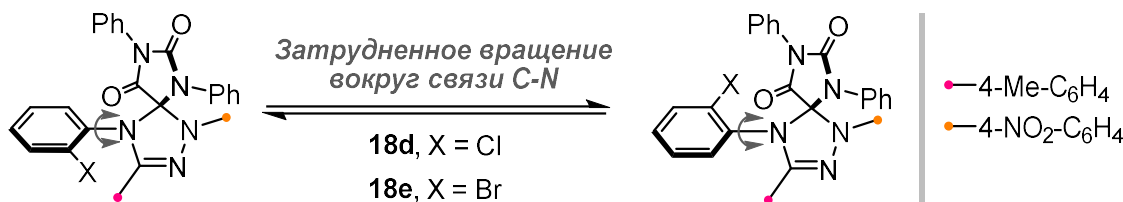


Рисунок 3.36. Атропоизомерия спиросоединений **18d-e**.

Неожиданно было обнаружить, что природа заместителей при атомах азота фрагмента имидазолона критическим образом влияла на выход спиросоединений (Рисунок 3.37), структуры которых были предложены в результате анализа спектральных данных. В спектре ЯМР ^1H соединения **18m** сигналы, соответствующие протонам CH_2 -группы при атоме азота N^3 имидазолидинового цикла, представлены в виде дублета дублетов с КССВ 17.6 Гц и 87.5 Гц, что может быть обусловлено различием в локальном окружении этих протонов, находящихся вблизи места спиросочленения двух циклов. В то же время область алифатических протонов соединения **18n** оказалась практически идентична исходному имину **18h**, что свидетельствовало об удаленности этого заместителя от преобразованных в ходе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения фрагментов молекулы.

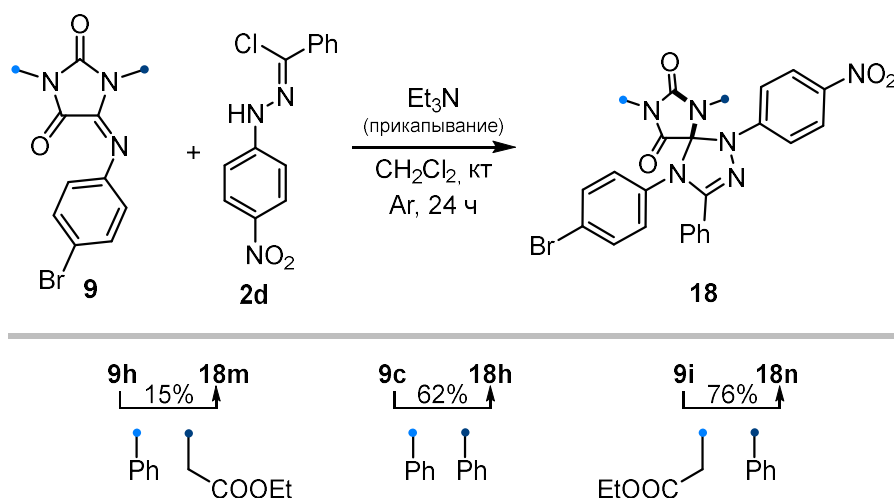


Рисунок 3.37. Влияние заместителей при атомах N^1/N^3 в диполярофилах **9** на выход продукта циклоприсоединения нитрилиминов **18**.

Обсуждение наблюдаемых эффектов стоит начать с рассмотрения структурных различий диполярофилов **9c** и **9h-i**. Эти соединения обладают одинаковым заместителем при «старшем» атоме азота (N^1 -Ph) фрагмента имидазолидина, в то время как заместитель при атоме N^3 меняется: для соединения **9c** он также является Ph, а в имидах **9h-i** это группа CH_2COOEt . Основным же различием соединений **9h** и **9i** является то, что диполярофильный фрагмент – экзо- $C=N$ -группа – присоединен к разным положениям имидазолидинового кольца. Диполярофил **9h** содержит группу $C^4=N-Ar$, а **9i** – $C^5=N-Ar$. Несмотря на то, что вышеприведенное описание является тривиальным с точки зрения общепринятой номенклатуры, оно важно для понимания дальнейшего объяснения, поскольку из него следует, что только в диполярофилах **9c** и **9i**, но не **9h**, реакционный центр $C^5=N-Ar$ связан напрямую с атомом N^1 -Ph. Отсутствие такого «соседства» на наш взгляд является основной причиной резкого падения выхода спиросоединения **18m**, полученного из иминогидантоина **9h**. Как было отмечено выше, в общем случае присутствие при двойной связи углерод-азот заместителей с выраженными электронными эффектами приводило к уменьшению выхода спиросоединения. Этот эффект наблюдался и при введении в реакцию с гидразоноилхлоридом **2d** имида **9h**, имеющим вблизи группы $C^4=N$ неспособный к делокализации электронной плотности атом азота N^3 алифатический заместитель CH_2COOEt . В результате электронная плотность неподеленной пары атома азота N^3 в большей степени распределяется между соседними группами $C^2=O$ и $C^4=N$ и оказывает действие, аналогичное введению донорного заместителя в ароматический фрагмент при имино-группе, повышая $VZMO_{\text{диполярофила}}$ и затрудняя реакцию. При сравнении выходов спиросоединений **18h** и **18n**, полученных из **9c** и **9i** соответственно, ожидаемо было замечено меньшее влияние отдаленного заместителя при атоме N^3 на реакционную способность исследуемых диполярофилов. Увеличение выхода «асимметричного» продукта **18n** по сравнению с N^1/N^3 бис-фенил замещенным соединением **18h** может быть объяснено большей стерической доступностью имино-компоненты иминогидантоина **9i** по сравнению с **9c**.

Таким образом, реакции 1,3-диполярного присоединения нитрилиминов к соединениям типа **9**, содержащим экзоциклическую связь $C=N$, приводят к образованию гетероциклических продуктов **18**, состоящих из спиросочлененных имидазолидинового и 1,2,4-триазинового фрагментов. В большинстве случаев продукты были выделены с хорошими и отличными выходами, за исключением продуктов реакции имида **9g**, содержащего заместитель с сильно электроноакцепторными свойствами.

3.3.5 Реакции нитрилоксидов по связи $C^5=N$ имидазолонов¹¹

Как и в случае присоединения нитрилиминов (раздел 3.3.4) для генерации диполя в реакции нитрилоксидов с 5-иминогидантоинами были избраны две альтернативные техники добавления основания к раствору прекурсора диполя и диполярофила. В одном случае раствор триэтиламина постепенно добавляли к предварительно охлажденной ледяной баней смеси реагентов в атмосфере аргона (классический способ). В другом случае основание поступало из газовой фазы (диффузионное смешение реагентов). Во всех случаях прекурсор диполя брался в небольшом избытке (1.1 экв) относительно диполярофила (1 экв). С использованием обоих методов была синтезирована серия продуктов **19a-l**, содержащих спиросочлененные фрагменты гидантоина и 1,2,4-оксадиазола (Рисунок 3.38).

¹¹ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором в соавторстве, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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). Объем 0,8 п.л.

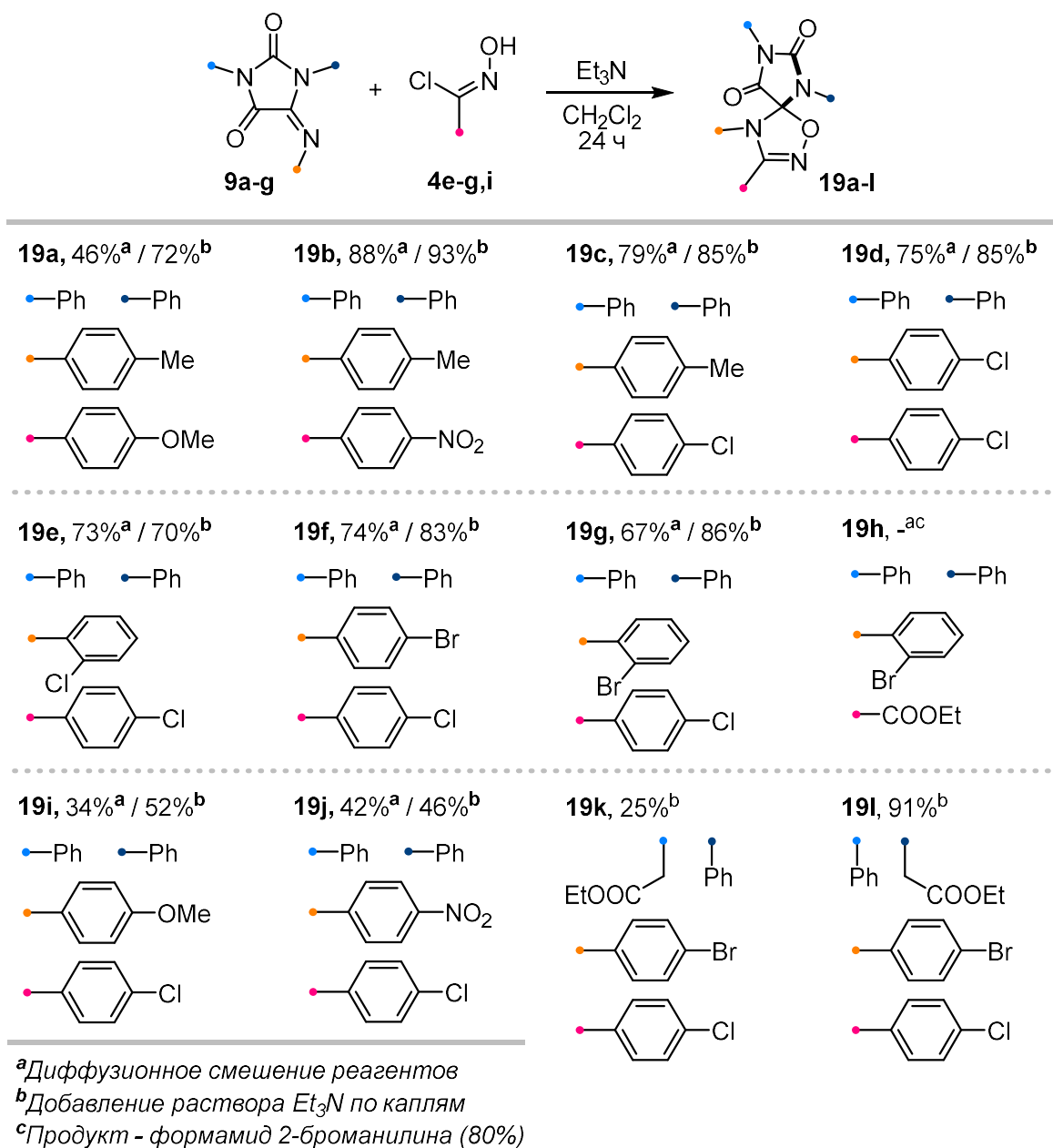


Рисунок 3.38. Реакции нитрилоксидов с 5-иминогидантоинами **9**.

В большинстве случаев применение традиционного метода добавления основания по каплям приводило к близким или превосходящим выходам соединений **19** по сравнению с полученными диффузионным смешением реагентов, за исключением случаев **19a**, **19g** и **19i**, для которых мы наблюдали значительное расхождение результатов. Самым ярким примером этого стало соединение **19a**, выход которого при использовании диффузионного метода оказался ниже более чем на треть. Такое сильное влияние условий проведения реакции может быть связано со стабильностью генерируемого диполя. Обладая заместителем с сильными донорными свойствами (4-OCH₃-группой),

генерируемый из хлороксима **4f** нитрилоксид более склонен к димеризации по сравнению с другими диполями [56,132]. То, что наибольшее отклонение выхода спиросоединения **19** наблюдалось в реакции именно с этим нитрилоксидом, может указывать на то, что условия метода прикапывания (пониженная температура и использование инертной атмосферы) более эффективно препятствуют деградации диполя, в то время как влияние концентрационных эффектов генерируемого нитрилоксида оказывается несущественным.

Было обнаружено, что ограниченная растворимость продуктов **19a-g,i-j**, содержащих только ароматические заместители, в низкополярных растворителях позволяет производить их выделение путем промывания упаренной реакционной смеси диэтиловым эфиром и затем водой для избавления от остатков гидрохлорида триэтиламина. Этот способ оказался весьма эффективным для всех таких соединений кроме продукта **19i**, которое обладало достаточно хорошей растворимостью в диэтиловом эфире, поэтому извлекалось из реакционной смеси лишь частично. Стоит отметить, что хроматографическая очистка (элюент – смесь $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$) также возможна для спиросоединений типа **19**, однако, в большинстве случаев этот способ является более трудоемким из-за близости коэффициентов удерживания исходных иминов и продуктов реакции. Колоночной хроматографией были выделены хорошо растворимые продукты **19k** и **19l**, содержащие заместитель CH_2COOEt при одном из атомов азота имидазолидинового цикла.

Неожиданный результат был получен нами при проведении реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диполярофила **9d** с карбоксиэтилформонитрилоксидом, полученным из хлорооксимом **4h**. В отличие от нитрилоксидов, содержащих ароматический заместитель, наличие сложноэфирной группы привело к полному отсутствию продукта присоединения этого диполя к диполярофилу при применении метода прикапывания. Единственный продукт, который удалось обнаружить вместо спиросоединения **19h** при использовании диффузионного метода, представлял собой формамид 2-

броманилина (выход 80%), образованный в результате скелетных перегруппировок (время реакции было увеличено до 3 недель).

Сравнение выходов полученных соединений показало, что при отсутствии в ароматических фрагментах диполя или диполярофила заместителей с сильными электронодонорными или электроноакцепторными свойствами реакция протекает с практически полной конверсией исходных диполярофилов **9** и приводит к высоким выходам продуктов **19**. Лучшим результатом в представленной серии, тем не менее, следует считать пример **19b**, содержащий 4-NO₂-группу в фрагменте нитрилоксида, полученный с отличным выходом как при использовании диффузионного метода смешения реагентов, так и при добавлении раствора основания по каплям. Причиной такого результата стоит считать одновременно оптимальное соответствие электронных свойств заместителей в диполе и диполярофиле, а также крайне низкую растворимость продукта **19b** в диэтиловом эфире, способствующую максимально полному выделению его из реакционной смеси.

Структура полученных продуктов была подтверждена методом РСА для монокристаллов спиросоединений **19b** и **19j**. Во всех случаях циклоприсоединение происходило региоспецифично с образованием спиросочлененных 1,2,4-оксадиазолин/имидазолонов, как и в исследованных нами ранее продуктах типа **18** (Рисунок 3.39).

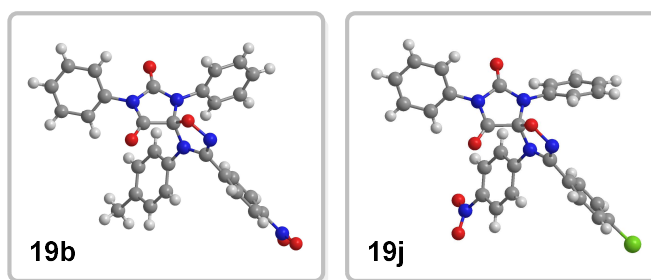


Рисунок 3.39. Структуры спиросоединений **19b** и **19j**.

Закономерности, обнаруженные нами при исследовании реакций нитрилиминов и 5-иминогидантоинов, во многом совпадали с обнаруженными при взаимодействии этих диполярофилов и нитрилоксидов. Влияние характера заместителей при атомах азота N¹ и N³ фрагмента гидантоина на протекание

реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения было исследовано на примерах реакции гидроксимидоил хлорида **4e** и диполярофилов **9c**, **9h** и **9i**, в которых в условиях добавления основания по каплям были получены продукты **19f** (выход 83%), **19k** (25%) и **19l** (91%) соответственно (Рисунок 3.40). Как и в предыдущем случае, замена фенильного заместителя при атоме азота, соседствующем с имино-группой, на алкильный заместитель в диполярофиле **9h** приводила к резкому снижению выхода продукта циклоприсоединения **19k**, в то время как наличие фрагмента N³-CH₂COOEt (**9i**) напротив, несколько повышало его по сравнению с полученным из бис-фенил замещенного диполярофила **9c**. Снижение выхода продукта **19k** может быть обусловлено большей вовлеченностью пары азота N-CH₂COOEt в сопряжение с имидным фрагментом диполярофила и его дезактивации в реакции с нитрилоксидом. Такая закономерность полностью соответствует обнаруженной нами ранее при исследовании реакций этих диполярофилов с нитрилиминами, подробное объяснение чему дано в разделе 3.3.4.

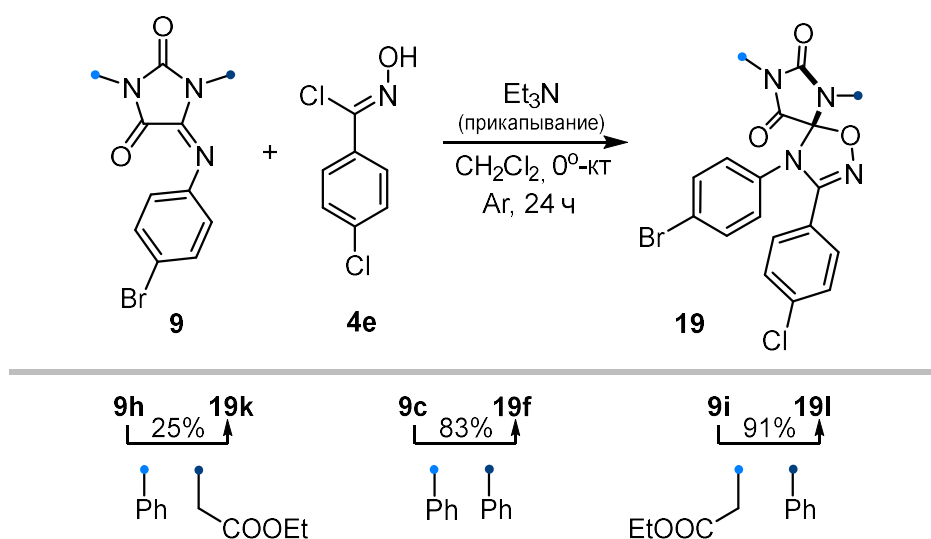


Рисунок 3.40. Влияние заместителей при атомах N¹/N³ в диполярофилах **9** на выход продукта циклоприсоединения нитрилоксидов **19**.

В исследованных нами ранее реакциях циклоприсоединения нитрилиминов с 5-арилиминогидантоинами **9** мы отмечали наличие атропоизомерии, проявляющейся для продуктов **18d-e**, содержащих орто-замещенный ароматический фрагмент, возникновением в спектрах второго набора сигналов (раздел 3.3.4). Это явление было замечено нами и для спиросоединений **19e** и **19g**

(Рисунок 3.41). Как и исследованные ранее структуры, эти продукты образованы присоединением молекулы диполя, в результате которой происходит формирование двух новых связей углерод-гетероатом и замыкание пятичленного цикла. Поэтому ароматический фрагмент при атоме азота связи $C=N$ диполярофила оказывается сближен с заместителем на С-конце диполя, что при наличии *орто*-заместителей препятствует свободному вращению.

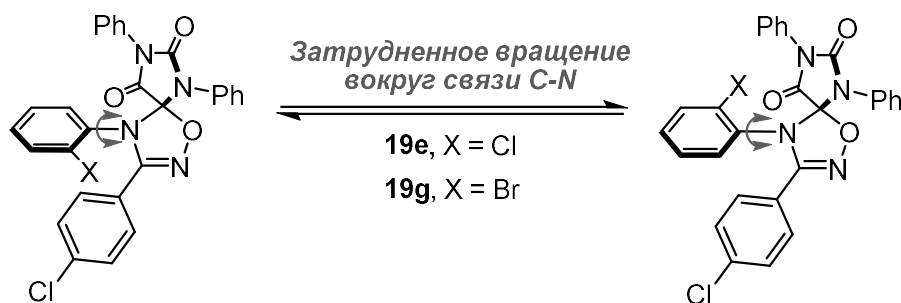
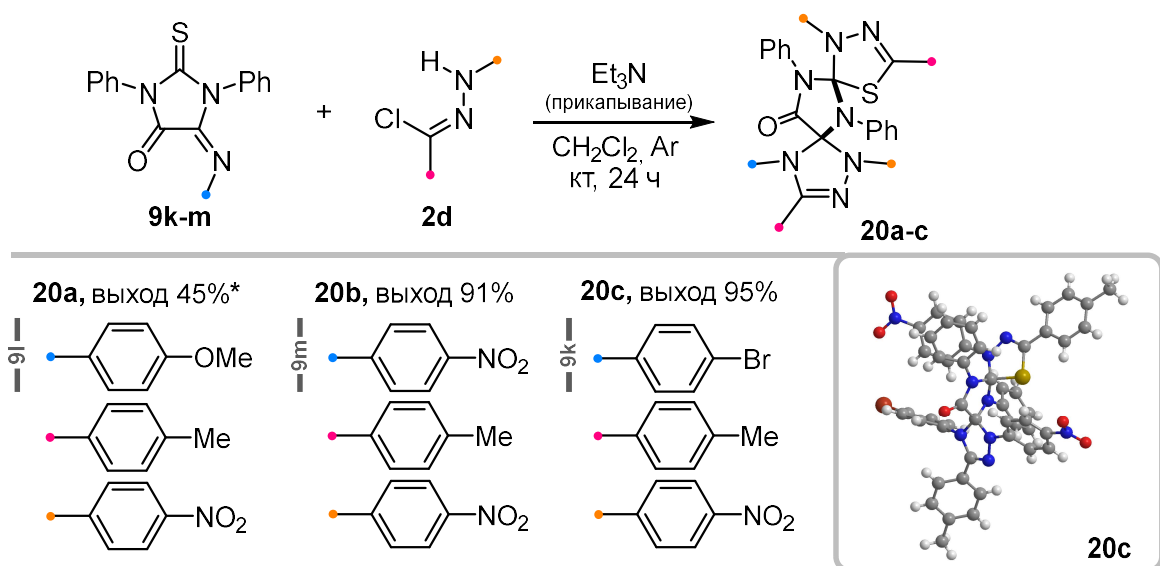


Рисунок 3.41. Атропоизомерия спиросоединений **19e,g** с *орто*-замещенными ароматическими фрагментами.

3.3.6 Реакции нитрилиминов с имидазолидинами, содержащими связи $C^2=X$ ($X = S, Se$) и $C^5=N$

Изучение реакций нитрилиминов с 2-тиоксо- и 2-селеноксо-имидазолонами **7** (раздел 3.3.1), а также нитрилиминов с 5-имино-имидазолонами **9a-g** (раздел 3.3.4) показало, что спиросочлененные тиазолин-имидазолидины **12** и триазолин-имидазолидины **18** могут быть с высоким выходом получены с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения. Поэтому было решено исследовать реакции нитрилиминов с имидазолонами **9j-m** и **9p-q**, одновременно содержащими в молекуле двойные связи углерод-азот и углерод-халькоген, способные выступать в роли реакционных центров в 1,3-диполярном циклоприсоединении с участием нитрилиминов и нитрилоксидов.

В тех же условиях, что были использованы для реакций 5-иминогидантоинов (раздел 3.3.4), серосодержащие аналоги этих диполярофилов **9k-m** были введены в реакцию к гидразоноилгалогенидом **2d**, взятом в двукратном избытке (Рисунок 3.42). В результате реакций с отличным выходом были выделены диспиро-гетероциклические продукты **20a-c**.



*Выделен также продукт **12h** (19%)

Рисунок 3.42. Синтез диспирособъединений **20** из нитрилиминов и 5-имино-тиогидантоинов **9**.

Результаты рентгеноструктурного анализа соединения **20c**, а также данные спектроскопии ЯМР этого и других продуктов этой серии свидетельствовали о региоселективном образовании диспирособъединения, представляющего собой единственный (R^*, S^*)-диастереомер. В ходе разделения реакционных смесей (колоночная хроматография с использованием смеси хлороформ-метанол или петролейный эфир-этилацетат), второго диастереомера или продуктов присоединения к одной из связей $\text{C}=\text{N}$ или $\text{C}=\text{S}$ не было обнаружено.

Диастереоселективность реакций нитрилиминов с диполярфилами **9** может быть обусловлена тем, что связь $\text{C}=\text{S}$ 5-иминотиогидантоина **9** является более активной, чем $\text{C}=\text{N}$. В этом случае, образующийся в результате присоединения первой молекулы диполя 1,3,4-тиадиазолиновый цикл становится направляющим для последующего циклоприсоединения. Атака второй молекулы нитрилимина с той же стороны имидазолидинового цикла («син»-присоединение) оказывается стерически менее доступной чем с противоположной стороны («анти»-присоединение) из-за близости ароматического заместителя при атоме N^1 тиадиазолина.

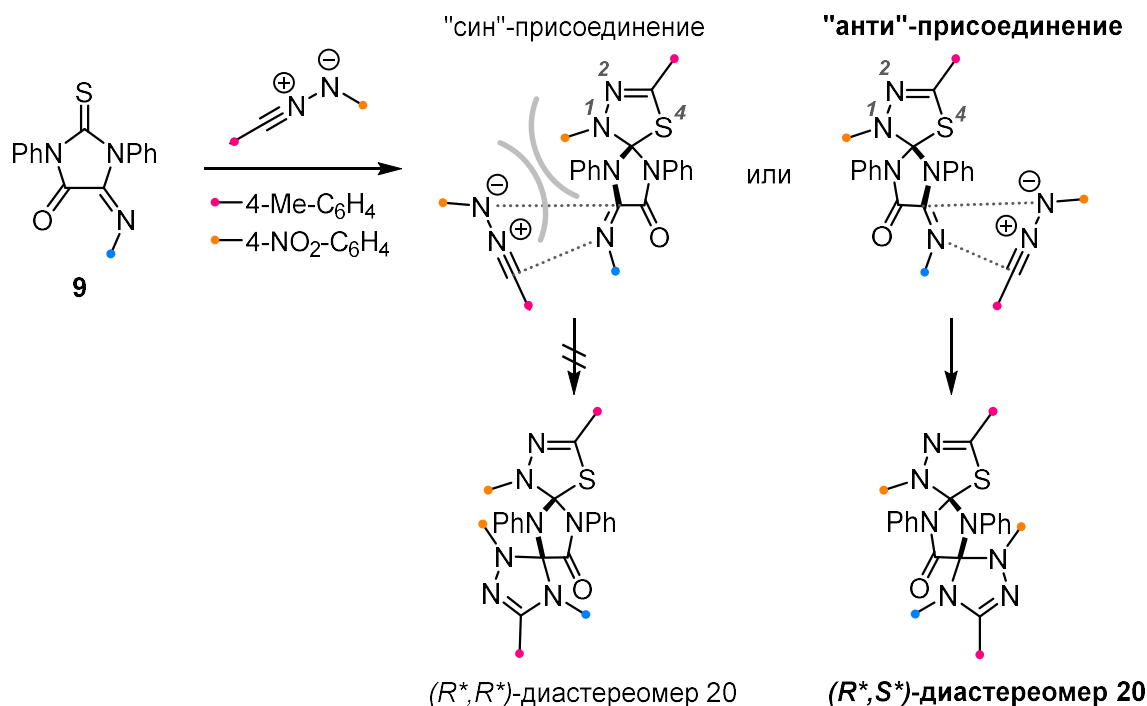


Рисунок 3.43. Последовательность присоединения молекул диполя к 5-имино-тиогидантоинам **9** при образовании диспиросоединений **20**.

При исследовании этих реакций мы обнаружили, что даже использование большого избытка прекурсора диполя не всегда позволяет синтезировать целевое диспиросоединение **20**. В некоторых случаях среди компонентов реакции были обнаружены продукты, образованные при частичном разложении образующихся продуктов или интермедиатов. К примеру, при введении имида **9k** в реакции с гидразоноилхлоридами **2c** и **2d**, мы наблюдали образование трудноразделимых смесей продуктов, некоторые из которых удалось идентифицировать. Побочным продуктом реакции с прекурсором диполя **2d** было спиросоединение **12h**, являвшееся результатом гидролиза имино-группы (Рисунок 3.26). Поскольку все жидкие компоненты реакции (ДХМ и триэтиламин) были предварительно абсолютированы, а сама реакция проходила в атмосфере аргона, остается неизвестным, являлось ли образование побочного продукта **12h** результатом взаимодействия с остаточными количествами воды или инициатором этого являлся внешний окислитель, например, кислород воздуха, с которым в процессе выделения взаимодействовала реакционная смесь. Тем не менее, при проведении реакции иминотиогидантоина **9k** с тем же прекурсором диполя **2d** при использовании коммерчески доступного неперегнанного триэтиламина

соотношение продуктов драматически менялось: было выделено 67% побочного спиросоединения **12h** и лишь 28% целевого продукта **20a**, что демонстрирует крайне высокую чувствительность этих реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к присутствию влаги в реакционной среде.

Не менее удивительным оказался результат реакции того же диполярофила **9k** с гидразоноилхлоридом **2c**. Даже при проведении реакции в «безводных» условиях, основным компонентом реакционной смеси оказался спиросочлененный продукт **18o** - продукт десульфуривания (Рисунок 3.44). При этом искомым диспироконъюгированный продукт был найден в смеси только в следовых количествах.

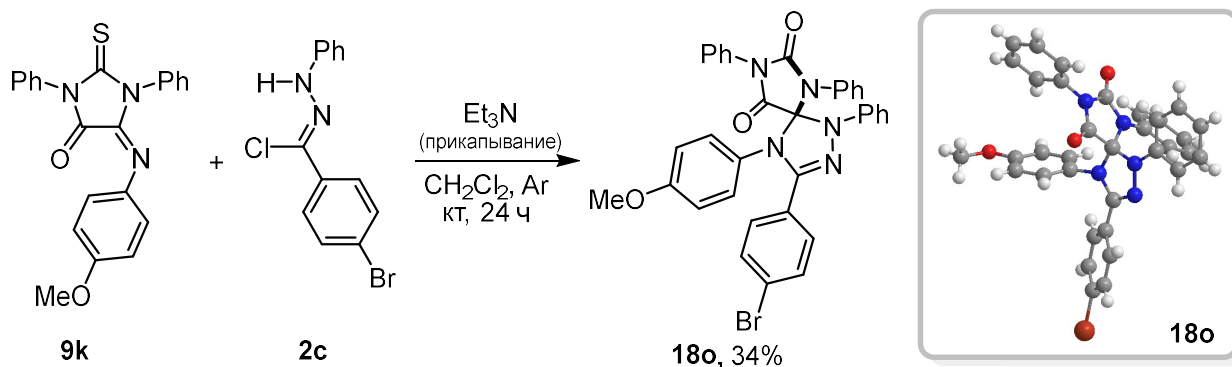


Рисунок 3.44. Десульфуривание под действием нитрилимина.

Поскольку единственным надежным способом определения структуры полигетероароматических спиросоединений является использование рентгеноструктурного анализа, строение побочных продуктов **12h** и **18o**, полученных в результате реакций 2-тиоксо-5-имино-имидазолидина **9k** с нитрилиминами, было подтверждено с использованием метода РСА и стандартного набора физико-химических методов анализа (ЯМР ^1H и ^{13}C , МСВР).

Технология диффузионного смешения реагентов была опробована для реакции диполярофила **9m** и прекурсора диполя **2k**, стабилизированного только одним ароматическим заместителем (Рисунок 3.45). Основным компонентом реакционной смеси в данном случае оказался иминотиадиазолин **13b**, относящийся к тому же структурному классу как продукт **13a**, обнаруженный нами ранее при исследовании реакций нитрилиминов и 2-тиоксоимидазолидин-4,5-дионов **7** в условиях диффузионного смешения (см. раздел 3.3.1).

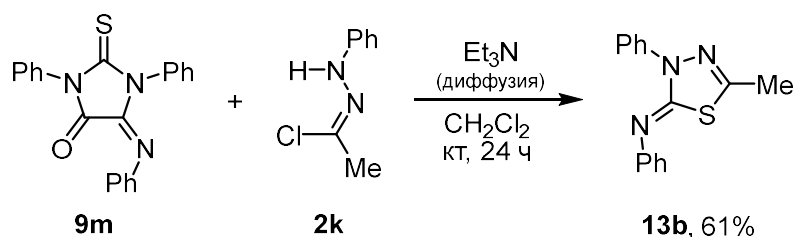


Рисунок 3.45. Образование продукта перегруппировки **13b**.

Продукты, образованные в результате присоединения одной молекулы нитрилимина к диполярофилам, одновременно содержащим в структуре двойные связи углерод-азот и углерод-халькоген, были обнаружены нами только при введении в реакции с этими диполями селенсодержащих соединений **9**. В отличие от спиросочлененных селенадиазолин-имидазолидинов **12i-j** (см. раздел 3.3.1), полученные нами на этом этапе продукты оказались неустойчивыми и в некоторых случаях подвергались разложению уже в ходе реакции, о чем свидетельствовало образование черного осадка элементарного селена. При введении 5-имино-селеногидантоина **9p** в реакцию с гидразоноилхлоридом **2c** единственным продуктом, который удалось выделить из реакционной смеси был иминогидантоин **9v**, полученный с выходом 30% (Рисунок 3.46).

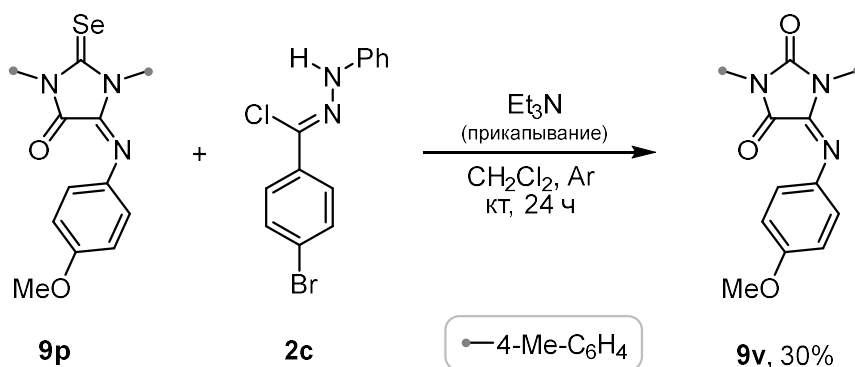
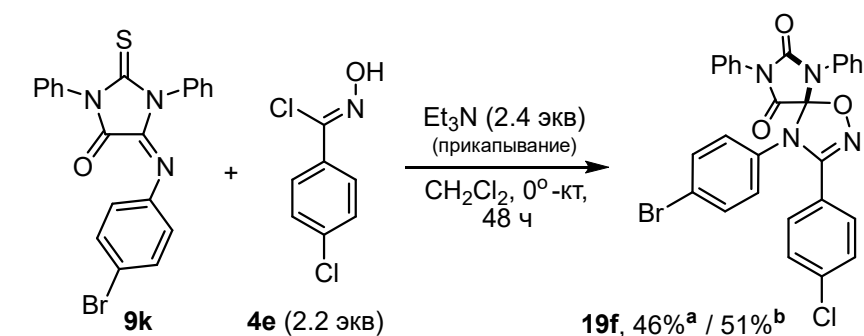


Рисунок 3.46. Деселенирование под действием нитрилимина.

3.3.7 Реакции нитрилоксидов с имидазолидинами, содержащими связи $C^2=S$ и $C^5=N$

При анализе литературных данных, посвященных взаимодействию нитрилиминов и нитрилоксидов с диполярфилами, содержащими несколько реакционных центров, мы обратили внимание на то, что реакции нитрилоксидов в некоторых случаях обладают большей хемоселективностью (см. раздел 2.2.2). С целью исследования влияния природы диполя на хемоселективность реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения мы осуществили попытку получения спиросочлененных продуктов из нитрилоксидов и 5-имино-тиогидантоина **9k**.

Аналогично рассмотренным в разделе 3.3.5 аддуктам нитрилоксидов и иминогидантоинов **9a-g**, которые подвергались десульфуриванию под действием нитрилоксидов, продукт, образованный при взаимодействии нитрилоксида и иминотиогидантоина **9k**, оказался неустойчивым. В результате реакции между предшественником нитрилоксида **4e** и 5-имино-тиогидантоином **9k** был выделен спиросочлененный оксадиазолин-имидазолон **19f** (Рисунок 3.47), соответствующий реакции нитрилоксида по обеим связям $C=N$ и $C=S$ с последующим разложением неустойчивого оксатиазолинового цикла.



^aМетод диффузионного смешения реагентов

^bДобавление раствора триэтиламина по каплям

Рисунок 3.47. Циклоприсоединение и десульфуривание 5-иминотиогидантоина **9k** под действием нитрилоксида.

Стоит отметить, что даже при увеличении времени реакции до 48 часов (против 24 ч в стандартных условиях) выход десульфурованного продукта **19f** оказался невысоким как при использовании метода прикапывания (51%), так при диффузионном смешении реагентов (46%).

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что получение соединений типа **19** возможно из 5-иминотиогидантоинов **9j-o**, однако этот способ является менее экономичным по сравнению с использованием 5-иминогидантоинов **9a-g** из-за необходимости использования более чем двукратного избытка прекурсора диполя и основания. Кроме того, он требует дополнительного подбора условий, при которых димеризация и изомеризация диполя будут незначительны, а разложение промежуточного 1,4,2-оксатиазола будет эффективным. Согласно литературным данным все эти процессы ускоряются при повышении температуры, что делает оптимизацию такого подхода затруднительным.

Таким образом нами было установлено, что действие нитрилоксидов приводит к замене атома халькогена связи $C^2=X$ ($X = S, Se$) на кислород в имидазолидин-4,5-дионах **7** (см. раздел 3.3.3) и 5-имино-тиогидантоинах **9**. В случае последних реакция сопровождается не только десульфурованием, но и образованием продукта (**19**) присоединения нитрилоксида к второму реакционному центру соединений **9**, а именно связи $C^5=N$. Реакции нитрилиминов (см. раздел 3.3.6) и нитрилоксидов с этими диполярофилами нехемоселективны и затрагивают обе доступные для взаимодействия с диполем связи углерод-халькоген и углерод-азот.

3.3.8 Реакции нитрилиминов с тиазолидинами, содержащими связи $C^2=N$ и $C^5=N$ ¹²

Чтобы исследовать различия в активности эндо- и экзоциклической связей $C=N$ дииминотиазолидинов **10** по отношению к нитрилиминам, была проведена серия оптимизационных реакций с использованием предшественника 1,3-диполя **2h** и диимина **10g** (Таблица 10). В ходе оптимизации изменялись количества гидразоноилхлорида (1.1 или 2.2 экв.) и растворитель. Во всех случаях диполяротроп **10g** был взят в количестве 0.1 ммоль, реакция была проведена в 7.5 мл растворителя, а Et_3N был введен в реакцию в двойном избытке по сравнению с гидразоноилхлоридом **2h**.

Таблица 10. Оптимизация условий реакции 2,5-диимино-тиазолидина и нитрилимина.

№	10g , экв	Et₃N , экв	Растворитель	Выход, %
1	1.1	2.2	ДХМ	36*
2	1.1	2.2	ДХМ	42
3	2.2	4.4	ДХМ	93
4	1.1	2.2	CH ₃ CN	44
5	2.2	4.4	CH ₃ CN	77*
6	2.2	4.4	CH ₃ CN	93
7	2.2	4.4	CH ₃ OH	72
8	2.2	4.4	(CH ₃) ₂ CO	79
9	2.2	4.4	C ₆ H ₆	86

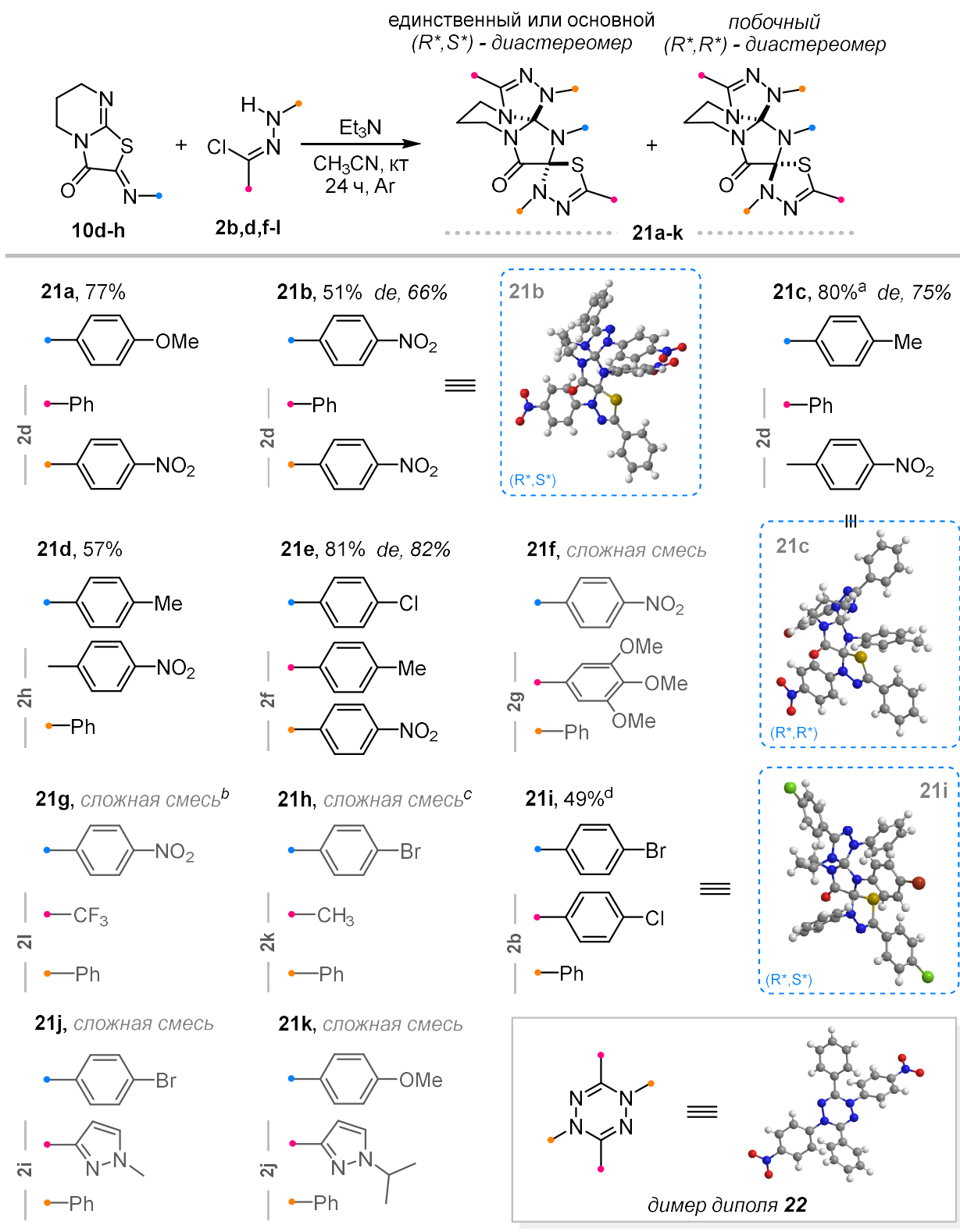
Продукт **21a** был выделен при промывании упаренной реакционной смеси CH_3OH . * Продукт **21a** выделен из CH_3CN .

¹² При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором в соавторстве, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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. Импорт-фактор 3,6 (JIF). Объем 1,3 п.л.

Удивительно, но ни одна из реакционных смесей не содержала продуктов присоединения одной молекулы 1,3-диполя к одной из связей $C=N$. Этот результат был особенно неожиданным, когда гидразоноилхлорид **2h** вводился в реакцию в количестве 1.1 экв по отношению к дипольрофилу. Соединение **21a** было выделено в виде единственного диастереомера. Самые высокие выходы соединения **21a** были достигнуты при использовании двукратного избытка **2h** в ДХМ или CH_3CN с последующей промывкой метанолом (строки 3 и 6, Таблица 10). Реакции, проведенные в других растворителях, приводили к более низким выходам спироконъюгированного продукта (строки 7-9, Таблица 10).

Продукт **21a** обладал очень низкой растворимостью во многих органических растворителях (метанол, ацетонитрил, этилацетат, ацетон, диэтиловый эфир) и воде. В ходе оптимизации мы сравнили выходы выделенного продукта, полученные при промывании упаренной реакционной смеси ацетонитрилом (строки 1 и 5, Таблица 10) или метанолом (строки 2 и 6, Таблица 10). Использование ацетонитрила в качестве растворителя позволило эффективно выделять продукт циклоприсоединения **21a** при фильтровании, при этом в осадке не было обнаружено побочных продуктов. Промывание реакционной смеси **21a** метанолом хоть и обеспечивало более высокие выходы благодаря более низкой растворимости продукта, но занимало больше времени, чем промывка ацетонитрилом, поскольку в ходе реакции образовывались побочные продукты с крайне низкой растворимостью. Это требовало дополнительных промываний метанолом, которые не всегда приводили к значительному увеличению степени чистоты целевого продукта.

В оптимизированных условиях с использованием CH_3CN в качестве растворителя, был проведен синтез соединений **21a-k** (Рисунок 3.48).



^a Также был выделен 1,2,4,5-тетразол **22**; ^b 4-нитроанилин был выделен с выходом 37%;

^c тиомочевина **5f** была выделена с выходом 30%; ^d Продукт получен в метаноле.

Рисунок 3.48. Реакции нитрилиминов и тиазолидинов **10**.

Следует отметить, что в ходе реакции образовывались продукты присоединения нитрилимина не по экзоциклической C=N связи исходного диполярофила, а продукты формального присоединения нитрилимина к связи

C=S в производном имидазолидина, то есть в ходе реакции происходила внутримолекулярная перегруппировка, инициируемая добавлением 1,3-диполя (механизм представлен далее, см. Рисунок 3.52).

Структуру образующихся продуктов **21a-k**, помимо данных РСА, подтверждали и данные двумерных экспериментов ЯМР для соединения **21a** (gCOSY, gHSQC и gHMBC, NOESY, см. экспериментальную часть). На основании перечисленных экспериментов было осуществлено полное соотнесение сигналов ЯМР ^1H и ^{13}C спектров и определена конфигурация соединения **21a**, которая соответствовала (R^*,S^*)-диастереомеру, что совпадает с результатами РСА для соединений **21b** и **21c** (Рисунок 3.49).

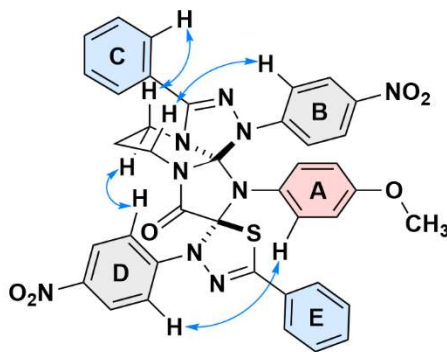


Рисунок 3.49. Важнейшие корреляции, наблюдаемые в спектре NOESY ^1H - ^1H (**21a**).

Наличие кросс-пиков в спектре NOESY между протонами ароматических фрагментов **A** и **D** указывало на присоединение молекул диполя с противоположных сторон относительно плоскости центрального имидазолидинового цикла (Рисунок 3.50). В результате ароматический фрагмент **A** фрагмента диимина оказался сближен с заместителем на N-конце фрагмента диполя. Об образовании (R^*,S^*)-изомера также свидетельствовало появление кросс-пиков между обоими протонами одной и той же CH_2 -группы и орто-протонами фенильного заместителя **C** и арильного заместителя **D**, что возможно только в том случае, если заместитель на C-конце одного дипольного фрагмента расположен с N-арильным фрагментом другого диполя на одной стороне относительно плоскости тиазольного фрагмента.

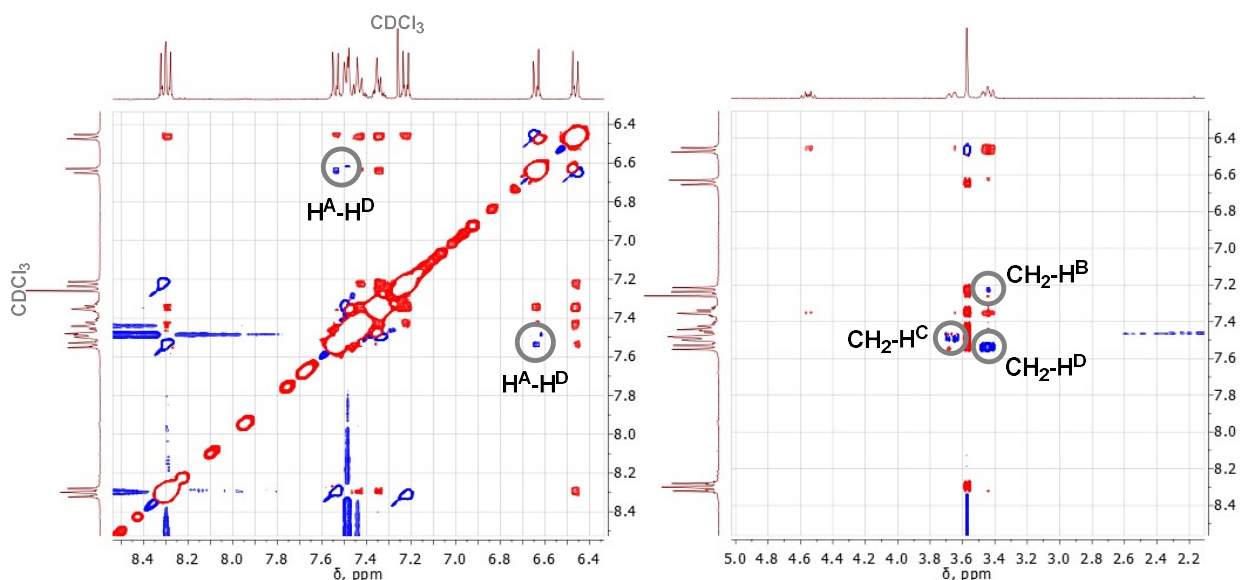


Рисунок 3.50. Участки спектра NOESY ^1H - ^1H (**21a**) и наблюдаемые корреляции.

Мы обнаружили, что низкая растворимость в большинстве органических растворителей, особенно в ацетонитриле, характерна только для основных (R^*,S^*)-диастереомеров соединений **21**, если они содержат в ароматических заместителях одновременно CH_3 - и NO_2 -группы (как в случае **21c-e**). После отделения основного диастереомера соединений **21c** и **21e** из фильтрата методом колоночной хроматографии были выделены минорные (R^*,R^*)-диастереомеры.

Таким образом, 1,3-диполярное циклоприсоединение диполярофилов **10** с нитрилиминами приводили к образованию спиросочлененного продукта **21** с высоким выходом только при введении в реакцию гидразоноилхлоридов, содержащих электроноакцепторную нитро-группу (**2d,f,h**). Кроме того, протеканию реакции с высокими выходами способствовала низкая растворимость образующихся спиросоединений. Такое сочетание факторов привело к значительно отличающимся результатам для соединений **21a-e** по сравнению с другими реакциями.

В некоторых других случаях выход спиросоединения удавалось увеличить при проведении дополнительной оптимизации. Так, выход спиросоединения **21i** удалось увеличить до 49% при применении метанола в качестве растворителя и колоночной хроматографии в качестве метода выделения (Таблица 11).

Таблица 11. Дополнительная оптимизация условий синтеза соединения 21i.

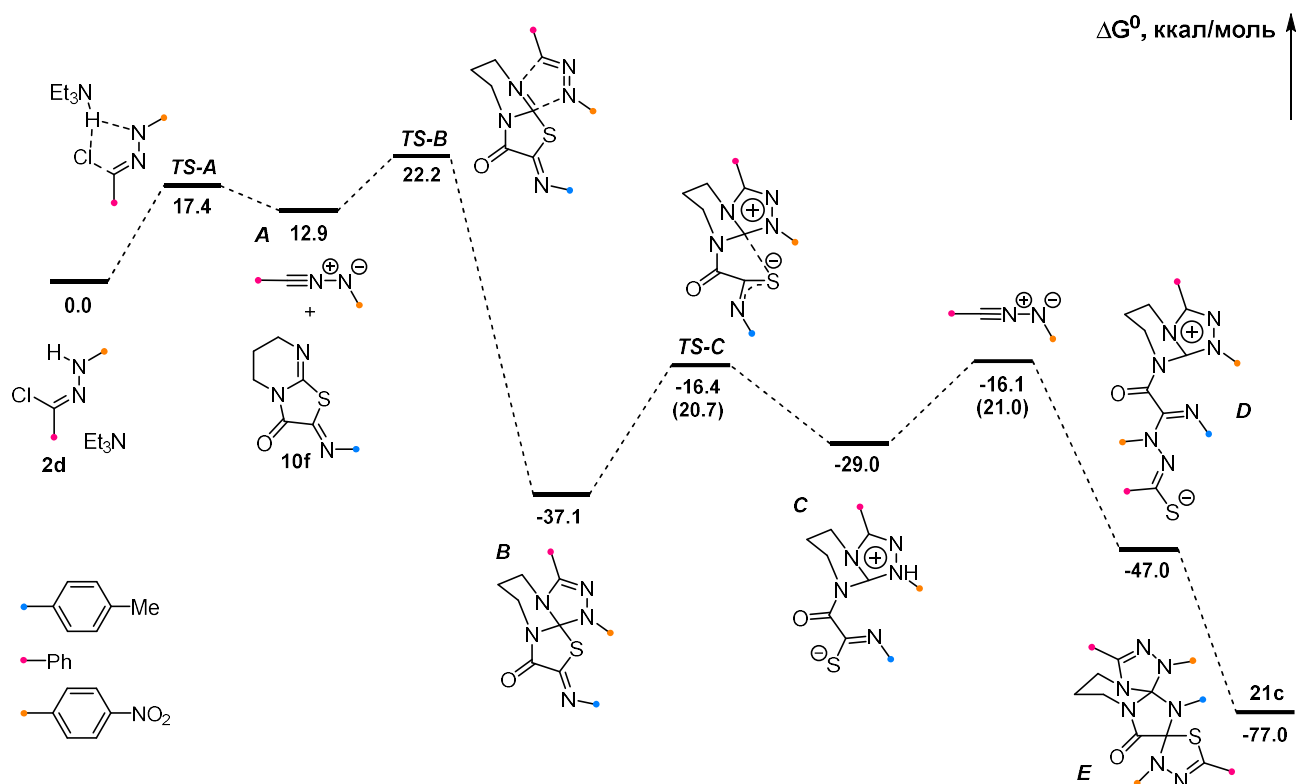
№	Основание	2b, экв	Осн-е, экв	Растворитель	Выход, %
1	Et ₃ N	1.1	2.2	C ₆ H ₆	-
2	Et ₃ N	1.1	2.2	CH ₃ CN	-
3	Et ₃ N	2.2	4.4	CH ₃ CN	следы
4	Et ₃ N	1.1	2.2	ДХМ	14
5	Et ₃ N	2.2	4.4	ДХМ	18
6	ДБУ	2.2	4.4	ДХМ	10
7	Et ₃ N	2.2	4.4	CH ₃ OH	49

В общем случае реакции дииминотиазолидинов **10** с гидразоноилхлоридами **2b** и **2g**, не содержащими электроноакцепторных групп, и с гидразоноилхлоридами **2i-j**, содержащими гетероароматические фрагменты, приводили к образованию сложной смеси продуктов, среди которых не были обнаружены целевые соединения **21f** и **21j**. Для соединений **21f**, **21h** и **21j** наблюдалась низкая конверсия исходных дииминов, которые были выделены из реакционных смесей с выходом 30-95%. Эффективность циклоприсоединения в таких случаях снижалась, по-видимому, из-за конкурирующей димеризации/олигомеризации нитрилиминов. Побочные процессы также повлияли на выход продукта **21k** и значительно усложнили его выделение. Использование гидразоноилхлоридов **2k** и **2l**, которые содержат алкильные группы (CH₃- и CF₃- соответственно), также привело к получению сложной смеси продуктов. Несмотря на сильное электроноакцепторное действие CF₃-группы в нитрилимине, продукт циклоприсоединения **21g** был получен в следовых количествах. При попытке получения соединений **21g-h** из реакционной смеси были выделены 4-нитроанилин (37%) и тиомочевина **5f** (30%). Таким образом, использование для синтеза полициклических спиросоединений **21** гидразоноилхлоридов, в которых отсутствуют электроноакцепторные

заместители, оказалось неэффективным. В случае **21c** в реакционной смеси также был обнаружен продукт димеризации нитрилимина – 1,2,4,5-тетразола **22**, структура которого была определена методом РСА.

Для объяснения наблюдаемой реакционной способности, с использованием метода функционала плотности (DFT) были проведены¹³ исследования механизма циклоприсоединения нитрилиминов и дииминотиазолидинона примере соединений **21c** и **21f** (Рисунок 3.51 Рисунок 3.53).

— ППЭ образования спиро соединения **21c**



Метод: L19-PBE96-VV10/L1//PBE96/L1//PBE-D4(SMD(CH2Cl2))/def2-теоретический уровень TZVP ниже 298,15 К (свободные энергии Гиббса в ккал/моль; числа в скобках - относительные энергетические барьеры).

Рисунок 3.51. Поверхность потенциальной энергии (ППЭ) реакции гидразоноилхлорида **2d** и дииминотиазолидина **10f** (получение **21c**).

Первая стадия реакции включает образование нитрилимина из соответствующего гидразоноилхлорида. Эта стадия ($\Delta G^0 = 12,9$ ккал/моль) и происходит быстро при комнатной температуре из-за низкого энергетического барьера в 17,4 ккал/моль (**TS-A**). Затем высокореакционный нитрилимин вступает в реакцию с тиазолимидином **10f** (**A**). Хотя энергетический барьер для этой элементарной реакции составляет всего 9,3 ккал/моль, суммарный энергетический

¹³ Квантовохимические расчеты были выполнены д.х.н. Нечаевым М.С. (ИНХС РАН).

барьер образования моноаддукта ***TS-B*** составляет 22,2 ккал/моль из-за потери энергии, связанной с образованием нитрилимина. Образование моноаддукта ***B*** происходит с $\Delta G^0 = -37,1$ ккал/моль. Трициклическое соединение ***B*** переходит в открытую форму ***C*** (-29,0 ккал/моль) через низкоэнергетическое переходное состояние ***TS-C*** (20,7 ккал/моль). Потеря энергии из-за разделения зарядов в ***C*** частично компенсируется стабилизацией положительного заряда в ароматическом триазольном кольце (аналог гуанидиниевого катиона). Анионная тиамидная группа в ***C*** легко вступает в реакцию со вторым эквивалентом нитрилимина с образованием промежуточного соединения ***D*** без какого-либо энергетического барьера. Наконец, ***D*** в результате двух последовательных стадий, протекающих практически без энергетического барьера через два спирочлененных переходных состояния, превращается в ***E*** (**21c**). Общий энергетический эффект реакции составляет -77,0 ккал/моль.

Стадией, определяющей скорость реакции, является образование промежуточного продукта ***B*** через ***TS-B*** с барьером в 22,2 ккал/моль. Последующее образование открытой формы ***C*** через ***TS-C*** и присоединение второго эквивалента нитрилимина имеет более низкие энергетические барьеры, составляющие 20,7 ккал/моль и 21,0 ккал/моль соответственно. Это объясняет, почему в ходе реакции был выделен только диаддукт ***E***, но не моноаддукт типа ***B***.

Примечательно, что, несмотря на то, что соединение ***B*** обладает меньшей энергией, чем соединение ***C***, расчетные данные показывают, что прямое присоединение нитрилимина к соединению ***B*** протекает с более высоким барьером активации (24,8 ккал/моль) по сравнению с промежуточным соединением ***C*** (21,0 ккал/моль). Это может быть объяснено тем фактом, что, хотя промежуточный продукт ***C*** имеет более высокую энергию, чем ***B***, он более реакционноспособен из-за своей цвиттер-ионной природы, что делает его более активным по отношению к диполю.

На основании полученных данных был предложен механизм реакции диполярофилов **10** с нитрилиминами, описывающий присоединение двух молекул диполя и происходящие при этом перегруппировки (Рисунок 3.52).

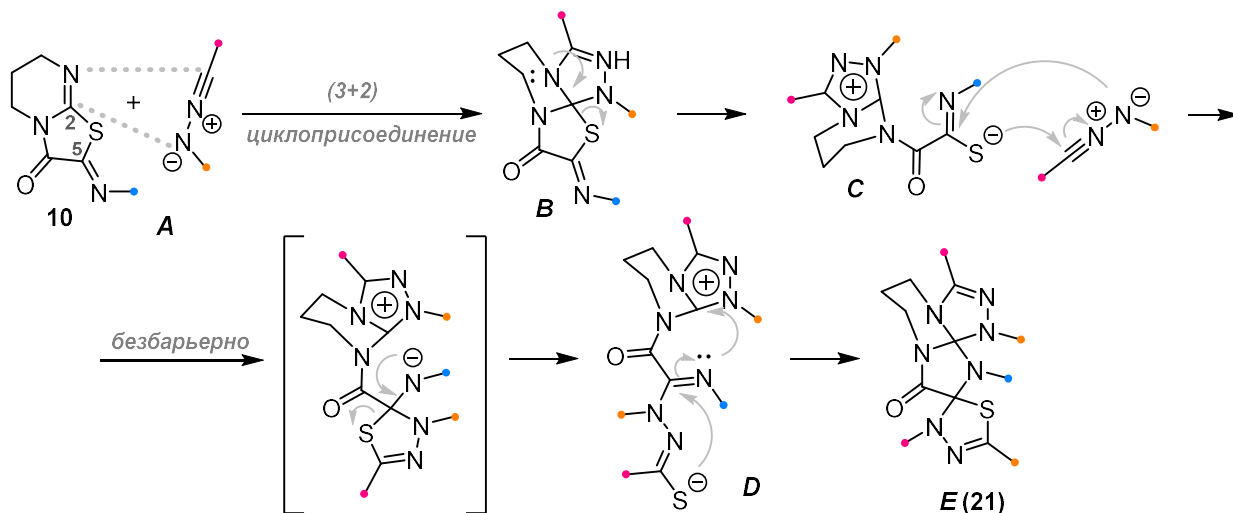


Рисунок 3.52. Предполагаемый механизм реакции нитрилимина и 2,5-диаминотиазолидина **10** – получение соединений **21**.

Мы также провели квантовохимическое моделирование образования полициклического спиропродукта **21f**, которое в оптимизированных условиях осуществить не удалось (Рисунок 3.48). Оказалось, что энергетические барьеры активации как образования свободного нитрилимина через **TS-A** (28,2 ккал/моль), так и циклизации через **TS-B** (31,5 ккал/моль) слишком высоки, чтобы происходить при комнатной температуре (Рисунок 3.53).

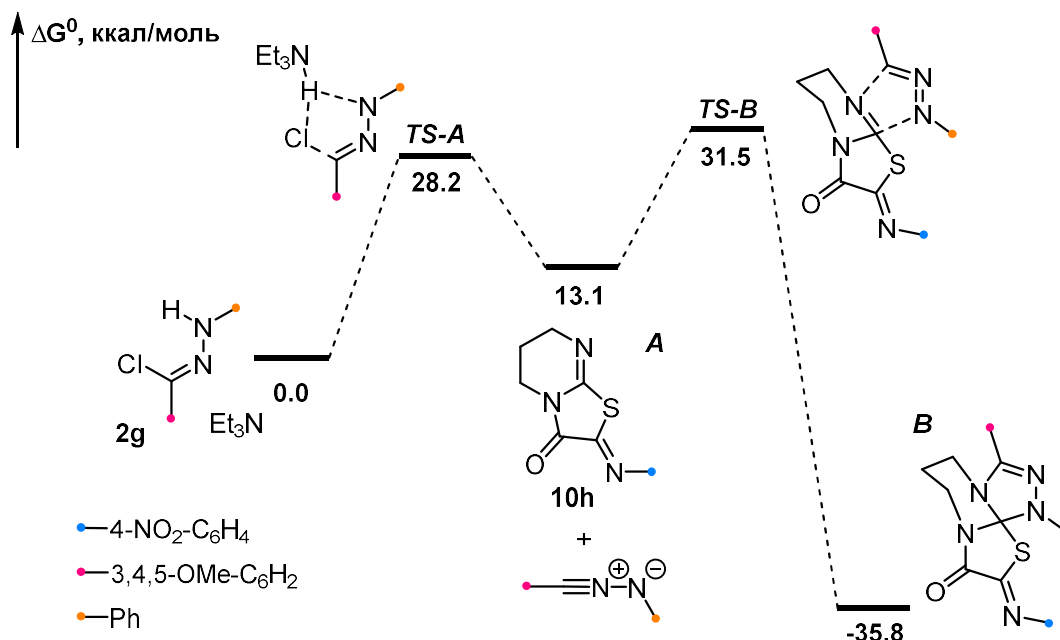


Рисунок 3.53. Поверхность потенциальной энергии реакции **2g** и **10h**.

Мы также исследовали возможность использования в реакции между гидразоноилхлоридом **2b** и тиазолидином **10e** ДБУ в качестве основания. Однако,

выход продукта **21i** в этом случае оказался ниже, чем при использовании триэтиламина (Таблица 11). Мы предположили, что, представляя собой бициклический амидин, ДБУ сам способен выполнять роль диполярофила в этой реакции. Для проверки этой гипотезы гидразоноилхлориды были введены в реакцию с ДБУ в отсутствие других диполярофилов. Однако, вместо аддуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения в этом случае были получены соединения **23** - продукты нуклеофильного замещения ДБУ атома хлора гидразонилхлорида. (Рисунок 3.54).

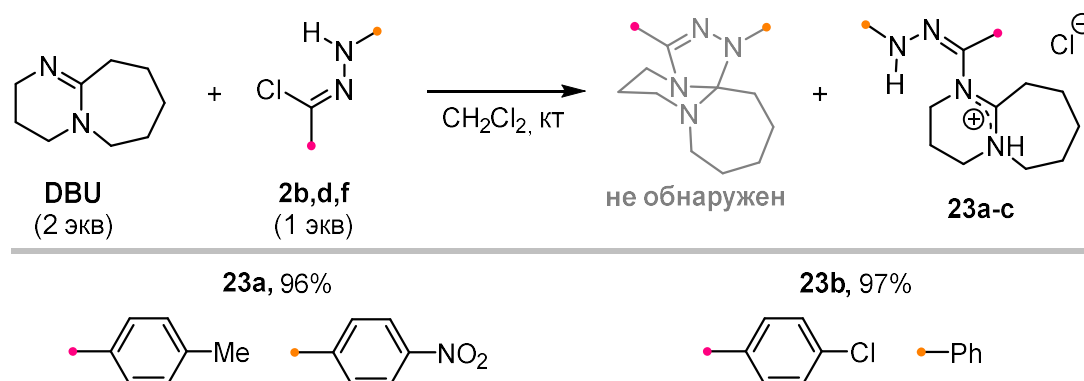


Рисунок 3.54. Реакции гидразоноилхлоридов **2** с ДБУ.

Структура соединения **23a** была предложена на основании серии ЯМР-экспериментов, в результате которых было сделано базовое соотнесение сигналов в ЯМР ^1H и ^{13}C спектрах (см. экспериментальную часть). NOE-исследование показало также наличие диполь-дипольного взаимодействия протона NH-группы, соединенной с нитроарильным кольцом фрагмента диполя, и ближайшим к нему метиленовым протоном семичленного цикла (Рисунок 3.55).

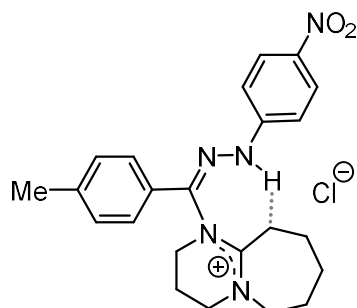


Рисунок 3.55. Корреляция NH-CH₂ (пунктир) в NOESY-спектре соединения **23a**.

3.4 Исследование цитотоксичности полученных спирособъединений¹⁴

Соединения структурных типов **18** и **19** были протестированы на цитотоксичность *in vitro* на клеточной линии колоректального рака HCT116wt с использованием стандартного МТТ теста [133]. Исследованные соединения продемонстрировали умеренную цитотоксичность на этой клеточной линии (Рисунок 3.56). Значения концентраций полумаксимального ингибирования IC₅₀ (μM) оказались сопоставимыми для соединений обоих типов.

18	<i>N</i> _o	<i>IC</i> ₅₀ (μ <i>M</i>)	19	<i>N</i> _o	<i>IC</i> ₅₀ (μ <i>M</i>)	
	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			R = 4-Me-C ₆ H ₄	44.72 ± 0.07	
	R = 4-Me-C ₆ H ₄	43.41 ± 0.01		↗4-NO ₂ -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 3.56. Цитотоксичность соединений типов **18** и **19** (HCT116).

Соединения **21** при исследовании в аналогичном тесте показали низкую токсичность (IC₅₀ > 100 μM) как для (*R**,*S**)-, так и для (*R**,*R**)-диастереомеров.

¹⁴ 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)

При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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. Импа́кт-фактор 4,9 (JIF). Объём 1,9 п.л.; **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. Импа́кт-фактор 2,1 (JIF). Объём 0,8 п.л.; **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. Импа́кт-фактор 3,6 (JIF). Объём 1,3 п.л.

4 Экспериментальная часть

4.1 Общие сведения

Коммерчески доступные исходные реагенты использовали без дополнительной очистки. Использованные растворители абсолютировали согласно стандартным методикам [134,135]. Для препаративной колоночной хроматографии использовали силикагель Fluka 40-63 мкм. Контроль хода реакций и чистоты веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах «Silufol-UV254» с закрепленным слоем силикагеля.

Спектры ЯМР записывали на приборе Bruker Avance (Bruker Optik GmbH, Германия) с рабочей частотой 400 МГц (^1H) и 101 МГц (^{13}C). В качестве растворителя были использованы хлороформ- d (CDCl_3), диметилсульфоксид- d_6 ($\text{DMSO}-d_6$), воду- d_2 (D_2O). Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) по шкале δ относительно остаточных сигналов дейтерорастворителей ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$, м.д.: CDCl_3 7.26/77.16, $\text{DMSO}-d_6$ 2.50/39.52, D_2O 4.79/-), константы спин-спинового взаимодействия (J) приведены в Гц.

Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) регистрировали на масс-спектрометре «Orbitrap Elite» с ионизацией электрораспылением; образцы растворяли в ацетонитриле с добавлением 1%-ной муравьиной кислоты.

Температуры плавления определяли в блоке с открытым капилляром.

Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений проводили на дифрактометре “StadiVari Pilatus 100K” фирмы “STOE”, $\text{CuK}\alpha$ излучение (1.5418Å, от генератора GeniX3D Cu HF с микрофокусной рентгеновской трубкой и многослойным тонкопленочным эллипсоидальным монохроматором FOX3D HF фирмы Xepocs (Франция). Сбор данных и обработка зарегистрированных дифракционных пиков проводились в пакете программ X-Area 1.67 (STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, 2013). Интенсивности рефлексов на фреймах, полученных с двумерного детектора, масштабировались с помощью программы LANA (входящей в пакет X-Area), которая при 102 обработке дифракционных

данных минимизирует разности интенсивностей симметрически эквивалентных рефлексов (метод multi-scan).

Структуры решены прямыми методами и уточнены методом наименьших квадратов относительно F2 в приближении анизотропных тепловых колебаний для неводородных атомов. Позиции атомов водорода у углеродов рассчитаны и уточнены по модели наездника в изотропном приближении. Позицию водородных атомов у гетероатомов определяли из синтезов Фурье и уточняли свободно. Визуализацию структур и их обработку производили в программе Diamond 4.5.3 (CRYSTAL IMPACT GbR, Германия).

Физико-химические характеристики соединений **13a,b** совпали с представленными в литературе [130,131].

4.2 Получение ацилгидразинов 1

- *Синтез бензгидразидов (метод А) [108]:*

Шаг 1: К бензойной кислоте (1 экв) при перемешивании аккуратно добавляли SOCl_2 (5 экв), после чего нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Образовавшуюся смесь охлаждали до комнатной температуры и отгоняли избыток тионилхлорида при пониженном давлении. Сухой остаток дважды переупаривали с небольшим количеством сухого бензола для удаления непрореагировавшего SOCl_2 . Полученные бензоилхлориды без дополнительной очистки использовали на следующей стадии.

Шаг 2: Далее бензоилхлорид (1 экв) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли по каплям к охлажденному до 0 °С раствору фенилгидразина (1.1 экв) в пиридине (2.2 экв). После добавления раствора бензоилхлорида реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов. По окончании реакции к смеси добавляли 30 мл воды, что приводило к растворению гидрохлорида пиридина и осаждению бензгидразида, который отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (3x10 мл) и высушивали. В случае, если продукт обладал высокой растворимостью, выделение производили с применением колоночной хроматографии.

• **Синтез гетероциклических ацилгидразинов (метод Б) [109]:**

Шаг 1: К суспензии карбоновой кислоты (1 экв) в CCl_4 (0.1 мл/1 ммоль) и сухого ДМФА (0.5 мкл) добавляли при активном перемешивании SOCl_2 (2 экв). Полученную смесь кипятили до полного растворения кислоты и прекращения интенсивного газообразования (около 2 ч). Смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель и летучие компоненты при пониженном давлении. Сухой остаток дважды переупаривали с небольшим количеством сухого бензола для удаления непрореагировавшего SOCl_2 . Неочищенные 1-алкил-1Н-пиразол-карбонилхлориды, полученные таким образом с количественным выходом, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Шаг 2 аналогичен описанному выше для бензгидразидов.

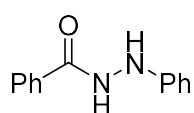
• **Синтез ацилгидразинов (метод В) [110]:**

Раствор уксусного ангидрида (2.2 экв) в диэтиловом эфире (1.6 М) добавляли по каплям при перемешивании в течение 10-15 мин к охлажденному до 0°C раствору фенилгидразина (1 экв) в диэтиловом эфире (7.2 М). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали охлажденным диэтиловым эфиром и высушивали.

• **Синтез трифторацетгидразидов (метод Г) [111]:**

К раствору фенилгидразина (1.0 экв) в ДХМ (0.3 М) добавляли триэтиламин (2.0 экв) и раствор трифторуксусного ангидрида (1.1 экв) в ДХМ (0.5 М). Смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , концентрировали и очищали с методом колоночной хроматографии.

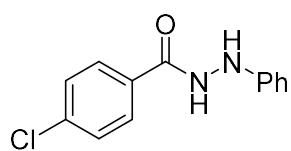
4.2.1 N'-Фенилбензгидразид (1a) [136]



Соединение **1a** было получено по методу А из бензойной кислоты (1.04 г, 8.5 ммоль) и SOCl_2 (5.06 г, 42.5 ммоль) (шаг 1). Полученный бензоилхлорид ввели в реакцию с фенилгидразином (1.02 г, 9.4 ммоль) и пиридином (1.49 г, 18.8 ммоль) (шаг 2). В результате фильтрования вещество было выделено в виде белого порошка (1.39 г, выход 77%). Спектр ЯМР ^1H (400

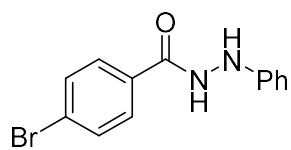
МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.99 (с, 1H, NH), 7.88 – 7.82 (м, 2H, Ar), 7.60 – 7.53 (м, 1H, Ar), 7.48 (дд, $J_1 = 8.3$ Гц, $J_2 = 6.8$ Гц, 2H, Ar), 7.29 – 7.21 (м, 2H, Ar), 6.96 – 6.90 (м, 3H, Ar).

4.2.2 *N'*-Фенил-4-хлорбензгидразид (**1b**) [137]



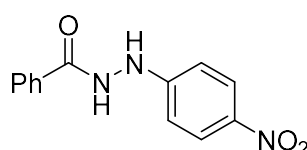
Соединение **1b** было получено по методу А из 4-хлорбензойной кислоты (2.94 г, 18.8 ммоль) и SOCl₂ (11.18 г, 94 ммоль) (шаг 1). Полученный 4-хлорбензоилхлорид ввели в реакцию с фенилгидразином (2.23 г, 20.6 ммоль) и пиридином (3.27 г, 41.3 ммоль) (шаг 2). В результате фильтрования вещество было выделено в виде белого порошка (3.88 г, выход 85%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 10.45 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H, NH), 7.93 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.59 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.15 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 6.78 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 6.72 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar).

4.2.3 4-Бром-*N'*-фенилбензгидразид (**1c**) [137]



Соединение **1c** было получено по методу А из 4-бромбензойной кислоты (1.90 г, 9.5 ммоль) и SOCl₂ (5.65 г, 47.5 ммоль) (шаг 1). Полученный 4-бромбензоилхлорид ввели в реакцию с фенилгидразином (1.12 г, 10.4 ммоль) и пиридином (1.65 г, 20.8 ммоль) (шаг 2). В результате фильтрования вещество было выделено в виде белого порошка (2.34 г, выход 85%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 10.45 (с, 1H, NH), 7.95 (с, 1H, NH), 7.86 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.73 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.15 (т, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 6.78 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 6.72 (тт, $J_1 = 7.3$ Гц, $J_2 = 1.1$ Гц, 1H, Ar).

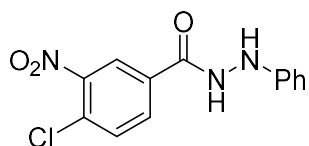
4.2.4 *N'*-(4-Нитрофенил)бензгидразид (**1d**) [138]



Соединение **1d** было получено по методу А из бензойной кислоты (0.72 г, 2.8 ммоль) и SOCl₂ (3.51 г, 29.5 ммоль) (шаг 1). Полученный бензоилхлорид ввели в реакцию с 4-нитрофенилгидразином (1.00 г, 6.5 ммоль) и пиридином (1.04 г, 13.1 ммоль) (шаг 2). В результате фильтрования вещество было выделено в виде желтого порошка (1.50 г, выход 98%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 10.65 (с, 1H,

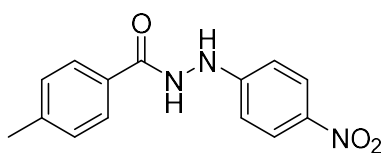
NH), 9.25 (с, 1H, NH), 8.12 – 8.06 (м, 2H, Ar), 7.97 – 7.91 (м, 2H, Ar), 7.65 – 7.58 (м, 1H, Ar), 7.55 – 7.51 (м, 2H, Ar), 6.87 – 6.81 (м, 2H, Ar).

4.2.5 3-Нитро-*N'*-фенил-4-хлорбензгидразид (**1e**) [138]



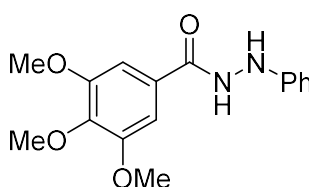
Соединение **1e** было получено по методу А из 4-нитро-3-хлорбензойной кислоты (0.57 г, 2.8 ммоль) и SOCl_2 (1.67 г, 14.0 ммоль) (шаг 1). Полученный 3-нитро-4-хлорбензоилхлорид ввели в реакцию с фенилгидразином (0.34 г, 3.1 ммоль) и пиридином (0.51 г, 6.3 ммоль) (шаг 2). В результате фильтрования вещество было выделено в виде белого порошка (0.48 г, выход 58%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.77 (с, 1H NH), 8.34 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 7.97 (дд, $J_1 = 8.4$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 1H, Ar), 7.60 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.26 – 7.17 (м, 2H, Ar), 6.91 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 6.87 – 6.82 (м, 2H, Ar).

4.2.6 4-Метил-*N'*-(4-нитрофенил)бензгидразид (**1f**) [139]



Соединение **1f** было получено по методу А из 4-метилбензойной кислоты (1.89 г, 13.9 ммоль) и SOCl_2 (8.27 г, 69.5 ммоль) (шаг 1). Полученный 4-метилбензоилхлорид ввели в реакцию с 4-нитрофенилгидразином (2.35 г, 15.3 ммоль) и пиридином (2.43 г, 30.6 ммоль) (шаг 2). В результате фильтрования вещество было выделено в виде белого порошка (3.71 г, выход 98%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 10.58 (с, 1H, NH), 9.22 (с, 1H, NH), 8.08 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H, Ar), 7.84 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ar), 7.34 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 6.82 (д, $J = 9.4$ Гц, 2H, Ar), 2.38 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 166.19, 155.17, 142.15, 138.09, 129.54, 129.15, 127.51, 126.02, 110.73, 21.08. МСВР m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ 272.1029, найденное 272.1027; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ 294.0849, найденное 294.0850.

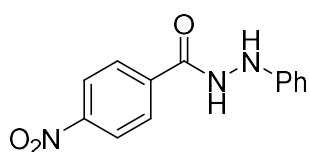
4.2.7 3,4,5-Триметокси-*N'*-фенилбензгидразид (**1g**) [140]



Соединение **1g** было получено по методу А из 3,4,5-триметоксибензойной кислоты (1.46 г, 6.9 ммоль) и SOCl_2

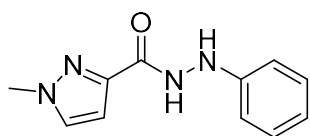
(4.10 г, 34.5 ммоль) (шаг 1). Полученный 3,4,5-триметоксибензоилхлорид ввели в реакцию с фенилгидразином (0.82 г, 7.6 ммоль) и пиридином (1.20 г, 15.2 ммоль) (шаг 2). В результате колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир / этилацетат = 1:8, $R_f = 0.73$) вещество было выделено в виде белого порошка (1.74 г, выход 83%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 10.64 (с, 1H, NH), 9.48 (с, 1H, NH), 7.06 (с, 1H, Ar), 6.23 (с, 1H, Ar), 6.05 (с, 2H, Ar), 6.00 – 5.89 (м, 1H, Ar), 5.90 – 5.78 (м, 2H, Ar), 3.02 – 2.91 (м, 9H, OCH_3).

4.2.8 *N'-(4-Нитрофенил)бензогидразид (1h)* [137]



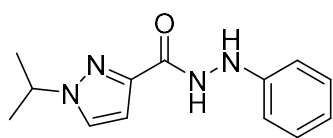
Соединение **1h** было получено по методу А из 4-нитробензойной кислоты (2.53 г, 13.6 ммоль) и SOCl_2 (8.09 г, 68.0 ммоль) (шаг 1). Полученный 4-бромбензоилхлорид ввели в реакцию с фенилгидразином (1.61 г, 14.9 ммоль) и пиридином (2.36 г, 29.9 ммоль) (шаг 2). В результате фильтрования вещество было выделено в виде оранжевого порошка (2.97 г, выход 85%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 10.70 (с, 1H, NH), 8.35 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 8.14 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.17 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 6.81 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 6.74 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar).

4.2.9 *1-Метил-N'-фенил-1H-пиразол-3-карбогидразид (1i)*



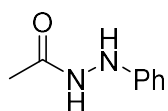
Соединение **1i** было получено по методу Б из 1-метил-1H-пиразол-3-карбохлорида (0.76 г, 5.3 ммоль), фенилгидразина (0.52 г, 4.8 ммоль) и пиридина (0.76 г, 9.6 ммоль) в результате фильтрования в виде белого твердого вещества (0.78 г, выход 75%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 10.01 (с, 1H, NH), 7.82 (уш.с, 1H, NH), 7.80 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, Ar), 7.16 – 7.09 (м, 2H, Ar), 6.75 – 6.65 (м, 4H, Ar), 3.93 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 161.49, 149.57, 144.93, 132.47, 128.68, 118.38, 112.18, 106.33, 39.02. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$ 217.1084, найденное 217.1087; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{ONa}$ 239.0903, найденное 239.0906.

4.2.10 1-Изопропил-N'-фенил-1H-пиразол-3-карбогидразид (1j)



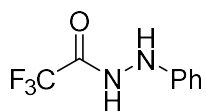
Соединение **1j** было получено по методу Б из 1-изопропил-1H-пиразол-3-карбохлорида (0.75 г, 4.3 ммоль), фенилгидразина (0.42 г, 3.9 ммоль) и пиридина (0.62 г, 7.8 ммоль) в результате фильтрования в виде белого твердого вещества (0.53 г, выход 55%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 9.94 (с, 1H, NH), 7.89 (д, $J = 2.4$ Гц, Ar), 7.81 (с, 1H, NH), 7.17 – 7.09 (м, 2H, Ar), 6.77 – 6.66 (м, 4H, Ar), 4.58 (септ, $J = 6.7$ Гц, 1H, CH), 1.45 (д, $J = 6.7$ Гц, 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 161.64, 149.57, 144.26, 129.09, 128.69, 118.39, 112.21, 105.89, 53.75, 22.66. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$ 245.1397, найденное 245.1399; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{ONa}$ 267.1216, найденное 267.1218; $[\text{M} + \text{K}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OK}$ 283.0956, найденное 283.0959.

4.2.11 N'-Фенилацетгидразид (1k) [110]



Соединение **1k** было получено по методу В из уксусного ангидрида (4.08 г, 40.0 ммоль) и фенилгидразина (1.95 г, 18.0 ммоль) в результате фильтрования в виде белого твердого вещества (1.37 г, выход 51%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 9.60 (с, 1H, NH), 7.15 – 7.09 (м, 2H, Ar), 6.71 – 6.66 (м, 3H, Ar), 1.89 (с, 3H, CH_3).

4.2.12 2,2-Трифтор-N'-фенилацетгидразид (1l) [111]



Соединение **1l** было получено по методу Г из трифторуксусного ангидрида (4.26 г, 20.3 ммоль), фенилгидразина (2.00 г, 18.5 ммоль) и триэтиламина (3.74 г, 37.0 ммоль). В результате колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир / этилацетат = 1:5, $R_f = 0.4$) вещество было выделено в виде белого порошка (1.94 г, выход 51%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 11.36 (с, 1H, NH), 8.18 (с, 1H, NH), 7.20 (т, $J = 8.2, 7.4$ Гц, 2H, Ar), 6.79 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 6.72 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar).

4.3 Получение гидразоноилхлоридов 2

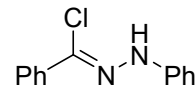
- *Синтез бис-арил(гетероарил)- и ацетгидразоноилхлоридов (метод А) [108]:*

К суспензии ацетгидразида (1 экв) в безводном ацетонитриле (0.5 М) в атмосфере аргона прибавляли трифенилфосфин (1.25 экв) и безводный тетрахлоруглерод (1.5 экв). Полученную смесь перемешивали сутки при комнатной температуре. Далее растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием смеси петролейный эфир – этилацетат в качестве элюента.

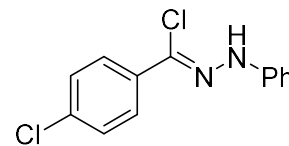
- *Синтез трифторацетогидразоноилхлорида (метод Б) [110]:*

К раствору трифторацетгидразида (1 экв) в этилацетате (0.3 М) при комнатной температуре добавляли по каплям бензолсульфохлорид (1.1 экв). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и прикапывали триэтиламин (1 экв) и оставляли при перемешивании на ночь. После реакционную смесь разбавляли и трижды промывали небольшими порциями воды. Органический слой отделяли, осушали над Na₂SO₄ и концентрировали на вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии.

4.3.1 (Z)-N-фенилбензгидразоноилхлорида (2a) [141]

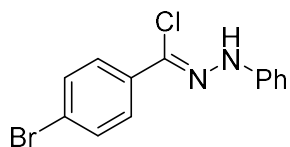
Соединение **2a** было получено по методу А из бензгидразида **1a**  (1.39 г, 6.5 ммоль), PPh₃ (2.15 г, 8.2 ммоль) и CCl₄ (1.51 г, 9.8 ммоль) в виде белого кристаллического вещества (0.79 г, выход 53%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 9.89 (с, 1H, NH), 7.93 – 7.85 (м, 2H, Ar), 7.52 – 7.44 (м, 2H, Ar), 7.44 – 7.39 (м, 1H, Ar), 7.37 – 7.33 (м, 2H, Ar), 7.28 (дд, *J*₁ = 8.7 Гц, *J*₂ = 7.1 Гц, 2H, Ar), 6.87 (тт, *J*₁ = 7.2 Гц, *J*₂ = 1.4 Гц, 1H, Ar).

4.3.2 (Z)-N-Фенил-4-хлор-бензгидразоноилхлорид (2b) [141]

Соединение **2b** было получено по методу А из бензгидразида **1b**  (1.50 г, 6.1 ммоль), PPh₃ (1.99 г, 7.6 ммоль) и CCl₄ (1.40 г, 9.1 ммоль) в виде белого кристаллического вещества (1.34 г, 83%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 9.96 (с, 1H, NH), 7.87 (д, *J* =

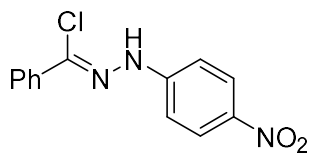
8.7 Гц, 2H, Ar), 7.50 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 7.37 – 7.32 (м, 2H, Ar), 7.30 – 7.23 (м, 2H, Ar), 6.87 (тт, $J_1 = 7.2$ Гц, $J_2 = 1.2$ Гц, 1H, Ar).

4.3.3 (Z)-4-Бром-N-фенилбензгидразоноилхлорид (2c) [141]



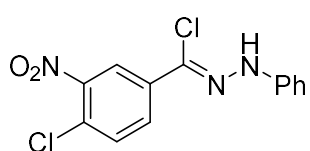
Соединение **2c** было получено по методу А из бензгидразида **1c** (2.30 г, 7.9 ммоль), PPh_3 (2.59 г, 9.9 ммоль) и CCl_4 (1.82 г, 11.9 ммоль) в виде белого кристаллического вещества (1.73 г, выход 73%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 9.97 (с, 1H, NH), 7.85 – 7.77 (м, 2H, Ar), 7.69 – 7.59 (м, 2H, Ar), 7.38 – 7.31 (м, 2H, Ar), 7.31 – 7.22 (м, 2H, Ar), 6.87 (тт, $J_1 = 7.2$ Гц, $J_2 = 1.2$ Гц, 1H, Ar).

4.3.4 (Z)-N-(4-Нитрофенил)бензгидразоноилхлорид (2d) [142]



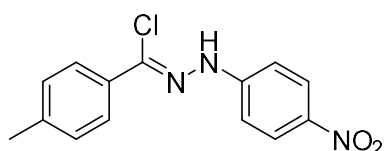
Соединение **2d** было получено по методу А из бензгидразида **1d** (2.87 г, 11.2 ммоль), PPh_3 (3.66 г, 13.9 ммоль) и CCl_4 (2.58 г, 16.8 ммоль) в виде белого кристаллического вещества (2.74 г, выход 89%). Дополнительно перекристаллизировано из этанола. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 10.73 (с, 1H, NH), 8.18 (д, $J = 9.21$ Гц, 2H, Ar), 7.95 (дд, $J = 7.56, 1.97$ Гц, 2H, Ar), 7.45 – 7.56 (м, 5H, Ar).

4.3.5 (Z)-3-Нитро-N-фенил-4-хлорбензгидразоноилхлорид (2e)



Соединение **2e** было получено по методу А из бензгидразида **1e** (0.48 г, 1.6 ммоль), PPh_3 (0.52 г, 2.0 ммоль) и CCl_4 (0.37 г, 2.4 ммоль) в виде светло-желтого кристаллического вещества (0.19 г, выход 39%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.37 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, Ar), 8.16 (с, 1H, NH), 8.05 (дд, $J = 8.6, 2.2$ Гц, 1H, Ar), 7.58 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, Ar), 7.37 – 7.31 (м, 2H, Ar), 7.21 – 7.16 (м, 2H, Ar), 7.03 – 6.98 (м, 1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 142.5, 134.6, 132.0, 129.9, 129.7, 122.9, 122.3, 113.8, 77.5, 77.2, 76.8.

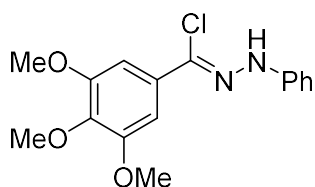
4.3.6 (Z)-4-Метил-N-(4-нитрофенил)бензгидразоноилхлорид (2f)



Соединение **2f** было получено по методу А из бензгидразида **1f** (0.75 г, 2.8 ммоль), PPh_3 (0.91 г,

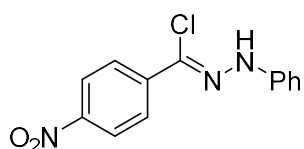
3.5 ммоль) и CCl_4 (0.64 г, 4.2 ммоль) в виде желтого кристаллического вещества (0.58 г, выход 72%). Дополнительно перекристаллизовано из этанола. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 10.69 (с, 1H, NH), 8.18 (д, $J = 9.4$ Гц, 2H, Ar), 7.84 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.49 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H, Ar), 7.32 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 2.36 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 149.79, 140.20, 139.87, 130.95, 129.45, 127.17, 126.58, 125.82, 113.10, 20.89. МСВР m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{Na}$ 312.0510, найденное 312.0509; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}^{37}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{Na}$ 314.0485, найденное 314.0477.

4.3.7 (Z)-3,4,5-Триметокси-N-фенилбензгидразоноилхлорид (2g) [140]



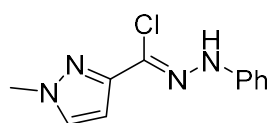
Соединение **2g** было получено по методу А из бензгидразида **1g** (1.71 г, 5.7 ммоль), PPh_3 (1.86 г, 7.1 ммоль) и CCl_4 (1.32 г, 8.5 ммоль) в результате колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир / $\text{EtOAc} = 10/1$, $R_f = 0.37$) в виде белого кристаллического вещества (1.16 г, выход 64%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 9.83 (с, 1H, NH), 7.38 – 7.30 (м, 2H, Ar), 7.30 – 7.23 (м, 2H, Ar), 7.14 (с, 2H, Ar), 6.86 (тт, $J = 7.2, 1.2$ Гц, 1H, Ar), 3.86 (с, 6H, OCH_3), 3.71 (с, 3H, OCH_3).

4.3.8 (Z)-N-(4-нитрофенил)бензогидразоноилхлорид (2h) [142]



Соединение **2h** было получено по методу А из бензгидразида **1h** (1.51 г, 5.8 ммоль), PPh_3 (1.93 г, 7.3 ммоль) и CCl_4 (1.12 г, 7.3 ммоль) в виде красного кристаллического осадка (1.28 г, выход 78%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 10.34 (с, 1H, NH), 8.30 (д, $J = 8.91$ Гц, 2H, Ar), 8.11 (д, $J = 8.91$ Гц, 2H, Ar), 7.42 (д, $J = 8.30$ Гц, 2H, Ar), 7.31 (т, $J = 7.84$ Гц, 2H, Ar), 6.94 (т, $J = 7.27$ Гц, 1H, Ar).

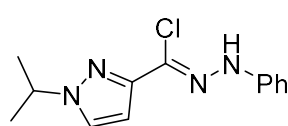
4.3.9 (Z)-1-Метил-N-фенил-1H-пиразол-3-карбогидразоноил хлорид (2i)



Соединение **2i** было получено по методу А из бензгидразида **1i** (0.76 г, 3.5 ммоль), PPh_3 (1.16 г, 4.4 ммоль) и CCl_4 (0.82 г, 5.3 ммоль) в результате колоночной хроматографии (CHCl_3 , $R_f = 0.54$) в виде бледно-розового осадка (0.45 г, выход 55%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 9.73 (с, 1H, NH), 7.76 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, Ar), 7.34 – 7.19

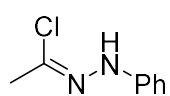
(м, 4H, Ar), 6.84 (тт, $J_1 = 6.9$ Гц, $J_2 = 1.5$ Гц, 1H, Ar), 6.65 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, Ar), 3.88 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 146.21, 144.19, 132.70, 129.07, 120.19, 117.77, 113.34, 103.78, 38.90. МСВР *m/z*: [M+H]⁺ рассчитанное для C₁₁H₁₂³⁵ClN₄ 235.0745, найденное 235.0748; [M+H]⁺ рассчитанное для C₁₁H₁₂³⁷ClN₄ 237.0718, найденное 237.0718; [M+Na]⁺ рассчитанное для C₁₁H₁₁³⁵ClN₄Na 257.0564, найденное 257.0568; [M+Na]⁺ рассчитанное для C₁₁H₁₁³⁷ClN₄Na 259.0537, найденное 259.0538. T_{пл} = 84-85 °С.

4.3.10(Z)-1-Изопропил-N-фенил-1H-пиразол-3-карбогидразоноил хлорид (2j)



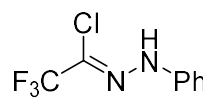
Соединение **2j** было получено по методу А из бензгидразида **1j** (0.51 г, 2.1 ммоль), PPh₃ (0.68 г, 2.6 ммоль) и CCl₄ (0.48 г, 3.1 ммоль) в результате колоночной хроматографии (CHCl₃, R_f = 0.51) в виде бесцветного масла (0.42 г, выход 89%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 9.72 (с, 1H, NH), 7.85 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, Ar), 7.34 – 7.18 (м, 4H, Ar), 6.83 (дд, $J_1 = 7.7$ Гц, $J_2 = 6.1$ Гц, 1H, Ar), 6.65 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, Ar), 4.53 (септ, $J = 6.6$ Гц, 1H, CH(CH₃)₂), 1.43 (д, $J = 6.7$ Гц, 6H, CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 145.7, 144.2, 129.3, 129.0, 120.1, 118.0, 113.3, 103.5, 53.5, 22.7. МСВР *m/z*: [M+H]⁺ рассчитанное для C₁₃H₁₆³⁵ClN₄ 263.1058, найденное 263.1061; [M+H]⁺ рассчитанное для C₁₃H₁₆³⁷ClN₄ 265.1031, найденное 265.1029; [M+Na]⁺ рассчитанное для C₁₃H₁₅³⁵ClN₄Na 285.0877, найденное 285.0881; [M+Na]⁺ рассчитанное для C₁₃H₁₅³⁷ClN₄Na 287.0851, найденное 287.0850.

4.3.11(Z)-N-Фенилацетгидразоноилхлорид (2k) [110]



Соединение **2k** было получено по методу А из бензгидразида **1i** (0.70 г, 4.7 ммоль), PPh₃ (1.53 г, 5.8 ммоль) и CCl₄ (1.07 г, 7.0 ммоль) в результате колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир / ДХМ = 2/1, R_f = 0.73) в виде розоватого прозрачного масла (0,46 г, выход 52%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 9.20 (с, 1H, NH), 7.23 – 7.11 (м, 4H, Ar), 6.78 (тт, $J_1 = 7.1$ Гц, $J_2 = 1.4$ Гц, 1H, Ar), 2.36 (с, 3H, CH₃).

4.3.12 (Z)-2,2,2-Трифтор-N-Фенилацетгидразоноилхлорид (2l) [111]

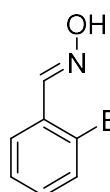
Соединение **2j** было получено по методу Б из бензгидразида **1j**  (0.62 г, 3.0 ммоль), PhSO₂Cl (0.58 г, 3.3 ммоль) и DIPEA (0.34 г, 3.3 ммоль) в результате колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир / EtOAc = 2/1, R_f = 0.39) в виде рыжего прозрачного масла (0.53 г, выход 79%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 10.63 (с, 1H, NH), 7.35 – 7.24 (м, 4H, Ar), 7.03 – 6.95 (м, 1H, Ar).

4.4 Получение бензальдоксимов 3

Общий метод [112]: К охлажденному до 0 °С 2 М раствору бензальдегида (1 экв) в смеси вода-этанол 1:1 при перемешивании добавляли гидрохлорид гидроксилamina (1.1 экв) и затем 50% водный раствор гидроксида натрия (2.5 экв). Смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего промывали диэтиловым эфиром для удаления нейтральных примесей, подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 6 (на протяжении всего синтеза поддерживалась температура реакционной смеси не выше 30 °С). Затем повторно промывали двумя порциями диэтилового эфира. Последние два экстракта объединяли и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении.

4.4.1 Бензальдоксим (3a) [17]

Соединение **3a** было получено из бензальдегида (1.06 г, 10.0 ммоль), гидрохлорида гидроксилamina (0.76 г, 11.0 ммоль) и NaOH (1.00 г, 25.0 ммоль) в виде желтого масла (0.72 г, выход 60%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 9.27 (уш.с, 1H, OH), 8.21 (с, 1H, CH), 7.62 – 7.58 (м, 2H, Ar), 7.42 – 7.39 (м, 3H, Ar).

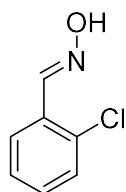


4.4.2 2-Бромбензальдоксим (3b) [101]

Соединение **3b** было получено из 2-бромбензальдегида (0.93 г, 5.0 ммоль), гидрохлорида гидроксилamina (0.38 г, 5.5 ммоль) и NaOH

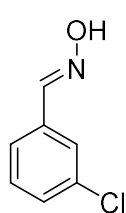
(0.50 г, 12.5 ммоль) в виде розоватого твердого вещества (0.76 г, выход 76%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 11.70 (с, 1H, OH), 8.31 (с, 1H, CH), 7.79 (дд, $J_1 = 7.8$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 1H, Ar), 7.67 (дд, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 1.3$ Гц, 1H, Ar), 7.44 – 7.39 (м, 1H), 7.33 (тд, $J_1 = 7.7$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 1H, Ar).

4.4.3 2-Хлорбензальдоксим (3c) [143]



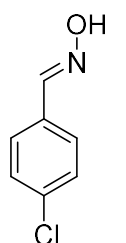
Соединение **3c** было получено из 2-хлорбензальдегида (0.70 г, 5.0 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (0.38 г, 5.5 ммоль) и NaOH (0.50 г, 12.5 ммоль) в виде бежевого твердого вещества (0.55 г, выход 71%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.59 (с, 1H, CH), 7.82 (дд, $J_1 = 7.6$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 1H, Ar), 7.43 – 7.38 (м, 1H, Ar), 7.29 – 7.25 (м, 1H, Ar), 7.35 – 7.31 (м, 1H, Ar).

4.4.4 3-Хлорбензальдоксим (3d) [143]



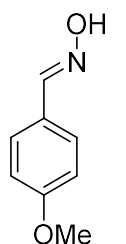
Соединение **3d** было получено из 3-хлорбензальдегида (0.70 г, 5.0 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (0.38 г, 5.5 ммоль) и NaOH (0.50 г, 12.5 ммоль) в виде белого твердого вещества (0.76 г, выход 55%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.11 (с, 1H, CH), 7.60 – 7.55 (м, 1H, Ar), 7.47 – 7.42 (м, 1H, Ar), 7.40 – 7.34 (м, 1H, Ar), 7.34 – 7.29 (м, 1H, Ar).

4.4.5 4-Хлорбензальдоксим (3e) [143]



Соединение **3e** было получено из 4-хлорбензальдегида (0.70 г, 5.0 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (0.38 г, 5.5 ммоль) и NaOH (0.50 г, 12.5 ммоль) в виде белого кристаллического вещества (0.61 г, выход 77%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 11.39 (уш.с, 1H, OH), 8.15 (с, 1H, CH), 7.59 – 7.61 (м, 2H, Ar), 7.44 – 7.46 (м, 2H, Ar).

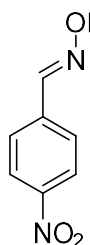
4.4.6 4-Метоксибензальдоксим (3f) [144]



Соединение **3f** было получено из 4-метоксибензальдегида (0.68 г, 5.0 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (0.38 г, 5.5 ммоль) и NaOH (0.50 г, 12.5 ммоль) в виде бежевого кристаллизующегося масла (0.51 г, выход 68%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.09 (с, 1H, CH),

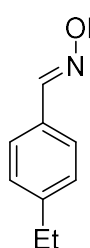
7.73 (уш.с, 1H, OH), 7.54 – 7.49 (м, 2H, Ar), 6.94 – 6.89 (м, 2H, Ar), 3.84 (с, 3H, CH₃).

4.4.7 4-Нитробензальдоксим (3g) [144]



Соединение **3g** было получено из 4-нитробензальдегида (0.76 г, 5.0 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (0.38 г, 5.5 ммоль) и NaOH (0.50 г, 12.5 ммоль) в виде белого кристаллического вещества (0.57 г, выход 73%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.28 (уш.с, 1H, OH), 8.26 – 8.22 (м, 2H, Ar), 8.20 (с, 1H, CH), 7.78 – 7.72 (м, 2H, Ar).

4.4.8 4-Этилбензальдоксим (3h) [145]



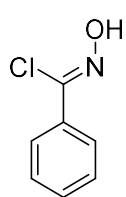
Соединение **3h** было получено из 4-нитробензальдегида (3.36 г, 25.0 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (1.91 г, 27.5 ммоль) и NaOH (2.50 г, 62.5 ммоль) в результате колоночной хроматографии (элюент – CHCl₃, R_f 0.43) в виде желтоватого твердого вещества (3.73 г, выход 63%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.34 (уш.с, 1H, OH), 8.14 (с, 1H, CH), 7.50 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.23 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar), 2.67 (к, *J* = 7.6 Гц, 2H, CH₂), 1.25 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H, CH₃).

4.5 Получение гидроксимидоилхлоридов 4

Синтез N-гидрокси-бензимидаилхлоридов (метод А) [112]: К раствору бензальдоксима (1 экв) в ДМФА (1.2 М) добавляли при перемешивании примерно 0,1-0,2 части N-хлорсукцинимиды (NCS) (1 экв). Через 10-15 минут после начала реакции (об этом свидетельствует небольшое понижение температуры реакционной смеси) добавляли еще порцию NCS, а через 15 минут - остаток. На протяжении всего периода температуру реакции поддерживали не выше 35 °С, после чего реакцию оставляли на 16 часов без дополнительного охлаждения. К образовавшемуся раствору добавляли 4 объема ледяной воды. Смесь дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические вытяжки трижды промывали водой, после чего сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении.

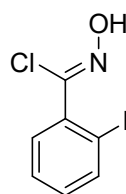
Синтез этил хлоро(гидроксимино)ацетата (метод Б) [113]: К охлажденному до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору гидрохлорида этилового эфира глицина (7 г, 50.0 ммоль) в 9.5 мл воды добавляли одной порцией 4.15 мл концентрированной соляной кислоты, а затем по каплям – раствор нитрита натрия (3.45 г, 50.0 ммоль) в воде (5 мл). По окончании прикапывания добавляли еще столько же HCl и NaNO₂. Реакционную смесь перемешивали 3 часа и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×25 мл). Органическую вытяжку сушили над Na₂SO₄, после чего растворитель упарили.

4.5.1 (Z)-N-Гидрокси-бензимидаилхлорид (4a) [86]



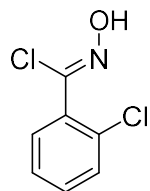
Соединение **4a** было получено по методу А из **3a** (0.36 г, 3.0 ммоль) и NCS (0.40 г, 3.0 ммоль) в виде желтого кристаллизующегося масла (0.32 г, выход 68%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.83 (уш.с, 1H, OH), 7.87 – 7.84 (м, 2H, Ar), 7.47 – 7.40 (м, 3H, Ar)

4.5.2 (Z)-2-Бром-N-гидрокси-бензимидаилхлорид (4b) [145]



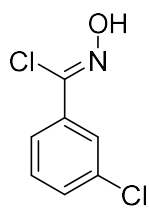
Соединение **4b** было получено по методу А из **3b** (0.25 г, 1.3 ммоль) и NCS (0.17 г, 1.3 ммоль) в виде желтого кристаллизующегося масла (0.24 г, выход 82%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.90 (с, 1H, OH), 7.63 (дд, $J_1 = 8.1$ Гц, $J_2 = 1.2$ Гц, 1H, Ar), 7.44 (дд, $J_1 = 7.6$ Гц, $J_2 = 1.9$ Гц, 1H, Ar), 7.37 – 7.34 (м, 1H, Ar), 7.30 (дд, $J_1 = 7.9$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 1H, Ar).

4.5.3 (Z)-N-Гидрокси-2-хлорбензимидаилхлорид (4c) [146]



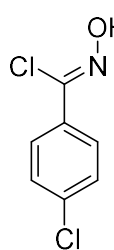
Соединение **4c** было получено по методу А из **3c** (0.78 г, 5.0 ммоль) и NCS (0.67 г, 5.0 ммоль) в виде желтого кристаллизующегося масла (0.75 г, выход 79%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.79 (с, 1H, OH), 7.50 – 7.43 (м, 2H, Ar), 7.39 – 7.36 (м, 1H, Ar), 7.33 – 7.30 (м, 1H, Ar).

4.5.4 (Z)-N-Гидрокси-3-хлорбензимидаилхлорид (4d) [112]



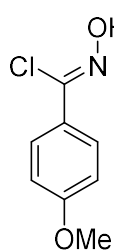
Соединение **4d** было получено по методу А из **3d** (0.78 г, 5.0 ммоль) и NCS (0.67 г, 5.0 ммоль) в виде белого твердого вещества (0.81 г, выход 84%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.43 (уш.с, 1H, OH), 7.84 (т, $J = 1.8$ Гц, 1H, Ar), 7.73 (дт, $J_1 = 7.8$ Гц, $J_2 = 1.5$ Гц, 1H, Ar), 7.44 – 7.39 (м, 1H, Ar), 7.34 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar).

4.5.5 (Z)-N-Гидрокси-4-хлорбензимидаилхлорид (4e) [112]



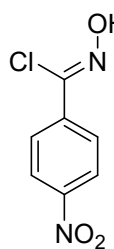
Соединение **4e** было получено по методу А из **3e** (0.39 г, 2.5 ммоль) и NCS (0.33 г, 2.5 ммоль) в виде бежевого твердого вещества (0.42 г, выход 89%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.87 (с, 1H, OH), 7.82 – 7.75 (м, 2H, Ar), 7.41 – 7.36 (м, 2H, Ar).

4.5.6 (Z)-N-Гидрокси-4-метоксибензимидаилхлорид (4f) [107]



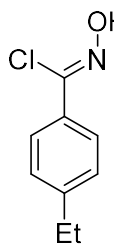
Соединение **4f** было получено по методу А из **3f** (0.38 г, 2.5 ммоль) и NCS (0.33 г, 2.5 ммоль) в виде бежевого твердого вещества (0.41 г, выход 88%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.81 – 7.72 (м, 3H, 2H_{Ar}+OH), 6.96 – 6.88 (м, 2H, Ar), 3.85 (с, 3H, CH₃).

4.5.7 (Z)-N-Гидрокси-4-нитробензимидаилхлорид (4g) [107]



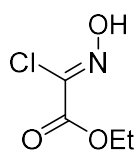
Соединение **4g** было получено по методу А из **3g** (0.41 г, 2.5 ммоль) и NCS (0.33 г, 2.5 ммоль) в виде бежевого твердого вещества (0.41 г, выход 82%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.27 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H, Ar), 8.08 – 8.01 (м, 3H, 2H_{Ar}+OH).

4.5.8 (Z)-N-Гидрокси-4-этилбензимидаилхлорид (4h) [145]



Соединение **4h** было получено по методу А из **3h** (0.45 г, 3.0 ммоль) и NCS (0.40 г, 3.0 ммоль) в виде желтоватого масла (0.45 г, выход 82%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.53 (с, 1H, OH), 7.78 – 7.73 (м, 2H, Ar), 7.26 – 7.22 (м, 2H, Ar), 2.69 (к, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH₂), 1.25 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, CH₃).

4.5.9 Этил хлор(гидроксимино)ацетат (4i) [113]



Соединение **4i** было получено по методу Б в виде бесцветного кристаллизующегося масла (3.01 г, выход 40%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 10.00 (с, 1H, OH), 4.40 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 1.39 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3).

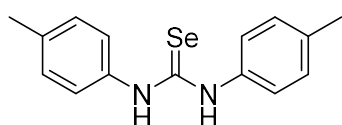
4.6 Получение дизамещенных мочеви 5

Метод А [148]: К раствору изоселеноцианата (1 экв) в хлороформе (1 М) по каплям при перемешивании добавляли раствор анилина (1 экв) в этаноле (2 М). При этом реакционная смесь слегка нагревалась. Ей позволяли остыть до комнатной температуры, а затем повторно нагревали и кипятили в течение 5 минут для завершения реакции. После повторного охлаждения до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровывали и сушили в вакууме.

Метод Б [115]: К раствору изоселеноцианата (1 экв) в диэтиловом эфире (0.5 М) постепенно добавляли анилин (1 экв) и перемешивали реакционную смесь в течение 6 часов при комнатной температуре. Далее растворитель удаляли при пониженном давлении, а оставшуюся твердую смесь разделяли методом колоночной хроматографии и использованием смеси хлороформ-метанол в качестве элюента.

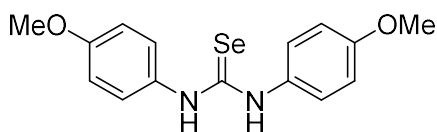
Метод В [122]: К раствору α,ω -диамина (1.0 экв) в смеси этанол-вода (v/v 1/1, 3.6 мл/ммоль диамина) при 0°C в течение 15 минут добавляли CS_2 (0.2 экв), после чего смесь нагревали до 60°C и добавляли по каплям в течение 1.5 часов еще CS_2 (1.0 экв). Реакционную смесь, содержащую α,ω -диамин (1.0 экв) и CS_2 (1.2 экв) кипятили при перемешивании 2 часа, затем добавляли концентрированную HCl (0.1 экв) и кипятили еще 10 часов. По истечении этого времени, смеси давали остыть и дополнительно охлаждали ледяной баней. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали Et_2O и высушивали на вакууме. При необходимости продукт дополнительно перекристаллизовывали из этанола.

4.6.1 1,3-Ди-*n*-толилселеномочевина (5a) [148]



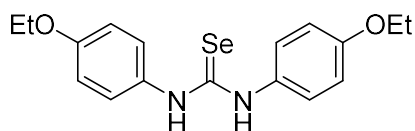
Соединение **5a** было получено по методу А из п-толилизоселеноцианата (0.20 г, 1.0 ммоль) и п-толуидина (0.11 г, 1.0 ммоль) в виде светло-розового кристаллического вещества (0.28 г, выход 92%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 8.00 (уш.с, 2H, NH), 7.26 – 7.20 (м, 8H, Ar), 2.36 (с, 6H, CH_3).

4.6.2 1,3-Бис(4-метоксифенил)селеномочевина (5b) [149]



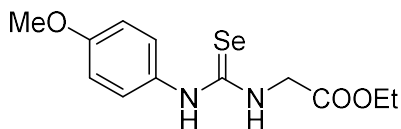
Соединение **5b** было получено по методу А из 4-метоксифенилизоселеноцианата (0.42 г, 2.0 ммоль) и п-анизидина (0.25 г, 2.0 ммоль) в виде светло-фиолетового кристаллического вещества (0.51 г, выход 76%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 9.78 (с, 2H, NH), 7.24 (д, $J = 8.8$ Гц, 4H, Ar), 6.89 (д, $J = 8.8$ Гц, 4H, Ar), 3.74 (с, 6H, OCH_3). $T_{\text{пл}} = 187\text{--}188\text{ }^\circ\text{C}$

4.6.3 1,3-Бис(4-этоксифенил)селеномочевина (5c)



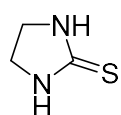
Соединение **5c** было получено по методу А из 4-этоксифенилизоселеноцианата (0.42 г, 1.9 ммоль) и 4-этоксанилина (0.26 г, 1.9 ммоль) в виде светло-фиолетового кристаллического вещества (0.38 г, выход 58%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.25 (д, $J = 7.8$ Гц, 4H), 6.90 (д, $J = 8.3$ Гц, 4H), 4.02 (к, $J = 7.0$ Гц, 4H, CH_2), 1.41 (т, $J = 7.0$ Гц, 6H, CH_3).

4.6.4 Этил((4-метоксифенил)карбамоселеноил)глицинат (5d) [115]



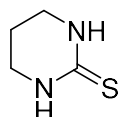
Соединение **5d** было получено по методу Б из этил-2-изоселеноцианатоацетата (0.67 г, 3.5 ммоль) и п-анизидина (0.43 г, 3.5 ммоль) в результате колоночной хроматографии (элюент – смесь $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$, 100:1) в виде белого кристаллического вещества (0.89 г, выход 81%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 10.08 (с, 1H, NH), 7.99 (с, 1H, NH), 7.20 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.96 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 4.34 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H, NCH_2), 4.11 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 3.76 (с, 3H, OCH_3), 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3).

4.6.5 Имидазолидин-2-тион (5e) [122]



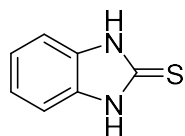
Соединение **5e** было получено по методу В из 1,2-диаминоэтана (1.20 г, 20.0 ммоль) и CS₂ (1.83 г, 24.0 ммоль) в результате перекристаллизации в виде бесцветных игольчатых кристаллов (1.67 г, 83%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 7.99 (с, 2H, NH), 3.49 (с, 4H, NCH₂).

4.6.6 Тетрагидропиримидин-2(1H)-тион (5f) [122]



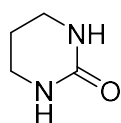
Соединение **5f** было получено по методу В из 1,3-диаминопропана (3.71 г, 50.0 ммоль) и CS₂ (4.57 г, 60.0 ммоль) в виде белого порошка (5.06 г, выход 87%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 7.84 (с, 2H, NH), 3.08 (тд, *J*₁ = 5.9 Гц, *J*₂ = 2.5 Гц, 4H, NCH₂), 1.70 (кв, *J* = 5.8 Гц, 2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 176.6, 40.6, 19.3. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O, δ, м.д.): 3.28 – 3.22 (м, 4H, NCH₂), 1.89 – 1.81 (м, 2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, D₂O, δ, м.д.): 172.0, 39.7, 17.9.

4.6.7 1,3-Дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-тион (5g) [150]



Соединение **5g** было получено по методу В из о-фенилендиамин (1.08 г, 10.0 ммоль) и CS₂ (0.91 г, 12.0 ммоль) в виде светло-серого порошка (0.66 г, выход 47%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 12.51 (с, 2H, NH), 7.14 – 7.08 (м, 4H, Ar).

4.6.8 Тетрагидропиримидин-2(1H)-он (5h) [151]



Соединение **5h** было обнаружено в результате разложения тиазолидина **6f** (21 мг, 0.1 ммоль) в D₂O (0.6 мл) (см. раздел 3.2.2). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O, δ, м.д.): 3.26 – 3.20 (м, 4H, NCH₂), 1.87 – 1.80 (м, 2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, D₂O, δ, м.д.): 161.1, 39.6, 17.9.

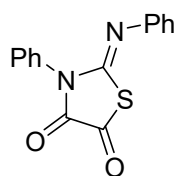
4.7 Получение тиазолидиндионов 6

Метод А: К раствору тиомочевины или селеномочевины (1 экв) в CH_3CN (0.1 М) постепенно добавляли при перемешивании оксалилхлорид (1.3 экв), после чего кипятили с возвратом растворителя в течение 6 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь разделяли методом колоночной хроматографии с использованием хлороформа как элюента.

Метод Б: К раствору тиомочевины (1 экв) в ДХМ (0.1 М) постепенно добавляли оксалилхлорид (1.1 экв), после чего реакцию смесь оставляли при перемешивании при комнатной температуре на 2 дня. Осадок отфильтровывали, промывали двумя небольшими порциями ДХМ и высушивали в вакууме.

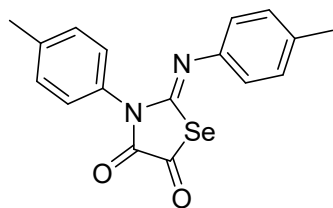
Метод В: Раствор триэтиламина (3 экв) в ДХМ (1 М) добавляли по каплям при перемешивании к смеси тиомочевины (1 экв), оксалилхлорида (1.5 экв) и ДМФА (1 капля) в ДХМ (0.1 М). Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 3 часов, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Продукт выделяли путем колоночной хроматографии реакционной смеси (элюент – $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$)

4.7.1 (Z)-3-Фенил-2-(фенилимино)тиазолидин-4,5-дион (6a) [118]



Соединение **6a** было получено по методу А из N,N'-дифенилтиомочевины (2.28 г, 10.0 ммоль) и оксалилхлорида (1.65 г, 13.0 ммоль) в виде желтого порошка (2.80 г, выход 99%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): 7.60 – 7.53 (м, 2H, Ar), 7.53 – 7.48 (м, 1H, Ar), 7.48 – 7.42 (м, 2H, Ar), 7.39 – 7.32 (м, 2H, Ar), 7.23 – 7.18 (м, 1H, Ar), 6.94 – 6.89 (м, 2H, Ar). МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ 305.0355, найденное 305.0355; $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ 587.0818, найденное 587.0820.

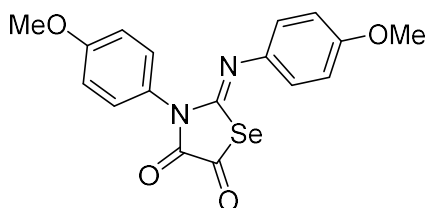
4.7.2 (Z)-3-(*n*-Толил)-2-(*n*-толилимино)-1,3-селеназолидин-4,5-дион (6b)



Соединение **6b** было получено по методу А из N,N'-ди-толилселеномочевины (0.14 г, 0.4 ммоль) и оксалилхлорида (0.74 г, 0.6 ммоль) в виде желтого порошка (0.15 г, выход 94%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.36

(д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar), 7.29 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.16 – 7.11 (м, 2H, Ar), 6.82 – 6.77 (м, 2H, Ar), 2.42 (с, 3H, CH_3), 2.34 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 184.1, 160.6, 145.5, 144.9, 139.9, 136.0, 132.3, 130.4, 130.0, 127.3, 120.4, 21.5, 21.1. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{SeNa}$ 381.0113, найденное 381.0115. $T_{\text{пл}} = 257\text{--}258^\circ\text{C}$

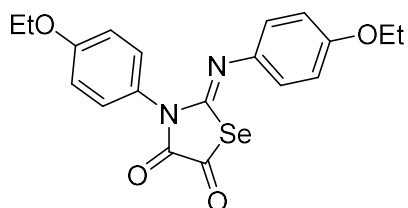
4.7.3 (Z)-3-(4-Метоксифенил)-2-((4-метоксифенил)имино)-1,3-селеназолидин-4,5-диона (6c)



Соединение **6c** было получено по методу А из N,N'-бис(4-метоксифенил)селеномочевины (0.24 г, 0.7 ммоль) и оксалилхлорида (0.12 г, 0.9 ммоль) в виде желтого порошка (0.26 г, выход 95%). Спектр

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.32 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 7.05 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 6.86 (с, 4H, Ar), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 3.80 (с, 3H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 183.63, 160.14, 159.71, 157.45, 144.43, 140.62, 128.14, 126.87, 121.28, 114.39, 114.12, 55.12, 55.05. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{SeNa}$ 413.0011, найденное 413.0017.

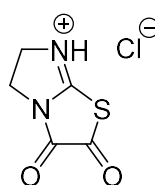
4.7.4 (Z)-3-(4-Этоксифенил)-2-((4-этоксифенил)имино)-1,3-селеназолидин-4,5-дион (6d)



Соединение **6d** было получено по методу А из N,N'-бис(4-этоксифенил)селеномочевины (0.16 г, 0.4 ммоль) и оксалилхлорида (0.74 г, 0.6 ммоль) в виде желтого порошка (0.20 г, выход 98%). Спектр ЯМР ^1H (400

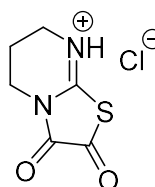
МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.32 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 7.05 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 6.86 (с, 4H), 3.85 (с, 3H), 3.80 (с, 3H). МСВР m/z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для C₁₉H₁₈N₂O₄SeNa 441.0324, найденное 441.0328.

4.7.5 Гидрохлорид 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-2,3-диона (6e·HCl)



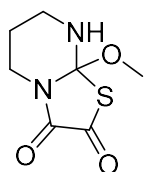
Соединение **6e·HCl** было получено по методу Б из имидазолидин-2-тиона **5e** (0.20 г, 2.0 ммоль) и оксалилхлорида (0.28 г, 2.2 ммоль) в виде белого кристаллического вещества (0.33 г, выход 85%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 10.08 (с, 1H, NH), 4.02 – 3.94 (м, 2H, =NCH₂), 3.64 – 3.58 (м, 2H, -NCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 177.4, 162.9, 162.6, 44.7, 41.7.

4.7.6 Гидрохлорид 6,7-дигидро-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-диона (6f·HCl)



Соединение **6f·HCl** было получено по методу Б из тетрагидропиримидин-2(1H)-тиона **5f** (0.46 г, 4.0 ммоль) и оксалилхлорида (0.56 г, 4.4 ммоль) в виде белого кристаллического вещества (0.79 г, выход 96%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 7.77 (с, 1H, NH), 3.63-3.54 (м, 2H, NHCH₂), 3.17 (тд, $J_1 = 5.9$ Гц, $J_2 = 2.5$ Гц, 2H, NCH₂), 1.85 (кв, $J = 5.8$ Гц, 2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 163.9, 163.4, 151.5, 40.6, 38.9, 20.6. $T_{пл} = 210-211$ °C.

4.7.7 8a-Метокситетрагидро-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-дион (6f·CH₃OH)



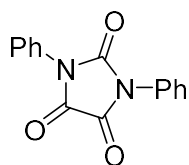
Соединение **6f·CH₃OH** было получено по методу В из тетрагидропиримидин-2(1H)-тиона **5f** (0.46 г, 4.0 ммоль) и оксалилхлорида (0.56 г, 4.4 ммоль) в виде белого кристаллического вещества (0.79 г, выход 89%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.45 (с, 1H, NH), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.84 – 3.79 (м, 2H, CH₂), 3.42 (тд, $J_1 = 6.1$ Гц, $J_2 = 3.0$ Гц, 2H, CH₂), 2.16 – 2.10 (м, 2H, CH₂).

4.8 Получение имидазолидиндионов 7

Метод А: К раствору мочевины (1 экв) в ДХМ (0.1 М) постепенно добавляли при перемешивании оксалилхлорид (1.3 экв), после чего кипятили с возвратом растворителя в течение 2 часов. Охлажденную до комнатной температуры реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaCl. Водную фазу отделяли и дважды промывали небольшими порциями дихлорметана. Объединенные органические вытяжки сушили над безводным Na₂SO₄, после чего упаривали при пониженном давлении до образования твердого осадка продукта.

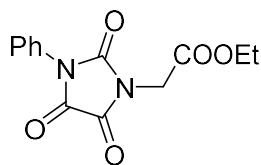
Метод Б: К раствору тиомочевины или селеномочевины (1 экв) в ацетонитриле (0.1 М) постепенно добавляли при перемешивании оксалилхлорид (1.3 экв), после чего смесь кипятили в течение 6 часов. Растворитель и остаток оксалилхлорида удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении, после чего проводили разделение реакционной смеси методом колоночной хроматографии с использованием чистого хлороформа в качестве элюента.

4.8.1 1,3-Дифенилимидазолидин-2,4,5-трион (7a) [119]



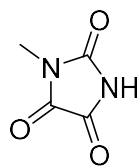
Соединение **7a** было получено по методу А из N,N'-дифенилмочевины (2.12 г, 10 ммоль) и оксалилхлорида (1.65 г, 13 ммоль) в виде желтого порошка (2.64 г, выход 99%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.57 – 7.52 (м, 4H, Ar), 7.50 – 7.45 (м, 6H, Ar).

4.8.2 Этил 2-(2,4,5-триоксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)ацетат (7b)



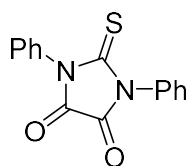
Соединение **7b** было получено по методу А из этил (фенилкарбамотиоил)глицината (1.11 г, 5.0 ммоль) и оксалилхлорида (0.83 г, 6.5 ммоль) в виде белого порошка (1.37 г, выход 99%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.55 – 7.49 (м, 2H, Ar), 7.48 – 7.42 (м, 3H, Ar), 4.50 (с, 2H, NCH₂), 4.29 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, OCH₂CH₃), 1.33 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 166.0, 155.7, 155.3, 152.2, 129.8, 129.6, 129.3, 125.8, 62.7, 40.0, 14.2. МСВР *m/z*: [M+Na]⁺ рассчитанное для C₁₃H₁₂N₂O₅Na 299.0638, найденное 299.0637; [2M+Na]⁺ рассчитанное для C₂₆H₂₄N₄O₁₀Na 575.1385, найденное 575.1383.

4.8.3 1-Метилимидазолидин-2,4,5-трион (7с) [118]



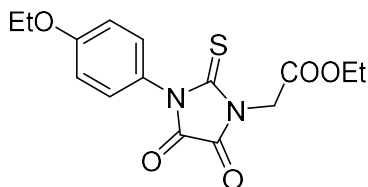
Соединение **7с** было получено по методу Б из N-метилмочевины (0.22 г, 3.0 ммоль) и оксалилхлорида (0.49 г, 3.9 ммоль) в виде белого порошка (0.37 г, выход 98%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 11.99 (с, 1H, NH), 2.92 (с, 3H, CH_3).

4.8.4 2-Тиоксо-1,3-дифенилимидазолидин-4,5-дион (7d) [118]



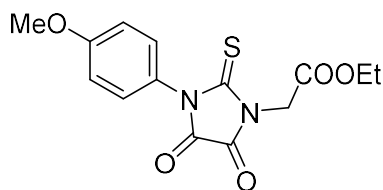
Соединение **7d** было получено по методу Б из N,N'-дифенилтиомочевины (0.69 г, 3.0 ммоль) и оксалилхлорида (0.49 г, 3.9 ммоль) в виде желтого порошка (0.78 г, выход 99%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.59 – 7.50 (м, 6H, Ar), 7.42 – 7.37 (м, 4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 179.5, 154.5, 131.7, 130.1, 129.6, 128.1, 110.1. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ 305.0355, найденное 305.0357; $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ 587.0818, найденное 587.0823.

4.8.5 Этил 2-(4,5-диоксо-2-тиоксо-3-(4-этоксифенил)имидазолидин-1-ил)ацетат (7е)



Соединение **7е** было получено по методу Б из этил ((4-этоксифенил)карбамотиоил)глицината (0.06 г, 0.2 ммоль) и оксалилхлорида (0.03 г, 0.3 ммоль) в виде бледного желто-зеленого порошка (0.06 г, выход 93%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.25 – 7.20 (м, 2H, Ar), 7.02 – 6.97 (м, 2H, Ar), 4.76 (с, 2H, CH_2), 4.27 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 4.07 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 1.44 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 1.31 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 180.0, 165.9, 160.0, 154.9, 154.4, 129.2, 129.1, 123.7, 115.3, 115.2, 63.9, 62.5, 42.7, 14.9, 14.2. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$ 359.0672, найденное 359.0675; $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}$ 695.1452, найденное 695.1453.

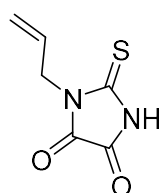
4.8.6 Этил 2-(4,5-диоксо-2-тиоксо-3-(4-метоксифенил)имидазолидин-1-ил)ацетат (7f)



Соединение **7f** было получено по методу Б из этил ((4-метоксифенил)карбамотиоил)глицината (0.11 г, 0.4 ммоль) и оксалилхлорида (0.07 г, 0.5 ммоль) в виде бледного желто-зеленого порошка (0.01 г, выход 77%).

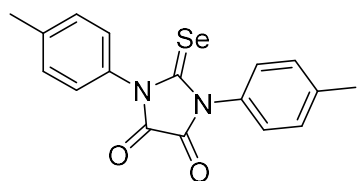
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.25 – 7.22 (м, 2H, Ar), 7.04 – 6.99 (м, 2H, Ar), 4.77 (с, 2H, CH_2COO), 4.28 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 1.32 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 179.4, 165.4, 160.1, 154.3, 153.9, 128.7, 123.4, 114.3, 62.1, 55.2, 42.2, 13.7. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$ 345.0516, найденное 345.0516; $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}$ 667.1139, найденное 667.1138.

4.8.7 1-Аллил-2-тиоксоимидазолидин-4,5-дион (7g)



Соединение **7g** было получено по методу Б из N-аллилтиомочевины (2.42 г, 20.8 ммоль) и оксалилхлорида (3.43 г, 27.0 ммоль) в виде желтого порошка (1.67 г, выход 47%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 9.11 (уш.с, 1H, NH), 5.83 (ддт, $J_1 = 16.4$ Гц, $J_2 = 10.1$ Гц, $J_3 = 6.0$ Гц, 1H, $\text{CH} = \text{CH}_2$), 5.34 – 5.21 (м, 2H, $\text{CH} = \text{CH}_2$), 4.54 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 178.0, 155.7, 155.0, 129.3, 120.2, 43.7. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ 193.0042, найденное 193.0040.

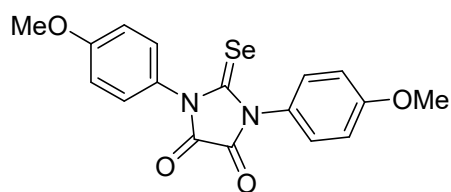
4.8.8 2-Селеноксо-1,3-ди-*n*-толилимидазолидин-4,5-дион (7h)



Соединение **7h** было получено по методу Б из селеномочевины **5a** (0.14 г, 0.4 ммоль) и оксалилхлорида (0.74 г, 0.6 ммоль) в виде фиолетово-зеленого порошка (0.16 г, выход 99%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.37 – 7.34 (м, 2H, Ar), 7.31 – 7.27 (м, 2H, Ar), 2.44 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ ,

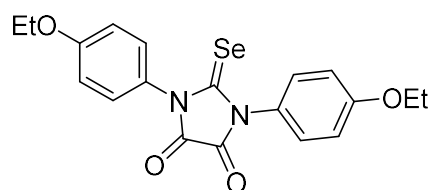
м.д): 184.6, 154.4, 140.6, 130.3, 130.2, 128.1, 21.5. МСВР m/z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{17}H_{14}N_2O_4SeNa$ 381.0113, найденное 381.0113. $T_{пл} = 257-258$ °С.

4.8.9 1,3-Бис(4-метоксифенил)-2-селеноксоимидазолидин-4,5-дион (7i)



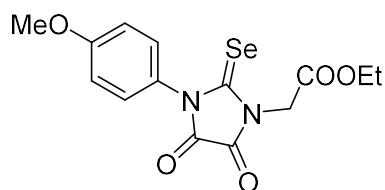
Соединение **7i** было получено по методу Б из селеномочевины **5b** (0.24 г, 0.7 ммоль) и оксалилхлорида (0.12 г, 0.9 ммоль) в виде бордово-зеленого порошка (0.27 г, выход 99%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.35 – 7.29 (м, 4H, Ar), 7.08 – 7.02 (м, 4H, Ar), 3.87 (с, 6H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 184.55, 160.17, 154.01, 129.03, 124.79, 114.33, 55.15. МСВР m/z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{17}H_{14}N_2O_4SeNa$ 413.0011, найденное 413.0018. $T_{пл} = 215-217$ °С.

4.8.10 1,3-Бис(4-этоксифенил)-2-селеноксоимидазолидин-4,5-дион (7j)



Соединение **7j** было получено по методу Б из селеномочевины **5c** (0.18 г, 0.5 ммоль) и оксалилхлорида (0.08 г, 0.6 ммоль) в виде серо-бордового порошка (0.19 г, выход 93%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.33 – 7.27 (м, 4H, Ar), 7.05 – 6.99 (м, 4H, Ar), 4.08 (кв, $J = 7.0$ Гц, 4H, OCH_2CH_3), 1.45 (т, $J = 7.0$ Гц, 6H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 187.57, 159.05, 155.11, 129.84, 126.22, 114.73, 63.45, 40.19, 39.98, 39.77, 39.56, 39.36, 39.15, 38.94, 30.74, 14.65. МСВР m/z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{19}H_{18}N_2O_4SeNa$ 441.0324, найденное 441.0321.

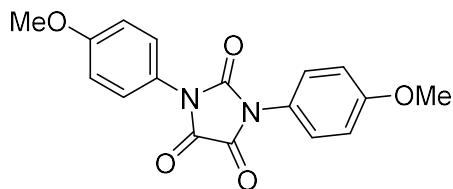
4.8.11 Этил-3-(4-метоксифенил)-4,5-диоксо-2-селеноксоимидазолидин-1-карбоксилат (7k)



Соединение **7k** было получено по методу Б из селеномочевины **5d** (0.29 г, 0.9 ммоль) и оксалилхлорида (0.14 г, 1.2 ммоль) в виде бордового порошка (0.31 г, выход 93%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.29 – 7.24 (м, 2H, Ar), 7.05 – 6.99 (м, 2H, Ar), 4.89 (с, 2H, NCH_2), 4.30 – 4.23 (м, 2H, OCH_2CH_3), 3.86 (с, 3H,

OCH₃), 1.31 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, OCH₂CH₃). МСВР m/z : $[M+H]^+$ рассчитанное для C₁₄H₁₅N₂O₅Se 353.1143, найденное 353.1146.

4.8.121,3-Ди(*n*-толил)имидазолидин-2,4,5-трион (7l)

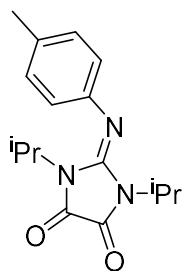


Соединение **7l** было получено согласно методике, описанной в разделе 4.13, из имидазолидина **7i** (58 мг, 0.150 ммоль), хлороксима **4e** (31 мг, 0.165 ммоль) и триэтиламина (18 мг, 0.180 ммоль) в виде белого порошка (47 мг, выход 96%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 7.39 – 7.34 (м, 4H, Ar), 7.13 – 7.07 (м, 4H, Ar), 3.81 (с, 6H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 160.1, 155.5, 130.0, 127.4, 122.3, 114.8, 55.7. МСВР m/z : $[M+H]^+$ рассчитанное для C₁₇H₁₅N₂O₅ 327.0975, найденное 327.0982.

4.9 Получение 2-иминоимидазолидинов **8**

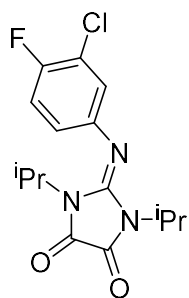
Общий метод [125]: К раствору N,N'-диизопропилкарбодиимида (1 экв) в Et₂O (0.1 М) добавляли оксалилхлорид (1.1 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и промежуточный продукт 2,2-дихлор-имидазолидиндион выпадал в осадок из раствора. Осадок растворялся при добавлении небольшого количества ТГФ, затем добавляли анилин (1.1 экв) и Et₃N (2 экв). Реакционную смесь перемешивали еще 12 часов при комнатной температуре, после чего добавляли к ней насыщенный раствор NaCl, экстрагировали EtOAc и высушивали органическую фазу над Na₂SO₄. После упаривания продукт выделяли методом флэш-хроматографии на силикагеле, предварительно обработанном Et₃N.

4.9.1 1,3-Диизопропил-2-(*n*-толилимино)имидазолидин-4,5-дион (8a) [125]



Соединение **8a** было получено из карбодиимида (0.12 г, 1.0 ммоль), оксалилхлорида (0.14 г, 1.1 ммоль), Et₃N (0.2 г, 2.0 ммоль) и *p*-толуидина (0.12 г, 1.1 ммоль) в виде желтого масла (0.26 г, выход 92%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.12 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 6.77 – 6.71 (м, 2H, Ar), 4.24 (с, 2H, CHCH₃), 2.34 (д, $J = 3.0$ Гц, 3H, CH₃), 1.37 (д, $J = 6.9$ Гц, 12H, CHCH₃).

4.9.2 2-((3-хлор-4-фторфенил)имино)-1,3-диизопропилимидазолидин-4,5-дион (8b) [125]

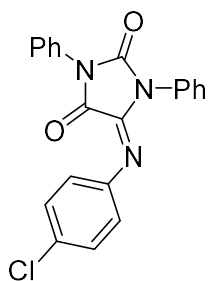


Соединение **8b** было получено из карбодиимида (0.19 г, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (0.14 г, 1.7 ммоль), Et₃N (0.3 г, 3.0 ммоль) и 3-хлор-4-фторанилина (0.24 г, 1.7 ммоль) в виде желтого масла (0.39 г, выход 79%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.11 (т, *J* = 8.7 Гц, 1H, Ar), 6.94 (дд, *J*₁ = 6.4 Гц, *J*₂ = 2.6 Гц, 1H, Ar), 6.73 (ддд, *J*₁ = 8.8 Гц, *J*₂ = 4.1 Гц, *J*₃ = 2.6 Гц, 1H, Ar), 1.45 (д, *J* = 6.9 Гц, 2H, CHCH₃), 1.39 (д, *J* = 6.9 Гц, 12H, CHCH₃).

4.10 Получение 5-иминоимидазолидинов 9

Раствор трифенилфосфина (1.1 экв) и арилазида (1.1 экв) в о-ксилоле (0.06 М) перемешивали при легком нагревании (около 50 °С) в течение 0.5-2 часов, пока выделение газообразного азота не перестанет визуально детектироваться. Затем к раствору добавляли имидазолидин **7** (1 экв) и доводили до кипения. Реакционную смесь кипятили в течение 6 часов, после чего оставляли на ночь при перемешивании без дополнительного нагревания. Растворитель удаляли при пониженном давлении, полученную маслянистую массу очищали методом флеш-хроматографии с использованием хлороформа в качестве элюента. Полученный продукт при необходимости дополнительно перекристаллизовывали в этаноле.

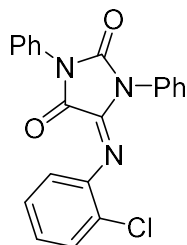
4.10.1 (E)-1,3-Дифенил-5-((4-хлорфенил)имино)имидазолидин-2,4-дион (9a)



Соединение **9a** было получено из имидазолидина **7a** (0.10 г, 0.40 ммоль), 1-азидо-4-хлорбензола (0.07 г, 0.44 ммоль) и PPh₃ (0.12 г, 0.44 ммоль) в виде рыжего твердого вещества (0.12 г, выход 79%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.57-7.51 (м, 4H, Ar), 7.50-7.40 (м, 6H, Ar), 7.28 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar), 6.94 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 153.3, 152.1, 144.6, 131.4, 131.0, 130.4, 130.2, 129.6, 129.4, 129.3, 128.9, 128.9, 128.8, 127.2, 126.0, 125.9, 121.5. МСВР *m/z*: [M + H]⁺ рассчитанное для C₂₁H₁₅³⁵ClN₃O₂ 376.0847,

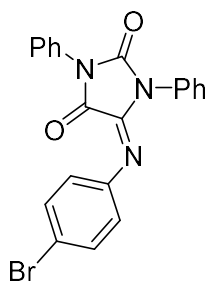
найденное 376.0852; $[M + H]^+$ рассчитанное для $C_{21}H_{15}^{37}ClN_3O_2$ 378.0826, найденное 378.0820.

4.10.2 (E)-1,3-Дифенил-5-((2-хлорфенил)имино)имидазолидин-2,4-дион (9b)



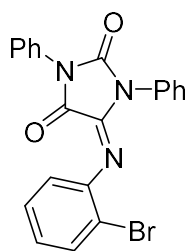
Соединение **9b** было получено из имидазолидина **7a** (0.40 г, 1.50 ммоль), 1-азидо-2-хлорбензола (0.25 г, 1.65 ммоль) и PPh_3 (0.43 г, 1.65 ммоль) в виде рыжего твердого вещества (0.34 г, выход 60%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.66 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.56 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.47 (д, $J = 4.2$ Гц, 5H, Ar), 7.40 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.21 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.06 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 153.2, 152.1, 144.0, 141.5, 131.3, 130.2, 129.6, 129.4, 129.3, 128.9, 127.2, 127.2, 125.9, 125.4, 120.6. МСВР m/Z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{21}H_{14}^{35}ClN_3O_2Na$ 398.0667, найденное 398.0670; $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{21}H_{14}^{37}ClN_3O_2Na$ 400.0645, найденное 400.0636; $[2M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{42}H_{28}^{35}Cl_2N_6O_4Na$ 773.1441, найденное 773.1443.

4.10.3 (E)-5-((4-Бромфенил)имино)-1,3-дифенилимидазолидин-2,4-дион (9c)



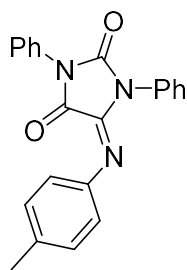
Соединение **9c** было получено из имидазолидина **7a** (0.39 г, 1.45 ммоль), 1-азидо-4-бромбензола (0.32 г, 1.60 ммоль) и PPh_3 (0.42 г, 1.60 ммоль) в виде желтого порошка (0.37 г, выход 60%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.57 – 7.53 (м, 4H, Ar), 7.51 – 7.45 (м, 6H, Ar), 7.42 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 6.87 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 153.2, 152.0, 145.1, 139.9, 131.7, 131.4, 130.2, 129.4, 129.3, 128.9, 128.9, 127.2, 125.9, 121.8, 118.1. МСВР m/Z : $[M + H]^+$ рассчитанное для $C_{21}H_{15}^{79}BrN_3O_2$ 420.0342, найденное 420.0344; $[M + H]^+$ рассчитанное для $C_{21}H_{15}^{81}BrN_3O_2$ 422.0324, найденное 422.0320.

4.10.4(E)-5-((2-Бромфенил)имино)-1,3-дифенилимидазолидин-2,4-дион (9d)



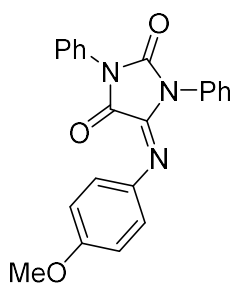
Соединение **9d** было получено из имидазолидина **7a** (0.19 г, 0.71 ммоль), 1-азидо-2-бромбензола (0.15 г, 0.78 ммоль) и PPh_3 (0.2 г, 0.78 ммоль) в виде желто-зеленого порошка (0.23 г, выход 76%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.73 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.63 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.58 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.53 – 7.45 (м, 5H, Ar), 7.43 – 7.39 (м, 1H, Ar), 7.29 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.06 – 6.97 (м, 2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 153.0, 145.3, 132.7, 131.3, 130.2, 129.4, 129.3, 128.9, 127.8, 127.2, 125.9, 125.7, 120.4, 114.1. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{Na}$ 442.0162, найденное 442.0167; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}^{81}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{Na}$ 444.0144, найденное 444.0143.

4.10.5(E)-5-(*p*-Толилимино)-1,3-дифенилимидазолидин-2,4-дион (9e)



Соединение **9e** было получено из имидазолидина **7a** (0.27 г, 1.00 ммоль), *p*-толилазида (0.15 г, 1.10 ммоль) и PPh_3 (0.29 г, 1.10 ммоль) в виде светло-оранжевого порошка (0.35 г, выход 84%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.61 – 7.52 (м, 4H, Ar), 7.52 – 7.44 (м, 5H, Ar), 7.43 – 7.38 (м, 1H, Ar), 7.13 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 6.92 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 2.33 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 153.2, 143.4, 139.4, 134.8, 130.4, 129.3, 129.2, 128.8, 128.8, 128.7, 127.3, 126.1, 120.2, 120.1, 120.1, 21.1. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ 356.1394, найденное 356.1396; $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4\text{Na}$ 733.2534, найденное 733.2530.

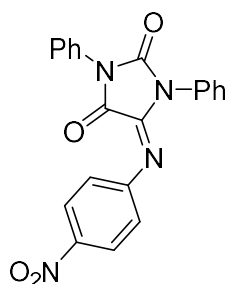
4.10.6(E)-5-((4-Метоксифенил)имино)-1,3-дифенилимидазолидин-2,4-дион (9f)



Соединение **9f** было получено из имидазолидина **7a** (0.53 г, 2.00 ммоль), 1-азидо-4-метоксибензола (0.33 г, 2.20 ммоль) и PPh_3 (0.58 г, 2.20 ммоль) в виде оранжевого порошка (0.48 г, выход 65%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 7.58 – 7.54 (м, 4H, Ar), 7.52 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 7.48 – 7.44 (м, 4H, Ar), 7.02 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 6.84 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 3.72 (с, 3H, CH_3). Спектр

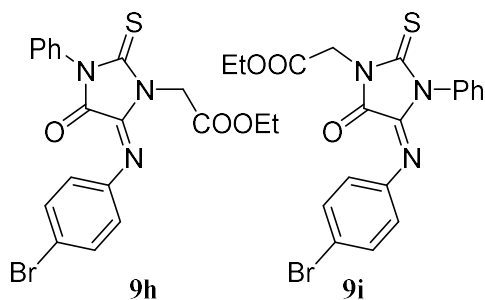
ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 156.4, 153.9, 152.4, 140.7, 139.0, 132.5, 131.0, 129.0, 128.9, 128.5, 128.2, 127.9, 127.0, 122.3, 113.5, 55.2. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ 372.1343, найденное 372.1347; $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_6$ 765.2432, найденное 765.2427.

4.10.7 (E)-5-((4-Нитрофенил)имино)-1,3-дифенилимидазолидин-2,4-дион (9g)



Соединение **9g** было получено из имидазолидина **7a** (0.53 г, 2.00 ммоль), 1-азидо-4-нитробензола (0.36 г, 2.20 ммоль) и PPh_3 (0.58 г, 2.20 ммоль) в виде светло-желтого порошка (0.58 г, выход 75%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.19 (уш.с, 2H, Ar), 7.63 – 7.52 (м, 3H, Ar), 7.51 – 7.39 (м, 6H, Ar), 7.03 (с, 2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 153.4, 152.8, 152.0, 144.5, 140.3, 131.1, 130.0, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 127.1, 125.8, 124.8, 120.2. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4$ 409.0907, найденное 409.0911; $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{42}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_8\text{Na}$ 795.1922, найденное 795.1923.

4.10.8 Этил (E)-2-(5-((4-бромфенил)имино)-2,4-диоксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)ацетата (9h) и этил (E)-2-(4-((4-бромфенил)имино)-2,5-диоксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)ацетата (9i)



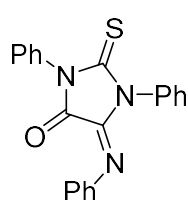
Соединения **9h** и **9i** были получены из имидазолидина **7b** (0.46 г, 1.66 ммоль), 1-азидо-4-бромбензола (0.36 г, 1.83 ммоль) и PPh_3 (0.48 г, 1.83 ммоль). Соединения были разделены хроматографически с использованием смеси Et_2O -петролейный эфир в качестве элюента (градиент - 80/20 до 65/45).

Соединение **9h** было получено в виде рыжего масла (0.17 г, выход 24%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.48 – 7.43 (м, 3H, Ar), 7.43 – 7.37 (м, 4H, Ar), 6.92 – 6.87 (м, 2H, Ar), 4.59 (с, 2H, NCH_2), 4.29 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, COOCH_2), 1.33 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.8, 153.5, 152.6, 144.6, 139.3, 131.8, 130.2, 129.3, 128.9, 125.9, 122.3, 118.5, 62.3, 40.7, 14.3. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{Na}$ 452.0216, найденное

452.0222; $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{19}H_{16}^{81}BrN_3O_4Na$ 454.0198, найденное 454.0199.

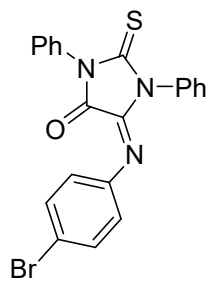
Соединение **9i** было получено в виде рыжего масла (0.52 г, выход 72%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.54–7.48 (м, 4H, Ar), 7.46–7.39 (м, 3H, Ar), 6.84 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 4.38 (с, 2H, NCH_2), 4.25 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, $COOCH_2$), 1.30 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 166.4, 153.9, 152.4, 144.9, 140.3, 131.8, 131.3, 129.4, 128.9, 127.2, 122.0, 118.3, 62.5, 39.7, 14.2. МСВР m/Z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{19}H_{16}^{79}BrN_3O_4Na$ 452.0216, найденное 452.0220; $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{19}H_{16}^{81}BrN_3O_4Na$ 454.0198, найденное 454.0196.

4.10.9 (E)-1,3-дифенил-5-(фенилимино)-2-тиоксоимидазолидин-4-он (9j)



Соединение **9j** было получено из имидазолидина **7d** (0.63 г, 2.20 ммоль), фенилазида (0.31 г, 2.64 ммоль) и PPh_3 (0.69 г, 2.64 ммоль) в виде сероватого порошка (0.51 г, выход 65%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.65 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.58 – 7.46 (м, 6H, Ar), 7.40 (к, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ar), 7.21 (с, 1H, Ar), 7.07 (д, $J = 7.9$ Гц, 3H, Ar), 7.01 – 6.94 (м, 1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 152.0, 144.2, 133.0, 131.4, 129.5, 129.1, 129.0, 128.3, 127.7, 124.2, 120.0.

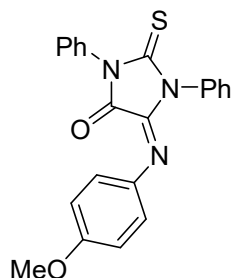
4.10.10 (E)-5-((4-Бромфенил)имино)-1,3-дифенилтиоксоимидазолидин-4-он (9k)



Соединение **9k** было получено из имидазолидина **7d** (0.50 г, 1.77 ммоль), 1-азидо-4-бромбензола (0.39 г, 1.94 ммоль) и PPh_3 (0.51 г, 1.94 ммоль) в виде желтого порошка (0.64 г, выход 82%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.60 – 7.55 (м, 2H, Ar), 7.54 – 7.47 (м, 6H, Ar), 7.43 – 7.36 (м, 4H, Ar), 6.91 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 179.2, 153.1, 144.5, 133.8, 132.0, 131.7, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 128.9, 128.3, 125.4, 122.4, 118.7. МСВР m/Z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{21}H_{14}^{79}BrN_3OSNa$ 457.9933, найденное 457.9937;

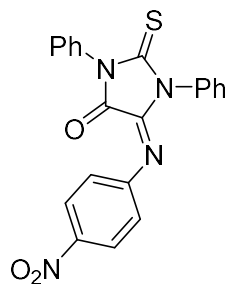
$[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{21}H_{14}^{81}BrN_3OSNa$ 459.9914, найденное 459.9914. $T_{пл}$ = 121-122°C

4.10.11 (E)-5-((4-Метоксифенил)имино)-1,3-дифенилтиоксоимидазолидин-4-он (9l)



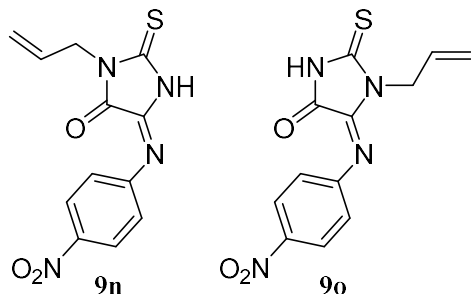
Соединение **9l** было получено из имидазолидина **7d** (0.71 г, 2.50 ммоль), 1-азидо-4-метоксибензола (0.41 г, 2.75 ммоль) и PPh_3 (0.72 г, 2.75 ммоль) в виде красного порошка (0.80 г, выход 88%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.58 – 7.53 (м, 2H, Ar), 7.53 – 7.46 (м, 6H, Ar), 7.43 – 7.38 (м, 2H, Ar), 7.17 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, Ar), 6.83 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, Ar), 3.78 (с, 3H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 178.9, 158.3, 153.1, 139.3, 137.6, 134.2, 132.3, 129.6, 129.3, 129.0, 128.4, 123.9, 113.7, 55.5. МСВР m/z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{22}H_{17}N_3O_2SNa$ 410.0934, найденное 410.0942; $[2M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{44}H_{34}N_6O_4S_2Na$ 797.1975, найденное 797.1986. $T_{пл}$ = 192-193°C

4.10.12 (E)-5-((4-Нитрофенил)имино)-1,3-дифенилтиоксоимидазолидин-4-он (9m)



Соединение **9m** было получено из имидазолидина **7d** (0.47 г, 1.66 ммоль), 1-азидо-4-нитробензола (0.30 г, 1.83 ммоль) и PPh_3 (0.48 г, 1.83 ммоль) в виде желтого порошка (0.48 г, выход 72%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.19 (уш.с, 2H, Ar), 7.63 – 7.47 (м, 8H, Ar), 7.41 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ar), 7.08 (уш.с, 2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 179.2, 152.3, 144.6, 141.1, 133.3, 131.8, 129.8, 129.5, 129.4, 128.7, 128.1, 124.6, 120.4. МСВР m/z : $[M + H]^+$ рассчитанное для $C_{21}H_{15}N_4O_3S$ 403.0859, найденное 403.0864.

4.10.13 (E)-3-аллил-5-((4-нитрофенил)имино)-2-тиоксоимидазолидин-4-он (9n) и (E)-1-аллил-5-((4-нитрофенил)имино)-2-тиоксоимидазолидин-4-он (9o)

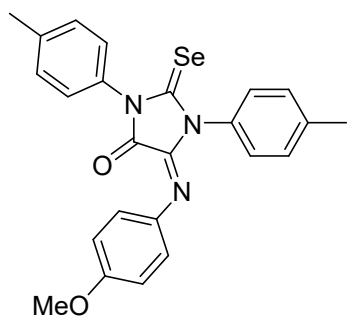


Соединения **9n** и **9o** были получены из имидазолидина **7g** (0.10 г, 0.59 ммоль), 1-азидо-4-нитробензола (0.11 г, 0.65 ммоль) и PPh_3 (0.17 г, 0.65 ммоль) в виде желтой твердой неделимой смеси продуктов (0.11 г, общий выход 63%) в соотношении 1 к 2.7.

Соединение **9n**: Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 8.20 – 8.12 (м, 2H, Ar), 7.25 – 7.17 (м, 2H, Ar), 5.88 (с, 1H, $\text{CH} = \text{CH}_2$), 5.21 (д, $J = 12.0$ Гц, 2H, CH_2), 4.28 (м, 2H, $\text{CH} = \text{CH}_2$).

Соединение **9o**: Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 8.33-8.27 (м, 2H, Ar), 8.19-8.13 (м, 1H, Ar), 7.88-7.60 (м, 1H, Ar), 5.83 (с, 1H, $\text{CH} = \text{CH}_2$), 5.15 (д, $J = 12.0$ Гц, 2H, CH_2), 4.40 (д, $J = 5.0$ Гц, 2H, $\text{CH} = \text{CH}_2$).

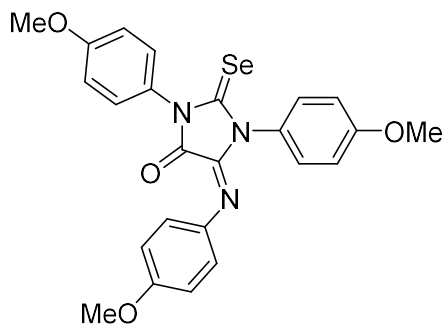
4.10.14 (E)-5-((4-Метоксифенил)имино)-2-селеноксо-1,3-ди-*n*-толилимидазолидин-4-он (9p)



Соединение **9p** было получено из имидазолидина **7h** (0.09 г, 0.25 ммоль), 1-азидо-4-метоксибензола (0.04 г, 0.28 ммоль) и PPh_3 (0.07 г, 0.28 ммоль) в виде красного порошка (0.09 г, выход 76%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 7.41 – 7.30 (м, 8H, Ar), 7.14 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 6.83 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 3.72 (с, 3H, OCH_3), 2.40

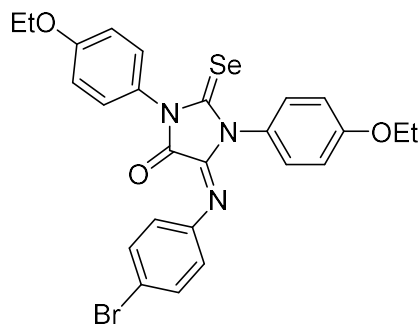
– 2.34 (м, 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 183.7, 157.2, 153.0, 138.7, 138.4, 138.2, 133.3, 131.5, 129.5, 129.3, 129.0, 128.7, 123.2, 113.5, 55.2, 20.8. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$ 464.0872, найденное 464.0876; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{SeNa}$ 486.0691, найденное 486.0694. $T_{\text{пл}} = 220\text{--}221^\circ\text{C}$

4.10.15 (E)-1,3-Бис(4-метоксифенил)-5-((4-метоксифенил)имино)-2-селеноксоимидазолидин-4-он (9q)



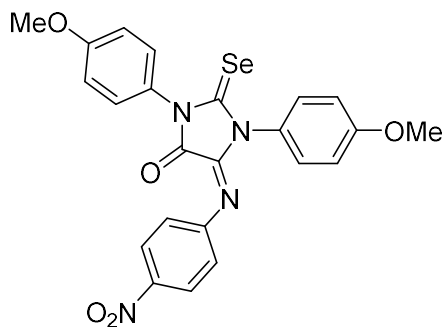
Соединение **9q** было получено из имидазолидина **7i** (0.14 г, 0.35 ммоль), 1-азидо-4-метоксибензола (0.06 г, 0.39 ммоль) и PPh_3 (0.10 г, 0.39 ммоль) в виде красного порошка (0.09 г, выход 87%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 7.43 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.36 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.14 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.11 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ar), 7.06 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.84 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 3.72 (с, 3H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 184.3, 159.5, 157.1, 153.1, 138.2, 130.4, 130.1, 128.5, 128.2, 126.7, 123.1, 114.4, 114.1, 114.0, 113.5, 55.4, 55.4, 55.2. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{SeNa}$ 518.0589, найденное 518.0590. $T_{\text{пл}} = 237\text{--}238^\circ\text{C}$

4.10.16 (E)-1,3-Бис(4-этоксифенил)-5-((4-бромфенил)имино)-2-селеноксоимидазолидин-4-он (9r)



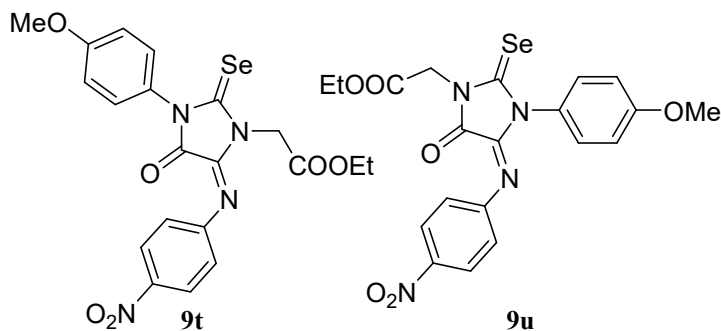
Соединение **9r** было получено из имидазолидина **7j** (0.17 г, 0.42 ммоль), 1-азидо-4-бромбензола (0.09 г, 0.46 ммоль) и PPh_3 (0.12 г, 0.46 ммоль) в виде красного порошка (0.14 г, выход 68%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.39 – 7.34 (м, 2H, Ar), 7.33 – 7.27 (м, 2H, Ar), 7.04 – 7.00 (м, 2H, Ar), 6.99 – 6.95 (м, 2H, Ar), 6.33 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 4.12 – 4.04 (м, 4H, CH_2), 1.48 – 1.38 (м, 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 185.1, 160.1, 159.5, 155.5, 154.6, 129.6, 129.5, 127.3, 125.1, 122.2, 115.3, 115.3, 64.0, 14.9, 14.9. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Se}$ 572.0083, найденное 572.0088; $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}^{81}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Se}$ 574.0070, найденное 574.0077.

4.10.17 (E)-1,3-Бис(4-метоксифенил)-5-((4-нитрофенил)имино)-2-селеноксоимидазолидин-4-он (9s)



Соединение **9s** было получено из имидазолидина **7i** (0.13 г, 0.33 ммоль), 1-азидо-4-нитробензола (0.06 г, 0.36 ммоль) и PPh_3 (0.10 г, 0.36 ммоль) в виде красного порошка (0.15 г, выход 87%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.21 – 8.12 (м, 2H, Ar), 7.47 – 7.39 (м, 2H, Ar), 7.32 – 7.28 (м, 2H, Ar), 7.12 – 7.04 (м, 4H, Ar), 7.02 – 6.99 (м, 2H, Ar), 3.87 (с, 3H, OCH_3), 3.84 (с, 3H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 185.0, 160.0, 160.0, 160.0, 129.5, 129.1, 126.5, 124.8, 124.2, 119.6, 114.4, 114.2, 55.2, 55.1, 25.0. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{SeNa}$ 533.0335, найденное 533.0334. $T_{\text{пл}} = 206\text{--}207^\circ\text{C}$

4.10.18 Этил-(E)-2-(3-(4-метоксифенил)-5-((4-нитрофенил)имино)-4-оксо-2-селеноксоимидазолидин-1-ил)ацетат (9t) и этил-(Z)-2-(3-(4-метоксифенил)-4-((4-нитрофенил)имино)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-1-ил)ацетат (9u)

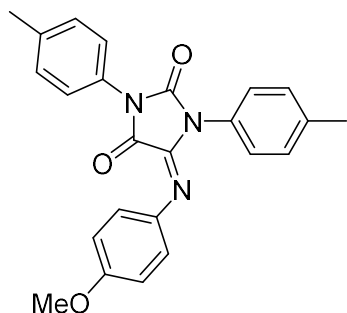


Соединения **9t** и **9u** были получены из имидазолидина **7k** (0.20 г, 0.54 ммоль), 1-азидо-4-нитробензола (0.11 г, 0.10 ммоль) и PPh_3 (0.16 г, 0.60 ммоль) в виде рыжей твердой смеси продуктов (0.25 г, общий выход 91%) в соотношении 2 к 1.

Соединение **9t** выделено в индивидуальном виде (0.15 г, выход 60%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.22 – 8.18 (м, 2H, Ar), 7.25 – 7.20 (м, 2H, Ar), 7.15 – 7.10 (м, 2H, Ar), 7.00 – 6.95 (м, 2H, Ar), 5.08 (д, $J = 1.3$ Гц, 2H, NCH_2), 4.30 (кд, $J_1 = 7.1$ Гц, $J_2 = 1.2$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 3.83 (д, $J = 1.5$ Гц, 3H, OCH_3), 1.34 (тд, $J_1 = 7.1$, $J_2 = 1.4$ Гц, 3H, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.2, 160.6, 151.6, 145.1, 129.9, 129.5, 125.1, 124.8, 120.6, 120.2, 114.7, 62.4, 55.6, 45.9, 14.3.

Соединение **9u** выделено в смеси с соединением **9t** (0.07 г, выход 30%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.23 – 8.12 (м, 2H, Ar), 7.45 – 7.33 (м, 2H, Ar), 7.13 – 6.98 (м, 4H, Ar), 4.82 (с, 2H, NCH_2), 4.26 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

4.10.19 (E)-5-((4-Метоксифенил)имино)-1,3-ди-*n*-толилимидазолидин-2,4-дион (**9v**)

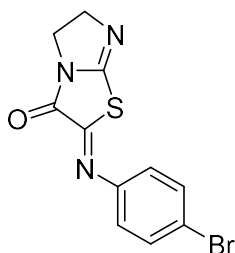


Соединение **9v** было получено по методу, описанному в разделе 4.16, из имидазолидина **9p** (46 мг, 0.10 ммоль), гидразоноилхлорида **2c** (68 мг, 0.22 ммоль) и Et_3N (45 мг, 0.44 ммоль) в виде желтого порошка (12 мг, выход 30%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.43 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.35 – 7.27 (м, 6H, Ar), 7.03 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 6.84 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 2.41 (с, 3H, CH_3), 2.38 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 157.5, 145.9, 138.7, 130.2, 130.0, 130.0, 130.0, 129.9, 129.9, 127.2, 126.0, 125.8, 122.5, 113.8, 55.5. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ 422.1475, найденное 422.1475.

4.11 Получение 5-арилиминотиазолидинов **10**

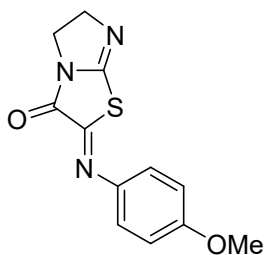
Раствор трифенилфосфина (0.72 ммоль, 1.2 экв) и арилазида (0.72 ммоль, 1.2 экв.) в абсолютном о-ксилол (24 мл) нагревали при перемешивании до 50°C в течение 0.5-2 часов (до тех пор, пока визуально не прекратилось выделение азота) и добавляли тиазолидин **6** (0.6 ммоль, 1 экв) и триэтиламин (0.72 ммоль, 1.2 экв). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов, а затем перемешивали в течение ночи без дополнительного нагревания. Растворитель удаляли в вакууме, а полученную маслянистую массу очищали методом колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь CH_2Cl_2 - CH_3OH .

4.11.1 (Z)-2-((4-Бромфенил)имино)-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-3(2H)-он (10b)



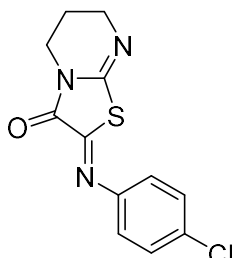
Соединение **10b** было получено из тиазолидина **6e**·HCl (0.12 г, 0.60 ммоль), 1-азидо-4-бромбензола (0.14 г, 0.72 ммоль), PPh₃ (0.19 г, 0.72 ммоль) и Et₃N (0.07 г, 0.72 ммоль) в результате хроматографии (элюент – смесь CH₂Cl₂/MeOH = 200/1, R_f 0.19) в виде бежевого порошка (0.03 г, выход 17%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 7.72 – 7.67 (м, 2H, Ar), 7.11 – 7.07 (м, 2H, Ar), 4.25 (дд, *J*₁ = 8.6 Гц, *J*₂ = 7.3 Гц, 2H, CH₂), 3.88 – 3.82 (м, 2H, CH₂). МСВР *m/z*: [M + Na]⁺ рассчитанное для C₁₁H₈⁷⁹BrN₃OSNa 331.9464, найденное 331.9467; [M + Na]⁺ рассчитанное для C₁₁H₈⁸¹BrN₃OSNa 333.9443, найденное 333.9445.

4.11.2 (Z)-2-((4-Метоксифенил)имино)-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-3(2H)-он (10c)



Соединение **10c** было получено из тиазолидина **6e**·HCl (0.12 г, 0.60 ммоль), 1-азидо-4-метоксибензола (0.11 г, 0.72 ммоль), PPh₃ (0.19 г, 0.72 ммоль) и Et₃N (0.07 г, 0.72 ммоль) в результате хроматографии (элюент – смесь CH₂Cl₂/MeOH = 200/1, R_f 0.25) в виде бежевого порошка (0.03 г, выход 22%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.24 – 7.20 (м, 2H, Ar), 6.81 – 6.76 (м, 2H, Ar), 4.05 – 3.97 (м, 2H, CH₂), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 3.76 – 3.70 (м, 2H, CH₂). МСВР *m/z*: [M + Na]⁺ рассчитанное для C₁₂H₁₁N₃O₂SNa 284.0464, найденное 284.0469.

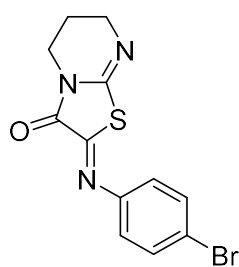
4.11.3 (Z)-2-((4-Хлорфенил)имино)-6,7-дигидро-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-он (10d)



Соединение **10d** было получено из тиазолидина **6f**·HCl (0.12 г, 0.60 ммоль), 1-азидо-4-хлорбензола (0.11 г, 0.72 ммоль), PPh₃ (0.19 г, 0.72 ммоль) и Et₃N (0.07 г, 0.72 ммоль) в результате хроматографии (элюент – смесь CH₂Cl₂/MeOH = 200/1, R_f 0.19) в виде бежевого порошка (0.15 г, выход 87%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.44 – 7.39 (м, 2H, Ar), 7.14 – 7.09 (м, 2H, Ar), 3.94 – 3.89 (м,

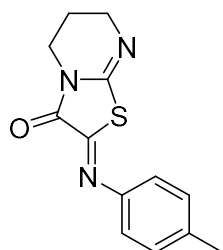
2H, CH₂), 3.77 – 3.72 (м, 2H, CH₂), 2.08 – 2.01 (м, 2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 160.6, 151.4, 147.5, 147.0, 133.0, 129.9, 121.9, 47.3, 41.0, 20.0. МСВР *m/z*: [2M + Na]⁺ рассчитанное для C₂₄H₂₀³⁵Cl₂N₆O₂S₂Na 581.0358, найденное 581.0365; [2M + Na]⁺ рассчитанное для C₂₄H₂₀³⁵Cl³⁷ClN₆O₂S₂Na 583.0333, найденное 583.0330; [2M + Na]⁺ рассчитанное для C₂₄H₂₀³⁷Cl₂N₆O₂S₂Na 585.0310, найденное 585.0291. T_{пл} = 141-142 °С.

4.11.4 (Z)-2-((4-Бромфенил)имино)-6,7-дигидро-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-он (10e)



Соединение **10e** было получено из тиазолидина **6f·HCl** (0.12 г, 0.60 ммоль), 1-азидо-4-бромбензола (0.14 г, 0.72 ммоль), PPh₃ (0.19 г, 0.72 ммоль) и Et₃N (0.07 г, 0.72 ммоль) в результате хроматографии (элюент – смесь CH₂Cl₂/MeOH = 200/1, R_f 0.27) в виде бежевого порошка (0.18 г, выход 93%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.58 – 7.54 (м, 2H, Ar), 7.07 – 7.02 (м, 2H, Ar), 3.94 – 3.88 (м, 2H, CH₂), 3.77 – 3.71 (м, 2H, CH₂), 2.04 (кв, *J* = 5.8 Гц, 2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 160.7, 151.6, 148.0, 147.0, 132.9, 122.1, 120.9, 47.3, 41.1, 20.1. МСВР *m/z*: [M + H]⁺ рассчитанное для C₁₂H₁₁⁷⁹BrN₃OS 323.9801, найденное 323.9803; [M + H]⁺ рассчитанное для C₁₂H₁₁⁸¹BrN₃OS 325.9780, найденное 325.9780. T_{пл} = 154-155 °С.

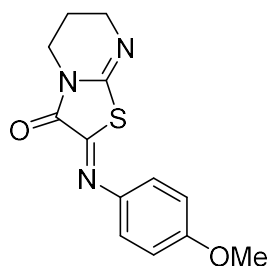
4.11.5 (Z)-2-(*p*-Толилимино)-6,7-дигидро-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3(2H)-он (10f)



Соединение **10f** было получено из тиазолидина **6f·HCl** (0.12 г, 0.60 ммоль), 1-азидо-4-метилбензола (0.10 г, 0.72 ммоль), PPh₃ (0.19 г, 0.72 ммоль) и Et₃N (0.07 г, 0.72 ммоль) в результате хроматографии (элюент – смесь CH₂Cl₂/MeOH = 400/1, R_f 0.28) в виде бежевого порошка (0.13 г, выход 86%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.23 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.10 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, Ar), 3.91 – 3.87 (м, 2H, CH₂), 3.73 – 3.70 (м, 2H, CH₂), 2.37 (с, 3H, CH₃), 2.05 – 1.99 (м, 2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 161.0, 149.3, 147.6, 146.3, 137.7,

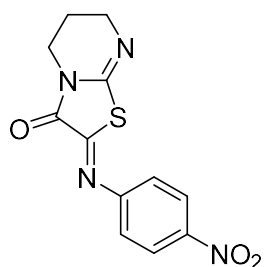
130.2, 120.8, 47.2, 40.9, 21.3, 20.1. МСВР m/Z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{13}H_{13}N_3OSNa$ 282.0672; найденное 282.0676. $T_{пл} = 111-112$ °С.

4.11.6 (Z)-2-((4-Метоксифенил)имино)-6,7-дигидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3(2H)-он (10g)



Соединение **10g** было получено из тиазолидина **6f·HCl** (0.12 г, 0.60 ммоль), 1-азидо-4-метоксибензола (0.11 г, 0.72 ммоль), PPh_3 (0.19 г, 0.72 ммоль) и Et_3N (0.07 г, 0.72 ммоль) в результате хроматографии (элюент – смесь $CH_2Cl_2/MeOH = 150/1$, R_f 0.21) в виде бежевого порошка (0.16 г, выход 96%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.27 – 7.22 (м, 2H, Ar), 6.99 – 6.94 (м, 2H, Ar), 3.89 (дд, $J_1 = 6.9$ Гц, $J_2 = 5.3$ Гц, 2H, CH_2), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 3.72 (т, $J = 5.6$ Гц, 2H, CH_2), 2.02 (кв, $J = 5.8$ Гц, 2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 161.2, 159.3, 147.8, 146.9, 141.1, 123.4, 114.7, 55.6, 47.2, 40.9, 20.1. МСВР m/Z : $[M + H]^+$ рассчитанное для $C_{13}H_{14}N_3O_2S$ 276.0801; найденное 276.0803. $T_{пл} = 109-110$ °С.

4.11.7 (Z)-2-((4-Нитрофенил)имино)-6,7-дигидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3(2H)-он (10h)



Соединение **10h** было получено из тиазолидина **6f·HCl** (0.12 г, 0.60 ммоль), 1-азидо-4-нитробензола (0.12 г, 0.72 ммоль), PPh_3 (0.19 г, 0.72 ммоль) и Et_3N (0.07 г, 0.72 ммоль) в результате хроматографии (элюент – смесь $CH_2Cl_2/MeOH = 200/1$, R_f 0.13) в виде бежевого порошка (0.16 г, выход 94%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.35 – 8.30 (м, 2H, Ar), 7.24 – 7.17 (м, 2H, Ar), 3.94 (дд, $J_1 = 6.8$ Гц, $J_2 = 5.3$ Гц, 2H, CH_2), 3.76 (т, $J = 5.6$ Гц, 2H, CH_2), 2.06 (кв, $J = 5.8$ Гц, 2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 159.9, 154.9, 154.6, 146.0, 145.9, 125.6, 120.2, 47.4, 41.2, 19.9. МСВР m/Z : $[2M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{24}H_{20}N_8O_6S_2Na$ 603.0839; найденное 603.0843. $T_{пл} = 176-177$ °С.

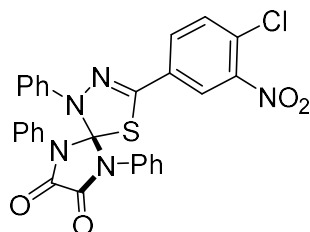
4.12 Получение спиросочлененных имидазолидин-тиадиазолинов и имидазолидин-селенодиазолинов 12

Метод диффузионного смешивания (А): Небольшой виал (диаметр – 1.3 см, объем – 7 мл), снабженный магнитным мешальником, заполняли смесью имидазолидина **7** (1 экв, 0.150 ммоль) и гидразоноилхлорида **2** (1.1 экв, 0.165 ммоль) в 4 мл ДХМ и затем помещали в виал большего размера (диаметр – 3.5 см, объем – 20 мл), содержащий триэтиламин (35.85 ммоль, 5 мл). Внешний виал плотно закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов.

Добавление триэтиламина по каплям (Б): Раствор триэтиламина (1.2 экв, 0.18 ммоль, 18 мг) в 3 мл ДХМ медленно добавляли в течение 30 мин к перемешиваемому раствору имидазолидина **7** (1 экв, 0.150 ммоль) и гидразоноилхлорида **2** (1.1 экв, 0.165 ммоль) в 4 мл ДХМ, после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов.

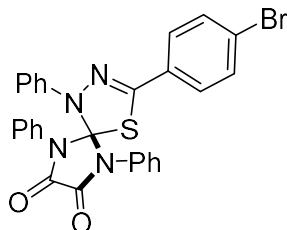
В обоих случаях после завершения реакций растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси петролейный эфир – этилацетат или ДХМ – метанол в качестве элюента.

4.12.13-(3-Нитрофенил-4-хлор)-1,6,9-трифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (**12a**)



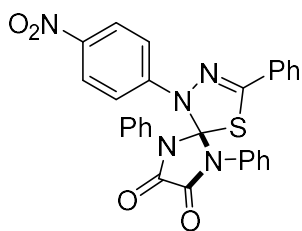
Соединение **12a** было получено из имидазолидина **7d** (42 мг) и гидразоноилхлорида **2e** (50 мг) в виде желтоватого порошка (**А**: 80 мг, выход 96%; **Б**: 74 мг, выход 88%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 8.12 (дд, $J_1 = 1.9$ Гц, $J_2 = 0.7$ Гц, 1H, Ar), 7.72 – 7.66 (м, 2H, Ar), 7.52 (дд, $J_1 = 8.8$ Гц, $J_2 = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 7.42 (м, 8H, Ar), 7.27 – 7.20 (м, 5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 156.3, 148.1, 140.5, 139.4, 132.8, 132.3, 130.1, 130.1, 129.8, 129.5, 129.4, 127.7, 125.8, 124.3, 121.9, 117.4, 112.1. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{SNa}$ 578.0660, найденное 578.0665; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{18}^{37}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{SNa}$ 580.0642, найденное 578.0630.

4.12.23-(4-Бромфенил)-1,6,9-трифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (12b)



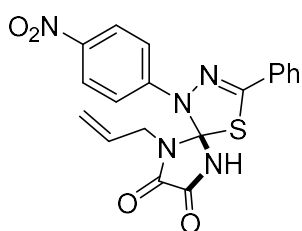
Соединение **12b** было получено из имидазолидина **7d** (42 мг) и гидразоноилхлорида **2c** (51 мг) в виде белого порошка (**A**: 82 мг, выход 99%; **B**: 82 мг, выход 99%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.46 – 7.42 (м, 2H, Ar), 7.42 – 7.37 (м, 2H, Ar), 7.36 – 7.31 (м, 8H, Ar), 7.30 – 7.27 (м, 2H, Ar), 7.26 – 7.19 (м, 5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 155.78, 140.64, 140.00, 132.55, 132.00, 129.99, 129.65, 129.51, 128.98, 127.55, 127.52, 124.79, 124.43, 118.21, 112.00. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{20}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ 555.0485, найденное 555.0487; $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{20}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ 557.0468, найденное 557.0465.

4.12.31-(4-Нитрофенил)-3,6,9-трифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (12c)



Соединение **12c** было получено из имидазолидина **7d** (42 мг) и гидразоноилхлорида **2d** (46 мг) в виде бежевого порошка (**A**: 34 мг, выход 44%; **B**: 70 мг, выход 91%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.33 – 8.27 (м, 2H, Ar), 7.55 – 7.51 (м, 2H, Ar), 7.46 – 7.42 (м, 2H, Ar), 7.42 – 7.33 (м, 9H, Ar), 7.25 – 7.20 (м, 4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 155.0, 151.7, 148.8, 145.2, 144.4, 131.4, 130.0, 130.0, 129.2, 126.6, 124.9, 124.7, 120.8, 120.8. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 522.1231, найденное 522.1226; $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{56}\text{H}_{38}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$ 1065.2208, найденное 1065.2200.

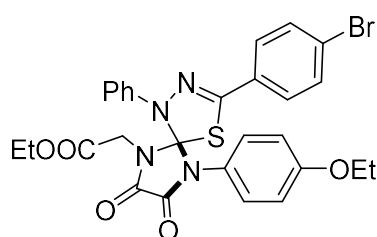
4.12.46-Аллил-1-(4-нитрофенил)-3-фенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (12d)



Соединение **12d** было получено из имидазолидина **7g** (26 мг) и гидразоноилхлорида **2d** (46 мг) в виде светло-желтого порошка (**A**: 37 мг, выход 61%; **B**: 39 мг, выход 63%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.53 – 8.39 (м, 4H, Ar), 7.96 – 7.91 (м, 2H, Ar), 7.62 – 7.53 (м, 3H, Ar), 7.51 – 7.44 (м, 1H, NH), 5.90 (ддт, $J_1 =$

17.2 Гц, $J_2 = 10.2$ Гц, $J_3 = 5.6$ Гц, 1H, = CH), 5.29 – 5.18 (м, 2H, = CH₂), 4.06 – 4.00 (м, 2H, NCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 168.9, 167.4, 160.2, 158.2, 146.7, 143.6, 133.4, 133.4, 132.4, 129.6, 128.8, 127.1, 124.9, 124.7, 117.1, 42.2. МСВР m/z : [M + Na]⁺ рассчитанное для C₁₉H₁₅N₅O₄SNa 432.0737, найденное 432.0741; [2M + Na]⁺ рассчитанное для C₃₈H₃₀N₁₀O₈S₂Na 841.1582, найденное 841.1582.

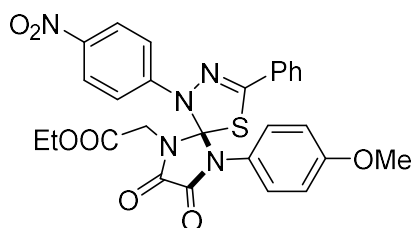
4.12.5 Этил 2-(3-(4-бромфенил)-7,8-диоксо-1-фенил-9-(4-этоксифенил)-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-6-ил)ацетат (12e)



Соединение **12e** было получено из имидазолидина **7e** (50 мг) и гидразоноилхлорида **2c** (51 мг) в виде бежевого порошка (А: 70 мг, выход 77%; Б: 45 мг, выход 49%).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.48 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.39 – 7.32 (м, 4H, Ar), 7.24 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.18 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.08 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 6.79 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 4.31 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H, NCH₂), 4.28 – 4.13 (м, 2H, COOCH₂CH₃), 4.01 – 3.90 (м, 3H, NCH₂+OCH₂CH₃), 1.34 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, COOCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 166.1, 159.6, 156.4, 155.4, 140.4, 140.0, 132.1, 129.9, 129.0, 128.9, 127.6, 125.2, 124.5, 124.2, 118.8, 115.2, 111.0, 63.7, 62.4, 41.9, 14.7, 14.1. МСВР m/z : [M + H]⁺ рассчитанное для C₂₈H₂₆⁷⁹BrN₄O₅S 609.0802, найденное 609.0803; [M + H]⁺ рассчитанное для C₂₈H₂₆⁸¹BrN₄O₅S 611.0785, найденное 611.0783.

4.12.6 Этил 2-(7,8-диоксо-9-(4-метоксифенил)-1-(4-нитрофенил)-3-фенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-6-ил)ацетат (12f)

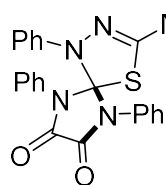


Соединение **12f** было получено из имидазолидина **7f** (48 мг) и гидразоноилхлорида **2d** (46 мг) в виде бежевого порошка (А: 78 мг, выход 93%; Б: 79 мг, выход 94%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.):

8.25 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H, Ar), 7.58 – 7.52 (м, 2H, Ar), 7.47 – 7.39 (м, 5H, Ar), 7.03 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 6.82 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 4.39 (д, $J = 17.5$ Гц, 1H, NCH₂), 4.20

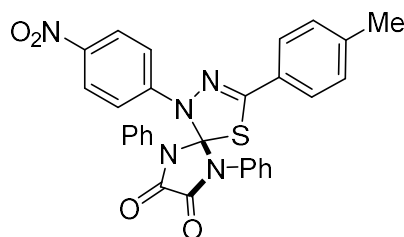
(кк, $J_1 = 10.8$ Гц, $J_2 = 7.1$ Гц, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.06 (д, $J = 17.5$ Гц, 1H, NCH_2), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 1.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 165.8, 160.5, 145.7, 131.4, 129.4, 129.2, 129.0, 126.7, 125.7, 123.8, 117.0, 115.1, 110.6, 62.6, 55.6, 42.1, 14.2. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{SNa}$ 584.1210, найденное 584.1217; $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{54}\text{H}_{46}\text{N}_{10}\text{O}_{14}\text{S}_2\text{Na}$ 1145.2529, найденное 1145.2536.

4.12.73-Метил-1,6,9-трифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (12g)



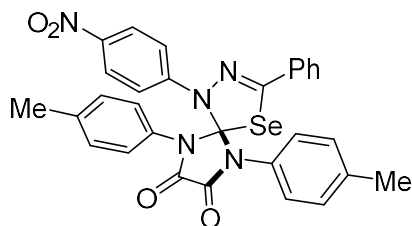
Соединение **12g** было получено из имидазолидина **7d** (42 мг) и гидразоноилхлорида **2k** (28 мг) в виде белого порошка (А: 55 мг, выход 88%; Б: 46 мг, выход 74%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.39 – 7.32 (м, 8H, Ar), 7.26 – 7.20 (м, 6H, Ar), 7.14 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 2.00 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 155.8, 140.9, 139.2, 132.8, 129.9, 129.6, 129.4, 127.6, 124.1, 117.7, 112.0, 16.5. МСВР m/z : $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ 851.2193, найденное 851.2186.

4.12.81-(4-Нитрофенил)-3-(п-толил)6,9-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (12h)



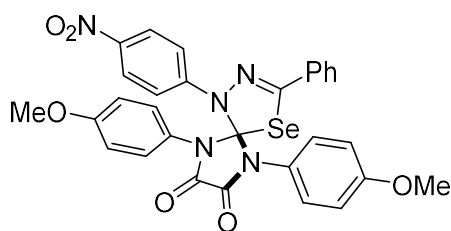
Соединение **12h** было получено из имидазолидина **7d** (42 мг) и гидразоноилхлорида **2f** (48 мг) в виде светло-желтого порошка (Б: 79 мг, выход 98%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.32 – 8.25 (м, 2H, Ar), 7.54 – 7.49 (м, 2H, Ar), 7.39 – 7.31 (м, 8H, Ar), 7.25 – 7.19 (м, 4H, Ar), 7.15 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 2.35 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 155.7, 146.2, 144.6, 143.2, 141.8, 132.2, 129.9, 129.8, 129.7, 127.4, 126.6, 126.5, 126.0, 116.6, 111.4, 21.6. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{SNa}$ 558.1206, найденное 558.1209. $T_{\text{пл}} = 153\text{--}154^\circ\text{C}$

4.12.91-(4-Нитрофенил)-6,9-ди-*n*-толил-3-фенил-4-селена-1,2,6,9-тетраазаспиро[4,4]не-2-ен-7,8-дион (12i)



Соединение **12i** было получено из имидазолидина **7h** (54 мг) и гидразоноилхлорида **2d** (46 мг) в виде светло-желтого порошка (**Б**: 84 мг, выход 98%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 8.37 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.63 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 7.47 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ar), 7.41 – 7.33 (м, 3H, Ar), 7.22 (д, $J = 8.0$ Гц, 4H, Ar), 7.08 (д, $J = 8.0$ Гц, 4H, Ar), 2.24 (с, 6H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 156.3, 146.8, 146.3, 142.1, 139.0, 130.7, 130.0, 129.1, 127.4, 126.7, 126.1, 117.1, 20.7. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{SeNa}$ 620.0807, найденное 620.0809. $T_{\text{пл}} = 276\text{--}277^\circ\text{C}$

4.12.10 6,9-Бис(4-метоксифенил)-1-(4-нитрофенил)-3-фенил-4-селена-1,2,6,9-тетраазаспиро[4,4]нон-2-ен-7,8-дион (12j)

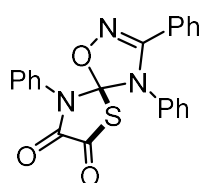


Соединение **12j** было получено из имидазолидина **7i** (58 мг) и гидразоноилхлорида **2d** (46 мг) в виде светло-желтого порошка (**Б**: 62 мг, выход 66%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 8.21 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.53 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.28 (д, $J = 18.8$ Гц, 5H, Ar), 7.05 (д, $J = 8.3$ Гц, 4H, Ar), 6.78 (д, $J = 8.4$ Гц, 4H, Ar), 3.67 (с, 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 159.1, 156.2, 146.5, 145.8, 141.6, 131.50, 130.3, 128.8, 128.7, 126.3, 125.7, 125.1, 116.6, 114.3, 111.3, 54.9. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{SeNa}$ 652.0706, найденное 652.0713. $T_{\text{пл}} = 293\text{--}294^\circ\text{C}$

4.13 Получение спиросочлененных оксадиазолин-тиазолидинов 17

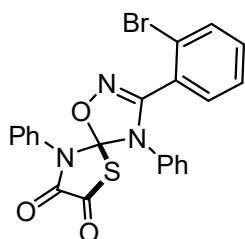
К смеси 3-фенил-2-(фенилимино)тиазолидин-4,5-диона **6a** (1 экв) и N-гидроксibenзимидаилхлорида (хлороксима) **4** (1.1 экв) в ДХМ (0.03 М) добавляли при 0°C по каплям в атмосфере аргона в течение 30 минут раствор триэтиламина (1.2 экв) в ДХМ (0.06 М). Смесь перемешивали в течение суток, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток промывали последовательно диэтиловым эфиром, раствором NaHCO₃ (0.5 моль/л) и водой до получения твердого светлого осадка продукта.

4.13.13,4,6-Трифенил-1-окса-9-тиа-2,4,6-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (17a)



Соединение **17a** было получено из тиазолидина **6a** (60 мг, 0.213 ммоль), хлороксима **4a** (45 мг, 0.234 ммоль) и триэтиламина (26 мг, 0.255 ммоль) в виде белого порошка (66 мг, выход 73%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.56 – 7.52 (м, 1H, Ar), 7.53 – 7.49 (м, 4H, Ar), 7.49 – 7.47 (м, 2H, Ar), 7.47 (м, 1H, Ar), 7.45 (м, 1H, Ar), 7.44 – 7.38 (м, 2H, Ar), 7.34 – 7.29 (м, 4H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 132.0, 131.8, 129.9, 129.8, 129.6, 129.0, 128.3, 128.1, 127.4, 126.8 МСВР *m/z*: [M+Na]⁺ рассчитанное для C₂₂H₁₅N₃O₃SNa 424.0726, найденное 424.0729. T_{пл} 146-147°C.

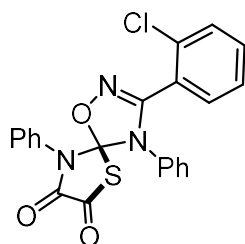
4.13.23-(2-Бромфенил)-4,6-дифенил-1-окса-9-тиа-2,4,6-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (17b)



Соединение **17b** было получено из тиазолидина **6a** (120 мг, 0.425 ммоль), хлороксима **4b** (110 мг, 0.468 ммоль) и триэтиламина (52 мг, 0.510 ммоль) в виде белого порошка (175 мг, выход 82%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 7.68 – 7.52 (м, 8H, Ar), 7.52 – 7.41 (м, 3H, Ar), 7.40 – 7.25 (м, 2H, Ar), 6.94 (м, 1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 156.3, 155.4, 133.6, 133.0, 132.7, 130.7, 130.6, 129.5, 129.4, 129.3, 128.9, 128.4, 128.3, 127.9, 126.7, 120.9.

МСВР m/z : $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{22}H_{14}^{79}BrN_3O_3SNa$ 501.9831, найденное 501.9836; $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{22}H_{14}^{81}BrN_3O_3SNa$ 503.9813, найденное 503.9812. $T_{пл} = 169-170^\circ C$

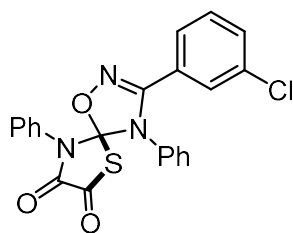
4.13.34,6-Дифенил-3-(2-хлорфенил)-1-окса-9-тиа-2,4,6-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (17c)



Соединение **17c** было получено из тиазолидина **6a** (60 мг, 0.213 ммоль), хлороксима **4b** (45 мг, 0.234 ммоль) и триэтиламина (26 мг, 0.255 ммоль) в виде белого порошка (78 мг, выход 81%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.56 –

7.53 (м, 5H, Ar), 7.53 – 7.51 (м, 2H, Ar), 7.51 – 7.49 (м, 2H, Ar), 7.49 – 7.47 (м, 1H, Ar), 7.35 – 7.30 (м, 2H, Ar), 7.21 – 7.18 (м, 1H, Ar), 7.06 – 7.02 (м, 1H, Ar), Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 155.5, 154.6, 132.9, 132.7, 131.6, 130.5, 130.4, 129.5, 129.4, 128.4, 127.9, 125.2, 123.9. МСВР m/z : $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{22}H_{14}^{35}ClN_3O_3SNa$ 458.0337, найденное 458.0340; $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{22}H_{14}^{37}ClN_3O_3SNa$ 460.0314, найденное 460.0303. $T_{пл} = 171-172^\circ C$

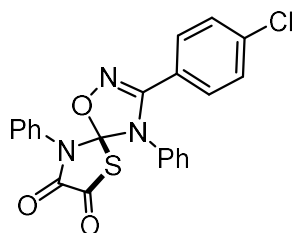
4.13.44,6-Дифенил-3-(3-хлорфенил)-1-окса-9-тиа-2,4,6-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (17d)



Соединение **17d** было получено из тиазолидина **6a** (60 мг, 0.213 ммоль), хлороксима **4d** (45 мг, 0.234 ммоль) и триэтиламина (26 мг, 0.255 ммоль) в виде белого порошка (51 мг, выход 55%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.):

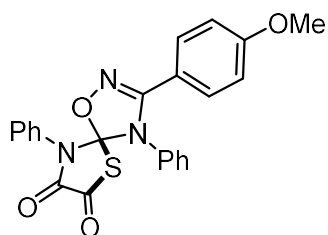
7.59 – 7.54 (м, 4H, Ar), 7.50 – 7.45 (м, 3H, Ar), 7.45 – 7.42 (м, 2H, Ar), 7.41 – 7.38 (м, 1H, Ar), 7.35 – 7.29 (м, 2H, Ar), 7.22 – 7.18 (м, 1H, Ar), 7.16 – 7.11 (м, 1H, Ar). МСВР m/z : $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{22}H_{14}^{35}ClN_3O_3SNa$ 458.0337, найденное 458.0342; $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{22}H_{14}^{37}ClN_3O_3SNa$ 460.0314, найденное 460.0306.

4.13.54,6-Дифенил-3-(4-хлорфенил)-1-окса-9-тиа-2,4,6-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (17e)



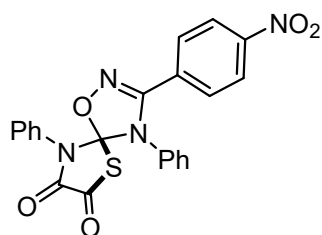
Соединение **17e** было получено из тиазолиина **6a** (56 мг, 0.200 ммоль), хлороксима **4e** (40 мг, 0.220 ммоль) и триэтиламина (24 мг, 0.240 ммоль) в виде белого порошка (77 мг, выход 87%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 7.60 – 7.50 (м, 8H, Ar), 7.49 – 7.44 (м, 2H, Ar), 7.43 – 7.40 (м, 2H, Ar), 7.37 – 7.33 (м, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 155.8, 155.5, 136.4, 132.5, 129.4, 129.4, 129.2, 129.2, 128.5, 128.4, 128.3, 126.7, 125.2, 124.9, 123.6, 119.5. МСВР m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{SNa}$ 458.0337, найденное 458.0354; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}^{37}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{SNa}$ 460.0314, найденное 460.0319. $T_{\text{пл}}$ 157-158°C.

4.13.63-(4-метоксифенил)-4,6-дифенил-1-окса-9-тиа-2,4,6-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (17f)



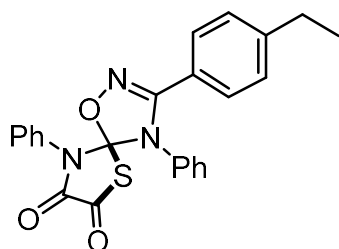
Соединение **17f** было получено из тиазолидина **6a** (56 мг, 0.200 ммоль), хлороксима **4f** (41 мг, 0.220 ммоль) и триэтиламина (24 мг, 0.240 ммоль) в виде белого порошка (84 мг, выход 99%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.54 – 7.50 (м, 4H, Ar), 7.49 – 7.46 (м, 3H, Ar), 7.46 – 7.40 (м, 3H, Ar), 7.24 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.81 – 6.77 (м, 2H, Ar), 3.77 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 162.3, 155.8, 155.1, 132.1, 129.8, 129.8, 129.0, 128.2, 123.5, 119.1, 114.4, 55.6. МСВР m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}$ 454.0837, найденное 454.0832; $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{46}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$ 885.1771, найденное 885.1772. $T_{\text{пл}} = 153-154^\circ\text{C}$

4.13.73-(4-Нитрофенил)-4,6-дифенил-1-окса-9-тиа-2,4,6-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (17g)



Соединение **17g** было получено из тиазолидина **6a** (42 мг, 0.150 ммоль), хлороксима **4g** (33 мг, 0.165 ммоль) и триэтиламина (18 мг, 0.180 ммоль) в виде бежевого порошка (32 мг, выход 47%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.16 – 8.11 (м, 2H, Ar), 7.53 – 7.40 (м, 12H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 155.0, 154.4, 149.4, 132.5, 131.8, 130.2, 129.9, 129.6, 128.4, 128.3, 126.0, 125.2, 124.2, 118.5. МСВР m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$ 469.0577, найденное 469.0582; $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}$ 915.1258, найденное 915.1262. $T_{\text{пл}} = 138\text{--}139^\circ\text{C}$

4.13.83-(4-Этилфенил)-4,6-дифенил-1-окса-9-тиа-2,4,6-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,8-дион (17h)



Соединение **17h** было получено из тиазолидина **6a** (120 мг, 0.425 ммоль), хлороксима **4h** (86 мг, 0.468 ммоль) и триэтиламина (52 мг, 0.510 ммоль) в виде белого порошка (155 мг, выход 85%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.57 – 7.50 (м, 4H, Ar), 7.50 – 7.45 (м, 3H, Ar), 7.45 (м, 1H, Ar), 7.44 (м, 1H, Ar), 7.42 (м, 1H, Ar), 7.26 – 7.18 (м, 2H, Ar), 7.17 – 7.07 (м, 2H, Ar), 2.60 (к, $J = 7.58$ Гц, 2H, CH_2), 1.17 (т, $J = 7.58$ Гц, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 155.7, 154.6, 148.2, 131.6, 129.3, 129.2, 128.0, 127.7, 126.9, 123.6, 28.4, 14.8. $T_{\text{пл}} = 163\text{--}164^\circ\text{C}$

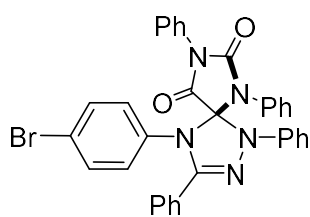
4.14 Получение спиросочлененных триазолин-имидазолидинов 18

Метод диффузионного смешивания (А): Смесь 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9** (1 экв, 0.150 ммоль) и гидразоноилхлорида **2** (1.1 экв, 0.165 ммоль) в 4.5 мл ДХМ добавляли в виал объемом 15 мл (диаметр – 1.3 см). Затем его помещали в закрытый виал большего объема (50 мл, диаметр – 3.5 см), содержащую триэтиламин (7.18 ммоль, 1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение суток.

Добавление триэтиламина по каплям (Б): К смеси 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9** (1 экв, 0.150 ммоль) и гидразоноилхлорида **2** (1.1 экв, 0.165 ммоль) в 4.5 мл ДХМ добавляли по каплям в атмосфере аргона в течение 30 минут раствор триэтиламина (1.2 экв, 0.180 ммоль, 18 мг) в 3 мл ДХМ. Смесь перемешивали в течение суток.

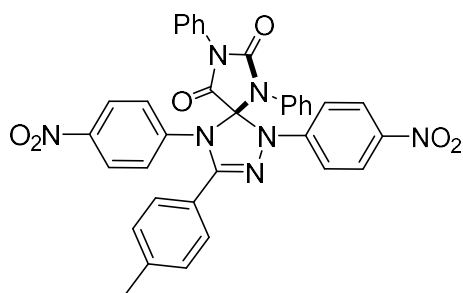
В обоих случаях по окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли методом колоночной хроматографии в системе петролейный эфир – этилацетат (10:1-5:1) или хлороформ – метанол (400:1-50:1).

4.14.14-(4-Бромфенил)-1,3,6,8-тетрафенил-1,2,4,6,8-пентаазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (**18a**)



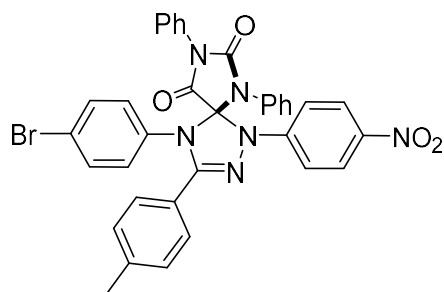
Соединение **18a** было получено из иминогидантоина **9c** (63 мг) и гидразоноилхлорида **2a** (38 мг) в виде бежевого порошка (**А**: 65 мг, выход 71%; **Б**: 57 мг, выход 62%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.53 – 7.50 (м, 2H, Ar), 7.47 – 7.42 (м, 3H, Ar), 7.42 – 7.38 (м, 3H, Ar), 7.38 – 7.35 (м, 4H, Ar), 7.35 – 7.26 (м, 7H, Ar), 7.15 – 7.11 (м, 2H, Ar), 7.07 – 7.02 (м, 1H, Ar), 6.98 – 6.93 (м, 2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 165.0, 151.8, 146.6, 141.4, 135.7, 133.9, 132.9, 130.6, 130.0, 129.7, 129.5, 129.5, 129.0, 128.7, 128.6, 127.9, 127.6, 126.3, 126.1, 124.9, 122.7, 121.9, 115.6, 97.5. МСВР m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{34}\text{H}_{25}^{79}\text{BrN}_5\text{O}_2$ 614.1186, найденное 614.1193; $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{34}\text{H}_{25}^{81}\text{BrN}_5\text{O}_2$ 616.1172, найденное 616.1172.

4.14.21,4-Ди(4-нитрофенил)-3-(*n*-толил)-6,8-дифенил-1,2,4,6,8-пентаазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (18b)



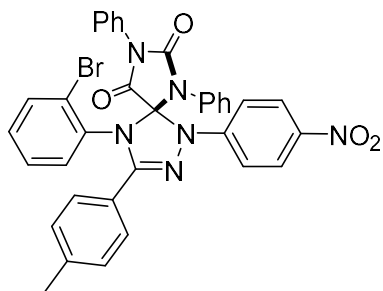
Соединение **18b** было получено из иминогидантоина **9g** (60 мг) и гидразоноилхлорида **2f** (48 мг) в виде желтого порошка (**А**: 38 мг, выход 40%; **Б**: 12 мг, выход 13%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.28 – 8.23 (м, 2H, Ar), 8.20 – 8.16 (м, 2H, Ar), 7.52 – 7.44 (м, 3H, Ar), 7.39 – 7.34 (м, 4H, Ar), 7.33 – 7.27 (м, 3H, Ar), 7.25 – 7.18 (м, 6H, Ar), 7.13 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 2.35 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 164.0, 151.3, 147.8, 146.5, 145.5, 142.1, 141.9, 141.8, 132.8, 130.1, 130.0, 129.9, 129.8, 129.6, 128.6, 128.0, 126.6, 126.1, 125.7, 125.2, 125.1, 122.2, 113.6, 95.5, 21.6. МСВР m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_6\text{Na}$ 662.1759, найденное 662.1765.

4.14.34-(4-Бромфенил)-1-(4-нитрофенил)-3-(*n*-толил)-6,8-дифенил-1,2,4,6,8-пентаазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (18c)



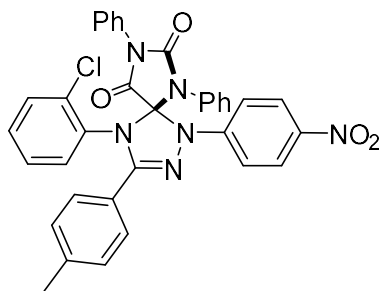
Соединение **18c** было получено из иминогидантоина **9c** (63 мг) и гидразоноилхлорида **2f** (48 мг) в виде бежевого порошка (**А**: 91 мг, выход 90%; **Б**: 81 мг, выход 80%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 8.34 (д, $J = 9.4$ Гц, 2H, Ar), 7.69 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.55 – 7.50 (м, 3H, Ar), 7.49 – 7.43 (м, 4H, Ar), 7.39 – 7.35 (м, 3H, Ar), 7.33 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.23 – 7.17 (м, 4H, Ar), 7.15 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 2.29 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 163.5, 148.2, 145.2, 140.7, 135.0, 133.1, 132.5, 129.9, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5, 128.9, 128.8, 128.6, 127.9, 126.8, 126.5, 126.1, 122.1, 121.5, 113.1, 95.3, 21.0. МСВР m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{35}\text{H}_{25}^{79}\text{BrN}_6\text{O}_4\text{Na}$ 695.1013, найденное 695.1015; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{35}\text{H}_{25}^{81}\text{BrN}_6\text{O}_4\text{Na}$ 697.0999, найденное 697.0990.

4.14.44-(2-Бромфенил)-1-(4-нитрофенил)-3-(*n*-толил)-6,8-дифенил-1,2,4,6,8-пентаазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (18d)



Соединение **18d** было получено из иминогидантоина **9d** (63 мг) и гидразоноилхлорида **2f** (48 мг) в виде желтого порошка (**А**: 85 мг, выход 84%; **Б**: 84 мг, выход 83%). Смесь атропоизомеров **I** и **II** (2.3:1 в CDCl_3). Изомер **I**: Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.20 – 8.15 (м, 2H, Ar), 7.68 – 7.65 (м, 1H, Ar), 7.53 – 7.49 (м, 2H, Ar), 7.47 – 7.41 (м, 5H, Ar), 7.29 – 7.24 (м, 2H, Ar), 7.23 – 7.17 (м, 4H, Ar), 7.17 – 7.11 (м, 6H, Ar), 2.34 (с, 3H, CH_3). Изомер **II**: Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.24 – 8.19 (м, 2H, Ar), 7.60 – 7.55 (м, 2H, Ar), 7.45 – 7.39 (м, 6H, Ar), 7.34 – 7.27 (м, 5H, Ar), 7.26 – 7.21 (м, 3H, Ar), 7.10 – 7.04 (м, 4H, Ar), 2.33 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 163.6, 151.6, 150.0, 145.8, 141.4, 141.3, 137.1, 134.2, 133.5, 133.2, 130.6, 130.5, 129.7, 129.6, 129.4, 129.2, 128.7, 127.8, 127.7, 126.0, 125.9, 125.1, 123.3, 122.9, 113.2, 96.2, 21.6. МСВР m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{35}\text{H}_{25}^{79}\text{BrN}_6\text{O}_4\text{Na}$ 695.1013, найденное 695.1016; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{35}\text{H}_{25}^{81}\text{BrN}_6\text{O}_4\text{Na}$ 697.0999, найденное 697.1000.

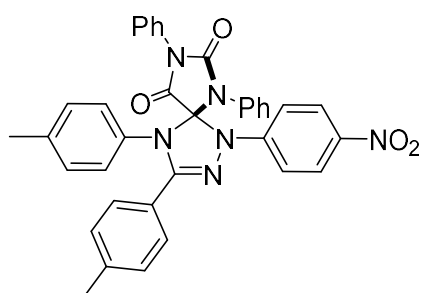
4.14.51-(4-Нитрофенил)-3-(*n*-толил)-6,8-дифенил-4-(2-хлорфенил)-1,2,4,6,8-пентаазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (18e)



Соединение **18e** было получено из иминогидантоина **9b** (56 мг) и гидразоноилхлорида **2f** (48 мг) в виде рыжего порошка (**А**: 82 мг, выход 87%; **Б**: 76 мг, выход 81%). Смесь атропоизомеров **I** и **II** (1.7:1 в ДМСО). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 8.33 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H^I, Ar), 8.28 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H^{II}, Ar), 7.88 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H^{II}, Ar), 7.71 – 7.64 (м, 1H^I+1H^{II}, Ar), 7.56 – 7.45 (м, 5H^I+7H^{II}, Ar), 7.44 – 7.36 (м, 3H^I+3H^{II}, Ar), 7.35 – 7.29 (м, 5H^I+4H^{II}, Ar), 7.29 – 7.26 (м, 1H^I, Ar), 7.23 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H^I, Ar), 7.19 – 7.13 (м, 3H^I+2H^{II}, Ar), 7.06 – 7.02 (м, 2H^{II}, Ar), 2.29 (с, 3H^I+3H^{II}, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 163.1, 163.0, 150.9, 150.7, 149.4, 148.7, 145.2, 145.0, 141.2, 141.0, 140.6, 140.5, 134.4, 133.1, 132.9,

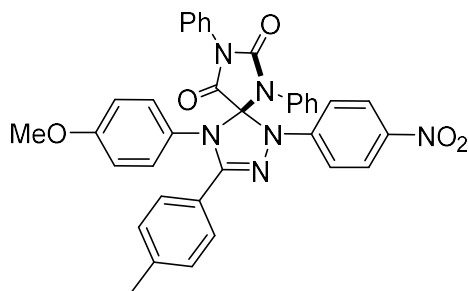
132.6, 131.9, 131.7, 131.7, 131.3, 131.1, 130.9, 130.0, 129.8, 129.5, 129.5, 129.4, 129.3, 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 127.9, 127.3, 126.9, 126.8, 126.7, 126.5, 126.3, 126.0, 125.1, 123.4, 122.7, 113.1, 113.1, 113.0, 95.8, 95.1, 40.2, 40.0, 39.7, 39.5, 39.3, 39.1, 38.9, 21.0, 20.8. МСВР m/z : $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{35}H_{25}^{35}ClN_6O_4Na$ 651.1518, найденное 651.1527; $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{35}H_{25}^{37}ClN_6O_4Na$ 653.1508, найденное 653.1499.

4.14.61-(4-Нитрофенил)-3,4-ди(*n*-толил)-6,8-дифенил-1,2,4,6,8-пентаазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-диона (18f)



Соединение **18f** было получено из иминогидантоина **9e** (54 мг) и гидразоноилхлорида **2f** (48 мг) в виде желтого порошка (А: 65 мг, выход 71%; Б: 80 мг, выход 88%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.32 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 7.52 (д, $J = 8.0$ Гц, 3H, Ar), 7.46 (дд, $J = 14.1, 6.4$ Гц, 4H, Ar), 7.39 – 7.31 (м, 5H, Ar), 7.28 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.18 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.07 (д, $J = 7.6$ Гц, 4H, Ar), 2.32 (с, 3H, CH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 163.7, 150.8, 148.7, 145.4, 140.8, 140.5, 138.6, 132.8, 132.8, 130.5, 130.0, 129.7, 129.4, 129.4, 128.3, 127.8, 127.1, 126.8, 126.4, 125.6, 122.4, 112.9, 95.6, 20.9, 20.6. МСВР m/z : $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{36}H_{29}N_6O_4$ 609.2245, найденное 609.2254; $[2M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{72}H_{56}N_{12}O_8Na$ 1239.4236, найденное 1239.4243.

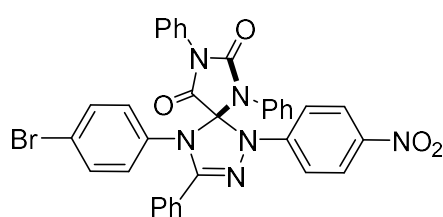
4.14.74-(4-Метоксифенил)-1-(4-нитрофенил)-3-(*n*-толил)-6,8-дифенил-1,2,4,6,8-пентаазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (18g)



Соединение **18g** было получено из иминогидантоина **9f** (56 мг) и гидразоноилхлорида **2f** (48 мг) в виде оранжевого порошка (А: 48 мг, выход 51%; Б: 36 мг, выход 38%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.31 (д, $J = 9.5$ Гц, 2H, Ar), 7.55 – 7.50 (м, 3H, Ar), 7.50 – 7.43 (м, 4H, Ar),

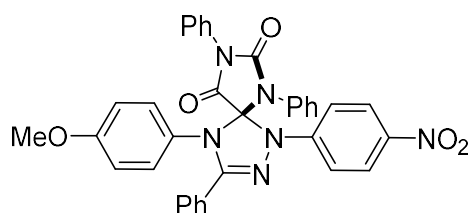
7.39 – 7.31 (м, 5H, Ar), 7.19 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ar), 7.13 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.10 – 7.06 (м, 2H, Ar), 7.04 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H, Ar), 3.76 (с, 3H, OCH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 163.8, 159.3, 150.9, 148.9, 145.4, 140.9, 140.4, 133.0, 130.0, 129.7, 129.5, 129.4, 129.4, 129.1, 128.2, 127.8, 127.6, 126.8, 126.4, 125.3, 122.3, 115.2, 112.9, 95.8, 55.6, 21.0. МСВР *m/z*: [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₆H₂₉N₆O₅ 625.2194, найденное 625.2199.

4.14.84-(4-Бромфенил)-1-(4-нитрофенил)-3,6,8-трифенил-1,2,4,6,8-пентаазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (18h)



Соединение **18h** было получено из иминогидантоина **9c** (63 мг) и гидразоноилхлорида **2d** (45 мг) в виде бежевого порошка (**A**: 61 мг, выход 62%; **B**: 49 мг, выход 50%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.28 – 8.22 (м, 2H, Ar), 7.50 – 7.46 (м, 3H, Ar), 7.46 – 7.41 (м, 4H, Ar), 7.40 – 7.33 (м, 5H, Ar), 7.32 – 7.27 (м, 5H, Ar), 7.16 – 7.11 (м, 2H, Ar), 6.99 – 6.93 (м, 2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 164.3, 151.5, 148.7, 145.7, 141.6, 134.8, 133.3, 133.2, 130.9, 130.2, 129.9, 129.7, 129.5, 129.0, 128.9, 128.2, 128.1, 126.1, 126.0, 125.4, 124.7, 122.8, 113.3, 96.0. МСВР *m/z*: [M+Na]⁺ рассчитанное для C₃₄H₂₃⁷⁹BrN₆O₄Na 681.0856, найденное 681.0853; [M+Na]⁺ рассчитанное для C₃₄H₂₃⁸¹BrN₆O₄Na 681.0842, найденное 683.0834.

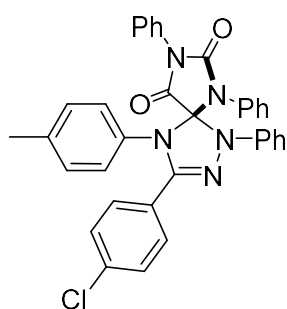
4.14.94-(4-Метоксифенил)-1-(4-нитрофенил)-3,6,8-трифенил-1,2,4,6,8-пентаазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (18i)



Соединение **18i** было получено из иминогидантоина **9f** (56 мг) и гидразоноилхлорида **2d** (45 мг) в виде бежевого порошка (**A**: 53 мг, выход 60%; **B**: 44 мг, выход 50%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 8.34 – 8.30 (м, 3H, Ar), 7.54 – 7.51 (м, 3H, Ar), 7.50 – 7.48 (м, 2H, Ar), 7.47 – 7.43 (м, 5H, Ar), 7.40 – 7.36 (м, 4H, Ar), 7.14 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.10 – 7.07 (м, 2H, Ar), 7.04 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H, Ar), 3.76 (с, 3H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 163.9, 159.4, 150.9, 148.9, 145.4,

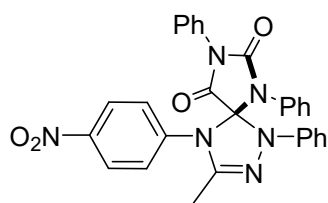
140.6, 133.0, 130.9, 130.0, 129.8, 129.5, 129.5, 129.1, 128.9, 128.2, 127.9, 127.5, 126.9, 126.4, 125.4, 125.3, 115.3, 113.0, 95.9, 55.6. МСВР m/z : $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{35}H_{27}N_6O_5$ 611.2037, найденное 611.2041; $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{35}H_{26}N_6O_5Na$ 633.1857, найденное 633.1854.

4.14.10 4-(*n*-Толил)-1,6,8-трифенил-3-(4-хлорфенил)-1,2,4,6,8-пентаазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-диона (18j)



Соединение **18j** было получено иминогидантоина **9e** (54 мг) и гидразоноилхлорида **2b** (44 мг) в виде светло-желтого порошка (**A**: 45 мг, выход 57%; **B**: 81 мг, выход 93%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.53 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.44 – 7.40 (м, 2H, Ar), 7.40 – 7.34 (м, 4H, Ar), 7.34 – 7.27 (м, 6H, Ar), 7.24 – 7.21 (м, 2H, Ar), 7.13 – 7.09 (м, 4H, Ar), 7.05 – 7.01 (м, 1H, Ar), 6.97 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar), 2.34 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 165.1, 151.9, 146.2, 141.4, 138.6, 135.8, 134.1, 133.5, 130.7, 130.4, 129.7, 129.4, 129.4, 129.1, 128.9, 128.8, 127.4, 127.3, 126.3, 125.2, 124.9, 122.4, 115.3, 97.8, 21.2. МСВР m/z : $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{35}H_{26}^{35}ClN_5O_2$ 584.1848, найденное 584.1849; $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{35}H_{26}^{37}ClN_5O_2$ 586.1815, найденное 586.1837; $[2M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{70}H_{52}^{37}Cl_2N_{10}O_4Na$ 1189.3442, найденное 1189.3438; $[2M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{70}H_{52}^{35}Cl^{37}ClN_{10}O_4Na$ 1191.3443, найденное 1191.3432; $[2M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{70}H_{52}^{37}Cl_2N_{10}O_4Na$ 1193.3451, найденное 1193.3444.

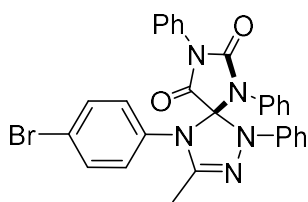
4.14.11 3-Метил-4-(4-нитрофенил)-1,6,8-трифенил-1,2,4,6,8-пентаазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (18k)



Соединение **18k** было получено из иминогидантоина **9g** (60 мг) и гидразоноилхлорида **2k** (28 мг) в виде рыжего порошка (**A**: 68 мг, выход 88%; **B**: 46 мг, выход 59%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.27 – 8.22 (м, 2H, Ar), 7.46 – 7.37 (м, 7H, Ar), 7.36 – 7.31 (м, 3H, Ar), 7.23 – 7.19 (м, 4H, Ar), 7.15 – 7.11 (м, 2H, Ar), 7.05 (м, 1H, Ar), 2.03 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц,

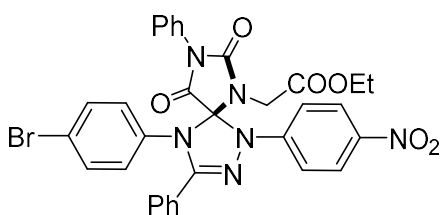
CDCl_3 , δ , м.д.): 165.5, 151.5, 147.1, 144.1, 141.7, 140.6, 133.9, 130.4, 129.8, 129.6, 129.5, 129.2, 128.1, 127.7, 126.0, 125.3, 124.8, 122.9, 115.9, 96.9, 12.1. МСВР m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_4$ 519.1775, найденное 519.1772; $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{Na}$ 541.1595, найденное 541.1590.

4.14.12 4-(4-Бромфенил)-3-метил-1,6,8-трифенил-1,2,4,6,8-пентаазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (18l)



Соединение **18l** было получено из иминогидантоина **9c** (63 мг) и 28 мг (0.165 ммоль) и гидразоноилхлорида **2k** (28 мг) в виде рыжего порошка (**A**: 60 мг, выход 73%; **B**: 47 мг, выход 57%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.54 – 7.50 (м, 2H, Ar), 7.49 – 7.45 (м, 2H, Ar), 7.45 – 7.36 (м, 5H, Ar), 7.35 – 7.28 (м, 3H, Ar), 7.23 – 7.19 (м, 2H, Ar), 7.15 – 7.10 (м, 2H, Ar), 7.03 – 6.98 (м, 1H, Ar), 6.96 – 6.90 (м, 2H, Ar), 1.93 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 165.9, 151.6, 145.4, 142.0, 134.3, 133.3, 133.2, 130.6, 130.6, 129.7, 129.4, 129.0, 127.2, 126.2, 124.6, 123.4, 122.3, 115.3, 97.1, 11.6. МСВР m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{29}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_5\text{O}_2$ 552.1030, найденное 552.1023; $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{29}\text{H}_{23}^{81}\text{BrN}_5\text{O}_2$ 554.1014, найденное 554.1008.

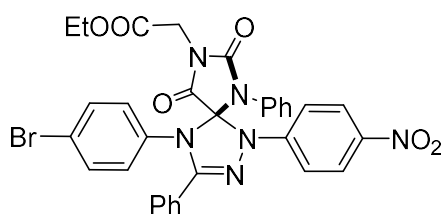
4.14.13 Этил 2-(4-(4-бромфенил)-1-(4-нитрофенил)-7,9-диоксо-3,8-дифенил-1,2,4,6,8-пентаазаспиро[4.4]нон-2-ен-6-ил)ацетат (18m)



Соединение **18m** было получено из иминогидантоина **9h** (65 мг) и гидразоноилхлорида **2d** (45 мг) в виде рыжего порошка (**B**: 15 мг, выход 15%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.23 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H, Ar), 7.51 – 7.47 (м, 3H, Ar), 7.46 – 7.43 (м, 2H, Ar), 7.42 – 7.40 (м, 2H, Ar), 7.37 – 7.33 (м, 3H, Ar), 7.29 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H, Ar), 7.22 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.09 – 7.02 (м, 2H, Ar), 4.32 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H, NCH_2), 4.21 – 4.07 (м, 3H, $\text{NCH}_2 + \text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.19 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.4, 164.0, 152.4, 148.8, 146.0, 141.8, 135.6, 133.1, 131.0, 130.1, 129.6, 129.3, 128.9, 128.7, 128.2, 125.9, 125.7, 125.5, 122.5,

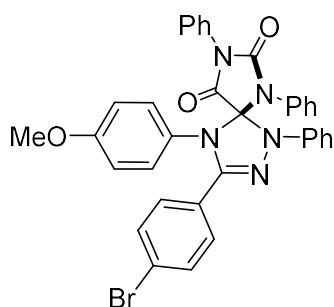
113.7, 95.4, 62.3, 41.0, 14.1. МСВР m/Z : $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{32}H_{25}^{79}BrN_6O_6Na$ 691.0911, найденное 691.0913; $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{32}H_{25}^{81}BrN_6O_6Na$ 693.0897, найденное 693.0894.

4.14.14 Этил 2-(4-(4-бромфенил)-1-(4-нитрофенил)-7,9-диоксо-3,8-дифенил-1,2,4,6,8-пентаазаспиро[4.4]нон-2-ен-6-ил)ацетат (18n)



Соединение **18n** было получено из иминогидантоина **9i** (65 мг) и гидразоноилхлорида **2d** (45 мг) в виде рыжего порошка (Б: 76 мг, выход 76%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 8.24 – 8.19 (м, 2H, Ar), 7.60 – 7.56 (м, 2H, Ar), 7.46 – 7.41 (м, 2H, Ar), 7.41 – 7.37 (м, 5H, Ar), 7.37 – 7.31 (м, 3H, Ar), 7.30 – 7.26 (м, 2H, Ar), 7.03 – 6.97 (м, 2H, Ar), 4.56 – 4.45 (м, 2H, NCH_2), 4.20 (кд, $J_1 = 7.0$ Гц, $J_2 = 1.4$ Гц, 2H, $COOCH_2CH_3$), 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, $COOCH_2CH_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 167.0, 164.1, 151.1, 148.3, 144.9, 140.7, 134.3, 132.9, 132.3, 130.9, 129.8, 129.0, 128.8, 128.5, 127.9, 126.0, 125.7, 125.0, 121.4, 113.5, 95.3, 61.9, 14.0. МСВР m/Z : $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{32}H_{25}^{79}BrN_6O_6Na$ 691.0911, найденное 691.0915; $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{32}H_{25}^{81}BrN_6O_6Na$ 693.0897, найденное 693.0896.

4.14.15 3-(4-Бромфенил)4-(п-метокси)-1,6,8-трифенил-1,2,4,6,8-пентаазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-диона (18o)



Соединение **18o** было получено по методу, описанному в разделе 4.16, из иминогидантоина **9i** (58 мг, 0.15 ммоль), гидразоноилхлорида **2c** (102 мг, 0.33 ммоль) и Et_3N (67 мг, 0.66 ммоль) в виде бежевого порошка (33 мг, выход 34%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.56 – 7.51 (м, 2H, Ar), 7.42 – 7.38 (м, 2H, Ar), 7.38 – 7.34 (м, 5H, Ar), 7.34 – 7.31 (м, 2H, Ar), 7.29 – 7.26 (м, 2H, Ar), 7.26 – 7.22 (м, 3H, Ar), 7.09 – 7.05 (м, 2H, Ar), 7.04 – 6.99 (м, 3H, Ar), 6.84 – 6.79 (м, 2H, Ar), 3.79 (с, 3H, OCH_3).

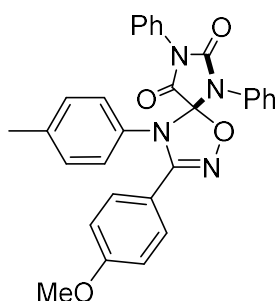
4.15 Получение спиросочлененных оксадиазолин-имидазолидинов 19

Метод диффузионного смешивания (А): Смесь 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9** (1 экв, 0.150 ммоль) и хлороксима **4** (1.1 экв, 0.165 ммоль) в 4.5 мл ДХМ добавили в вialу объемом 15 мл (диаметр – 1.3 см). Затем вialу поместили в закрытую вialу на 50 мл (диаметр – 3.5 см), содержащую триэтиламин (7.18 ммоль, 1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение суток. После чего растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток промывали диэтиловым эфиром до получения твердого светлого осадка продукта.

Добавление триэтиламина по каплям (Б): К смеси 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9** (1 экв, 0.150 ммоль) и хлороксима **4** (1.1 экв, 0.165 ммоль) в 4.5 мл ДХМ добавляли по каплям при 0°C в атмосфере аргона в течение 30 минут раствор триэтиламина (1.2 экв, 0.180 ммоль) в 3 мл ДХМ. Смеси давали нагреться до комнатной температуры перемешивали в течение суток.

В обоих случаях по истечении времени реакции растворитель удаляли в вакууме. Остаток промывали 2-3 небольшими порциями (0.5-1 мл) Et₂O и воды, получая твердый осадок продукта **19a-g,i,j**. Соединения **19k** и **19l** выделяли из реакционных смесей методом колоночной хроматографии с использованием ДХМ в качестве элюента.

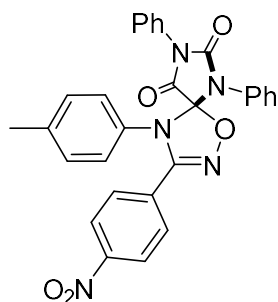
4.15.13-(4-Метоксифенил)-4-(*n*-толил)-6,8-дифенил-1-окса-2,4,6,8-тетраазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-диона (**19a**)



Соединение **19a** было получено из 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9e** (53 мг) и хлороксима **4f** (31 мг) в виде желтоватого порошка (А: 35 мг, выход 46%; Б: 55 мг, выход 72%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.61 – 7.57 (м, 2H, Ar), 7.47 – 7.36 (м, 5H, Ar), 7.34 – 7.26 (м, 3H, Ar), 7.20 – 7.16 (м, 2H, Ar), 7.03 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar), 6.79 – 6.72 (м, 4H, Ar), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 2.30 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 164.8, 161.6, 155.3, 151.8, 138.5, 133.3, 132.2, 130.7, 130.3, 129.9, 129.4, 129.3, 128.8, 127.9, 127.0, 126.2, 125.7, 115.4, 114.2, 105.7, 55.4, 21.2.

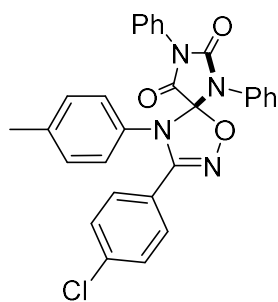
МСВР m/Z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{30}H_{24}N_4O_4Na$ 527.1690, найденное 527.1689; $[2M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{60}H_{48}N_8O_8Na$ 1031.3487, найденное 1031.3488.

4.15.23-(4-Нитрофенил)-4-(*n*-толил)-6,8-дифенил-1-окса-2,4,6,8-тетраазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-диона (19b)



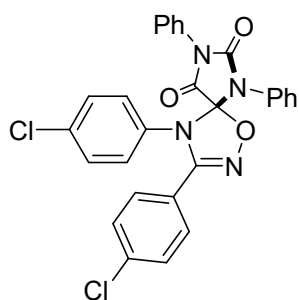
Соединение **19b** было получено из 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9e** (53 мг) и хлороксима **4g** (33 мг) в виде бежевого порошка (А: 70 мг, выход 88%; Б: 74 мг, выход 93%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.10 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.56 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.49 – 7.39 (м, 7H, Ar), 7.39 – 7.33 (м, 1H, Ar), 7.31 – 7.27 (м, 2H, Ar), 7.06 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 6.75 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar), 2.32 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 164.4, 154.0, 151.7, 149.2, 139.5, 133.0, 131.3, 130.7, 130.5, 129.7, 129.5, 129.4, 129.3, 129.0, 128.3, 127.0, 126.2, 125.9, 123.9, 106.2, 21.3. МСВР m/Z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{29}H_{21}N_5O_5Na$ 542.1435, найденное 542.1434.

4.15.34-(*n*-Толлил)-6,8-дифенил-3-(4-хлорфенил)-1-окса-2,4,6,8-тетраазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (19c)



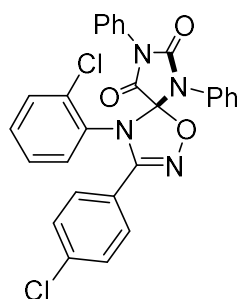
Соединение **19c** было получено из 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9e** (53 мг) и хлороксима **4e** (31 мг) в виде белого порошка (А: 60 мг, выход 79%; Б: 65 мг, выход 85%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.59 – 7.54 (м, 2H, Ar), 7.48 – 7.31 (м, 6H, Ar), 7.30 – 7.26 (м, 2H, Ar), 7.24 – 7.16 (м, 4H, Ar), 7.06 – 7.02 (м, 2H, Ar), 6.77 – 6.72 (м, 2H, Ar), 2.31 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 164.59, 154.72, 151.76, 138.94, 137.33, 133.18, 131.73, 130.61, 130.45, 129.59, 129.43, 129.33, 129.12, 128.89, 128.04, 127.00, 126.22, 125.81, 121.91, 105.87, 21.21. МСВР m/Z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{29}H_{21}^{35}ClN_4O_3Na$ 531.1194, найденное 531.1195; $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{29}H_{21}^{37}ClN_4O_3Na$ 533.1179, найденное 533.1158.

4.15.46,8-Дифенил-3,4-бис(4-хлорфенил)-1-окса-2,4,6,8-тетраазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (19d)



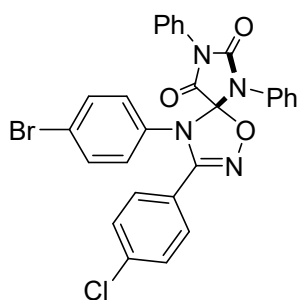
Соединение **19d** было получено из 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9a** (56 мг) и хлороксима **4e** (31 мг) в виде белого порошка (**A**: 59 мг, выход 75%; **B**: 67 мг, выход 85%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 7.65 – 7.60 (м, 2H, Ar), 7.55 – 7.40 (м, 10H, Ar), 7.34 – 7.30 (м, 2H, Ar), 7.30 – 7.25 (м, 2H, Ar), 7.09 – 7.02 (м, 2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 163.5, 153.2, 151.1, 136.4, 133.7, 132.3, 130.3, 130.0, 129.8, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.7, 126.9, 126.9, 121.5, 104.7. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{19}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 529.0829, найденное 529.0840; $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{19}^{35}\text{Cl}^{37}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 531.0806, найденное 531.0804; $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{19}^{37}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 533.0794, найденное 533.0772.

4.15.56,8-Дифенил-4-(2-хлорфенил)-3-(4-хлорфенил)-1-окса-2,4,6,8-тетраазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (19e)



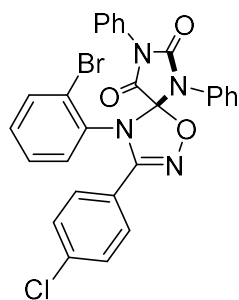
Соединение **19e** было получено из 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9b** (56 мг) и хлороксима **4e** (31 мг) в виде белого порошка (**A**: 58 мг, выход 73%; **B**: 55 мг, выход 70%). Смесь атропоизомеров **I** и **II** (2:1 в $\text{DMSO-}d_6$): Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 7.70 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H^{I} , Ar), 7.60 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H^{II} , Ar), 7.55 – 7.31 (м, $12\text{H}^{\text{I}} + 14\text{H}^{\text{II}}$, Ar), 7.31 – 7.22 (м, $2\text{H}^{\text{I}} + 2\text{H}^{\text{II}}$, Ar), 7.18 – 7.14 (м, 2H^{I} , Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 162.9, 151.1, 136.3, 132.5, 132.1, 131.8, 131.4, 130.9, 130.3, 129.5, 129.4, 129.3, 129.3, 129.2, 129.2, 129.1, 129.1, 129.0, 128.8, 128.6, 128.3, 127.0, 126.9, 126.7, 126.7, 122.6, 104.7. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{19}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 529.0829, найденное 529.0828; $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{19}^{35}\text{Cl}^{37}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 531.0806, найденное 531.0794; $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{19}^{37}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 533.0794, найденное 533.0772.

4.15.64-(4-Бромфенил)-6,8-дифенил-3-(4-хлорфенил)-1-окса-2,4,6,8-тетраазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (19f)



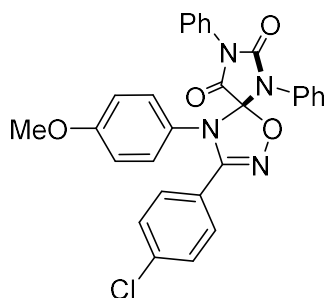
Соединение **19f** было получено из 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9c** (63 мг) и хлороксима **4e** (31 мг) в виде желтоватого порошка (**A**: 64 мг, выход 74%; **B**: 71 мг, выход 83%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.56 – 7.52 (м, 2H), 7.50 – 7.42 (м, 4H), 7.42 – 7.34 (м, 4H), 7.33 – 7.29 (м, 2H), 7.27 – 7.23 (м, 2H), 7.18 – 7.15 (м, 2H), 6.74 – 6.70 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 164.3, 154.3, 151.6, 137.7, 133.7, 133.1, 132.9, 130.4, 129.6, 129.5, 129.4, 129.4, 129.0, 128.3, 128.3, 126.1, 125.8, 122.5, 121.5, 105.5. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{18}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{Na}$ 595.0143, найденное 595.0149; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{18}^{79/81}\text{Br}^{37/35}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{Na}$ 597.0124, найденное 597.0126; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{18}^{81}\text{Br}^{37}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{Na}$ 599.0110, найденное 599.0097.

4.15.74-(2-Бромфенил)-6,8-дифенил-3-(4-хлорфенил)-1-окса-2,4,6,8-тетраазодиспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (19g)



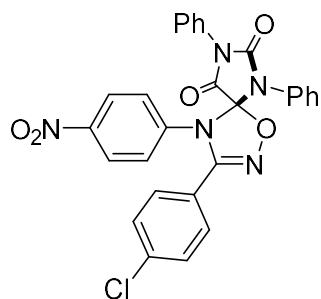
Соединение **19g** было получено из 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9d** (63 мг) и хлороксима **4e** (31 мг) в виде желтоватого порошка (**A**: 58 мг, выход 67%; **B**: 74 мг, выход 86%). Смесь атропоизомеров **I** и **II** (5:1 в $\text{DMSO}-d_6$): Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 7.74 – 7.67 (м, 2H^I, Ar), 7.66 – 7.59 (м, 2H^I+2H^{II}, Ar), 7.57 – 7.52 (м, 1H^I+2H^{II}, Ar), 7.51 – 7.41 (м, 7H^I+6H^{II}, Ar), 7.40 – 7.33 (м, 2H^I+4H^{II}, Ar), 7.33 – 7.24 (м, 2H^I+4H^{II}, Ar), 7.20 – 7.13 (м, 2H^I, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 162.9, 153.5, 151.1, 136.2, 134.7, 133.2, 132.5, 131.1, 130.4, 129.6, 129.5, 129.3, 129.2, 129.2, 129.0, 129.0, 128.6, 128.6, 127.3, 127.1, 126.7, 122.9, 122.9, 104.6. МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{18}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{Na}$ 595.0143, найденное 595.0148; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{18}^{79/81}\text{Br}^{37/35}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{Na}$ 597.0124, найденное 597.0124; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{18}^{81}\text{Br}^{37}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{Na}$ 599.0110, найденное 599.0093.

4.15.84-(4-Метоксифенил)-6,8-дифенил-3-(4-хлорфенил)-1-окса-2,4,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (19i)



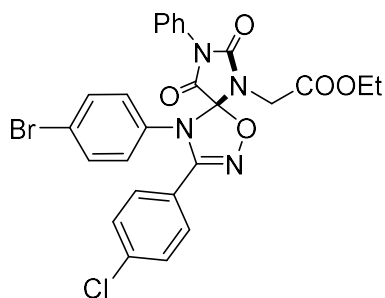
Соединение **19i** было получено из 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9f** (56 мг) и хлороксима **4e** (31 мг) в виде желтоватого порошка (**A**: 27 мг, выход 34%; **B**: 41 мг, выход 52%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.62 – 7.57 (м, 2H, Ar), 7.47 – 7.41 (м, 4H, Ar), 7.41 – 7.37 (м, 1H, Ar), 7.37 – 7.32 (м, 1H, Ar), 7.30 – 7.27 (м, 2H, Ar), 7.24 – 7.16 (м, 4H, Ar), 6.83 – 6.78 (м, 2H, Ar), 6.77 – 6.72 (м, 2H, Ar), 3.77 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 164.7, 159.7, 155.0, 151.7, 137.3, 133.3, 130.6, 129.6, 129.4, 129.3, 129.3, 129.1, 128.9, 127.9, 126.5, 126.2, 125.5, 121.8, 114.9, 106.0, 55.6. МСВР m/Z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{29}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Na}$ 547.1146, найденное 547.1144; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{29}\text{H}_{21}^{37}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Na}$ 549.1128, найденное 549.1108.

4.15.94-(4-Нитрофенил)-6,8-дифенил-3-(4-хлорфенил)-1-окса-2,4,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (19j)



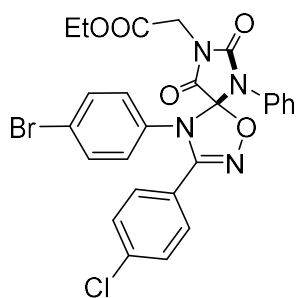
Соединение **19j** было получено из 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9g** (58 мг) и хлороксима **4e** (31 мг) в виде желтоватого порошка (**A**: 42 мг, выход 51%; **B**: 37 мг, выход 46%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.15 – 8.10 (м, 2H, Ar), 7.53 – 7.45 (м, 5H, Ar), 7.44 – 7.41 (м, 2H, Ar), 7.40 – 7.33 (м, 3H, Ar), 7.31 – 7.28 (м, 2H, Ar), 7.19 – 7.15 (м, 2H, Ar), 7.01 – 6.97 (м, 2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 163.7, 153.5, 151.5, 146.3, 141.0, 138.2, 132.4, 130.3, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 129.2, 128.8, 126.0, 126.0, 125.4, 125.3, 121.2, 105.2. МСВР m/Z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{Na}$ 562.0889, найденное 562.0890; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{28}\text{H}_{18}^{37}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{Na}$ 562.0873, найденное 564.0856.

4.15.10 Этил 2-(4-(4-бромфенил)-3-(4-хлорфенил)-7,9-диоксо-6-фенил-1-окса-2,4,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-8-ил)ацетат (19k)



Соединение **19k** было получено из 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9h** (65 мг) и хлороксима **4e** (31 мг) в виде белого порошка (**Б**: 22 мг, выход 25%). R_f 0.31 (ДХМ). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.45 – 7.37 (м, 5H, Ar), 7.37 – 7.31 (м, 4H, Ar), 7.24 – 7.19 (м, 2H, Ar), 7.19 – 7.14 (м, 2H, Ar), 4.47 (д, $J = 18.0$ Гц, 1H, NCH_2), 4.29 – 4.18 (м, 2H, OCH_2CH_3), 4.14 (д, $J = 17.9$ Гц, 1H, NCH_2), 1.29 – 1.25 (м, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 168.2, 163.7, 153.9, 152.8, 137.9, 134.9, 133.0, 130.4, 129.7, 129.5, 129.4, 129.0, 127.8, 125.9, 122.1, 121.7, 104.4, 62.2, 40.9, 14.2. МСВР m/z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{26}H_{20}^{79}Br^{35}ClN_4O_5Na$ 605.0198, найденное 605.0203; $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{26}H_{20}^{79/81}Br^{37/35}ClN_4O_5Na$ 607.0178, найденное 607.0178; $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{26}H_{20}^{81}Br^{37}ClN_4O_5Na$ 609.0164, найденное 609.0148.

4.15.11 Этил 2-(4-(4-бромфенил)-3-(4-хлорфенил)-7,9-диоксо-8-фенил-1-окса-2,4,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-6-ил)ацетат (19l)

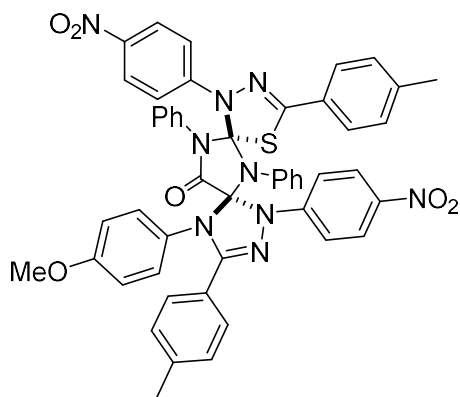


Соединение **19l** было получено из 5-арилимино-имидазолидин-2,4-диона **9i** (65 мг) и хлороксима **4e** (31 мг) в виде бесцветного масла (**Б**: 80 мг, выход 91%). R_f 0.38 (ДХМ). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.41 – 7.35 (м, 4H, Ar), 7.35 – 7.30 (м, 3H, Ar), 7.26 – 7.23 (м, 2H, Ar), 7.19 – 7.15 (м, 2H, Ar), 6.67 – 6.62 (м, 2H, Ar), 4.35 (с, 2H, NCH_2), 4.23 (кд, $J = 7.2, 1.2$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 166.2, 165.1, 154.3, 151.8, 137.6, 133.4, 132.8, 129.6, 129.5, 129.3, 128.2, 128.0, 125.8, 121.9, 121.7, 105.9, 62.3, 40.0, 14.2. МСВР m/z : $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{26}H_{20}^{79}Br^{35}ClN_4O_5Na$ 605.0198, найденное 605.0202; $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{26}H_{20}^{79/81}Br^{37/35}ClN_4O_5Na$ 607.0178, найденное 607.0178; $[M + Na]^+$ рассчитанное для $C_{26}H_{20}^{81}Br^{37}ClN_4O_5Na$ 609.0164, найденное 609.0147.

4.16 Получение диспирособъединений 20

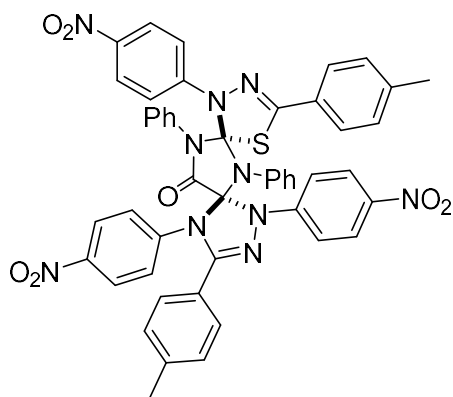
К раствору 5-арилимино-1,3-дифенилтиоксоимидазолидин-4-она **9k-m** (1 экв) и гидразоноилхлорида **2f** (2.2 экв) в ДХМ (0.015 М) добавляли по каплям в атмосфере аргона в течение 20 минут раствор триэтиламина (4.4 экв) в ДХМ (0.25 М). Смесь перемешивали в течение суток, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали методом колоночной хроматографии.

4.16.14-(4-Метоксифенил)-1,8-бис(4-нитрофенил)-6,12-дифенил-3,10-ди-*n*-толил-11-тиа-1,2,4,6,8,9,12-гептаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-13-он (**20a**)



Соединение **20a** было получено из 5-иминоимидазолидина **9l** (0.01 г, 0.25 ммоль), гидразоноилхлорида **2f** (0.16 г, 0.55 ммоль) и Et₃N (0.11 г, 1.10 ммоль) в виде желтого порошка (0.10 г, выход 45%). Хроматография: CHCl₃, R_f 0.46. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.35 – 8.30 (м, 2H, Ar), 7.70 – 7.65 (м, 2H, Ar), 7.57 – 7.52 (м, 2H, Ar), 7.47 – 7.38 (м, 3H, Ar), 7.37 – 7.26 (м, 8H, Ar), 7.26 – 7.22 (м, 3H, Ar), 7.19 – 7.13 (м, 2H, Ar), 7.09 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.01 – 6.96 (м, 2H, Ar), 6.93 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar), 6.84 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar), 3.92 (м, 3H, OCH₃), 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.23 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 163.8, 160.5, 151.2, 146.5, 141.9, 141.2, 140.2, 135.6, 130.0, 129.9, 129.8, 129.5, 129.2, 128.9, 128.6, 128.2, 127.9, 127.2, 126.5, 126.4, 126.0, 125.1, 124.8, 124.7, 120.8, 118.2, 117.7, 116.4, 114.8, 114.1, 97.4, 55.7, 21.5, 21.4. T_{пл} = 172-173°C

4.16.21,4,8-Трис(4-нитрофенил)-3,10-ди-*n*-толил-6,12-дифенил-11-тиа-1,2,4,6,8,9,12-гептаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-13-он (20b)



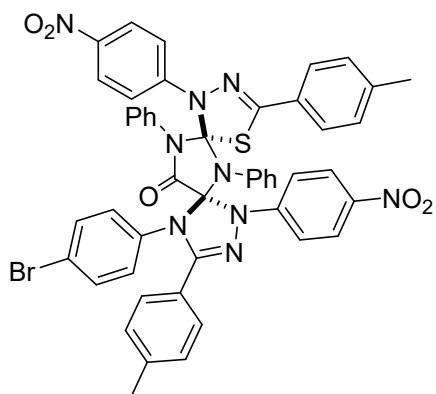
Соединение **20b** было получено из 5-иминоимидазолидина **9m** (0.06 г, 0.15 ммоль), гидразоноилхлорида **2f** (0.10 г, 0.33 ммоль) и Et₃N (0.07 г, 0.66 ммоль) в виде оранжевого порошка (0.13 г, выход 91%).

Хроматография: ДХМ/петролейный эфир 8/1, R_f 0.65. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.35 (д, J = 9.2

Гц, 2H, Ar), 8.14 (д, J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.63 (д, J = 9.3 Гц, 2H, Ar), 7.54 (д, J = 9.3 Гц, 2H, Ar), 7.48 (д, J = 7.1 Гц, 2H, Ar), 7.42 – 7.34 (м, 3H, Ar), 7.34 – 7.29 (м, 3H, Ar), 7.25 – 7.18 (м, 4H, Ar), 7.09 (д, J = 7.7 Гц, 3H, Ar), 7.05 (д, J = 9.4 Гц, 3H, Ar), 6.94 (д, J = 8.0 Гц, 2H, Ar), 6.71 (д, J = 8.2 Гц, 2H, Ar), 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.24 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 163.2, 149.7, 149.7, 147.6, 147.1, 146.3, 144.0, 142.3, 142.2, 142.0, 141.4, 140.9, 134.7, 133.7, 132.4, 130.1, 129.8, 129.6, 129.5, 129.3, 129.1, 128.1, 127.0, 126.3, 126.1, 124.7, 124.6, 124.4, 122.7, 118.2, 116.9, 114.0, 97.3, 21.6, 21.5. МСВР m/z: [M+Na]⁺ рассчитанное для C₄₉H₃₆N₁₀O₇SNa 931.2381, найденное 931.2376.

T_{пл} = 183-184°C

4.16.34-(4-Бромфенил)-1,8-бис(4-нитрофенил)-6,12-дифенил-3,10-ди-*n*-толил-11-тиа-1,2,4,6,8,9,12-гептаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-13-он (20c)



Соединение **20c** было получено из 5-иминоимидазолидина **9k** (0.13 г, 0.30 ммоль), гидразоноилхлорида **2f** (0.19 г, 0.66 ммоль) и Et₃N (0.13 г, 1.32 ммоль) в виде оранжевого порошка (0.27 г, выход 95%). Хроматография: CHCl₃/CH₃OH 200/1, R_f 0.45. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.36 – 8.30 (м, 2H, Ar), 7.75 – 7.70 (м, 2H, Ar),

7.58 – 7.54 (м, 2H, Ar), 7.46 – 7.36 (м, 3H, Ar), 7.36 – 7.26 (м, 8H, Ar), 7.24 – 7.20

(м, 2H, Ar), 7.19 – 7.11 (м, 3H, Ar), 7.09 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 6.97 – 6.93 (м, 4H, Ar), 6.82 – 6.78 (м, 2H, Ar), 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.25 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 163.6, 150.5, 147.3, 146.4, 144.0, 142.3, 141.9, 141.2, 140.5, 135.3, 134.9, 133.6, 133.6, 133.1, 129.8, 129.5, 129.5, 129.5, 129.1, 128.9, 128.2, 127.1, 126.4, 126.0, 125.1, 124.7, 124.3, 123.1, 117.7, 116.8, 114.0, 97.2, 21.5, 21.5. МСВР m/z : [M+Na]⁺ рассчитанное для C₄₉H₃₆⁷⁹BrN₉O₅SNa 964.1636, найденное 964.1639; [M+Na]⁺ рассчитанное для C₄₉H₃₆⁸¹BrN₉O₅SNa 966.1626, найденное 966.1630. T_{пл} = 178-179°C

4.17 Получение полициклических спиросоединений 21

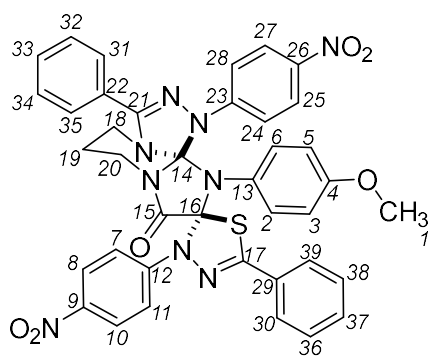
Раствор триэтиламина (4.4 экв) в CH₃CN (0.17 М) добавляли по каплям в течение 30 мин к перемешиваемому раствору 2,5-диимино-тиазолидина **10** (1 экв) и гидразоноилхлорида **2** (2.2 экв) в CH₃CN (0.02 М) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24-48 ч. Ход реакций контролировали с помощью ТСХ. В случае образования осадка основного изомера (*R*^{*},*S*^{*}) соединения **21** его отделяли фильтрованием и промывали двумя небольшими порциями CH₃CN. Фильтрат выпаривали, а затем выделяли остаточные количества основного (*R*^{*},*S*^{*}) и побочный (*R*^{*},*R*^{*}) диастереомеры с помощью колоночной хроматографии с использованием смеси ДХМ/метанол в качестве элюента.

В случае соединений **21b** и **21d** на хроматограмме реакционной смеси наблюдалось присутствие побочного продукта, значение R_f которого очень близко к основному диастереомеру. Тем не менее, небольшое количество этого продукта не позволило выделить его из смеси.

4.17.14'-(4-Метоксифенил)-1,2'-бис(4-нитрофенил)-3,5'-дифенил-2',4',6,7-тетрагидро-1H,5H,9H-спиро[тиазоло[3,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]пиримидин-10,3'-[1,2,4]триазол]-9-он (**21a**)

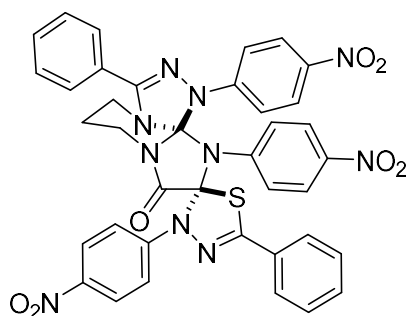
Соединение **21a** было получено из диимина **10g** (0.08 г, 0.3 ммоль), гидразоноилхлорида **2d** (0.18 г, 0.66 ммоль) и Et₃N (0.13 г, 1.32 ммоль) в виде желтого твердого вещества после фильтрования (0.18 г, выход 77%). Был

обнаружен только основной диастереомер (R^*, S^*). С использованием двумерных техник ЯМР (^1H - ^{13}C gHSQC, ^1H - ^{13}C gHMBC, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^1H COSY) было проведено полное соотнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.35 – 8.27 (м, 4H, $\text{H}^8 + \text{H}^{10} + \text{H}^{25} + \text{H}^{27}$), 7.54 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H, $\text{H}^7 + \text{H}^{11}$), 7.51 – 7.47 (м, 4H, $\text{H}^{30} + \text{H}^{31} + \text{H}^{35} + \text{H}^{39}$), 7.46 – 7.41 (м, 3H, $\text{H}^{32} + \text{H}^{34} + \text{H}^{37}$), 7.38 – 7.32 (м, 3H, $\text{H}^{33} + \text{H}^{36} + \text{H}^{38}$), 7.22 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H, $\text{H}^{24} + \text{H}^{28}$),



6.64 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H, $\text{H}^2 + \text{H}^6$), 6.46 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H, $\text{H}^3 + \text{H}^5$), 4.55 (дт, $J_1 = 13.4$ Гц, $J_2 = 9.7$ Гц, 1H, H^{20}), 3.70 – 3.63 (м, 1H, H^{18}), 3.57 (с, 3H, H^1), 3.50 – 3.40 (м, 2H, $\text{H}^{18'} + \text{H}^{20'}$), 2.11 – 2.00 (м, 1H, H^{19}), 1.95 – 1.82 (м, 1H, $\text{H}^{19'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.0 (C^{15}), 159.9 (C^4), 151.9 (C^{21}), 148.5 (C^{12}), 147.3 (C^{23}), 142.9 (C^{17}), 142.8 (C^9), 142.1 (C^{26}), 131.4 ($\text{C}^{2,6}$), 131.1 ($\text{C}^{33/37}$), 130.5 ($\text{C}^{33/37}$), 130.2 ($\text{C}^{22/29}$), 129.3 ($\text{C}^{32,34}/\text{C}^{36,38}$), 128.8 ($\text{C}^{32,34}/\text{C}^{36,38}$), 127.5 ($\text{C}^{30,39}/\text{C}^{31,35}$), 126.9 ($\text{C}^{30,39}/\text{C}^{31,35}$), 126.6 ($\text{C}^{22/29}$), 125.8 ($\text{C}^{25/27}$), 125.1 (C^{13}), 125.1 ($\text{C}^{8,10}$), 118.6 ($\text{C}^{7,11}$), 115.8 ($\text{C}^{24,28}$), 114.4 ($\text{C}^{3,5}$), 102.9 (C^{14}), 100.0 (C^{16}), 55.2 (C^1), 42.9 (C^{18}), 36.0 (C^{20}), 20.3 (C^{19}). МСВР m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{39}\text{H}_{31}\text{N}_9\text{O}_6\text{SNa}$ 776.2010, найденное 776.2002. $T_{\text{пл}} = 215\text{--}216^\circ\text{C}$.

4.17.21,2',4'-Трис(4-нитрофенил)-3,5'-дифенил-2',4',6,7-тетрагидро-1H,5H,9H-спиро[тиазоло[3,2-a][1,2,4]триазоло[3,4-b]пиримидин-10,3'-[1,2,4]триазол]-9-он (21b)



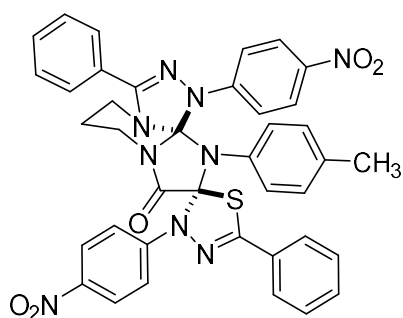
Соединение **21b** было получено из диимина **10h** (0.09 г, 0.30 ммоль), гидразоноилхлорида **2d** (0.18 г, 0.66 ммоль) и Et_3N (0.13 г, 1.32 ммоль) в виде желтого твердого вещества (0.12 г, выход 51%; в индивидуальном виде был выделен только основной диастереомер, de 66%). Хроматография: PhH/MeOH , 100:1. R_f (основной) 0,23, R_f (побочный) 0,15.

Основной диастереомер (R^*, S^*): Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.26 – 8.20 (м, 4H, Ar), 8.03 – 7.98 (м, 2H, Ar), 7.67 – 7.62 (м, 4H, Ar), 7.60 – 7.55 (м, 3H,

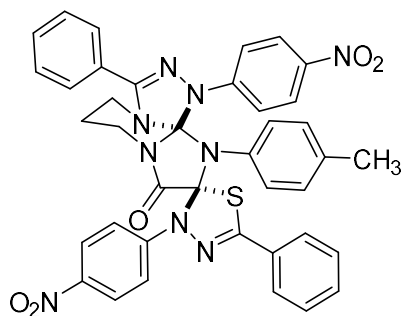
Ar), 7.54 – 7.50 (м, 2H, Ar), 7.48 – 7.43 (м, 3H, Ar), 7.26 – 7.22 (м, 2H, Ar), 7.02 – 6.97 (м, 2H, Ar), 4.41 (ддд, $J_1 = 14.0$ Гц, $J_2 = 10.6$ Гц, $J_3 = 6.6$ Гц, 1H, NCH₂), 3.69 – 3.62 (м, 1H, NCH₂), 3.31 (ддд, $J_1 = 14.0$ Гц, $J_2 = 9.3$ Гц, $J_3 = 4.6$ Гц, 1H, NCH₂), 3.02 – 2.90 (м, 1H, NCH₂), 1.91 – 1.75 (м, 2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 164.2, 151.8, 147.6, 145.7, 144.3, 144.1, 144.0, 143.0, 140.9, 131.8, 131.1, 129.8, 129.6, 129.1, 127.5, 126.9, 125.9, 125.7, 125.3, 125.1, 121.3, 120.8, 116.7, 104.7, 98.5, 41.4, 34.0, 20.3. МСВР m/z : [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₈H₂₉N₁₀O₇S 769.1936, найденное 769.1937; [M+Na]⁺ рассчитанное для C₃₈H₂₈N₁₀O₇SNa 791.1755, найденное 791.1756; [M+K]⁺ рассчитанное для C₃₈H₂₈N₁₀O₇SK 807.1495, найденное 807.1497. T_{пл} = 147-148 °C.

4.17.3 1,2'-Бис(4-нитрофенил)-3,5'-дифенил-4'-(*n*-толил)-2',4',6,7-тетрагидро-1H,5H,9H-спиро[тиазоло[3,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]пиримидин-10,3'-[1,2,4]триазол]-9-он (21с)

Соединение **21с** было получено из диимина **10f** (0.08 г, 0.3 ммоль), гидразоноилхлорида **2g** (0.18 г, 0.66 ммоль) и Et₃N (0.13 г, 1.32 ммоль) в виде желтого твердого вещества (0.14 г, выход 80%; разделяемая смесь изомеров, *de* 75%). Хроматография: ДХМ/MeOH, 400:1. R_f (основной) 0,52, R_f (побочный) 0,43.



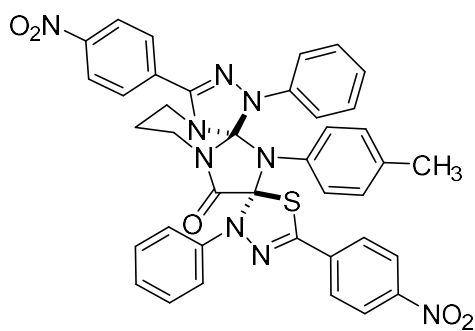
Основной диастереомер (*R**,*S**): Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.33 – 8.25 (м, 4H, Ar), 7.54 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H, Ar), 7.52 – 7.49 (м, 4H, Ar), 7.48 – 7.43 (м, 3H, Ar), 7.38 – 7.33 (м, 3H, Ar), 7.21 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H, Ar), 6.76 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 6.64 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 4.59 – 4.49 (м, 1H, NCH₂), 3.70 – 3.62 (м, 1H, NCH₂), 3.46 – 3.37 (м, 2H, NCH₂), 2.12 – 2.02 (м, 4H, CH₃+CH₂), 1.88 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 165.9, 151.9, 148.5, 147.2, 143.0, 142.9, 142.1, 139.0, 131.1, 130.5, 130.4, 130.2, 130.0, 129.3, 129.1, 128.8, 127.5, 126.9, 126.6, 125.8, 125.0, 118.9, 115.8, 103.0, 99.9, 42.7, 35.7, 21.2, 20.3. МСВР m/z : [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₉H₃₂N₉O₅S 738.2242; найденное 738.2246. T_{пл} = 178-179 °C.



Второй диастереомер (R^*, R^*): Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.29 – 8.23 (м, 2H, Ar), 7.96 – 7.90 (м, 2H, Ar), 7.70 – 7.65 (м, 2H, Ar), 7.58 – 7.48 (м, 7H, Ar), 7.40 – 7.33 (м, 3H, Ar), 7.20 – 7.15 (м, 2H, Ar), 6.93 – 6.87 (м, 2H, Ar), 6.79 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar), 4.59 (ддд, $J_1 = 13.7$ Гц, $J_2 = 10.8$ Гц, $J_3 = 7.0$ Гц, 1H, NCH_2), 3.88 – 3.78 (м, 1H, NCH_2), 3.41 (ддд, $J_1 = 13.5$ Гц, $J_2 = 9.6$ Гц, $J_3 = 3.7$ Гц, 1H, NCH_2), 3.32 (ддд, $J_1 = 14.8$ Гц, $J_2 = 12.8$ Гц, $J_3 = 3.6$ Гц, 1H, NCH_2), 2.10 (с, 3H, CH_3), 2.04 – 1.95 (м, 1H, CH_2), 1.88 – 1.75 (м, 1H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.9, 152.1, 148.5, 146.6, 143.3, 142.7, 141.9, 139.6, 131.3, 131.1, 130.4, 130.2, 130.0, 129.7, 129.3, 128.8, 127.6, 126.9, 126.7, 125.0, 124.7, 120.2, 116.3, 103.3, 99.8, 42.7, 35.7, 21.2, 20.8. МСВР m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{39}\text{H}_{31}\text{N}_9\text{O}_5\text{SNa}$ 760.2061; найденное 760.2060. $T_{\text{пл}} = 137\text{--}138^\circ\text{C}$.

4.17.43,5'-Бис(4-нитрофенил)-1,2'-дифенил-4'-(*n*-толил)-2',4',6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*,9*H*-спиро[тиазоло[3,2-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]пириимидин-10,3'-[1,2,4]триазол]-9-он (21*d*)

Соединение **21d** было получено из диимина **10f** (0.06 г, 0.22 ммоль), гидразоноилхлорида **2h** (0.13 г, 0.48 ммоль) и Et_3N (0.10 г, 0.95 ммоль) в виде желтого твердого вещества (0.09 г, выход 57%). Хроматография: ДХМ/МеОН, 400:1. $R_f = 0,61$.

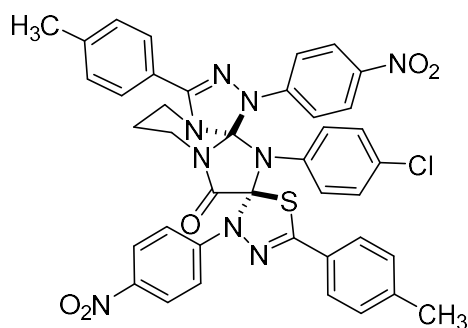


Обнаружен только основной диастереомер (R^*, S^*): Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.24 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.15 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.64 – 7.55 (м, 4H, Ar), 7.45 – 7.31 (м, 8H, Ar), 7.05 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 6.77 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar), 6.64 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 4.45 (ддд, $J_1 = 13.8$ Гц, $J_2 = 10.5$ Гц, $J_3 = 6.6$ Гц, 1H, NCH_2), 3.36 – 3.26 (м, 2H, NCH_2), 2.91 – 2.78 (м, 1H, NCH_2), 2.12 (с, 3H, CH_3), 1.91 – 1.82 (м, 1H, CH_2), 1.76 – 1.68 (м, 1H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 165.8, 148.3, 146.9, 141.8, 141.0, 137.6, 137.2, 137.0, 133.6, 131.9, 130.8, 129.5, 129.3, 129.0, 127.5, 127.4, 126.8, 126.7, 124.8,

124.4, 124.2, 124.0, 118.8, 104.4, 101.8, 40.3, 34.4, 21.0, 20.8. МСВР m/z : $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{39}H_{32}N_9O_5S$ 738.2242; найденное 738.2246. $T_{пл} = 197-198\text{ }^\circ\text{C}$.

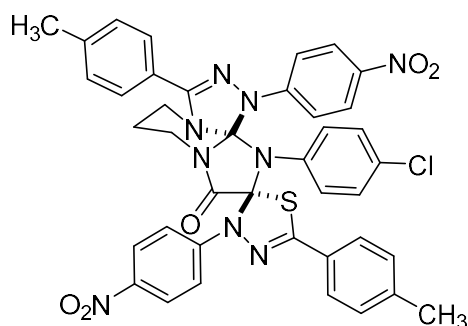
4.17.5-1,2'-Бис(4-нитрофенил)-3,5'-ди-*n*-толил-4'-(4-хлорфенил)-2',4',6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*,9*H*-спиро[тиазоло[3,2-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]пиримидин-10,3'-[1,2,4]триазол]-9-он (21e)

Соединение **21e** было получено из диимина **10d** (0.06 г, 0.21 ммоль), гидразоноилхлорида **2f** (0.14 г, 0.47 ммоль) и Et_3N (0.10 г, 0.94 ммоль) в виде желтого твердого вещества (0.14 г, выход 81%; разделяемая смесь изомеров, *de* 82%). Хроматография: ДХМ/MeOH, 400:1. R_f (основной) 0.65, R_f (побочный) 0.60.



Основной диастереомер (R^*,S^*): Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.31 – 8.25 (м, 4H, Ar), 7.54 – 7.49 (м, 2H, Ar), 7.40 (д, $J = 7.9$ Гц, 4H, Ar), 7.28 – 7.25 (м, 2H, Ar), 7.23 – 7.19 (м, 2H, Ar), 7.16 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 6.97 – 6.93 (м, 2H, Ar), 6.74 – 6.70 (м, 2H, Ar), 4.51 (дт, $J_1 = 13.9$ Гц, $J_2 = 9.5$ Гц,

1H, NCH_2), 3.71 – 3.63 (м, 1H, NCH_2), 3.45 – 3.30 (м, 2H, NCH_2), 2.40 (с, 3H, CH_3), 2.36 (с, 3H, CH_3), 2.06 – 1.97 (м, 1H, CH_2), 1.92 – 1.78 (м, 1H, CH_2). МСВР m/z : $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{40}H_{32}^{35}ClN_9O_5SNa$ 808.1828, найденное 808.1832; $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{40}H_{32}^{37}ClN_9O_5SNa$ 810.1819; найденное 810.1814. $T_{пл} = 197-198\text{ }^\circ\text{C}$.



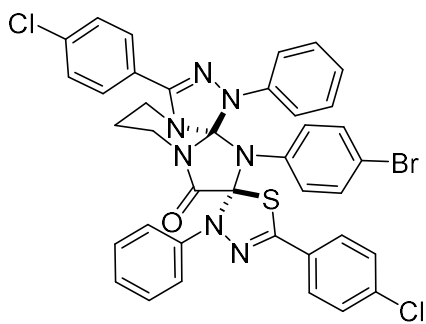
Второй диастереомер (R^*,R^*): Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.26 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H, Ar), 7.94 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H, Ar), 7.59 – 7.52 (м, 4H, Ar), 7.42 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.31 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.20 – 7.15 (м, 4H, Ar), 7.00 – 6.95 (м, 4H, Ar), 4.66 – 4.52 (м, 1H, NCH_2), 3.86 – 3.79 (м, 1H, NCH_2),

3.44 – 3.35 (м, 1H, NCH_2), 3.34 – 3.24 (м, 1H, NCH_2), 2.43 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.02 – 1.94 (м, 1H, CH_2), 1.85 – 1.75 (м, 1H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 166.6, 152.1, 148.3, 146.4, 143.4, 142.8, 142.1, 141.9, 141.2, 135.7, 133.0, 131.5, 130.1, 129.6, 129.3, 127.4, 127.2, 126.8, 125.1, 124.8, 123.6, 119.9,

116.3, 103.1, 99.3, 42.9, 35.8, 21.7, 21.6, 20.7. МСВР m/z : $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{40}H_{32}^{35}ClN_9O_5SNa$ 808.1828, найденное 808.1821; $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{40}H_{32}^{37}ClN_9O_5SNa$ 810.1819; найденное 810.1797. $T_{пл} = 206-207^\circ C$.

4.17.64'-(4-Бромфенил)-3,5'-бис(4-хлорфенил)-1,2'-дифенил-2',4',6,7-тетрагидро-1H,5H,9H-спиро[тиазоло[3,2-a][1,2,4]триазоло[3,4-b]пиримидин-10,3'-[1,2,4]триазол]-9-он (21i)

Соединение **21i** было получено с использованием CH_3OH в качестве растворителя из диимина **10b** (0.05 г, 0.15 ммоль), гидразоноилхлорида **2b** (0.09 г, 0.33 ммоль) и Et_3N (0.07 г, 0.66 ммоль) в виде твердого вещества цвета слоновой кости (0.06 г, выход 49%). Хроматография: $CHCl_3$. $R_f 0,35$.



Обнаружен только основной диастереомер (R^*, S^*):

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.46 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.42 – 7.39 (м, 4H, Ar), 7.37 – 7.28 (м, 9H, Ar), 7.16 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.11 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.02 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 6.70 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 4.39 – 4.27 (м, 1H, NCH_2), 3.26 – 3.18 (м, 2H, NCH_2), 2.59 – 2.44 (м, 1H, NCH_2), 1.74 – 1.61 (м, 2H, CH_2).

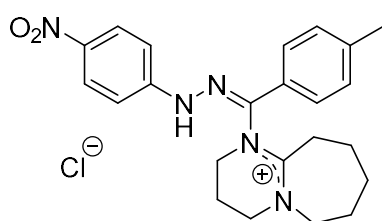
Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 165.4, 148.2, 141.7, 140.9, 138.8, 136.3, 135.3, 135.0, 131.8, 129.8, 129.5, 129.4, 129.0, 128.9, 128.3, 127.6, 126.7, 126.2, 125.8, 125.4, 124.0, 119.2, 118.9, 104.5, 100.7, 39.6, 33.7, 20.9. МСВР m/z : $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{38}H_{28}^{79}Br^{35}Cl_2N_7OSNa$ 802.0529, найденное: 802.0531; $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{38}H_{28}^{79}Br^{35}Cl^{37}ClN_7OSNa$ 804.0499, рассчитанное для $C_{38}H_{28}^{81}Br^{35}Cl_2N_7OSNa$ 804.0508, найденное 804.0509; $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{38}H_{28}^{79}Br^{37}Cl_2N_7OSNa$ 806.0470, рассчитанное для $C_{38}H_{28}^{81}Br^{35}Cl^{37}ClN_7OSNa$ 806.0479, найденное 806.0483; $[M+Na]^+$ рассчитанное для $C_{38}H_{28}^{81}Br^{37}Cl_2N_7OSNa$ 808.0449, найденное 808.0473. $T_{пл} = 199-200^\circ C$.

4.18 Получение аддуктов гидразоноилхлоридов и ДБУ 23

К раствору гидразоноилхлорида **2** (1 экв) в ДХМ (0.03 М) постепенно добавляли ДБУ (2 экв) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем растворитель упаривали, а выделяли методом флеш-хроматографии (элюент – смесь $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 19/1).

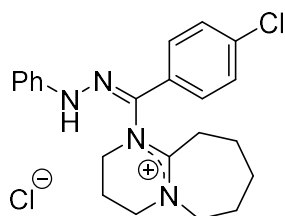
4.18.1 (Z)-1-((2-(4-Нитрофенил)гидразинилиден)(n-толил)метил)-

2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин-1-иум хлорид (23a)



Соединение **23a** было получено из гидразоноилхлорида **2f** (64 мг, 0.22 ммоль) и ДБУ (67 мг, 0.44 ммоль) в виде желтого твердого вещества (93 мг, выход 96%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.12 (с, 1H, NH), 8.12 – 8.06 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar), 7.79 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H, Ar), 7.45 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.22 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 4.49 – 4.34 (м, 2H, Alk), 4.09 – 3.99 (м, 1H, Alk), 3.61 – 3.52 (м, 2H, Alk), 3.33 – 3.26 (м, 1H, Alk), 2.89 (дд, $J = 15.5, 11.2$ Гц, 1H, Alk), 2.58 (дд, $J = 15.7, 8.3$ Гц, 1H, Alk), 2.45 – 2.39 (м, 1H, Alk), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.31 – 2.19 (м, 2H, Alk), 2.17 – 2.05 (м, 1H, Alk), 1.88 – 1.72 (м, 2H, Alk), 1.70 – 1.59 (м, 2H, Alk), 1.40 – 1.28 (м, 1H, Alk). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 168.0, 150.3, 141.0, 140.6, 133.1, 130.2, 129.3, 125.5, 125.0, 113.9, 57.0, 49.9, 44.5, 31.3, 28.9, 25.7, 22.9, 21.4, 19.5. МСВР m/z : рассчитанное для $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2]^+$ 406.2238, найденное: 406.2238.

4.18.2 (Z)-1-((2-фенилгидразинилиден)(4-хлорфенил)метил)-2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин-1-иум хлорид (23a)



Соединение **23b** было получено из гидразоноилхлорида **2b** (64 мг, 0.22 ммоль) и ДБУ (67 мг, 0.44 ммоль) в виде бежевого твердого вещества (89 мг, выход 97%, обнаружен в виде смеси двух неделимых хроматографически изомеров). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 11.65 (с, 1H, NH), 7.88 – 7.83 (м, 3H, Ar), 7.75 – 7.70 (м, 2H, Ar), 7.61 – 7.52 (м, 4H, Ar), 7.49 – 7.45 (м, 2H, Ar), 7.39 – 7.35 (м, 2H, Ar), 7.30 – 7.24 (м, 2H, Ar), 6.93 – 6.88 (м, 1H, Ar), 4.68 – 4.63 (м, 1H, Alk), 4.56 –

4.44 (м, 2H, Alk), 4.09 (дд, $J_1 = 15.2$ Гц, $J_2 = 9.8$ Гц, 1H, Alk), 3.64 – 3.49 (м, 4H, Alk), 3.29 – 3.22 (м, 1H, Alk), 2.93 (дд, $J_1 = 15.8$ Гц, $J_2 = 11.2$ Гц, 1H, Alk), 2.69 – 2.57 (м, 4H, Alk), 2.48 – 2.39 (м, 1H, Alk), 2.24 – 2.12 (м, 2H, Alk), 1.91 – 1.78 (м, 4H, Alk), 1.74 – 1.52 (м, 6H, Alk), 1.37 (д, $J = 19.5$ Гц, 4H, Alk). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 168.5, 157.6, 153.0, 144.4, 138.6, 135.8, 134.5, 131.9, 131.5, 131.2, 130.1, 129.8, 129.5, 129.0, 126.2, 125.3, 122.4, 121.4, 114.7, 57.1, 50.0, 48.1, 46.9, 46.3, 44.2, 31.0, 29.0, 28.3, 25.9, 25.8, 25.6, 24.3, 23.6, 23.1, 19.8. МСВР m/Z : рассчитанное для $[\text{C}_{22}\text{H}_{26}^{35}\text{ClN}_4]^+$ 381.1841, найденное: 381.1841; рассчитанное для $[\text{C}_{22}\text{H}_{26}^{37}\text{ClN}_4]^+$ 383.1819, найденное: 383.1806.

5 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-триазилин-имидазолидинов и 1,2,4-оксадиазолин-имидазолидинов реакциями 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 спиросоединений ряда 1,3,4-тиадиазолин-имидазолидин-1,2,4-триазилинов.

6 Список сокращений и условных обозначений

ДБУ – 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

ДМА – N,N-Диметилацетамид

ДМАП – 4-Диметиламинопиридин

ДМСО – Диметилсульфоксид

ДМФА – N,N-Диметилформамид

ДМЭ – Диметоксиэтан

ДФНИ – Дифенилнитрилимин

ДХМ – Дихлорметан, CH_2Cl_2

МСВР – Масс-спектр высокого разрешения

РСА – Рентгеноструктурный анализ

ТГФ – Тетрагидрофуран

ТСХ – Тонкослойная хроматография

ФВП – Флеш-вакуумный пиролиз

DIPEA – N,N-Диизопропилэтиламин

FMO – Frontier molecular orbital, граничная орбиталь

NCS – N-Хлорсукцинимид

One-pot – Однореакторный синтез, без выделения продукта

7 Список литературы

1. Huisgen R. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1963. – Vol. 2, № 11. – P. 633–645.
2. Shawali A.S., Mosselhi M.A.N. Hydrazonoyl halides: Useful building blocks for the synthesis of arylazoheterocycles // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2003. – Vol. 40, № 4. – P. 725–746.
3. Huisgen R. 1,3-Dipolar cycloadditions. 76. Concerted nature of 1,3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1976. – Vol. 41, № 3. – P. 403–419.
4. Shawali A.S., Elwan N.M., Awad A.M. Kinetics and Mechanism of Dehydrochlorination of *N*-Aryl 2-Oxo-2-phenylaminoethanehydrazonoyl Chlorides and their Mass Spectra // *Journal of Chemical Research*. – 1997, № 8. – P. 268–269.
5. Shawali A.S., Albar H.A. Kinetics and mechanism of dehydrochlorination of *N*-aryl- *C*-ethoxycarbonylformohydrazidoyl chlorides // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1986. – Vol. 64, № 5. – P. 871–875.
6. Hegarty A.F., Cashman M.P., Scott F.L. Mechanism of 1,3-dipolar ion formation // *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*. – 1971, № 13. – P. 684.
7. Wang X.S., Lee Y.-J., Liu W.R. The nitrilimine–alkene cycloaddition is an ultra rapid click reaction // *Chemical Communications*. – 2014. – Vol. 50, № 24. – P. 3176–3179.
8. Hegarty A.F., Cashman M.P., Scott F.L. The kinetics of nitrilimine formation in base-catalysed hydrolysis of hydrazonoyl halides // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1972, № 1. – P. 44.
9. Sato E., Kanaoka Y., Padwa A. Intramolecular photocycloaddition reaction in the 2-(4-pentenyl)-5-aryl-substituted tetrazole system // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1982. – Vol. 47, № 22. – P. 4256–4260.

10. Doan V., Noble B.B., Coote M.L. Electrostatic Activation of Tetrazoles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 85, № 15. – P. 10091–10097.
11. Hong S.-Y., Baldwin J.E. Cycloadditions—XIX // *Tetrahedron*. – 1968. – Vol. 24, № 10. – P. 3787–3794.
12. Stewart S., Harris R., Jamieson C. Regiospecific Synthesis of N2-Aryl 1,2,3-Triazoles from 2,5-Disubstituted Tetrazoles via Photochemically Generated Nitrile Imine Intermediates // *Synlett*. – 2014. – Vol. 25, № 17. – P. 2480–2484.
13. Lucero P.L., Peláez W.J., Riedl Z., Hajós G., Moyano E.L., Yranzo G.I. Flash vacuum pyrolysis of azolylacroleins and azolylbutadienes // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68, № 4. – P. 1299–1305.
14. Shang X., Liu K., Zhang Z., Xu X., Li P., Li W. Direct access to spirobiisoxazoline via the double 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide with allenolate // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 895–898.
15. Grundmann C., Richter R. Nitrile oxides. IX. Basic substituted stable nitrile oxides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1967. – Vol. 32, № 7. – P. 2308–2312.
16. Belen'kii L.I. Nitrile Oxides / H. Feuer // *Nitrile oxides, nitrones & nitronates in organic synthesis : novel strategies in synthesis* / L.I. Belen'kii, I.A. Grigor'ev, S.L. Ioffe. – 2nd ed. – John Wiley & Sons, 2007. – P. 1–127.
17. Vo Q.V., Trenerry C., Rochfort S., Wadeson J., Leyton C., Hughes A.B. Synthesis and anti-inflammatory activity of aromatic glucosinolates // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 21, № 19. – P. 5945–5954.
18. Gil V., MacLeod A.J. Synthesis of glucosinolates // *Tetrahedron*. – 1980. – Vol. 36, № 6. – P. 779–783.
19. Hewitt R.J., Ong M.J.H., Lim Y.W., Burkett B.A. Investigations of the Thermal Responsiveness of 1,4,2-Oxathiazoles // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Vol. 2015, № 30. – P. 6687–6700.
20. Rollin P., Tatibouët A. Glucosinolates: The synthetic approach // *Comptes Rendus Chimie*. – 2011. – Vol. 14, № 2–3. – P. 194–210.
21. Liu J.-T., Yao C.-F. One-pot synthesis of trans- β -alkylstyrenes // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – Vol. 42, № 35. – P. 6147–6150.

22. Mays J.R., Weller Roska R.L., Sarfaraz S., Mukhtar H., Rajski S.R. Identification, Synthesis, and Enzymology of Non-natural Glucosinolate Chemopreventive Candidates // *ChemBioChem*. – 2008. – Vol. 9, № 5. – P. 729–747.
23. Rane D., Sibi M. Recent Advances in Nitrile Oxide Cycloadditions. Synthesis of Isoxazolines // *Current Organic Synthesis*. – 2011. – Vol. 8, № 5. – P. 616–627.
24. Kanemasa S., Nishiuchi M., Kamimura A., Hori K. First Successful Metal Coordination Control in 1,3-Dipolar Cycloadditions. High-Rate Acceleration and Regio- and Stereocontrol of Nitrile Oxide Cycloadditions to the Magnesium Alkoxides of Allylic and Homoallylic Alcohols // *Journal of the American Chemical Society*. – 1994. – Vol. 116, № 6. – P. 2324–2339.
25. Ess D.H., Houk K.N. Theory of 1,3-Dipolar Cycloadditions: Distortion/Interaction and Frontier Molecular Orbital Models // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008. – Vol. 130. – P. 10187–10198.
26. Houk K.N., Sims J., Duke R.E., Strozier R.W., George J.K. Frontier molecular orbitals of 1,3 dipoles and dipolarophiles // *Journal of the American Chemical Society*. – 1973. – Vol. 95. – P. 7287–7301.
27. Pavlov V.A., Kurdyukov A.I., Moskva V.V. Phosphorylnitrile oxides. 6. 1,3-cycloaddition with azomethines and nitriles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1994. – Vol. 30. – P. 1095–1100.
28. Jamieson C., Livingstone K. The Nitrile Imine 1,3-Dipole // Springer International Publishing: Cham, Switzerland. – 2020. – 159 p.
29. Shawali A.S. Chemoselectivity in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrilimines with Multifunctionalized Dipolarophiles // *Current Organic Chemistry*. – 2014. – Vol. 18. – P. 598–614.
30. Esipenko A.A., Samarai L.I. Cycloaddition of Nitrile Oxides to Multiple Bonds Containing a Heteroatom // *Russian Chemical Reviews*. – 1993. – Vol. 62, № 12. – P. 1097–1105.
31. Grundmann C. Synthesis of Heterocyclic Compounds with the Aid of Nitrile Oxides // *Synthesis*. – 1970. – P. 344–359.

32. Linden A., Awad E.M.A.H., Heimgartner H. A rhodanine derivative and its cycloadduct with diphenyl nitrile imine // *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*. – 1999. – Vol. 55, № 11. – P. 1877–1881.
33. Yavari I., Taheri Z., Sheikhi S., Bahemmat S., Halvagar M.R. Synthesis of thia- and thioxo-tetraazaspiro[4.4]nonenones from nitrile imines and arylidenethiohydantoins // *Molecular Diversity*. – 2021. – Vol. 25, № 2. – P. 777–785.
34. Filkina M.E., Zhukov E.A., Tafenko V.A., Semykin A.V., Kukushkin M.E., Nechaev M.S., Beloglazkina E.K. Reactions of Nitrile Imines with Thiohydantoin Derivatives: Unexpected Chemoselectivity of the 1,3-Dipolar Cycloaddition: Preferential Addition of C=C rather than C=S Bonds // *ACS Omega*. – 2025. – Vol. 10, № 35. – P. 40658–40667.
35. Essassi E.M., Ahoya C., Bouhfid R., Daouda B., Hançali A., Zouihri H., Zerzouf A., Aouad R. El. Synthesis and antibacterial activity of new spiro[thiadiazoline-quinoxaline] derivatives // *Arkivoc*. – 2011. – Vol. 2011, № 2. – P. 217–226.
36. Farag A.M., Dawood K.M., Khedr N.A. Regioselective Synthesis of Novel 4,4'- and 5,5'-bi-(1,2,4-triazole) Derivatives // *Journal of Chemical Research*. – 2007. – Vol. 2007, № 8. – P. 472–474.
37. Eddaif A., Kitane S., Soufiaoui M., Mison P. Cycloaddition dipolaire –1,3 sur des 2H-pyrroles: synthèse de quelques dérivés de pyrazolino- et isoxazolino- [5,6-e] pyrroles // *Tetrahedron Letters*. – 1991. – Vol. 32, № 30. – P. 3709–3710.
38. Risitano F., Grassi G., Foti F., Rotondo A. π -Facial diastereoselection in the cycloaddition of nitrile oxides to arylmethylenespiropyrroline derivatives // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57, № 34. – P. 7391–7393.
39. Roosta A., Alizadeh A., Rezaiyehraad R., Khanpour M. Efficient and Chemoselective Procedure for Conversion of Rhodanine Derivatives into 1,3-Thiazolidine-2,4-diones via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction and Rearrangement Sequences // *ChemistrySelect*. – 2020. – Vol. 5, № 40. – P. 12531–12534.

40. Huisgen R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1963. – Vol. 2, № 10. – P. 565–598.
41. Hewitt R.J., Ong M.J.H., Lim Y.W., Burkett B.A. Investigations of the Thermal Responsiveness of 1,4,2-Oxathiazoles // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Vol. 2015, № 30. – P. 6687–6700.
42. Jalal R., El Messaoudi M., Hasnaoui A., Esseffar M., Selkti M., Lavergne J.-P., Compain P. Synthesis of a novel heterocyclic ring system by way of highly regio- and chemoselective 1,3-dipolar cycloaddition of nitrilimines to 1,3,4-benzotriazepin-5-one derivatives // *New Journal of Chemistry*. – 2002. – Vol. 26, № 11. – P. 1545–1548.
43. Garanti L., Molteni G., Broggin G. Intramolecular cycloadditions of N-alkenoyl aryl azides // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2001. № 15. – P. 1816–1819.
44. Stájer G., Bernáth G., Szabó A.E., Sohár P., Argay G., Kálmán A. saturated heterocycles, 133 // *Tetrahedron*. – 1987. – Vol. 43, № 22. – P. 5461–5466.
45. Grubert L., Pätzelt M., Jugelt W., Riemer B., Liebscher J. Reaktionen von 1,3-Dipolen mit Heterocyclen, 9. Umsetzungen von Nitrilimininen mit Pyrazinen, Pyrimidinen und 1H-Pyrimidinthionen // *Liebigs Annalen der Chemie*. – 1994. – Vol. 1994, № 10. – P. 1005–1011.
46. Hasnaoui A., Baouid A., Lavergne J.-P. Synthèses de 1,2,4-triazolo[4,3- *d*][1,4]diazépines et de 1,2,4-oxadiazolo[4,5- *d*][1,4]diazépines par cycloaddition dipolaire-1,3 // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1991. – Vol. 28, № 1. – P. 73–76.
47. Kanchrana M., Gamidi R.K., Kumari J., Sriram D., Basavoju S. Design, Synthesis, Anti-Mycobacterial Activity, Molecular Docking and ADME Analysis of Spiroquinoxaline-1,2,4-Oxadiazoles via [3 + 2] Cycloaddition Reaction under Ultrasound Irradiation // *Molecular Diversity*. – 2024. – Vol. 28. – P. 3979–3991.
48. Ribeiro C.J.A., Nunes R.C., Amaral J.D., Gonçalves L.M., Rodrigues C.M.P., Moreira R., Santos M.M.M. Spirotriazoline Oxindoles: A Novel Chemical

- Scaffold with in Vitro Anticancer Properties // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 140. – P. 494–509.
49. Lv M., Ma Q., Zhang S., Xu H. Construction of Spiro-1,2,4-Oxadiazoline-Fused Matrine-Type Alkaloids as Pesticidal Agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry. Lett.* – 2021. – Vol. 51. – e128356.
 50. Huisgen R. Proceedings of the Chemical Society. October 1961 // *Proceedings of the Chemical Society*. – 1961. – P. 357–396.
 51. Sharp J.T. Nitrile Ylides and Nitrile Imines // *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 59: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* / A. Padwa, W.H. Pearson – John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2002. – Ch. 7. – P. 473–537.
 52. Jäger V., Colinas P.A. Nitrile Oxides // *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 59: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* / A. Padwa, W.H. Pearson – John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2002. – Ch. 6. – P. 361–472.
 53. Grundmann C. The Chemistry of Nitrile Oxides // *Organische Chemie*. Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 1966. – P. 62–127.
 54. Paton M.R. 3.20-N-Substituted Nitriles and Other Heteroanalogues of Nitriles of the Type RCZ // *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* / A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C.W. Rees – Elsevier Science: Amsterdam, The Netherlands, 1995. – P. 677–692.
 55. Kumar A.K., Kumar K.A., Govindaraju M., Kumar V.G. Nitrile Imines: Versatile Intermediates in the Synthesis of Five Membered Heterocycles // *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. – 2013. – Vol. 3. – P. 140–152.
 56. Quilico A. Advances in Nitrile Oxides Chemistry // *Experientia*. – 1970. – Vol. 26. – P. 1169–1183.
 57. Grundmann C., Grünanger P. Addition Reactions Leading to Cyclic Structures: 1,3-Dipolar Cycloadditions // *The Nitrile Oxides. Organische Chemie in Einzeldarstellungen*, Vol. 13 / C. Grundmann, P. Grünanger. – Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 1971. – P. 85–139.

58. Deepthi A., Acharjee N., Sruthi S.L., Meenakshy C.B. An Overview of Nitrile Imine Based [3+2] Cycloadditions over Half a Decade // *Tetrahedron*. – 2022. – Vol. 116. – e132812.
59. Molteni G., Silvani A. Spiro-2-oxindoles via 1,3-dipolar Cycloadditions. A Decade Update // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – P. 1653–1675.
60. Kadaba P.K. 1,2,4-Triazolines // *Advances in heterocyclic chemistry*. – 1989. – Vol. 46. – P. 169–281.
61. Ferwanah A.-R.S., Awadallah A.M. Reaction of Nitrilimines and Nitrile Oxides with Hydrazines, Hydrazones and Oximes // *Molecules*. – 2005. – Vol. 10. – P. 492–507.
62. Tsuge O., Watanabe H., Kiryu Y. The Reactions of 1,2-Diphenyl-1-Azaspiro[2,2]Pentane and 2-Phenyl-1-Azaspiro[2.2]Pent-1-Ene with C,N-Diarylnitrilimines // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1979. – Vol. 52. – P. 3654–3658.
63. Dalloul H.M. Heterocyclic synthesis using Nitrile imines. 4. synthesis of 3-substituted 1-aryl-1,2,4-triazaspiroalk-2-enes // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2004. – Vol. 40. – P. 1402–1407.
64. Dalloul H.M., Boyle P.H. Heterocyclic Synthesis Using Nitrilimines: Part 7. Synthesis of Some New Substituted 1,2,4,8-Tetraazaspiro[4.5]Dec-2-Enes // *Heterocyclic Communications*. – 2007. – Vol. 13. – P. 155–160.
65. Dalloul H.M., Samaha A.S.A. Synthesis of Nitrogen-Containing Dispiroheterocycles Using Nitrilimines (II) // *Journal of the Serbian Chemical Society*. – 2010. – Vol. 75. – P. 1473–1479.
66. Dalloul P.H., Boyle H.M., Dalloul H.M., Boyle P.H. Heterocyclic Synthesis Using Nitrilimines: Part 5. Synthesis of Some Novel Spiro Heterocycles // *Turkish Journal of Chemistry*. – 2006. – Vol. 30. – P. 119–124.
67. Awadallah A.M. Synthesis of Schiff Bases, Oximes and Hydrazones of 1,2,4-Oxadiazole and 1,2,4-Triazoles // *Asian Journal of Chemistry*. – 2006. – Vol. 18. – P. 2151–2158.

68. Liu B., Li X.F., Liu H.C., Yu X.Y. Unexpected Nitrilimine Cycloaddition of Thiazolo[3,2-a]Pyrimidine Derivatives // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – Vol. 54. – P. 6952–6954.
69. Li X., Zheng A., Liu B., Yu X., Yi P. Synthesis of [1,2,4]Oxadiazolo[4,5-a]Thiazolo[2,3-b]Pyrimidin-9(10H)-ones via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxide to Thiazolo[3,2-a]Pyrimidin-3-one Derivatives // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2010. – Vol. 28. – P. 977–980.
70. Gandolfi R., Toma L., Site Specificity in Cycloadditions of Diphenylnitrile Imines with 8-Substituted-8-Azaheptafulvenes and Tricarbonyl (8-Azaheptafulvene) Iron Complexes // *Tetrahedron*. – 1980. – Vol. 36. – P. 935–941.
71. Freccero M., Gandolfi R., Amade' M.S. Reactions of O,O'-Disubstituted Benzonitrile Oxides with 8-Azaheptafulvenes // *Heterocycles*. – 1998. – Vol. 47. – P. 453–466.
72. Gandolfi R., Gamba A., Grünanger P. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides to 8-Azaheptafulvenes // *Heterocycles*. – 1995. – Vol. 40. – P. 619–638.
73. Saito K., Ito K., Takahashi K. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of N-Aryl-2,4,6-Cycloheptatrien-1-imines with p-Substituted Benzonitrile Oxides: Formations of 1,2,4-Oxadiazaspiro[4.6]Undeca-6,8,10-Trienes // *Heterocycles*. – 1993. – Vol. 36. – P. 21–24.
74. Ito K., Saito K. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of 2,4,6-Cycloheptatrien-1-imines with Benzonitrile Oxides Leading to 1,2,4-Oxadiazaspiro[4.6]Undeca-2,6,8,10-Tetraenes // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1995. – Vol. 68. – P. 3539–3547.
75. Freccero M., Gandolfi R., Sarzi-Amade' M., Bovio B. Reactions Between Triazolinediones and Equilibrating Forms of Cyclo-heptatriene Derivatives Featuring 7,7-Spiro and 1,7-Fused Heterocyclic Rings // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – T. 2002. – P. 569–579.
76. Burdisso M., Gandolfi R., Toma L., Oberti R. Hexafluoroisopropanol as a Suitable Solvent for Rearrangements via Zwitterionic Intermediates // *Tetrahedron*. – 1991. – Vol. 47. – P. 6725–6736.

77. Enders D., Meyer I., Runsink J., Raabe G. Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Δ^2 -1,2,4-Oxadiazolines by 1,3-Dipolar Cyclo-addition of Nitrile Oxides with Chiral Hydrazones // *Heterocycles*. – 1999. – Vol. 50. – P. 995–1024.
78. Beltrame P., Cadoni E., Floris C., Gelli G., Lai A. Reactions of a Stable Benzonitrile Oxide with Aminopyridines // *Heterocycles*. – 2000. – Vol. 53. – P. 1915–1938.
79. Awad W.I., Sobhy M. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides. II. Reactions with o-Quinoid Structures // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1969. – Vol. 47. – P. 1473–1477.
80. Awad W.I., Mohayed S., Rahman Omran S.M.A. Studies of Quinoid Structures. VII.1 Reaction of Benzonitrile Oxide with o-Quinones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1966. – Vol. 31. – P. 331–333.
81. Bazian A., Taheri M., Alavi H. Synthesis of 4'-[3-Methyl-5-Thioxo-1H-1,2,4-Triazol-4(5H)-Y1]-2',5'-Diphenyl-2',4'-Dihydro Spiro[indolin-3,3'[1,2,4]Triazol]-2-One Derivatives // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2014. – Vol. 84. – P. 586–592.
82. Souzangarzadeh S., Bazian A., Anaraki-Ardakani H. A Facile Synthesis of Novel Spiro Indoline-Based Heterocycles through 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions // *Journal of Chemical Research*. – 2012. – Vol. 36. – P. 94–95.
83. Azizian J., Soozangarzadeh S., Jadidi K. Microwave-Induced One-Pot Synthesis of Some New Spiro[3H-Indole-3,5'(4'H)-[1,2,4]Triazoline]-2-Ones // *Synthetic Communications*. – 2001. – Vol. 31. – P. 1069–1073.
84. Franke A. Spirocyclische 2-Indolinone Durch 1,3-dipolare Cycloaddition // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1978. – P. 717–725.
85. Rajanarendar E., Mohan G., Ramesh P., Rao E. Synthesis of Some Novel Isoxazolyl-Spiro-[3H-Indole-3,2'-Thiazolidine]-2,4'-(1H)-Diones, [3H-Indole-3,4'-Azetidine]-2,2'-(1H)-Diones and [3H-Indole-3,5'-3'-Phenyl-1',2',4'-Oxadiazoline]-2(1H)-Ones // *Heterocyclic Communications*. – 2006. – Vol. 12. – P. 431–436.

86. Ribeiro C.J.A., Amaral J.D., Rodrigues C.M.P., Moreira R., Santos M.M.M. Spirooxadiazoline Oxindoles with Promising in Vitro Antitumor Activities // *MedChemComm.* – 2016. – Vol. 7. – P. 420–425.
87. de Azevedo L.D., Leite D.I., de Oliveira A.P., Junior F.P.S., Dantas R.F., Bastos M.M., Boechat N., Pimentel L.C.F. Spirooxadiazoline-oxindoles Derived from Imatinib Show Antimyeloproliferative Potential in K562 Cells // *Archiv der Pharmazie.* – 2024. – Vol. 357. – e2400029.
88. Azizian J., Sarrafi Y., Mehrdad M. Synthesis of Some New 1-Methyl-3', 3'-Dichlorospiro[Indol-3, 4'-Azetidine]-2(3H), 2'-Diones and Bis[1-Methyl-3', 3'-Dichlorospiro(indole-3, 4'-Azetidine)-2(3H), 2'-Diones] // *Indian Journal of Chemistry – Section B.* – 2000. – Vol. 39. – P. 304–307.
89. Souzangarzadeh S. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Oxides to Isatin Imines // *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering.* – 2016. – Vol. 35. – P. 31–35.
90. Shi G., He X., Shang Y., Xiang L., Yang C., Han G., Du B. Synthesis of 3',4'-Diaryl-4'H-Spiro[Indoline-3,5'-[1',2',4']Oxadiazol]-2-Ones via DMAP-Catalyzed Domino Reactions and Their Antibacterial Activity // *Chinese Journal of Chemistry.* – 2016. – Vol. 34. – P. 901–909.
91. Kanchrana M., Allaka B.S., Krishna G.R., Basavoju S. An Ultrasound Assisted Synthesis of Spirooxindolo-1,2,4-Oxadiazoles via [3+2] Cycloaddition Reaction and Their Anti-Cancer Activity // *Arkivoc.* – 2023. – Vol. 2023. – e202211940.
92. Azizian J., Mohammadizadeh M.R., Javadi M., Mohammadi A.A., Karimi A.R. One-Pot Synthesis of Some New Spiro 6H-Indolo[b-1,2]Quinazoline-12-One-[1,2,4]Triazolines // *Journal of Chemical Research.* – 2004. – Vol. 2004. – P. 125–126.
93. Azizian J., Madani M., Souzangarzadeh S. One-Pot Synthesis of Novel Derivatives of Spiro-[6H-Indolo [2,1-b]Quinazoline-6,3'-[1,2,4]Oxadiazoline] // *Synthetic Communications.* – 2005. – Vol. 35. – P. 765–768.

94. Dalloul H.M. Synthesis of Spiro-Heterocycles with the Thiazolidinone Moiety from Nitrilimines // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – 2009. – Vol. 56. – P. 196–201.
95. Rajanarendar E., Raju S., Reddy A.S.R. Synthesis of Novel Isoxazolyl 1,6-Dithia-4,9-Diazaspiro[4,4]Nonane-3,8-Diones and 1-Oxa-6-Thia-2,4,9-Triazaspiro[4,4]Non-2-Ene-8-Ones // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2009. – Vol. 184. – P. 3139–3148.
96. Rajanarendar E., Rao E.K., Shaik F.P., Reddy M.N., Srinivas M. Design, Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of Novel Spiro-Is-oxazolyl Bis-[5,5']Thiazolidin-4-Ones and Spiro-Is-oxazolyl Thiazolidin-4-One-[5,5']-1,2,4-Oxadiazolines // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2010. – Vol. 31. – P. 263–274.
97. Rajanarendar E., Reddy A.S.R., Reddy K.G., Raju S. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Spiro-isoxazolyl Oxazolidin-4-one-[5,5¹]-1,2,4-Oxadiazolines and Thiazolidin-4-one-[5,5¹]-1,2,4-Oxadiazolines // *Indian Journal of Chemistry – Section B*. – 2011. – Vol. 50. – P. 1800–1806.
98. Vodela S., Reddy Mekala R., Gadegoni H. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Novel 9-Benzooxazol-4-Yl-3,4-Diphenyl-1-Oxa-6-Thia-2,4,9-Triaza-Spiro[4.4]Non-2-En-8-Ones // *International Journal of Biomedical Research*. – 2013. – Vol. 5. – P. 5–12.
99. Vodela S., Reddy Mekala R., Reddy Modugu N., Vannada J. Synthesis and Antimicrobial Evaluation Of Some Novel Spiro-thiazolidin-Based Derivatives // *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol. 3. – P. 800–810.
100. Kishore B., Brahmeshwari G. Synthesis and Antimicrobial Screening Of Novel 4-(1H-Benzo[D]Imidaz-ol-2-Yl)-8,9-Diaryl-1,6-Dioxa-4,7,9-Triazaspiro[4,5]Dec-7-En-3-Ones // *Heterocyclic Letters*. – 2018. – Vol. 8. – P. 631–639.
101. Jia P., Lin Z., Luo C., Liang J., Lai R., Guo L., Yao Y., Wu Y. Synthesis of Spirotriazolines and Spirooxadiazolines via Light-Induced 1,3-Dipolar [3+2] Cycloadditions // *New Journal of Chemistry*. – 2023. – Vol. 47. – P. 20248–20252.

102. Huisgen R., Grashey R., Kunz R., Wallbillich G., Aufderhaar E. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, XVII: Bisaddukte Aus Nitrilimininen und Carbodiimiden // *Chemische Berichte*. – 1965. – Vol. 98. – P. 2174–2184.
103. Zhou Y., Li X., Liu X., Huang D., Wang K.-H., Wang J., Hu Y. Synthesis of Di/Trifluoromethyl Bis(1,2,4-Triazoline)Spiranes and 1,2,4-Triazoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrilimines and Carbodiimides // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2025. – Vol. 23. – P. 2662–2671.
104. Huisgen R., Aufderhaar E. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, XVIII: Die Umsetzung des Phenylcyanamids mit C-äthoxycarbonyl-N-phenyl-nitrilimin // *Chemische Berichte*. – 1965. – Vol. 98. – P. 2185–2192.
105. Yen W., Kung F., Wong F.F. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Carbodiimides and Nitrilimines: Synthesis and Mechanistic Study of 5-Amino-1,2,4-Triazoles // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – P. 2328–2335.
106. Grundmann C., Richter R. Die Bortrifluorid-Katalysierte Addition von Nitriloxiden an Cn-Doppelbindungssysteme // *Tetrahedron Letters*. – 1968. – Vol. 9. – P. 963–966.
107. Sharma P., Ranga Prabhath M.R., Wong D., Ampem-Lassen M.A., Bhat S.V., Williams L., Carvalho T.G. Synthesis of Biologically Active Heterospirocycles through Iterative 1,3-Dipolar Cycloaddition Pathways // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Vol. 86. – P. 1223–1230.
108. Giustiniano M., Meneghetti F., Mercalli V., Varese M., Giustiniano F., Novellino E., Tron G.C. Synthesis of Aminocarbonyl N-Acylhydrazones by a Three-Component Reaction of Isocyanides, Hydrazonoyl Chlorides, and Carboxylic Acids // *Organic Letters*. – 2014. – Vol. 16, № 20. – P. 5332–5335.
109. Taydakov I., Krasnoselskiy S. An Efficient Synthesis of Isomeric 1-(1-Alkyl-1H-Pyrazolyl) Ethanones // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2012. – Vol. 49, № 6. – P. 1422–1424.
110. Taylor E.C., Hinkle J.S. New Routes to 1,2-Diazetidines-3-Ones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1987. – Vol. 52, № 18. – P. 4107–4110.

111. Tian Y., Li J., Zhang F., Ma J. Regioselective Decarboxylative Cycloaddition Route to Fully Substituted 3-CF₃-Pyrazoles from Nitrilimines and Isoxazolidinediones // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2021. – Vol. 363, № 8. – P. 2093–2097.
112. Liu K.-C., Shelton B.R., Howe R.K. A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors) // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1980. – Vol. 45. – P. 3916–3918.
113. Kozikowski A.P., Adamcz M. Methods for the stereoselective cis-cyanohydroxylation and -carboxyhydroxylation of olefins // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1983. – Vol. 48. – P. 366–372.
114. Pfeiffer W.-D., Ahlers K.-D., Falodun A., Villinger A., Langer P. Synthesis and spectroscopic characterization of arylated selenoureas // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2014. – Vol. 189, № 3. – P. 324–332.
115. Vyhivskyi 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 Combinatorial Science*. – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 456–464.
116. Biltz H., Topp E. Synthesis of Parabanic and Substituted Parabanic Acids // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1913. – Vol. 46. – P. 1387–1404.
117. Ulrich H. Haloformamidines // *The Chemistry of Imidoyl Halides*. New York, NY: Springer US, 1968. – P. 113–137.
118. Üngören Ş.H., Kani İ., Günay A. A facile protocol for the preparation of 5-alkylidene and 5-imino substituted hydantoins from N,N'-disubstituted parabanic acids // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – Vol. 53, № 35. – P. 4758–4762.
119. Watanabe N., Hamano M., Todaka S., Asaeda T., Ijuin H.K., Matsumoto M. Diphenylparabanic Acid as a Synthon for the Synthesis of α -Diketones and α -Ketocarboxylic Acids // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – Vol. 77, № 1. – P. 632–639.

120. Üngören Ş.H., Albayrak S., Günay A., Yurtseven L., Yurttaş N. A new method for the preparation of 5-acylidene and 5-imino substituted rhodanine derivatives and their antioxidant and antimicrobial activities // *Tetrahedron*. – 2015. – Vol. 71, № 25. – P. 4312–4323.
121. Battino R., Clever H.L., Young C.L. Hydrogen halides in non-aqueous solvents / P.G.T. Fogg, W. Gerrarg, H.L. Clever // *UIPAC solubility data series* / J.W. Lorimer, H.L. Clever, C.L. Young. – New York, 1990. – Vol. 28. – 480 p.
122. Aoyagi N., Endo T. Synthesis of Five- and Six-Membered Cyclic Guanidines by Guanylation with Isothiouronium Iodides and Amines under Mild Conditions // *Synthetic Communications*. – 2017. – Vol. 47, № 5. – P. 442–448.
123. Jaberri H.R., Noorizadeh H. Synthesis of Some Novel Fused Imidazo[2,1-b][1,3]Thiazole and Imidazo[2,1-b]Thiazolo[5,4-d]Isoxazole Derivatives // *Journal of Chemistry*. – 2012. – Vol. 9. – e896454. – 8 p.
124. Zhivotova T.S., Gazaliev A.M., Fazylov S.D., Aitpaeva Z.K. Synthesis and Structure of Some Imidazolidine-2-Thiones // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – Vol. 42. – P. 448–450.
125. Zhao F., Wang Y., Zhang W.-X., Xi Z. Metal-free synthesis of cyclic dioxoguanidines via one-pot sequential transformation of amines, carbodiimides and acyl dichlorides // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012. – Vol. 10. – P. 6266–6270.
126. De La Cruz L.K., Yang X., Menshikh A., Brewer M., Lu W., Wang M., Wang S., Ji X., Cachuela A., Yang H., Gallo D., Tan C., Otterbein L., de Caestecker M., Wang B. Adapting decarbonylation chemistry for the development of prodrugs capable of in vivo delivery of carbon monoxide utilizing sweeteners as carrier molecules // *Chemical Science*. – 2021. – Vol. 12. – P. 10649–10654.
127. Walters C.L. Determination of Carbon Monoxide with Palladium Chloride // *Microchemical Journal*. – 1982. – Vol. 27. – P. 116–123.
128. Svoronos P.D.N., Bruno T.J. Carbonyl Sulfide: A Review of Its Chemistry and Properties // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2002. – Vol. 41. – P. 5321.

129. Shybanov D.E., Filkina M.E., Kukushkin M.E., Grishin Y.K., Roznyatovsky V.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. Diffusion mixing with a volatile tertiary amine as a very efficient technique for 1,3-dipolar cycloaddition reactions proceeding via dehydrohalogenation of stable precursors of reactive dipoles // *New Journal of Chemistry*. – 2022. – Vol. 46. – P. 18575–18586.
130. Noto R., Meo P., Gruttadauria M., Werber G. A quantitative study of substituent effects on oxidative cyclization of some 2-aryl-substituted aldehyde thiosemicarbazones induced by ferric chloride and cupric perchlorate // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1999. – Vol. 36, № 3. – P. 667–674.
131. Huang Z., Zhang Q., Zhao Q., Yu W., Chang J. Synthesis of 2-Imino-1,3,4-thiadiazoles from Hydrazides and Isothiocyanates via Sequential Oxidation and P(NMe₂)₃-Mediated Annulation Reactions // *Organic Letters*. 2020. – Vol. 22, № 11. – P. 4378–4382.
132. Barbaro G., Battaglia A., Dondoni A. Kinetics and mechanism of dimerisation of benzonitrile N-oxides to furazan N-oxides // *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*. – 1970. – P. 588–592.
133. Bank U., Reinhold D., Ansorge S. Measurement of cellular activity with the MTT test. Optimization of the method. // *Allergy and Immunology*. – 1991. – Vol. 37. – P. 119–123.
134. Williams D.B.G., Lawton M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 75, № 24. – P. 8351–8354.
135. Tietze, L.F.; Eicher, T. Reagenzien und Lösungsmittel // *Reaktionen Und Synthesen Im Organisch-Chemischen Praktikum Und Forschungslaboratorium*, 2. Auflage / L.F. Tietze, T. Eicher. – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, Germany, 1991. – 117th ed. – P. 607–613.
136. Zhang Y., Zeng J.-L., Chen Z., Wang R. Base-Promoted (3 + 2) Cycloaddition of Trifluoroacetohydrazonoyl Chlorides with Imidates En Route to Trifluoromethyl-1,2,4-Triazoles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Vol. 87, № 21. – P. 14514–14522.

137. Morrill L.C., Lebl T., Slawin A.M.Z., Smith A.D. Catalytic Asymmetric α -Amination of Carboxylic Acids Using Isothioureas // *Chemical Science*. – 2012. – Vol. 3, № 6. – P. 2088–2093.
138. Zhang J.Q., Huang G.B., Weng J., Lu G., Chan A.S.C. Copper(II)-Catalyzed Coupling Reaction: An Efficient and Regioselective Approach to N',N'-Diaryl Acylhydrazines // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – Vol. 13, № 7. – P. 2055–2063.
139. Yavari I., Golmoradi F., Khaledian O. Additive-Free Synthesis of 3H-1,2,4-Triazol-3-Ones via a Formal [3+2] Cycloaddition Reaction of Hydrazonoyl Chlorides with KOCN // *Synlett*. – 2023. – Vol. 34, № 1. – P. 45–48.
140. 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 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 2. – 1289.
141. Dadiboyena S., Valente E.J., Hamme A.T. A novel synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles through a spiro-pyrazoline intermediate via a tandem 1,3-dipolar cycloaddition/elimination // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – Vol. 50, № 3. – P. 291–294.
142. Reinov M.V., Yurovskaya M.A., Davydov D.V., Streletskii A.V. Heterocyclic Derivatives of Fullerene C₆₀. 1. Synthesis of New Fulleropyrazolines by the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2004. – Vol. 40, № 2. – P. 188–193.
143. Chen, Y.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. Visible Light-Promoted Beckmann Rearrangements: Separating Sequential Photochemical and Thermal Phenomena in a Continuous Flow Reactor // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 2019, № 11. – P. 2163–2171.
144. Kitahara K., Toma T., Shimokawa J., Fukuyama T. O-TBS-N-tosylhydroxylamine: A Reagent for Facile Conversion of Alcohols to Oximes // *Organic Letters*. – 2008. – Vol. 10. – P. 2259–2261.

145. Peerzada M.N., Khan P., Khan N.S., Avecilla F., Siddiqui S.M., Hassan I., Azam A. Design and Development of Small-Molecule Arylaldoxime/5-Nitroimidazole Hybrids as Potent Inhibitors of MARK4: A Promising Approach for Target-Based Cancer Therapy // ACS Omega. – 2020. – Vol. 5, № 36. – P. 22759–22771.
146. Zhu J., Ye Y., Ning M., Mándi A., Feng Y., Zou Q., Kurtán T., Leng Y., Shen J. Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationships of 3,4,5-Trisubstituted 4,5-Dihydro-1,2,4-oxadiazoles as TGR5 Agonists // ChemMedChem. – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. 1210–1223.
147. Dubrovskiy A.V., Larock R.C. Synthesis of Benzisoxazoles by the [3 + 2] Cycloaddition of in situ Generated Nitrile Oxides and Arynes // Organic Letters. – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 1180–1183.
148. Pfeiffer W.D., Ahlers K.D., Falodun A., Villinger A., Langer P. Synthesis and Spectroscopic Characterization of Arylated Selenoureas // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2014. – Vol. 189, № 3. – P. 324–332.
149. Liu L., Ran L.-Y., Gu Y., Zhang C.-P. Facile synthesis of selenocarbamyl fluorides, selenoureas and their derivatives with [Me₄N][SeCF₃] // Organic Chemistry Frontiers. – 2021. – Vol. 8. – P. 5736–5743.
150. Abdel-Aziz H.A., Eldehna W.M., Ghabbour H., Al-Ansary G.H., Assaf A.M., Al-Dhfyan A. Synthesis, Crystal Study, and Anti-Proliferative Activity of Some 2-Benzimidazolylthioacetophenones towards Triple-Negative Breast Cancer MDA-MB-468 Cells as Apoptosis-Inducing Agents. // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – Vol. 17, № 8. – 1221.
151. Kim S.H., Hong S.H. Ruthenium-Catalyzed Urea Synthesis Using Methanol as the C1 Source // Organic Letters. – 2016. – Vol. 18, № 2. – P. 212–215.