

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Бай Сюймэй

Производные имидазолидин- и тиазолидин-4-онов с
пирокатехиновыми фрагментами

1.4.3 Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

кандидат химических наук

Финько Александр Валериевич

Москва – 2026

Оглавление

1. ВВЕДЕНИЕ	4
2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	7
2.1. Производные пятичленных гетероциклов в разработке ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ	7
2.2. Методы получения и свойства гидантоинов.....	10
2.3 Методы получения и свойства тиогидантоинов	16
2.4. Клинически используемые препараты – производные гидантоинов и ТИОГИДАНТОИНОВ	21
2.5 Структурная модификация и оптимизация свойств гидантоинов и ТИОГИДАНТОИНОВ	21
2.6 Методы получения и свойства тиазолидин-4-онов	23
2.7 Клинически используемые препараты – производные тиазолндионов и РОДАНИНОВ	29
2.8 Структурная модификация и оптимизация свойств тиазолидин-2,4- дионов и роданинов	30
2.9 Методы получения и свойства производных пирокатехина	31
2.10 Клинически используемые препараты, содержащие фрагменты ПИРОКАТЕХИНА	34
2.11 Структурная модификация и оптимизация свойств соединений на ОСНОВЕ ПИРОКАТЕХИНА	35
2.12 Выводы.....	36
3.ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	38
3.1 ОБЩАЯ СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА	38
3.2. Синтез производных имидазолидин-4-она и тиазолидин-4-она, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ ПИРОКАТЕХИНА	38
3.2.1 Синтез пирокатехина и его производных.....	39
3.2.2 Синтез имидазолидин-2,4-диона и его производных.....	48
3.2.3 Синтез тиазолидин-2,4-диона и его производных.....	60
3.3 ТЕСТИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ <i>IN</i> <i>VITRO</i>	70

3.3.1 Цитотоксичность	70
3.3.2 Ингибирующая активность АТ1	75
3.3.3 Антиоксидантная активность	76
3.3.4 Антигликационная активность.....	76
3.3.5. Антилейкемическая активность.....	77
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	79
4.1 ПРИБОРЫ И РЕАГЕНТЫ	79
4.2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ И СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	80
4.3 БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ <i>IN VITRO</i>	182
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	186
6. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	187
БЛАГОДАРНОСТИ	213

1. Введение

Актуальность темы. Разработка методов получения новых органических производных с противоопухолевой активностью является важной задачей для решения проблемы резистентности опухолей к лекарственным средствам. Фрагменты пирокатехина, характеризующиеся высокой окислительно-восстановительной активностью и способностью участвовать в генерации активных форм кислорода, а также возможностью хелатировать ионы металлов, часто встречаются в структуре природных противоопухолевых соединений. Ряд производных имидазолидин- и тиазолидин-4-онов также проявляют высокую противоопухолевую активность. С учетом этого, объединение фрагментов пирокатехина и имидазолидин- или тиазолидин-4-она в составе одной молекулы с целью использования их синергетического эффекта для разработки потенциальных соединений с противоопухолевым действием представляется актуальной задачей органической химии.

Степень разработанности темы. Несмотря на наличие классических препаративных методов синтеза имидазолидин- и тиазолидин-4-онов, их производные, содержащих пирокатехиновые фрагменты, к настоящему времени описаны на единичных примерах. Основная трудность в синтезе таких соединений заключается в нестабильности пирокатехинового фрагмента при проведении реакций с производными имидазолидин- и тиазолидин-4-онов в стандартных условиях реакций конденсации, что требует существенного изменения методов проведения таких реакций и оптимизации их условий. Систематические исследования биологической активности конъюгатов пирокатехинов с имидазолидин- и тиазолидин-4-онами в настоящее время отсутствуют в литературе.

Цель исследования. Разработка методов получения производных имидазолидин-4-онов и тиазолидин-4-онов, содержащих пирокатехиновые фрагменты и оценка их цитотоксической активности.

Задачи исследования. (1) Разработка методов получения производных пирокатехина с защитными группами при атомах кислорода, обеспечивающими устойчивость соединений в последующих реакциях конденсации с производными имидазолидин-4-онов и тиазолидин-4-онов. (2) Разработка эффективных методов синтеза производных имидазолидин-4-она и тиазолидин-4-она с пирокатехиновыми фрагментами. (3) Исследование биологической активности полученных соединений, определение цитотоксичности *in vitro*.

Объект и предмет исследования. Объектами исследования являлись новые производные имидазолидин-4- и тиазолидин-4-она, имеющие в своей структуре

пирокатехиновые фрагменты. Предметом исследования являлись методы получения данных соединений и исследование их биологической активности.

Научная новизна. (1) Предложены методы получения новых стабильных производных пирокатехина с защитными группами при фенольных фрагментах. (2) Разработаны методы получения производных имидазолидин- и тиазолидин-4-она, содержащих защищенные пирокатехиновые фрагменты. (3) Реализованы синтетические подходы к получению производных имидазолидин-4- и тиазолидин-4-она, содержащих пирокатехиновые фрагменты со свободными гидроксильными группами. (4) Среди полученных конъюгатов пирокатехинов с имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онами выявлены соединения с наибольшей цитотоксической активностью.

Теоретическая и практическая значимость. Получена серия неизвестных ранее стабильных производных пирокатехина. Впервые разработаны методы получения новых стабильных производных пирокатехина и конъюгатов, содержащих фрагменты пирокатехина и имидазолидин-4- или тиазолидин-4-она. Предложен препаративный метод удаления защитных ацетальных групп с фенольных фрагментов пирокатехина в полученных имидазолон-пирокатехиновом конъюгатах. Среди полученных соединений выявлены соединения-лидеры, перспективные для разработки новых противоопухолевых препаратов.

Методы исследования. Методология исследования включала предварительный анализ литературы, органический синтез, оптимизацию условий разработанных реакций, идентификацию структуры полученных соединений с использованием комплекса физико-химических методов (ЯМР, ИК, масс-спектрометрия, РСА), проведение скрининга цитотоксичности *in vitro* (МТТ-тест).

Положения, выносимые на защиту: (1) Стабильные пирокатехинкарбальдегиды, содержащие трет-бутильные группы в бензольном кольце и алкильные или ацетальные защитные группы при фенольных гидроксильных группах, могут быть получены исходя из пирокатехина в 3 синтетические стадии, включающие реакции С- и О-алкилирования и формилирования. (2) Производные имидазолидин-4- и тиазолидин-4-она, содержащие пирокатехиновые фрагменты, могут быть получены реакциями конденсации соответствующих 5-незамещенных гетероциклов с защищенными по атомам кислорода производными пирокатехинкарбальдегида. (3) Удаление защитных ацетальных групп с атомов кислорода пирокатехинового фрагмента в конъюгатах имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онов с защищенными пирокатехинами может быть проведено действием трибромида бора. (4) Некоторые конъюгаты пирокатехинов с имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онами обладают повышенной цитотоксической активностью по сравнению с соответствующими имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онами, не содержащими пирокатехинового фрагмента.

Степень достоверности. Полученных результатов подтверждается их воспроизводимостью, применением современных спектроскопических и спектрометрических методов анализа, сопоставлением экспериментальных данных с литературными источниками, а также публикацией основных результатов исследования в ведущих рецензируемых научных изданиях.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Апробация работы. Результаты работы были представлены в виде докладов на следующих конференциях: 10-й Международной молодежной конференции «Наука и практика» (2023), Всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (2025) и XXXIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов 2026» (2026).

Личный вклад автора. Состоял в поиске и анализе литературных данных [Bai Xiumei, Chertkov V.A., Tarasevich B.N. et al. *ChemistrySelect*. 2024, 9(29), e202401221 и Bai Xiumei, Ipatova D.A., Skvortsov D.A. et al. *Med. Chem. Res.* 2025, 34, 1557–1575.], синтезе и оптимизации условий получения исходных веществ для производных имидазолидин- и тиазолидин-4-онов [Bai Xiumei, Chertkov V.A., Tarasevich B.N. et al. *ChemistrySelect*. 2024, 9(29), e202401221; Bai Xiumei, Ipatova D.A., Skvortsov D.A. et al. *Med. Chem. Res.* 2025, 34, 1557–1575.; Berezina A.V., Tafenko V.A., Semykin A.V., Moiseeva A.A., Bai Xiumei, et al. *Polyhedron*. 2025, 265, 117295.], обработке и интерпретации полученных результатов, включая двумерные спектры ЯМР [Bai Xiumei, Chertkov V.A., Tarasevich B.N. et al. *ChemistrySelect*. 2024, 9(29), e202401221; Bai Xiumei, Ipatova D.A., Skvortsov D.A. et al. *Med. Chem. Res.* 2025, 34, 1557–1575.], подготовке материалов к публикации [Bai Xiumei, Chertkov V.A., Tarasevich B.N. et al. *ChemistrySelect*. 2024, 9(29), e202401221; Bai Xiumei, Ipatova D.A., Skvortsov D.A. et al. *Med. Chem. Res.* 2025, 34, 1557–1575.], представлении полученных результатов на конференциях. Автор принимал участие в составлении плана исследований, проведении синтеза, обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций и иллюстрированных материалов, в числе которых статьи по теме диссертационной работы.

Структура и объём работы. Диссертационное исследование включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение результатов, заключение, список цитируемой литературы и приложение. Библиографический список включает 212 источник. Работа изложена на 214 страницах, включая 75 рисунков и 7 таблиц.

2. Обзор литературы

2.1. Производные пятичленных гетероциклов в разработке противоопухолевых соединений

Онкологические заболевания остаются серьезной угрозой для здоровья и жизни человека [1]. Среди современных стратегий борьбы с новообразованиями противоопухолевая терапия является одним из самых перспективных направлений [2]. Значительных успехов достигла таргетная терапия [3], которая благодаря избирательному действию и низкой токсичности стала наиболее динамично развивающимся сектором современной медицинской химии.

Эволюция лекарственной терапии рака прошла путь от неселективных цитотоксических агентов к направленным методам воздействия на молекулярные мишени и опухолевое микроокружение [4]. Создание малых молекул, способных генерировать активные формы кислорода (АФК) за счет специфического окислительно-восстановительного статуса опухолевых клеток стало одним из приоритетных направлений разработки препаратов. Соединения, участвующие в генерации АФК, как правило, содержат редокс-активные фармакофоры, при этом некоторые гетероциклические структуры служат удобными строительными блоками для конструирования таких функциональных молекул [5-9].

Гетероциклические фрагменты могут эффективно имитировать компоненты природных молекул в биологических системах, что обеспечивает связывание со специфическими мишенями. Структурное разнообразие и регулируемая функциональность гетероциклов открывают обширные возможности для химического воздействия на сложные механизмы развития заболеваний, в частности, на гетерогенность опухолей и лекарственную устойчивость, а также обеспечивают важнейшую структурную основу для разработки новых агентов, способных нарушать окислительно-восстановительный баланс раковых клеток.

Пятичленные гетероциклы, содержащие атомы азота, кислорода или серы, признаны «привилегированными каркасами» при разработке противоопухолевых

соединений [10]. Как показано на Рисунке 2.1, наиболее распространёнными среди них являются азотсодержащие гетероциклы, включая пиразолы, имидазолы, тиазолы и оксазолы. Они обеспечивают оптимальный баланс между конформационной жёсткостью, синтетической доступностью и возможностью структурной модификации. По сравнению с трёх- и четырёхчленными циклами, характеризующимися высокой напряжённостью и нестабильностью, а также с семичленными и более протяженными циклическими системами, нередко обладающими конформационной лабильностью и низкой синтетической доступностью, пятичленные гетероциклы выгодно отличаются умеренным напряжением цикла и высокой реакционной способностью [11]. Компактный размер пятичленных гетероциклов и наличие в них нескольких электрофильных и нуклеофильных центров даёт возможность регулировать физико-химические и фармакокинетические характеристики путём направленного выбора заместителей.

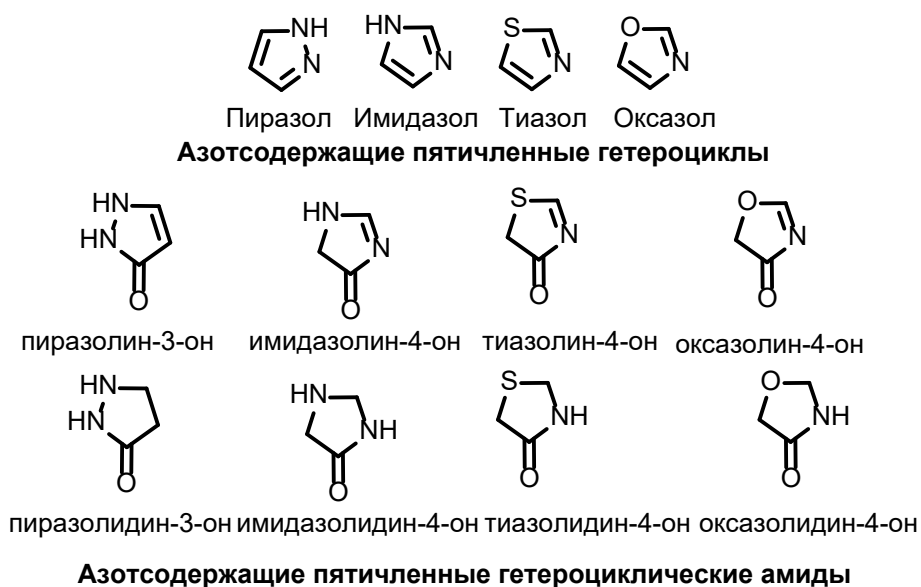


Рисунок 2.1. Распространенные в структуре противоопухолевых препаратов азотсодержащие пятичленные гетероциклы и амидосодержащие пятичленные гетероциклы.

Особую ценность в дизайне противоопухолевых препаратов представляет введение в структуру пятичленных гетероциклов амидной группы (-CO-NH-) [12], в которой карбонильный атом кислорода выступает в роли акцептора, а амидный N-H – донора водородных связей. Такая архитектура позволяет эффективно имитировать

ключевые типы взаимодействий природных лигандов с биологическими мишенями, что способствует повышению как аффинности, так и селективности, что критически важно при разработке малых молекул с благоприятным фармакокинетическим профилем. Растворимость и другие физико-химические параметры таких каркасов могут быть дополнительно оптимизированы за счёт введения заместителей в различные положения цикла.

Благодаря этим свойствам пятичленные гетероциклические амидные каркасы стали востребованными структурными модулями в современном направленном дизайне лекарственных средств, особенно в разработке противоопухолевых препаратов [13].

Имидазолидин-4-он является одним из привилегированных пятичленных гетероциклических амидных каркасов в дизайне противоопухолевых препаратов [14-16]. В положения N1 и N3 этого гетероцикла можно вводить разнообразные заместители для направленного изменения физико-химических свойств и фармакокинетического поведения, а активированный метиленовый фрагмент в положении C5 позволяет вводить различные фармакофорные фрагменты конденсацией Кнёвенагеля. Благодаря этим структурным преимуществам, имидазолидин-4-он и его производные продемонстрировали широкий спектр фармакологической активности, включая антибактериальную, противовоспалительную, противосудорожную и противоопухолевую [17]. Гидантоин и 2-тиогидантоин (Рисунок 2.2) являются хорошо изученными представителями этого молекулярного семейства.

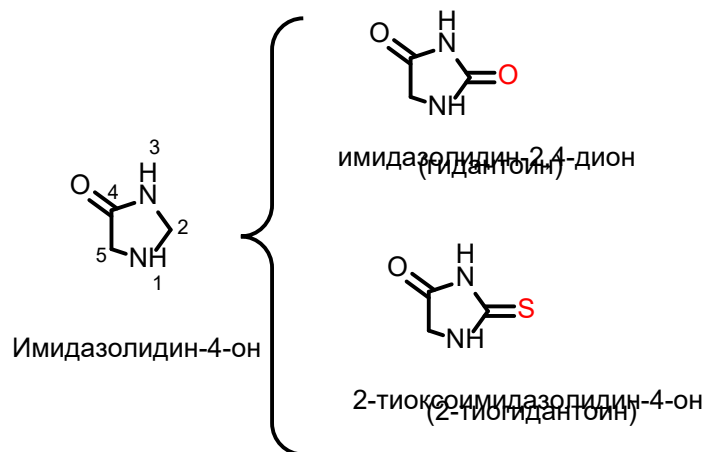


Рисунок 2.2. Производные имидазолидинил 4-она - гидантоин и тиогидантоин.

2.2. Методы получения и свойства гидантоинов

Гидантоин (имидазолидин-2,4-дион) занимает важное место в органическом синтезе и медицинской химии [18]. Впервые это соединение было получено Адольфом фон Байером в 1861 г. при исследовании метаболизма мочевой кислоты восстановлением аллантаина йодистоводородной кислотой. Байер выделил продукт и назвал его гидантоином (гидрированный аллантаин) [19]. При использовании современных модифицированных методов восстановления йодистоводородной кислотой выход этой реакции обычно составляет от 60% до 70%. (Рисунок 2.3).

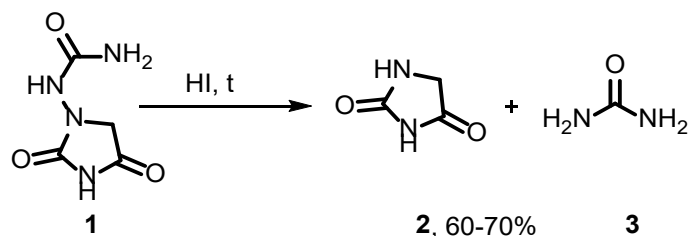


Рисунок 2.3. Получение гидантоина восстановлением аллантаина.

Структура гидантоина представляет собой пятичленный гетероцикл, содержащий два атома азота. Две карбонильные группы (C=O) в положениях C2 и C4 вместе с амидными группами (NH) в положениях N1 и N3 образуют систему доноров и акцепторов водородных связей, что определяет его характерную химическую реакционную активность и биологические свойства [20]. По сравнению с линейными диамидными структурами, кольцевая система гидантоина заметно ограничивает свободу вращения амидных связей, благодаря чему в растворе преимущественно реализуются конформации, необходимые для связывания с мишенями. Этот эффект предварительной организации снижает конформационные энергетические потери при распознавании лиганда и мишени, поэтому гидантоин часто рассматривают как привилегированный мотив, способный имитировать ключевые модели водородных связей природных лигандов [21].

С точки зрения физико-химических свойств, гидантоин обладает умеренной полярностью и хорошей химической стабильностью, в физиологических условиях он

Основными преимуществами этого метода являются легкодоступность исходных реагентов, простая экспериментальная процедура и высокий выход. Последующие разработки расширили область применения и возможности этой реакции. Например, можно использовать предварительно полученные циангидрины вместо карбонильного соединения и цианида или цианамид и карбонат аммония в качестве источников атомов азота. В реакцию можно вводить различные алифатические альдегиды, ароматические альдегиды и даже некоторые кетоны для создания библиотек гидантоинов, замещенных в положении C5 [25]. Однако, хотя метод Бухерера-Бергса дает хорошие результаты для синтеза незамещенных или 5-монозамещенных гидантоинов, он имеет ограничения для синтеза производных гидантоина с более сложными заместителями при атомах азота.

(2) Синтез гидантоинов по Уреху. Синтез по Уреху представляет еще один классический путь получения гидантоинов (Рисунок 2.5). Синтез гидантоинов по Уреху обычно начинается с α -аминокислот, которые вводят в реакцию с неорганическими цианатами (например, цианатом калия). В ходе реакции сначала образуется промежуточный цианат аммония, который затем подвергается внутримолекулярной перегруппировке с образованием производного уреидоацетата. При последующем подкислении при нагревании получают 5-замещенные гидантоины, в которых заместитель в 5-положении гидантоина соответствует заместителю при α -углероде исходной аминокислоты [26].

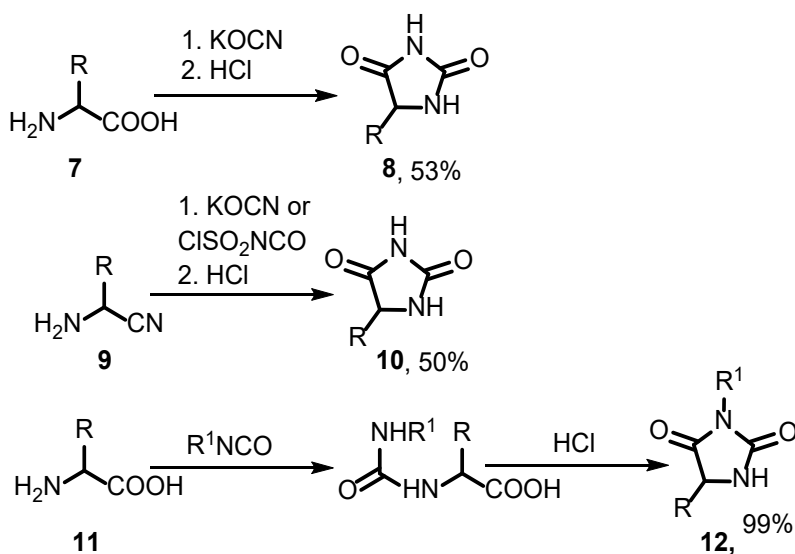


Рисунок 2.5. Синтез 3,5-замещенных гидантоинов по Уреху.

Последующие исследования [27-29] расширили область применения этого метода, обнаружив, что замена карбоксильной группы α -аминокислоты на нитрильную или амидную группу также позволяет получать 5-замещенные гидантоины. Для введения заместителей в 3-положение гидантоина цианат калия может быть заменен соответствующим алкил- или арилизоцианатом, что позволяет получать этим методом 3,5-дизамещенные гидантоины. Существенным преимуществом этого метода является использование относительно малотоксичных неорганических цианатов вместо высокотоксичного цианида калия.

(3) Конденсация 2-хлорацетата с мочевиной [27]. Этот метод основан на конденсации производных хлоруксусной кислоты с мочевиной при нагревании. Образующийся промежуточный продукт затем подвергается циклизации и дегидратации в кислой среде (или в щелочной среде), в конечном итоге давая 5-замещенные гидантоины (Рисунок 2.6).

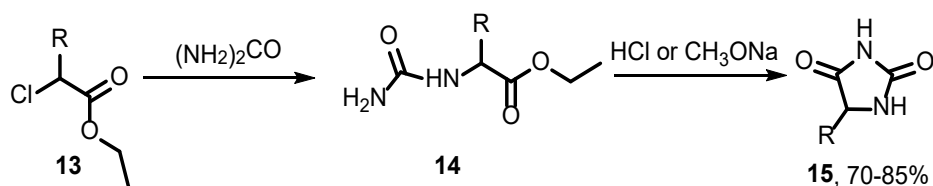


Рисунок 2.6. Конденсация α -замещенных ацетата с мочевиной в 5-замещенные гидантоины.

(4) Реакция глиоксаля с мочевиной. Эта стратегия синтеза использует взаимодействие дикарбонильных соединений (например, глиоксаля) с мочевиной в сильноосновных условиях [28, 29] (Рисунок 2.7).

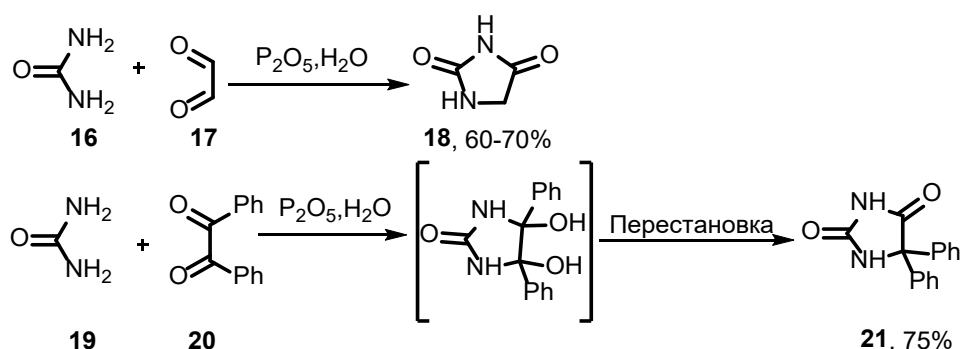


Рисунок 2.7. Реакция дикарбонильных соединений с мочевиной с образованием гидантоинов.

Ключевой этап синтеза включает конденсацию двух аминогрупп мочевины с двумя карбонильными группами дикарбонильного соединения, при этом образуется пятичленный циклический бис-полуаминаль. Это промежуточное соединение затем подвергается пинаконовой перегруппировке, в конечном итоге давая 5,5-дизамещенные гидантоины. Такой метод особенно подходит для построения симметричных или несимметричных производных гидантоина, несущих два одинаковых или различных заместителя в 5-положении [30].

(5) Реакция аминокислот с фосгеном. Аминокислоты (или их сложные эфиры) реагируют с фосгеном или тиофосгеном с первоначальным образованием промежуточного дизамещенного производного мочевины. Это промежуточное соединение затем подвергается внутримолекулярной циклизации в кислых условиях с образованием 3-замещенных гидантоинов [31]. Однако из-за чрезвычайной токсичности и коррозионной активности фосгена и его аналогов, требующих использования специализированного оборудования, применение этого метода в рутинном лабораторном синтезе существенно ограничено, причем проблемы безопасности являются его основным недостатком.

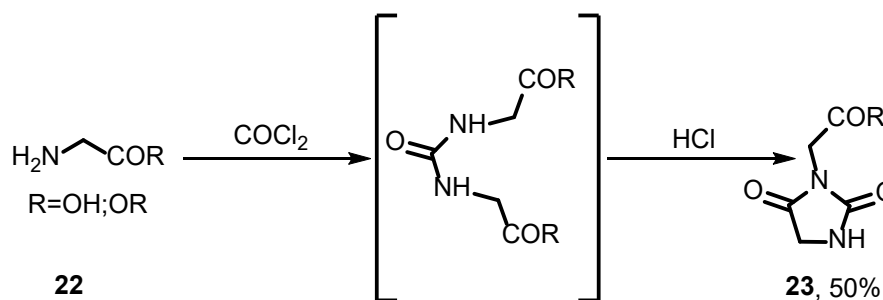


Рисунок 2.8. Реакция аминокислот с фосгеном с образованием 3-замещенных гидантоинов.

(6) Реакция цианоамидов с гипогалогенидами. Этот метод в основном используется для синтеза 5,5-дизамещенных производных гидантоина. Процесс включает в себя реакцию Гофмана цианоамида с гипогалогенидом, приводящую к образованию промежуточного изоцианата. Нитрильная группа в молекуле гидролизуется до амида, и на финальном этапе происходит циклизация в результате

внутримолекулярной нуклеофильной реакции присоединения-отщепления с образованием целевой структуры гидантоина [31, 32] (Рисунок 2.9).

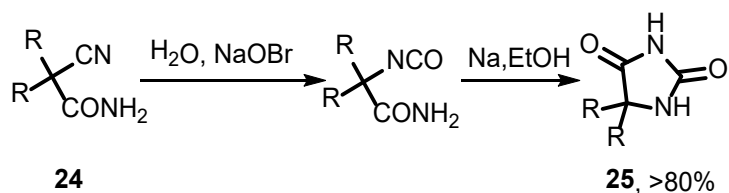
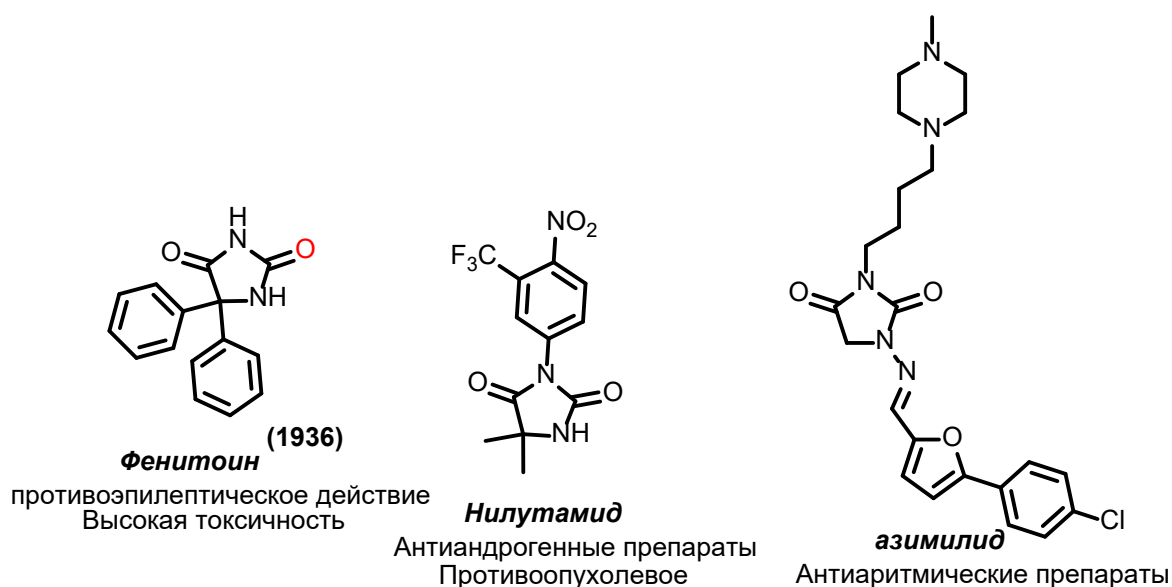
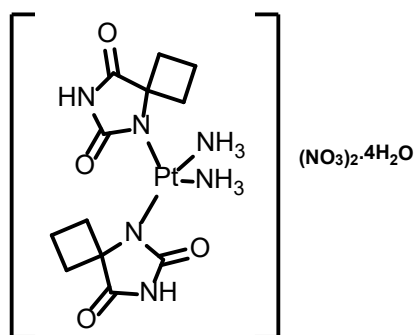


Рисунок 2.9. Реакция цианамиды с NaOBr с образованием 5,5-дизамещенного гидантоина.

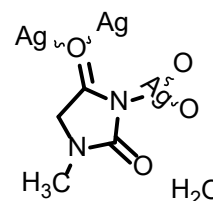
Полученный впервые в 1938 году фенитоин (5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион) был первым описанным антиконвульсантом гидантоинового ряда, используемым в клинической практике как противоэпилептическое средство [33] (Рисунок 2.10). В противоопухолевой терапии для лечения рака предстательной железы ранее применялся нилутамид, воздействующий на андрогеновые рецепторы [34]. В кардиологии успешно используется как антиаритмический препарат азимилид. Важно отметить, что гидантоин и его производные, как правило, обладают низкой токсичностью в отношении здоровых клеток, что служит веским основанием для их разработки в качестве высокоэффективных и селективных противоопухолевых агентов [35].





Карайванова: новые комплексы платины (II) с некоторыми циклоалканспиро-5'-гидантоинами

Противоопухолевая активность и низкая токсичность.



Цесьляк-Голонка: Комплексы серебра(I) с гидантоинами

выраженная цитотоксичность

Рисунок 2.10. Представительные препараты ряда гидантоина и их металлические комплексы.

Атомы азота гидантоинового каркаса легко вступают в координацию с различными ионами металлов, образуя стабильные комплексы. Маргарита Карайванова с соавторами разработали платиновые(II) комплексы с циклоалканспиро-5'-гидантоинами, которые проявили высокую противоопухолевую активность и более низкую токсичность по сравнению с эталонными соединениями [36]. В 2011 г. Цесьляк-Голонка сообщила о комплексах серебра(I) с гидантоинами, обладающих выраженной цитотоксичностью; эти соединения описаны как перспективные кандидаты для онкологических и дерматологических применений [37] (Рисунок 2.10).

2.3 Методы получения и свойства тиогидантоинов

Тиогидантоин (2-тиоксоимидазолидин-4-он) является тиоаналогом гидантоина, и его производные также занимают значительное место в органическом синтезе и дизайне лекарственных препаратов [38,39]. Данная структура образуется в результате замены атома кислорода карбонильной группы в положении 2 гидантоина на атом серы. Это изменение придает тиогидантоинам принципиально иные по сравнению с гидантоинами физико-химические свойства и биологическую активность. Введение серы не только изменяет распределение электронной плотности в гетероцикле, но и повышает поляризуемость и липофильность молекулы. В результате тиогидантоин существенно отличается от гидантоина по способности к образованию водородных связей, а также по характеру взаимодействия с биологическими мишенями [40].

Тиогидантоины обладают более высокой кислотностью, более высокой нуклеофильностью и повышенной липофильностью по сравнению с гидантоинами. Кроме того, тиокарбонильная группа может служить электрофильным центром и подвергаться селективному окислению, что открывает дополнительные возможности для структурной модуляции [41].

По сравнению с гидантоинами, их тиоаналоги демонстрируют большую реакционную способность в реакциях нуклеофильного присоединения и ацилирования. В последние годы производные тиогидантоина широко используются в разработке противораковых, антибактериальных, противоэпилептических препаратов и ингибиторов протеазы, причем несколько соединений прошли клинические испытания [42].

Описанные в литературе методы получения тиогидантоинов классифицировать следующим образом.

(1) Реакция гидрохлорида эфира глицина с аминами. Этот путь синтеза начинается с гидрохлорида этилового эфира глицина, который сначала реагирует с тиофосгеном с образованием ключевого промежуточного интермедиата – 2-изотиоцианатоэтилового эфира. Это промежуточное соединение затем реагирует с различными первичными аминами посредством нуклеофильного присоединения амина к изотиоцианатной группе и последующей внутримолекулярной циклизации. Этот метод синтеза позволяет получать широкий круг 3-замещенных тиогидантоинов (Рисунок 2.11) [43, 44].

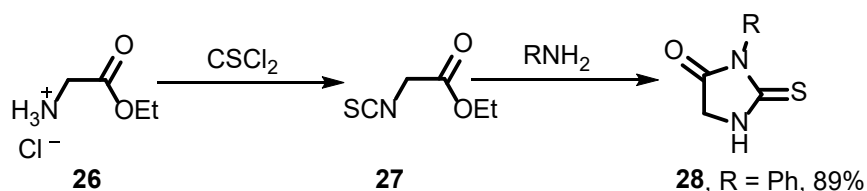


Рисунок 2.11. Синтез 3-замещенных тиогидантоинов из эфира глицина.

(2) Тионирование гидантоинов с использованием реагента Ловесона или P_2S_5 . Для молекул с предварительно построенным скелетом гидантоина карбонильная группа ($\text{C}=\text{O}$) может быть напрямую превращена в тиокарбонильную группу ($\text{C}=\text{S}$) с

использованием тионилирующих агентов. Обычно используют реагент Ловесона или пентасульфид фосфора (P_2S_5) [45]. Реагент Ловесона обычно используется в инертных растворителях (толуоле или ксилоле), он может селективно тионировать карбонильную группу в положении C2 или C4 гидантоина, демонстрирует хорошую толерантность к функциональным группам и высокие выходы. P_2S_5 часто используется в основных растворителях, таких как пиридин, или апротонных растворителях при нагревании. Хотя P_2S_5 дешевле по стоимости, он может давать больше побочных реакций и чувствителен к влаге. Общим преимуществом обоих методов тионирования является их способность сохранять N-заместители и заместитель C5 в исходном гидантоине, что позволяет быстро получать библиотеки тиогидантоинов из легкодоступных производных гидантоина [46] (Рисунок 2.12).

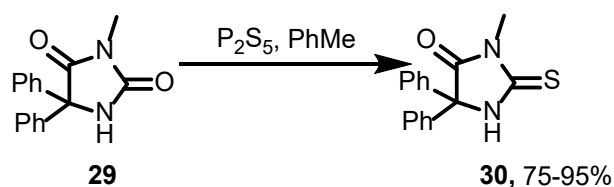


Рисунок 2.12. Превращение гидантоина в тиогидантоин.

(3) Получение тиогидантоинов из аминокислот и изотиоцианатов. Этот метод является наиболее широко применяемым. Аминокислоты сначала конденсируют с изотиоцианатами с образованием промежуточной тиомочевины. Затем, в слабощелочных условиях, аминогруппа в этом промежуточном соединении нуклеофильно атакует карбоксильную группу, замыкая цикл (Рисунок 2.13). Реакции осуществляются в мягких условиях, используют легкодоступное сырье и характеризуется высокой атом-экономичностью [47-49].

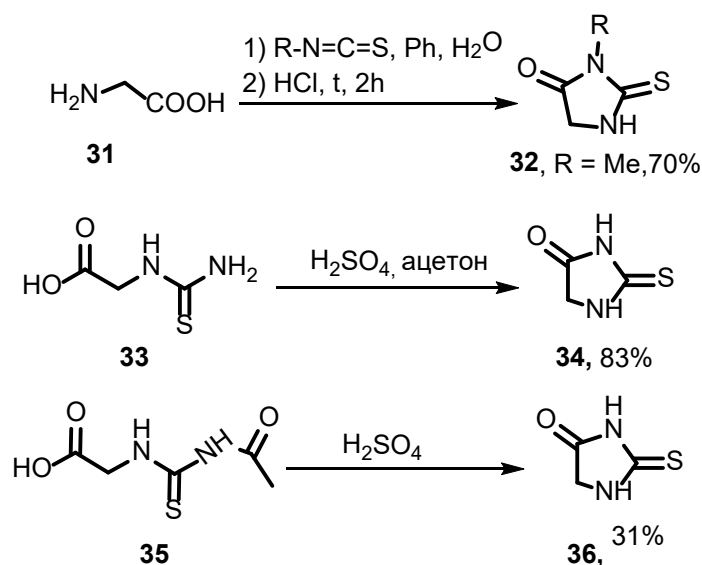


Рисунок 2.13. Реакция аминокислот с изотиоцианатами.

(4) Получение тиогидантоинов из аминокислот и тиоцианата аммония. При использовании этого метода аминокислоты сначала конденсируют с тиоцианатом аммония с образованием тиомочевины, которая далее циклизуется в реакции с ангидридом уксусной кислоты с образованием N-ацетилтиоамида. Последующее добавление соляной кислоты и кипячение позволяет удалить ацетильную группу в положении N1, давая незамещенный тиогидантоин (Рисунок 2.14). Вся реакция проста и легко осуществима [50].

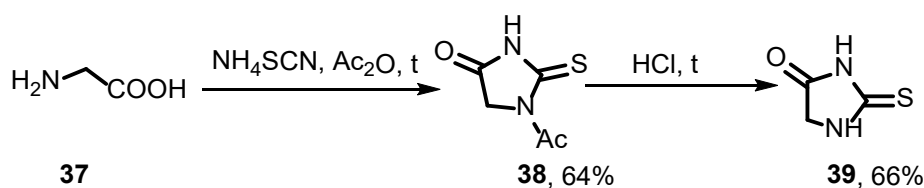


Рисунок 2.14. Синтез тиогидантоина с помощью глицина.

(5) Получение тиогидантоинов реакциями 1,2-дикарбонильных соединений с тиомочевинной. При использовании дикарбонильного соединения и тиомочевины в качестве реагентов в сильно щелочном водном растворе образуется тиогидантоин (Рисунок 2.15), аналогично описанной выше реакции глиоксаля с мочевиной. Этот метод особенно хорошо подходит для получения производных тиогидантоина, несущих два одинаковых или разных заместителя в положении 5, если в реакцию вводится симметричный или несимметричный дикетон [51, 52].

2.4. Клинически используемые препараты – производные гидантоинов и тиогидантоинов

К одобренным FDA препаратам ряда 2-халькогенимидазолонов (Рисунок 2.17) относятся фенитоин и фосфенитоин [60], этотоин [61], энзалутамид [62], апалутамид [63] и нилутамид [64].

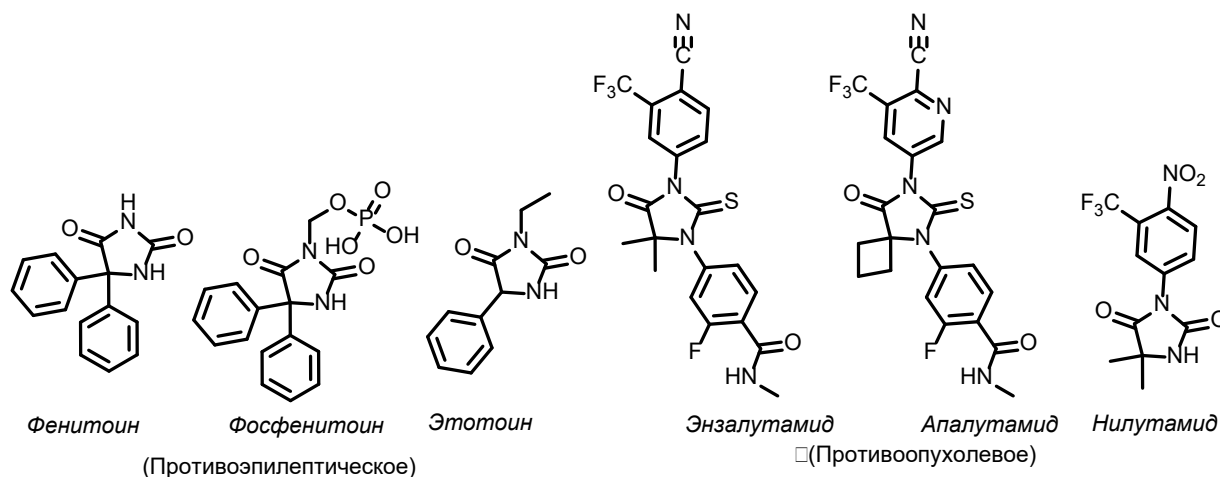


Рисунок 2.17. Одобренные FDA препараты, содержащие фрагменты гидантоина и тиогидантоина.

Фенитоин, фосфенитоин и этотоин действуют преимущественно как блокаторы натриевых каналов и применяются для лечения эпилепсии и сердечных аритмий. Нилутамид используется в качестве антиандрогена. Представителями тиогидантоина являются энзалутамид и апалутамид, которые ингибируют сигнальный путь андрогенных рецепторов и существенно изменили подходы к терапии рака предстательной железы. Несмотря на общее происхождение, эти две группы препаратов демонстрируют значительные различия в фармакологическом действии, клиническом применении и путях разработки.

2.5 Структурная модификация и оптимизация свойств гидантоинов и тиогидантоинов

Несмотря на важное значение гидантоинов и тиогидантоинов в разработке лекарственных средств, существующие препараты имеют ряд общих ограничений. Классические производные гидантоина обладают низкой растворимостью в воде [65] и их использование сопровождается выраженными побочными эффектами.

Антиандрогенные препараты на основе тиогидантоина нередко сталкиваются с развитием резистентности, обусловленной мутациями в доменах андрогеновых рецепторов. С точки зрения структуры 2,4-диона гидантоинового кольца обладает высокой полярностью и низкой липофильностью, и, как следствие, недостаточной мембранной проницаемостью. Кроме того, оба каркаса могут подвергаться раскрытию цикла или гидролизу амидной связи в организме, что дополнительно ограничивает их терапевтическую эффективность.

Для преодоления этих ограничений современные стратегии оптимизации сосредоточены на модификации заместителей в циклах и регулировании их гибкости (Рисунок 2.18). Наиболее часто используется введение арильных, гетероарильных или алкильных боковых цепей в положение C5, что существенно изменяет стереохимию, конформационное поведение и электронное распределение [66-68]. Модификации в положениях N1 и N3 [69,70], такие как алкилирование, арилирование, ацилирование или присоединение фармакофорных групп, позволяют снизить полярность молекулы, увеличить липофильность и мембранную проницаемость, а также регулировать связывающие взаимодействия за счет стерических эффектов. Для тиогидантоина ключевой стратегией является S-алкилирование [71], которое превращает полярный атом серы в тиоэфир, что значительно снижает полярность молекулы и повышает липофильность, способствуя улучшению пероральной биодоступности. Кроме того, окисление серы может повысить стабильность цикла, что позволяет достичь оптимального баланса между активностью и стабильностью.

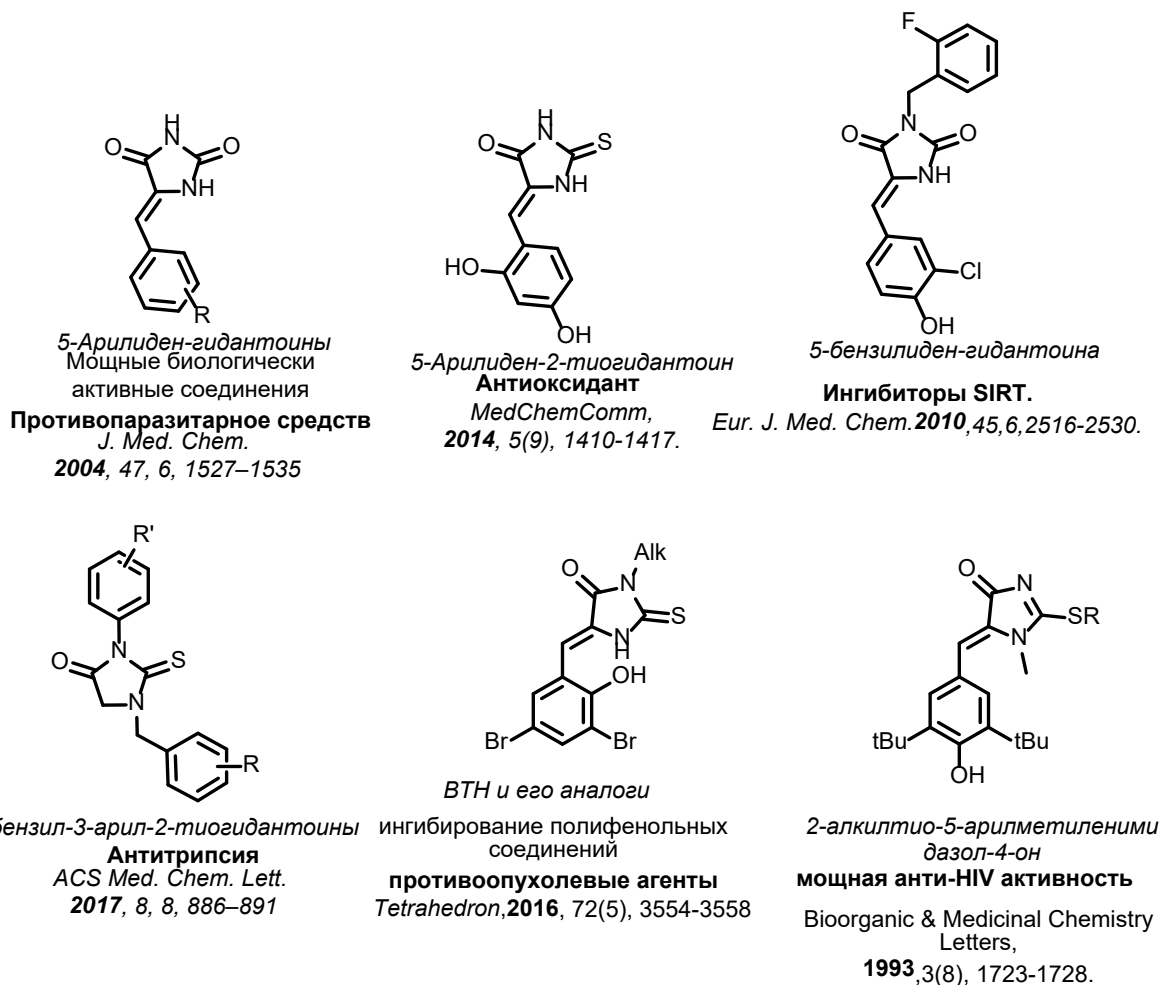


Рисунок 2.18. Модифицированные производные гидантоина и тиогидантоина с показанной биологической активностью.

Отдельное внимание привлекают металлокомплексы на основе гидантоина или тиогидантоина [72]. Такие комплексы часто проявляют синергические эффекты в исследованиях противоопухолевых, противомикробных и ферментативных свойств.

2.6 Методы получения и свойства тиазолидин-4-онов

Тиазолидин-4-оны привлекают внимание благодаря широкому спектру биологической активности и значительному потенциалу в органическом синтезе и медицинской химии [73]. Кольцевая система тиазолидин-4-она включает амидный (HN-C=O) и тиоэфирный (-C-S-C) фрагменты. Её химические свойства в значительной степени определяются дополнительными функциональными группами [74]. Если положение C5 замещено, этот атом углерода становится хиральным центром, и для таких

соединений возможно существование энантимеров. Данная стереохимическая особенность может существенно влиять на биологическую активность.

Каркас тиазолидин-4-она является распространённым фармакофором в природных веществах и синтетических биологически активных соединениях [75]. Производными тиазолидин-4-она являются роданин (2-тиоксотиазолидин-4-он) и тиазолидин-2,4-дион (Рисунок 2.19). Благодаря своему структурному разнообразию и настраиваемости, эти каркасы занимают важное место в современном дизайне лекарственных препаратов [76].

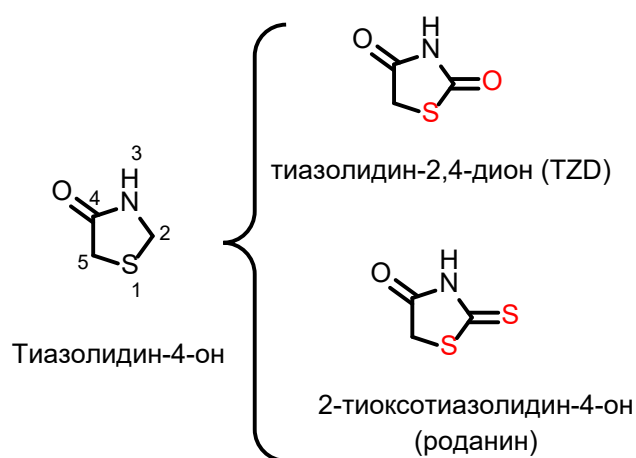


Рисунок 2.19. Структурные аналоги тиазолидин-4-она — тиазолидиндион-2,4-дион и роданин.

2.6.1 Получение и свойства тиазолидин-2,4-диона

Тиазолидин-2,4-дион (TZD) по сравнению с тиазолидин-4-онами имеет дополнительную карбонильную группу, что повышает его полярность и способность к образованию водородных связей [77]. Структурные модификации TZD в основном проводится в положениях N3 и C5. Положение N3 может быть функционализировано через алкилирование, арилирование или гетероарилирование для введения гидрофобных или полярных заместителей, что позволяет улучшить баланс липофильности и гидрофильности, мембранную проницаемость и стабильность. Положение C5 является наиболее часто модифицируемым [78]. Через реакции конденсации с альдегидами или кетонами в это положение можно вводить различные алкильные, арильные или гетероарильные группы.

Синтез TZD впервые был проведен в 1923 году [79]. С тех пор был разработан ряд эффективных методов синтеза тиазолидин-2,4-дионов [80,81].

(1) Циклизация тиомочевины с α -галогенкарбонильными соединениями. Это наиболее «классический» метод синтеза TZD. Он включает реакцию тиомочевины или ее N-замещенных производных с производными α -галогенкарбоновых кислот (например, α -хлоруксусная кислота, сложные эфиры хлоруксусной кислоты) при нагревании. Реакция протекает через промежуточный 2-имино-4-тиазолидинон, которые далее гидролизуются с образованием производных TZD [82]. Этот метод отличается легкодоступными исходными реагентами и простотой синтеза, и дает обычно выход продуктов 60-95%, что придает ему значительную практическую ценность (Рисунок 2.20).

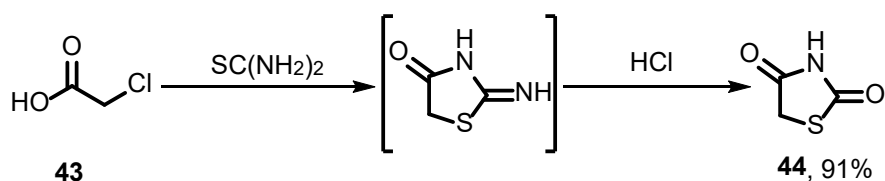


Рисунок 2.20. Реакция тиомочевины с α -галогенкарбоновой кислотой.

(2) Тиоцианатный метод. Этот метод синтеза включает реакцию роданида калия с этилхлорацетатом или хлорацетамидом с образованием производного уксусной кислоты, замещенного тиоцианатной группой. Последующий гидролиз и циклизация в кислых условиях приводят к получению TZD [83-86] (Рисунок 2.21).

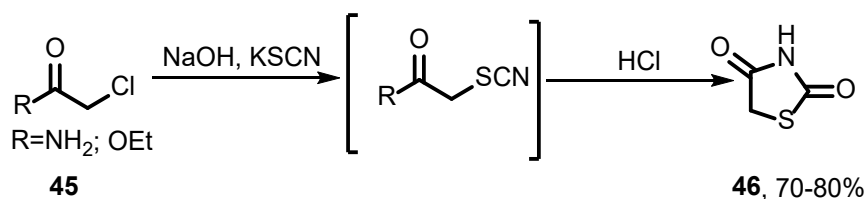


Рисунок 2.21. Конденсация тиоцианата с производным хлоруксусной кислоты.

(3) Метод с использованием карбонилсульфида. При использовании карбонилсульфида в качестве исходного вещества для синтеза TZD, его вначале вводят в реакцию с аммиаком с образованием промежуточной тиокарбаминовой кислоты. Обработка гидроксидом калия дает соответствующую соль, которая затем реагирует с хлоруксусной кислотой. Заключительная циклизация в кислых условиях дает TZD

[87,88]. Хотя этот метод включает более длинную синтетическую последовательность, чем описанные выше, он позволяет получить TZD из неорганических реагентов (Рисунок 2.22).

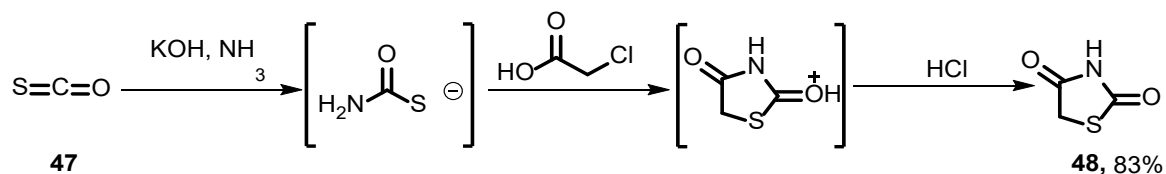


Рисунок 2.22. Синтез TZD исходя из карбонилсульфида.

(4) Синтез TZD с помощью гидролиза роданина. Сосновский (1953) сообщил об усовершенствованном методе гидролиза для получения 2,4-тиазолидиндиона из промышленно доступного роданина [89] (Рисунок 2.23). Этот синтетический подход позволяет избежать использования сильных неорганических кислот (например, концентрированной соляной кислоты) и вместо этого использовать гидролиза с использованием карбоновой кислоты, например, хлоруксусной в смеси с водой.

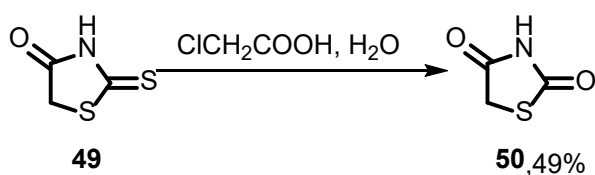


Рисунок 2.23. Синтез TZD на основе гидролиза роданина.

Выбор синтетической стратегии обычно основывается на структурных особенностях целевой молекулы, доступности исходных соединений и требованиях к атом-экономичности и экологической безопасности.

Производные TZD проявляют различную биологическую активность. Наиболее известным является их применение в качестве агонистов PPAR γ для улучшения чувствительности к инсулину и регуляции уровня глюкозы в крови [90]. Препараты розиглитазон [91] и пиоглитазон [92, 93] успешно выведены на рынок как препараты для лечения диабета. Однако клиническое применение розиглитазона ограничено из-за потенциальных сердечно-сосудистых рисков [94], а пиоглитазона из-за возможной связи с развитием рака мочевого пузыря [95].

В области антибактериальной активности производные TZD проявляют действие за счёт ингибирования бактериальных цитоплазматических Mur-лигаз [96]. Кроме того, производные TZD способны понижать уровень свободных радикалов, проявляя за счет этого противовоспалительную и антиоксидантную активность [97].

2.6.2 Методы получения и свойства роданинов

Роданины (2-тиоксотиазолидин-4-оны) являются важными производными тиазолидин-4-она и одним из наиболее представительных классов этого семейства. Впервые роданин был синтезирован Марчелли Ненцки в 1877 году в реакции хлоруксусной кислоты с тиоцианатом аммония [98,99].

Роданина представляет собой серосодержащий пятичленный гетероцикл. По сравнению с тиазолидин-4-оном, роданин содержит тиокарбонильную группу (C=S) в положении C2 вместо карбонильной группы (C=O). Это повышает электронную плотность в циклической системе роданина, придает ей большую полярность и повышенную нуклеофильность.

Положения C5 и N3 являются наиболее важными для структурной модификации роданинов. Роданин привлекает значительное внимание в медицинской химии, особенно при разработке антибактериальных и противоопухолевых средств, благодаря своим уникальным электронным свойствам и сильной хелатирующей способности по отношению к металлам. Далее описаны наиболее часто используемые подходы к синтезу роданинов.

(1) Дитиокарбаматный метод. В 1935 году Джулиан и Старджес сообщили о следующем методе: реакция сероуглерода с водным аммиаком даёт дитиокарбамат аммония, который затем циклизуется при взаимодействии с хлоруксусной кислотой с образованием роданина [100]. Впоследствии этот метод постоянно совершенствовался в отношении условий реакции, круга субстратов и экологичности – появились однореакторные (one-pot) варианты, реакции в водной среде, синтез под действием микроволнового излучения и бескаталитические мультикомпонентные подходы [101-103]. Эти усовершенствования, сохраняя основной принцип превращения, значительно

повысили эффективность синтеза и расширили совместимость с различными функциональными группами. (Рисунок 2.24).

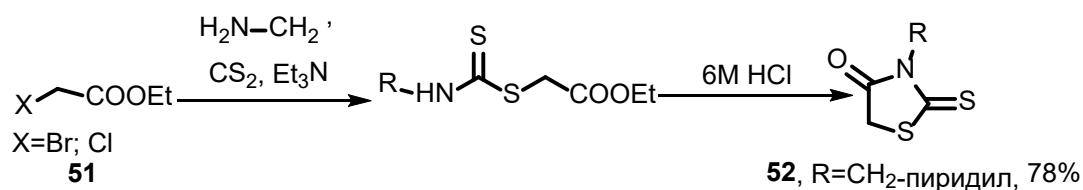


Рисунок 2.24. Синтез роданина дитиокарбаматным методом.

(2) Реакция тиомочевины с 2-меркаптоуксусной кислотой. Роданин образуется в результате реакции нуклеофильного замещения между тиомочевинной и 2-меркаптоуксусной кислотой с последующей внутримолекулярной циклизацией. Подобно предыдущему методу синтеза роданина, метод использует простые реакции и доступные исходные вещества [104] (Рисунок 2.25).

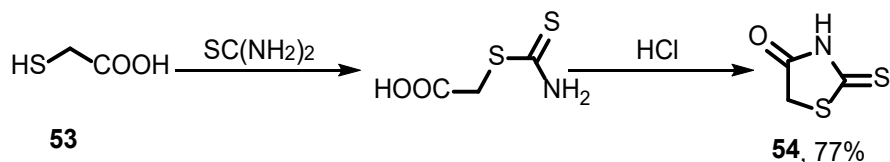


Рисунок 2.25. Синтез роданина из тиомочевины.

(3) Реакция роданида с эфиром галогенуксусной кислоты. Этот метод включает реакцию тиоцианата калия с эфиром α -галогенкарбоновой кислоты (например, этилхлорацетатом) или аминокислоты с получением промежуточного эфира 2-изотиоцианатоуксусной кислоты, который затем подвергается прямой циклизации под действием кислоты с образованием роданина [105] (Рисунок 2.26).

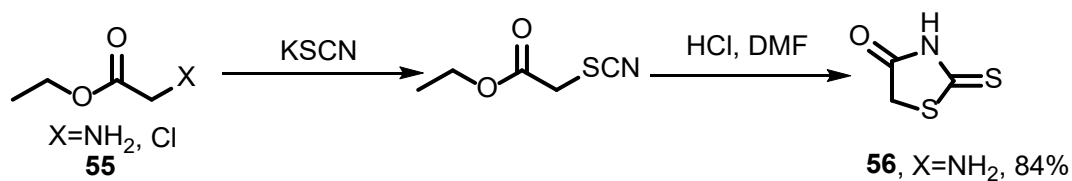


Рисунок 2.26. Синтез роданина из α -галогенэфира.

(4) Метод Холмберга. Этот метод включает нуклеофильную реакцию первичного амина с бис(карбоксиметил)трисиокарбонатом с образованием промежуточного продукта, который затем циклизуется с получением производных роданина [106,107]. Метод Холмберга известен своей хорошей атомной экономичностью и высокой

эффективностью, и особенно подходит для синтеза N-замещенных производных роданина (Рисунок 2.27).

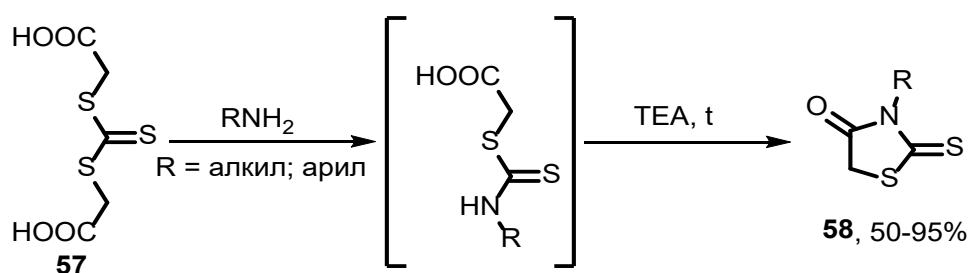


Рисунок 2.27. Синтез роданина методом Холмберга.

Структура роданина привлекла значительное внимание в медицинской химии, особенно при разработке антибактериальных и противоопухолевых средств, благодаря своим уникальным электронным свойствам и сильной хелатирующей способности по отношению к металлам [108]. Однако многочисленные типы биологической активности роданинов (активность в отношении множества мишеней) ставит задачу их структурной оптимизации для повышения селективности.

2.7 Клинически используемые препараты – производные тиазолидионов и роданинов

Тиазолидион и роданин, хотя они незначительно отличаются по химической структуре, обладают совершенно различными биологическими характеристиками. В клинической практике используются препараты для лечения сахарного диабета 2 типа пиоглитазон и росиглитазон, действующие как агонисты PPAR- γ [109], для которых, однако, в последние годы обнаружены существенные побочные эффекты (Рисунок 2.28). Роданины, хотя и проявляют высокую биологическую активность, такую как противоопухолевое, антибактериальное и нейропротекторное действие *in vitro*, значительно медленнее внедряются в клиническую практику. На сегодняшний день ни один препарат на основе роданина не получил одобрения FDA для продажи (препарат эпалрестат одобрен только в Японии [110]). В основном это объясняется метаболической нестабильностью и потенциальными неспецифическими побочными эффектами, вызванными наличием тиокарбонильной группой.

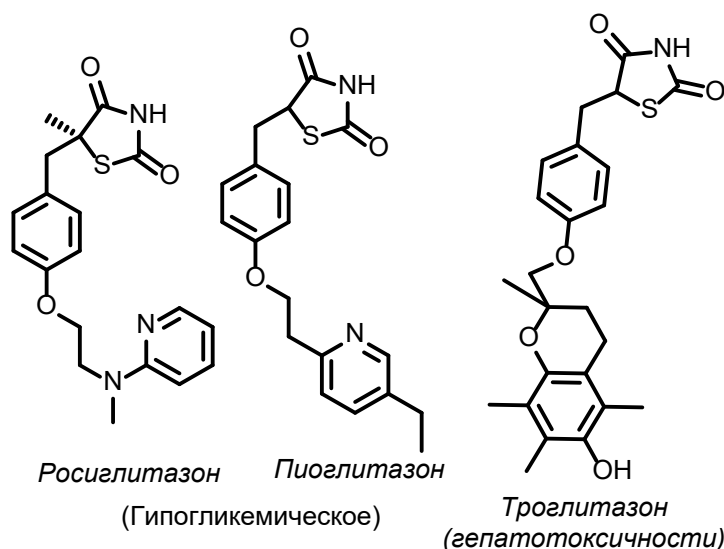


Рисунок 2.28. Одобренные FDA препараты, содержащие фрагменты тиазолидин-2,4-диона и роданина

2.8 Структурная модификация и оптимизация свойств тиазолидин-2,4-дионов и роданинов

В положении C5 тиазолидин-2,4-дионов и роданинов находится активная метиленовая группа, и в это положение возможно введение арильных, гетероарильных или алкильных заместителей через реакцию Кневенагеля с альдегидами. Наличие заместителей в положении C5, особенно бензилиденовых, имеет решающее значение для антибактериальной активности [111].

Кроме того, карбонильные и тиокарбонильные группы тиазолидиндиона и роданина служат эффективными координационными центрами для образования стабильных комплексов с переходными металлами (Cu, Ni, Co, Pt). Комплексы TZD демонстрируют усиленную противораковую и антимикробную активность [112].

Метаболическая нестабильность роданина [113] является ключевым фактором, ограничивающим его клиническое применение. Однако по сравнению с тиазолидин-2,4-дионом, роданин обладает более высокой структурной гибкостью для модификаций. Тиокарбонильная группа в положении C2 роданина обладает электрофильными свойствами [114]. Роданины могут быть проалкилированы по атому серы с образованием тиоэфирных производных, что используется для регуляции липофильности и фармакокинетических свойств молекулы. Кроме того,

тиокарбонильная группа и её таутомерная тиоенольная форма могут участвовать в комплексообразовании, образуя стабильные хелатные комплексы с ионами металлов, например цинком. Это свойство применяется при разработке ингибиторов металло-β-лактамаз [115].

2.9 Методы получения и свойства производных пирокатехина

Пирокатехин (о-дигидроксibenзол) является одним из простейших представителей полифенолов. Благодаря высокой реакционной способности и лабильности функциональных групп, пирокатехин является базовым структурным блоком в химии природных соединений, органическом синтезе и материаловедении [116].

В природе производные пирокатехина широко распространены в растениях, микроорганизмах и животных [117] (Рисунок 2.29).

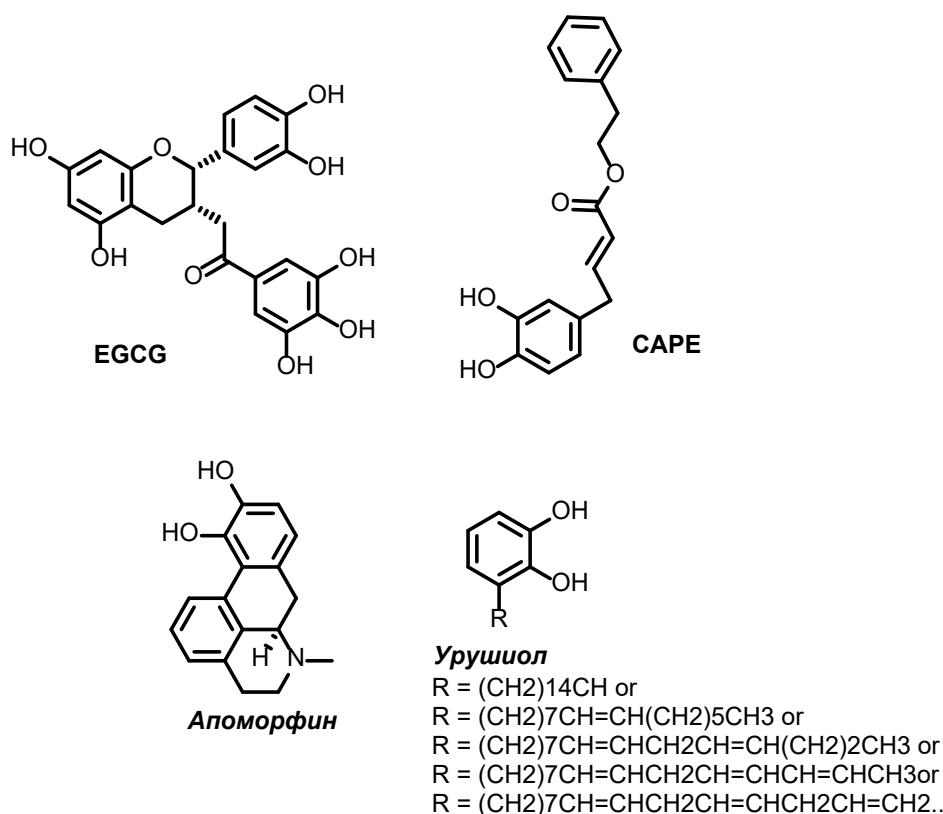


Рисунок 2.29. Природные соединения с пирокатехиновым фрагментом.

Биологическая активность пирокатехина тесно связана с его химическими свойствами, среди которых можно отметить:

(1) Окислительно-восстановительные свойства [118]. Наличие двух сильно электронодонорных гидроксильных групп обуславливает способность пирокатехина

самопроизводно окисляться на воздухе при комнатной температуре с образованием о-бензохинона, который может далее полимеризоваться. Ионы металлов (например, Fe^{3+}) и ферменты полифенолоксидазы ускоряют это окисление; скорость реакции также повышается в основной среде. Такое лёгкое окисление ограничивает стабильность пирокатехина в условиях реакций и в биологических средах (Рисунок 2.30).

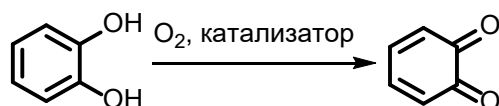


Рисунок 2.30. Окисление пирокатехина в орто-хинон.

Биологическая активность пирокатехина является прямым следствием легкости его окисления. Пирокатехин нейтрализует свободные радикалы путём переноса атома водорода или одноэлектронного переноса (антиоксидантный эффект) [119]. Однако в присутствии металлов или при окислительном стрессе он превращается в о-бензохинон с образованием супероксида и пероксида водорода (прооксидантный эффект) [120], вызывая повреждение клеток. Кроме того, регуляция уровня активных форм кислорода через окислительно-восстановительные процессы подавляет продукцию провоспалительных медиаторов (противовоспалительное действие) [122].

(2) Кислотность и способность к хелатированию металлов [123]. Взаимодействие между двумя близко расположенными гидроксильными группами повышает кислотность пирокатехина ($\text{pK}_{a1} = 9.45$, $\text{pK}_{a2} = 12.8$) по сравнению с фенолом ($\text{pK}_a = 9.95$). Депротонированная форма (катехолат) образует стабильные бидентатные комплексы с металлами (Fe^{3+} , Cu^{2+}). За счет этого пирокатехин ингибирует металлозависимые бактериальные ферменты, например металло- β -лактамазы (антибактериальное действие). Кроме того, хелатирование нарушает гомеостаз ионов в опухолевых клетках, усиливая антипролиферативные свойства (противоопухолевое действие). Пирокатехиновый фрагмент составляет ядро эндогенных катехоламинов (дофамин, норадреналин, адреналин), а экзогенные пирокатехинсодержащие соединения защищают нейроны от окислительного повреждения (нейропротекция).

(3) Электрофильное замещение в ароматическом кольце [124]. Гидроксильные группы фенола действуют как сильные активаторы электрофильного ароматического замещения. Например, пирокатехин быстро реагирует с бромной водой с образованием 2,3,5,6-тетрабромкатехина, что используется в количественном анализе (Рисунок 2.31).

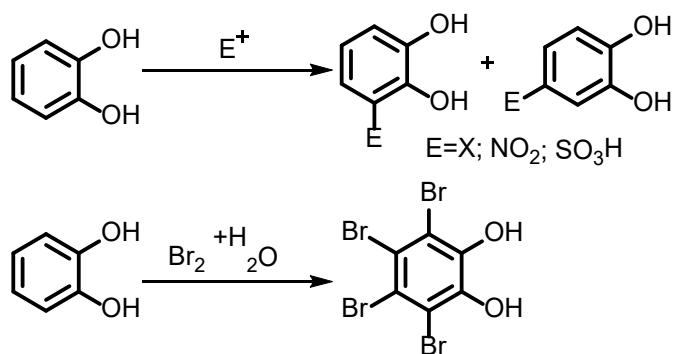


Рисунок 2.31. Реакции электрофильного замещения в пирокатехине.

(4) Реакции восстановления [125]. Ароматическое кольцо пирокатехина может подвергаться реакции гидрирования под действием газообразного водорода с образованием циклогександиола. (Рисунок 2.32).

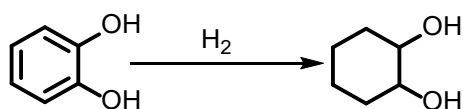


Рисунок 2.32. Гидрирование пирокатехина.

(4) Стратегии защиты гидроксильных групп. В связи с высокой нуклеофильностью и склонностью к окислению фрагмент пирокатехина часто модифицируют перед проведением последующих реакций, защищая гидроксильные группы посредством алкилирования или ацилирования (Рисунок 2.33). Это повышает стабильность к окислению [126] и позволяет проводить удаление защитной группы в мягких условиях. Например, такие защитные группы, как метокси- или ацильные (в том числе формильная), могут быть удалены путем обработки мягкими кислотами Льюиса [127], щелочное деацетилирование [128] соответственно.

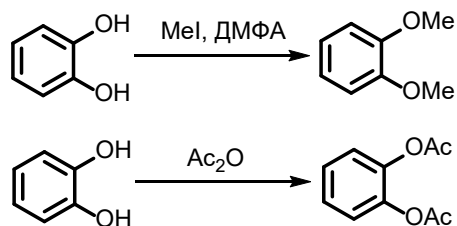


Рисунок 2.33. Модификация гидроксильных групп в пирокатехинах.

Защита гидроксильных групп также повышает метаболическую стабильность производных пирокатехина [129]. В организме под действием ферментов происходит постепенное удаление защиты с высвобождением активного пирокатехинового фрагмента.

2.10 Клинически используемые препараты, содержащие фрагменты пирокатехина

Хотя сам пирокатехин не используется напрямую в качестве лекарственного средства, его структурный фрагмент присутствует в молекулах многих одобренных FDA препаратов. По данным анализа базы Comprehensive Medicinal Chemistry, среди 8659 зарегистрированных лекарственных средств было идентифицировано 78 соединений, содержащих пирокатехиновый фрагмент, из которых 17 в настоящее время одобрены FDA. Среди них самую большую группу составляют препараты на основе катехоламинов, которые применяются в основном для лечения неврологических, сердечно-сосудистых и психиатрических расстройств [130] (Рисунок 2.34).

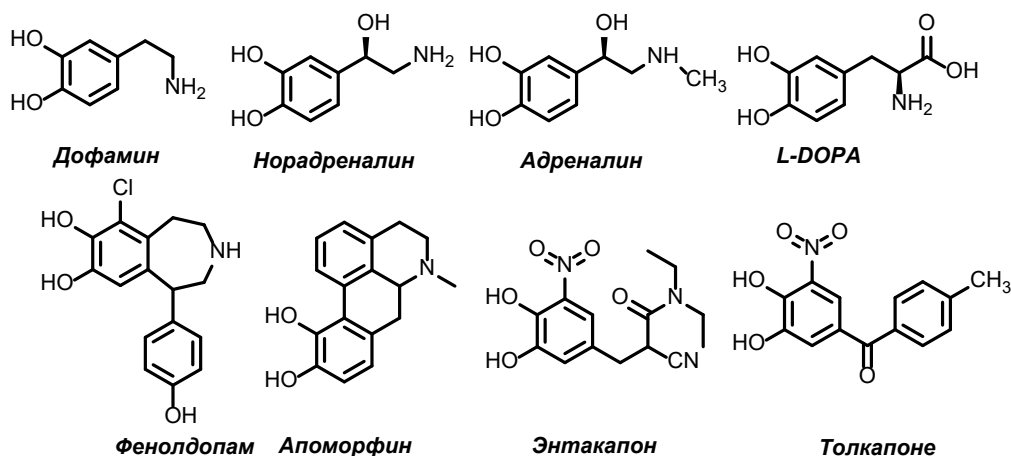


Рисунок 2.34. Некоторые одобренные FDA препараты, содержащие пирокатехиновые фрагменты.

Пирокатехиновый фрагмент является ключевым структурным элементом препаратов для терапии неврологических расстройств. Леводопа (L-DOPA) [131], предшественник дофамина, остаётся золотым стандартом лечения болезни Паркинсона с момента её одобрения FDA в 1970 году. Для улучшения биодоступности леводопы и снижения периферических побочных эффектов используются ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) [132]. Энтакапон (Рисунок 2.34; одобрен FDA в октябре 1999 года) и толкапон (одобрен в 1998 году) являются ингибиторами КОМТ. Они продлевают время циркуляции Леводопы в плазме, снижая её периферический метаболизм. Кроме того, апоморфин [133], алкалоид, содержащий пирокатехиновое кольцо, конденсированное с тетрагидроизохинолиновым каркасом, был одобрен FDA в 2004 году для лечения острых эпизодов гипомобильности при болезни Паркинсона.

Дофамин [134] (одобрен в 1974 году), норэпинефрин [135] (одобрен в 1950 году), эпинефрин и фенолдопам широко используются для лечения гемодинамических нарушений. Фенолдопам, селективный агонист дофаминовых D1-рецепторов, одобрен FDA в 1997 году для краткосрочного внутривенного лечения тяжёлой гипертензии [136]. Пирокатехиновый фрагмент этих препаратов необходим для взаимодействия с адренергическими и дофаминовыми рецепторами.

2.11 Структурная модификация и оптимизация свойств соединений на основе пирокатехина

Ограничения, связанные с легкостью окисления, часто препятствуют клиническому применению пирокатехинсодержащих препаратов. Основные проблемы связаны с химической нестабильностью, неблагоприятными фармакокинетическими свойствами и относительно низкой селективностью к мишени. Для преодоления этих ограничений применяют структурные модификации, среди которых:

(1) Селективная модификация гидроксильных групп. Например, метилирование улучшает метаболическую стабильность, сохраняя окислительно-восстановительную активность пирокатехина [137]. Так, 3'-О-метилованное производное EGCG [138] (Рисунок 2.29) устойчиво к деградации катехол-О-метилтрансферазой, что значительно

продлевает его период полувыведения из плазмы и сохраняет способность модулировать активные формы кислорода.

(2). Введение липофильных заместителей. Введение алкильных цепей или ароматических заместителей в бензольное кольцо пирокатехина повышает липофильность соединения. Это улучшает мембранную проницаемость и одновременно снижает скорость ферментативного метаболизма.

(3). Стратегия конъюгирования с гетероциклом. Ковалентное конъюгирование пирокатехинового фрагмента с конформационно жёстким гетероциклом, как правило, препятствует неспецифическому окислению [139]. Кроме того, электронные свойства гетероцикла могут усиливать аффинность связывания с мишенью.

(4) Введение функциональных групп. Введение в пирокатехин дополнительных функциональных групп (например, галогенов, аминогрупп) может повысить селективность связывания с рецептором или снизить восприимчивость к окислению [140].

(5) Дизайн пролекарств. Использование вместо пирокатехин-содержащих препаратов их пролекарств обеспечивает медленное высвобождение активного вещества *in vivo*, уменьшая побочные эффекты [141].

2.12 Выводы

Среди пятичленных гетероциклических амидов имидазолидин-4-дионы (гидантоин и тиогидантоин) представляют особую ценность в медицинской химии как ключевые структурные единицы: лактамный каркас обеспечивает необходимую молекулярную жесткость, а ключевые функциональные группы (N-H и C=O) формируют обширную сеть водородных связей с биологическими мишенями. Замещение атома кислорода гидантоина на атом серы в тиогидантоине может оптимизировать распределение электронной плотности и липофильно-гидрофильный баланс молекул, значительно повышая мембранную проницаемость и эффективность связывания с мишенями. Модификация атомов азота имидазолидин-4-оны, карбонильных и тиокарбонильных групп и атомов углерода в цикле позволяет тонко регулировать

физико-химические свойства, фармакокинетические характеристики и селективность действия соединений, предоставляя широкие возможности для создания новых лекарственных препаратов.

Структурно подобные имидазолидин-4-онам тиазолидин-4-оны обладают более высокой стабильностью и повышенной способностью к гидрофобным взаимодействиям и образованию металлокомплексов с белками-мишенями. Данная особенность обуславливает преимущества в ингибировании опухолеассоциированной ферментативной активности и регулировании ключевых сигнальных путей заболевания, а разработанные стратегии модификации каркаса предоставляют надежные пути для оптимизации фармакокинетических свойств.

Пирокатехин обладает высокой способностью к хелатированию ионов металлов, способностью легко претерпевать обратимые окислительно-восстановительные переходы и ролью ключевого распознающего фрагмента для различных биологических рецепторов. Однако присущая данной структуре химическая и метаболическая нестабильность (например, склонность к окислению с образованием хинонов) представляет основную проблему при разработке препаратов на его основе.

На основе приведенного в литературном обзоре анализа можно считать перспективной стратегией дизайна гибридных молекул, содержащих фрагменты имидазолидин-4-он- или тиазолидин-4-она и пирокатехина, для получения соединений с высокой биологической активностью. Подобные гибридные молекулы потенциально могут сочетать окислительно-восстановительные свойства и таргетную способность пирокатехинового фрагмента с метаболической стабильностью и легкостью структурной модификации гетероциклического каркаса, что открывает возможности для создания новых противоопухолевых препаратов с улучшенными фармакокинетическими свойствами и двойным/множественным механизмом действия, внося таким образом вклад в разработку терапии опухолей нового поколения.

3. Обсуждение результатов

В данной работе была успешно реализована концепция создания гибридных молекул путем ковалентного связывания редокс-активной пирокатехиновой группы с каркасом имидазолидин-4-она или тиазолидин-4-она. Полученные гибридные молекулы сочетают в себе структурную стабильность с потенциальной биологической активностью.

3.1 Общая стратегия синтеза

Для синтеза целевых соединений была предложена общая синтетическая стратегия, основанная на получении ключевых структурных блоков (имидазолин- или тиазолин-4-онового и пирокатехинового) и объединении их в единую структуру в процессе конденсации Кневенагеля на заключительной стадии синтеза (Рисунок 3.1).

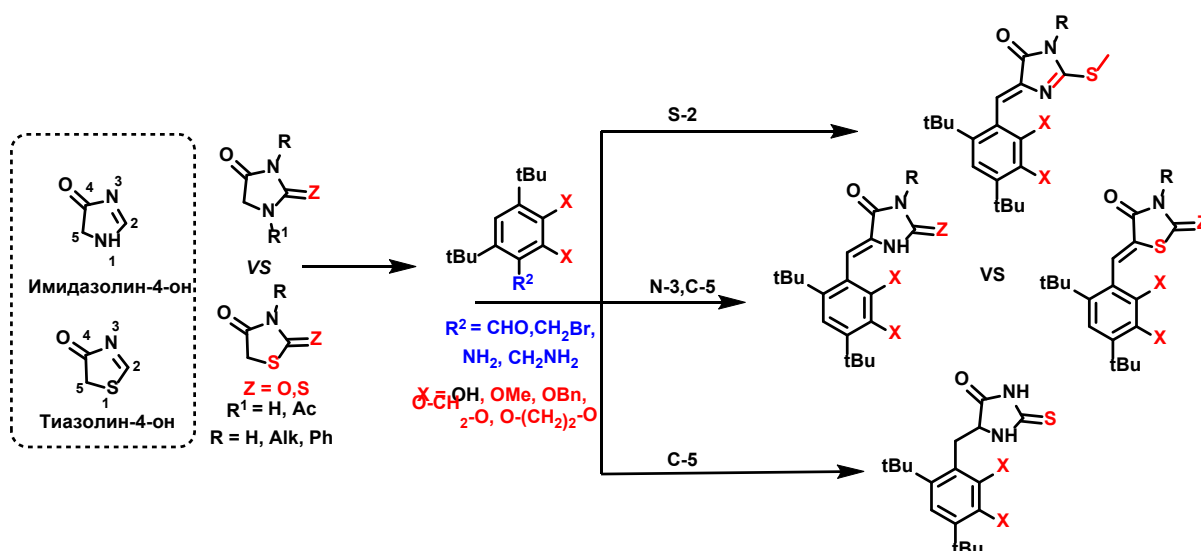


Рисунок 3.1. Общая стратегия синтеза целевых соединений.

На заключительном этапе исследования полученные соединения были протестированы на цитотоксическую, АТ1-ингибирующую, антиоксидантную, антигликационную и антилейкемическую активность.

3.2. Синтез производных имидазолидин-4-она и тиазолидин-4-она, содержащих фрагменты пирокатехина

В соответствии с описанной выше стратегией синтеза экспериментальная работа проходила в три основных этапа. Во-первых, была получена серия производных пирокатехина с *tert*-бутильными заместителями в бензольном кольце и защищенными

гидроксильными группами для обеспечения стабильности фрагмента пирокатехина во время последующих превращений. Во-вторых, были синтезированы имидазолидин-4-оны (гидантоины и тиогидантоины), а также тиазолидин-4-оны, содержащие незамещенные метиленовые группы в 5-положении. На заключительном этапе эти два фрагмента были объединены в ходе конденсации Кневенагеля, что позволило получить целевые гибридные молекулы.

3.2.1 Синтез пирокатехина и его производных

В качестве исходного соединения был выбран незамещенный пирокатехин **1**. Сначала он был проалкилирован *трет*-бутанолом в присутствии кислоты с получением ди-*трет*-бутилпирокатехина **2** (Рисунок 3.2). Далее в ароматическое кольцо была введена альдегидная группа посредством реакции Даффа с получением соединения **3a** [142]. Финальный этап, представляющий собой защиту двух гидроксильных групп с получением соединений **3b-e**, проводили при обработке соединения **2** различными алкилгалогенидами и дигалогеналканами в присутствии поташа.

Затем альдегиды **3a-e** были введены в реакции с гидроксиламином с получением соответствующих оксимов **5a-e** [143]. Эти оксимы дегидратировали с использованием ангидридов кислот с образованием соответствующих нитрилов **6a-e** [144], которые на заключительной стадии предполагали восстановить водородом на палладиевом катализаторе до аминов **7a-e**, однако продукты **7** получить этой реакцией не удалось.

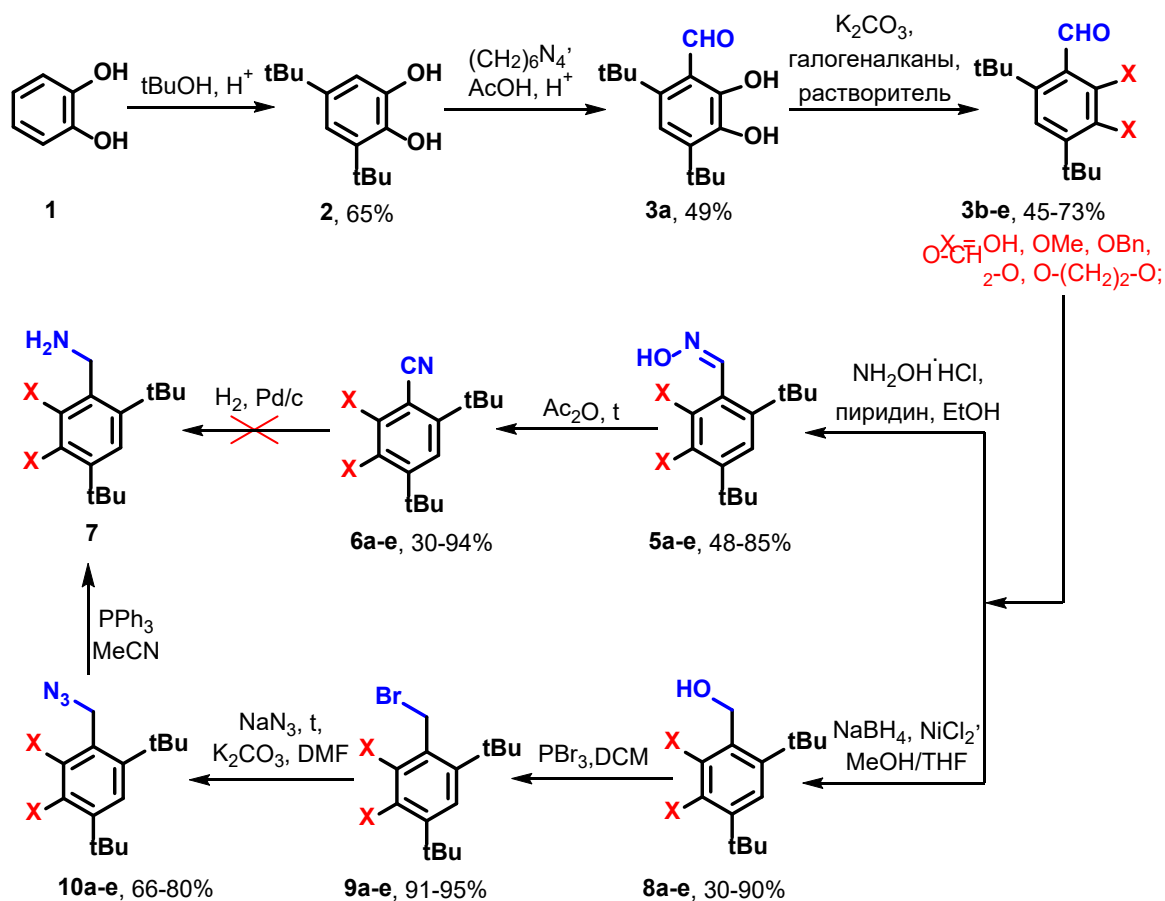


Рисунок 3.2. Синтез производных ди-трет-бутил-пирокатехина.

Альтернативным путем к амину **7a-e** является восстановление альдегидов **3a-e** боргидридом натрия с получением соответствующих спиртов **8a-e** [145], с дальнейшим превращением этих спиртов в соответствующие бензилгалогениды **9a-e** с использованием PBr_3 с получением промежуточных продуктов [146]. Последующее нуклеофильное замещение ($\text{S}_{\text{N}}2$ реакция) брома действием азиды натрия дало продукты **10a-e**, которые были успешно восстановлены до аминов **7a-e** (Рисунок 3.2).

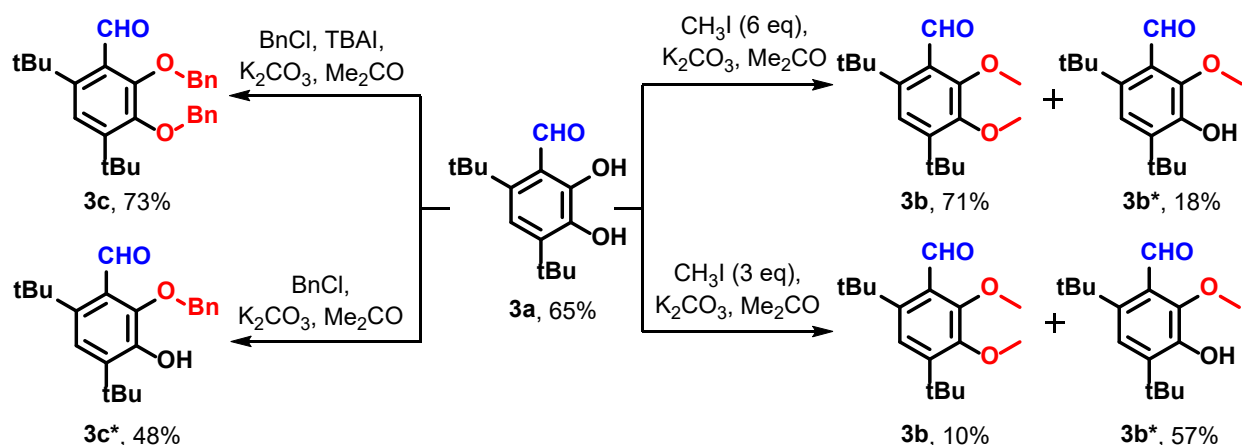


Рисунок 3.3. Получение алкилированных монозамещенных производных **3b*** и **3c***.

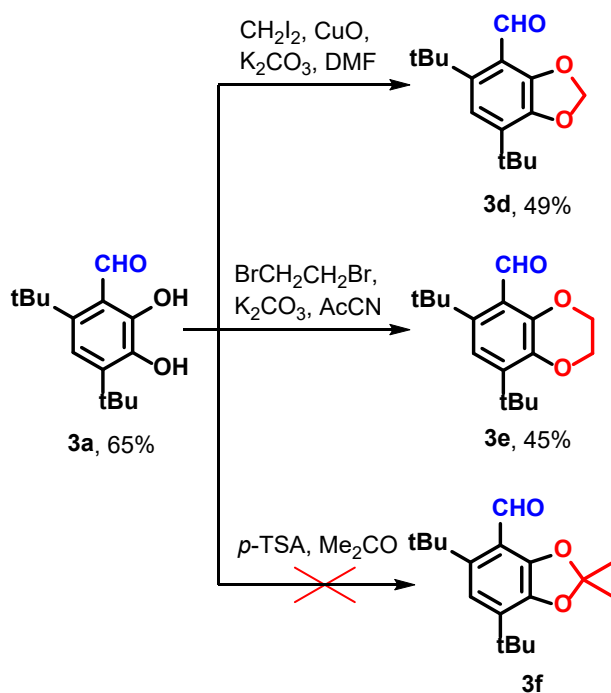


Рисунок 3.4. Алкилирование пирокатехина **3a**.

Следует отметить, что в реакции метилирования пирокатехина **3a**, можно селективно получить как монозамещенный продукт **3b*** [147] и дизамещенный продукт **3b** [148] (Рисунок 3.3). При увеличении количества, используемого в реакции иодметана получается преимущественно диалкилированный по гидроксильным группам продукт **3b**, однако полной конверсии не происходит даже при использовании 6 экв алкилирующего реагента, и небольшое количество монозамещенного соединения **3b*** все еще присутствует в смеси. Для реакции бензилирования структура образующихся

продуктов (моно- или ди-алкилирование) определялся тем, добавлялся ли в реакционную смесь катализатор межфазного переноса ТВАІ (иодид тетрабутиламмония): дизамещенный продукт **3c** преимущественно образовывался в присутствии ТВАІ, тогда как в его отсутствие основным продуктом был монозамещенный **3c*** [149]. Реакции получения соединения **3d** [150-152], **3e** протекают с удовлетворительным выходом (Рисунок 3.4).

Для подтверждения структуры моноалкилированного соединения был проведен рентгеноструктурный анализ продукта **3c*** (Рисунок 3.5). Кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, были получены перекристаллизацией из петролейного эфира.

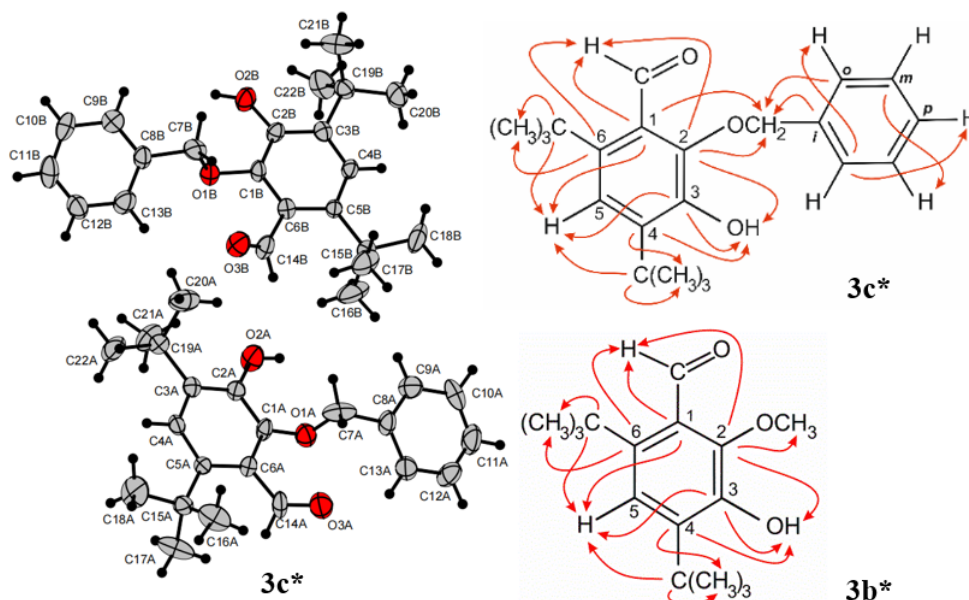


Рисунок 3.5. Кристаллическая структура соединения **3c*** и ключевые корреляции ^{13}C – ^1H в спектрах ЯМР соединений **3c*** и **3b***.

Структуры полученных соединений **3b*** и **3c*** были установлены на основе анализа набора одномерных и двумерных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (Рисунок 3.5). Наиболее важная информация была получена из положений перекрестных пиков в двумерных спектрах НМВС, которые определялись на основе дальних связей между ядрами ^{13}C и ароматическими протонами [153] и протонами экзоциклических групп [154, 155].

Примечательно, что попытки алкилирования соединения **3a** в различных реакционных условиях не увенчались успехом для получения продукта **3f**. Альтернативная синтетическая схема, предполагающая сначала реакцию пирокатехина **2** с ацетоном для получения соединения **4** [155] с последующим формилированием для синтеза продукта **3f**, также оказалась безуспешной (Рисунок 3.6).

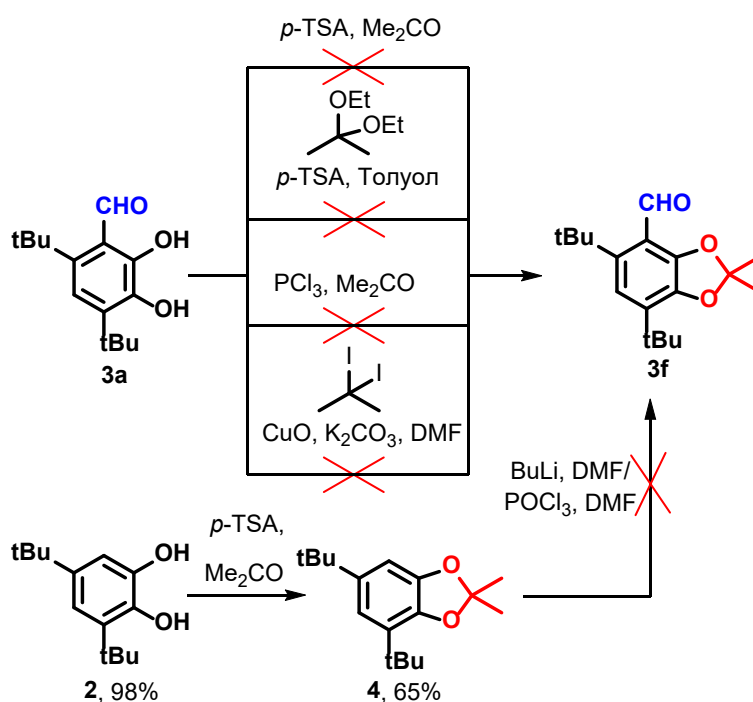


Рисунок 3.6. Попытки синтеза соединения **3f** различными способами.

На следующем этапе работы была синтезирована серия ароматических нитросоединений **16-20** и **22-24**, которые были охарактеризованы методами ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурного анализа (Рисунки 3.7-3.9).

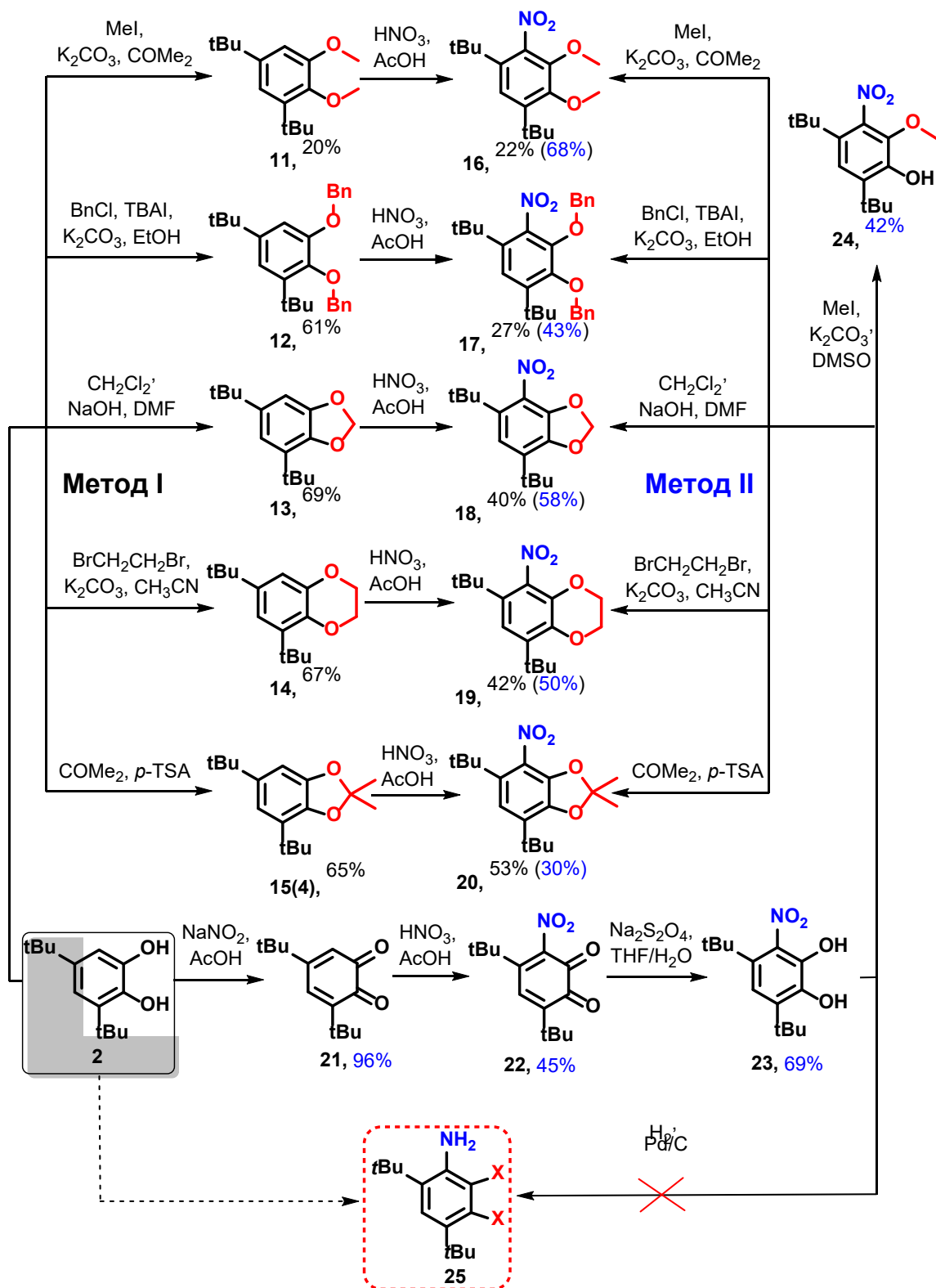


Рисунок 3.7. Общая схема синтеза NO_2 -содержащих производных ди-*tert*-бутилпирокатехинов.

Первый метод синтеза целевых нитропроизводных (Рисунок 3.7, Метод I) включал защиту гидроксильных групп с помощью реакций

алкилирования/бензилирования с получением стабильных производных **11-15**. Эти соединения были подвергнуты реакциям нитрования с получением нитросодержащих производных пирокатехина **16-20** [157].

В ходе синтеза диалкилированных производных реакция метилирования пирокатехина **2** приводила к получению не только диалкилированного пирокатехина **11** [158,159], но и монозамещенного соединения **11a**. При дальнейшей реакции монометилированного соединения в тех же условиях с избытком метилиодида оно постепенно превращалось в диметилированное соединение, но реакция протекала медленно, в течение длительного времени, и полной конверсии добиться не удалось [160]. В присутствии катализатора межфазного переноса (тетрабутиламмоний йодид, ТВАИ) бензилирование соединения **2** протекало всего за 2 часа, давая соответствующий дизамещенный бензиловый эфир **12** с хорошим выходом. В отсутствие катализатора (ТВАИ) реакция в идентичных условиях давала только монозамещенный бензиловый эфир **12a**.

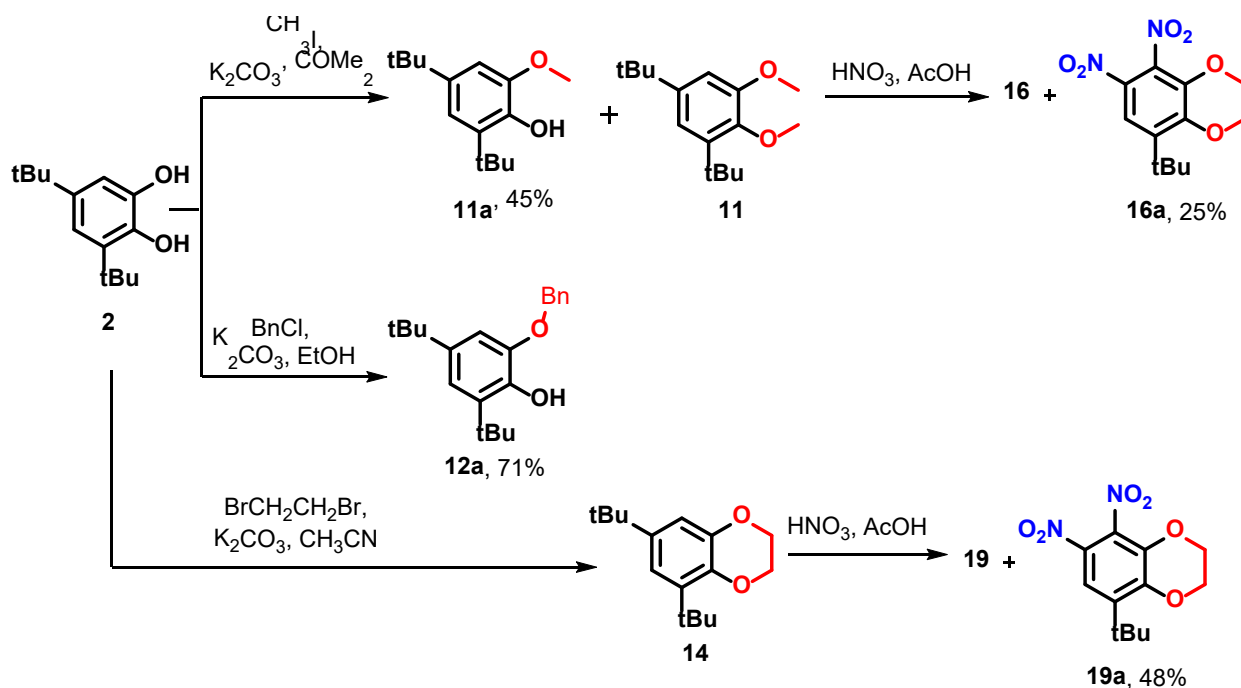


Рисунок 3.8. Образование побочных продуктов реакций алкилирования и нитрования.

В процессе нитрования соединений **11** и **14** были выделены не только соответствующие нитросоединения **16** и **19**, но также и продукты ипсо-замещения [161] **16a** и **19a** (Рисунок 3.8).

Таким образом, синтетическая схема, включающая защиту гидроксильных групп пирокатехинов **11-15** с последующим нитрованием, приводила к образованию значительного количества побочных продуктов. Поэтому мы опробовали альтернативный маршрут получения нитропроизводных, с первоначальным нитрованием и последующим алкилированием гидроксильных групп [162,163] (Рисунок 3.7, **Метод II**).

Для этого соединение **2** окисляли с использованием NaNO_2 с получением соответствующего хинона **21**. Этот хинон далее нитровали с получением соединения **22**. Последующее восстановление с использованием $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ дало производное пирокатехина **23**. Наконец, на заключительной стадии, в результате метилирования или бензилирования были получены целевые нитросоединения **16-19**. Этот метод синтеза оказался относительно простым и обеспечил лучшие выходы продуктов по сравнению с предыдущим подходом. Реакция соединения **23** с одним эквивалентом алкилирующего агента привела к монометилированному нитросоединению **24**.

Структура соединения **19** была подтверждена при помощи РСА. Рентгеноструктурный анализ выявил два изомера, которые сокристаллизовались в кристалле в соотношении 50:50 (C1a/C2a) (Рисунок 3.9).

Структуры соединений **11a**, **12a**, и **24** были установлены на основе анализа данных одномерных и двумерных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (Рисунок 3.10). Наиболее важная информация была получена из положений перекрестных пиков в двумерных спектрах НМВС [164-166].

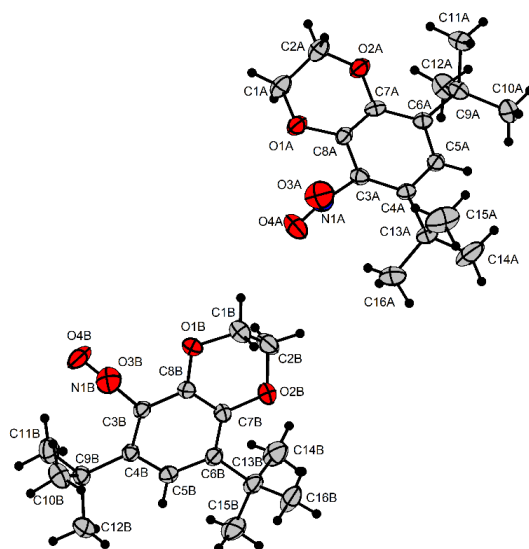


Рисунок 3.9. Молекулярная структура соединения **19**.

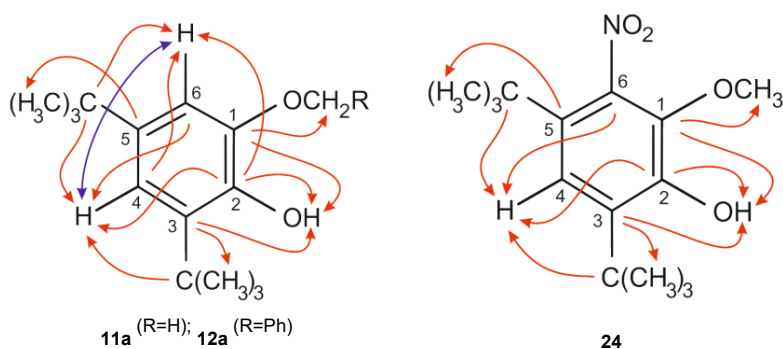


Рисунок 3.10. Корреляции ^{13}C - ^1H в ЯМР спектрах соединений **11a** (R = H), **12a** (R = Ph) и **24**.

В ароматической области спектров ^1H ЯМР соединений **16-19** наблюдались два дублета с J 2.15-2.16 Гц, что характерно для мета-протонов. Положения этих протонов относительно *tert*-бутильных групп определялись константами дальних связей в спектрах НМВС. В спектрах НМВС соединений **11a** и **12a** наблюдался перекрестный пик между одним из ароматических протонов и четвертичным углеродом одной из *tert*-бутильных групп, тогда как для другой *tert*-бутильной группы наблюдалось два перекрестных пика с каждым из ароматических протонов. Отнесение сигнала C_1 определялось перекрестными пиками в спектре НМВС с протонами группы CH_3 (в **11a**) или группы CH_2 (в **12a**). Положение гидроксильной группы определялось константами связей через две связи (геминальные) и через три связи (вицинальные) от протона OH к

атомам углерода C₁, C₃ и C₂, соответственно. Это дополнительно подтверждалось наблюдаемыми перекрестными пиками, возникающими из-за связей ³J_{C₂H₄} и ³J_{C₂H₆}.

В продукте нитрования **24** углеродный скелет молекулы и положения основных функциональных групп сохранились (Рисунок 3.10). Положение нитрогруппы определялось исчезновением нескольких перекрестных пиков, связанных с протоном H₆, и тем фактом, что сигнал углерода C₆, к которому нитрогруппа непосредственно присоединена, проявлялся в спектре в виде значительно уширенного синглета из-за квадрупольного момента атома азота, что характерно для ароматических нитросоединений (см. [167,168]). Сигнал этого атома углерода также показал перекрестный пик с H₄ через три связи.

3.2.2 Синтез имидазолидин-2,4-диона и его производных

Имидазолидин-2,4-дионы **26-29** (Рисунок 3.11) были получены по описанным в литературе методикам. 3-Замещенные 2-тиогидантоины **26a-d** [169,170] были синтезированы из соответствующих первичных аминов и изотиоцианатоэтилацетата. Далее N-H группа в 1-положении была проацелирована с использованием ацетилхлорида с получением соединений **27a-d** [171]. Аналогичным образом глицин был сконденсирован с изоцианатами в условиях основного катализа с получением 3-замещенных производных гидантоина **28a-d** [172,173]. Затем их подвергали ацилированию ацетилхлоридом, получая соединения **29a-d** [174,175].

Альтернативно, гидантоин и его 1-ацетильное производное были получены, хотя и с низким выходом, посредством окисления соответствующего 2-тиогидантоина и его ацетилированного производного с использованием пероксида водорода (Рисунок 3.11). Несмотря на более низкий выход продукта, эта процедура проста в экспериментальном выполнении.

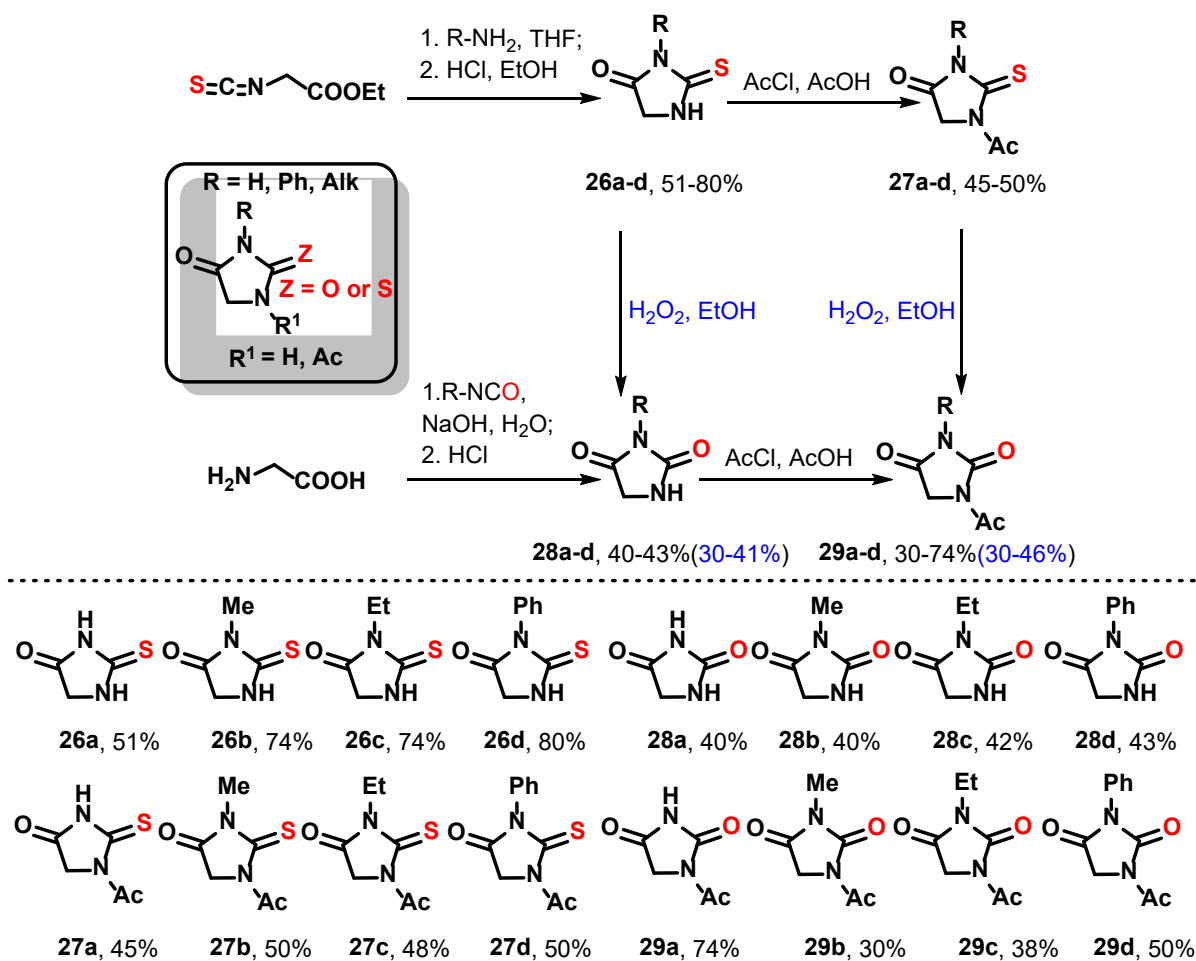


Рисунок 3.11. Синтез гидантоинов и тиогидантоинов и их N-ацилированных производных.

Целевые имидазолон-пирокатехиновые конъюгаты **30a-q** были синтезированы реакциями конденсации Кнёвенагеля между производными гидантоина **28a-d** и альдегидами **3a-e** с получением продуктов с удовлетворительными выходами (Рисунок 3.12). Альдегид **3a**, содержащий две свободные гидроксильные группы, оказался лабильным в условиях реакции, что не позволило получить целевые соединения **30a** [176,177], **30f**, **30m**. Соединение **3c**, имеющее в составе объемные бензильные группы, реагировало в течение длительного времени и с низким выходом. Остальные альдегиды **3b**, **3d** и **3e** легко вступали в конденсацию.

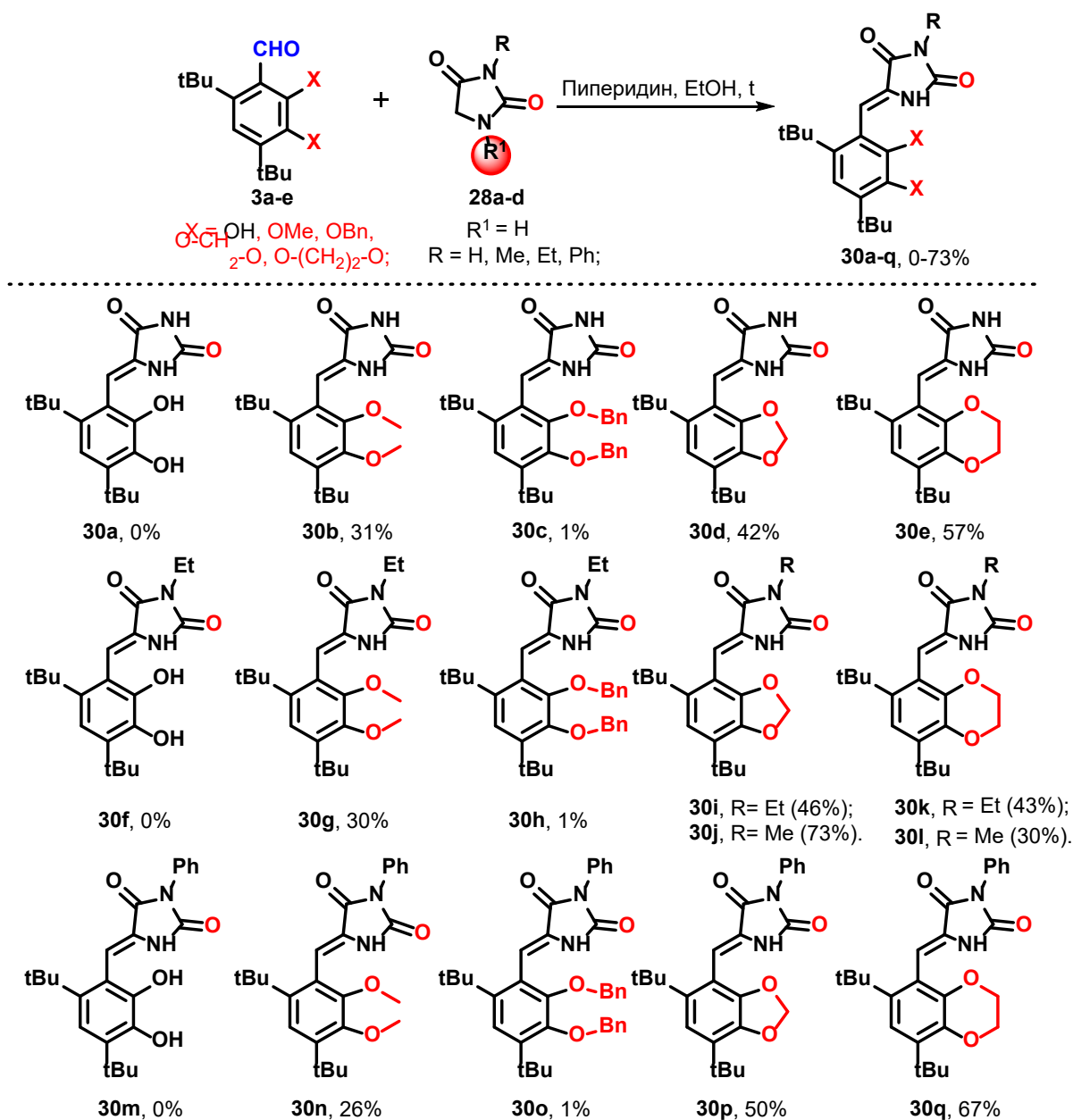


Рисунок 3.12. Продукты конденсации Кнёвенагеля соединений **3a-e** и **28a-d**.

Реакции альдегидов **3a-e** с 1-ацетилированным гидантоином **29a** протекали с несколько более высокими выходами по сравнению с их реакциями с гидантоином **28a**. Примечательно, что соединение **3a** с незащищенными пирокатехиновыми гидроксильными группами вступало в реакцию с **29a**, хотя и с низким выходом, тогда как соответствующего продукта реакции **3a** с **28a** получить не удалось (Рисунок 3.13).

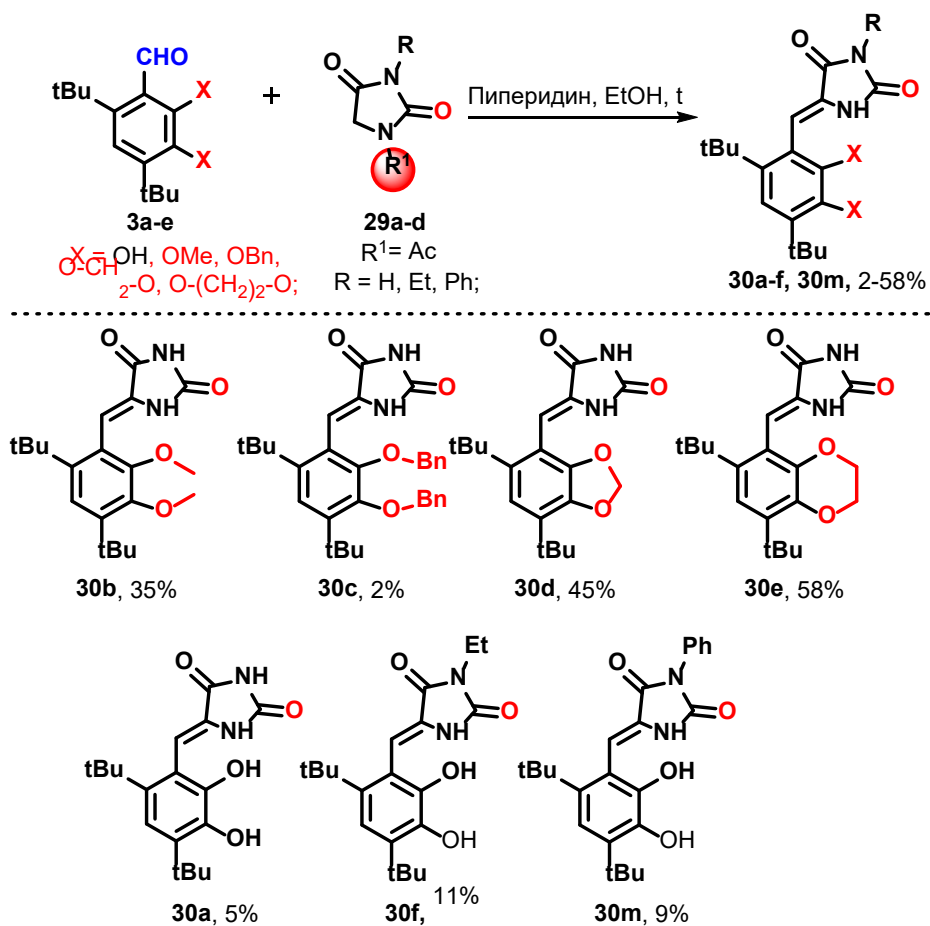


Рисунок 3.13. Продукты конденсации Кнёвенагеля соединений **3a-e** и **29a-d**.

Мы предпологаали, что гидрогенолиз бензиловых эфиров **30c** **30h** и **30o** должен был привести к получению соответствующих продуктов **30a** **30f** и **30m** со свободными гидроксильными группами. Однако экспериментальные результаты показали, что только соединение **30c** (не имеющее заместителя при атоме N-3 гидантоина) успешно вступило в эту реакцию. В отличие от этого, соединения **30h** и **30o** не давали продуктов дебензилирования в тех же условиях (Рисунок 3.14).

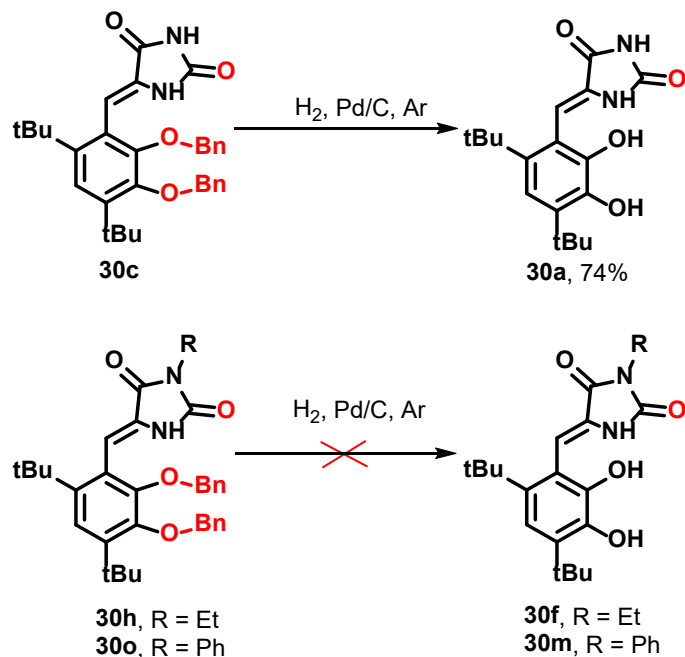


Рисунок 3.14. Восстановительное дебензилирование производных **30**.

Альтернативным способом получения пирокатехинов **30a**, **30f** и **30m** со свободными гидроксильными группами, как было обнаружено, может быть расщепление ацетального фрагмента в соединениях **30d**, **30i** и **30p** с использованием трибромиды бора (Рисунок 3.15).

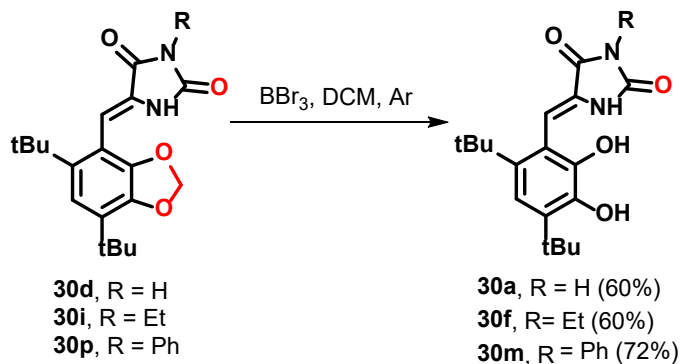


Рисунок 3.15. Удаление ацетальной защиты действием трибромиды бора.

Тиоимидазолон-пирокатехиновые конъюгаты **31a-t** были синтезированы посредством реакции Кнёвенагеля между производными 2-тиогидантоина **26a-d** и альдегидами **3a-e**, полученными из пирокатехина (Рисунок 3.16). Альдегид **3a**, содержащий две свободные гидроксильные группы, не давал продуктов конденсации **31a**, **31f**, **31k**, **31p** с производными 2-тиогидантоина **26a-d**. В отличие от этого, соединение **3c**, несмотря на наличие объемных бензильных групп, вступало в реакцию, хотя и с

относительно низким выходом. Остальные альдегиды **3b**, **3d** и **3e** реагировали легко и обеспечивали более высокие выходы по сравнению с соответствующими соединениями на основе гидантоина (Ср. рисунки 3.12, 3.16).

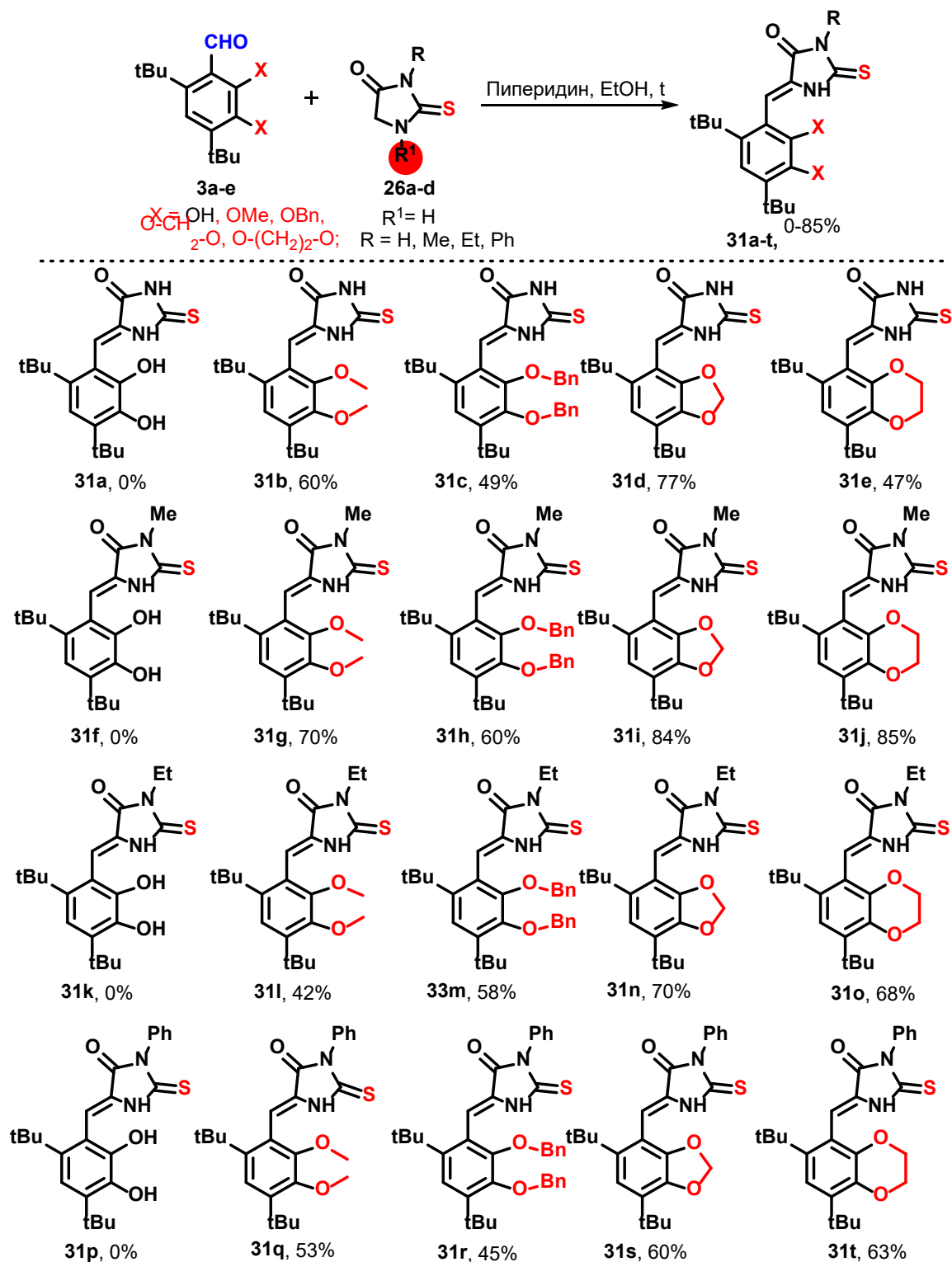


Рисунок 3.16. Продукты конденсации Кнёвенагеля соединений **3a-e** и **26a-d**.

Примечательно, что альдегид **3a** с незащищенными гидроксильными группами успешно вступал в реакцию с 1-ацетилированными производными 2-тиогидантоина **27a-d**, тогда как реакции альдегида **3a** с неацетилированными производными **26a-d** в идентичных условиях оказались безуспешными (Рисунок 3.17).

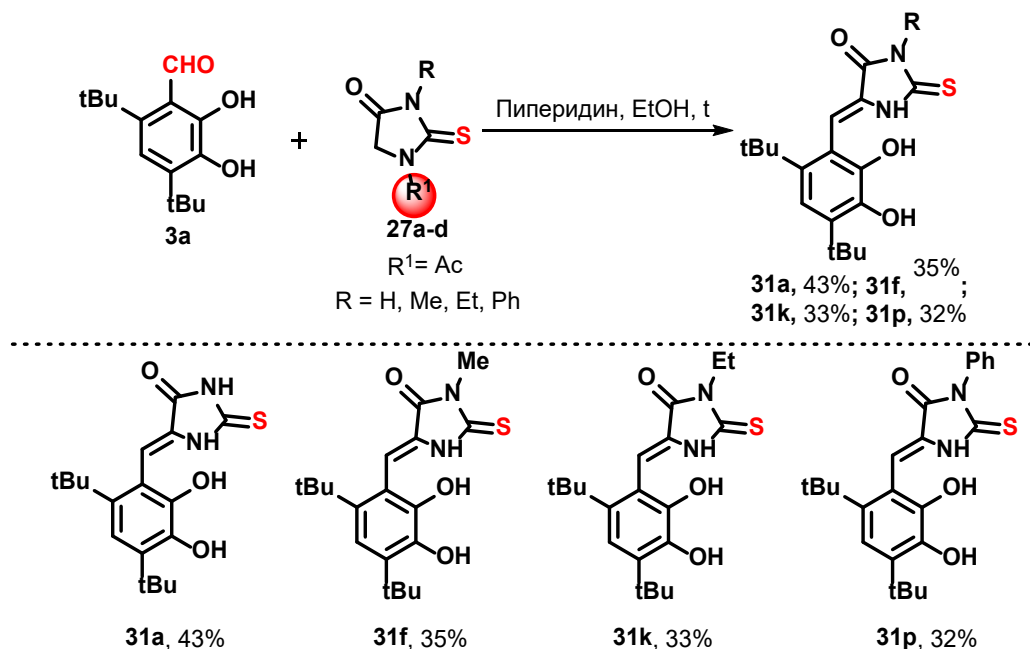


Рисунок 3.17. Конденсация альдегида **3a** с тиагидантоинами **27a–d**.

Структура соединений **31c**, **31m** была подтверждена с использованием метода РСА (Рисунок 3.18).

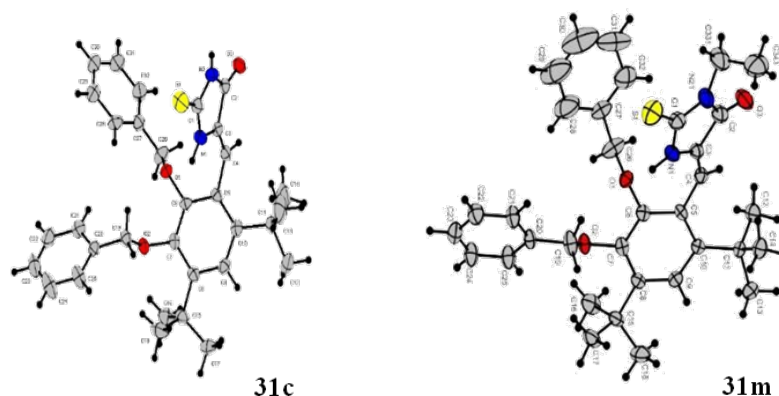


Рисунок 3.18. Молекулярная структура соединения **31c**, **31m**.

Следует отметить, что реакция конденсации между альдегидом **3a** и 1-ацетил-2-тиогидантоином **26a** под действием ацетата калия в условиях микроволнового излучения привела к получению не только соответствующего конъюгата тиагидантоина и

пирокатехина **31a** с умеренным выходом, но также и к образованию продукта его окисления – хинона **32** (Рисунок 3.19).

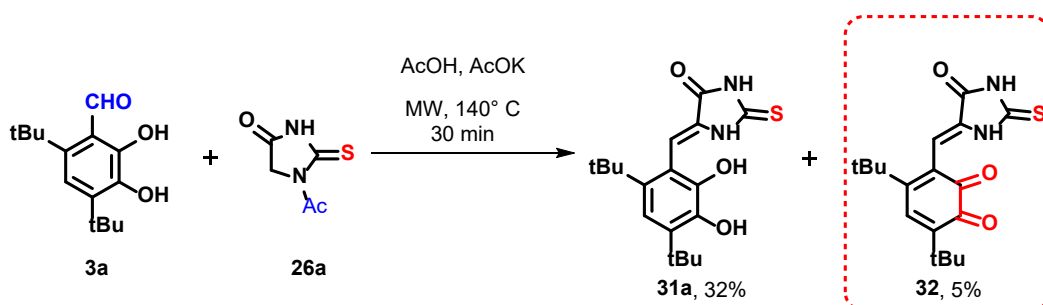


Рисунок 3.19. Реакция конденсации **3a** с 2-тиогидантоином **26a** при микроволновом облучении.

Мы показали, что производные 2-тиогидантоина **31** могут быть превращены в их кислородсодержащие аналоги - гидантоины **30** при окислении пероксидом водорода (Рисунок 3.20). Хотя выход этих реакций умеренный, этот метод синтеза гидантоинов **30** удобен и прост в экспериментальном выполнении.

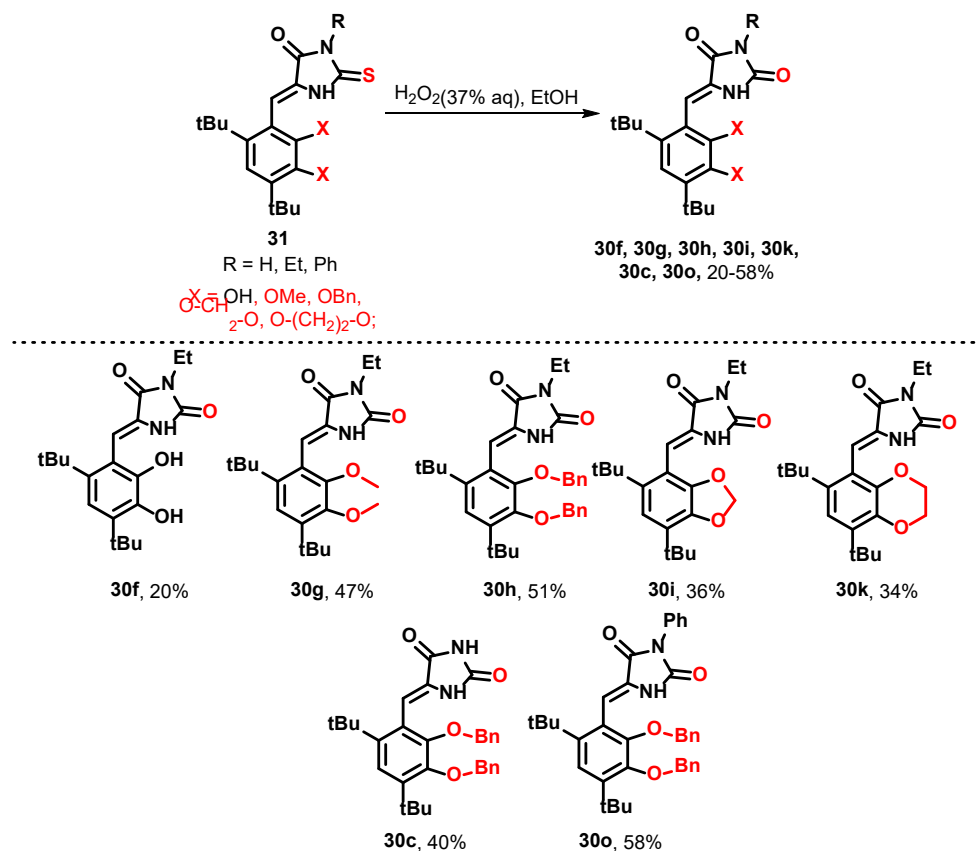


Рисунок 3.20. Окисление производных тиогидантоина **31** в производные гидантоина

30.

Далее соединения **31**, содержащее нуклеофильный атом серы, были проалкилированы иодметаном в основных условиях с образованием S-метилованных продуктов **33** [178] (Рисунок 3.21).

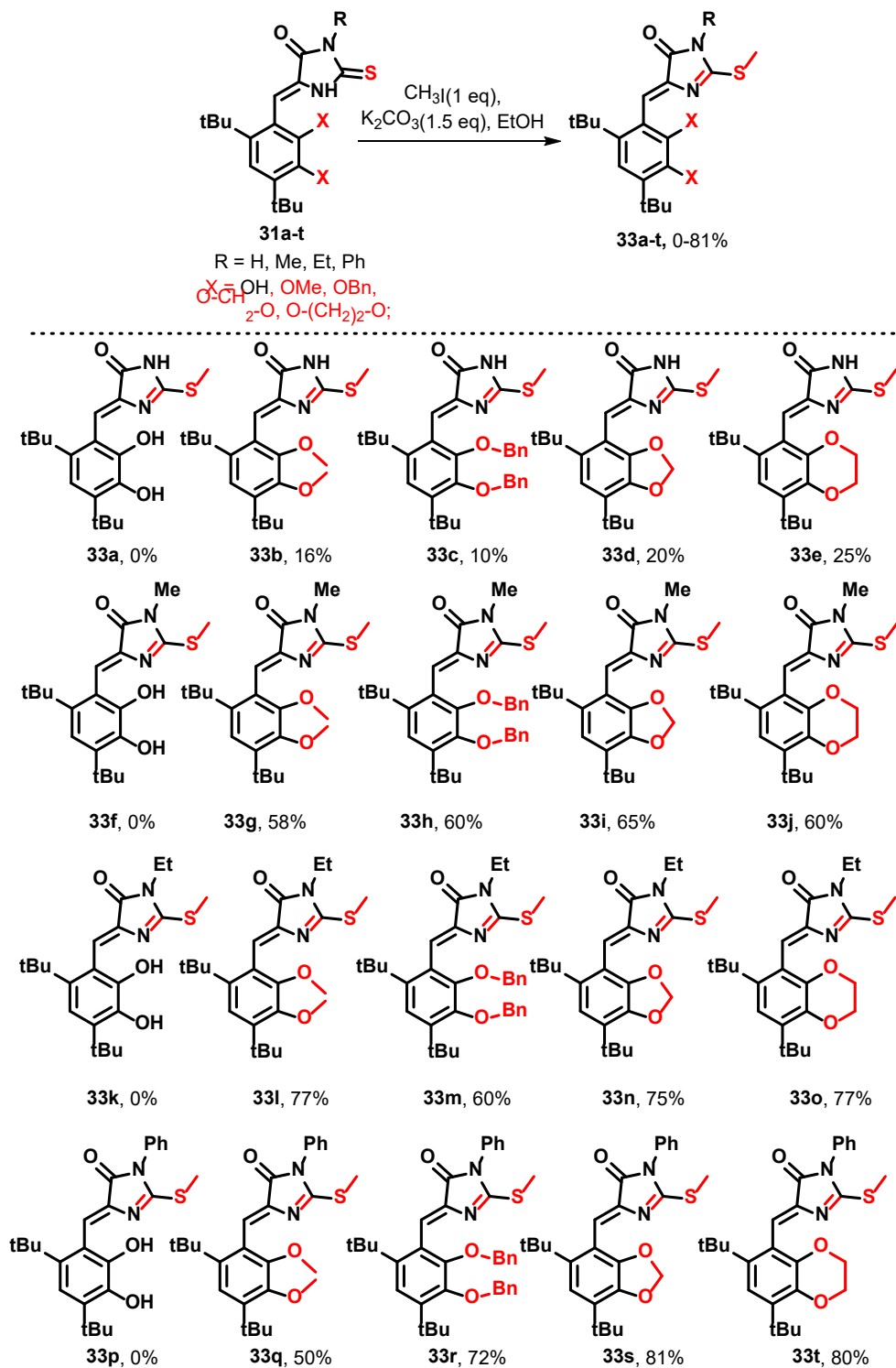


Рисунок 3.21. S-алкилирование соединений **31**.

Однако соединения **31a**, **31f**, **31k**, **31p**, содержащие свободные фенольные группы, не вступали в реакцию с получением желаемых соединений **33a**, **33f**, **33k**, **33p**, а ожидаемо подвергались помимо этого алкилированию по атомам кислорода с образованием сложной смеси продуктов.

Структура соединения **33m** была подтверждена данными РСА (Рисунок 3.22).

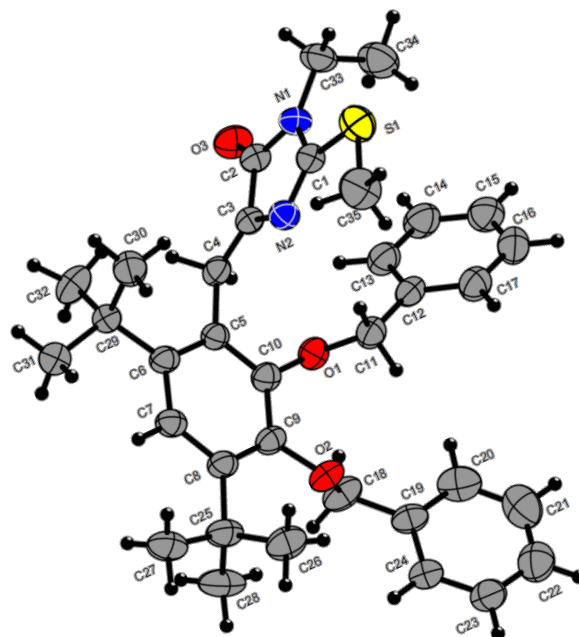


Рисунок 3.22. Молекулярная структура соединения **33m**.

Оптимизируя условия реакции, мы исследовали влияние на выход продуктов **33** количества неорганического основания K_2CO_3 при сохранении избытка йодистого метила (Рисунок 3.23). Было показано, что при увеличении количества K_2CO_3 с 1.5 экв до 3.0 экв выход целевых соединений возрастал. Однако реакция характеризовалась низкой хемоселективностью, что приводило к образованию смеси продуктов S-алкилирования и N-3,S-диметилирования.

При использовании вместо K_2CO_3 1.5 экв DIPEA удалось полностью подавить N-алкилирование соединений **31** и достичь высокой селективности: единственным продуктом реакции стало S-метилированное производное, при этом выход продуктов **33** значительно увеличился по сравнению с системой на основе K_2CO_3 .

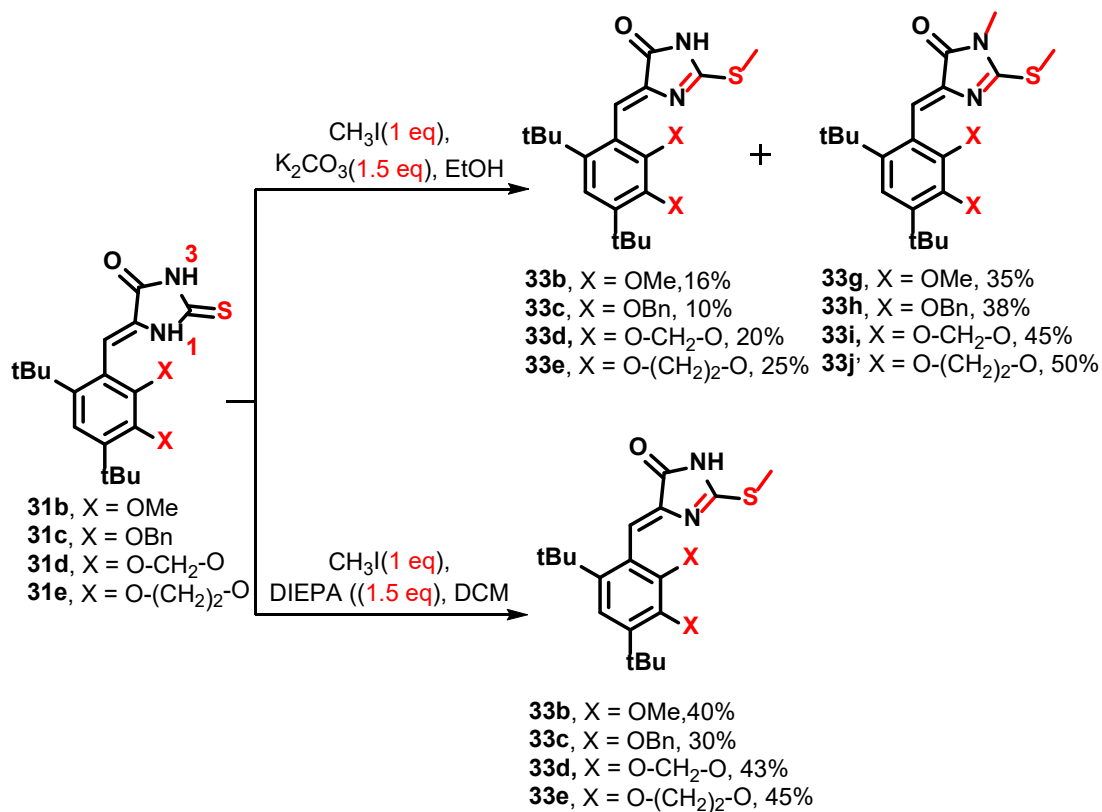


Рисунок 3.23. Продукты алкилирования метилиодидом тиогидантоинов **31b-e**.

Мы также показали, что реакция диалкилирования N-3-незамещенных тиогидантоинов является общей для этого класса соединений и, более того, при использовании α,ω -дигалогеналканов протекает с образованием единственного продукта диалкилирования. Так, при реакции 5-пиридилметилден-2-тиогидантоина **A** с эквивалентными количествами 1,2-дибромэтана, 1,3-дибромпропана или 1,4-дибромбутана в качестве продуктов были выделены конденсированные имидазолдиныны **B-D** с выходами 47-81% (Рисунок 3.24).

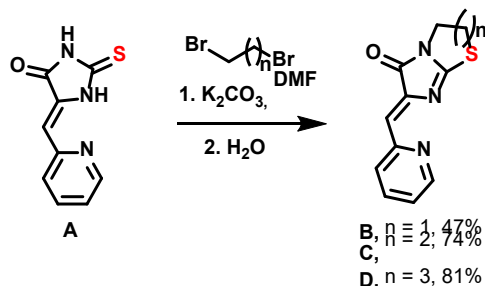


Рисунок 3.24. Продукты алкилирования N-3-незамещенного тиогидантоина **A** 1,2-дибромэтаном, 1,3-дибромпропаном или 1,4-дибромбутаном.

Для предотвращения нежелательного диалкилирования N-3-незамещенных производных тиогидантинов **31b-e** мы также предприняли попытку селективной защиты атома азота N3 введением Вос-группировки [179] с последующим S-алкилированием субстратов **31b-e** для подавления конкурентного N-3-метилирования (Рисунок 3.25). Однако ожидаемый S-метилированный продукт **34** при этом получен не был, поскольку Вос-группа оказалась нестабильна в условиях реакции: происходило удаление защитной Вос-группировки с регенерацией исходных субстратов **33b-e**.

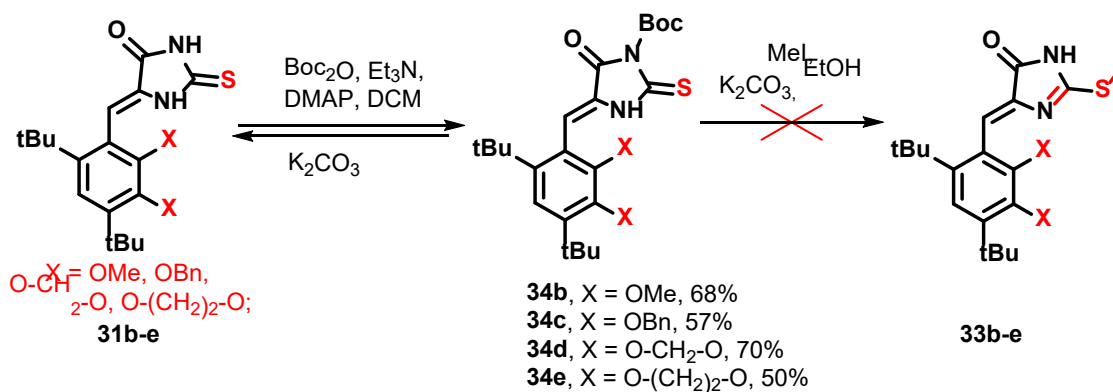


Рисунок 3.25. Попытка синтеза соединений **33b-e** с использованием Вос-защиты.

Структура полученных продуктов S-алкилирования была установлена на примере соединения **33c** (Рисунок 3.26) на основании анализа набора данных одномерных и двухмерных спектров ЯМР ¹H и ¹³C. Наиболее важная информация была получена из положения кросс-пиков в двухмерных спектрах НМВС [180], определенных вицинальным взаимодействием ядер ¹³C с ароматическими углеродными атомами [181] и протонами *трет*-бутильных групп.

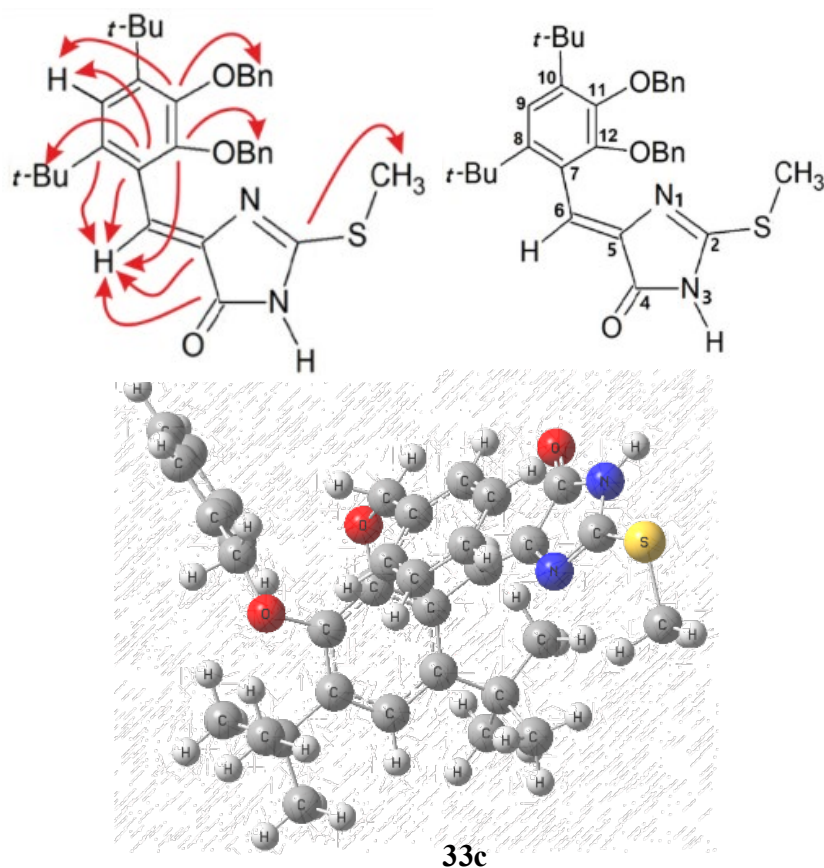


Рисунок 3.26. Ключевые корреляции, наблюдаемые в ЯМР спектрах НМВС соединения **33с**.

3.2.3 Синтез тиазолидин-2,4-диона и его производных

Исходные тиазолидин 2,4-дионы (роданин и тиазолидин 2,4-дион) и их производные были синтезированы в соответствии с методами, описанными в литературе (Рисунок 3.27). Роданин **36** был получен реакцией первичного амина или аммиака с сероуглеродом в щелочном спиртовом растворе триэтиламина при комнатной температуре. Соединение **37а** было получено с хорошим выходом при нагревании 2-хлоруксусной кислоты и тиомочевины в воде [182]. Превращение роданина **36** в тиазолидин 2,4-дион **37** представляет собой новый метод синтеза. Соединение **36** было окислено H_2O_2 в этаноле с получением **37а-с** по очень простой процедуре, хотя и с умеренным выходом.

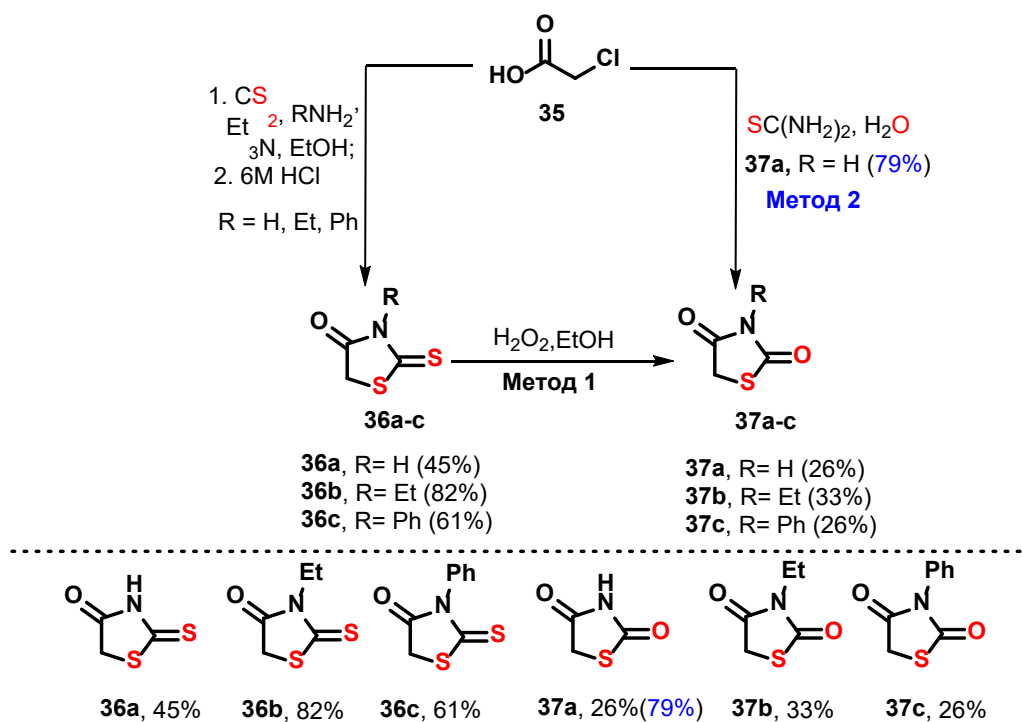


Рисунок 3.27. Синтез тиазолидинон-4-онов **36** и **37**.

На Рисунке 3.28 представлен синтез новых роданин-пирокатехиновых конъюгатов **38**. Соединения **38** были получены путем конденсации Кневенагеля альдегидов пирокатехинового ряда **3a-e** с роданинами **36a-c**. Реакции проводили в присутствии пиперидина в качестве слабого основания в этаноле, в некоторых случаях использовалась смесь этанола и уксусной кислоты.

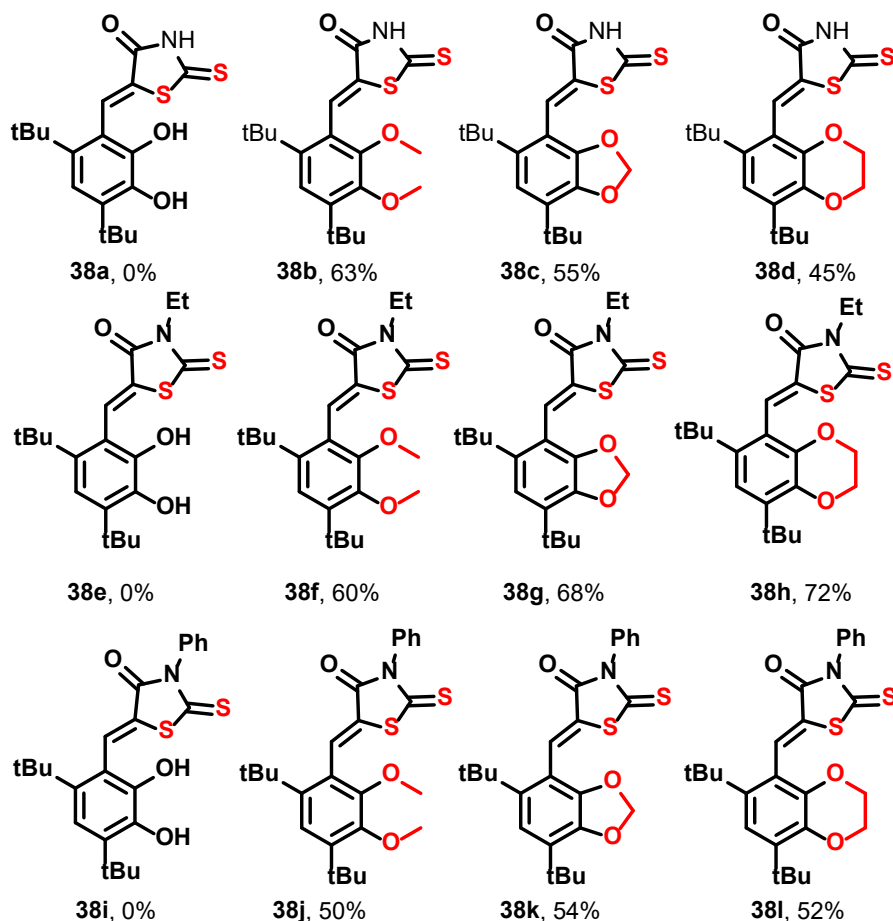
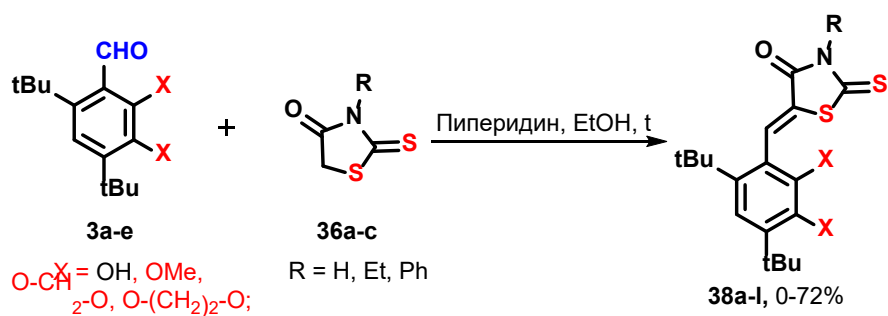


Рисунок 3.28. Синтез производных роданина **38**.

Сравнение выходов реакции конденсации в присутствии пиперидина (Рисунок 3.28), с реакциями, катализируемыми ацетатом калия в уксусной кислоте (Рисунок 3.29), показало значительно более низкие выходы в последнем случае (Рисунок 3.29).

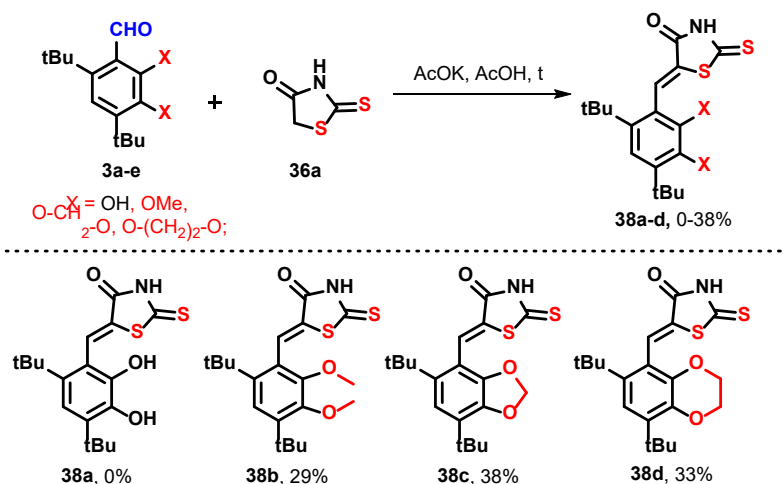


Рисунок 3.29. Синтез производных роданина **38** в присутствии AcOK.

Соединения **38a**, **38e** и **38i** (Рисунок 3.30), содержащие свободные орто-гидроксильные группы, оказалось невозможно получить напрямую посредством реакции Кнёвенагеля. Для их получения мы использовали более устойчивые защищенные соединения **38c**, **38g** и **38k**, которые подвергали расщеплению простой эфирной связи с использованием BBr_3 . Этот подход позволил получить целевые соединения **38a**, **38b**, **38c** с высокой чистотой и приемлемым выходом.

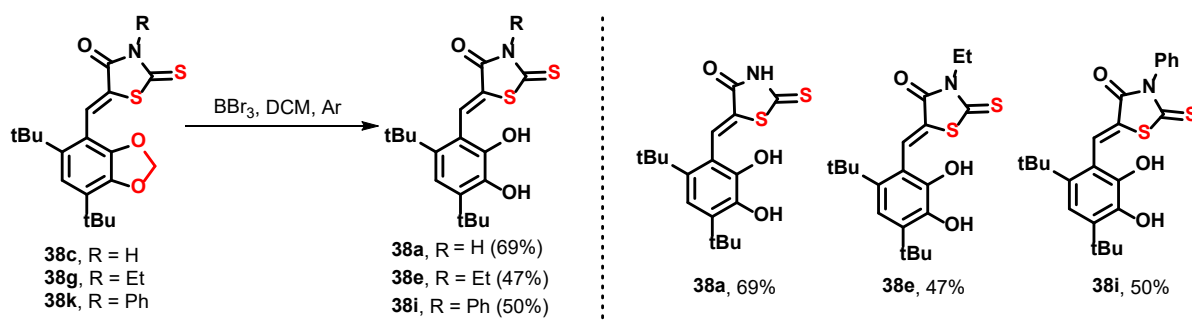


Рисунок 3.30. Синтез соединений **38a**, **38b**, **38c**.

Производные тиазолона **39** (Рисунок 3.31) также были получены посредством реакций Кнёвенагеля. Аналогично случаю с соединениями **38a**, **38e** и **38i**, соединения **39a**, **39e** и **39i** не удалось получить реакцией конденсации с альдегидом **3** со свободными гидроксильными группами, но они могут быть синтезированы двумя различными методами: не только через расщепление ацетального фрагмента в соответствующих защищенных производных, но и посредством окисления соединений **38a**, **38e** и **38i** с

помощью H_2O_2 (Рисунок 3.32). Последний синтетический метод не обеспечивает высокого выхода продукта, но экспериментально процедура является очень простой.

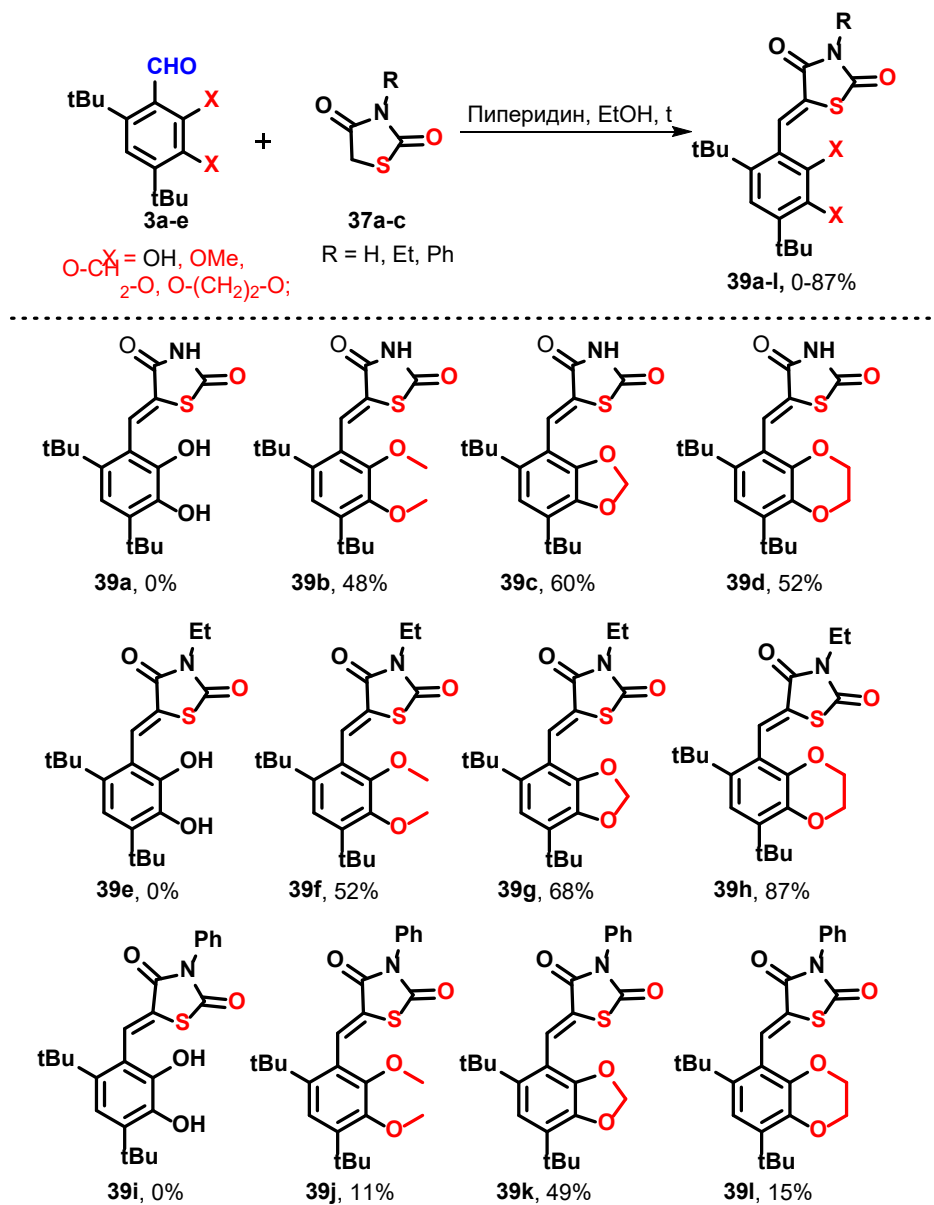


Рисунок 3.31. Общий метод синтеза производных тиазолинона **39**.

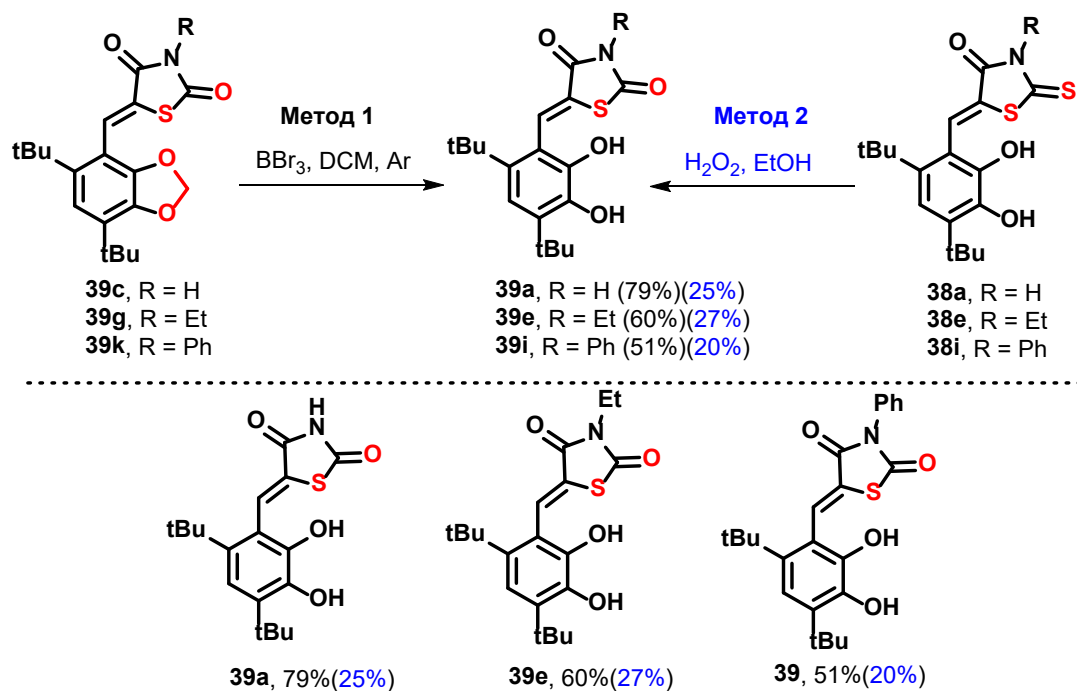


Рисунок 3.32. Два метода получения производных **39a**, **39e** и **39i**.

На примере соединения **39g** мы показали, что при сокращении времени обработки его трибромидом бора реакцию удастся остановить на этапе расщепления только одной связи C-O, выделив в качестве продукта соединение **40** (Рисунок 3.33).

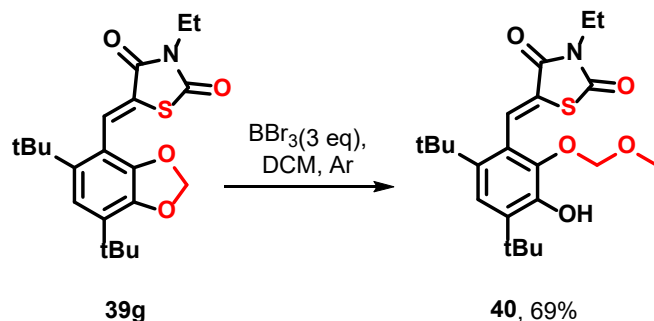


Рисунок 3.33. Получение продукта **40**.

Структуры роданина **38a** и тиазолидин-2,4-диона **40** были определены с использованием двумерных методик ЯМР (Рисунок 3.34). Наиболее важная информация была получена из положений перекрестных пиков в двумерных спектрах НМВС [183-185].

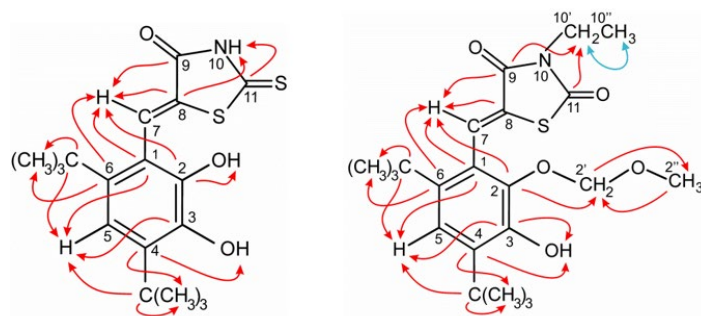


Рисунок 3.34. Ключевые корреляции ^{13}C - ^1H в спектрах НМВС для соединений **38a** (слева) и **40** (справа).

Строение соединений **38j**, **38k**, **38l**, **39c** и **39g** (Рисунок 3.35) было дополнительно подтверждено данными РСА.

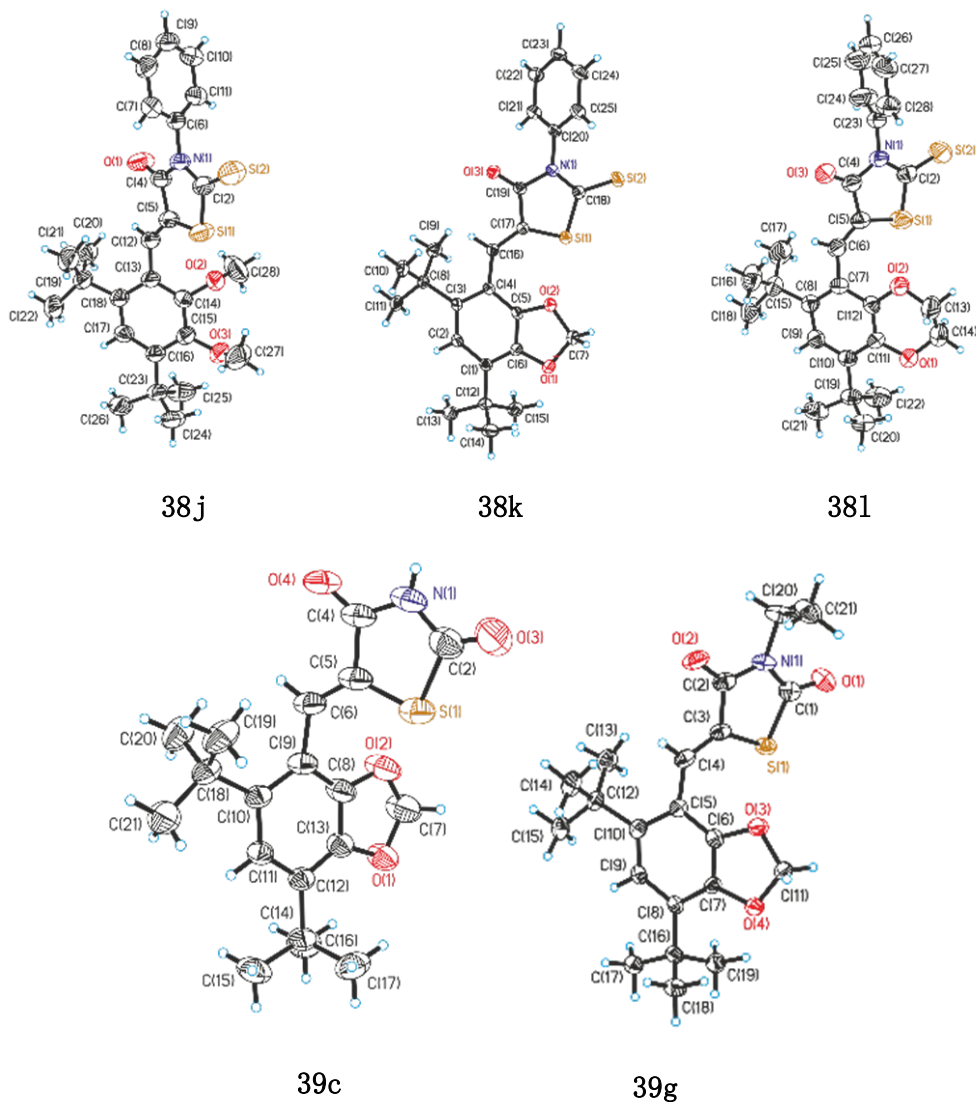


Рисунок 3.35. Молекулярная структура соединений **38j**, **38k**, **38l**, **39c** и **39g**.

Структурные различия между производными роданина **38j**, **38k** и **38l** заключаются исключительно в заместителях в бензольном кольце: **38j** содержит две метоксильные группы, **38k** - диоксолановое кольцо, а **38l** - диоксиновое кольцо. Несмотря на это, кристаллическая упаковка этих трех производных заметно отличается. Однако во всех трех случаях наблюдался общий набор направленных межмолекулярных контактов, позволяющий формировать различные структурные мотивы – от димеров до цепей или слоистых структур. Первый мотив включает *α*-*tert*-бутильную группу, взаимодействующую одновременно с обоими атомами серы роданина (Рисунок 3.36). Этот набор направленных контактов может формировать связанные цепи (в **38j**) или димерные ассоциаты (в **38l**).

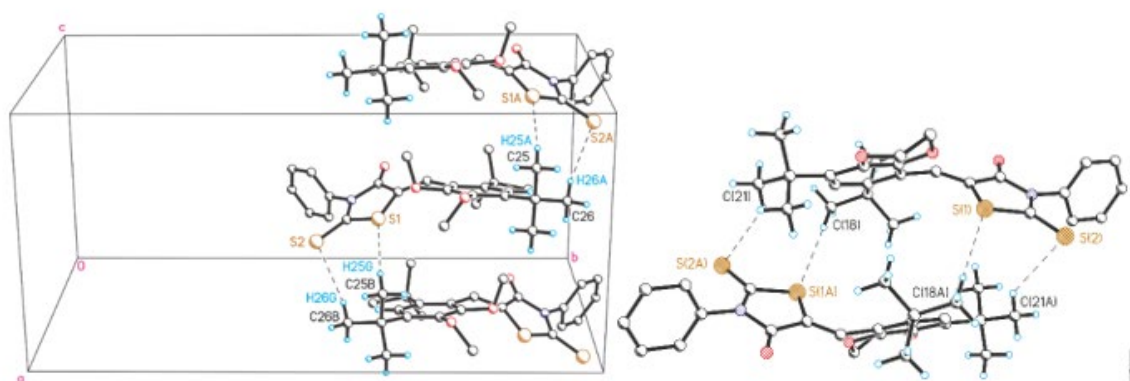


Рисунок 3.36. Слева: цепь молекул в кристаллической структуре соединения **38j** вдоль оси *c* (элементарная ячейка добавлена для лучшей визуализации). Справа: димер в кристаллической структуре соединения **38l**.

Другим набором возможных взаимодействий является серия связей $C-H \cdots O$, образующихся между бензольным кольцом и карбонильным атомом кислорода роданина (Рисунок 3.37). Сами бензольные кольца не участвуют в какой-либо форме $\pi \cdots \pi$ стэкинга, в основном из-за стерических препятствий, вносимых кольцом роданина. В зависимости от относительной ориентации молекул, димеры могут образовывать бифурцированные структуры (в **38j**), одиночную водородную связь (в **38l**) или водородные связи могут полностью отсутствовать (в **38k**).

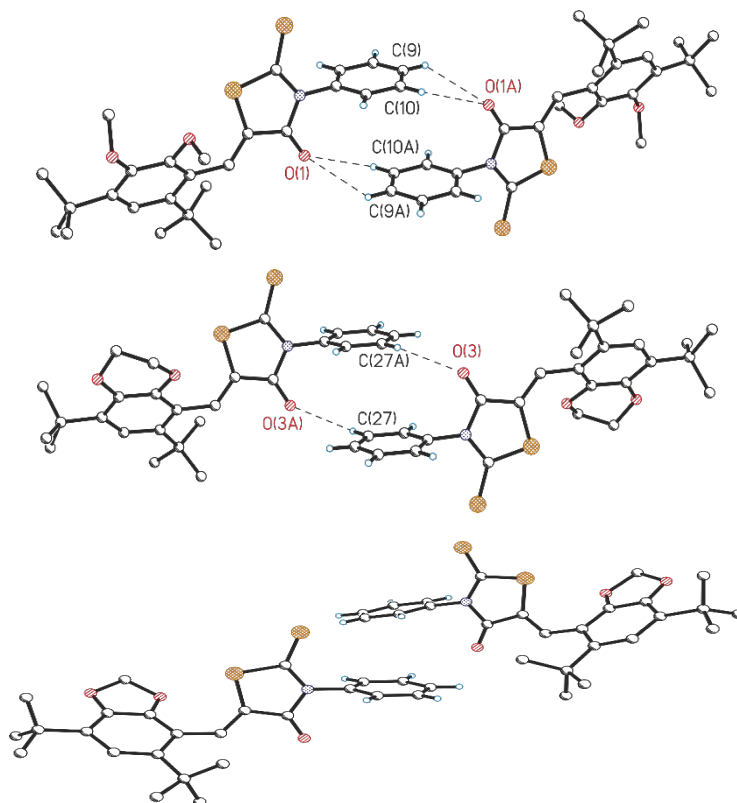


Рисунок 3.37. Относительное положение молекул в кристаллической структуре соединений **38j**, **38k** и **38l**.

Соединение **39c** кристаллизуется в ромбической сингонии в пространственной группе *Pbca*. Наличие незамещенного атома азота в роданиновом кольце позволяет образовать циклический димер со связями N–H···O (Рисунок 3.38).

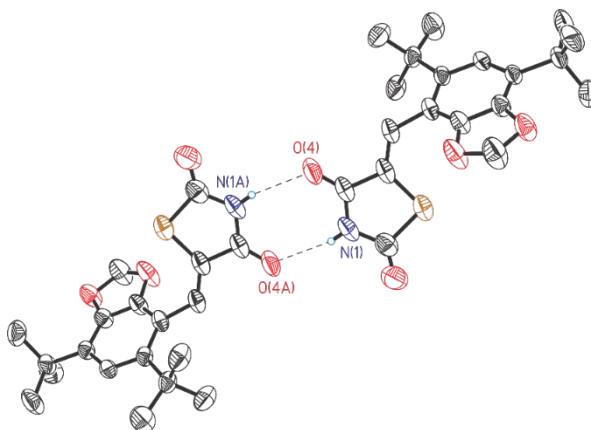


Рисунок 3.38. Димерная димерная структура в кристалле соединения **39c**.

Все остальные направленные контакты в кристаллической структуре **39c** в основном образованы атомами углерода, расположенными на *трет*-бутильных группах; более того, их присутствие препятствует образованию других сильных водородных

связей. Примечательно, что атомы углерода α -*tert*-бутильной группы, находящейся в заместителе, ближайшем к диоксолановому кольцу, образуют внутримолекулярные водородные связи с атомом O(1), который выступает в роли бифуркированного акцептора (Рисунок 3.39) – идентичная картина наблюдалась для соединений **38k**, **39c** и **39g**.

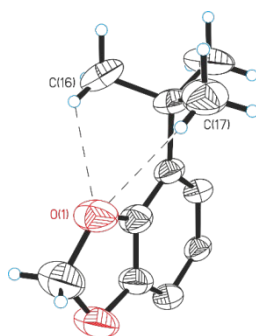


Рисунок 3.39. α -*tert*-Бутильная группа в **39c** образует водородные связи с атомом O(1) в роли бифуркированного акцептора.

Та же самая α -*tert*-бутильная группа также образует водородную связь с атомом O(3) в кольце гидантоина, создавая цепь вдоль оси a (Рисунок 3.40).

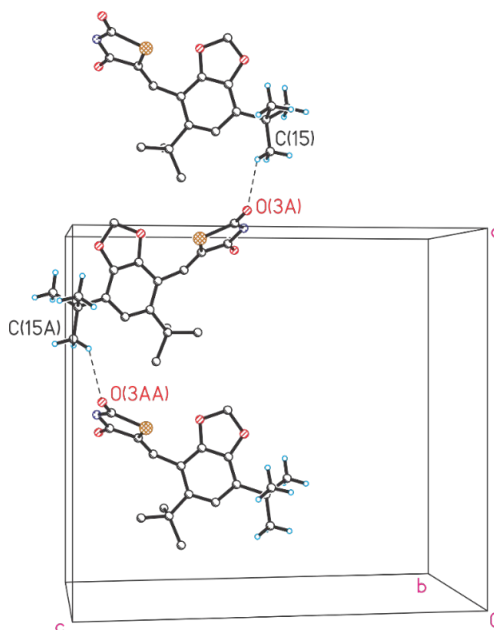


Рисунок 3.40. Водородно-связанная цепь вдоль оси a в кристаллической структуре соединения **39c**.

Производное тиазолидин-2,4-диона **39g** кристаллизуется в моноклинной сингонии, пространственная группа $C 2/c$. Наиболее сильная нековалентная связь,

наблюдающаяся в кристаллической структуре, образуется между атомом водорода C(11)-метиленовой группы диоксоланового фрагмента и карбонильным атомом кислорода O(1)(Рисунок 3.41).

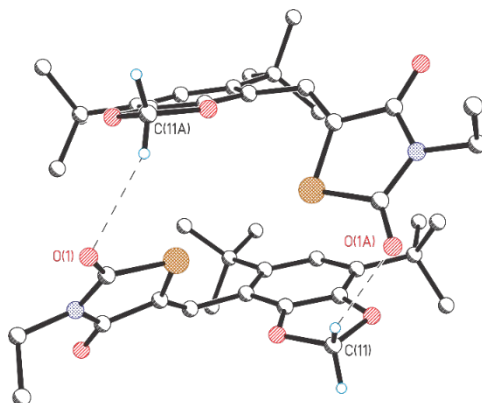


Рисунок 3.41. Межмолекулярные связи в межслоевой кристаллической упаковке **39g**, обеспечиваемые C–H···O водородными связями.

3.3 Тестирование биологической активности полученных соединений *in vitro*

3.3.1 Цитотоксичность

Для исследования цитотоксичности производных гидантоина **30** в МТТ тесте [186] проводили обработку их растворами линий человеческих клеток A549 (аденокарцинома легкого), MCF7 (рак молочной железы), HEK293T (эмбриональная почка человека) и VA13 (фибробласты легкого) в течение 72 часов. В качестве соединения сравнения использовали клинически применяемый противоопухолевый препарат доксорубицин. Исследованные соединения продемонстрировали умеренную цитотоксичность с IC₅₀ в диапазоне десятков микромоляр. Быстрорастущие клетки (HEK293T и A549) ожидаемо оказались несколько более чувствительны, чем медленно растущие клетки (MCF7 и VA13). Наиболее высокую цитотоксичность (< 5 мкМ) показали соединения **30c**, **30e**, **30i**, **30j**, **30m** (Таблица 1).

Таблица 1. Цитотоксичность производных гидантоина **30** (МТТ-тест).

Соединение			IC ₅₀ (мкМ)			
№.	X	R	HEK293T	MCF-7	A549	VA13
30a	ОН	H	28±3	40±5	37±4	43±3
30b	OMe	H	14±1	20±2	19±3	25±2
30c	OBn	H	3.4±0.4	7±1	9±1	12±1
30d	OCH ₂ O	H	6±1	26±7	12±2	24±4
30e	O(CH ₂) ₂ O	H	4±0.3	7±1	4±0.3	8±0.9
30f	ОН	Et	12±2	24±4	25±3	19±2
30g	OMe	Et	8±1	~100	30±6	>100
30h	OBn	Et	9±1	12±2	14±2	28±3
30i	OCH ₂ O	Et	4±0.3	8±1	7±0.8	11±1
30j	OCH ₂ O	Me	2±0.1	9±1	6±0.6	15±3
30k	O(CH ₂) ₂ O	Et	6±0.9	49±9	20±2	36±6
30l	O(CH ₂) ₂ O	Me	26±2	>100	52±6	>100
30m	ОН	Ph	3.9±0.5	6±1	6±1	5.1±0.5
30n	OMe	Ph	11±1	61±10	31±5	>100
30o	OBn	Ph	37±9	~100	27±4	>100
30p	OCH ₂ O	Ph	11±1	18±3	13±2	26±4
30q	O(CH ₂) ₂ O	Ph	14±2	30±5	9±0.9	30±3
Доксорубицин			0.013±0.003	0.24±0.04	0.11±0.03	0.22±0.03

IC₅₀ – концентрация соединения, вызывающая 50% гибели клеток.

Для оценки цитотоксичности производных тиогидантоина **31** была определена полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC₅₀) на тех же четырех клеточных линиях (HEK 293T, MCF-7, VA-13 и A549) с использованием доксорубицина в качестве

положительного контроля. Результаты представлены в Таблице 2. Большинство соединений **31** проявили умеренную цитотоксичность, однако несколько соединений продемонстрировали более высокую цитотоксичность в микромолярном диапазоне. Однако все исследованные соединения показали значительно более низкую цитотоксичность, чем доксорубин, на всех клеточных линиях ($p < 0.05$), что указывает либо на различные механизмы действия, либо на необходимость структурной оптимизации для повышения противоопухолевой эффективности (Таблица 2).

Таблица 2. Цитотоксичность производных гидантоина **31** (МТТ-тест).

Соединение			IC ₅₀ (мкМ)			
№.	X	R	HEK 293T	MCF-7	VA-13	A549
31a	ОН	H	9±1	31±3	24±2	22±2
31b	OMe	H	9±0.5	17.2±0.5	9.5±0.2	27±3
31c	OBn	H	2.5±0.2	6.9±0.3	3.21±0.07	6.0±0.3
31d	OCH ₂ O	H	9.3±1.09	8±5	17.2±1.7	13.08±0.9
31e	O(CH ₂) ₂ O	H	6±0.1	5.4±0.3	10.2±0.2	6.2±0.4
31h	OBn	Me	no tox	≈100	low tox	18±2
31k	ОН	Et	0.9±0.04	1.6±0.1	4.4±0.4	6.9±0.3
31l	OMe	Et	8.0±0.8	60±4	48±4	26±2
31m	OBn	Et	no tox	low tox	no tox	63±5
31n	OCH ₂ O	Et	15.1±1	17.7±3	24.2±3.5	16.5±2.1
31o	O(CH ₂) ₂ O	Et	6.7±0.7	11.9±2.3	18.9±2.6	8.3±0.8
31p	ОН	Ph	0.36±0.05	2.7±0.3	11±2	low tox
31q	OMe	Ph	5.6±0.5	58±3	49±3	21.0±0.9
31r	OBn	Ph	low tox	no tox	low tox	no tox

31s	OCH ₂ O	Ph	15.8±0.8	33.2±5.3	44.7±3.9	29.5±3.9
31t	O(CH ₂) ₂ O	Ph	24.2±2.3	22.2±3	69.8±9.4	20.4±3.9
32	=O	H	7±1	low tox	low tox	low tox
33c	OBn	H	0.8±0.03	8±2	3.1±0.3	2.6±0.08
33i	OCH ₂ O	Me	11.8±1.2	21.7±3.3	61.1±6.8	15.9±2.3
33l	OMe	Et	low tox	no tox	no tox	no tox
33m	OBn	Et	≈100	no tox	no tox	no tox
33n	OCH ₂ O	Et	6.9±0.6	21.2±3.4	56.7±7.9	13±2.8
33o	O(CH ₂) ₂ O	Et	40.5±8.9	38.2±12.4	>100	>100
33q	OMe	Ph	14±2	low tox	87±8	20.7±0.4
33r	OBn	Ph	low tox	no tox	no tox	no tox
33s	OCH ₂ O	Ph	17.6±6.7	>100	>100	57.3±11.4
33t	O(CH ₂) ₂ O	Ph	32.6±3.3	>100	>100	93.2±13.9
34b	OMe	Boc	10.1±0.2	5±0.5	11±0.3	3±0.8
34d	OCH ₂ O	Boc	12.0±0.5	21.3±0.6	21.5±0.8	17.6±0.6
34e	O(CH ₂) ₂ O	Boc	4.3±0.3	6.4±0.2	6.4±0.2	10.3±0.4
Доксорубин			0.013±0.003	0.24±0.04	0.11±0.03	0.22±0.03
IC ₅₀ – концентрация соединения, вызывающая 50% гибели						

Цитотоксическая активность производных тиазолона **38-39** также оценивалась в отношении клеток эмбриональной почки человека (HEK-293T), клеток рака молочной железы (MCF-7), фибробластов легких (VA-13) и клеток аденокарциномы легких человека (A549) с помощью МТТ теста. Полученные значения IC₅₀ приведены в Таблице 3. Полученные результаты показывают, что большинство исследованных соединений демонстрируют значительное ингибирование пролиферации клеток при концентрациях в микромолярном диапазоне. Однако, для всех исследованных производных цитотоксичность оказалась ниже, чем для клинически используемого противоракового препарата доксорубина.

Таблица 3. Цитотоксичность производных тиазолинона **38**, **39** (МТТ-тест).

Соединения			IC ₅₀ (мкМ)			
№.	X	R	HEK 293T	MCF-7	VA-13	A549
38a	OH	H	12±2	15±1	29±3	24±2
38b	OMe	H	12±2	~100	~100	~100
38c	OCH ₂ O	H	15±1	29±7	20±2	17±3
38d	O(CH ₂) ₂ O	H	17±1	9±2	29±5	14±2
38e	OH	Et	5±0.4	15±2	>100	20±2
38f	OMe	Et	21±2	~100	~100	~100
38g	OCH ₂ O	Et	8±1	~100	~100	~100
38h	O(CH ₂) ₂ O	Et	~100	>100	>100	>100
38i	OH	Ph	10±0.4	21±4	7±1	9±1
38j	OMe	Ph	~100	>100	>100	>100
38k	OCH ₂ O	Ph	23±3	>100	>100	>100
38l	O(CH ₂) ₂ O	Ph	~100	>100	>100	>100
39a	OH	H	20±2	34±3	8.2±1	21±3
39b	OMe	H	15±0.6	30±1	29±1	19±0.8
39c	OCH ₂ O	H	15±2	26±6	19±3	27±3
39d	O(CH ₂) ₂ O	H	16±2	24±5	19±3	15±3
39e	OH	Et	7±1	>100	>100	>100
39f	OMe	Et	10±2	32±1	49±2	>100
39g	OCH ₂ O	Et	23±3	25±2	40±3	24±2
39h	O(CH ₂) ₂ O	Et	16±0.4	41±2	>100	33±1
39i	OH	Ph	6±1	14±2	7±1	7±1
39j	OMe	Ph	16±3	~100	>100	>100

39k	OCH ₂ O	Ph	20±3	~100	~100	~100
39l	O(CH ₂) ₂ O	Ph	8±1	>100	>100	>100
40	ОН	Et	5±0.4	15±2	>100	20±2
Доксорубицин			0.13±0.03	1.5±0.6	1.1±0.3	4.0±0.5

3.3.2 Ингибирующая активность АТ1

Некоторые из полученных соединений **30** были исследованы на ингибирующую активность по отношению к АТ1 [187]. Результаты представлены в Таблице 4. Среди исследованных соединений ни одно не проявляло в концентрации 0.1 мкМ эффекта подавления спазмогенного эффекта изолированной воротной вены, вызванного АТ1, подобно препарату сравнения лозартану калия. Для соединений **30j**, **30e**, **30q** был показан слабовыраженный ингибирующий эффект АТ1. Эти вещества в концентрации 0.1 мкМ снижали АТ1-зависимый спазмогенный эффект ангиотензина II в среднем на 7 – 9%, что свидетельствует об их слабой ингибирующей активности в отношении АТ1, примерно в 5 раз меньшей, чем у лозартана в аналогичной концентрации. В связи с отсутствием высокой ингибирующей активности в отношении АТ1, дозозависимый эффект не изучался.

Таблица 4. АТ1-ингибиторная активность соединений **30** (0.1 мкМ) на препарате изолированной воротной вены крысы *in vitro*.

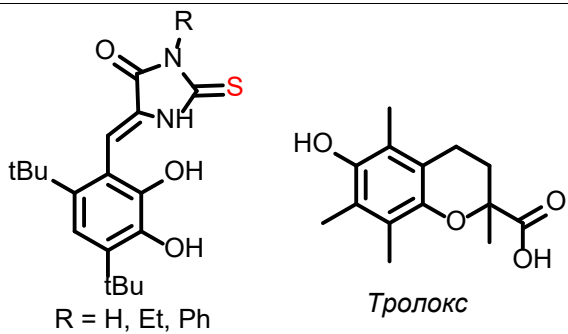
Соединение	X	R	Подавление спазмогенного эффекта ангиотензина II, % M±SEM
30b	OMe	H	1.36±0.94**
30p	OCH ₂ O	Ph	1.94±0.95**
30j	OCH ₂ O	Me	7.69±1.69* **

30e	O(CH ₂) ₂ O	H	7.92±0.71* **
30q	O(CH ₂) ₂ O	Ph	9.07±1.71* **
Лозартан			38.89±2.07*

3.3.3 Антиоксидантная активность

Антиоксидантная активность производных тиогидантоина **31a**, **31k**, **31p** *in vitro* оценивали с помощью метода ABTS [188, 189]. Результаты экспериментов (Таблица 5) показывают, что все исследованные соединения обладали значительной антиоксидантной способностью, при этом соединение **31a** значительно превосходило положительный контроль тролокс при той же концентрации.

Таблица 5. Антиоксидантная активность тиогидантоинов **31** в ABTS тесте.

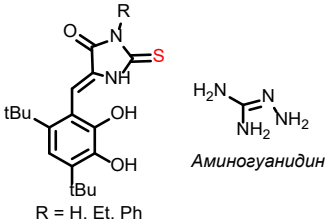
 <p style="text-align: center;">R = H, Et, Ph</p> <p style="text-align: center;">Тролокс</p>					
Соединение	R	100 мкМ	10 мкМ	1 мкМ	IC ₅₀ , мкМ
31a	H	77.10	78.01	43.47	1.994
31k	Et	87.68	79.28	30.81	3.476
31p	Ph	88.49	93.30	29.20	3.422
Тролокс		85.02	78.72	35.77	2.846

3.3.4 Антигликационная активность

Антигликационная активность — это способность замедлять процесс гликации (соединения сахаров с белками). Антигликационная активность синтезированных производных **31a**, **31k**, **31p** оценивалась с использованием модели неферментативной гликации белков, индуцированной глюкозой [190]. Экспериментальные данные (Таблица 6) показывают, что все исследуемые соединения продемонстрировали различную

степень ингибирования гликозилирования белков, причем соединение **31k** продемонстрировало наиболее сильную ингибирующую активность. При низкой концентрации 1 мкМ его ингибирующая способность достигла 58.07%, что выше, чем у положительного контроля амингуанидина (46.48%). Соединение **31k** продемонстрировало антигликационный эффект с IC_{50} 1.002 мкМ; это указывает на то, что тоигидантоин **31k** обладает потенциалом для разработки в качестве нового ингибитора гликозилирования.

Таблица 6. Антигликационная активность соединений **31** в тесте неферментативного гликозилирования белков глюкозой

					
Соединение	R	100 мкМ	10 мкМ	1 мкМ	IC_{50} , мкМ
31a	H	75.25	96.86	66.98	3.049
31k	Et	79.56	91.21	58.07	1.002
31p	Ph	74.24	85.01	33.73	4.010
Амингуанидин		77.01	68.92	46.48	1.372

3.3.5. Антилейкемическая активность

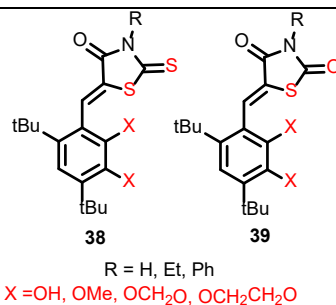
Для оценки противолейкемического потенциала соединений **38-39** серия производных тиазолидин-4-онов была протестирована на их ингибирующую активность [191] в отношении четырех линий лейкозных клеток (MV4-11, THP1, AMO1 и MOLP8). Результаты экспериментов (Таблица 7) показывают, что большинство соединений продемонстрировали высокую цитотоксичность на уровне от наномолярного до микромолярного. Среди исследованных соединений **39f** продемонстрировало наиболее выраженную противолейкемическую активность широкого спектра действия с IC_{50} 1.694 мкМ в отношении клеток MV4-11 и значениями IC_{50} ниже 5 мкМ для THP1, AMO1 и MOLP8. В целом, клеточная линия MV4-11 продемонстрировала наибольшую чувствительность к этой серии соединений, при этом несколько соединений имели значения IC_{50} в диапазоне единиц микромоль. В то же время клетки THP1

продемонстрировали относительную толерантность, причем некоторые соединения (например, **38h**, **38j**) имели значения IC_{50} выше 50 мкМ.

Таблица 7. Цитотоксичность соединений **38** на клеточных линиях лейкемии (МТТ

тест).

Соединение			IC_{50} (мкМ)			
№.	X	R	MV4-11	THP1	AMO1	MOLP8
38a	OH	H	9.067	10.36	-	-
38b	OMe	H	12.86	10.16	-	-
38c	OCH ₂ O	H	25.25	15.11	-	-
38d	O(CH ₂) ₂ O	H	14.05	14.17	-	-
38e	OH	Et	4.796	6.776	9.51	9.834
38f	OMe	Et	15.48	43.66	-	-
38g	OCH ₂ O	Et	3.991	26.54	24.81	23.46
38h	O(CH ₂) ₂ O	Et	12.82	>50	-	-
38i	OH	Ph	26.64	23.63	-	-
38j	OMe	Ph	>50	>50	-	-
38k	OCH ₂ O	Ph	5.652	47.22	-	-
38l	O(CH ₂) ₂ O	Ph	6.588	37.04	-	-
39a	OH	H	4.667	5.099	6.842	2.661
39b	OMe	H	14.65	15.99	-	-
39c	OCH ₂ O	H	21.82	17.57	-	-
39d	O(CH ₂) ₂ O	H	13.52	10.8	-	-
39e	OH	Et	6.57	7.533	11.15	-7.438
39f	OMe	Et	1.694	3.534	3.536	-4.61
39g	OCH ₂ O	Et	5.245	15.3	18.11	-20.73
39h	O(CH ₂) ₂ O	Et	3.272	7.311	8.192	-11.89
39i	OH	Ph	5.685	5.896	22.56	-11.38



39j	OMe	Ph	15.52	32.5	-	-
39k	OCH ₂ O	Ph	>50	>50	-	-
39l	O(CH ₂) ₂ O	Ph	13.99	32.61	-	-
40	ОН	Et	7.194	29.35	-	-

4. Экспериментальная часть

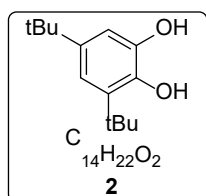
4.1 Приборы и реагенты

Все коммерчески доступные реагенты имели аналитическую чистоту и использовались без дополнительной очистки. Растворители, такие как: этанол, метанол, дихлорметан, ДМФА, ацетон, ацетонитрил, ТГФ и др. подвергали стандартной процедуре очистки и обезвоживанию согласно описанным в литературе методикам [192]. ТСХ-контроль осуществляли с использованием пластин ALUGRAM Xtra SIL G/UV254 (Macherey-Nagel, Дюрен, Германия). Ультрафиолетовая камера-254/365 с использованием источников излучения в диапазонах УФ-А ($\lambda = 365$ нм) и УФ-С ($\lambda = 254$ нм) при суммарной мощности светодиодов 15 Вт (ООО «Петролазер», Санкт-Петербург, Россия) применялась для визуализации зон адсорбции на пластинах с целью мониторинга хода реакции. Температуры плавления определяли с помощью автоматической системы определения точек плавления OptiMelt MPA100, скорость реакции 1 °С/мин, разрешение 0.1 °С (Stanford Research Systems, Саннивейл, Калифорния, США). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на ЯМР-спектрометрах Bruker AV-400 (400 МГц для ¹H; 101 МГц для ¹³C) (Bruker BioSpin, Карлсруэ, Германия) и Agilent (400 МГц для ¹H; 101 МГц для ¹³C) (Agilent Technologies, Санта-Клара, США) при комнатной температуре и 30 °С. В качестве растворителей использовали ДМСО-*d*₆ (2.50 м.д. для ¹H и 39.52 м.д. для ¹³C) и CDCl₃ (7.26 м.д. для ¹H и 77.16 м.д. для ¹³C). Химические сдвиги δ измеряли в м.д. относительно сигналов остаточного растворителя. Константы спин-спинового взаимодействия (*J*) выражены в Гц. Двумерные спектры ЯМР (COSY, HSQC, HMBC) регистрировали на приборе Bruker AV-600 (600.13 и 150.90 МГц соответственно) в CDCl₃ при 303 К. ИК-спектры записывали на фурье-спектрометре Thermo Nicolet iS5 (пропускание, 32 сканирования, разрешающая

способность 4 cm^{-1}) (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, США). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на квадрупольно-времяпролетном масс-спектрометре Xevo G3 QToF (ионизация ESI) (Waters, Милфорд, Массачусетс, США). Масс-спектры низкого разрешения (LRMS) регистрировали на системе ВЭЖХ-МС с тройным квадруполом Expec 5210 LC-MS/MS (ионизация ESI) (Expec Technology, Ханчжоу, Китай). Газовую хромато-масс-спектрометрию (GC-LRMS) проводили на хроматографе Agilent 8890 с квадрупольным масс-селективным детектором 5977B Inert Plus (ионизация EI, 70 эВ) (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США). Данные рентгеновского дифракционного анализа собирали на дифрактометре STOE StadiVari (детектор Pilatus 100K) (STOE & Cie GmbH, Дармштадт, Германия) с использованием $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1.54186 \text{ \AA}$) излучения и режима вращения образца. Элементный анализ (CHNS/O) выполняли на автоматическом анализаторе PerkinElmer 2400 Series II (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США).

4.2 Экспериментальные методы и структурная характеристика

3,5-Ди-*tert*-бутилбензол-1,2-диол (2). Соединение получают описанным ранее



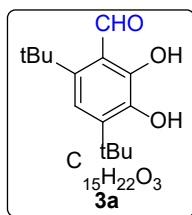
способом в литературе[193]. К раствору пирокатехин **1** (2.75 г, 25 ммоль) в *t*-BuOH (7 мл, 74 ммоль) с добавлением H_2SO_4 (2.5 мл, 47 ммоль). В ходе реакции образуется фиолетовый осадок (5.45 г, 98%). Повторная перекристаллизация которого из петролейного эфира позволяет

получить белые кристаллы соединения **2** (2.98 г, 54%). $R_f = 0.33$. $T_{\text{пл}}$. 112 – 113 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.20 (с, 9H, H_{tBu}), 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 6.63 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.68 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.72 (с, 1H, OH), 9.15 (с, 1H, OH).

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 566, 606, 655, 733, 751, 801, 822, 857, 868, 911, 1024, 961, 1077, 1106, 1157, 1199, 1231, 1340, 1300, 1392, 1360, 1482, 1419, 1588, 2867, 2903, 2951, 3239, 3450.

4,6-Ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегид (3a). Метод I: Соединение



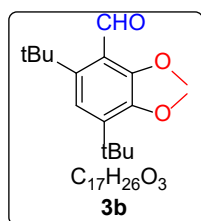
получено по ранее описанной методике [194]. К раствору 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина **2** (4.44 г, 0.02 моль) в уксусной кислоте (30 мл) добавляли уротропин (2.8 г, 0.02 моль). В результате реакции продукт представляет собой желтое твердое вещество **3a** (3.26 г, 65%).

Методик II: В реактор для микроволнового синтеза объемом 30 мл помещали 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехин **2** (4.44 г, 0.02 моль), уротропин (2.8 г, 0.02 моль) и уксусную кислоту (30 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 140 °С в течение 30 мин при интенсивном перемешивании. После охлаждения до комнатной температуры смесь переносили в круглодонную колбу, куда добавляли 10 мл 50%-ного водного раствора H₂SO₄. Реакционную смесь еще выдерживали при 120 °С и перемешивании в течение 3 ч. до образования значительного количества жёлтого осадка. После охлаждения смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали и перекристаллизовывали из метанола (30 мл) с получением жёлтого кристаллического вещества **3a** (3.86 г, 77%). T_{пл.} 115 – 116 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 1.44 (с, 9H, H_{tBu}), 6.82 (с, 1H, H_{Ar}), 8.78 (с, 1H, OH), 10.68 (с, 1H, OH), 12.79 (с, 1H, CHO).

Общая методика синтеза производных пирокатехина 3b-е. К суспензии 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегида **3a** (0.5 г, 2 ммоль, 1 экв.) в различных растворителях (5 мл) добавили K₂CO₃ (от 6 до 12 ммоль, 3 – 6 экв.) и соответствующие галогенпроизводные (от 6 до 12 ммоль, 3 – 6 экв.). Реакционную смесь нагревали при 60 °С от 2 до 12 ч., Окончание реакции контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир). По завершении реакции смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Полученную массу очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир) с получением целевого соединения в виде жёлтого твердого вещества **3b-е**.

4,6-ди-трет-бутил-2,3-диметоксибензальдегид (3b). К раствору **3a** (0.5 г, 2



ммоль, 1 экв.) в ацетоне (5 мл) добавили K₂CO₃ (1.65 г, 12 ммоль, 6 экв.) и MeI (0.75 мл, 12 ммоль, 6 экв.). Реакционную смесь нагревали 6 ч при 60 °С. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получили жёлтые кристаллы

вещества **3b** (0.40 г, 71%). T_{пл.} 122 – 123 °С.

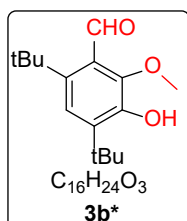
ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 1.38 (с, 9H, H_{tBu}), 3.80 (с, 3H, OCH₃), 3.88 (с, 3H, OCH₃), 7.14 (с, 1H, H_{Ar}), 10.66 (с, 1H, CHO).

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 30.5 (3C), 32.1 (3C), 35.8, 36.2, 60.0, 61.0, 120.4, 131.6, 144.0, 145.9, 150.4, 153.3, 196.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 650, 770, 819, 878, 911, 932, 961, 982, 1018, 1041, 1182, 1238, 1262, 1295, 1363, 1377, 1442, 1480, 1704, 2869, 2963.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): C₁₇H₂₆O₃ рассчитано для [M+H]⁺ 279.1955; найдено: 279.1957.

4,6-ди-трет-бутил-3-гидрокси-2-метоксибензальдегид (3b*). К раствору **3a**



(0.5 г, 2 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (5 мл) добавили K₂CO₃ (0.55 г, 4 ммоль, 2 экв.) и MeI (0.25 мл, 4 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали 6 ч при 60 °С. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получили жёлтые кристаллы

вещества **3b*** (0.3 г, 57%). T_{пл.} 122 – 123 °С.

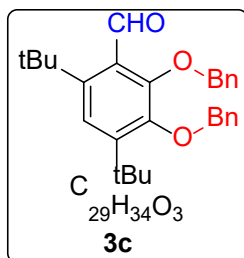
ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.40 (с, 9H, H_{tBu}), 1.41 (с, 9H, H_{tBu}), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 6.01 (с, 1H, OH), 7.16 (с, 1H, H_{Ar}), 10.73 (с, 1H, CHO).

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 29.3 (3C), 32.6 (3C), 35.7, 36.1, 63.4, 120.7, 128.2, 139.6, 141.5, 145.8, 147.4, 194.5.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 563, 599, 645, 672, 721, 760, 796, 815, 880, 909, 934, 1016, 1035, 1054, 1168, 1182, 1217, 1235, 1272, 1286, 1358, 1368, 1397, 1448, 1474, 1596, 1678, 2951, 2867, 2898, 3280.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{16}H_{24}O_3$ рассчитано для $[M+H]^+$ 265.1798; найдено: 265.1801.

2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*tert*-бутилбензальдегид (3c). К раствору **3a** (0.5 г, 2



ммоль, 1 экв.) и катализатора TBAI (1.48 г, 4 ммоль, 2 экв.) в ацетоне (5 мл) добавили K_2CO_3 (1.66 г, 12 ммоль, 6 экв.) и $BnCl$ (1.38 мл, 12 ммоль, 6 экв.). Реакционную смесь нагревали 6 ч при 60 °С. Полученный осадок очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). Получили жёлтые кристаллы

вещества **3c** (0.63 г, 73%). $T_{пл}$. 78 – 79 °С.

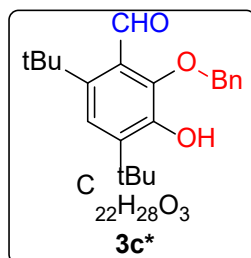
ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.37 (с, 9H, H_{tBu}), 1.46 (с, 9H, H_{tBu}), 5.00 (с, 2H, OCH_2), 5.22 (с, 2H, OCH_2), 7.23 – 7.30 (м, 6H, H_{Ar}), 7.38 – 7.42 (м, 3H, H_{Ar}), 7.45 – 7.47 (м, 2H, H_{Ar}), 10.54 (с, 1H, CHO).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 30.1 (3C), 31.6 (3C), 35.5, 35.7, 73.2, 75.4, 120.4, 127.2 (2C), 127.7, 128.3, 128.4 (2C), 128.5 (2C), 129.0 (2C), 132.3, 136.5, 137.9, 144.3, 146.1, 149.1, 151.3, 196.4.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 593, 613, 656, 695, 742, 757, 806, 845, 867, 882, 913, 943, 963, 976, 1012, 1032, 1193, 1229, 1271, 1290, 1364, 1394, 1454, 1464, 1476, 1699, 2867, 2960.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{29}H_{34}O_3$ рассчитано для $[M+Na]^+$ 453.2400; найдено: 453.2395.

2-(бензилокси)-4,6-ди-*tert*-бутил-3-гидроксибензальдегид (3c*). К раствору **3a**



(0.5 г, 2 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (5 мл) добавили K_2CO_3 (0.83 г, 6 ммоль, 3 экв.) и $BnCl$ (0.69 мл, 6 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали 2 ч при 60 °С. Полученный осадок очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:15).

Получили жёлтые кристаллы вещества **3c*** (0.33 г, 48%). $T_{пл}$. 121 –

122 °С.

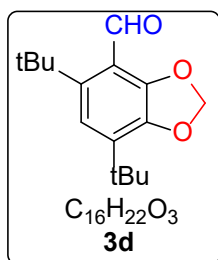
ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.38 (с, 9H, H_{tBu}), 1.42 (с, 9H, H_{tBu}), 4.93 (с, 2H, CH_2), 5.90 (с, 1H, OH), 7.18 (с, 1H, H_{Ar}), 7.38 (м, 1H, H_{Ar}), 7.400 (м, 2H, H_{Ar}), 7.42(м, 2H, H_{Ar}), 10.74 (с, 1H, CHO).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 29.3 (3C), 32.6 (3C), 35.6, 36.2, 78.5, 120.8, 128.6, 128.8 (2C), 128.9, 129.0 (2C), 136.4, 139.5, 141.5, 146.0, 146.1, 194.5.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 589, 612, 635, 660, 696, 727, 745, 763, 784, 879, 905, 941, 982, 1009, 1033, 1050, 1160, 1214, 1226, 1250, 1284, 1361, 1378, 1412, 1455, 1476, 1598, 1694, 2867, 2958, 3454.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 339.1966; найдено: 339.1964.

5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид (3d). К раствору **3a** (0.5



г, 2 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавили K_2CO_3 (0.83 г, 6 ммоль, 1.3 экв.), каталитическое количество CuO и 1,2-диiodметан (0.48 мл, 6 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали 8 ч при 60 °С.

Полученный осадок очистили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). Получили жёлтые кристаллы вещества **3d** (0.26 г, 49%). $T_{\text{пл}}$. 88 – 89 °С.

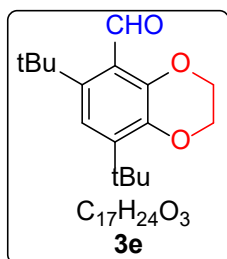
ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 1.46 (с, 9H, H_{tBu}), 6.06 (с, 2H, CH_2), 6.89 (с, 1H, H_{Ar}), 10.69 (с, 1H, CHO).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 29.2 (3C). 32.8 (3C), 34.8, 36.3, 101.7, 117.1, 117.5, 136.4, 144.2, 144.4, 150.8, 190.1.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 619, 688, 781, 864, 891, 948, 970, 1032, 1081, 1171, 1197, 1236, 1269, 1336, 1364, 1388, 1404, 1464, 1487, 1571, 1627, 1683, 2873, 2908, 2967.

HRMS (ESI/TOF-МС, m/z): $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.1642; найдено: 263.1643.

6,8-ди-трет-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид (3e). К раствору



3a (0.5 г, 2 ммоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавили K_2CO_3 (0.83 г, 6 ммоль, 3 экв.) и этилендибромид (0.52 мл, 6 ммоль, 3 экв.). Смесь нагревали 12 ч при 60 °С. Полученный осадок очистили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). Получили белые кристаллы вещества **3e** (0.48 г, 46%). $T_{пл.}$ 107 – 108 °С.

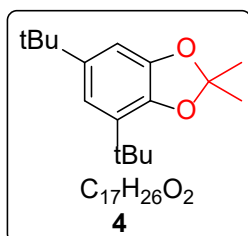
ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.37 (д, 18H, $2 \times H_{tBu}$), 4.25 – 4.30 (м, 4H, $2 \times CH_2$), 6.95 (с, 1H, H_{Ar}), 10.65 (с, 1H, CHO).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 29.6 (3C), 32.3 (3C), 35.6, 36.1, 63.2, 64.3, 116.9, 125.1, 140.4, 141.0, 142.0, 144.2, 196.0.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 620, 728, 796, 813, 875, 895, 952, 1086, 1177, 1204, 1237, 1260, 1288, 1367, 1303, 1401, 1443, 1481, 1547, 1595, 1686, 2869, 2912, 2961, 3000.

HRMS (ESI/TOF-МС, m/z): $C_{17}H_{24}O_3$ рассчитано для $[M+H]^+$ 277.1798; найдено: 277.1799.

4,6-ди-трет-бутил-2,2-диметилбензо[*d*][1,3]диоксол (4). К раствору *p*-



толуолсульфокислоты (0.12 г, 0.67 ммоль, 1.5 экв.) в ацетоне (2 мл) добавляли 3,5-ди-трет-бутилбензол-1,2-диола **2** (0.1 г, 0.45 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь кипятили в течение 72 ч. Контроль осуществляли методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). По

завершении реакции смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). Целевой продукт **4** был получен в виде оранжево-красного масла (0.08 г, 65%).

ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, м.д.): δ 1.22 (с, 9H, H_{tBu}), 1.28 (с, 9H, H_{tBu}), 1.60 (с, 6H, $2 \times Me$), 6.67 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.72 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 25.6 (2C), 29.2 (3C), 31.5 (3C), 33.6, 34.5, 104.0, 114.0, 116.5, 130.7, 142.0, 143.5, 146.8.

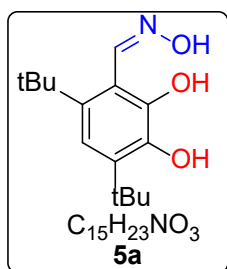
ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 654, 741, 799, 836, 851, 917, 966, 995, 1027, 1076, 1117, 1218, 1236, 1264, 1291, 1362, 1374, 1383, 1422, 1459, 1486, 1599, 1633, 2869, 2907, 2956.

LRMS (GC-МС, m/z): $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ рассчитано для $[\text{M}]^+$ 262.1933, найдено: 262.1.

Элементный анализ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: С, 77.82; Н, 9.99; О, 12.19; найдено: С, 77.80; Н, 10.07; О, 12.13.

Общая методика получения оксимов 5а-е. К раствору гидрохлорида гидросиламина (0.14 г, 2 ммоль) в этаноле (20 мл) при перемешивании по каплям добавляли пиридин (1 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, после этого в реакционную смесь вводили соответствующий альдегид **3а-е** (2 ммоль). Осуществляли контроль ТСХ (этилацетат/петролейный эфир). По завершении реакции смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир). Целевые соединения **5а-е** получены в виде твердого кристаллического вещества.

(Z)-4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегид оксим (5а). К раствору 4,6-



ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегида **3а** (0.5 г, 2 ммоль, 1 экв.) и гидрохлорид гидросиламина (0.14 г, 2 ммоль, 1 экв.) в этаноле (20 мл) добавили пиридин (1 мл). Реакционную массу перемешивали 24 ч. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:1). Получили желтые кристаллы

вещества **5а** (0.25 г, 48%). $T_{\text{пл}}$. 122 – 123 °С.

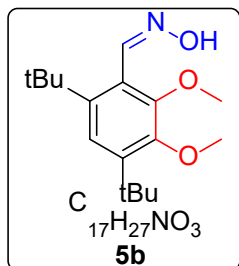
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.35 (д, $J = 1.6$ Гц, 18H, H_{tBu}), 6.77 (с, 1H, H_{Ar}), 8.24 (с, 1H, CH), 8.82 (с, 1H, OH), 11.21 (с, 1H, OH), 11.60 (с, 1H, OH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.2 (3C), 32.4 (3C), 34.8, 35.0, 111.8, 114.4, 135.3, 137.7, 142.0, 146.8, 150.6.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 600, 623, 666, 781, 867, 886, 962, 997, 1067, 1170, 1216, 1238, 1267, 1292, 1371, 1416, 1468, 1482, 1608, 2872, 2910, 2958, 3484.

HRMS (ESI/TOF-MS, m/z): C₁₅H₂₃NO₃ рассчитано для [M+H]⁺ 266.1751; найдено: 266.1752.

(Z)-4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензальдегид оксим (5b). 4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензальдегид **3b** (0.56 г, 2 ммоль, 1 экв.) и гидроксилламин гидрохлорид (0.14 г, 2 ммоль, 1 экв) в этаноле (20 мл) добавили пиридин (1 мл). Реакционную массу перемешивали 1 ч. Полученный осадок очищали флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). Получили желтые кристаллы вещества **5b** (0.32 г, 60%). T_{пл.} 132 – 133 °C.



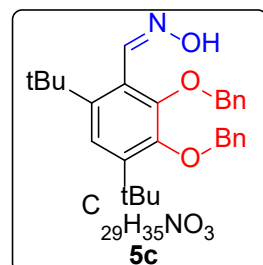
ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 1.38 (с, 9H, H_{tBu}), 3.75 (с, 3H, Me), 3.89 (с, 3H, Me), 7.14 (с, 1H, H_{Ar}), 7.42 (с, 1H, OH), 8.41 (с, 1H, CH).

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 30.6 (3C), 32.0 (3C), 35.6, 36.3, 60.0, 60.3, 120.1, 123.9, 143.5, 144.1, 148.9, 150.5, 152.4.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm⁻¹): 546, 563, 596, 652, 667, 713, 769, 805, 813, 878, 910, 931, 9723, 1017, 1038, 1066, 1238, 1293, 1360, 1385, 1397, 1440, 1478, 2868, 2907, 2962, 3373.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): C₁₇H₂₇NO₃ рассчитано для [M+H]⁺ 294.2064; найдено: 294.2059.

(Z)-2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*tert*-бутилбензальдегид оксим (5c). 2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*tert*-бутилбензальдегид **3c** (0.86 г, 2 ммоль, 1 экв.) и гидроксилламин гидрохлорид (0.14 г, 2 ммоль, 1 экв) в этаноле (20 мл) добавили пиридин (1 мл). Реакционную массу перемешивали 1 ч. Полученный осадок очищали флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). Получили белые осадки **5c** (0.76 г, 85%). T_{пл.} 166 – 167 °C.



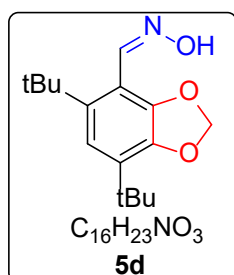
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.33 (с, 9H, H_{tBu}), 1.38 (с, 9H, H_{tBu}) 4.85 (с, 2H, CH_2), 5.11 (с, 2H, CH_2), 7.19 (с, 1H, H_{Ar}), 7.30 – 7.42 (м, 10H, H_{Ar}), 8.28 (с, 1H, CH), 11.11 (с, 1H, OH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 30.3 (3C), 31.5 (3C), 35.1, 35.9, 73.2, 74.5, 119.9, 126.1, 126.9 (2C), 127.6, 128.0, 128.2 (2C), 128.4 (2C), 128.4 (2C), 136.9, 137.7, 142.5, 144.1, 146.9, 148.7, 150.9.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 529, 582, 625, 658, 693, 726, 747, 788, 845, 880, 910, 948, 968, 980, 1000, 1015, 1027, 1067, 1200, 1228, 1238, 1294, 1371, 1409, 1453, 1478, 1497, 2871, 2955, 3203.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_3$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.2690; найдено: 446.2687.

5,7-ди-*трет*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид оксим (5d). 5,7-ди-



трет-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид **3d** (0.52 г, 2 ммоль, 1 экв.) и гидрохлорид гидроксилламин (0.14 г, 2 ммоль, 1 экв.) в этаноле (20 мл) добавили пиридин (1 мл). Реакционную массу перемешивали 1 ч. Полученный осадок очищали флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:1). Получили

белые осадки **5d** (0.28 г, 50%). $T_{\text{пл}}$. 196 – 197 °С.

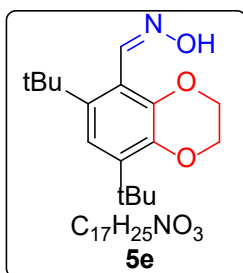
ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.35 (с, 9H, 9H_{tBu}), 1.40 (с, 9H, 9H_{tBu}), 6.00 (с, 2H, CH_2), 6.87 (с, 1H, H_{Ar}), 8.67 (с, 1H, CH), 8.84 (с, 1H, OH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 29.4 (3C), 32.4 (3C), 34.4, 36.1, 100.6, 111.1, 117.0, 132.4, 141.9, 143.4, 147.0, 147.1.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 610, 735, 793, 868, 889, 967, 982, 1043, 1092, 1169, 1195, 1240, 1270, 1308, 1333, 1369, 1415, 1475, 2874, 2907, 2958, 3272.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.1751; найдено: 278.1753.

(Z)-6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид оксим



(5e). 6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3e** (0.55 г, 2 ммоль, 1 экв.) и гидрохлорид гидроксиламин (0.14 г, 2 ммоль, 1 экв.) в этаноле (20 мл) добавили пиридин (1 мл). Реакционную массу перемешивали 1 ч. Полученный осадок очищали флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получили белые осадки **5e** (0.27 г, 50%). $T_{пл.}$ 178 – 179 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.28 (с, 9H, H_{tBu}), 1.33 (с, 9H, H_{tBu}), 4.20 (д, $J = 1.2$ Гц, 4H, $2 \times CH_2$), 6.85 (с, 1H, H_{Ar}), 8.11 (с, 1H, CH), 10.96 (с, 1H, OH).

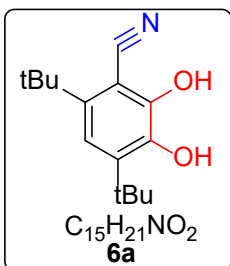
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.4 (3C), 31.7 (3C), 34.7, 35.6, 63.0, 63.8, 115.3, 119.1, 136.7, 139.9, 140.4, 142.5, 146.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 596, 617, 729, 745, 791, 818, 870, 891, 952, 1012, 1084, 1178, 1096, 1203, 1240, 1258, 1303, 1369, 1392, 1435, 1411, 1462, 1555, 1484, 1601, 2871, 2959, 3309.

HRMS (ESI/TOF-МС, m/z): $C_{17}H_{25}NO_3$ рассчитано для $[M+H]^+$ 292.1907; найдено: 292.1912.

Общая методика синтеза нитрилов ба-е. Оксимсодержащие производные пирокатехина **5а – е** (0.5 г) кипятили с обратным холодильником в уксусном ангидриде (5 мл, 1 мл на 0.1 грамма вещества) в течение 12h. Ход реакции контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир). По завершении реакции смесь медленно выливали в дистиллированную воду (30 мл) и экстрагировали дхм (3 × 30 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир) с получением целевого соединения в виде соответствующих вещества **ба-е**.

5,7-ди-*tert*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-карбонитрил (ба). Оксим (Е)-4,6-ди-



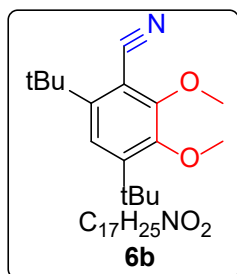
tert-бутил-2,3-дигидроксибензальдегид **5а** (0.5 г, 1.88 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл, 0.53 ммоль). Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получили белые твердые вещества **ба** (0.14g, 30%). $T_{пл.}$ 167– 169 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 1.40 (с, 9H, H_{tBu}), 6.82 (с, 1H, H_{Ar}), 8.60 (с, 1H, OH), 9.71 (с, 1H, OH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.1 (3C), 29.9 (3C), 34.9, 35.2, 97.9, 115.5, 117.9, 141.3, 142.8, 143.1, 150.6.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 559, 615, 640, 701, 869, 878, 971, 1026, 1168, 1206, 1245, 1293, 1361, 1376, 1397, 1418, 1469, 1482, 1496, 1560, 1610, 2228, 2871, 2910, 2956, 3105, 3493.

4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-диметоксибензонитрил (6b). Оксим (E)-4,6-ди-*трет*-



бутил-2,3-дигидроксибензальдегид **5b** (0.5 г, 1.7 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл, 0.53 ммоль). Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). Получили белые твердые вещества **6b** (0.38 г, 80%). $T_{\text{пл}}$. 91 – 92 °С.

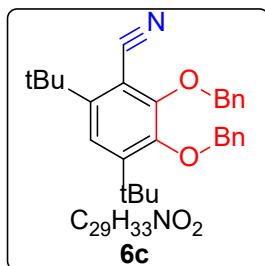
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 1.43 (с, 9H, H_{tBu}), 3.84 (с, 3H, Me), 3.86 (с, 3H, Me), 7.14 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.8 (3C), 29.8 (3C), 35.2, 35.6, 60.1, 60.9, 103.9, 116.5, 119.8, 147.6, 148.0, 149.9, 156.6.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 559, 650, 798, 864, 881, 914, 934, 959, 1019, 1039, 1201, 1239, 1264, 1300. 1365, 1386, 1398, 1444, 1479, 1580, 1764, 2221, 2871, 2963.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276.1958; найдено: 276.1958.

2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*трет*-бутилбензонитрил (6c). Оксим (E)-2,3-



бис(бензилокси)-4,6-ди-*трет*-бутилбензальдегид **5c** (0.5 г, 1.12 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл, 0.53 ммоль). Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:15). Получили белые твердые вещества **6c** (0.45 г, 94%). $T_{\text{пл}}$. 100 – 101 °С.

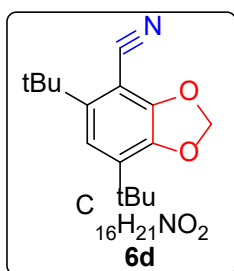
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.36 (с, 9Н, H_{tBu}), 1.43 (с, 9Н, H_{tBu}) 5.09 (с, 2Н, CH_2), 5.13 (с, 2Н, CH_2), 7.19 (с, 1Н, H_{Ar}), 7.32 – 7.36 (м, 6Н, H_{Ar}), 7.42 – 7.45 (м, 4Н, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.7 (3С), 29.9 (3С), 35.3, 35.7, 73.5, 75.3, 104.8, 116.7, 120.3, 127.2 (2С), 127.9, 128.3 (2С), 128.4, 128.5 (2С), 128.7 (2С), 135.6, 136.9, 148.2, 148.3, 148.9, 155.1.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 545, 595, 614, 654, 695, 732, 749, 784, 846, 876, 887, 908, 978, 995, 1026, 1043, 1076, 1155, 1177, 1203, 1230, 1262, 1298, 1364, 1409, 1454, 1475, 1497, 2222, 2873, 2964.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ рассчитано для $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 445.2850; найдено: 445.2845.

5,7-ди-*трет*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-карбонитрил (6d). Оксим (Е)-5,7-ди-



трет-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-карбальдегид **5d** (0.5 г, 1.80 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл, 0.53 ммоль). Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получили белые твердые вещества **6d** (0.3 г, 65%). $T_{\text{пл}}$. 76 – 78 °С.

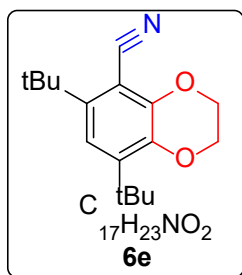
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.30 (с, 9Н, H_{tBu}), 1.40 (с, 9Н, H_{tBu}), 6.18 (с, 2Н, CH_2), 6.82 (с, 1Н, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 28.7 (3С), 29.9 (3С), 34.1, 35.3, 89.0, 102.3, 115.6, 116.3, 135.5, 142.9, 144.4, 152.8.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 539, 570, 612, 673, 759, 867, 941, 972, 1014, 1033, 1060, 1123, 1178, 1205, 1238, 1263, 1275, 1363, 1419, 1470, 1633, 1739, 2219, 2872, 2904, 2958.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.1651; найдено: 260.1647.

6,8-ди-трет-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбонитрил (6e).



Оксим (Е)-6,8-ди-трет-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **5e** (0.5 г, 1.80 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл, 0.53 ммоль) Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). Получили белые твердые вещества **6e** (0.33 г, 71%). Т_{пл.} 134 – 135 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.33 (с, 9H, H_{tBu}), 1.41 (с, 9H, H_{tBu}) 4.31 (д, 2H, CH₂), 4.40 (д, 2H, CH₂), 6.89 (с, 1H, H_{Ar}).

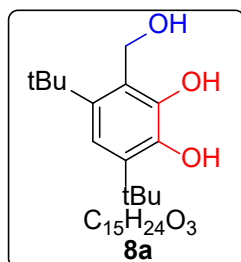
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 28.9 (3C), 29.8 (3C), 35.0, 35.3, 63.1, 64.6, 97.0, 115.6, 116.5, 140.3, 142.1, 144.8, 147.4.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 541, 590, 620, 869, 892, 949, 1082, 1182, 1203, 1240, 1260, 1290, 1306, 1362, 1372, 1416, 1446, 1459, 1484, 1596, 2221, 2870, 2911, 2957.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): C₁₇H₂₃NO₂ рассчитано для [M+H]⁺ 274.1802; найдено: 274.1799.

Общая методика синтеза спирта 8a-e. К раствору альдегида **3a-e** (1 г, 1 экв.) в смеси растворителей MeOH-THF (10 мл, 1:1 по объему) добавляли NaBH₄ (3 экв.) и каталитическое количество NiCl₂·2H₂O. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Процесс контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир). По завершении реакции смесь выливали в дистиллированную воду (30 мл) и экстрагировали дхм (3 × 50 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением целевого соединения в виде соответствующих вещества **8a-e**.

4,6-ди-трет-бутил-3-(гидроксиметил)бензол-1,2-диол (8a). 4,6-ди-трет-



бутил-2,3-дигидроксибензальдегид **3a** (1 г, 3.99 ммоль, 1 экв.) и NaBH₄ (0.45 г, 11.90 ммоль, 3 экв.) и каталитическое количество NiCl₂·2H₂O в MeOH-THF (10 мл). Получили белые твердые вещества **8a** (0.3 г, 30%). Т_{пл.} 345 – 346 °С.

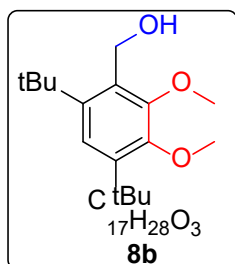
ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.30 (с, 9H, H_{tBu}), 1.33 (с, 9H, H_{tBu}), 4.20 (т, 1H, OH), 4.66 – 4.67 (д, 2H, CH₂), 6.45 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 29.4 (3C), 32.6 (3C), 33.5, 35.3, 56.8, 110.8, 118.2, 127.1, 135.7, 146.5, 151.8.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 564, 623, 716, 749, 785, 810, 860, 909, 949, 972, 1006, 1028, 1077, 1116, 1159, 1217 1242, 1282, 1321, 1361, 1373, 1423, 1479, 1644, 2869, 2904, 2953.82, 3467, 3535, 3563.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 251.1653; найдено: 253.1652.

(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-диметоксифенил)метанол (8b). 4,6-ди-*трет*-бутил-



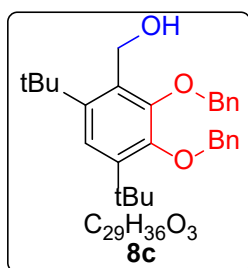
2,3-диметоксибензальдегид **3b** (1 г, 3.59 ммоль, 1 экв.) и NaBH_4 (0.41 г, 10.78 ммоль, 3 экв.) и каталитическое количество $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в MeOH-THF (10 мл). Получили белые твердые вещества **8b** (0.87 г, 86%). $T_{\text{пл}}$ 63 – 65 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 3.75 (с, 3H, Me), 3.78 (с, 3H, Me), 4.55 (м, 1H, OH), 4.67 (д, 2H, CH_2), 6.99 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 30.4 (3C), 32.4 (3C), 34.9, 35.8, 55.3, 59.4, 60.2, 118.7, 132.4, 140.6, 142.7, 150.1, 153.7.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 543, 572, 649, 686, 747, 803, 814, 857, 876, 905, 930, 963, 1016, 1043, 1055, 1105, 1178, 1235, 1295, 1360, 1396, 1441, 1478, 1552, 1591, 2867, 2902, 2953, 3492.

(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*трет*-бутилфенил)метанол (8c). 2,3-



бис(бензилокси)-4,6-ди-*трет*-бутилбензальдегид **3c** (1 г, 2.32 ммоль, 1 экв.) и NaBH_4 (0.26 г, 6.97 ммоль, 3 экв.) и каталитическое количество $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в MeOH/THF (10 мл). Получили белые твердые вещества **8c** (0.85g, 85%). $T_{\text{пл}}$ 95 – 96 °С.

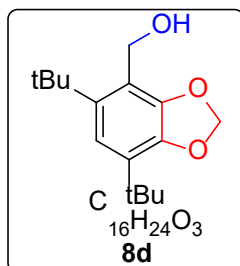
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.37 (с, 9H, H_{tBu}), 1.41 (с, 9H, H_{tBu}), 4.60 (м, 1H, OH), 4.77 (д, 2H, CH_2), 5.02 (с, 2H, CH_2), 5.11 (с, 2H, CH_2), 7.12 (с, 1H, H_{Ar}), 7.32 (м, 4H, H_{Ar}), 7.37 – 7.43 (м, 6H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 30.4 (3C), 32.4 (3C), 35.0, 35.9, 55.5, 72.8, 74.6, 119.5, 126.9 (2C), 127.5, 127.8, 128.0 (2C), 128.2 (2C), 128.4 (2C), 132.7, 137.7, 137.9, 141.1, 143.5, 148.9, 152.7.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 5623, 595, 622, 648, 695, 716, 733, 764, 852, 871, 919, 964, 999, 1026, 1040, 1079, 1178, 1232, 1293, 1363, 1404, 1453, 1473, 1496, 1596, 2868, 2954, 3558.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_3$ рассчитано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 455.2557; найдено: 455.2557.

(5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (8d). 5,7-ди-*tert*-



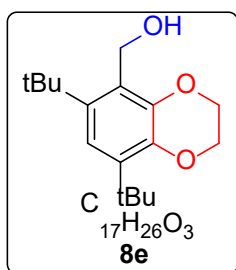
бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид **3d** (1 г, 3.81 ммоль, 1 экв.) и NaBH_4 (0.433 г, 11.44 ммоль, 3 экв.) и каталитическое количество $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в MeOH-THF (10 мл). Получили белые твердые вещества **8d** (1 г, 90%). $T_{\text{пл.}}$ 77 – 79 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 4.63 – 4.64 (д, 2H, CH_2), 4.77 (м, 1H, OH), 5.94 (с, 2H, CH_2), 6.73 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.3 (3C), 33.6 (3C), 35.8, 38.9, 55.4, 100.0, 115.6, 119.8, 129.7, 141.4, 142.1, 148.3.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 570, 611, 677, 697, 751, 778, 862, 938, 964, 984, 1006, 1029, 1070, 1176, 1198, 1237, 1262, 1277, 1328, 1362, 1410, 1480, 2869, 2957, 3258.

(6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метанол (8e). 6,8-



ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3e** (1 г, 3.62 ммоль, 1 экв.) и NaBH_4 (0.41 г, 10.85 ммоль, 3 экв.) и каталитическое количество $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в MeOH-THF (10 мл). Получили белые твердые вещества **8e** (0.72 г, 72%). $T_{\text{пл.}}$ 103 – 105 °С.

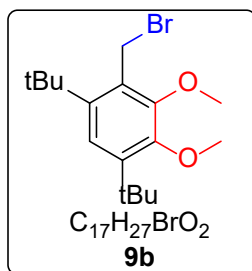
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 4.63 – 4.64 (д, 2H, CH_2), 4.77 (м, 1H, OH), 5.94 (с, 1H, CH_2), 6.73 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.3 (3C), 33.6 (3C), 34.7, 35.4, 55.0, 63.0, 63.8, 114.8, 126.4, 135.3, 139.5, 140.2, 143.5.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 581, 619, 661, 698, 742, 776, 813, 872, 893, 916, 930, 952, 990, 1017, 1082, 1095, 1181, 1195, 1234, 1261, 1299, 1372, 1389, 1414, 1488, 15601, 1603, 1736, 2871, 2953, 3533.

Общая методика синтеза бромсода 9b-е. К раствору соответствующего спирта **8b – e** (1.0 г, 1.0 экв.) в дхм (10 мл) при 0 °С по каплям добавляли раствор трибромида фосфора (2.0 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Процесс реакции контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир). По завершении реакции смесь нейтрализовали насыщенным раствором карбоната натрия до прекращения выделения газа. Органическую фракции отделяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир) с получением целевого соединения в виде соответствующих вещества **9b-е**.

2-(bromomethyl)-1,5-di-*mpem*-butyl-3,4-dimethoxybenzene (9b). (4,6-ди-*mpem*-



бутил-2,3-диметоксифенил)метанол **8b** (1 г, 3.57 ммоль, 1 экв.) и фосфор трибромид (2.6 г, 9.60 ммоль, 2 экв.). Полученный осадок очищают методом хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). Получили белые твердые вещества **9b** (1.16 г, 95%). Т_{пл.} 91 – 93 °С.

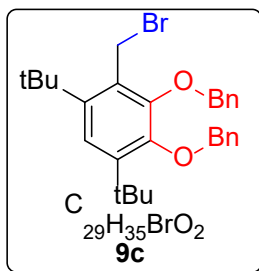
ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.33 (с, 9H, H_{tBu}), 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 3.77 (с, 3H, Me), 3.87 (с, 3H, Me), 4.85 (с, 2H, CH₂), 7.02 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 30.4 (3C), 32.4 (3C), 34.9, 35.8, 55.2, 59.4, 60.2, 118.6, 132.4, 140.6, 142.7, 150.1, 153.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 538, 593, 647, 684, 724, 876, 893, 913, 932, 973, 1016, 1035, 1058, 1120, 1214, 1234, 1265, 1282, 1295, 1365, 1385, 1397, 1442, 1476, 1565, 1584, 1750, 2867, 2935, 2960.

((3-(бромметил)-4,6-ди-трет-бутил-1,2-

фенилен)бис(окси))бис(метилен))дидбензол(9с). (2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-трет-



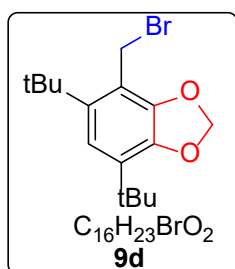
бутилфенил)метанол **8с** (1 г, 2.31 ммоль, 1 экв.) и фосфор трибромид (1.25 г, 4.62 ммоль, 2 экв.) Полученный осадок очищают методом хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получили белые твердые вещества **9с** (1.04 г, 91%). Т_{пл.} 107 – 109 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.37 (с, 9H, H_{tBu}), 1.42 (с, 9H, H_{tBu}), 4.87 (с, 2H, CH₂), 5.09 (с, 2H, CH₂), 5.14 (с, 2H, CH₂), 7.14 (с, 1H, H_{Ar}), 7.33 – 7.43 (м, 10H, H_{Ar}).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 30.5 (3C), 32.4 (3C), 35.1, 35.9, 72.6, 74.6, 119.5, 126.9, 126.9, 127.6, 127.7, 127.8, 128.1 (2C), 128.3, 128.4, 128.5, 128.5, 132.8, 137.7, 137.9, 141.2, 143.5, 148.9, 152.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 601, 653, 690, 722, 730, 746, 844, 879, 901, 969, 987, 1013, 1028, 1047, 1078, 1119, 1175, 1220, 1245, 1276, 1294, 1368, 1407, 1455, 1472, 1497, 1588, 2867, 2953, 3033.

4-(бромметил)-5,7-ди-трет-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол (9d). (5,7-ди-трет-



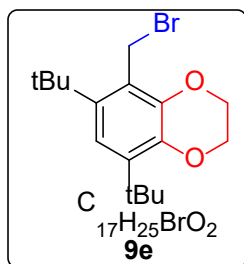
бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метанол **8d** (1 г, 3.78 ммоль, 1 экв.) и фосфор трибромид (2.05 г, 7.57 ммоль, 2 экв.). Полученный осадок очищают методом флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получили белые твердые вещества **9d** (1.15 г, 93%). Т_{пл.} 80 – 82 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.38 (с, 9H, H_{tBu}), 4.81 (с, 2H, CH₂), 6.04 (с, 2H, CH₂), 6.74 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 29.3 (3C), 32.3 (3C), 33.6, 35.8, 55.3, 99.9, 115.5, 119.8, 129.6, 141.4, 142.1, 148.3.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 544, 566, 583, 615, 655, 685, 738, 753, 769, 859, 902, 945, 972, 1029, 1065, 1125, 1174, 1204, 1214, 1238, 1264, 1277, 1335, 1361, 1390, 1416, 1479, 1639.48, 2867, 2954.

5-(бромметил)-6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин (9e). (6,8-



ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метанол **8e** (1 г, 3.59 ммоль, 1 экв.) и фосфор трибромид (1.95 г, 7.18 ммоль, 2 экв.). Полученный осадок очищают методом флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получили белые твердые вещества **9e** (1.16 г, 95%). $T_{\text{пл}}$. 85 – 87 °С.

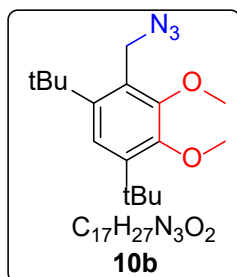
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.31 (с, 9Н, H_{tBu}), 1.37 (с, 9Н, H_{tBu}), 4.23 (с, 4Н, CH_2), 4.80 (с, 2Н, CH_2), 6.80 (с, 1Н, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 31.9 (3С), 32.5 (3С), 34.9, 35.4, 55.0, 63.1, 63.8, 115.5, 122.3, 126.4, 137.1, 139.7, 143.5.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 563, 586, 623, 666, 684, 702, 737, 813, 870, 894, 929, 951, 986, 1017, 1081, 1093, 1136, 1180, 1213, 1235, 1262, 1296, 1362, 1370, 1415, 1450, 1488, 1559, 1600, 1752, 2871, 2960.

Общая методика синтеза азида 10b-e. К раствору соответствующего бромпроизводного **9b – e** (1 г, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли карбонат калия (4 экв.) и азид натрия (4 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при 80 °С (контроль по ТСХ). По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ и промывали охлажденным насыщенным раствором NaCl (3 × 10 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением целевого соединения в виде соответствующих вещества **10b-e**.

2-(азидометил)-1,5-ди-*трет*-бутил-3,4-диметоксибензол (10b). 2-



(бромметил)-1,5-ди-*трет*-бутил-3,4-диметоксибензол **9b** (1 г, 2.91 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия (1.61 г, 11.65 ммоль, 4 экв.) и азид натрия (0.76 г, 11.65 ммоль, 4 экв.). Получено белое твердое вещество **10b** (0.64 г, 72%). $T_{пл.}$ 63 – 65 °С.

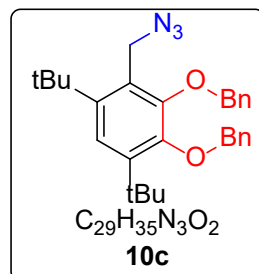
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.34 (д, 18H, H_{tBu}), 3.79 (с, 6H, Me), 4.59 (с, 2H, CH_2), 7.07 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 30.2 (3C), 31.9 (3C), 35.0, 35.5, 46.9, 59.3, 59.6, 119.2, 125.4, 142.1, 143.1, 149.9, 153.3.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 537, 553, 666, 718, 814, 869, 907, 932, 959, 975, 1018, 1040, 1055, 1167, 1208, 1235, 1263, 1292, 1354, 1368, 1390, 1444, 1479, 1584, 2867, 2090, 2128, 2966.

((3-(азидометил)-4,6-ди-*трет*-бутил-1,2-

фенилен)бис(окси))бис(метилен))добензол(10с). ((3-(бромметил)-4,6-ди-*трет*-бутил-



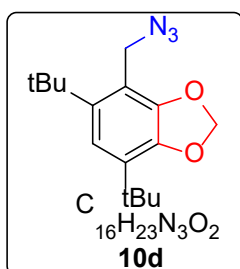
1,2-фенилен)бис(окси))бис(метилен))добензол **9c** (1 г, 2.02 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия (0.53 г, 8.07 ммоль, 4 экв.) и азид натрия (0.76 г, 8.07 ммоль, 4 экв.). Получено белое твердое вещество **10c** (0.6 г, 66%). $T_{пл.}$ 75 – 77 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.36 – 1.37 (д, 18H, H_{tBu}), 4.58 (с, 2H, CH_2), 5.03 (с, 2H, CH_2), 5.11 (с, 2H, CH_2), 7.18 (с, 1H, H_{Ar}), 7.31 – 7.44 (с, 10H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 30.3 (3C), 31.4 (3C), 35.3, 35.7, 46.9, 72.8, 73.9, 120.0, 126.2, 127.1 (2C), 127.7, 127.8 (2C), 128.1, 128.4 (2C), 128.5 (2C), 137.0, 137.5, 142.7, 143.9, 148.7, 152.1.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 559, 587, 644, 660, 691, 719, 726, 791, 838, 855, 877, 900, 937, 976, 990, 1010, 1020, 1028, 1041, 1057, 1077, 1197, 1229, 1260, 1284, 1295, 1347, 1365, 1405, 1450, 1478, 1497, 2083, 2867, 2952.

4-(азидометил)-5,7-ди-*трет*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол (10d). 2-(бромметил)-



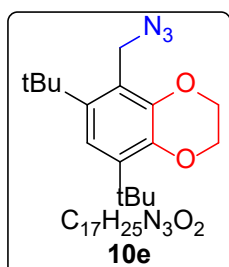
1,5-ди-*трет*-бутил-3,4-диметоксибензол **9d** (1 г, 3.06 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия (1.69 г, 12.22 ммоль, 4 экв.) и азид натрия (0.79 г, 12.22 ммоль, 4 экв.). Получено белое твердое вещество **10d** (0.71 г, 80%).
T_{пл.} 58 – 60 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.31 (д, 18H, H_{tBu}), 4.59 (с, 2H, CH₂), 5.99 (с, 2H, CH₂), 6.79 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 29.1 (3C), 31.9 (3C), 33.7, 35.4, 46.6, 100.5, 113.1, 116.2, 130.9, 141.4, 142.1, 148.5.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 545, 667, 720, 741, 796, 852, 865, 927, 939, 960, 980, 1029, 1071, 1175, 1208, 1241, 1263, 1281, 1362, 1370, 1412, 1480, 1635, 2072, 2118, 2872, 2959.

5-(азидометил)-6,8-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин (10e). 5-



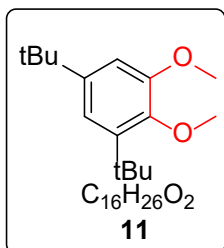
(бромметил)-6,8-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин **9e** (1 г, 2.93 ммоль, 1 экв.) карбонат калия (1.62 г, 11.72 ммоль, 4 экв.) и азид натрия (0.762 г, 11.72 ммоль, 4 экв.). Получено белое твердое вещество **10e** (0.67 г, 75%). T_{пл.} 76 – 78 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.32 (д, 18H, H_{tBu}), 4.26 (м, 4H, CH₂), 4.55 (с, 2H, CH₂), 6.85 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 29.4 (3C), 31.9 (3C), 34.8, 35.2, 46.1, 62.9, 63.9, 115.5, 119.6, 136.7, 140.0, 140.2, 143.4.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 532, 551, 573, 614, 650, 670, 719, 741, 790, 814, 849, 860, 868, 893, 913, 952, 1012, 1085, 1096, 1175, 1196, 1237, 1299, 1364, 1371, 1414, 1456, 1486, 1601, 1759, 2073, 2117, 2869, 2958.

1,5-ди-*трет*-бутил-2,3-диметоксибензол (11). К раствору K_2CO_3 (3.7 г, 27 ммоль,



6 экв.) в этанол (20 мл) добавляли 3,5-Ди-*трет*-бутилбензол-1,2-диола **2** (1 г, 4.5 ммоль, 1 экв.). После этого добавляли MeI (5.1 г, 36 ммоль, 8 экв.) и реакционную смесь перемешивали на водяной бане при 50 °С в течение 12 ч. Контроль реакции проводили с помощью ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Реакционную смесь выливали в

дистиллированную воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические фракции сушили над безводным N_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали флэш-хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получено белое твердое вещество **11** (0.23 г, 20%). $T_{пл}$. 50 – 51 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 3.87 (д, $J = 1.9$ Гц, 6H, 2×OMe), 6.84 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.94 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}).

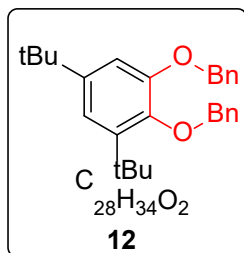
ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 30.8 (3C), 31.7 (3C), 34.9, 35.4, 55.9, 60.4, 108.5, 115.8, 142.3, 145.6, 146.3, 152.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 564, 658, 725, 770, 790, 848, 903, 867, 923, 933, 1003, 1022, 1123, 1061, 1162, 1188, 1233, 1280, 1311, 1358, 1386, 1412, 1427, 1145, 1463, 1481, 1575, 2868, 2903, 2958.

LRMS (GC-МС, m/z): $C_{16}H_{26}O_2$ рассчитано для $[M]^+$ 250.1933; найдено: 250.1.

Элементный анализ рассчитано для $C_{16}H_{26}O_2$: С, 76.75; Н, 10.47; О, 12.78; найдено: С, 77.43; Н, 9.90; О, 12.67.

((3,5-ди-*трет*-бутил-1,2-фенилен)бис(окси))бис(метилен)добензол (12). К



раствору 3,5-ди-*трет*-бутилбензол-1,2-диола **2** (1 г, 4 ммоль, 1 экв.) в этаноле (20 мл) добавляли карбонат калия (3.3 г, 24 ммоль, 6 экв.) и иодид тетра-*n*-бутиламмония (3.3 г, 8 ммоль, 2 экв.). После нагревания до кипения с обратным холодильником в течение 5 минут к смеси по каплям добавляли бензилхлорид (5.06 г, 40 ммоль).

Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, ход реакции

контролировали методом ТСХ (дихлорметан/петролейный эфир, 1:25). К реакционной смеси добавляли дистиллированные воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические фракции сушат над безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан/петролейный эфир, 1:25). Получено белое твердое вещество **12** (1.05 г, 61%). T_{пл.} 92 – 93 °С.

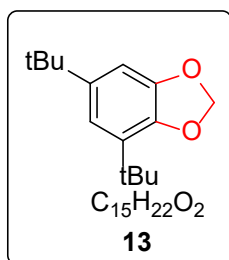
ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 1.43 (с, 9H, H_{tBu}), 5.11 (с, 2H, CH₂), 5.16 (с, 2H, CH₂), 6.95 (д, J = 2.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.02 (д, J = 2.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.29 – 7.37 (м, 6H, H_{Ar}), 7.41 – 7.45 (м, 4H, H_{Ar}).

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 31.0 (3C), 31.7 (3C), 34.9, 35.6, 71.4, 73.6, 110.7, 116.6, 127.5, 127.7 (2C), 127.9 (2C), 128.0, 128.4 (2C), 128.6 (2C), 137.4, 138.6, 142.8, 145.5, 145.8, 151.9.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 589, 630, 660, 693, 755, 726, 798, 825, 843, 853, 868, 912, 949, 1004, 1017, 1125, 1043, 1176, 1204, 1229, 1240, 1274, 1311, 1361, 1372, 1392, 1418, 1452, 1481, 1496, 1571, 1596, 2868, 2958, 3033.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): C₂₈H₃₄O₂ рассчитано для [M+NH₄]⁺ 420,2897, найдено: 420,2893.

4,6-ди-трет-бутилбензо[d][1,3]диоксол(13). Подробности см. в работе. [195].



Данные по характеристике новые. Продукт получен в виде желтоватого масла массой **13** (0.8 г, 69%).

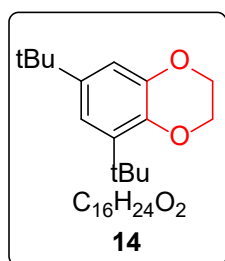
ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 5.93 (с, 2H, CH₂), 6.83 (q, J = 1.9 Гц, 2H, H_{Ar}).

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 29.7 (3C), 31.8 (3C), 34.2, 34.9, 100.1, 104.4, 115.6, 132.0, 142.6, 144.7, 147.5.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 559, 599, 654, 725, 741, 823, 851, 945, 972, 1085, 1050, 1149, 1193, 1230, 1265, 1282, 1362, 1392, 1416, 1463, 1482, 1597, 2868, 2905, 2954.

LRMS (GC-МС, m/z): C₁₅H₂₂O₂ рассчитано для [M]⁺ 234.1620; найдено: 234.2.

Элементный анализ рассчитано для $C_{15}H_{22}O_2$: С, 76.88; Н, 9.46; О, 13.65; найдено: С, 76.93; Н, 9.51; О, 13.56.



5,7-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин (14). Подробнее см. Работу [196]. Данные по характеристике новые. В качестве растворителя использовали ацетонитрил вместо этиленгликоля. продукт получен в виде темно-зеленого вязкого масла **14** (0.75 г, 67%).

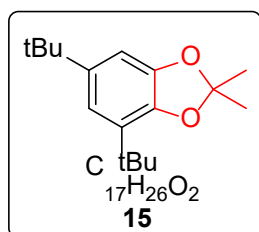
ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 4.25 (q, $J = 0.7$ Гц, 4H, $2 \times CH_2$), 6.79 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.89 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 29.9 (3C), 31.6 (3C), 34.5, 35.2, 63.6, 64.3, 112.5, 115.9, 138.1, 140.2, 143.1, 143.2.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 541, 605, 563, 654, 723, 746, 788, 816, 862, 889, 942, 953, 1058, 1087, 1119, 1172, 1201, 1233, 1262, 1361, 1377, 1306, 1392, 1417, 1458, 1482, 1586, 2869, 2953.

LRMS (GC-МС, m/z): $C_{16}H_{24}O_2$ рассчитано для $[M]^+$ 248.1776; найдено: 248.2.

Элементный анализ рассчитано для $C_{16}H_{24}O_2$: С, 77.38; Н, 9.74; О, 12.88; найдено: С, 77.45; Н, 9.68; О, 12.87.



4,6-ди-*трет*-бутил-2,2-диметилбензо[*d*][1,3]диоксол (15). К раствору *p*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA) (0.116 г, 0.67 ммоль, 1.5 экв.) в ацетоне (2 мл) при перемешивании добавляли 3,5-ди-*трет*-бутилбензол-1,2-диол **2** (0.1 г, 0.45 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь кипятили в течение 36 ч. ход реакции контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). По завершении реакции в смесь добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фракции сушат над безводным Na_2SO_4 , после этого растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:10) с получением оранжево-красного масл (0.08 г, 65%).

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.22 (с, 9H, H_{tBu}), 1.28 (с, 9H, H_{tBu}), 1.60 (с, 6H, $2 \times \text{Me}$), 6.67 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.72 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H_{Ar}).

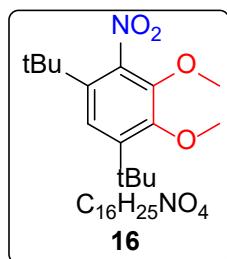
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.6 (2C), 29.2 (3C), 31.5 (3C), 33.6, 34.5, 104.0, 114.0, 116.5, 130.7, 142.0, 143.5, 146.8.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 654, 741, 799, 836, 851, 917, 966, 995, 1027, 1076, 1117, 1218, 1236, 1264, 1291, 1362, 1374, 1383, 1422, 1459, 1486, 1599, 1633, 2869, 2907, 2956.

LRMS (GC-МС, m/z): $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ рассчитано для $[\text{M}]^+$ 262.1933; найдено: 262.1.

Элементный анализ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: С, 77.82; Н, 9.99; О, 12.19; найдено: С, 77.80; Н, 10.07; О, 12.13.

Общие методы синтеза нитросоединений (16-20, Метод I). К раствору соответствующего ди-*трет*-бутил-2,3-замещенные бензола **11-15** (0.1 г на мл) в ледяной CH_3COOH (1 мл) при 0 °С по каплям добавляли концентрированную HNO_3 (70%) (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, после этого нагревали при 60 °С и выдерживали при перемешивании еще 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (этилацет/петролейный эфир). По завершении реакции смесь выливали в дистиллированную воду. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой и сушили. В случаях, когда выпадение осадка не наблюдалось, продукт экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фракции промывали дистиллированной водой, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Осадок очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир) с получением целевых соединений **16-20**.



1,5-ди-трет-бутил-2,3-диметокси-4-нитробензол (16). Метод I. 1,5-ди-трет-бутил-2,3-диметоксибензола (0.2 г, 0.8 ммоль) **11** и CH_3COOH (2 мл) и HNO_3 (2 мл). Желтое твердое вещество (0.05 г, 22%).

Метод II. К раствору (0.24 г, 0.89 ммоль, 1 экв.) 4,6-ди-трет-бутил-3-нитробензол-1,2-диола **23** в MeCN (5 мл) добавляли иодметан (0.56 мл, 8.9

ммоль, 10 экв.) и K_2CO_3 (0.74 г, 5.4 ммоль, 6 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 60 °С. Добавляли воду и тщательно перемешивали и экстрагировали этилацетат (3 × 20 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 , затем растворитель упаривали при пониженном давлении до получения твердого вещества, которое очищали флэш-хроматографией (этилацетат:петролейный эфир = 1:5) с жёлтого твердого вещества **16** (0.18 г, 68%). $T_{пл}$. 119 – 120 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 1.37 (с, 9H, H_{tBu}), 3.84 (с, 3H, OMe), 3.90 (с, 3H, OMe), 7.15 (с, 1H, H_{Ar}).

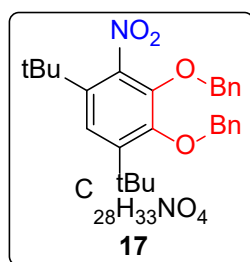
ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 30.4 (3C), 30.9 (3C), 35.7, 35.8, 60.0, 61.5, 120.69, 120.72, 134.4, 144.8, 144.9, 150.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 561, 574, 632, 649, 692, 774, 794, 802, 876, 816, 915, 936, 954, 1020, 1038, 1164, 1238, 1267, 1303, 1365, 1390, 1445, 1481, 1528, 1558, 2869, 2964.

LRMS (GC-МС, m/z): $C_{16}H_{25}O_4$ рассчитано для $[M]^+$ 295.1784; найдено: 295.2.

Элементный анализ рассчитано для $C_{16}H_{25}NO_4$: С, 65.06; Н, 8.53; N, 4.74; O, 21.67; найдено: С, 64.98; Н, 8.77; N, 4.70.

((4,6-ди-*т*-бутил-3-нитро-1,2-фенилен)бис(окси))бис(метилен) дибензола (17**).**



Метод I.

((3,5-ди-*т*-бутил-1,2-

фенилен)бис(окси))бис(метилен)дибензола (0.35 г, 1.58 ммоль) **12** и CH_3COOH (0.35 мл) и HNO_3 (0.35 мл). Желтое твердое вещество (0.1 г, 27%).

Метод II. К раствору (0.4 г, 1.5 ммоль) 4,6-ди-*т*-бутил-3-

нитробензол-1,2-диола **23** в этаноле (5 мл) добавляли K_2CO_3 (1.24 г, 9 ммоль) и каталитическое количество ТВАI (1.1 г, 3 ммоль). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 5 – 10 мин, после чего по каплям добавляли бензилхлорид (1.89 г, 15 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч, ход реакции контролировали методом ТСХ (дихлорметан/петролейный эфир, 1:25). По завершении реакции к смеси добавляли воды

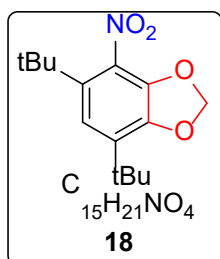
(50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические фракции сушат над безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан/петролейный эфир, 1:25) с получением белого Жёлтого твердого вещества **17** (0.29 г, 43%). Т_{пл.} 108 – 109 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 1.44 (с, 9H, H_{tBu}), 5.01 (с, 2H, CH₂), 5.20 (с, 2H, CH₂), 7.22 – 7.25 (м, 2H, H_{Ar}), 7.26 (с, 1H, H_{Ar}), 7.29 – 7.31 (м, 3H, H_{Ar}), 7.35 – 7.44 (м, 5H, H_{Ar}).

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 30.5 (3C), 30.9 (3C), 35.8, 36.0, 73.8, 76.4, 121.4, 127.3 (2C), 127.9, 128.5, 128.55 (2C), 128.6 (2C), 128.8 (2C), 135.1, 136.1, 137.4, 143.9, 145.2 (2C), 149.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 601, 630, 661, 696, 773, 804, 751, 736, 833, 844, 876, 886, 944, 904, 969, 999, 1079, 1034, 1184, 1231, 1297, 1405, 1366, 1442, 1453, 1497, 1470, 1531, 1559, 1601, 2873, 2960, 3035.

HRMS (FTMS-ESI, m/z): C₂₈H₃₃NO₄ рассчитано для [M+NH₄]⁺ 465.2748; найдено: 465.2742.



5,7-ди-*трет*-бутил-4-нитробензо[d][1,3]диоксол (18). Метод I. 4,6-ди-*трет*-бутилбензо[d][1,3]диоксола (0.7 г, 2.98 ммоль) **13** и ледяной CH₃COOH (7 мл) и конц. HNO₃ (7 мл). Желтое твердое вещество (0.34 г, 40%).

Метод II. К раствору (0.3 г, 1 ммоль) 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитробензол-1,2-диола **23** в ДМФА (5 мл) добавляли диiodметан (0.27 мл, 3 ммоль) и K₂CO₃ (0.45 г, 3 ммоль) и каталитическое количество CuO. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч при 60 °С и ход реакции контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Реакционную массу выливали в воду и экстрагировали Et₂O (3 × 30 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Продукт перекристаллизовывали

из хлороформа и петролейного эфира с получением жёлтого твердого вещества **18** (0.18 г, 58%). Т_{пл.} 48 – 49 °С.

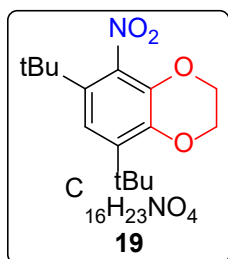
ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 1.37 (с, 9H, H_{tBu}), 6.05 (с, 2H, CH₂), 6.88 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 29.3 (3C), 31.2 (3C), 34.5, 36.0, 102.3, 118.0 (2C), 134.1, 134.5, 141.0, 144.2.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 779, 811, 820, 865, 947, 973, 1059, 1154, 1177, 1202, 1240, 1275, 1367, 1397, 1427, 1481, 1537, 1601, 2907, 2962.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): C₁₅H₂₁NO₄ рассчитано для [M+H]⁺ 280.1543; найдено: 280.1539.

6,8-ди-*трет*-бутил-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин (19).



Метод I. 5,7-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксина (0.7 г, 2.82 ммоль) **14** и ледяной CH₃COOH (7 мл) иконц. HNO₃ (7 мл). Желтое твердое вещество (0.34 г, 42%).

Метод II. К раствору (0.3 г, 1 ммоль) 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитробензол-1,2-диола **23** в 5 мл MeCN добавляли 1,2-дибромэтан (0.29 мл, 3 ммоль) и K₂CO₃ (0.465 г, 3 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч при 60 – 70 °С. Контроль реакции проводили методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Объединенные органические фракции сушили над безводным сульфатом натрия, упаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Продукт перекристаллизовывали из петролейного эфира с получением жёлтого твердого вещества **19** (0.165 г, 50%). Т_{пл.} 144 – 145 °С.

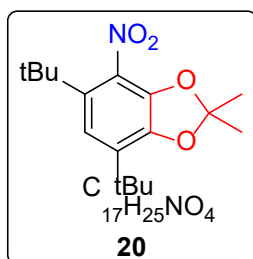
ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 4.29 (с, 4H, CH₂), 6.94 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 29.5 (3C), 31.0 (3C), 35.5, 35.6, 63.4, 64.5, 116.9 (2C), 132.0, 135.7, 139.4, 140.8.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 610, 692, 775, 802, 819, 868, 891, 951, 1067, 1086, 1186, 1240, 1306, 1370, 1417, 1463, 1485, 1531, 1573, 2874, 2917, 2957.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294.1700; найдено: 294.1693.

5,7-ди-*трет*-бутил-2,2-диметил-4-нитробензо[d][1,3]диоксол (20).



Метод I. 4,6-ди-*трет*-бутил-2,2-диметилбензо[d][1,3]диоксола (0.2 г, 0.76 ммоль) **15** и ледяной CH_3COOH (2 мл) и конц. HNO_3 (2 мл). Желтое твердое вещество (0.08 г, 53%).

Метод II. К раствору (0.2 г, 0.7 ммоль) 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитробензол-1,2-диола **23** в ацетоне (5 мл) добавляли 2,2-дидиодпропан (0.62 г, 2.1 ммоль) и K_2CO_3 (0.31 г, 2.1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 12 ч при 60 °С. Ход реакции контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Реакционную массу выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Продукт перекристаллизовывали из смеси хлороформа и петролейного эфира с получением жёлтого твердого вещества **20** (0.068 г, 30%). $T_{\text{пл}}$. 127 – 128 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 1.38 (с, 9H, H_{tBu}), 1.67 (с, 6H, Me × 2), 6.81 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 25.9 (2C), 29.0 (3C), 31.3 (3C), 35.9, 36.3, 106.0, 118.0, 124.1, 134.6, 144.1, 147.5.

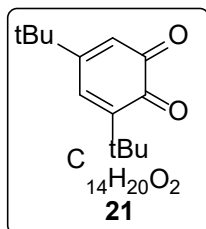
ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 557, 576, 606, 637, 685, 734, 765, 800, 821, 853, 886, 922, 947, 987, 1042, 1007, 1104, 1217, 1274, 1362, 1376, 1402, 1475, 1441, 1528, 1589, 2957, 3000.

LRMS (GC-МС, m/z): $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ рассчитано для $[\text{M}]^+$ 307.1784; найдено: 307.2.

Элементный анализ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: С, 66.43; Н, 8.20; N, 4.56; O,

20.82; найдено: С, 66.43; Н, 8.20; N, 4.56.

3,5-ди-трет-бутилциклогекса-3,5-диен-1,2-дион (21). Соединение получено по

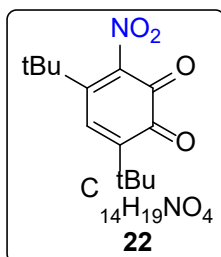


ранее указанной методике [197]. Контроль методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Кирпично-красный твердый **21** (0.42 г, 70%). Т_{пл.} 113 – 114 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.19 (с, 9Н, Н_{tBu}), 1.22 (с, 9Н, Н_{tBu}), 6.14 (д, *J* = 2.3 Гц, 1Н, Н_{Ar}), 6.96 (д, *J* = 2.3 Гц, 1Н, Н_{Ar}).

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 583, 656, 734, 812, 890, 932, 952, 1024, 1070, 1207, 1245, 1275, 1322, 1367, 1374, 1392, 1464, 1478, 1568, 1622, 1650, 1674, 2871, 2906, 2954, 3066.

4,6-ди-трет-бутил-3-нитроциклогекса-3,5-диен-1,2-дион (22). Соединение

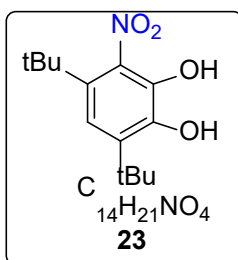


получено по ранее указанной методике [198]. Контроль методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Желто-красное твердое вещество **22** (0.3 г, 45.5%). Т_{пл.} 156 – 157 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.23 (с, 9Н, Н_{tBu}), 1.27 (с, 9Н, Н_{tBu}), 6.89 (с, 1Н, Н_{Ar}).

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 579, 615, 713, 800, 818, 882, 927, 898, 952, 996, 1019, 1171, 1195, 1237, 1271, 1367, 1473, 1484, 1533, 1571, 1633, 1659, 1677, 1695, 2968.

4,6-ди-трет-бутил-3-нитробензол-1,2-диол (23). В круглодонную колбу



помещали смесь ТГФ/Н₂O (10 мл, По объему 1:1), соединение **22** (0.1 г, 0.3 ммоль) и Na₂S₂O₄ (0.07 г, 0.4 ммоль). Реакционную смесь Суспензию интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Ход реакции контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Раствор промывали рассолом и экстрагировали

этилацетатом (3 × 5 мл). Органический фракции отделяли и сушили над безводным MgSO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением кирпично-красного твердого вещества **23** (0.07 г, 69%). Т_{пл.} 96 – 97 °С.

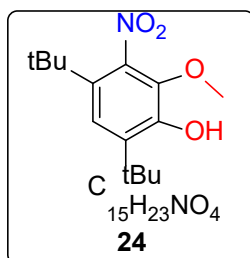
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.26 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 6.87 (с, 1H, H_{Ar}), 8.75 (с, 1H, OH), 9.23 (с, 1H, OH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.2 (3C), 30.6 (3C), 34.8, 34.9, 116.0, 129.4, 137.8, 138.2, 141.3, 144.2.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 592, 716, 769, 808, 820, 869, 881, 983, 1171, 1201, 1231, 1273, 1303, 1367, 1377, 1433, 1471, 1490, 1532, 1574, 1659, 1678, 2873, 2912, 2963, 3397.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 266.1398; найдено: 266.1400.

4,6-ди-*трет*-бутил-2-метокси-3-нитрофенол (24). К раствору 4,6-ди-*трет*-



бутил-3-нитробензол-1,2-диола **23** (0.5 г, 1.87 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли CH_3I (0.27 г, 1.87 ммоль) и K_2CO_3 (0.26 г, 1.87 ммоль).

Суспензию интенсивно перемешивали перемешивали в течение 12 ч при 60 °С. Ход реакции контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфи = 1:5). Реакционную массу выливали

в воду и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, упаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Продукт перекристаллизовывали из смеси хлороформа и петролейного эфира с получением жёлтого твердого вещества **24** (0.22 г, 42%). $T_{\text{пл}}$. 108 – 109 °С.

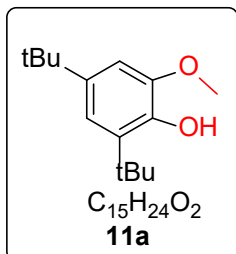
ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.85 (с, 9H, H_{tBu}), 2.90 (с, 9H, H_{tBu}), 5.34 (с, 3H, OMe), 8.67 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): δ 29.4 (3C), 31.1 (3C), 35.6, 35.7, 63.3, 121.5 (2C), 131.4, 138.3, 138.9, 146.2.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 562, 643, 715, 770, 783, 805, 877, 817, 932, 904, 1011, 1029, 1158, 1177, 1220, 1272, 1298, 1363, 1448, 1403, 1480, 1530, 1731, 2870, 2962, 3391, 3512.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{15}H_{23}NO_4$ рассчитано для $[M-H]^-$ 280.1554; найдено: 280.1552.

2,4-ди-*трет*-бутил-6-метоксифенол (11a). К раствору 3,5-ди-*трет*-бутилбензол-1,2-диола **2** (1 г, 4.5 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли карбонат калия (2.48 г, 18 ммоль). После кипения с обратным холодильником в течение 5 минут, к смеси по каплям добавляли CH_3I (2.48 г, 18 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником при 60 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Затем реакционную смесь охлаждали и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенную органическую фракцию сушат над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении, а осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). с получено жёлтое масло **11a** (0.83 г, 78%).



ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.33 (с, 9H, H_{Bu}), 1.43 (с, 9H, H_{Bu}), 3.91 (с, 3H, OCH_3), 5.92 (с, 1H, OH), 6.87 (д, $J=2.15$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.94 (д, 1H, $J=2.15$ Гц, CH).

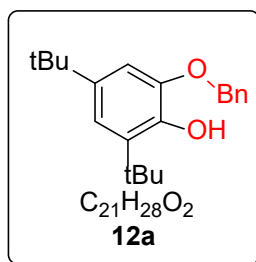
ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 29.5, 31.7 (C), 34.6 (C), 34.9, 56.2, 105.9, 116.7, 134.5, 141.4, 141.9, 146.1.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 563, 607, 642, 653, 735, 753, 801, 819, 845, 871, 921, 895, 934, 1020, 1068, 1121, 1187, 1200, 1220, 1270, 1248, 1360, 1298, 1391, 1458, 1417, 1488, 1596, 2867, 2904, 2953, 3534.

LRMS (GC-МС, m/z): $C_{15}H_{24}O_2$ рассчитано для $[M]^+$ 236.1776; найдено: 236.2.

Элементный анализ рассчитано для $C_{15}H_{24}O_2$: C, 76.23; H, 10.24; O, 13.54; найдено: C, 76.13; H, 10.59; O, 13.28.

2-(бензилокси)-4,6-ди-*tert*-бутилфенол (12a). К раствору 3,5-ди-*tert*-



бутилбензол-1,2-диола **2** (1 г, 4.5 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли карбонат калия (3.7 г, 27 ммоль). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 10 минут, после этого по каплям добавляли бензилхлорид (5.6 г, 45 ммоль).

Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, ход реакции контролировали ТСХ (дихлорметан/петролейный эфир, 1:25). Затем смесь выливали в воду (50 мл) и осадок отфильтровывали с получением жёлтого твердого вещества **12a** (1.2 г, 71%). T_{пл.} 60 – 61 °С.

ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.31 (с, 9H, H_{Bu}), 1.43 (с, 9H, H_{Bu}), 5.10 (с, 2H, CH₂), 5.92 (с, 1H, OH), 6.89 (д, 1H, J=2.16 Гц, H_{Ar}), 6.96 (д, 1H, J=2.16 Гц, CH₂), 7.38 (м, 1H, H_{Ar}), 7.42 (м, 2H, H_{Ar}), 7.45 (м, 2H, H_{Ar}).

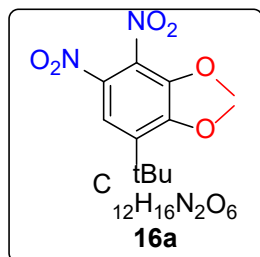
ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 29.5 (3C), 31.7 (3C), 34.6, 34.9, 71.5, 107.5, 116.1, 127.9, 128.3, 128.7, 134.8, 136.8, 141.4, 142.1, 145.4.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 632, 650, 696, 735, 802, 819, 750, 840, 874, 902, 946, 1019, 1029, 1043, 1121, 1166, 1198, 1216, 1254, 1297, 1360, 1381, 1419, 1455, 1484, 1594, 2866, 2959, 3539.

LRMS (GC-МС, m/z): C₂₁H₂₈O₂ рассчитано для [M]⁺ 312.2089; найдено: 312.2.

Элементный анализ рассчитано для C₂₁H₂₈O₂: С, 80.73; Н, 9.03; О, 10.24; найдено: С, 81.03; Н, 8.95; О, 10.02.

1-*tert*-бутил-2,3-диметокси-4,5-динитробензол (16a). К раствору 1,5-ди-



tert-бутил-2,3-диметоксибензола (0.2 г, 7.98 ммоль) **11** и CH₃COOH (2 мл) и HNO₃ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем нагревали при 60 °С в течение 10 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). По завершении реакции смесь

выливали в дистиллированную воду, экстрагировали этилацетатом и очищали

колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5) с получением жёлтого твердого вещества (0.06 г, 25%). $T_{пл}$. 107 – 108 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.45 (с, 9H, H_{tBu}), 3.97 (д, $J = 2.2$ Гц, 6H, $2 \times \text{Me}$), 7.55 (с, 1H, H_{Ar}).

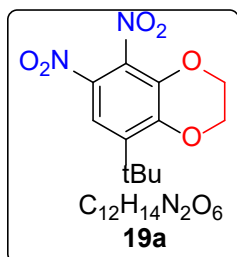
ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 29.9 (3C), 38.1, 56.6, 61.6, 107.4 (2C), 136.2, 153.2, 154.7, 176.9.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 595, 645, 684, 726, 750, 768, 797, 787, 809, 859, 897, 959, 1010, 1041, 1066, 1164, 1249, 1276, 1306, 1327, 1402, 1364, 1420, 1465, 1493, 1530, 1549, 1571, 2956.

LRMS (GC-МС, m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ рассчитано для $[\text{M}]^+$ 284.1008; найдено: 284.0.

Элементный анализ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$: С, 50.70; Н, 5.67; N, 9.85; O, 33.77; найдено: С, 50.84; Н, 5.75; N, 10.02.

8-трет-бутил-5,6-динитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин (19a). К раствору



5,7-ди-трет-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксина (0.7 г, 2.8 ммоль) **14** и CH_3COOH (7 мл) и HNO_3 (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем нагревали при 60 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). По завершении реакции смесь

выливали в воду, экстрагировали этилацетатом и очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5) с получением жёлтого твердого вещества **19a** (0.38 г, 48%). $T_{пл}$. 165 – 166 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.46 (с, 9H, H_{tBu}), 4.35 – 4.37 (м, 2H, CH_2), 4.40 – 4.42 (м, 2H, CH_2), 7.59 (с, 1H, H_{Ar}).

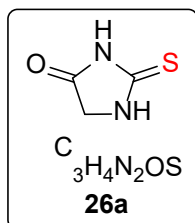
ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 29.0 (3C), 37.9, 63.8, 64.1, 113.6 (2C), 131.8, 135.1, 143.8, 148.3.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 560, 580, 591, 668, 680, 717, 746, 807, 774, 765, 852, 903, 874, 927, 916, 987, 950, 1040, 1059, 1082, 1146, 1232, 1243, 1283, 1307, 1324, 1362, 1384, 1401, 1435, 1463, 1494, 1481, 1536, 1580, 2960.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ рассчитано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 305.0744; найдено: 305.0746.

Общий метод синтеза 2-тиоксоимидазолидин-4-она и его производных (26a-d). К раствору изотиоцианатоацетата (1 экв.) в ТГФ (или диэтиловом эфире) добавляли амин (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 – 8 часов. По завершении реакции (контроль по ТСХ) растворитель удаляли упариванием при пониженном давлении. Затем к полученному остатку добавляли HCl в этаноле и ход реакции отслеживали с помощью ТСХ до полного завершения. Смесь разбавляли дистиллированной водой, выпавший осадок фильтровали и перекристаллизовывали до получения чистого продукта **26a-d**.

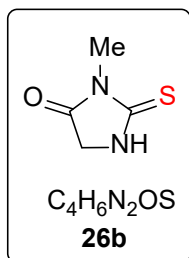
2-тиоксоимидазолидин-4-он (26a). Более подробные сведения об условиях



реакции приведены в работе [199]. этилизоцианатоацетат (1 г, 6.88 ммоль, 1 экв.) и 25% раствор аммиака (0.47 г, 6.88 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл). Желтое твердое вещество **26a** (0.21 г, 26%). $T_{\text{пл.}}$ 232 – 233 °C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 4.08 (с, 2H, CH_2). 9.87 (с, 1H, NH), 11.66 (с, 1H, NH).

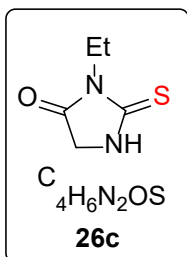
3-метил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (26b). Более подробные сведения об



условиях реакции приведены в работе [200]. Этил изотиоцианатоацетат (1 г, 6.88 ммоль, 1 экв.), CH_3NH_2 (0.21 г, 6.88 ммоль, 1 экв.) в эфир (10 мл). Желтое твердое вещество **26b** (0.66 г, 74%). $T_{\text{пл.}}$ 162 – 163 °C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 3.04 (с, 3H, Me), 4.11 (д, $J = 1.3$ Гц, 2H, CH_2), 10.17 (с, 1H, NH).

3-этил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (26c). Этил изотиоцианатоацетат (1 г, 6.88

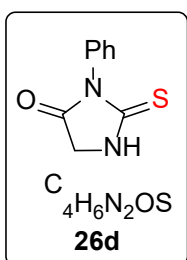


ммоль, 1 экв.) и EtNH₂ 70% (0.44 г, 6.88 ммоль, 1 экв.) в эфир (10 мл).

Желтое твердое вещество **26c** (0.74 г, 74%). Т_{пл.} 138 – 139 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.24 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, Me), 3.84 – 3.89 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H, CH₂), 4.07 (д, *J* = 1.3 Гц, 2H, CH₂), 7.67 (с, 1H, NH).

3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (26d). Подробнее об экспериментальной



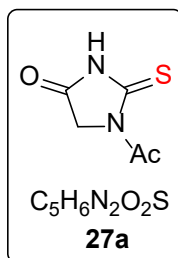
методике см [201]. Этил изотиоцианатоацетат (1 г, 6.88 ммоль, 1 экв.) и

PhNH₂ (0.64 г, 6.88 ммоль, 1 экв.) в эфир (10 мл). Желтое твердое вещество **26d** (1.06 г, 80%). Т_{пл.} 251 – 252 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 4.29 – 4.30 (д, *J* = 1.3 Гц, 2H, CH₂), 7.28 (м, 2H, CH₂), 7.46 (м, 3H, Me), 10.39 (с, 1H, NH).

Общий метод синтеза 1-ацетил-2-тиоксоимидазолидин-4-она и его производных (27a-d). Соединение **26** (1 экв.) растворяли в уксусной кислоте. Затем по каплям добавляли ацетилхлорид (5 экв.). смесь нагревали при перемешивании в течение 12 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли дистиллированной водой, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали до получения чистого продукта **27a-d**.

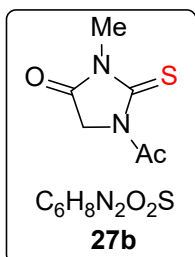
1-ацетил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (27a). Соединение **26a** (0.4 г, 3.44 ммоль,



1 экв.) в уксусной кислоте (5 мл) и ацетилхлорид (1.35 г, 17.2 ммоль, 5.0 экв.). Белое твердое вещество **27a** (0.245 г, 45%). Т_{пл.} 168 – 170 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.67 (с, 2H, Me), 4.58 (с, 2H, CH₂), 12.59 (с, 2H, NH).

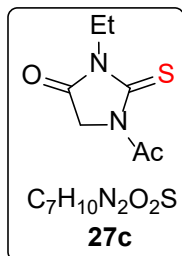
1-ацетил-3-метил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (27b). Подробная методика



эксперимента описана в литературе [202]. Соединение **26b** (0.4 г, 3.07 ммоль, 1 экв.) в уксусной кислоте (5 мл) и ацетилхлорид (1.2 г, 15.4 ммоль, 5.0 экв.). Белое твердое вещество **27b** (0.27 г, 50%). $T_{пл.}$ 145 – 146 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 2.71 (с, 3H, Me), 3.12 (с, 3H, Me), 4.43 (с, 2H, CH₂).

1-ацетил-3-этил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (27c). Соединение **26c** (0.4 г, 2.77



ммоль, 1 экв.) в уксусной кислоте (5 мл) и ацетилхлорид (1.08 г, 13.75 ммоль, 5.0 экв.). Белое твердое вещество **27c** (0.248 г, 48%). $T_{пл.}$ 69 – 70 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.12 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 2.71 (с, 3H, Me), 3.78 (q, $J = 4.7$ Гц, 2H, CH₂), 4.43 (с, 2H, CH₂).

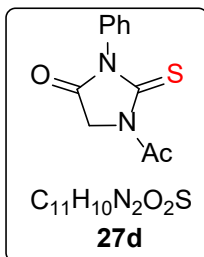
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 11.9, 27.1, 36.2, 50.6, 169.1, 169.3, 181.2.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 583, 595, 642, 659, 677, 774, 838, 963, 1002, 1037, 1088, 1125, 1207, 1245, 1310, 1340, 1370, 1381, 1396, 1420, 1696, 1745, 2939, 2986, 3376, 3476.

LRMS (GC-МС, m/z): $C_7H_{10}N_2O_2S$ рассчитано для $[M]^+$ 186.0463; найдено: 186.0.

Элементный анализ рассчитано для $C_7H_{10}N_2O_2S$: С, 45.15; Н, 5.41; N, 15.04; O, 17.18; S, 17.22; найдено: С, 46.53, Н, 5.97, N, 14.75, S, 17.06.

1-ацетил-3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (27d). Соединение **26d** (0.4 г,



2.08 ммоль, 1 экв.) в уксусной кислоте (5 мл) и ацетилхлорид (0.82 г, 10.4 ммоль, 5.0 экв.). Белое твердое вещество **27d** (0.24 г, 50%). $T_{пл.}$ 113 – 114 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 2.75 (с, 3H, Me), 4.59 (с, 2H, CH₂), 7.28 – 7.31 (м, 2H, H_{Ar}), 7.48 – 7.54 (м, 3H, H_{Ar}).

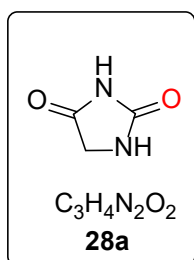
ЯМР ^{13}C (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 27.2, 51.3, 128.9 (2С), 129.2 (2С), 129.3, 133.4, 168.9, 169.6, 181.9.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 556, 582, 599, 657, 692, 751, 817, 916, 971, 1004, 1039, 1094, 1187, 1240, 1322, 1351, 1368, 1391, 1415, 1498, 1597, 1700, 1750, 1761, 2860, 2922.

LRMS (GC-МС, m/z): $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}]^+$ 234.0463; найдено: 234.1.

Элементный анализ рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: С, 56.40; Н, 4.30; N, 11.96; О, 13.66; S, 13.68; найдено: С, 56.68, Н, 4.09, N, 12.54, S, 14.31.

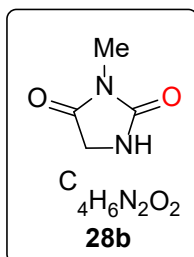
Общий метод синтеза имидазолидин-2,4-диона и его производных (28a-d). В круглодонной колбе глицин (1 экв.) растворяли в водном растворе KOH (1.5 экв.). К полученному раствору при перемешивании по каплям добавляли RNCO (1.1 экв.) и смесь нагревали при 100 °С в течение 3 ч. После охлаждения до 0 °С выпавший осадок отфильтровывали. Затем к фильтрату медленно добавляли 6 М раствор HCl и выдерживали при 120 °С еще 1 ч. При подкислении происходило выпадение целевого продукта, который отфильтровывали на воронке Бюхнера и высушивали. Ход реакций контролировали методом ТСХ. Перекристаллизация из этанола позволила получить чистый продукт в виде белых игольчатых кристаллов. Химическое соединение не является новым, однако методика и данные характеристики новые **28a-d**.



имидазолидин-2,4-дион (28a). Глицин (1 г, 13.3 ммоль), изоцианат натрия (0.95 г, 14.7 ммоль) и KOH (1.12 г, 19.96 ммоль). Белое твердое вещество **28a** (0.53 г, 40%). $T_{\text{пл}}$. 220 – 222 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 3.85 (д, $J = 1.0$ Гц, 2H, CH_2), 7.7 (т, 1H, NH), 10.68 (с, 1H, NH).

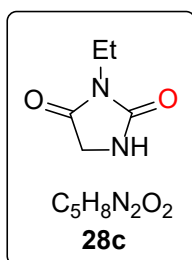
3-метилимидазолидин-2,4-дион (28b). Глицин (1 г, 13.3 ммоль), метилизоцианат



(0.84 г, 14.7 ммоль) и КОН (1.12 г, 19.96 ммоль). Белое твердое вещество **28b** (0.61 г, 40%). $T_{пл.}$ 183 – 185 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.81 (с, 3H, Me), 3.88 (с, 2H, CH₂), 8.00 (с, 1H, NH).

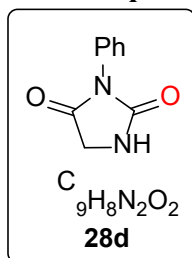
этилимидазолидин-2,4-дион (28с). Глицин (1 г, 13.3 ммоль), этилизоцианат (1.04



г, 14.7 ммоль) и КОН (1.12 г, 19.96 ммоль). Белое твердое вещество **28c** (0.72 г, 42%). $T_{пл.}$ 102 – 103 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.06 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 3.33 – 3.39 (м, 2H, CH₂), 3.88 (д, $J = 1.1$ Гц, 2H, CH₂), 8.00 (с, 1H, NH).

3-фенилимидазолидин-2,4-дион (28d). Глицин (1 г, 13.3 ммоль), фенилизоцианат

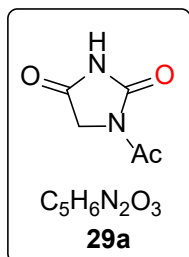


(1.75 г, 14.7 ммоль) и КОН (1.12 г, 19.96 ммоль). Белое твердое вещество **28d** (1.01 г, 43%). $T_{пл.}$ 154 – 155 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.07 (д, $J = 1.2$ Гц, 2H, CH₂), 7.33 – 7.49 (м, 5H, H_{Ar}), 8.31 (с, 1H, NH).

Общий метод синтеза ацетилзамещенного имидазолидин-2,4-диона и его производных (29a-d). В круглодонной колбе соединения **28a-d** (1 экв.) растворяли в уксусной кислоте. При комнатной температуре к раствору медленно добавляли необходимое количество AcCl (10 экв.). Смесь кипятили в течение 24 ч (контроль ТСХ, система этилацетат/петролейный эфир). По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дистиллированной водой. Выпавший белый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе до получения целевые продукт **29a-d**.

1-ацетилимидазолидин-2,4-дион (29a). имидазолидин-2,4-дион (1 г, 9.99 ммоль),



28a и $AcCl_3$ (7.87 г, 100 ммоль) в $AcOH$ (5 мл). Белое твердое вещество **29a** (1.1 г, 74%). $T_{пл.}$ 135 – 136 °С.

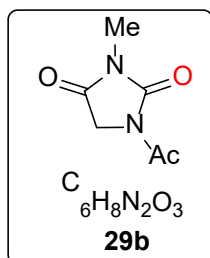
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 2.39 (с, 3H, Me), 4.39 (с, 2H, CH_2).

ЯМР ^{13}C (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 24.2, 48.9, 154.5, 168.4, 169.9.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_5H_6N_2O_3$ рассчитано для $[M-H]^-$ 141.0306;

найдено: 141.0303.

1-ацетил-3-метилимидазолидин-2,4-дион (29b). 3-метилимидазолидин-2,4-



дион **28b** (1 г, 8.76 ммоль) и $AcCl_3$ (6.87 г, 87.6 ммоль) в $AcOH$ (5 мл).

Белое твердое вещество **29b** (0.41 г, 30%). $T_{пл.}$ 183 – 185 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 2.43 (с, 3H, Me), 2.89 (с, 3H, Me), 4.18 (с, 2H, CH_2).

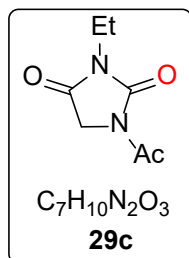
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 24.2, 24.6, 47.8, 154.1,

168.2, 168.6.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 600, 672, 751, 761, 976, 994, 1043, 1109, 1215, 1292, 1346, 1375, 1393, 1457, 1714, 1786, 2954.

HRMS (ESI/TOF-МС, m/z): $C_6H_8N_2O_3$ рассчитано для $[M+H]^+$ 157.0608; найдено: 157.0609.

1-ацетил-3-этилимидазолидин-2,4-дион (29c). 3-этилимидазолидин-2,4-дион



28c (1 г, 7.8 ммоль) и $AcCl$ (6.87 г, 87.6 ммоль) в $AcOH$ (5 мл). Белое масло **29c** (0.51 г, 38%).

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.12 (т, 3H, Me), 2.43 (с, 3H, Me), 3.42 – 3.48 (м, 2H, CH_2), 4.18 (с, 2H, CH_2).

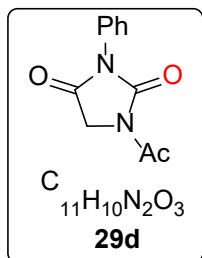
ЯМР ^{13}C (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.8, 24.2, 33.4, 47.7, 153.8,

168.3, 168.2.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 596, 667, 739, 758, 870, 956, 975, 1030, 1086, 1122, 1220, 1289, 1340, 1375, 1413, 1445, 1694, 1789, 2982.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 171.0764; найдено: 171.0767.

1-ацетил-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (29d). 3-фенилимидазолидин-2,4-



дион **28d** (1 г, 5.67 ммоль) и AcCl (6.87 г, 87.6 ммоль) в 5 мл AcOH . образовалось белое твердое вещество **29d** (0.62 г, 50%). $T_{\text{пл}}$. 154 – 155 °С.
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.48 (с, 3H, Me), 4.34 (с, 2H, CH_2), 7.36 – 7.53 (м, 5H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.4, 47.9, 127.1, 128.7, 129.0, 131.3, 153.1, 167.6, 168.5.

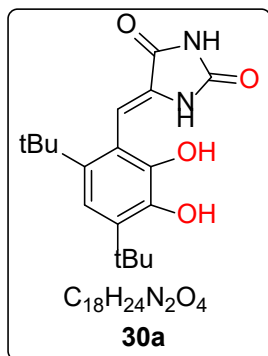
ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 589, 603, 634, 681, 696, 736, 753, 765, 857, 981, 1043, 1097, 1154, 1171, 1197, 1225, 1300, 1350, 1383, 1401, 1421, 1455, 1495, 1596, 1704, 1734, 1793, 2985.

HRMS (ESI/TOF-МС, m/z): $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219.0764; найдено: 219.0761.

Общие методы синтеза содержащего пирокатехина 30а-q. Метод I: К раствору Гидантоин и ацетилпроизводные (1.5 экв.) в этаноле добавляли пиперидин (1.5 экв.) и **3а-е** (1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 70 °С в соответствующее время. Анализ ТСХ показал завершение реакции. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , и при перемешивании выпадал осадок. Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Конечный продукт очищали колоночной хроматографией (Этилацетат/петролейный эфир) или перекристаллизацией из уксусной кислоты с получением белого твердого вещества **30а-q**.

(Z)-5-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (30a).

Метод I: К раствору 1-ацетилгидантоина **28a** (0.17 г, 1.19 ммоль, 1.5 экв.)



в этаноле добавляли пиперидин (118 мкл, 1.19 ммоль, 1.5 экв.) и 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегид **3a** (0.2 г, 0.8 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали 48 ч при 70 °С. Конечный продукт очищали колоночной хроматографией (Этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получено белое твердое вещество **30a** (0.01 г, 5%). $T_{пл}$. 259 – 260 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.27 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 6.49 (с, 1H, CH), 6.77 (с, 1H, H_{Ar}), 7.99 (с, 2H, 2×OH), 9.70 (с, 1H, NH), 10.99 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.5 (3C), 31.0 (3C), 34.6, 35.3, 105.8, 114.7, 117.6, 130.6, 133.8, 137.9, 142.7, 142.9, 154.8, 165.1.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 546, 564, 622, 643, 672, 699, 743, 764, 870, 960, 1007, 1040, 1106, 1161, 1120, 1230, 1251, 1282, 1346, 1382, 1417, 1482, 1679, 1727, 1767, 2953, 3204, 3497.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{18}H_{24}N_2O_4$ рассчитано для $[M-H]^-$ 331.1663; найдено: 331.1659.

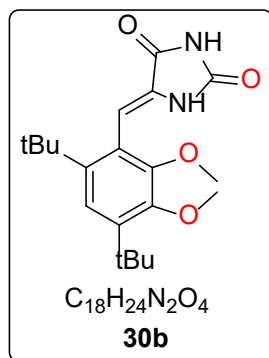
Метод II: (Z)-5-((5,7-ди-*трет*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)енимидазолидин-2,4-дион **30d** (0.2 г, 0.58 ммоль) растворяли в 10 мл абсолютного ДХМ, раствор охлаждали до -20 °С в атмосфере азота. Медленно по каплям добавляли раствор VBz_3 (0.528г, 2.11 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 6 часов и повторно охлаждали в ледяной бане. Осторожно добавляли избыток метанола. Полученный раствор упаривали. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией (Этилацетат/петролейный эфир, 1:3) и перекристаллизацией (этилацетат/петролейный эфир) с получением белого твердого вещества **30a** (0.12 г, 60%).

Method III: К раствору (Z)-5-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*трет*-бутилбензилиден)имидазолидин-2,4-диола **30c** (0.25 г, 0.49 ммоль) в смеси этанола (10

мл) в атмосфере аргона добавляли 10% Pd/C (0.01 г, 0.097 ммоль). Атмосферу аргона заменяли на водород и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь пропускали через фракции целита. Фильтрат упаривали при низкой температуре для получения продукта. Осадок очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:1) с получением белого твердого вещества **30a** (0.12 г, 74%).

(Z)-5-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)имидазолидин-2,4-

дион(30b). Метод I: К раствору гидантоина **28a** (0.08 г, 0.79 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5



мл) добавили пиперидин (78 мкл, 0.79 ммоль, 1.1 экв.) и 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-диметоксибензальдегид **3b** (0.2 г, 0.72 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали 48 ч при 70 °С. Продукт был очищен методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получено белое твердое вещество **30b** (0.08 г, 31%). $T_{пл.}$ 270 – 271 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , м.д.): 1.30 (с, 9H, H_{tBu}), 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 3.54 (с, 3H, OMe), 3.87 (с, 3H, OMe), 6.56 (с, 1H, CH), 7.07 (с, 1H, H_{Ar}), 9.83 (с, 1H, NH), 11.11 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , м.д.) 30.3 (3C), 30.8 (3C), 35.0, 35.7, 59.7, 60.0, 105.6, 118.9, 124.8, 130.4, 141.1, 142.8, 150.3, 151.6, 154.7, 164.9.

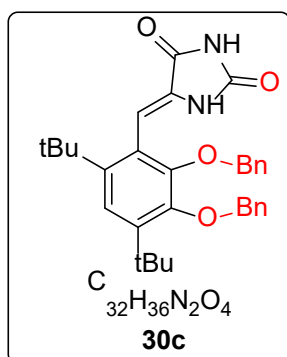
ИК (Алмаз, ν/cm^{-1}): 547, 565, 600, 639, 670, 700, 721, 751, 769, 798, 875, 915, 932, 970, 1016, 1041, 1056, 1112, 1209, 1233, 1265, 1296, 1363, 1392, 1446, 1474, 1651, 1718, 1762, 2865, 2958, 3157, 3307.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{20}H_{28}N_2O_4$ рассчитано для $[M-H]^-$ 359.1976; найдено 359.1974.

Method II: К раствору 1-ацетилгидантоина **29a** (0.11 г, 0.8 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле добавили пиперидин (106 мкл, 1 ммоль, 1.5 экв.). После перемешивания в течение 3 мин добавили 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегид **3b** (0.2 г, 0.7

ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 70 °С в течение 24 ч. Анализ методом ТСХ показал, что реакция завершилась. Затем смесь охладили до комнатной температуры. Добавили насыщенный водный раствор NH₄Cl, и осадок выделили при перемешивании. Осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Наконец, неочищенный продукт был очищен методом колоночной хроматографии (этилацетат/ петролейный эфир, 1:3) или путем очистки от уксусной кислоты, в результате было получено белое твердое вещество **30b** (0.09 г, 35%).

(Z)-5-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*т*-бутилбензилиден)имидазолидин-2,4-



дион (30c). Method I: К раствору гидантоина **28a** (0.07 г, 0.7 ммоль, 1.5 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (68.8 мкл, 0.7 ммоль, 1.5 экв.) и 2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*т*-бутилбензальдегид **3c** (0.2 г, 0.46 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали 72 ч при 70 °С. Продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получено белое твердое вещество **30c** (0.045 г, 1.89%). Т_{пл.} 172 – 173 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 1.38 (с, 9H, H_{tBu}), 4.74 (с, 2H, OCH₂), 5.23 (с, 2H, OCH₂), 6.58 (с, 1H, CH), 7.16 – 7.42 (м, 11H, H_{Ar}), 9.93 (с, 1H, NH), 11.04 (с, 1H, NH).

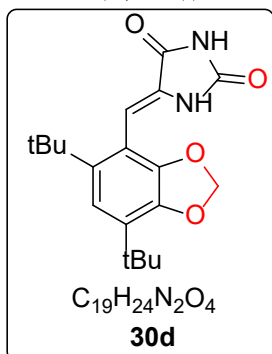
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 30.4 (3C), 30.8 (3C), 35.1, 35.8, 73.5, 74.3, 105.5, 119.6, 25.5, 127.1 (2C), 127.5 (2C), 127.6, 127.8, 128.1 (2C), 128.4 (2C), 130.5, 137.1, 138.1, 141.7, 143.4, 149.2, 150.6, 154.7, 164.9.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 540, 590, 614, 640, 694, 724, 789, 874, 996, 1027, 1051, 1078, 1109, 1211, 1231, 1294, 1362, 1404, 1454, 1497, 1667, 1722, 2869, 2956, 3203.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₃₂H₃₆N₂O₄ рассчитано для [M+H]⁺ 513.2748; найдено: 513.2755.

Method II: К раствору 1-ацетилгидантоина **29a** (0.1 г, 0.7 ммоль, 1.5 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (68.8 мкл, 0.7 ммоль, 1.5 экв.) и 2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*т*-бутилбензальдегид **3c** (0.2 г, 0.46 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали 72 ч при 70 °С. Продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получено белое твердое вещество **30c** (0.003 г, 1.47%).

(Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)имидазолидин-



2,4-дион (30d). Метод I: К раствору гидантоина **28a** (0.08 г, 0.84 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле добавляли пиперидин (83 мкл, 0.84 ммоль, 1.1 экв.) и 5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид **3d** (0.2 г, 0.76 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали 12 ч при 70 °С. Окончательную очистку проводили перекристаллизацией из уксусной кислоты с получением белого

твердого вещества **30d** (0.11 г, 42%). Т_{пл.} 288 – 289 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.32 (с, 18H, H_{tBu}), 6.03 (с, 2H, OCH₂), 6.55 (с, 1H, CH), 6.79 (с, 1H, H_{Ar}), 9.95 (с, 1H, NH), 11.14 (с, 1H, NH).

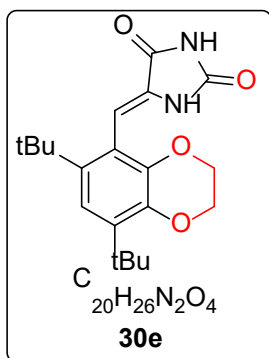
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 29.2 (3C), 31.0 (3C), 33.7, 35.7, 100.6, 103.2, 111.4, 115.7, 129.6, 129.9, 141.0, 142.7, 146.5, 154.5, 164.9.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 593, 610, 639, 669, 710, 758, 770, 779, 869, 888, 947, 966, 1008, 1031, 1071, 1115, 1158, 1212, 1240, 1262, 1329, 1360, 1422, 1466, 1628, 1649, 1716, 1767, 2871, 2956, 3135, 3339.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₁₉H₂₄N₂O₄ рассчитано для [M+H]⁺ 345.1809; найдено: 345.1814

Метод II: К раствору 1-ацетилгидантоина **29a** (0.12 г, 0.84 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле добавляли пиперидин (83 мкл, 0.84 ммоль, 1.1 экв.) и 5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид **3d** (0.2 г, 0.76 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 суток. Анализ методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:3) показал завершение реакции. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (20 мл), и при перемешивании выпадал осадок. Затем осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Окончательную очистку проводили перекристаллизацией из уксусной кислоты с получением белого твердого вещества **30d** (0.12 г, 45%).

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-



ил)метилен)имидазолидин-2,4-дион (30e). Метод I: К раствору гидантоина **28a** (0.08 г, 0.80 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл) добавили пиперидин (78.6 мкл, 0.80 ммоль, 1.1 экв.) и 6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3e** (0.2 г, 0.72 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Продукт проводили колоночной

хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получено белое твердое вещество **30e** (0.15 г, 57%). $T_{пл}$. 289 – 290 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 4.25 (с, 4H, $2 \times CH_2$), 6.50 (с, 1H, CH), 6.85 (с, 1H, H_{Ar}), 9.82 (с, 1H, NH), 11.05 (с, 1H, NH).

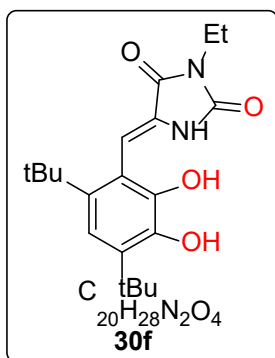
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.5 (3C), 30.9 (3C), 34.8, 35.4, 62.7, 63.8, 105.3, 115.0, 118.3, 130.1, 136.0, 139.7, 140.5, 141.7, 154.6, 165.0.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 644, 718, 769, 877, 896, 947, 959, 1011, 1087, 1123, 1234, 1290, 1301, 1368, 1418, 1447, 1481, 1597, 1656, 1721, 1759, 2754, 2958, 3162, 3315.

HRMS (ESI/TOF-МС, m/z): $C_{20}H_{26}N_2O_4$ рассчитано для $[M+H]^+$ 359.1965; найдено: 359.1967.

Метод II: К раствору 1-ацетилгидантоина **29a** (0.11 г, 0.80 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл) добавили пиперидин (78.6 мкл, 0.80 ммоль, 1.1 экв.) и 6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3e** (0.2 г, 0.72 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Завершение реакции контролировали методом ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавили насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл), при перемешивании выпал осадок. Осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Очистку продукта проводили колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 1:3) с получением белого твердого вещества **30e** (0.16 г, 58%).

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-3-этилимидазолидин-2,4-дион (30f).



2,4-дион (30f). **Метод I:** К раствору 1-ацетил-3-этилгидантоина **29c** (0.2 г, 1.19 ммоль, 1.5 экв.) в этаноле добавили пиперидин (118 мкл, 1.19 ммоль, 1.5 экв.) и 4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегид **3a** (0.2 г, 0.8 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 2 суток. Продукт проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5).

Получено белое твердое вещество **30f** (0.026 г, 9%). Т_{пл.} 162 – 163 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.05 (т, 3H, Me), 1.23 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 3.37 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H, CH₂), 6.32 (с, 1H, CH), 6.75 (с, 1H, H_{Ar}), 7.75 (с, 1H, OH), 7.88 (с, 1H, OH), 10.38 (с, 1H, NH).

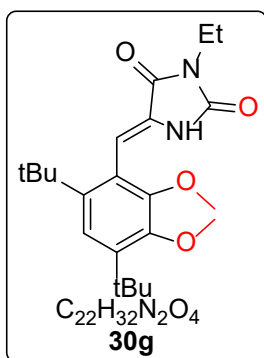
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 13.4, 29.5 (3C), 31.0 (3C), 32.3, 34.5, 35.4, 110.7, 114.4, 118.7, 129.7, 133.2, 137.2, 142.3, 142.6, 153.6, 161.4.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 573, 626, 676, 727, 753, 780, 867, 893, 925, 969, 1063, 1172, 1222, 1248, 1292, 1360, 1421, 1461, 1663, 1722, 1770, 2860, 2899, 2958, 3219, 3482, 3530.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₂₀H₂₈N₂O₄ рассчитано для [M-H]⁻ 359.1976; найдено: 359.1974.

Метод II: (Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метил)-3-этилимидазолидин-2,4-дион **30i** (0.2 г, 0.54 ммоль) растворяли в 10 мл абсолютного ДХМ. Раствор охлаждали до -20 °С в атмосфере азота. Медленно по каплям добавляли раствор ВВr₃ (0.528 г, 2.1 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и повторно охлаждали в ледяной бане. Осторожно добавляли избыток метанола. Полученный раствор упаривали. Твердый продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5) с последующей перекристаллизацией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5) с получением белого твердого вещества **30f** (0.12 г, 60%).

(Z)-5-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-3-этилимидазолидин-2,4-дион (30g).



К раствору 3-этилгидантоина (0.09 г, 0.79 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (78 мкл, 0.79 ммоль, 1.1 экв.) и 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-диметоксибензальдегид **3b** (0.2 г, 0.72 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 48 ч. Продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получено

белое твердое вещество **30g** (0.08 г, 30%). Т_{пл.} 152 – 153 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.14 (т, 3H, Me), 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 3.49 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H, CH₂), 3.53 (с, 3H, OMe), 3.87 (с, 3H, OMe), 6.68 (с, 1H, CH), 7.07 (с, 1H, H_{Ar}), 10.07 (с, 1H, NH).

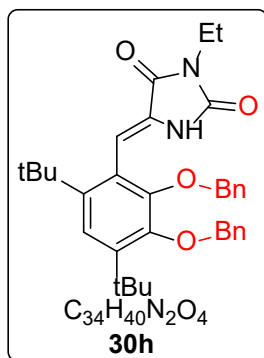
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 13.5, 30.3 (3C), 30.8 (3C), 32.8, 35.0, 35.7, 59.7, 59.9, 106.7, 119.0, 124.6, 129.1, 141.3, 142.8, 150.2, 151.6, 154.0, 163.2.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 540, 588, 625, 650, 672, 701, 716, 739, 765, 794, 811, 877, 915, 934, 973, 1018, 1038, 1078, 1159, 1174, 1201, 1237, 1297, 1334, 1358, 1383, 1397, 1444, 1458, 1667, 1717, 1769, 2866, 2957, 3232.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₂₂H₃₂N₂O₄ рассчитано для [M-H]⁻ 387.2289; найдено: 387.2287.

(Z)-5-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*трет*-бутилбензилиден)-3-

фенилимидазолидин-2,4-дион (30h). К раствору 3-этилгидантоина **28c** (0.1 г, 0.7 ммоль,



1.5 экв.) в этаноле (5 мл) пиперидин (68.8 мкл, 0.7 ммоль, 1.5 экв.) и 2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*трет*-бутилбензальдегид (0.2 г, 0.46 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 55 °С в течение 72 ч. Окончательную очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получено белое твердое вещество **30h** (0.0025 г, 1%). Т_{пл.} 59 – 60 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.10 (т, 3H, Me), 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 1.38 (с, 9H, H_{tBu}), 3.45 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H, CH₂), 4.72 (с, 2H, OCH₂), 5.23 (с, 2H, OCH₂), 6.70 (с, 1H, CH), 7.12 – 7.18 (д, 2H, H_{Ar}), 7.21 – 7.23 (м, 4H, H_{Ar}), 7.39 – 7.43 (м, 5H, H_{Ar}), 10.18 (с, 1H, NH).

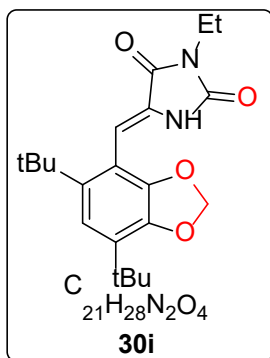
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.5, 30.4 (3С), 30.8 (3С), 32.7, 35.1, 35.8, 73.5, 74.4, 106.5, 119.6, 125.2, 127.1, 127.5, 127.7, 127.9, 128.4, 129.2, 137.1, 138.0, 141.8, 143.5, 149.2, 150.7, 153.9, 163.1.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 587, 614, 628, 656, 676, 695, 724, 764, 785, 806, 884, 933, 1000, 1038, 1078, 1155, 1231, 1294, 1363, 1380, 1404, 1445, 1497, 1668, 1716, 1767, 2870, 2956, 3281.

HRMS (ESI/TOF-МС, m/z): $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541.3061; найдено: 541.3066.

(Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-3-

этилимидазолдин-2,4-дион (30i). К раствору 3-этилгидантоина **28c** (0.1 г, 0.84 ммоль,



1.1 экв.) в этаноле (5 мл) пиперидин (83 мкл, 0.84 ммоль, 1,1 экв.) и 5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид **3d** (0.2 г, 0.76 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Окончательную очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получено твердое вещество **30i** (0.13 г, 46%). $T_{\text{пл}}$ 185 – 186 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.14 (т, 3H, Me), 1.32 (с, 18H, H_{tBu}), 3.48 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2), 6.03 (с, 2H, OCH_2O), 6.66 (с, 1H, CH), 6.80 (с, 1H, H_{Ar}), 10.20 (с, 1H, NH).

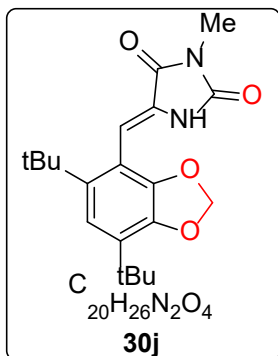
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.5, 29.2 (3С), 31.0 (3С), 32.9, 33.7, 35.7, 101.6, 1104.3, 111.2, 115.8, 128.2, 130.0, 141.0, 153.8, 163.2.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 594, 607, 631, 671, 703, 719, 768, 809, 862, 890, 935, 972, 1051, 1078, 1152, 1171, 1214, 1237, 1274, 1362, 1406, 1447, 1664, 1710, 1761, 2868, 2898, 2955, 3214.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ рассчитано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 395.1941; найдено: 395.1945.

(Z)-5-((5,7-ди-*трет*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-3-

метиимидазолидин-2,4-дион (30j). К раствору 3-этилгидантоина **28b** (0.10 г, 0.80



ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (78.6 мкл, 0.80 ммоль, 1.1 экв.) и 6,8-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3d** (0.2 г, 0.72 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 ч. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получено

белое твёрдое вещество **30j** (0.16 г, 58%). Т_{пл.} 206 – 207 °С.

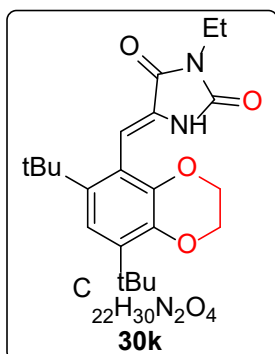
ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.31 (с, 18H, 2×9H_{tBu}), 2.93 (с, 3H, Me), 6.02 (с, 2H, CH₂), 6.66 (с, 1H, CH), 6.79 (с, 1H, H_{Ar}), 10.20 (с, 1H, NH).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 24.2, 29.3 (3C), 31.1 (3C), 33.7, 35.8, 100.7, 104.3, 111.3, 115.8, 128.4, 130.1, 141.1, 142.8, 146.6, 154.3, 163.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 592, 630, 708, 722, 764, 807, 865, 891, 948, 972, 1012, 1046, 1082, 1152, 1177, 1213, 1238, 1273, 1364, 1400, 1409, 1445, 1470, 1673, 1729, 1761, 2876, 2905, 2960, 3307.

HRMS (ESI/TOF-МС, *m/z*): C₂₀H₂₆N₂O₄ рассчитано для [M+H]⁺ 359.1965; найдено: 359.1967.

(Z)-5-((6,8-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-3-



этилимидазолидин-2,4-дион(30k). К раствору 3-этилгидантоина **28с** (0.1 г, 0.80 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (78.6 мкл, 0.80 ммоль, 1.1 экв.) и 6,8-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3е** (0.2 г, 0.72 ммоль, 1 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Очистку проводили колоночной хроматографией

(этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получено белое твердое вещества **30k** (0.17 г, 43%).

Т_{пл.} 265 – 266 °С.

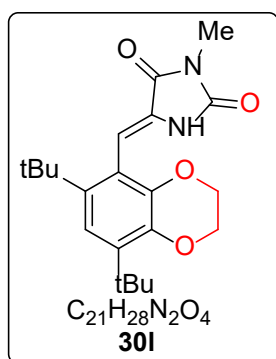
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.14 (т, 3H, Me), 1.30 (с, 9H, H_{tBu}), 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 3.48 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2), 4.25 (с, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.62 (с, 1H, CH), 6.86 (с, 1H, H_{Ar}), 10.06 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.5, 29.5 (3C), 30.9 (3C), 32.2, 34.7, 35.4, 62.7, 63.8, 106.3, 115.1, 118.1, 128.7, 136.1, 139.8, 141.7, 153.9, 163.3.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 598, 633, 708, 766, 779, 807, 865, 893, 945, 1009, 1046, 1091, 1100, 1162, 1180, 1213, 1234, 1299, 1371, 1414, 1445, 1482, 1560, 1668, 1713, 1755, 2865, 2956, 3232.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ рассчитано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 409.2098; найдено: 409.2101.

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-3-



метилимидазолидин-2,4-дион (301). К раствору 3-метилгидантоина **28b** (0.09 г, 0.80 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (80 мкл, 0.80 ммоль, 1.1 экв.) и 6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3e** (0.2 г, 0.72 ммоль, 1 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 48 ч. Очистку проводили колоночной

хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:2). Получено белое твердое вещество **301** (0.08 г, 30%). $T_{\text{пл}}$ 268 – 269 °С.

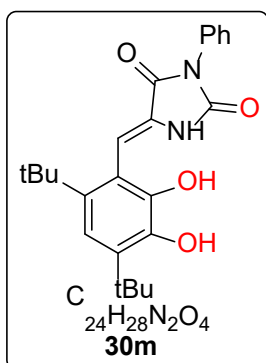
ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.37 (с, 18H, $2 \times 9\text{H}_{\text{tBu}}$), 3.12 (с, 3H, Me), 4.28 (с, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.86 (с, 1H, NH), 7.00 – 7.01 (м, 2H, $\text{CH}+\text{H}_{\text{Ar}}$).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 24.7, 29.7 (3C), 31.5 (3C), 35.5, 36.2, 63.2, 64.5, 109.2, 117.4, 118.1, 127.3, 138.4, 140.7, 140.9, 141.7, 154.5, 163.9.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 598, 635, 720, 765, 888, 956, 1000, 1038, 1087, 1163, 1240, 1301, 1371, 1396, 1414, 1456, 1560, 1477, 1666, 1721, 1774, 2870, 2954, 3228.

HRMS (ESI/TOF-МС, m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.2122; найдено: 373.2122.

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (30m).



2,4-дион (30m). **Метод I:** К раствору 1-ацетил-3-фенилгидантоина **28d** (0.26 г, 1.19 ммоль, 1.5 экв.) в этаноле добавляли пиперидин (118 мкл, 1.19 ммоль, 1.5 экв.) и 4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегид **3a** (0.2 г, 0.8 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 70 °С в течение 48 ч. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5).

Получено белое твердое вещество **30m** (0.04 г, 11%). Т_{пл.} > 350 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 1.46 (с, 9H, H_{tBu}), 7.01 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.17 (с, 1H, H_{Ar}), 7.31 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.46 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.80 (с, 1H, CH), 9.20 (с, 1H, NH), 9.40 (с, 1H, OH), 9.48 ((с, 1H, OH).

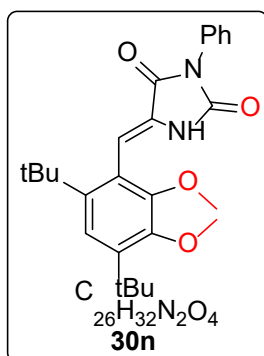
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 29.3 (3C), 31.4 (3C), 35.2, 35.1, 115.9, 118.3 (2C), 119.0, 119.4, 122.4, 122.9, 129.0 (2C), 135.3, 135.4, 139.1, 140.3, 140.8, 152.7, 157.1.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 568, 607, 657, 688, 718, 746, 757, 846, 907, 1002, 1037, 1096, 1169, 1188, 1216, 1255, 1292, 1324, 1361, 1421, 1445, 1488, 1500, 1538, 1557, 1602, 1621, 1678, 2870, 2955, 3355, 3576.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₂₄H₂₈N₂O₄ рассчитано для [M-H]⁻ 409.2122; найдено: 409.2127.

Метод II: (Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метил)-3-фенилимидазолидин-2,4-дион **30p** (0.2 г, 0.48 ммоль) растворяли в 10 мл абсолютного ДХМ. Раствор охлаждали до -20 °С в атмосфере азота. Медленно по каплям добавляли раствор ВВг₃ (0.528 г, 2.1 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и повторно охлаждали в ледяной бане. Осторожно добавляли избыток метанола. Полученный раствор упаривали. Твердый продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5) с последующей перекристаллизацией (этилацетат/петролейный эфир). Получено белое твердое вещество **30m** (0.14 г, 72%).

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (30n).



К раствору 3-фенилгидантоина **28d** (0.14 г, 0.79 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (78 мкл, 0.79 ммоль, 1.1 экв.) и 4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензальдегид **3b** (0.2 г, 0.72 ммоль, 1 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 48 ч. Окончательную очистку проводили колоночной хроматографией ((этилацетат/петролейный эфир, 1:5).

Получено белое твердое вещество **30n** (0.08 г, 26%). Т_{пл.} 192 – 193 °С.

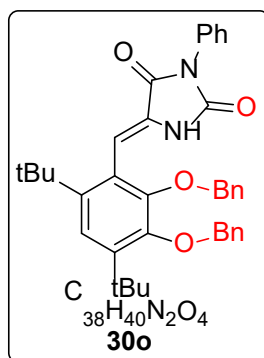
ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 3.60 (с, 1H, OMe), 3.91 (с, 1H, OMe), 6.81 (с, 1H, CH), 7.10 (с, 1H, H_{Ar}), 7.48 – 7.51 (м, 5H, H_{Ar}), 10.41 (с, 1H, CHO).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 30.3 (3C), 30.9 (3C), 35.7, 38.9, 59.9, 60.0, 107.6, 119.0, 124.5, 126.7 (2C), 128.0, 128.6, 128.9 (2C), 131.8, 141.4, 142.9, 150.3, 151.7, 153.0, 162.5.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 551, 565, 607, 637, 675, 698, 714, 733, 768, 807, 880, 918, 932, 975, 1020, 1043, 1054, 1068, 1080, 1122, 1169, 1186, 1209, 1228, 1296, 1385, 1396, 1457, 1477, 1503, 1596, 1668, 1720, 1765, 2865, 2958, 3265.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₂₆H₃₂N₂O₄ рассчитано для [M-H]⁻ 435.2289; найдено: 435.2285.

(Z)-5-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*tert*-бутилбензилиден)-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (30o).



К раствору 3-фенилгидантоина **28d** (0.12 г, 0.7 ммоль, 1.5 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (68.8 мкл, 0.7 ммоль, 1.5 экв.) и 2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*tert*-бутилбензальдегид **3c** (0.2 г, 0.46 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 60 °С в течение 72 ч. Окончательную очистку проводили колоночной хроматографией

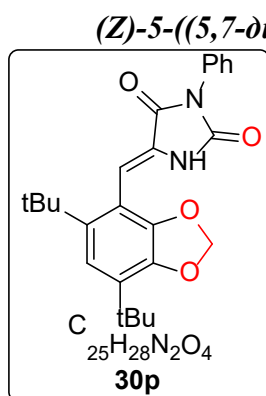
(этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получено белое твердое вещество **30o** (0.0025 г, 1%).
Т_{пл.} 82 – 83 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.38 (с, 9H, H_{tBu}), 1.40 (с, 9H, H_{tBu}), 4.79 (с, 2H, OCH₂), 5.29 (с, 2H, OCH₂), 6.82 (с, 1H, CH), 7.17 – 7.27 (м, 6H, H_{Ar}), 7.34 – 7.54 (м, 10H, H_{Ar}), 10.48 (с, 1H, NH).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 30.5 (3C), 31.0 (3C), 35.2, 35.9, 73.6, 74.6, 107.5, 119.8, 125.2, 126.6 (2C), 127.1 (2C), 127.6 (2C), 127.6, 127.8, 128.0, 128.1 (2C), 128.5, 128.7 (2C), 129.0 (2C), 131.7, 137.2, 138.1, 142.0, 143.6, 149.3, 150.9, 152.9, 162.4.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 549, 620, 633, 656, 695, 711, 731, 764, 886, 922, 998, 1027, 1048, 1079, 1120, 1209, 1226, 1294, 1363, 1388, 1455, 1499, 1598, 1667, 1722, 1767, 2868, 2956, 3272.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₃₈H₄₀N₂O₄ рассчитано для [M+H]⁺ 589.3061; найдено: 589.3063.



фенилимидазолидин-2,4-дион (30p). К раствору 3-фенилгидантоина **28d** (0.15 г, 0.84 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле добавляли пиперидин (83 мкл, 0.84 ммоль, 1.1 экв.) и 5,7-ди-*tert*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-карбальдегид **3d** (0.2 г, 0.76 ммоль, 1 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24ч. Окончательную очистку проводили перекристаллизацией из уксусной кислоты с получением белого твердого вещества **30p**

(0.16 г, 50%). Т_{пл.} 229 – 230 °С.

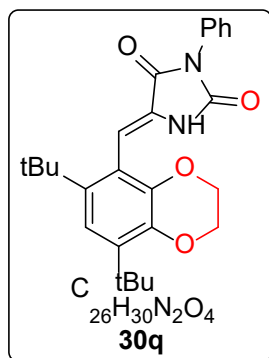
ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.33 (с, 9H, H_{tBu}), 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 6.08 (с, 2H, CH₂), 6.78 (с, 1H, CH), 6.83 (с, 1H, H_{Ar}), 7,40 – 7,52 (м, 5H, H_{Ar}), 10.51 (с, 1H, NH).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 29.2 (3C), 31.0 (3C), 33.7, 35.7, 100.7, 105.1, 111.2, 115.9, 126.8 (2C), 127.8, 128.0, 128.9 (2C), 130.2, 131.7, 141.1, 142.8, 146.7, 152.9, 162.5.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 635, 713, 770, 970, 1087, 1239, 1263, 1362, 1416, 1469, 1493, 1506, 1659, 1724, 1768, 2863, 2963, 3341.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{25}H_{28}N_2O_4$ рассчитано для $[M+H]^+$ 421.2122; найдено: 421.2125.

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-3-



фенилимидазолидин-2,4-дион (30q). К раствору 3-фенилгидантоина **28d** (0.14 г, 0.80 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (78.6 мкл, 0.80 ммоль, 1.1 экв.) и 6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3e** (0.2 г, 0.72 ммоль, 1 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Очистку проводили колоночной

хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получено белое твердое вещество **30q** (0.21 г, 67%). $T_{пл}$. 265 – 266 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 4.29 (с, 4H, $2 \times CH_2$), 6.76 (с, 1H, CH), 6.89 (с, 1H, H_{Ar}), 7.39 – 7.52 (м, 5H, H_{Ar}), 10.39 (с, 1H, NH).

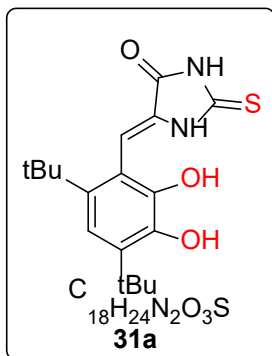
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.5 (3C), 31.0 (3C), 34.7, 35.4, 62.7, 63.8, 107.2, 115.1, 117.9, 126.5 (2C), 127.8, 128.1, 128.7 (2C), 131.8, 136.3, 139.9, 140.5, 141.8, 152.8, 162.5.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 620, 637, 716, 769, 869, 893, 920, 946, 1015, 1087, 1100, 1127, 1172, 1188, 1209, 1229, 1288, 1301, 1373, 1402, 1457, 1480, 1502, 1599, 1664, 1724, 1761, 2870, 2948, 3281.

HRMS (ESI/TOF-МС, m/z): $C_{26}H_{30}N_2O_4$ рассчитано для $[M+H]^+$ 435.2278; найдено: 435.2279.

Общий метод синтеза соединений 31a-t. Исходные альдегиды (1 экв.) и 2-тиогидантоин с производными (1,5 экв.) растворяли в этаноле, после этого добавляли пиперидин (2 экв.). Смесь нагревали при 60 – 80 °С в течение 4 – 12 часов. Методом ТСХ контролировали завершение реакции. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали водным раствором NH_4Cl , образующийся осадок отфильтровывали и высушивали с получением жёлтого твердого вещества. Очистку проводили колоночной хроматографией или перекристаллизацией с получением целевых продуктов.

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-он (31a).



Жёлтое твёрдое вещество. Выход: 43%. Т_{пл.} 228 – 229 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.28 (с, 9H, *t*Bu), 1.36 (с, 9H, *t*Bu), 6.62 (с, 1H, CH), 6.79 (с, 1H, H_{Ar}), 7.99 (с, 1H, OH), 8.20 (с, 1H, NH), 11.51 (с, 1H, OH), 12.09 (с, 1H, NH).

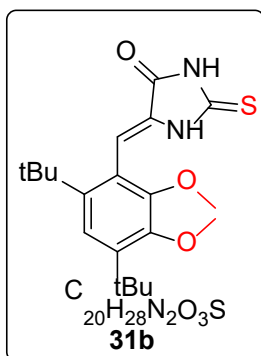
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 29.4 (3C), 31.1 (3C), 34.7, 35.3, 109.4, 114.8, 117.3, 130.3, 134.4, 138.0, 142.9, 143.0, 165.3,

177.9.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 553, 613, 636, 683, 754, 869, 958, 1045, 1169, 1193, 1233, 1260, 1286, 1323, 1361, 1417, 1499, 1661, 1733, 2869, 2955, 3233, 3453, 3479.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₁₈H₂₄N₂O₃S рассчитано для [M-H]⁻ 347.1435; найдено: 347.1432.

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-он (31b).



Жёлтое твёрдое вещество. Выход: 60%. Т_{пл.} 212 – 213 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.29 (с, 9H, H_{*t*Bu}), 1.35 (с, 9H, H_{*t*Bu}), 3.52 (с, 3H, Me), 3.88 (с, 3H, Me), 6.68 (с, 1H, CH), 7.07 (с, 1H, H_{Ar}), 11.68 (с, 1H, NH), 12.22 (с, 1H, NH).

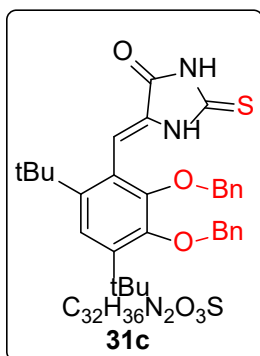
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 30.3 (3C), 30.9 (3C), 35.0, 35.7, 59.7, 59.9, 109.2, 118.9, 124.3, 130.7, 141.6, 142.8, 150.2, 151.6,

165.0, 178.2.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 611, 646, 708, 761, 799, 877, 913, 964, 1018, 1037, 1059, 1184, 1235, 1258, 1299, 1364, 1383, 1395, 1494, 1661, 1723, 2868, 2961, 3155, 3380.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₂₀H₂₈N₂O₃S рассчитано для [M-H]⁻ 375.1748; найдено: 375.1744.

(Z)-5-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-трет-бутилбензиден)-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31c). Жёлтое твёрдое вещество. Выход: 49%. $T_{пл.}$ 163 – 164 °C.

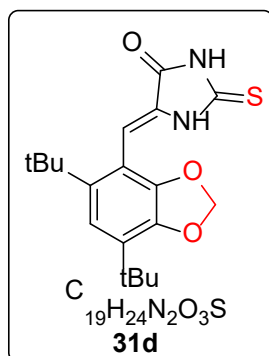
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 1.37 (с, 9H, H_{tBu}), 4.75 (с, 2H, OCH_2), 5.22 (с, 2H, OCH_2), 6.62 (с, 1H, CH), 7.11 – 7.14 (м, 2H, H_{Ar}), 7.18 (с, 1H, H_{Ar}), 7.23 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H, H_{Ar}), 7.36 (м, 5H, H_{Ar}), 11.81 (с, 1H, NH), 12.15 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 30.4 (3C), 30.4 (3C), 35.1, 35.8, 73.5, 74.2, 108.9, 119.6, 124.9, 127.2 (2C), 127.4 (2C), 127.6, 127.7, 128.1 (2C), 128.4 (2C), 130.6, 137.0, 137.9, 142.1, 143.4, 149.1, 150.5, 164.9, 178.2.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 532, 588, 607, 619, 640, 656, 693, 721, 736, 751, 789, 884, 902, 965, 1004, 1029, 1051, 1077, 1104, 1167, 1211, 1230, 1292, 1335, 1365, 1401, 1448, 1490, 1656, 1728, 2870, 2957, 3196, 3329.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{32}H_{36}N_2O_3S$ рассчитано для $[M-H]^-$ 527.2374; найдено: 527.2370.

(Z)-5-((5,7-ди-трет-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31d). Жёлтое твёрдое вещество. Выход: 60%. $T_{пл.}$ 259 – 260 °C.

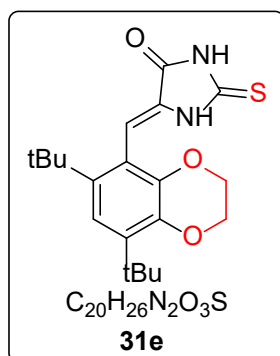
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.31 (с, 18H, $2 \times H_{tBu}$), 6.04 (с, 2H, OCH_2O), 6.63 (с, 1H, CH), 6.78 (с, 1H, H_{Ar}), 11.72 (с, 1H, NH), 12.26 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.2 (3C), 31.2 (3C), 33.8, 35.8, 100.9, 106.7, 110.9, 115.8, 129.6, 130.5, 141.1, 142.9, 146.9, 165.2, 178.1.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 494, 606, 684, 780, 864, 950, 969, 999, 1022, 1070, 1107, 1164, 1198, 1237, 1275, 1343, 1363, 1413, 1510, 1657, 1732, 2868, 2904, 2961, 3064.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{19}H_{24}N_2O_3S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 361.1580; найдено: 361.1580.

(Z)-5-((6,8-ди-*т*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-2-



thioxoimidazolidin-4-one (31e). Жёлтое твёрдое вещество. Выход: 67%. $T_{пл.}$ 226 – 227 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 4.25 (с, 4H, $2 \times CH_2$), 6.61 (с, 1H, CH), 6.86 (с, 1H, H_{Ar}), 11.64 (с, 1H, NH), 12.18 (с, 1H, NH).

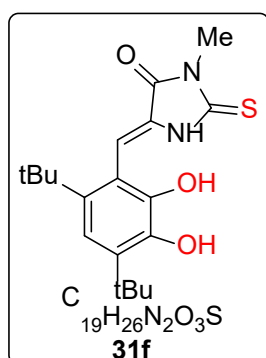
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.5 (3C), 30.9 (3C), 34.8,

35.5, 39.5, 62.6, 63.8, 108.7, 115.0, 117.7, 130.2, 136.5, 139.9, 140.5, 165.1, 177.9.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 614, 651, 698, 768, 868, 894, 946, 959, 1010, 1088, 1176, 1234, 1300, 1369, 1414, 1482, 1597, 1657, 1728, 2871, 2959, 3140, 3444.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{20}H_{26}N_2O_3S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 375.1737; найдено: 375.1732.

(Z)-5-(4,6-ди-*т*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-3-метил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31f). Жёлтое твёрдое вещество. Выход: 53%. $T_{пл.}$ 171– 173 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.28 (с, 9H, tBu), 1.36 (с, 9H, tBu), 3.18 (с, 3H, Me), 6.78 (д, $J = 12.9$ Гц, 2H, 2CH), 8.02 (с, 1H, OH), 8.20 (с, 1H, OH), 11.78 (с, 1H, NH).

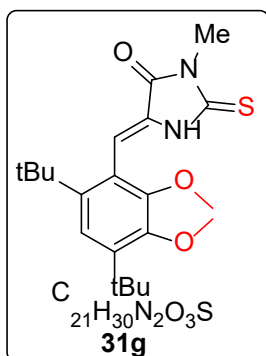
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 27.0, 29.4 (3C), 31.2 (3C),

34.7, 35.3, 110.7, 114.9, 117.1, 128.9, 134.6, 138.1, 142.9, 142.9, 163.6, 177.9.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 577, 646, 665, 679, 703, 727, 752, 792, 868, 966, 1007, 1025, 1045, 1113, 1169, 1120, 1221, 1252, 1283, 1360, 1390, 1414, 1435, 1481, 1604, 1661, 1721, 2868, 2954, 3175, 3449.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{19}H_{26}N_2O_3S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 363.1737; найдено: 363.1739.

(Z)-5-(4,6-ди-трет-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-3-метил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31g). Жёлтое твёрдое вещество.

Выход: 70%. Т_{пл.} 156 – 158 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.30 (с, 9H, H_{tBu}), 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 3.19 (с, 3H, Me), 3.53 (с, 3H, OMe), 3.89 (с, 3H, OMe), 6.84 (с, 1H, CH), 7.09 (с, 1H, CH), 11.95 (с, 1H, NH).

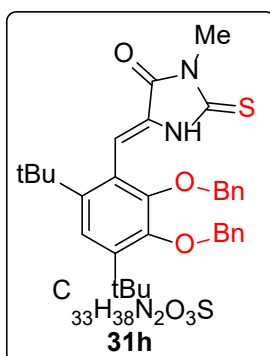
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): δ 27.1, 30.3(3C), 30.9(3C),

35.0, 35.7, 59.8, 59.9, 110.5, 118.9, 124.2, 129.2, 141.7, 142.8, 150.2, 151.6, 163.3, 178.2.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 536, 573, 647, 671, 687, 712, 738, 752, 774, 803, 814, 878, 916, 929, 975, 1016, 1042, 1076, 1113, 1164, 1180, 1201, 1222, 1239, 1283, 1361, 1383, 1394, 1435, 1592, 1660, 1720, 2958, 3245, 3315.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₂₁H₃₀N₂O₃S рассчитано для [M-H]⁻ 389.1904; найдено: 389.1901.

(Z)-5-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-трет-бутилбензилиден)-3-метил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31h). Жёлтое твёрдое вещество.

Выход: 60%. Т_{пл.} 137 – 138 °С.

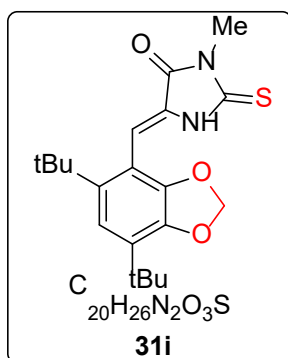
ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 1.38 (с, 9H, H_{tBu}), 3.12 (с, 3H, Me), 4.76 (с, 2H, OCH₂), 5.24 (с, 2H OCH₂), 6.74 (с, 1H, CH), 7.08 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.17 – 7.23 (м, 4H, H_{Ar}), 7.30 – 7.40 (м, 5H, H_{Ar}), 12.02 (с, 1H, NH).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 26.9, 30.4 (3C), 30.9 (3C), 35.1, 35.8, 73.5, 74.3, 110.2, 119.6, 124.9, 125.7, 127.2 (2C), 127.3 (2C), 127.6 (2C), 127.9 (2C), 128.4 (2C), 129.2, 136.9, 137.9, 142.2, 143.5, 149.1, 150.7, 163.1, 178.1.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 532, 573, 594, 609, 652, 697, 709, 747, 794, 845, 885, 908, 953, 975, 1003, 1066, 1112, 1166, 1182, 1199, 1220, 1231, 1267, 1288, 1365, 1401, 1430, 1463, 1586, 1661, 1739, 2948, 2868, 3229.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₃₃H₃₈N₂O₃S рассчитано для [M-H]⁻ 541.2530; найдено: 541.2526.

(Z)-5-((5,7-ди-трет-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-3-метил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31i). Жёлтое твёрдое вещество.

Выход: 84%. Т_{пл.} 165 – 166 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 1.32 (с, 18H, 2×H_tBu), 3.18 (с, 3H, Me), 6.04 (с, 2H, OCH₂O), 6.79 (д, *J* = 11.8 Гц, 2H, CH + H_{Ar}), 11.95 (с, 1H, NH).

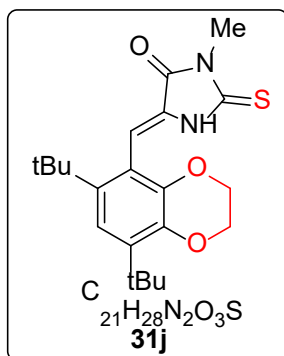
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 27.0, 29.2 (3C), 33.1 (3C),

33.7, 35.7, 100.8, 107.7, 110.8, 115.8, 128.1, 130.5, 141.1, 142.8, 146.9, 163.4, 178.0.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 574, 604, 652, 677, 696, 707, 739, 750, 795, 865, 887, 925, 949, 969, 1016, 1046, 1081, 1123, 1154, 1184, 1203, 1222, 1234, 1288, 1362, 1378, 1409, 1463, 1651, 1716, 2953, 3248.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₂₀H₂₆N₂O₃S рассчитано для [M+H]⁺ 375.1737; найдено: 375.1734.

(Z)-5-((6,8-ди-трет-бутил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-3-



метил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (31j). Жёлтое твёрдое вещество. Выход: 85%. Т_{пл.} 180 – 182 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 1.30 (с, 9H, H_tBu), 1.35 (с, 9H, H_tBu), 4.24 (д, *J* = 3.5 Гц, 4H, 2×CH₂), 6.74 (с, 1H, CH), 6.86 (с, 1H, H_{Ar}), 11.80 (с, 1H, NH).

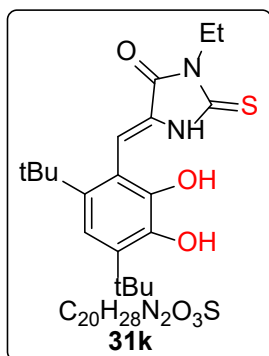
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 27.2, 29.5 (3C), 33.0 (3C),

34.8, 35.5, 62.6, 63.8, 109.9, 115.1, 117.6, 128.9, 136.7, 139.9, 140.5, 141.9, 163.4, 177.9.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 572, 584, 610, 695, 710, 740, 749, 788, 814, 868, 893, 944, 997, 1035, 1080, 1104, 1169, 1182, 1202, 1222, 1238, 1290, 1362, 1413, 1437, 1477, 1598, 1661, 1733, 2871, 2951, 2911, 3177.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₂₁H₂₈N₂O₃S рассчитано для [M+H]⁺ 389.1893; найдено: 387.1893.

(Z)-5-(4,6-ди-трет-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-3-этил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31k). Жёлтое твёрдое вещество.

Выход: 33%. $T_{пл}$. 181 – 182 °С.

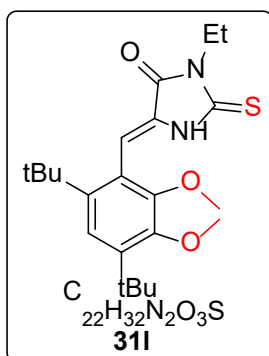
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.16 (д, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 1.28 (с, 9H, H_{tBu}), 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 3.81 (с, 3H, CH_2), 6.75 (д, $J = 2.2$ Гц, 2H, CH + H_{Ar}), 8.00 (с, 1H, OH), 8.24 (с, 1H, OH), 11.75 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.0, 29.4 (3C), 31.1 (3C), 34.6, 35.3, 39.2, 110.5, 114.8, 117.1, 128.7, 134.5, 138.1, 142.9 (2C), 163.2, 177.3.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 569, 580, 607, 650, 683, 700, 718, 754, 775, 802, 868, 924, 965, 1033, 1058, 1085, 1122, 1163, 1242, 1290, 1339, 1354, 1363, 1375, 1415, 1434, 1455, 1471, 1606, 1651, 1693, 1724, 2870, 2954, 3176.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{20}H_{28}N_2O_3S$ рассчитано для $[M-H]^-$ 375.1748; найдено: 375.1747.

(Z)-5-(4,6-ди-трет-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-3-этил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31l). Жёлтое твёрдое вещество.

Выход: 42%. $T_{пл}$. 159 – 160 °С.

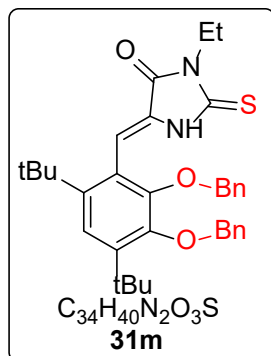
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.16 (д, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me) 1.30 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 3.53 (с, 3H, OMe), 3.82 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 3.89 (с, 3H, OMe), 6.83 (с, 1H, CH), 7.08 (с, 1H, H_{Ar}), 11.95 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.1, 30.3 (3C), 30.9 (3C), 35.0, 35.5, 35.7, 59.8, 59.9, 110.5, 118.9, 124.2, 129.2, 141.8, 142.8, 150.2, 151.6, 162.9, 177.6.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 537, 559, 578, 647, 668, 685, 707, 726, 759, 786, 804, 875, 915, 932, 959, 972, 1021, 1036, 1076, 1121, 1164, 1180, 1199, 1236, 1250, 1295, 1339, 1355, 1374, 1396, 1433, 1457, 1591, 1661, 1710, 2868, 2947, 3339.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{22}H_{32}N_2O_3S$ рассчитано для $[M-H]^-$ 403.2061; найдено: 403.2056.

(Z)-5-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*tert*-бутилбензильден)-3-этил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31m). Жёлтое твёрдое вещество.

Выход: 58%. $T_{пл.}$ 111 – 112 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.11 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 1.33 (с, 9H, H_{tBu}), 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 3.75 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H, CH_2), 4.75 (с, 2H, OCH_2), 5.23 (с, 2H, OCH_2), 6.79 (с, 1H, CH), 7.08 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.20 (д, $J = 8.5$ Гц, 4H, H_{Ar}), 7.32 – 7.44 (м, 5H,

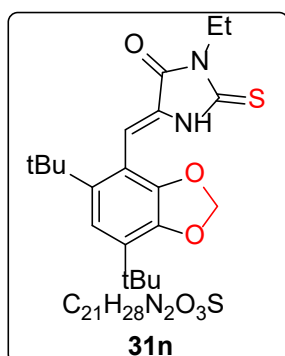
H_{Ar}), 12.05 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.0, 30.4 (3C), 30.9 (3C), 35.2, 35.3, 35.8, 73.6, 74.2, 110.1, 119.7, 124.8, 127.2 (4C), 127.6 (2C), 128.0 (2C), 128.4 (2C), 129.1, 137.0, 137.9, 142.3, 143.5, 149.1, 150.6, 162.8, 177.4.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 532, 576, 594, 611, 652, 695, 709, 728, 744, 782, 802, 845, 863, 885, 906, 957, 1003, 1023, 1068, 1122, 1164, 1213, 1246, 1292, 1338, 1365, 1402, 1435, 1471, 1585, 1664, 1736, 2869, 2948, 3191.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{34}H_{40}N_2O_3S$ рассчитано для $[M-H]^-$ 555.2687; найдено: 555.2684.

(Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-3-этил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31n). Жёлтое твёрдое вещество.

Выход: 70%. $T_{пл.}$ 161 – 162 °С.

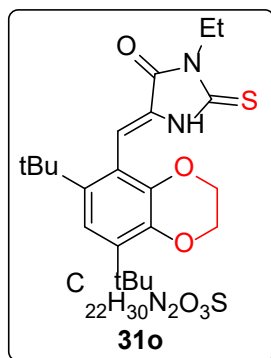
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.16 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 1.32 (с, 18H, $2 \times H_{tBu}$), 3.80 (q, 2H, CH_2), 6.04 (с, 2H, OCH_2O), 6.76 (с, 1H, CH), 6.80 (с, 1H, H_{Ar}), 11.96 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.0, 29.2 (3C), 31.2 (3C), 33.7, 35.5, 35.7, 100.8, 107.7, 110.8, 115.8, 127.9, 130.5, 1411, 142.8, 146.9, 163.1, 177.3.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 533, 574, 606, 633, 678, 703, 745, 761, 779, 801, 861, 888, 921, 944, 961, 972, 1023, 1047, 1083, 1095, 1121, 1153, 1178, 1247, 1271, 1338, 1350, 1362, 1377, 1401, 1417, 1433, 1633, 1655, 1720, 2869, 2956, 3273.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 411.1713; найдено: 411.1718.

(Z)-5-((6,8-di-*tert*-butyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-yl)methylene)-3-ethyl-



2-thioxoimidazolidin-4-one (31o). Жёлтое твёрдое вещество. Выход: 68%. $T_{\text{пл}}$. 165 – 166 °С.

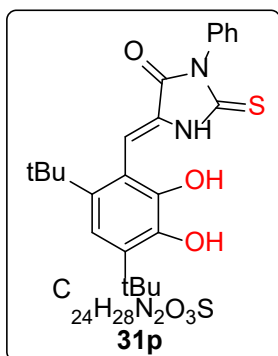
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.16 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 1.30 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 3.80 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 4.25 (с, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.74 (с, 1H, CH), 6.86 (с, 1H, H_{Ar}), 11.88 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.1, 29.5 (3C), 31.0 (3C), 34.8, 35.5 (2C), 62.6, 63.8, 109.9, 115.1, 117.6, 128.6, 136.7, 139.9, 140.5, 141.9, 163.2, 177.2.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 537, 569, 585, 618, 652, 685, 707, 733, 749, 772, 795, 868, 899, 919, 949, 959, 1010, 1052, 1078, 1115, 1162, 1180, 1216, 1234, 1249, 1265, 1300, 1336, 1349, 1369, 1416, 1429, 1457, 1479, 1595, 1641, 1717, 2871, 2949, 3283.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.2050; найдено: 403.2054.

(Z)-5-(4,6-ди-трет-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-3-фенил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31p). Жёлтое твёрдое вещество.

Выход: 32%. $T_{пл.}$ 237 – 238 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 1.38 (с, 9H, H_{tBu}), 6.81 (с, 2H, $CH+H_{Ar}$), 7.35 – 7.38 (м, 2H, H_{Ar}), 7.46 – 7.55 (м, 3H, H_{Ar}), 8.07 (с, 1H, OH), 8.30 (с, 1H, OH), 12.08 (с, 1H, NH).

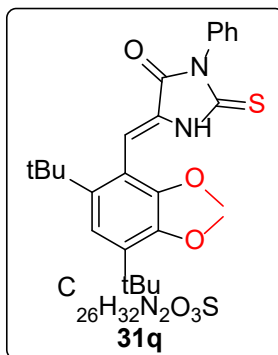
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.4 (3C), 31.3 (3C), 34.7,

35.4, 110.8, 114.8, 116.9, 128.7, 128.7 (2C), 128.8, 128.9 (2C) 133.3, 134.6, 138.2, 142.9, 143.1, 163.2, 177.4.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 539, 619, 668, 682, 702, 759, 797, 866, 882, 910, 924, 963, 1022, 1047, 1074, 1108, 1167, 1194, 1208, 1254, 1266, 1289, 1361, 1375, 1417, 1452, 1475, 1497, 1660, 1726, 2952, 3103, 3345, 3529.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{24}H_{28}N_2O_3S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 425.1893; найдено: 425.1893

(Z)-5-(4,6-ди-трет-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-3-фенил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31q). Жёлтое твёрдое вещество.

Выход: 33%. $T_{пл.}$ 230 – 231 °С.

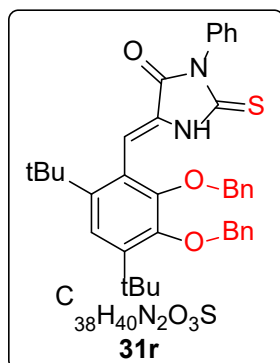
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 1.37 (с, 9H, H_{tBu}), 3.60 (с, 3H, Me), 3.92 (с, 3H, Me), 6.90 (с, 1H, CH), 7.11 (с, 1H, H_{Ar}), 7.40 – 7.42 (м, 2H, H_{Ar}), 7.47 – 7.55 (м, 3H, H_{Ar}), 12.21 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 30.3 (3C), 31.0 (3C), 35.1, 35.8, 59.9, 60.0, 110.7, 118.9, 124.2, 128.8, 128.9 (4C), 129.2, 133.1, 141.8, 142.9, 150.2, 151.7, 162.9, 177.6.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 537, 564, 605, 639, 650, 670, 692, 706, 717, 756, 779, 802, 891, 911, 924, 935, 972, 989, 1015, 1034, 1055, 1158, 1189, 1226, 1243, 1261, 1292, 1361, 1377, 1392, 1413, 1436, 1458, 1473, 1500, 1583, 1599, 1636, 1737, 2868, 2953, 3340.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{26}H_{32}N_2O_3S$ рассчитано для $[M-H]^-$ 451.2061; найдено: 451.2057.

(Z)-5-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*tert*-бутилбензильден)-3-фенил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31r). Жёлтое твёрдое вещество.

Выход: 45%. $T_{пл.}$ 158 – 159 °С.

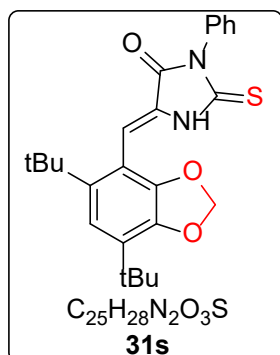
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.39 (д, $J = 10.8$ Гц, 18H, $2 \times H_{tBu}$), 4.81 (с, 2H, OCH_2), 5.28 (с, 2H, OCH_2), 6.85 (с, 1H, CH), 7.23 (м, 8H, H_{Ar}), 7.38 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, H_{Ar}), 7.45 – 7.55 (м, 5H, H_{Ar}), 12.32 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 30.4 (3C), 31.0 (3C), 35.2, 35.9, 73.6, 74.3, 110.4, 119.7, 124.9, 127.3 (4C), 127.6, 127.7, 128.2 (3C), 128.5 (3C), 128.6, 128.8, 128.9, 129.1, 133.1, 137.2, 137.9, 142.4, 143.6, 149.1, 150.8, 162.9, 177.4.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 535, 587, 611, 665, 691, 703, 726, 738, 748, 759, 775, 791, 841, 893, 912, 938, 970, 987, 1009, 1025, 1052, 1160, 1191, 1208, 1228, 1240, 1261, 1292, 1361, 1374, 1403, 1422, 1443, 1455, 1473, 1496, 1597, 1650, 1735, 2870, 2964, 3356.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{38}H_{40}N_2O_3S$ рассчитано для $[M-H]^-$ 603.2687; найдено: 603.2682.

(Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-3-фенил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (31s). Жёлтое твёрдое вещество.

Выход: 60%. $T_{пл.}$ 241 – 242 °С.

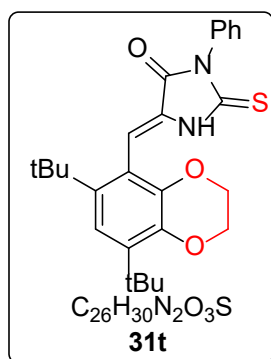
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 6.10 (с, 2H, OCH_2O), 6.83 (д, $J = 0.9$ Гц, 2H, CH + H_{Ar}), 7.40 – 7.42 (м, 2H, H_{Ar}), 7.44 – 7.53 (м, 3H, H_{Ar}), 12.21 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.2 (3C), 31.3 (3C), 33.8, 35.8, 100.9, 107.9, 110.8, 115.9 (2C), 127.9, 128.9 (3C), 130.6, 133.2, 141.2 (2C), 142.90, 147.0, 163.2, 177.5.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 760, 798, 875, 926, 948, 973, 1028, 1071, 1096, 1126, 1171, 1212, 1240, 1265, 1361, 1374, 1392, 1411, 1487, 1501, 1596, 1634, 1662, 1751, 2904, 2964, 3182.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437.1893; найдено: 437.1889.

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-3-



фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (31t). Жёлтое твёрдое вещество. Выход: 63%. $T_{\text{пл}}$ 261 – 262 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 1.37 (с, 9H, H_{tBu}), 4.30 (с, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.82 (с, 1H, CH), 6.90 (с, 1H, H_{Ar}), 7.39 – 7.41 (м, 2H, H_{Ar}), 7.45 – 7.54 (м, 3H, H_{Ar}), 12.14 (с, 1H, NH).

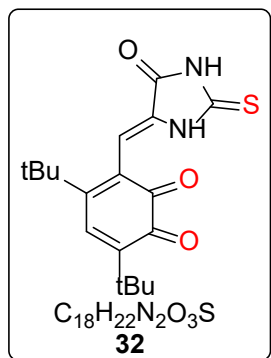
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.5 (3C), 31.2 (3C), 34.9,

35.6, 62.7, 63.9, 110.2, 115.2, 117.7, 128.5, 128.8, 128.9 (2C), 128.8 (2C) 133.2, 136.9, 140.1, 140.6, 142.1, 163.2, 177.3.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 620, 698, 710, 760, 873, 894, 923, 945, 957, 1013, 1089, 1107, 1214, 1247, 1289, 1302, 1370, 1390, 1416, 1467, 1500, 1598, 1672, 1749, 1976, 2872, 2958, 3194.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 449.1910; найдено: 449.1906.

(Z)-4,6-ди-*tert*-бутил-3-((5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-



илиден)метил)циклогекса-3,5-диен-1,2-дион (32). В стеклянную пробирку объемом 10 мл добавляли тиогидантоин **26a** (0.169 г, 1.2 ммоль, 1 экв.), ацетат натрия (0.086 г, 0.88 ммоль, 1.1 экв.), 4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегид **3a** (0.2 г, 0.8 ммоль, 1 экв.) и 2 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь подвергали микроволновому облучению при 140 °С в течение 30 минут. После

завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 20 мл воды за одну порцию. Осадок, выпавший при перемешивании, отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением жёлтого твердого вещества. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3), в результате чего выделили хинонное производное (0,013 г, 5%). $T_{пл}$. 246 – 247 °С.

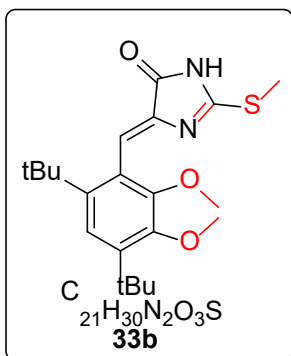
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.43 (с, 9H, H_{tBu}), 1.48 (с, 9H, H_{tBu}), 7.35 (с, 1H, CH), 7.87 (с, 1H, H_{Ar}), 10.00 (с, 1H, NH), 12.52 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.0 (3C), 31.6 (3C), 34.9, 35.4, 114.8, 118.2, 119.8, 135.9, 136.8, 139.0, 141.0, 141.1, 143.4, 157.4.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 612, 637, 665, 719, 747, 795, 882, 906, 919, 975, 1010, 1034, 1095, 1157, 1190, 1218, 1255, 1275, 1292, 1364, 1391, 1418, 1482, 1550, 1590, 1613, 1716, 2870, 2961, 3419.

Общий метод синтеза тиометилированных производных 33. Соответствующее соединение **31** (1 экв.) добавляли к раствору основания (3 экв. или 1,5 экв.) в 5 мл этанола. После этого добавляли MeI (3 экв.) и реакционную смесь перемешивали на водяной бане при 60 °С. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По завершении реакции добавляли воду и этилацетат, тщательно перемешивали, экстрагировали ЭА (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , растворитель упаривали до получения твердого вещества, которое затем очищали флэш-хроматографией (этилацетат/петролейный эфир). Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из этанола с получением белого твердого вещества.

(Z)-5-(4,6-ди-трет-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-2-(метилтио)-1,5-



дигидро-4H-имидазол-4-он (33b). Желтый твёрдый. Выход: 40%. Т_{пл.} 198 – 199 °С.

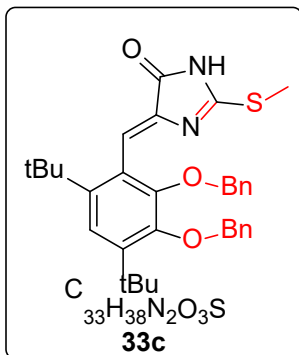
ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.26 (с, 9H, H_{tBu}), 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 2.42 (с, 3H, Me), 3.58 (с, 3H, Me), 3.78 (с, 3H, Me), 6.95 (с, 1H, CH), 7.07 (с, 1H, CH), 11.71 (с, 1H, NH).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 12.1, 30.3 (3C), 30.9 (3C), 34.9, 35.7, 59.5, 59.5, 118.8, 121.4, 126.4, 141.1, 141.5, 142.7, 149.9, 151.1, 164.0, 169.8.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 553, 614, 658, 676, 695, 732, 770, 876, 892, 918, 936, 977, 1018, 1038, 1053, 1086, 1178, 1237, 1275, 1298, 1332, 1361, 1381, 1394, 1445, 1464, 1481, 1508, 1660, 1714, 2863, 2904, 2960, 2996, 3149.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₂₁H₃₀N₂O₃S рассчитано для [M+H]⁺ 391.2050; найдено: 391.2047.

(Z)-5-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-трет-бутилбензилиден)-2-(метилтио)-3,5-



дигидро-4H-имидазол-4-он (33c). Желтый твёрдый Выход: 30%. Т_{пл.} 89 – 90 °С.

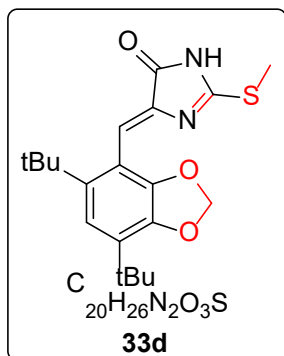
ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 2.41 (с, 3H, Me), 4.87 (с, 2H, OCH₂), 5.11 (с, 2H, OCH₂), 6.97 (с, 1H, CH), 7.08 (д, *J* = 4.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.18 (с, 1H, H_{Ar}), 7.22 – 7.24 (м, 3H, H_{Ar}), 7.38 (м, 5H, H_{Ar}), 11.67 (с, 1H, NH).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 12.2, 30.4 (3C), 30.9 (3C), 35.1, 35.8, 72.9, 73.5, 119.5, 121.3, 127.1 (3C), 127.2 (2C), 127.6, 128.1 (3C), 128.4 (3C), 137.5, 137.7, 141.5, 143.4, 148.8, 150.1, 164.3, 169.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 531, 589, 612, 661, 695, 734, 753, 791, 845, 880, 910, 956, 1001, 1024, 1048, 1078, 1173, 1199, 1236, 1262, 1295, 1332, 1362, 1403, 1454, 1493, 1563, 1662, 1714, 2866, 2955, 3626.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{33}H_{38}N_2O_3S$ рассчитано для $[M-H]^-$ 541.2530; найдено: 541.2533.

(Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-2-(метилтио)-



3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33d). Желтый твёрдый. Выход: 33%. $T_{пл}$. 216 – 217°C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.30 (с, 9H, H_{tBu}), 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 2.48 (с, 3H, Me), 5.90 (с, 2H, CH_2), 6.81 (с, 1H, CH), 6.94 (с, 1H, CH), 11.72 (с, 1H, NH).

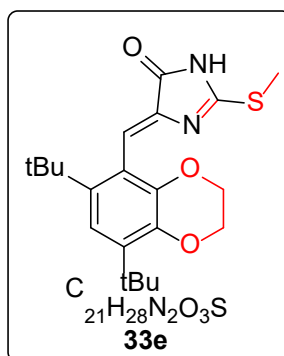
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.2, 29.2 (3C), 31.1 (3C),

33.7, 35.8, 99.9, 113.3, 115.8, 117.8, 130.5, 140.7, 141.5, 142.3, 164.2, 169.9.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 547, 570, 603, 675, 701, 774, 784, 867, 893, 959, 973, 1035, 1065, 1095, 1135, 1156, 1215, 1231, 1252, 1271, 1334, 1351, 1366, 1392, 1409, 1453, 1467, 1632, 1703, 2862, 2897, 2955, 3274.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{20}H_{26}N_2O_3S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 375.1737; найдено: 375.1736.

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-2-



(метилтио)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33e). Желтый твёрдый. Выход: 45%. $T_{пл}$. 232 – 234 °C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.26 (с, 9H, H_{tBu}), 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 2.46 (с, 3H, Me), 4.13 (с, 2H, CH_2), 4.19 (с, 2H, CH_2), 6.86 (с, 1H, CH), 6.89 (с, 1H, CH), 11.65 (с, 1H, NH).

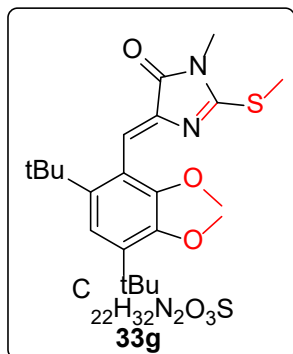
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.1, 29.5 (3C), 31.1 (3C),

34.7, 35.5, 63.1, 63.6, 115.3, 120.1, 120.7, 135.9, 139.7, 140.2, 141.2, 141.6, 163.6, 169.9.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 528, 574 610, 655, 666, 694, 730, 782, 865, 873, 885, 892, 944, 953, 988, 1007, 1076, 1087, 1182, 1237, 1255, 1303, 1331, 1370, 1406, 1467, 1484, 1509, 1655, 1708, 2862, 2947, 3134.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{21}H_{28}N_2O_3S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 389.1893; найдено: 389.1891.

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-3-метил-2-(метилтио)-



3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33g). Желтый твёрдый. Выход: 38%. $T_{пл.}$ 153 – 154 °C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.26 (с, 9H, H_{tBu}), 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 2.46 (с, 3H, Me), 3.08 (с, 3H, Me), 3.58 (с, 3H, Me), 3.77 (с, 3H, Me), 7.08 (д, $J = 4.3$ Гц, 2H, 2CH).

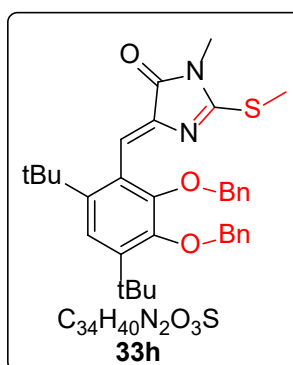
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.3, 26.3, 30.3 (3C), 30.9

(3C), 34.9, 35.7, 59.4, 59.5, 118.8, 122.7, 126.1, 140.4, 141.2, 142.7, 149.9, 151.1, 165.2, 168.0.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 540, 550, 575, 656, 697, 719, 736, 757, 773, 809, 879, 917, 933, 972, 1013, 1043, 1069, 1098, 1151, 1237, 1282, 1327, 1361, 1382, 1397, 1427, 1447, 1476, 1508, 1591, 1639, 1660, 1714, 2865, 2954.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{22}H_{32}N_2O_3S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 405.2206; найдено: 406.2205.

(Z)-5-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*tert*-бутилбензилиден)-3-метил-2-



(метилтио)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33h). Желтый твёрдый. Выход: 35%. $T_{пл.}$ 83 – 85 °C.

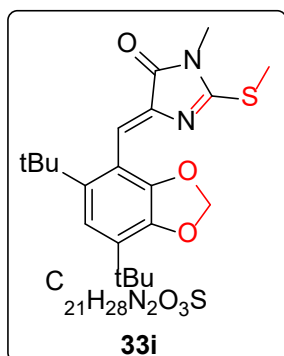
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 2.44 (с, 3H, Me), 2.99 (с, 3H, Me), 4.87 (с, 2H, CH_2), 5.11 (с, 2H, CH_2), 7.03 – 7.05 (м, 2H, H_{Ar}), 7.08 (м, 1H, CH), 7.17 (м, 1H, H_{Ar}), 7.20 – 7.22 (м, 3H, H_{Ar}), 7.31 – 7.42 (м, 5H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.5, 26.2, 30.4 (3C), 30.9 (3C), 35.2, 35.8, 73.0, 73.6, 119.5, 122.7, 126.8, 126.9 (2C), 127.1 (2C), 127.4, 127.7, 127.9 (2C), 128.5 (2C), 137.6, 137.7, 140.5, 141.8, 143.4, 148.8, 150.3, 165.4, 167.9.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 538, 573, 595, 614, 657, 695, 732, 844, 886, 906, 1002, 1063, 1095, 1152, 1232, 1278, 1294, 1327, 1362, 1401, 1422, 1453, 1506, 1655, 1720, 2867, 2955.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 557.2832; найдено: 557.2827.

(Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-3-метил-2-



(метилтио)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33i). Желтый твёрдый. Выход: 45%. $T_{\text{пл}}$ 143 – 144 °С.

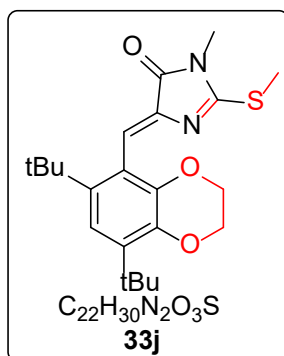
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.30 (с, 9H, H_{tBu}), 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 2.52 (с, 3H, Me), 3.06 (с, 3H, Me), 5.90 (с, 2H, CH_2), 6.82 (с, 1H, CH), 7.07 (с, 1H, CH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.6, 26.4, 29.2 (3C), 31.2 (3C), 33.8, 35.8, 100.0, 113.1, 115.9, 119.1, 130.7, 139.6, 141.5, 142.4, 146.6, 165.5, 168.1, 169.2.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 572, 604, 657, 678, 696, 717, 747, 760, 794, 863, 888, 952, 972, 1001, 1042, 1082, 1144, 1174, 1198, 1235, 1281, 1326, 1348, 1389, 1407, 1429, 1477, 1510, 1584, 1629, 1711, 2869, 2954.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.1893; найдено: 389.1895.

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-3-



метил-2-(метилтио)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33j). Желтый твёрдый. Выход: 50%. $T_{\text{пл}}$ 77 – 79 °С.

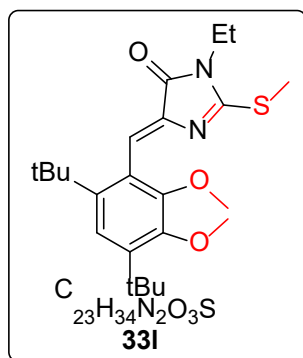
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.26 (с, 9H, H_{tBu}), 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 2.50 (с, 3H, CH_3), 3.05 (с, 3H, CH_3), 4.12 (м, 2H, CH_2), 4.18 (м, 2H, CH_2), 6.86 (с, 1H, CH), 7.02 (с, 1H, CH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.5, 26.3, 29.5 (3С), 31.1 (3С), 34.8, 35.5, 63.2, 63.6, 115.4, 119.9, 122.1, 136.2, 139.8, 140.1, 140.2, 141.6, 164.9, 168.1.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 572, 613, 663, 699, 717, 738, 762, 790, 867, 894, 946, 988, 1031, 1088, 1151, 1179, 1199, 1236, 1277, 1300, 1329, 1360, 1414, 1480, 1506, 1645, 1716, 2869, 2954.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.2050; найдено: 403.2049.

(*Z*)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-3-этил-2-(метилтио)-



3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33I). Желтый твёрдый. Выход: 77%. $T_{\text{пл}}$. 164 – 165 °С.

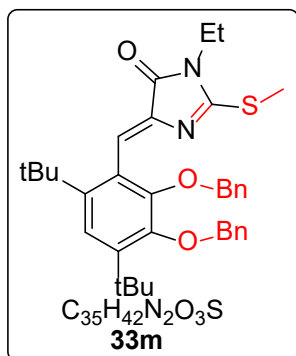
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.27 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, Me), 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 2.50 (с, 3H, Me), 3.63 (q, $J=7.2$ Гц, 2H, CH_2), 3.67 (с, 3H, OMe), 3.85 (с, 3H, OMe), 7.13 (с, 1H, CH), 7.25 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.9, 14.5, 30.7 (3С), 31.4 (3С), 35.5, 35.8, 36.3, 119.5, 123.8, 126.1, 140.9, 142.2, 143.5, 150.4, 151.7, 164.1, 168.9.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 557, 582, 659, 675, 693, 760, 789, 818, 879, 917, 934, 953, 974, 1019, 1039, 1067, 1084, 1107, 1152, 1221, 1233, 1273, 1298, 1332, 1370, 1382, 1395, 1447, 1479, 1506, 1658, 1722, 2868, 2964.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.2363; найдено: 419.2361.

(Z)-5-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*tert*-бутилбензилиден)-3-этил-2-



(метилтио)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33m). Желтый твёрдый. Выход: 60%. $T_{пл.}$ 121 – 122 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.11 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 2.45 (с, 3H, Me), 3.50 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2), 4.87 (с, 2H, OCH_2), 5.11 (с, 2H, OCH_2), 7.03 (дд, $J = 2.6, 6.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.11 (с, 1H, CH), 7.18 – 7.21 (м, 4H,

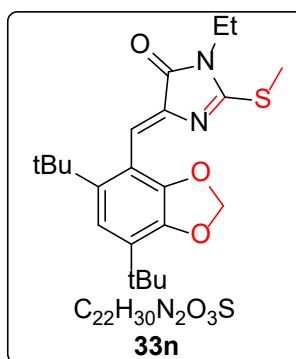
H_{Ar}), 7.31 – 7.42 (м, 5H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.4, 13.9, 14.1, 30.4 (3C), 30.9 (3C), 35.1, 35.8, 72.9, 73.5, 119.5, 122.6, 126.7, 126.9 (2C), 127.0 (2C), 127.5, 127.6, 128.0 (2C), 128.4 (2C), 137.6, 137.7, 140.5, 141.8, 143.4, 148.9, 150.2, 164.7, 167.6.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 541, 576, 594, 660, 681, 695, 720, 736, 755, 769, 777, 807, 835, 877, 891, 911, 949, 970, 1018, 1039, 1063, 1077, 1110, 1153, 1174, 1231, 1277, 1296, 1329, 1367, 1388, 1402, 1451, 1468, 1506, 1592, 1655, 1722, 2872, 2961.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{35}H_{42}N_2O_3S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 571.2989; найдено: 571.2985.

(Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-3-этил-2-



(метилтио)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33n). Желтый твёрдый. Выход: 75%. $T_{пл.}$ 126 – 127 °С.

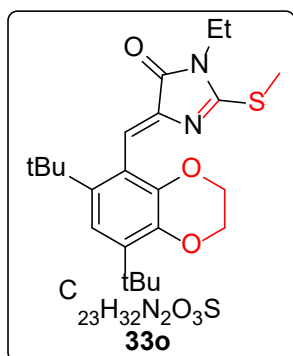
ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.28 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 1.38 (с, 9H, H_{tBu}), 2.59 (с, 3H, Me), 3.63 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_2), 5.91 (с, 2H, OCH_2O), 6.88 (с, 1H, CH), 7.31 (с, 1H, H_{Ar})

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 13.1, 14.5, 29.6 (3C), 31.7 (3C), 34.3, 35.9, 36.4, 100.1, 113.3, 116.8, 120.7, 131.8, 139.6, 142.4, 142.9, 146.9, 164.3, 169.0.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 570, 607, 667, 693, 707, 727, 753, 766, 777, 804, 874, 889, 944, 953, 973, 1011, 1044, 1073, 1085, 1104, 1145, 1171, 1212, 1232, 1269, 1339, 1362, 1376, 1407, 1441, 1463, 1498, 1585, 1635, 1727, 2869, 2965.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.2050; найдено: 403.2053.

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилден)-3-



этил-2-(метилтио)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33o).

Желтый твёрдый. Выход: 77%. $T_{\text{пл}}$. 161 – 162 °C.

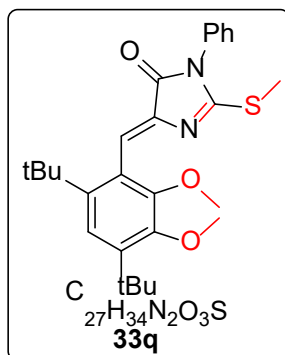
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.35 (т, $J = 7.1$ Гц, Me) 1.43 (с, 9H, H_{tBu}), 1.46 (с, 9H, H_{tBu}), 2.64 (с, 3H, Me), 3.70 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2), 4.25 – 4.31 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 7.04 (с, 1H, CH), 7.35 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.9, 14.5, 29.8 (3C), 31.6 (3C), 35.4, 35.8, 36.1, 63.4, 63.9, 116.5, 120.1, 123.1, 137.4, 140.4, 140.6, 140.8, 141.9, 163.6, 169.0.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 572, 588, 612, 639, 667, 695, 711, 747, 763, 776, 807, 816, 867, 880, 893, 945, 996, 1037, 1088, 1156, 1177, 1227, 1268, 1298, 1341, 1371, 1392, 1408, 1452, 1481, 1502, 1590, 1663, 1722, 2872, 2933, 2954.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.2206; найдено: 417.2206.

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-2-(метилтио)-3-фенил-



3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33q). Желтое твёрдое вещество. Выход: 50%. $T_{\text{пл}}$. 173 – 174 °C.

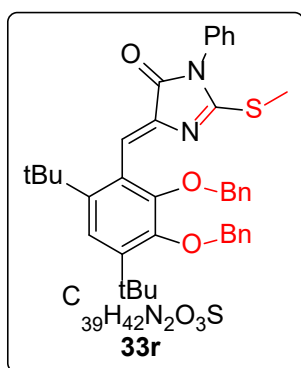
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.37 (с, 9H, H_{tBu}), 1.42 (с, 9H, H_{tBu}), 2.47 (с, 3H, Me), 3.74 (с, 3H, OMe), 3.89 (с, 3H, OMe), 7.17 (с, 1H, CH), 7.37 (м, 3H, H_{Ar}), 7.44 – 7.52 (м, 3H H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 13.3, 30.7 (3C), 31.5 (3C), 35.6, 36.3, 59.9, 60.4, 119.6, 124.7, 126.0, 127.4 (2C), 129.1, 129.6 (2C), 132.7, 140.5, 142.4, 143.6, 150.5, 151.7, 164.1, 168.2.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 542, 564, 612, 620, 649, 660, 699, 716, 726, 758, 776, 805, 873, 918, 933, 962, 975, 1019, 1035, 1055, 1075, 1093, 1157, 1179, 1216, 1240, 1295, 1349, 1381, 1394, 1446, 1455, 1474, 1512, 1596, 1643, 1717, 2868, 2958, 3047.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 467.2363; найдено: 467.2358.

(*Z*)-5-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-*tert*-бутилбензилиден)-3-этил-2-



тиоксоимидазолидин-4-он (33r). Желтое твердое вещество.

Выход: 58%. $T_{\text{пл}}$. 111 – 112 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.11 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 1.33 (с, 9H, H_{tBu}), 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 3.75 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H, CH_2), 4.75 (с, 2H, OCH_2), 5.23 (с, 2H, OCH_2), 6.79 (с, 1H, CH), 7.08 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.20 (д, $J = 8.5$ Гц, 4H, H_{Ar}), 7.32 –

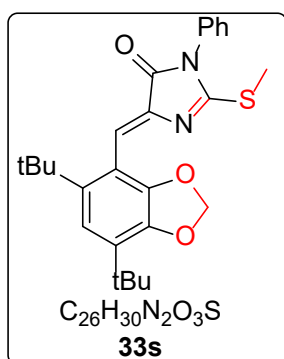
7.44 (м, 5H, H_{Ar}), 12.05 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.8, 30.4 (3C), 30.9 (3C), 35.1, 35.8, 73.0, 73.5, 119.5, 123.3, 126.5, 126.7 (2C), 127.1(2C), 127.3(2C), 127.4, 127.6, 128.0 (2C), 128.4 (2C), 129.2, 129.5 (2C), 132.1, 137.6, 137.7, 140.0, 141.9, 143.5, 148.9, 150.2, 164.4, 167.0.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 532, 576, 594, 611, 652, 695, 709, 728, 744, 782, 802, 845, 863, 885, 906, 957, 1003, 1023, 1068, 1122, 1164, 1213, 1246, 1292, 1338, 1365, 1402, 1435, 1471, 1585, 1664, 1736, 2869, 2948, 3191.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 555.2687; найдено: 555.2684.

(Z)-5-((5,7-ди-трет-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-2-(метилтио)-



3-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33s). Желтое твердое вещество. Выход: 81%. $T_{пл.}$ 199 – 200 °С.

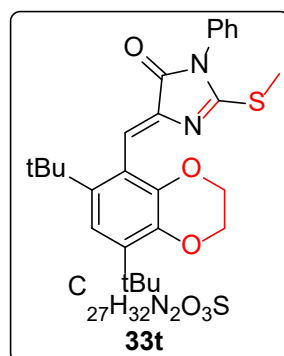
ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.38 (с, 9H, H_{tBu}), 1.42 (с, 9H, H_{tBu}), 2.55 (с, 3H, Me), 5.95 (с, 2H, OCH_2O), 6.92 (с, 1H, CH), 7.36 – 7.38 (м, 2H, H_{Ar}), 7.42 – 7.49 (м, 4H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 13.5, 29.6 (3C), 31.8 (3C), 34.4, 36.4, 100.2, 113.2, 116.9, 121.6, 127.4 (2C), 129.1, 129.5 (2C), 131.9, 132.8, 139.0, 142.5, 142.9, 164.1, 168.3.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 528, 539, 551, 562, 573, 608, 665, 689, 697, 710, 728, 752, 763, 797, 871, 891, 956, 974, 1027, 1037, 1064, 1071, 1092, 1149, 1176, 1213, 1227, 1259, 1271, 1323 1353, 1390, 1408, 1466, 1479, 1507, 1596, 1629, 1735, 2876, 2964.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{26}H_{30}N_2O_3S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 451.2050; найдено: 451.2053.

(Z)-5-((6,8-ди-трет-бутил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-2-



(метилтио)-3-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33t).

Желтое твердое вещество. Выход: 80%. $T_{пл.}$ 205 – 206 °С.

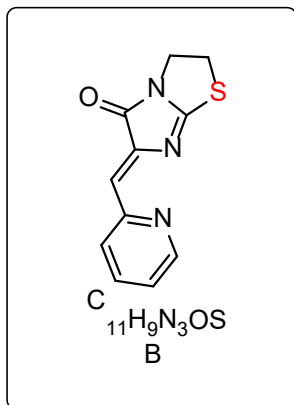
ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 1.40 (д, $J = 4.5$ Гц, 18H, $2 \times H_{tBu}$), 2.53 (с, 3H, Me), 4.25 (кв, $J = 1.4$ Гц, 4H, $2 \times CH_2$), 7.00 (с, 1H, CH), 7.35 – 7.42 (м, 3H, H_{Ar}), 7.40 – 7.51 (м, 3H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 13.4, 29.8 (3C), 31.7 (3C), 35.4, 36.1, 63.4, 64.0, 116.6, 119.9, 123.9, 127.4 (2C), 128.9, 129.5 (2C), 132.9, 137.6, 139.8, 140.7, 140.9, 141.9, 163.5, 168.3.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 535, 582, 611, 620, 665, 696, 716, 728, 758, 768, 790, 812, 871, 893, 927, 950, 962, 1010, 1081, 1108, 1121, 1158, 1181, 1212, 1238, 1279, 1300, 1353, 1369, 1414, 1456, 1476, 1505, 1596, 1633, 1717, 2873, 2960, 3055.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{27}H_{32}N_2O_3S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 465.2206; найдено: 465.2210.

Синтез производных 5-пиридилметилиден-2-тиогидатоина А.



(Z)-6-(Пиридин-2-илметилиден)-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5(6H)-он (B). 5-Пиридилметилиден-2-

тиогидантоин А (150 мг, 0,73 ммоль), K_2CO_3 (300 мг, 2 ммоль) и 1,2-дибромэтан (60 мкл, 73 ммоль) в ДМФ (3 мл) смешивали, и реакцию суспензию перемешивали в течение 20 часов. Полученную смесь выливали на лед, олушенный остаток отфильтровывали и сушили на воздухе, получая 80 мг (выход

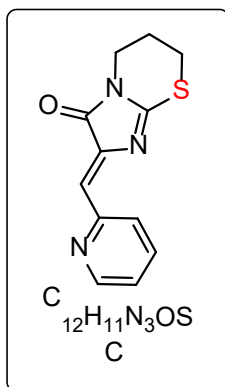
47 %) целевого соединения в виде желтого твердого вещества.

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): 3.80 (т, 2H, N- CH_2 -, $J = 7.6$ Гц), 3.99 (т, 2H, S- CH_2 -, $J = 7.6$ Гц), 7.06 (с, 1H, =CH), 7.20-7.23 (м, 1H, Py), 7.73 (дт, 1H, Py, $J_1 = 2.0$ Гц, $J_2 = 7.1$ Гц), 8.21 (д, 1H, Py, $J_2 = 7.1$ Гц), 8.70-8.72 (м, 1H, Py).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$): 171.75, 165.98, 152.81, 149.57, 146.26, 135.88, 126.56, 123.65, 122.89, 40.40, 33.93.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 1514 (C=N), 1580 (C=N), 1635 (C=N), 1665 (C=C), 1708 (C=O),

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{11}H_{10}N_3OS$: рассчитано для $[M+H]^+$ 232.0545, найдено: 232.0527.



(2Z)-2-(Пиридин-2-илметилиден)-6,7-дигидро-5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазин-3(2H)-он (C). 5-Пиридилметилиден-2-

тиогидантоин А (170 мг, 0,83 ммоль), K_2CO_3 (340 мг, 2,5 ммоль) и 1,2-дибромпропан (85 мкл, 0,83 ммоль) в ДМФ (3 мл) смешивали, и реакцию суспензию перемешивали в течение 20 часов. Реакционную смесь вылили на лед, экстрагировали CH_2Cl_2 ,

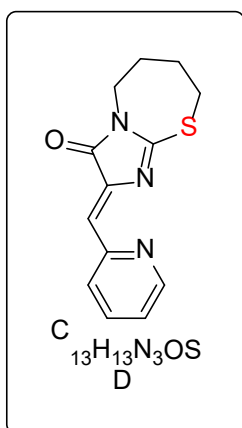
органический растворитель упарили, получив 151 мг (выход 74 %) целевого соединения в виде желтого твердого вещества.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 2,30 (м, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,17 (т, 2H, N- CH_2- , $J = 5,6$ Гц), 3,76 (т, 2H, S- CH_2- , $J = 6,0$ Гц), 7,12 (с, 1H, $=\text{CH}$), 7,16 (дт, 1H, Py, $J_1 = 1,2$ Гц, $J_2 = 7,9$ Гц), 7,73 (дт, 1H, Py, $J_1 = 2,1$ Гц, $J_2 = 7,9$ Гц), 8,64-8,68 (м, 2H, Py).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): 168.18, 164.46, 153.14, 149.89, 139.87, 136.56, 126.31, 123.41, 120.67, 39.62, 25.77, 22.23.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 1710 (C=O), 1628 (C=C), 1579 (C=N), 1562 (C=N).

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS}$: рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246.0701, найдено: 246.0731.



(Z)-2-(Пиридин-2-илметилен)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазепин-3(2H)-он (D). 5-Пиридилметиленден-2-

тиогидантоин **A** (150 мг, 0,73 ммоль), K_2CO_3 (300 мг, 2 ммоль) и 1,4-дибромбутан (90 мкл, 0,73 ммоль) в ДМФ (3 мл) смешивали, и реакцию суспензию перемешивали в течение 24 часов. Полученную смесь вылили на лед, экстрагировали CH_2Cl_2 , а органический растворитель упарили, получив 154 мг (выход 81 %)

целевого соединения в виде желтого твердого вещества.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 1.86-1.88 (м, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.16-2.19 (м, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.05 (т, 2H, N- CH_2- , $J = 5.3$ Гц), 3.89 (т, 2H, S- CH_2- , $J = 5.2$ Гц), 7.21-7.23 (м, 1H, Py), 7.25 (с, 1H, $=\text{CH}$), 7.75 (дт, 1H, Py, $J_1 = 2.1$ Гц, $J_2 = 7.9$ Гц), 8.70-8.72 (м, 2H, Py).

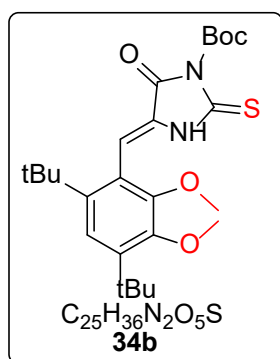
ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 1708 (C=O), 1643 (C=C), 1584 (C=N), 1552 (C=N), 1517 (C=N).

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OS}$: рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.3204, найдено 260,3216.

Общий метод синтеза соединений с Вос-защитной группой 34b-e. Соответствующее соединение **31** (1 экв.) добавляли к раствору ДИЭФА (1 экв.) и каталитического количества (DMAP) в ДХМ. После этого добавляли Wos_2O (1 экв.) и

реакционную смесь перемешивали при 25 °С. Ход реакции контролировали методом ТСХ. Растворитель упаривали с получением твёрдого вещества, которое очищали флэш-хроматографией (этилацетат/петролейный эфир). Целевой продукт выделяли перекристаллизацией из этанола с получением белых твёрдых веществ **34b-e**.

Трет-бутил (Z)-4-((6,8-ди-трет-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилден)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксилат



(34b). Желтое твердое вещество. Выход: 50%. $T_{пл}$. 152 – 153 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.30 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 1.55 (с, 9H, H_{tBu}), 4.26 (с, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.81 (с, 1H, H_{Ar}), 6.87 (с, 1H, CH), 12.32 (с, 1H, NH).

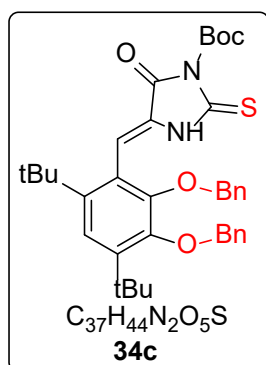
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 27.2 (3C), 29.4 (3C), 31.1

(3C), 34.9, 35.5, 62.6, 63.9, 86.5, 111.7, 115.2, 117.1, 127.7, 137.1, 140.6, 141.9, 146.3, 160.7, 172.7.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 580, 612, 634, 695, 739, 772, 793, 841, 870, 895, 949, 1030, 1047, 1085, 1100, 1131, 1151, 1209, 1244, 1300, 1342, 1369, 1394, 1414, 1448, 1599, 1656, 1752, 1780, 2870, 2956.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 473.2116; найдено: 473.2115.

Трет-бутил (Z)-4-(2,3-бис(бензилокси)-4,6-ди-трет-бутилбензилиден)-5-оксо-



2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксилат (34c). Желтое твердое вещество. Выход: 57%. $T_{пл}$. 66 – 68 °С.

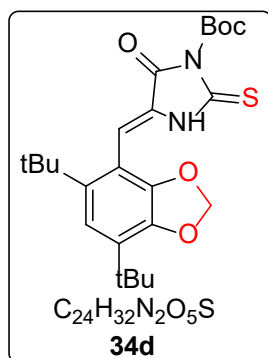
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.33 (с, 9H, H_{tBu}), 1.39 (с, 9H, H_{tBu}), 1.55 (с, 9H, H_{tBu}), 4.77 (с, 2H, CH_2), 5.23 (с, 2H, CH_2), 6.79 (с, 1H, CH), 7.10 (д, $J = 1.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.22 (м, 4H, H_{Ar}), 7.41 (м, 5H, H_{Ar}), 12.43 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 27.2 (3C), 30.3 (3C), 30.9 (3C), 35.2, 35.8, 38.9, 39.1, 74.4, 86.2, 111.9, 119.7, 124.5, 127.3, 127.4, 127.6, 127.7, 128.1, 128.3, 128.4, 136.9, 137.9, 143.6, 150.6, 160.5, 172.9.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 592, 631, 695, 734, 775, 797, 840, 884, 995, 1028, 1064, 1129, 1150, 1210, 1244, 1342, 1367, 1402, 1433, 1659, 1739, 1782, 2870, 2957.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 627.2898; найдено: 627.2894.

Трет-бутил (Z)-4-((5,7-ди-трет-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-5-



оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксилат (34d). Желтое твердое вещество. Выход: 70%. $T_{\text{пл}}$. 94 – 95 °С.

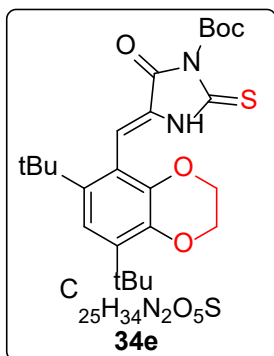
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.33 (с, 18H, 2× H_{tBu}), 1.55(с, 9H, H_{tBu}), 6.06 (с, 2H), 6.81 (с, 2H, OCH_2O), 6.81 (с, 1H, H_{Ar}), 6.83 (с, 1H, CH), 12.39 (с, 1H, NHS).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 27.2 (3C), 29.2 (3C), 31.2 (3C), 27.2, 29.2, 31.2, 33.8, 35.7, 37.8, 40.6, 86.48, 100.9, 109.5, 110.4, 115.9, 127.1, 130.9, 141.2, 142.8, 146.9, 160.7, 172.8.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 569, 604, 629, 676, 689, 747, 772, 797, 840, 866, 889, 970, 1033, 1048, 1079, 1128, 1150, 1210, 1237, 1344, 1393, 1411, 1455, 1632, 1656, 1780, 2868, 2957.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 459.1959; найдено: 449.1956.

Трет-бутил (Z)-4-((6,8-ди-трет-бутил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксилат



(34e). Желтое твердое вещество. Выход: 50%. T_{пл.} 152 – 153 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.30 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 1.55 (с, 9H, H_{tBu}), 4.26 (с, 4H, 2×CH₂), 6.81 (с, 1H, H_{Ar}), 6.87 (с, 1H, CH), 12.32 (с, 1H, NH).

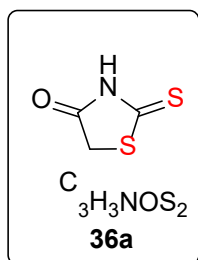
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 27.2 (3C), 29.4 (3C), 31.1 (3C), 34.9, 35.5, 62.6, 63.9, 86.5, 111.7, 115.2, 117.1, 127.7, 137.1, 140.6, 141.9, 146.3, 160.7, 172.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 580, 612, 634, 695, 739, 772, 793, 841, 870, 895, 949, 1030, 1047, 1085, 1100, 1131, 1151, 1209, 1244, 1300, 1342, 1369, 1394, 1414, 1448, 1599, 1656, 1752, 1780, 2870, 2956.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₂₅H₃₄N₂O₅S рассчитано для [M-H]⁻ 473.2116; найдено: 473.2115.

Общие методы синтеза соединений 36а-с. Амин (1 экв.) и триэтиламин (5 экв.) растворяли в этаноле, затем к смеси при 0 °С медленно при перемешивании добавляли сероуглерод (2 экв.) и перемешивали в течение 0.5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и растворяли в растворе хлорацетата натрия (1.1 экв.) с последующим stirring при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 6 М HCl и нагревали при 95 °С в течение 5 мин. продукт отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из хлороформа с получением целевого соединения в виде жёлтого твердого вещества.

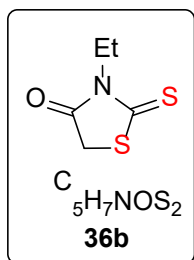
тиоксоимидазолидин-4-он (36а). Метод I: Подробная методика эксперимента



описана в литературе [203]. 30% раствор аммиака (30 г, 0.285 моль, 1 экв.) и триэтиламина (126.5 г, 1.25 моль, 5 экв.), этанол (50 мл), сероуглерод (38 г, 0.5 моль, 2 экв.), раствор хлорацетата натрия (21.36 г, 0.275 моль, 1.1 экв.). Жёлтое вещество (24 г, 72%). T_{пл.} 165 – 167 °С.

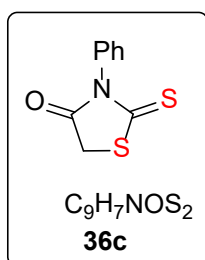
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.25 (с, 1H, CH_2), 13.12 (с, 1H, NH).

Метод II: Подробная методика эксперимента описана в литературе [204]. Хлоруксусная кислота (23.62 г, 0.25 моль, 1 экв.) и тиоцианат аммония (38.06 г, 0.50 моль) растворяли в 150 мл воды. Получен тёмно-жёлтый порошок (14.96 г, 45%).



3-этил-2-тиоксоимидолин-4-он (36b). Подробности см. в работе [205]. 70% этиламин (16 г, 0.248 моль, 1 экв.) и триэтиламин (125.7 г, 1.24 моль, 5 экв.) растворяли в этаноле (50 мл). Добавляли сероуглерод (37.8 г, 0.497 ммоль, 2 экв.) и раствор хлорацетата натрия (25.8 г, 0.27 моль, 1.1 экв.). Получено желтое масло (32.8 г, 82%).

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 3.96 (с, 2H, CH_2), 4.04 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2).

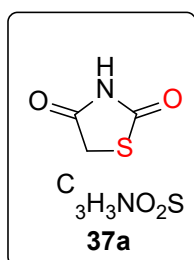


3-фенил-2-тиоксоимидолин-4-он (36c). Подробности см. в работе [206]. Анилин (22.58 г, 0.24 моль, 1 экв.) и триэтиламин (2.35 г, 1.21 моль, 5 экв.) растворяли в этаноле (100 мл). Затем добавляли сероуглерод (36.38 г, 0.48 моль, 2 экв.), раствор хлорацетата натрия (30.75 г, 0.26 моль, 1,1 экв.) и NaOH (10.51 г, 0.26 моль, 1.1 экв.).

Получен желтый порошок (30.97 г, 61%). $T_{\text{пл}}$ 192 – 193 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.39 (с, 2H, CH_2), 7.26 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.50 (q, 3H, H_{Ar}).

Тиазолидин-2,4-дион (37a). **Метод I:** К раствору 2-тиоксоимидолин-4-она (1 г,

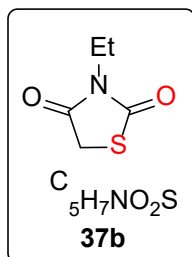


7.5 ммоль, 1 экв.) в этаноле (20 мл) добавляли 37% раствор H_2O_2 (10 мл). Реакционную смесь выдерживали при 40 °С в течение 3 часов. Осадок очищали флэш-хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получено белое твёрдое вещество (0.47 г, 54%). $T_{\text{пл}}$ 125 – 126 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.15 (с, 1H, CH_2), 12.03 (с, 1H, NH).

Метод II: Подробности см. в работе [207]. Хлорукусная кислота (18.9 г, 0.2 моль), тиомочевина (2 г, 15.2 ммоль, 0.2 моль) и вода (50 мл). Белые кристаллы, выход (18.3 г, 79%).

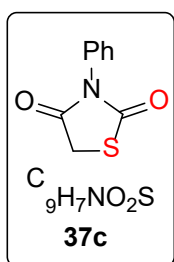
3-этилтиазолидин-2,4-дион (37b). К раствору 3-этил-2-тиоксотиазолидин-4-она



(2 г, 12.4 ммоль, 1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли 37% раствор H₂O₂ (20 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 6 часов. Осадок очищали флэш-хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получено белое масло (0.58 г, 33.2%).

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.18 (д, *J* = 7.2 Гц, 3H, Me), 3.66 (q, 2H, CH₂), 3.92 (д, *J* = 0.8 Гц, 2H, CH₂).

3-фенилтиазолидин-2,4-дион (37c). К раствору 3-фенил-2-тиоксотиазолидин-4-



она (0.25 г, 1.19 ммоль, 1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли 37% раствор H₂O₂ (2.5 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 8 часов. Осадок очищали флэш-хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получено белое твердое вещество (0.06 г, 26%). T_{пл.} 141 – 142 °C .

ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 4.31 (с, 1H, CH₂), 7.29 – 7.32 (м, 2H, H_{Ar}), 7.44 – 7.53 (м, 3H, H_{Ar}).

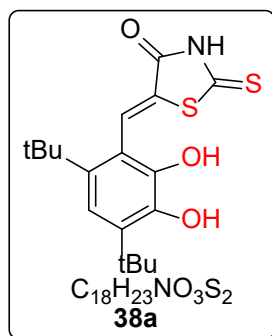
Общий метод: 38a, 38e, 38i. К раствору эфир-содержащего роданина (1 экв.) в безводном ДХМ (10 мл) при температуре -20 °C в атмосфере аргона по каплям добавляли VBr₃ (10 ммоль, 5 экв.). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. По завершении реакции смесь охлаждали на ледяной бане и осторожно нейтрализовали (квенчили) избытком метанола. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир).

Для получения конечного продукта в виде желтого твердого вещества проводили дополнительную очистку путем перекристаллизации (этилацетат/петролейный эфир).

Метод I: Общий метод при катализе пиперидином. К раствору роданин и его производные **36a-c** (1.1 экв.) в этаноле добавляли пиперидин (1.1 экв.) и альдегиды (1 экв.). Реакционную смесь нагревали при температуре 70 °С в течение нескольких часов. По завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ (этилацетат/петролейный эфир). Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Выпавший осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили. Очистку продукта проводили методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир), в результате чего было получено желтое твердое вещество.

Метод II: Общий метод при ацетате калия. в микроволновом реакторе помещали соответствующий альдегид (1 экв.), 2-тиоксотиазолидин-4-он **36a** (1.1 экв.) и ацетат калия (2.5 экв.) в уксусной кислоте (3 мл). Смесь подвергали облучению при температуре 140 °С в течение 3 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (этилацетат/петролейный эфир). По завершении процесса реакционную смесь обрабатывали водным раствором хлорида аммония, что приводило к образованию белого осадка. Значение рН смеси довели до нейтрального, после чего полученное твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Очистку сырого продукта проводили методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир). в результате чего целевые соединения были получены в виде желтых твердых веществ.

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-2-тиоксотиазолидин-4-



он (38a). К раствору **(Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилена)тиазолидин-2,4-дион 38c** (0.7 г, 1.85 ммоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (10 мл). Добавляли ВВг₃ (2.32 г, 9.26 ммоль, 5 экв.). Твердый продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат:петролейный эфир, 1:5). Получено жёлтое твердое вещество (0.47 г, 69%). Т_{пл.} 200 – 201 °С.

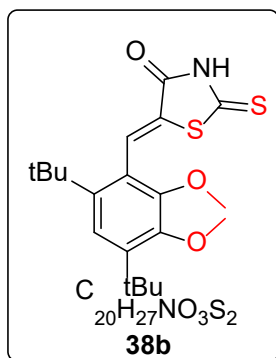
ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 6.84 (с, 1H, H_{Ar}), 7.86 (с, 1H, CH), 8.19 (с, 1H, OH), 8.76 (с, 1H, OH), 13.60 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.3 (3C), 31.3 (3C), 34.8, 35.4, 115.5, 118.6, 129.5, 131.5, 136.8, 138.7, 142.8, 143.0, 168.8, 197.1.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 552, 597, 618, 696, 746, 864, 878, 917, 966, 995, 1022, 1052, 1119, 1162, 1184, 1203, 1215, 1234, 1285, 1307, 1366, 1431, 1479, 1572, 1611, 1693, 2855, 2954, 3089, 3419, 3464, 3528.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}_2$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 364.1047; найдено: 364.1051.

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-2-тиоксотиазолидин-4-



он (38b). Метод I: К раствору 2-тиоксотиазолидин-4-она **36a** (0.105 г, 0.79 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (0.07 г, 0.79 ммоль, 1.1 экв.) и 4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензальдегид **3b** (0.2 г, 0.72 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 70 °С в течение 24 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:10).

в результате чего было получено желтое твердое вещество (0.18 г, 64%). $T_{\text{пл}}$. 201 – 202 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.32 (с, 9H, H_{tBu}), 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 3.56 (с, 3H, OMe), 3.84 (с, 3H, OMe), 7.14 (с, 1H, H_{Ar}), 7.94 (с, 1H, CH), 13.70 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 30.1 (3C), 31.1 (3C), 35.2, 35.8, 60.2, 60.6, 119.8, 124.9, 129.9, 130.3, 143.4, 143.5, 150.4, 150.9, 168.7, 197.3.

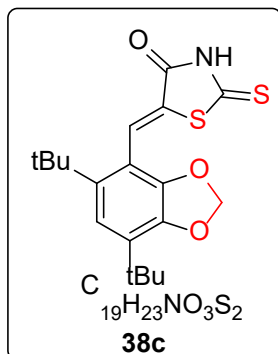
ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 550, 629, 649, 670, 696, 752, 800, 878, 915, 932, 969, 1015, 1039, 1071, 1204, 1228, 1239, 1298, 1361, 1383, 1396, 1427, 1472, 1588, 1603, 1698, 2866, 2957, 3152.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}_2$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 392.1360; найдено: 392.1358.

Метод II: в микроволновом реакторе добавляли 4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензальдегид **3b** (0.1 г, 0.36 ммоль, 1 экв.), 2-тиоксотиазолидин-4-он **36a** (0.0526 г, 0.39 ммоль, 1.1 экв.), CH_3COOK (0.088 г, 0.9 ммоль, 2.5 экв.) и CH_3COOH (3 мл). Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат:петролейный эфир =

1:10). в результате чего целевые соединения были получены в виде желтых твердых веществ (0.04 г, 29%).

(Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-2-



тиоксотиазолидин-4-он (38с). Метод I: К раствору 2-тиоксотиазолидин-4-она **36a** (0.0557 г, 0.419 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (41.4 мкл, 0.419 ммоль, 1.1 экв.) и 5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид **3c** (0.1 г, 0.38 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 70 °С в течение 3 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией

(этилацетат/петролейный эфир, 1:3). в результате чего было получено желтое твердое вещество (0.078 г, 55%). $T_{пл}$. 175 – 176 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.31 (с, 18H, $2 \times H_{tBu}$), 6.06 (с, 2H, CH_2), 6.86 (с, 1H, H_{Ar}), 7.86 (с, 1H, CH), 13.76 (с, 1H, NH).

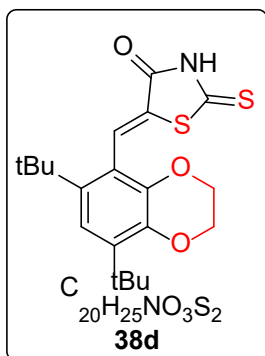
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.1 (3C), 31.2 (3C), 33.9, 35.8, 100.8, 112.3, 116.8, 128.3, 129.2, 132.3, 141.7, 142.7, 145.3, 168.8, 196.3.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 529, 550, 601, 625, 676, 689, 734, 745, 760, 783, 867, 891, 946, 968, 1005, 1037, 1081, 1126, 1161, 1184, 1206, 1225, 1270, 1306, 1363, 1411, 1451, 1567, 1584, 1688, 2867, 2953, 3136.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{19}H_{23}NO_3S_2$ рассчитано для $[M-H]^-$ 376.1047; найдено: 376.1049.

Метод II: в микроволновом реакторе добавляли 5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид **3c** (0.1 г, 0.39 ммоль, 1 экв.), 2-тиоксотиазолидин-4-он **36a** (0.0557 г, 0.419 ммоль, 1.1 экв.), CH_3COOK (0.112 г, 1.14 ммоль, 2.5 экв.) и CH_3COOH (3 мл). Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). в результате чего было получено желтое твердое вещество (0.054 г, 38%).

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-2-



тиоксотиазолидин-4-он (38d). Метод I: К раствору 2-тиоксотиазолидин-4-она **36a** (0.053 г, 0.39 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (0.034 г, 0.39 ммоль, 1.1 экв.) и 6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3d** (0.1 г, 0.36 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 70 °С в течение 3 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией

(этилацетат/петролейный эфир, 1:3). в результате чего было получено желтое твердое вещество (0.06 г, 45%). $T_{пл}$. 235 – 236 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.32 (д, $J = 11.7$ Гц, 18H, $2 \times \text{H}_{\text{tBu}}$), 4.25 – 4.30 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.92 (с, 1H, H_{Ar}), 7.87 (с, 1H, CH), 13.68 (с, 1H, NH).

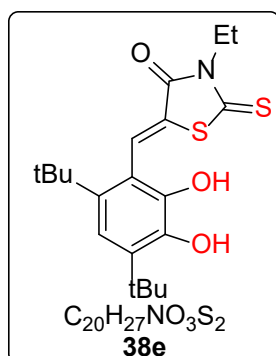
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.3 (3C), 31.2 (3C), 35.0, 35.5, 62.9, 64.0, 116.1, 118.5, 129.4, 130.4, 138.4, 140.4, 140.6, 140.9, 168.8, 196.8.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 551, 567, 613, 684, 696, 736, 752, 771, 872, 892, 952, 989, 1070, 1081, 1102, 1173, 1202, 1236, 1284, 1301, 1368, 1417, 1477, 1581, 1704, 2872, 2956, 3218.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}_2$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 390.1203; найдено: 390.1228.

Метод II: в микроволновом реакторе добавляли 6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3d** (0.1 г, 0.36 ммоль, 1 экв.), 2-тиоксотиазолидин-4-он **36a** (0.05 г, 0.39 ммоль, 1.1 экв.), CH_3COOK (0.09 г, 0.9 ммоль, 2.5 экв.) и CH_3COOH (3 мл). Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). в результате чего было получено желтое твердое вещество (0.046 г, 33%).

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-3-фенил-2-



тиоксотиазолидин-4-он (38e). К раствору (Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилден)-3-фенилтиазолидин-2,4-дион **38g** (0.7 г, 1.54 ммоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (10 мл). Добавляли VBr_3 (1.93 г, 7.71 ммоль, 5 экв.). Твердый продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получено жёлтое твердое вещество (0.34 г, 50%). $T_{пл}$.

205 – 206 °С.

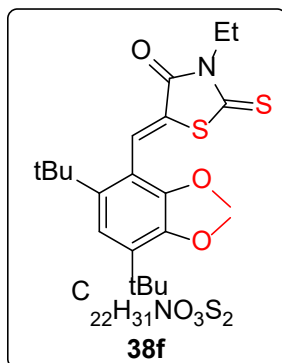
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.21 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 7.12 (с, 3H, H_{Ar}), 7.13 (с, 3H, H_{Ar}), 8.31 (с, 1H, CH), 9.67 (с, 1H, OH), 11.08 (с, 1H, OH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.0, 29.3 (3C), 31.3(3C), 34.8, 35.4, 38.9, 115.5, 118.4, 126.3, 132.6, 137.2, 138.9, 143.0 (2C), 166.2, 194.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 600, 615, 627, 654, 675, 696, 736, 753, 838, 868, 878, 915, 960, 1024, 1064, 1141, 1167, 1182, 1198, 1218, 1250, 1285, 1362, 1414, 1456, 1483, 1594, 1685, 1735, 1746, 2867, 2957, 3360, 3534.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{24}H_{27}NO_3S_2$ рассчитано для $[M-H]^-$ 440.1360; найдено: 440.1360.

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-3-этил-2-



тиоксотиазолидин-4-он (38f). К раствору 3-этил-2-тиоксотиазолидин-4-она (0.32 г, 1.97 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (10 мл) добавляли пиперидин (0.17 г, 1.97 ммоль, 1.1 экв.) и 4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензальдегид **3b** (0.5 г, 1.79 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 70 °С в течение 24 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией

(этилацетат/петролейный эфир, 1:10). в результате чего было получено желтое твердое вещество (0.55 г, 72%). $T_{пл}$. 139 – 140 °С.

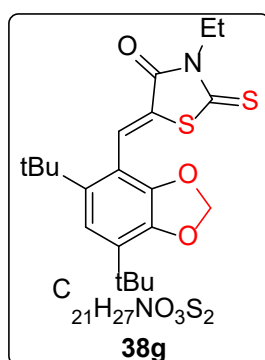
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 1.33 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 3.57 (с, 3H, OMe), 3.85 (с, 3H, OMe), 4.05 (q, 2H, CH_2), 7.15 (с, 1H, H_{Ar}), 8.12 (с, 1H, CH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.0, 30.1 (3C), 31.2 (3C), 35.2, 35.7, 39.2, 60.2, 60.7, 119.9, 124.7, 126.7, 131.4, 143.6, 143.7, 150.4, 150.9, 166.1, 194.9.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 539, 555, 613, 651, 681, 742, 799, 810, 820, 868, 883, 896, 912, 971, 996, 1016, 1037, 1073, 1108, 1128, 1234, 1295, 1331, 1350, 1371, 1385, 1397, 1433, 1472, 1580, 1590, 1709, 2872, 2950, 2970.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}_2$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.1818; найдено: 422.1813.

(Z)-5-((5,7-ди-*трет*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-3-этил-2-



тиоксоимидазалидин-4-он(38g). К раствору 3-этил-2-тиоксоимидазалидин-4-она (0.34 г, 2.1 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (10 мл) добавляли пиперидин (0.178 г, 2.1 ммоль, 1.1 экв.) и 5,7-ди-*трет*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид **3c** (0.5 г, 1.9 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 70 °С в течение 24 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). в результате чего было получено желтое твердое вещество (0.52 г, 67%). $T_{\text{пл}}$. 123 – 124 °С.

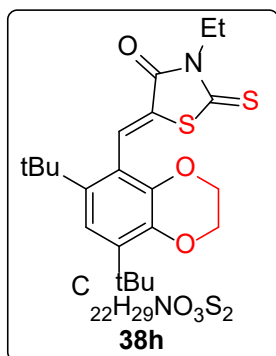
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.19 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 1.32 (д, $J = 2.7$ Гц, 18H, $2 \times \text{H}_{\text{tBu}}$), 4.04 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2), 6.07 (с, 2H, CH_2), 6.87 (с, 1H, H_{Ar}), 8.02 (с, 1H, CH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.0, 29.0 (3C), 31.3 (3C), 33.9, 35.8, 39.5, 100.8, 112.1, 116.9, 126.1, 129.4, 132.5, 141.8, 142.7, 145.4, 166.2, 193.9.

ИК (Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 545, 575, 605, 622, 679, 735, 757, 771, 814, 821, 867, 900, 946, 969, 987, 1011, 1040, 1086, 1125, 1170, 1236, 1271, 1324, 1348, 1362, 1369, 1382, 1414, 1435, 1455 1570, 1586, 1628, 1701, 2870, 29556.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{21}H_{27}NO_3S_2$ рассчитано для $[M+H]^+$ 406.1505; найдено: 406.1502.

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-3-



этил-2-тиоксотиазолидин-4-он (38h). К раствору 3-этил-2-тиоксотиазолидин-4-она **36b** (0.32 г, 1.99 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (10 мл) в круглодонной колбе добавляли пиперидин (0.17 г, 1.99 ммоль, 1.1 экв.) и добавляли 6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3d** (0.5 г, 1.8 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 70 °С в течение 24 часов. Очистку

проводили колоночной хроматографией этилацетат/петролейный эфир, 1:5). в результате чего было получено желтое твердое вещество (0.58 г, 76%). $T_{пл}$. 152 – 153 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.18 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 1.31 (с, 9H, H_{tBu}), 1.33 (с, 9H, H_{tBu}), 4.04 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 4.25 – 4.30 (м, 4H, $2 \times CH_2$), 6.92 (с, 1H, H_{Ar}), 8.04 (с, 1H, CH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.1, 29.3 (3C), 31.3 (3C), 35.0, 35.6, 38.9, 62.9, 64.0, 116.2, 118.4, 126.2, 131.5, 138.7, 140.5, 140.9, 141.0, 166.3, 194.4.

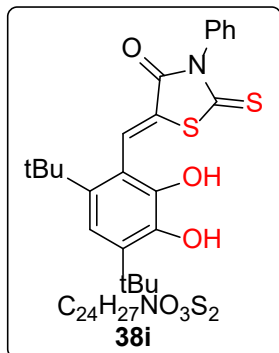
ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 533, 576, 635, 673, 701, 730, 750, 820, 870, 890, 945, 957, 987, 1010, 1085, 1097, 1130, 1233, 1295, 1324, 1341, 1370, 1388, 1412, 1434, 1477, 1607, 1712, 2870, 2956.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{22}H_{29}NO_3S_2$ рассчитано для $[M+H]^+$ 420.1662; найдено: 420.1657.

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-3-этил-2-

тиоксотиазолидин-4-он (38i).

К раствору (Z)-5-((5,7-ди-*tert*-



бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилена)-3-этилтиазолидин-2,4-дион **38i** (0.5 г, 1.84 ммоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (10 мл). Добавляли VBr_3 (2.31 г, 9.22 ммоль, 5 экв.). Твердый продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:0). Получено жёлтое твердое вещество (0.342 г, 47%). $T_{пл}$. 157 – 158 °С.

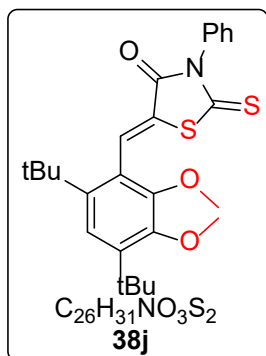
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.31 (с, 9H, H_{tBu}), 1.37 (с, 9H, H_{tBu}), 6.85 (с, 1H, H_{Ar}), 7.4 – 7.58 (м, 5H, H_{Ar}), 8.14 (с, 1H, CH), 8.21 (с, 1H, OH), 8.94 (с, 1H, OH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.3 (3C), 31.2 (3C), 34.8, 35.4, 115.5, 118.5, 125.9, 126.1, 129.1, 129.9, 133.0, 133.3, 136.4, 138.4, 142.7, 142.9, 164.7, 194.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 534, 628, 667, 691, 729, 750, 821, 864, 888, 963, 1014, 1129, 1236, 1289, 1327, 1346, 1413, 1453, 1481, 1613, 1699, 2867, 2953, 3344.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{24}H_{27}NO_3S_2$ рассчитано для $[M-H]^-$ 440.1360; найдено: 440.1360.

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-3-фенил-2-



тиоксотиазолидин-4-он (38j). В круглодонную колбу помещали 4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензальдегид **3b** (0.1 г, 0.36 ммоль, 1 экв.) и 3-фенил-2-тиоксотиазолидин-4-он **36c** (0.08 г, 0.4 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (3 мл) и пиперидин (0.03 г, 0.4 ммоль, 1.1 экв.) и CH_3COOH (1 мл). Смесь нагревали при 70 °С в течение 24 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). в результате чего было получено желтое твердое вещество (0.08 г, 50%). $T_{пл}$. 199 – 200 °С.

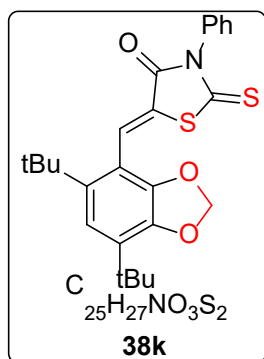
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.36 (с, 18H, 2 \times H_{tBu}), 3.36 (с, 3H, OMe), 3.88 (с, 3H, OMe), 7.18 (с, 1H, H_{Ar}), 7.45(д, $J = 6.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.52 – 7.58 (м, 3H, H_A), 8.14 (с, 1H, CH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 30.1 (3C), 31.3 (3C), 35.3, 35.9, 60.3, 60.9, 120.0, 124.8, 127.2, 128.9 (2C), 129.3 (2C), 129.5, 131.3, 135.2, 143.8 (2C), 150.5, 151.1, 166.4, 195.8.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 527, 547, 611, 625, 651, 691, 707, 747, 799, 818, 839, 881, 916, 930, 974, 1016, 1036, 1073, 1151, 1171, 1236, 1298, 1355, 1386, 1396, 1474, 1496, 1579, 1713, 2868, 2963, 2961.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): C₂₆H₃₁NO₃S₂ рассчитано для [M+H]⁺ 470.1818; найдено: 470.1815.

(Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-3-фенил-2-тиоксотиазолидин-4-он (38k). К раствору 5,7-ди-*tert*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-



карбальдегид **3c** (0,15 г, 0,57 ммоль, 1 экв.) и 3-фенил-2-тиоксотиазолидин-4-он **36c** (0.01 г, 0.63 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл), добавляли пиперидин (0.05 г, 0.63 ммоль, 1.1 экв.) и CH₃COOH (1 мл). Смесь нагревали до 70 °С в течение 24 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). в результате чего было

получено желтое твердое вещество (0.14 г, 54%). T_{пл.} 204 – 205 °С.

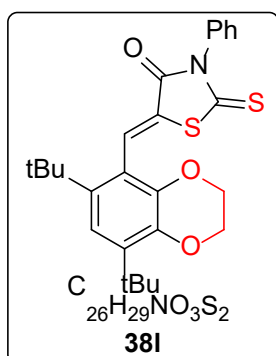
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.34 (д, 19H, H_{tBu}), 1.36 (д, 19H, H_{tBu}), 6.13 (с, 2H, CH₂), 6.90 (с, 1H, H_{Ar}), 7.44 – 7.57 (м, 5H, H_{Ar}), 8.05 (с, 1H, CH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 29.1 (3C), 31.3 (3C), 33.9, 35.8, 100.8, 112.1, 116.9, 126.6, 128.8 (2C), 129.2, 129.3 (2C), 129.5, 132.5, 135.2, 141.9, 142.7, 145.5, 166.4, 194.7.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 536, 564, 603, 622, 693, 732, 740, 759, 819, 841, 870, 898, 950, 971, 1023, 1087, 1147, 1173, 1236, 1352, 1365, 1412, 1465, 1495, 1594, 1724, 2868, 2956.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}_2$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.1505; найдено: 454.1504.

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-3-



фенил-2-тиоксотиазолидин-4-он (38I). К раствору 6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3d** (0.15 г, 0.54 ммоль, 1 экв.) и 3-фенил-2-тиоксотиазолидин-4-он **36c** (0.13 г, 0.59 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (0.03 г, 0.59 ммоль, 1.1 экв.) и CH_3COOH (1 мл). Смесь нагревали при 70 °С в течение 24 часов. Очистку проводили колоночной

хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). в результате чего было получено желтое твердое вещество (0.13 г, 52%). $T_{\text{пл}}$. 196 – 197 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.35 (д, $J = 3.1$ Гц, 18H, $2 \times \text{H}_{\text{tBu}}$), 4.34 (д, $J = 24.7$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.95 (с, 1H, CH), 7.42 – 7.45 (q, 2H, H_{Ar}), 7.49 – 7.57 (м, 3H, H_{Ar}), 8.08 (с, 1H, CH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 29.3 (3C), 31.4 (3C), 35.1, 35.6, 62.9, 64.0, 116.2, 118.3, 126.5, 128.8 (2C), 129.2 (2C), 129.4, 131.3, 135.2, 138.7, 140.4, 141.0, 141.1, 166.6, 195.2.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 552, 567, 611, 624, 638, 691, 698, 731, 748, 771, 819, 838, 872, 892, 947, 955, 1012, 1043, 1085, 1104, 1158, 1173, 1235, 1283, 1301, 1353, 1413, 1479, 1591, 1710, 2868, 2943, 2976.

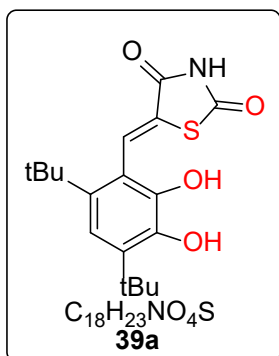
HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}_2$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468.1662; найдено: 468.1663.

Общий метод: 39a, 39e, 39i. К раствору эфир-содержащего тиазолидин, 2,4-диона (1 экв.) в безводном ДХМ (10 мл) при температуре -20 °С в атмосфере аргона по каплям добавляли VBr₃ (5 экв.). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. По завершении реакции смесь охлаждали на ледяной бане и осторожно нейтрализовали (квенчили) избытком метанола. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир). Для получения конечного продукта в виде белого твердого вещества проводили дополнительную очистку путем перекристаллизации (этилацетат/петролейный эфир).

Общий метод при катализе пиперидином. К раствору роданин и его производные **37a-c** (1.2 экв.) в этаноле добавляли пиперидин (1.2 экв.) и альдегиды (1 экв.). Реакционную смесь нагревали при температуре 80 °С в течение нескольких часов. По завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ (этилацетат/петролейный эфир). Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Выпавший осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили. Очистку продукта проводили методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир), в результате чего было получено белое твердое вещество.

Реакция окисления: Производные роданина (1 г) растворяли в этаноле (10 мл), и добавляли к 37%-ному водному раствору пероксида водорода (10 мл). Смесь перемешивали при температуре 40 °С в течение нескольких часов, ход реакции контролировали с помощью ТСХ. По завершении реакции к смеси добавляли воду и экстраговали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир) и перекристаллизовывали из этанола, что позволило получить белое твердое вещество.

(Z)-5-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)тиазолидин-2,4-дион



(39a). К раствору **(Z)-5-((5,7-ди-*трет*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)тиазолидин-2,4-дион 39с** (1 г, 2,76 ммоль, 1 экв.) В безводном ДХМ (20 мл) добавляли раствор ВВгз (3.46 г, 13.8 ммоль, 5 экв.). Твердый продукт очищали колоночной хроматографией этилацетат/петролейный эфир, 1:3). в результате чего было получено белое твердое

вещество (0.76 г, 79%). Т_{пл.} 185 – 186 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.27 (с, 9H, H_{tBu}), 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 6.81 (с, 1H, H_{Ar}), 7.93 (с, 1H, CH), 8.14 (с, 1H, OH), 8.54 (с, 1H, OH), 12.40 (с, 1H, NH).

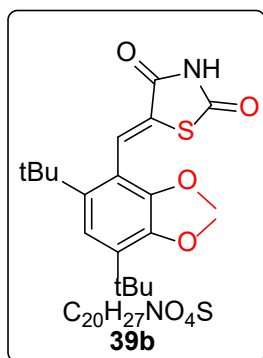
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 29.3 (3C), 31.1 (3C), 34.7, 35.3, 115.2, 118.8, 128.6, 131.9, 135.9, 138.0, 142.3, 143.0, 166.8, 168.5.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 598, 612, 636, 659, 681, 706, 734, 786, 870, 965, 1032, 1053, 1152, 1221, 1246, 1290, 1336, 1363, 1417, 1482, 1610, 1681, 1714, 2867, 2956, 3162, 3526.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₁₈H₂₄NO₄S рассчитано для [M-H]⁻ 348.1275; найдено: 348.1279.

Метод II: К раствору **(Z)-5-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-2-тиоксотиазолидин-4-она 38а** (0.5 г, 1.36 ммоль, 1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли 37% раствор H₂O₂ (5 мл). Реакцию проводили при 40 °С в течение 8 часов. Продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получено желтое твердое вещество (0.12 г, 25%).

(Z)-5-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)тиазолидин-2,4-дион



(39b). К раствору тиазолидин-2,4-диона (0.15 г, 1.29 ммоль, 1.2 экв.) в этаноле добавляли пиперидин (0.18 г, 2.16 ммоль, 2 экв.) и 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-диметоксибензальдегид **3b** (0.3 г, 1.07 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 24 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). в результате чего было получено белое твердое вещество (0.19 г, 48%). $T_{пл}$. 179 – 180 °С.

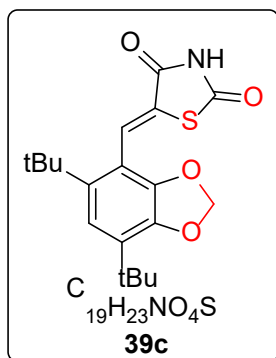
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.30 (с, 9H, H_{tBu}), 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 3.58 (с, 3H, Me), 3.82 (с, 3H, Me), 7.12 (с, 1H, CH), 8.03 (с, 1H, H_{Ar}), 12.50 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 30.2 (3C), 31.0 (3C), 35.2, 35.8, 60.2, 60.6, 119.6, 125.5, 131.1, 166.7, 168.5.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 559, 603, 629, 650, 696, 707, 745, 801, 883, 909, 930, 969, 1004, 1033, 1047, 1071, 1142, 1198, 1235, 1261, 1306, 1322, 1357, 1372, 1385, 1402, 1440, 1473, 1592, 1668, 1697, 1744, 2871, 2958, 3231.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{20}H_{27}NO_4S$ рассчитано для [M-H] 376.1588; найдено: 376.1587.

(Z)-5-((5,7-ди-*трет*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метилен)тиазолидин-2,4-



дион (39c). К раствору тиазолидин-2,4-диона (0.053 г, 0.45 ммоль, 1.2 экв.) в этаноле добавляли пиперидин (0.065 г, 0.76 ммоль, 2 экв.) и 5,7-ди-*трет*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-карбальдегид (0.1 г, 0.38 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 24 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). в результате чего было получено белое твердое вещество (0.08 г, 60%). $T_{пл}$. 176 – 177 °С.

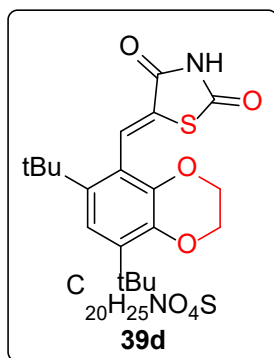
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.31 (д, $J = 3.9$ Гц, 18H, $2 \times H_{tBu}$), 6.02 (с, 2H, OCH₂O), 6.85 (с, 1H, CH), 7.96 (с, 1H, H_{Ar}), 12.56 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.1 (3C), 31.0(3C), 33.8, 35.8, 100.6, 112.5, 116.6, 128.1, 128.9, 131.8, 141.5, 142.6, 145.3, 166.8, 168.0.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 530, 564, 613, 640, 672, 695, 731, 757, 860, 890, 933, 942, 970, 1008, 1030, 1075, 1149, 1200, 1238, 1327, 1363, 1410, 1470, 1610, 1696, 1748, 2869, 2956, 3239.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 360.1275; найдено: 360.1278.

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-



ил)метилена)тиазолидин-2,4-дион (39d). К раствору тиазолидин-2,4-диона **37a** (0.05 г, 0.43 ммоль, 1.2 экв.) в этаноле добавляли пиперидин (0.06 г, 0.72 ммоль, 2 экв.) и 6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3d** (0.1 г, 0.36 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 24 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный

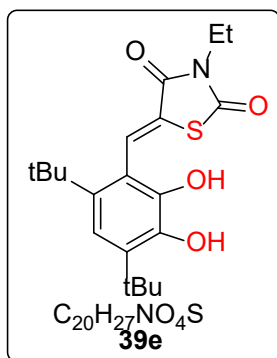
эфир, 1:3). в результате чего было получено белое твердое вещество (0.07 г, 51%). Т_{пл.} 222 – 223 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 4.24 (д, $J = 3.0$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.90 (с, 1H, CH), 7.93 (с, 1H, H_{Ar}), 12.46 (с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.4 (3C), 31.0 (3C), 34.9, 35.5, 62.9, 63.9, 115.9, 118.9, 128.5, 130.9, 137.7, 140.1, 140.5, 140.7, 166.9, 168.4.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 569, 607, 622, 640, 655, 701, 772, 879, 894, 929, 953, 1004, 1037, 1084, 1102, 1147, 1179, 1196, 1235, 1282, 1298, 1329, 1365, 1416, 1451, 1477, 1589, 1682, 1733, 2870, 2951, 3157.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}-\text{H}]^-$ 374.1432; найдено: 374.1435.



(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-3-этилтиазолидин-2,4-дион (39e). **Метод I:** К раствору (Z)-5-((5,7-

ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилден)-3-этилтиазолидин-2,4-дион (1 г, 2.56 ммоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (20 мл) и добавляли ВВгз (3.2 г, 12.84 ммоль, 5 экв.). Твердый продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). в результате чего было

получено белое твердое вещество. (0.58 г, 60%). $T_{пл}$. 172 – 173 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 1.16 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 1.27 (с, 9H, H_{tBu}), 1.35 (с, 9H, H_{tBu}), 3.67 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2), 6.82 (с, 1H, H_{Ar}), 8.06 (с, 1H, CH), 8.15 (с, 1H, OH), 8.57 (с, 1H, OH).

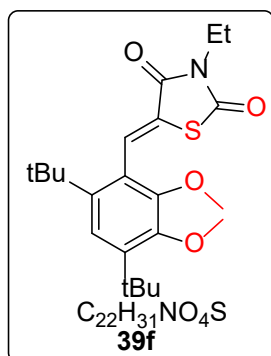
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.9, 29.3 (3C), 31.1 (3C), 34.7, 35.3, 36.4, 115.3, 118.6, 126.5, 132.8, 136.1, 138.2, 142.5, 142.9, 164.9, 167.8.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 547, 594, 627, 675, 695, 738, 769, 778, 838, 871, 885, 901, 968, 1048, 1092, 1117, 1213, 1248, 1265, 1289, 1343, 1371, 1388, 1416, 1438, 1484, 1562, 1613, 1652, 1735, 2869, 2955, 3189, 3445.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{20}H_{27}NO_4S$ рассчитано для $[M-H]^-$ 376.1588; найдено: 376.1586.

Метод II: К раствору (Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-3-этил-2-тиоксоthiazolidin-4-она (0.5 г, 1.27 ммоль, 1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли 37% H_2O_2 (2.34 г, 25.40 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 40 °С в течение 8 часов. Продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). Получено желтое твердое вещество (0.13 г, 27%).

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-3-этилтиазолидин-2,4-



дион (39f). К раствору 3-этилтиазолидин-2,4-диона **37b** (0.31 г, 2.2 ммоль, 1.2 экв.) в этаноле (10 мл) добавляли пиперидин (0.305 г, 3.59 ммоль, 2 экв.) и 4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензальдегид **3b** (0.5 г, 1.8 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 24 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат:петролейный эфир = 1:5).

в результате чего было получено белое твердое вещество (0.38 г, 52%). $T_{пл}$. 89 – 90 °С.

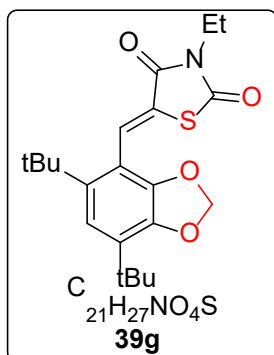
ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.16 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, Me), 1.29 (с, 9H, H_{tBu}), 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 3.56 (с, 3H, OMe), 3.67 (q, $J = 6.7$ Гц, 2H, CH_2), 3.81 (с, 3H, OMe), 7.12 (с, 1H, H_{Ar}), 8.16 (с, 1H, CH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.8, 30.1 (3C), 30.9 (3C), 35.1, 35.8, 36.6, 60.1, 60.6, 119.7, 125.3, 126.7, 131.9, 142.9, 143.1, 150.3, 150.8, 164.8, 167.7.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 542, 624, 649, 659, 674, 707, 743, 769, 798, 812, 832, 876, 900, 916, 931, 971 1019, 1035, 1066, 1091, 1114, 1215, 1238, 1297, 1337, 1372, 1385, 1437, 1623, 1685, 1740, 2870, 2957.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{22}H_{31}NO_4S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 406.2047; найдено: 406.2045.

(Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-3-



этилтиазолидин-2,4-дион (39g). К раствору 3-этилтиазолидин-2,4-диона **37b** (0.65 г, 4.5 ммоль, 1.2 экв.) в этаноле (20 мл) добавляли пиперидин (0.65 г, 7.6 ммоль, 2 экв.) и 5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид **3c** (1 г, 3.8 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 24 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный

эфир, 1:5). в результате чего было получено белое твердое вещество (1.01 г, 68%). $T_{пл}$. 91 – 92 °С.

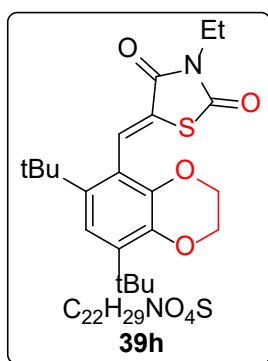
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.16 (т, $J = 7.2$ Гц, 3Н, Me), 1.32 (д, $J = 3.9$ Гц, 18Н, $2 \times \text{H}_{\text{tBu}}$), 3.66 (q, $J = 7.2$ Гц, 2Н, CH_2), 6.04 (с, 2Н, OCH_2O), 6.86 (с, 1Н, H_{Ar}), 8.10 (с, 1Н, CH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.8, 29.1 (3С), 31.1 (3С), 33.8, 35.8, 36.6, 100.6, 112.3, 116.6, 126.0, 129.7, 131.9, 141.5, 142.6, 145.3, 164.8, 167.2.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 549, 603, 631, 662, 673, 687, 735, 759, 773, 835, 869, 888, 902, 950, 970, 1036, 1084, 1115, 1169, 1211, 1237, 1270, 1332, 1368, 1386, 1413, 1438, 1458, 1614, 1681, 1740, 2870, 2955.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$ рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.1734; найдено: 390.1731.

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-3-



этилтиазолидин-2,4-дион (39h). К раствору 3-этилтиазолидин-2,4-диона **37c** (0.29 г, 1.98 ммоль, 1.1 экв.) в этаноле (10 мл) добавляли пиперидин (0.308 г, 3.62 ммоль, 2 экв.) и 6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3d** (0,5 г, 1,8 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 24 часов. Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением жёлтого твердого вещества (0.64 г, 87%). $T_{\text{пл}}$. 179 – 180 °С.

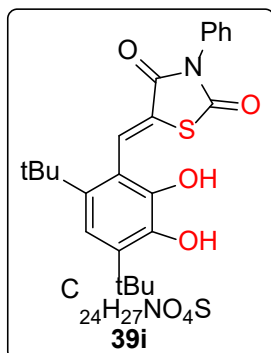
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.16 (т, $J = 7.1$ Гц, 3Н, Me), 1.29 (с, 9Н, H_{tBu}), 1.34 (с, 9Н, H_{tBu}), 3.66 (q, $J = 6.6$ Гц, 2Н, CH_2), 4.25 (с, 4Н, $2 \times \text{CH}_2$), 6.91 (с, 1Н, H_{Ar}), 8.07 (с, 1Н, CH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.8, 29.3 (3С), 31.0 (3С), 34.9, 35.5, 36.5, 62.9, 63.9, 115.9, 118.7, 126.3, 131.7, 137.8, 140.2, 140.4, 140.7, 164.9, 167.6.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 541, 563, 605, 637, 663, 675, 703, 736, 754, 765, 832, 867, 893, 945, 1044, 1086, 1119, 1178, 1213, 1237, 1257, 1298, 1334, 1369, 1388, 1412, 1435, 1458, 1478, 1618, 1682, 1742, 2865, 2954, 3364.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{22}H_{29}NO_4S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 404.1890; найдено: 404.1886.

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-3-фенилтиазолидин-



2,4-дион (39i). **Метод I:** К раствору (Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилден)-3-фенилтиазолидин-2,4-дион **39k** (1 г, 2.28 ммоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (20 мл) добавляли VBz_3 (2.86 г, 11.42 ммоль, 5 экв.). Твердый продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). в результате чего было получено белое твердое

вещество (0.5 г, 51%). $T_{пл}$. 209 – 211 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.31 (с, 9H, H_{tBu}), 1.37 (с, 9H, H_{tBu}), 6.85 (с, 1H, H_{Ar}), 7.44 (д, $J=7.3$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.50 – 7.58 (м, 3H, H_{Ar}), 8.14 (с, 1H, CH), 8.25 (с, 1H, OH), 8.62 (с, 1H, OH).

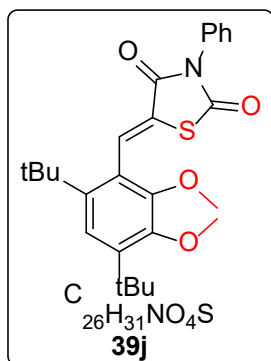
ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.33 (3C), 31.21 (3C), 34.75, 35.39, 115.30, 118.46, 126.12, 127.88 (2C), 129.09, 129.18 (2C), 132.95, 133.21, 136.35, 138.41, 142.68, 142.88, 164.66, 167.55.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 527, 600, 615, 626, 654, 676, 697, 737, 753, 837, 868, 879, 961, 1025, 1064, 1141, 1168, 1183, 1199, 1218, 1251, 1285, 1362, 1415, 1456, 1483, 1601, 1684, 1735, 1747, 2868, 2957, 3365, 3530.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{24}H_{27}NO_4S$ рассчитано для $[M-H]^-$ 424.1588; найдено: 424.1587.

Метод II: К раствору (Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидроксибензилиден)-3-фенил-2-тиоксоthiazolidin-4-она **38i** (0.5 г, 1.13 ммоль, 1 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли 37% H_2O_2 (5 мл). Реакционную смесь выдерживали при 40 °С в течение 8 часов. Продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:3). Получено желтое твердое вещество (0.094 г, 20%).

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензилиден)-3-фенилтиазолидин-2,4-



дион (39j). К раствору 3-фенилтиазолидин-2,4-диона (0.42 г, 2.16 ммоль, 1.2 экв.) в этаноле (10 мл) добавляли пиперидин (0.31 г, 3.59 ммоль, 2 экв.) и 4,6-ди-*tert*-бутил-2,3-диметоксибензальдегид (0.5 г, 1.8 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 24 часов. Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:10). в

результате чего было получено белое твердое вещество (0.09 г, 11%). Т_{пл.} 134 – 135 °С.

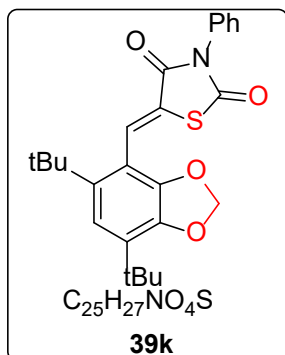
ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.34 (с, 9H, H_{tBu}), 1.36 (с, 9H, H_{tBu}), 3.63 (с, 3H, OMe), 3.85 (с, 3H, OMe), 7.16 (с, 1H, H_{Ar}), 7.47 – 7.56 (м, 5H, H_{Ar}), 8.24 (с, 1H, CH).

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 35.1 (3C), 35.8 (3C), 38.9, 39.1, 60.1, 60.7, 119.7, 125.2, 126.4, 127.9 (2C), 129.1 (3C), 132.3, 132.9, 143.1, 143.2, 150.4, 150.9, 164.5, 167.5.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/см⁻¹): 562, 602, 612, 627, 649, 690, 711, 739, 754, 800, 838, 876, 891, 914, 931, 975, 1018, 1037, 1071, 1149, 1170, 1188, 1240, 1258, 1296, 1374, 1396, 1444, 1474, 1496, 1595, 1610, 1693, 1742, 2863, 2957.

HRMS (FTMS/ESI, *m/z*): C₂₆H₃₁NO₄S рассчитано для [M+H]⁺ 454.2047; найдено: 454.2046.

(Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метилен)-3-



фенилтиазолидин-2,4-дион (39k). К раствору 3-фенилтиазолидин-2,4-диона **37с** (0.09 г, 0.45 ммоль, 1.2 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли пиперидин (0.06 г, 0.76 ммоль, 2 экв.) и 5,7-ди-*tert*-бутилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-карбальдегид **3с** (0,1 г, 0,38 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 24 часов.

Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). в результате чего было получено белое твердое вещество (0.08 г, 49%). Т_{пл.} 130 – 131 °С.

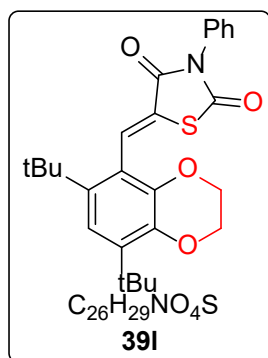
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.34 (д, $J = 4.1$ Гц, 18H, $2 \times \text{H}_{\text{tBu}}$), 6.09 (с, 2H, OCH₂O), 6.89 (с, 1H, CH), 7.47 – 7.56 (м, 5H, H_{Ar}), 8.17 (с, 1H, H_{Ar}).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.1 (3C), 31.2 (3C), 33.9, 35.8, 100.6, 112.3, 116.7, 125.7, 128.0 (2C), 129.1 (2C), 129.1, 129.9, 132.0, 132.9, 141.7, 142.6, 145.4, 164.6, 167.1.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 536, 563, 605, 617, 629, 656, 674, 695, 735, 746, 759, 837, 873, 895, 940, 968, 1034, 1055, 1082, 1152, 1183, 1202, 1237, 1270, 1361, 1410, 1468, 1496, 1594, 1632, 1695, 1741, 2958.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): C₁₉H₂₃NO₄S рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.1734; найдено: 438.1731.

(Z)-5-((6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилен)-3-



фенилтиазолидин-2,4-дион (39I). К раствору 3-фенилтиазолидин-2,4-диона **37c** (0.418 г, 2.17 ммоль, 1.2 экв.) в этаноле (10 мл) добавляли пиперидин (0.308 г, 3.62 ммоль, 2 экв.) и 6,8-ди-*tert*-бутил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид **3d** (0.5 г, 1.81 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 24 часов.

Очистку проводили колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). в результате чего было получено белое твердое вещество (0.09 г, 11%). $T_{\text{пл}}$. 96 – 97 °С.

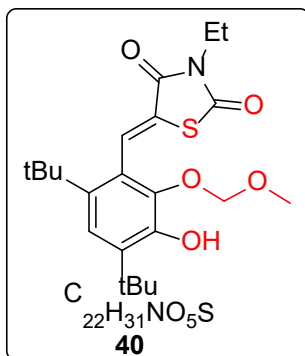
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.34 (д, $J = 9.5$ Гц, 18H, $2 \times \text{H}_{\text{tBu}}$), 4.24 – 4.33 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.94 (с, 1H, H_{Ar}), 7.45 – 7.56 (м, 5H, H_{Ar}), 8.16 (с, 1H, CH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.3 (3C), 31.1 (3C), 34.9, 35.5, 62.9, 63.9, 115.9, 118.6, 125.8, 127.9 (2C), 129.1, 129.1 (2C), 132.1, 132.9, 137.9, 140.4, 140.5, 140.9, 164.7, 167.4.

ИК (НПВО-Алмаз, $\nu/\text{см}^{-1}$): 568, 600, 620, 640, 657, 691, 734, 754, 841, 870, 894, 945, 1084, 1098, 1146, 1168, 1183, 1237, 1298, 1354, 1413, 1456, 1479, 1496, 1594, 1696, 1741, 2870, 2955.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{26}H_{29}NO_4S$ рассчитано для $[M+H]^+$ 452.1890 ; найдено: 452.1885.

(Z)-5-(4,6-ди-*tert*-бутил-2-гидрокси-3-(метоксиметокси)бензилиден)-3-



этилтиазолидин-2,4-дион (40). К раствору (Z)-5-((5,7-ди-*tert*-бутилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метилден)-3-этилтиазолидин-2,4-диона **39e** (0.55 г, 1.44 ммоль, 1 экв.) В безводном ДХМ (20 мл) добавляли VB_{r3} (1.81 г, 7.21 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Осадок очищали колоночной

хроматографией (этилацетат/петролейный эфир, 1:5). в результате чего было получено белое твердое вещество (0.37 г, 69%). $T_{пл}$. 120 – 121 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.16 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 1.29 (с, 3H, H_{tBu}), 1.36 (с, 3H, H_{tBu}), 3.55 (с, 3H, Me), 3.67 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 5.08 (с, 2H, CH_2), 6.91 (с, 1H, H_{Ar}), 8.04 (с, 1H, CH), 8.76 (с, 1H, OH).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.8, 30.2 (3C), 30.9 (3C), 34.9, 35.6, 36.4, 57.1, 98.8, 115.6, 119.9, 127.1, 132.2, 142.1, 143.2, 143.7, 146.6, 164.8, 167.6.

ИК (НПВО-Алмаз, ν/cm^{-1}): 531, 568, 607, 662, 675, 720, 738, 748, 766, 831, 865, 883, 899, 959, 976, 1002, 1016, 1032, 1072, 1086, 1114, 1144, 1214, 1232, 1302, 1337, 1372, 1388, 1423, 1460, 1628, 1688, 1742, 2875, 2912, 2966, 3257.

HRMS (FTMS/ESI, m/z): $C_{22}H_{31}NO_5S$ рассчитано для $[M-H]^-$ 420.1850; найдено: 420.1850.

4.3 Биологическая активность *in vitro*

4.3.1 Клеточные линии и условия культивирования.

Клеточные линии A549, MCF7, VA-13 и НЕК293Т культивировали в среде DMEM/F-12, содержащей 10% ЭТС (эмбриональной телячьей сыворотки), 50 Ед/мл пенициллина и 0,05 мг/мл стрептомицина (все реагенты производства Thermo Fisher

Scientific, США), при 37 °C и 5% CO₂. Клеточные культуры тестировали на отсутствие микоплазменной контаминации и проводили их генотипирование методом STR-анализа.

Клетки MV4-11, THP1, AMO1 и MOLP8 (плотностью 1×10^4 клеток на лунку) высевали на 96-луночные планшеты и незамедлительно обрабатывали различными концентрациями соединений. После инкубации клеток в течение 72 часов в каждую лунку добавляли 20 мкл реагента Alamar Blue (20 мкл, 5% (м/о). [Sigma] в ГФС). Планшеты инкубировали в течение 4–6 часов, и флуоресценцию измеряли интенсивность флуоресценции с помощью микропланшетного ридера (Infinite 500, Tecan). Лунки, содержащие только аламар синий и культуральную среду, использовали для вычитания фонового сигнала. Значения выражали как среднее \pm стандартное отклонение (SD) трех отдельных определений. Анализы проводили в трех повторениях. Графики строили с помощью GraphPad Prism.

4.3.2 МТТ-тест (по Мосману). Цитотоксичность соединений оценивали с помощью МТТ-теста в соответствии с методикой, описанной в [208] с использованием автоматической станции Janus (PerkinElmer). Суспензию клеток (2500 клеток для линий НЕК-293Т, MCF7 и A549; 4000 клеток для VA-13) в 140 мкл среды DMEM/F12 вносили в 96-луночные планшеты. Клетки инкубировали при 37 °C в CO₂-инкубаторе в течение 24 часов. Исходные растворы соединений в ДМСО (20 мМ) готовили и разбавляли полной питательной средой непосредственно перед экспериментом. Максимальная концентрация соединения в опыте составляла 100 мкМ, при этом концентрация ДМСО не превышала 0.5% по объёму. Через 72 часа к клеткам добавляли МТТ-реагент (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид) (Paneco) до конечной концентрации 0.5 г/л. Клетки инкубировали с МТТ-реагентом в течение 2 часов при 37 °C в CO₂-инкубаторе. Затем среду с МТТ-реагентом удаляли и добавляли 140 мкл ДМСО. Для растворения формазана, образовавшегося при восстановлении МТТ-реагента, клетки инкубировали с ДМСО не менее 15 минут при комнатной температуре на орбитальном шейкере. Оптическую плотность формазана измеряли при длине волны 565 нм с использованием планшет-ридера VICTOR X5. Все эксперименты выполняли в трех

биологических повторностях. Для расчета полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50abs}) использовали модель нелинейной регрессии (четыре параметра).

4.3.3 WST-8 (ССК-8) тест. Цитотоксичность соединений оценивали с помощью WST-8 теста в соответствии с методикой, описанной в [209], с использованием автоматической станции Janus (PerkinElmer). Суспензию клеток (5000 – 10000 клеток для линий MV4-11, THP1, AMO1 и MOLP8) в 140 мкл среды RPMI-1640 вносили в 96-луночные планшеты. Клетки инкубировали при 37 °С в CO₂-инкубаторе в течение 24 часов. Исходные растворы соединений в ДМСО (20 мМ) готовили и разбавляли полной питательной средой непосредственно перед экспериментом. Максимальная концентрация соединения в опыте составляла 100 мкМ, при этом концентрация ДМСО не превышала 0.5% по объёму. Через 72 часа к клеткам добавляли 10 мкл реагента WST-8 (тетразолиевая соль 2-(2-метокси-4-нитрофенил)-3-(2,4-дисульфофенил)-5-(2,4-дисульфофенил)-2Н-тетразолия) (ССК-8 kit). Клетки инкубировали с реагентом в течение 2 – 4 часов при 37 °С в CO₂-инкубаторе. Оптическую плотность водорастворимого формазана, образовавшегося в результате дегидрогеназной активности жизнеспособных клеток, измеряли при длине волны 450 нм с использованием планшет-ридера VICTOR X5. Все эксперименты выполняли в трех биологических повторностях. Для расчета полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50abs}) использовали модель нелинейной регрессии (четыре параметра).

4.3.4 Ингибирующая активность в отношении AT1-рецепторов. Метод определения AT1-антагонистической активности соединений *in vitro* основан на изменении сократительной активности изолированной воротной вены крыс в сравнении с контрольным эффектом AT II [210]. Спазмогенный эффект определяли путем введения агониста AT-рецепторов ангиотензина II (AT II) (Sigma, США) в концентрации 10 нмоль/л. Исследуемые соединения предварительно вводили в концентрации 0,1 ммоль/л. Об уровне AT1-антагонистической активности изучаемых веществ судили по изменению сократительной активности сосуда в сравнении с контрольным эффектом AT II ($\Delta\%$). В качестве препарата сравнения использовали лозартан калия (МГУ, Россия). Сокращения

регистровали с помощью изотонического датчика (7006-Basile, Италия), цифрового регистратора 17304 – NEW DataCapsule-Evo (Basile, Италия) и программного обеспечения LabScribe3.0

4.3.5 Антиоксидантная активность [211]. Метод определения антиоксидантной активности соединений *in vitro* основан на тесте поглощения свободных радикалов ABTS и оценивается по способности исследуемых веществ обесцвечивать катион-радикал ABTS (ABTS^{•+}). В ходе эксперимента окислительный эффект определяли путем введения раствора ABTS^{•+}, полученного в результате реакции окисления компонентов набора реагентов. Исследуемые соединения (**31a**, **31k**, **31p**) предварительно вводили в градиентных концентрациях 100 мкМ, 10 мкМ и 1 мкМ. Об уровне антиоксидантной активности изучаемых веществ судили по изменению оптической плотности в сравнении с контрольным эффектом холостой пробы ($\Delta\%$). В качестве препарата сравнения использовали стандартный антиоксидант Тролокс (Sigma, США). Регистрацию изменений оптической плотности проводили с использованием соответствующей системы цифровой записи и программного обеспечения, а рассчитанное значение IC₅₀ принимали за концентрацию соединения, вызывающую 50% эффект поглощения свободных радикалов.

4.3.6 Антигликирующей активности [212]. Метод определения антигликирующей активности соединений *in vitro* основан на модели неферментативного гликозилирования белков глюкозой. В ходе эксперимента процесс гликозилирования индуцировали путем введения глюкозы в качестве донора гликирования. Исследуемые соединения (**31a**, **31k**, **31p**) предварительно вводили в градиентных концентрациях 100 мкМ, 10 мкМ и 1 мкМ. Об уровне антигликирующей активности изучаемых веществ судили по степени ингибирования образования конечных продуктов гликирования (AGEs) в сравнении с контрольным эффектом ($\Delta\%$). В качестве препарата сравнения использовали аминогуанидин (Aminoguanidine). Рассчитанное значение IC₅₀ принимали за концентрацию соединения, вызывающую 50% эффект ингибирования гликозилирования.

5. Заключение

- (1) Разработаны методы получения производных пирокатехинкарбальдегидов, содержащих трет-бутильные группы в бензольном кольце и алкильные или ацетальные защитные фрагменты при фенольных гидроксильных группах.
- (2) Впервые синтезированы новые структурные типы имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онов, содержащих пирокатехиновые фрагменты, реакциями конденсации соответствующих гетероциклов с защищенными по атомам кислорода производными пирокатехинкарбальдегида.
- (3) Предложен метод удаления защитных ацетальных фрагментов с атомов кислорода пирокатехинового фрагмента в конъюгатах с имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онами действием триборида бора.
- (4) Изучена биологическая активность конъюгатов пирокатехинов с имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онами; продемонстрировано, что ряд полученных соединений обладают повышенной цитотоксической активностью по сравнению с соответствующими имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онами, не содержащими пирокатехинового фрагмента.

6.Список использованной литературы

- [1] Rajput, A., Osmani, R. A. M., Singh, E., & Banerjee, R. Cancer: A sui generis threat and its global impact. *In Biosensor Based Advanced Cancer Diagnostics*, 2022, (pp. 1-25). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823424-2.00019-3>
- [2] Liao, S. K., Oldham, R. K. Immunotherapy of cancer is a part of biotherapy. *J Cancer Metastasis Treat*, 2018, 4(3). <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2017.63>
- [3] Tsimberidou, A. M. Targeted therapy in cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2015, 76(6), 1113-1132. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2861-1>
- [4] Kifle, Z. D., Tadele, M., Alemu, E., Gedamu, T., Ayele, A. G. A recent development of new therapeutic agents and novel drug targets for cancer treatment. *SAGE open medicine*, 2021, 9, 20503121211067083. <https://doi.org/10.1177/20503121211067083>
- [5] Zhang, J., Duan, D., Song, Z. L., Liu, T., Hou, Y., Fang, J. Small molecules regulating reactive oxygen species homeostasis for cancer therapy. *Medicinal Research Reviews*, 2021, 41(1), 342-394. <https://doi.org/10.1002/med.21734>
- [6] Nigam, M., Punia, B., Dimri, D. B., Mishra, A. P., Radu, A. F., Bungau, G. Reactive oxygen species: A double-edged sword in the modulation of cancer signaling pathway dynamics. *Cells*, 2025, 14(15), 1207. <https://doi.org/10.3390/cells14151207>
- [7]. Zhong, L., Li, Y., Xiong, L., Wang, W., Wu, M., Yuan, T., Yang, W., Tian, C., Miao, Z., Wang, T., Yang, S. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal transduction and targeted therapy*, 2021, 6(1), 201. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>
- [8] Taylor, A. P., Robinson, R. P., Fobian, Y. M., Blakemore, D. C., Jones, L. H., Fadeyi, O. Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. *Organic & biomolecular chemistry*, 2016, 14(28), 6611-6637. <https://doi.org/10.1039/C6OB00936K>
- [9] Rusu, A., Moga, I. M., Uncu, L., Hancu, G. The role of five-membered heterocycles in the molecular structure of antibacterial drugs used in therapy. *Pharmaceutics*, 2023, 15(11), 2554. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15112554>

- [10] Gupta, R. R., Kumar, M., Gupta, V. Five-membered heterocycles with more than two heteroatoms. *In Heterocyclic Chemistry: Volume II: Five-Membered Heterocycles*, 1999, 487-578). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-07757-3_5
- [11] Lipshutz, B. H. Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis. *Chemical Reviews*, 1986, 86(5), 795-819. <https://doi.org/10.1021/cr00075a005>
- [12] Li, Y. W., Liu, J., Liu, N., Shi, D., Zhou, X. T., Lv, J. G., Zhu, J., Zheng, C. H., Zhou, Y. J. Imidazolone-amide bridges and their effects on tubulin polymerization in cis-locked vinylogous combretastatin-A4 analogues: Synthesis and biological evaluation. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2011, 19(11), 3579-3584. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.03.068>
- [13] Thakral, S., Singh, V. Recent development on importance of heterocyclic amides as potential bioactive molecules: a review. *Current Bioactive Compounds*, 2019, 15(3), 316-336. <https://doi.org/10.2174/1573407214666180614121140>
- [14] Blackmore, T. R., & Thompson, P. E. Imidazolidin-4-ones, their syntheses and applications. *Heterocycles*, 2011, 83(9), 1953-1975. <https://doi.org/10.3987/REV-11-707>
- [15] Dewangan, S., Rawat, V., Singh Thakur, A. Imidazolidinones Derivatives As Pioneering Anticancer Agents: Unraveling Insights Through synthesis And Structure-Activity Exploration. *ChemistrySelect*, 2024, 9(23), e202401379. <https://doi.org/10.1002/slct.202401379>
- [16] Wang, M., Gao, R., Zheng, M., Sang, P., Li, C., Zhang, E., Li, Q., Cai, J. Development of bis-cyclic imidazolidine-4-one derivatives as potent antibacterial agents. *Journal of medicinal chemistry*, 2020, 63(24), 15591-15602. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00171>
- [17] Chilamakuru, N. B., Singirisetty, T., Bodapati, A., Kallam, S. D. M., Nelson, V. K., Suryadevara, P. R., Thangaswamy, S. Schiff Base Mediated Synthesis of Novel Imidazolidine-4-One Derivatives for Potential Antimicrobial and Anthelmintic Activities. *Luminescence*, 2024, 39(11), e70026. <https://doi.org/10.1002/bio.70026>
- [18] Jaromin, A., Czopek, A., Parapini, S., Basilico, N., Misiak, E., Gubernator, J., Zagórska, A. Synthesis and antiplasmodial activity of novel bioinspired imidazolidinedione derivatives. *Biomolecules*, 2021, 11(1), 33. <https://doi.org/10.3390/biom11010033>

- [19] Leonard, M. A novel hydantoin synthesis and exploration of related reactions. 2024, Doctoral dissertation, RMIT University. <https://core.ac.uk/download/pdf/32237924.pdf>
- [20] Mondino, M. G., da Silva Gomes, R. Imidazole, hydantoins, thiazole, and oxazole: A journey on synthetic and biological relevance. *In N-Heterocycles: Synthesis and Biological Evaluation*, 2022, 51-95. https://doi.org/10.1007/978-981-19-0832-3_2
- [21] Hassanin, M. A., Mustafa, M., Hassan, H. A., Beshr, E. A., Elshennawy, A., Aly, O. M. Hydantoin derivatives: A review on their anticancer activities. *Octahedron Drug Research*, 2024, 4(1), 61-74. <https://doi.org/10.21608/odr.2023.232555.1029>
- [22] Jurin, M., Čikoš, A., Stepanić, V., Górecki, M., Pescitelli, G., Kontrec, D., Roje, M. Synthesis, absolute configuration, biological profile and antiproliferative activity of new 3, 5-disubstituted hydantoins. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(10), 1259. <https://doi.org/10.3390/ph17101259>
- [23] Meusel, M., Gütschow, M. Recent developments in hydantoin chemistry. A review. *Organic preparations and procedures international*, 2004, 36(5), 391-443. <https://doi.org/10.1080/00304940409356627>
- [24] Lu, H., Kong, D., Wu, B., Wang, S., Wang, Y. Synthesis and evaluation of anti-inflammatory and antitussive activity of hydantoin derivatives. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2012, 9(6), 638-642. <https://doi.org/10.2174/157018012800673092>
- [25] Ware, E. The chemistry of the hydantoins. *Chemical Reviews*, 1950, 46(3), 403-470. <https://doi.org/10.1021/cr60145a001>
- [26] Neerbye Berntsen, L., Nova, A., Wragg, D. S., Sandtorv, A. H. Cu-catalyzed N-3-Arylation of Hydantoins Using Diaryliodonium Salts. *Organic letters*, 2020, 22(7), 2687-2691. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00642>
- [27] Kaválek, J., Macháček, V., Svobodová, G., Štěřba, V. Base catalyzed cyclization of substituted esters of hydantoic and thiohydantoic acids. *Collection of Czechoslovak chemical communications*, 1986, 51(2), 375-390. <https://doi.org/10.1135/cccc19860375>

- [28] Baccolini, G., Boga, C., Delpivo, C., Micheletti, G. Facile synthesis of hydantoins and thiohydantoins in aqueous solution. *Tetrahedron letters*, 2011, 52(14), 1713-1717. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.02.002>
- [29] Dunnavant, W. R., James, F. L. Molecular Rearrangements. I. The Base-catalyzed Condensation of Benzil with Urea¹. *Journal of the American Chemical Society*, 1956, 78(12), 2740-2743. <https://doi.org/10.1021/ja01593a025>
- [30] Leonard, M. A novel hydantoin synthesis and exploration of related reactions. Doctoral dissertation, 2024, RMIT University. https://research-repository.rmit.edu.au/articles/thesis/A_novel_hydantoin_synthesis_and_exploration_of_related_reactions/27581049
- [31] Zhang, D., Xing, X., Cuny, G. D. Synthesis of hydantoins from enantiomerically pure α -amino amides without epimerization. *The Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71(4), 1750-1753. <https://doi.org/10.1021/jo052474s>
- [31] He, X., Zhong, M., Zhang, T., Wu, W., Wu, Z., Yang, J., Xiao, Y., Pan, Y., Qiu, G., Hu, X. Synthesis and anticonvulsant activity of N-3-arylamide substituted 5,5-cyclopropanespirohydantoin derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 2010, 45(12), 5870-5877. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.09.052>
- [32] Sarges, R., Schnur, R. C., Belletire, J. L., Peterson, M. J. Spiro hydantoin aldose reductase inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 1988, 31(1), 230-243. <https://doi.org/10.1021/jm00396a037>
- [33] Wadghane, S., Bhor, R., Shinde, G., Kolhe, M., Pooja, R. A Review on the Some Biological Activities of the Hydantoin Derivatives. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2023, 13(1). <https://doi.org/10.22270/jddt.v13i1.5904>
- [34] Dole, E. J., Holdsworth, M. T. Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Annals of Pharmacotherapy*, 1997, 31(1), 65-75. <https://doi.org/10.1177/106002809703100112>

- [35] Abrol, R., Page, R. L. Azimilide dihydrochloride: a new class III anti-arrhythmic agent. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2000, 9(11), 2705-2715. <https://doi.org/10.1517/13543784.9.11.2705>
- [36] Bakalova, A., Buyukliev, R., Momekov, G., Ivanov, D., Todorov, D., Konstantinov, S., Karaivanova, M. Synthesis, physicochemical and in vitro pharmacological investigation of new platinum (II) complexes with some cycloalkanespiro-5'-hydantoins. *European journal of medicinal chemistry*, 2005, 40(6), 590-596. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.01.009>
- [37] Puszyńska-Tuszkano, M., Grabowski, T., Daszkiewicz, M., Wietrzyk, J., Filip, B., Maciejewska, G., Cieślak-Golonka, M. Silver (I) complexes with hydantoins and allantoin: Synthesis, crystal and molecular structure, cytotoxicity and pharmacokinetics. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2011, 105(1), 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2010.09.013>
- [38] Edward, J. T. Thiohydantoins. *In The Chemistry of Organic Sulfur Compounds*, 1966, 287-309. Pergamon. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-011062-2.50015-2>
- [39] Gupta, A. K., Thakur, G. S., Jain, S. K. Recent development in hydantoins, thiohydantoins, and selenohydantoins as anticancer agents: structure-activity relationship and design strategies. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2025, 25, 9, 693-726. <https://doi.org/10.2174/0113895575329643241206101210>
- [40] Abd Elhady, H., El Desoky, S., Al-Shareef, H. F., El-mekawy, R. Synthesis, reactions, and applications of hydantoin and 2-thiohydantoin derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 2019, 76(6), 971-986. <https://doi.org/10.32383/appdr.112124>
- [41] Gawas, P. P., Ramakrishna, B., Veeraiah, N., & Nutalapati, V. Multifunctional hydantoins: Recent advances in optoelectronics and medicinal drugs from Academia to the chemical industry. *Journal of Materials Chemistry C*, 2021, 9(46), 16341-16377. <https://doi.org/10.1039/D1TC04090>
- [42] Wadghane, S., Bhor, R., Shinde, G., Kolhe, M., Rathod, P. A. Review on the Some Biological Activities of the Hydantoin Derivatives. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2023, 13, 171-178. <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v13i1.50904>

- [43] Kukushkin, M., Novotortsev, V., Filatov, V., Ivanenkov, Y., Skvortsov, D., Veselov, M., Shafikov, R., Moiseeva, A., Zyk, N., Beloglazkina, E. Synthesis and biological evaluation of S-, O- and Se-containing dispirooxindoles. *Molecules*, 2021, 26(24), 7645. <https://doi.org/10.3390/molecules26247645>
- [44] Marckwald, W.; Neumark, M.; Stelzner, R. Ueber Thiohydantoine und von diesen derivirende Basen. *Ber. Dtsch. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1891, 24 (2), 3278–3298. <https://doi.org/10.1002/cber.189102402185>
- [45] Carrington, H. C., Waring, W. S. Thiohydantoin. Part III. The N- and S-methyl derivatives of 5: 5-disubstituted hydantoins and their mono- and di-thioanalogues. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1950, 354-366. <https://doi.org/10.1039/JR9500000354>
- [46] Li, Y., Yu, Y. N., Xu, M. H. Simple open-chain phosphite-olefin as ligand for Rh-catalyzed asymmetric arylation of cyclic ketimines: enantioselective access to gem-diaryl α -amino acid derivatives. *ACS Catalysis*, 2016, 6(2), 661-665. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02403>
- [47] Zhang, G., Xia, Z., Tian, C., Xia, A., You, J., Liu, J., Yang, S., Li, L. Discovery of 5-((1H-indazol-3-yl) methylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one derivatives as a new class of AHR agonists with anti-psoriasis activity in a mouse model. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2023, 92, 129383. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2023.129383>
- [48] Wu, F., Jiang, H., Zheng, B., Kogiso, M., Yao, Y., Zhou, C., Li, X., Song, Y. Inhibition of cancer-associated mutant isocitrate dehydrogenases by 2-thiohydantoin compounds. *Journal of medicinal chemistry*, 2015, 58(17), 6899-6908. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00684>
- [49] Researches on Hydantoins: The Action of Acylcarbamates and Acylthiocarbamates on α -Amino Acids. *American Chemical Journal*, 1911, 46, 456–474.
- [50] Klimchuk, I. A., Shkil, D. O., Timchenko, Y. V., Timichev, A. A., Rodin, I. A., Ioutsi, V. A., Petrosyan, G. A., Lukianov, D. A., Yan, Tingxuan, Bian, Jinlei, Pavlova, N. A., Lukina, E, G., Berestetskiy, A. O., Beloglazkina, E. K., Finko, A. V. 5-Phosphonohydantoins: synthesis and investigation of their biological activities. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 2025, 156(11), 1199-1215. <https://doi.org/10.1007/s00706-025-03375-9>

- [51] Baccolini, G., Boga, C., Delpivo, C., Micheletti, G. Facile synthesis of hydantoins and thiohydantoins in aqueous solution. *Tetrahedron letters*, 2011, 52(14), 1713-1717. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.02.002>
- [52] Henan Normal University; Pingyuan Laboratory. A 5,5-disubstituted hydantoin compound, and preparation method and application thereof. China Patent CN121293158 A, Jan 9, 2026.
- [53] Elbadawi, M. M., Khodair, A. I., Awad, M. K., Kassab, S. E., Elsaady, M. T., Abdellatif, K. R. Design, synthesis and biological evaluation of novel thiohydantoin derivatives as antiproliferative agents: A combined experimental and theoretical assessments. *Journal of Molecular Structure*, 2022, 1249, 131574. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131574>
- [54] Mezoughi, A. B., Abdussalam-Mohammed, W., Ali, A. A. Synthesis and molecular docking studies of some thiohydantoin derivatives as potential anticancer and antimicrobial agents. *Advanced Journal of Chemistry-Section A*, 2021, 4, 327-338. <https://doi.org/10.22034/ajca.2021.291823.1266>
- [55] Hays, Q. H., Mutlaq, D. Z. Study of the anticancer and antimicrobial biological activity of a new series of thiohydantoin derivatives. *Baghdad Science Journal*, 2024, 21(1), 18. <https://doi.org/10.21123/bsj.2023.7978>
- [56] Abdelhamid, A. A., Khalaf, M. M., Gouda, M., Nazreen, S., Abd El Latif, F. M., Alam, M. M., Hamada, A., Abd El-Lateef, H. M. In Silico-Guided Development of Novel S-Alkylated Thiohydantoin Derivatives and in Vitro Evaluation of Their Anticancer Toxicity. *Tetrahedron*, 2026, 135279. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2026.135279>
- [57] AbdulWahid AbdulHussein Al-Shawi, A., El-Arabey, A. A., Mutlaq, D. Z., Eltayb, W. A., Iriti, M., Abdalla, M. Study on molecular anti-tumor mechanism of 2-thiohydantoin derivative based on molecular docking and bioinformatic analyses. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2023, 23(6), 440-452. <https://doi.org/10.2174/1568026623666230106121527>
- [58] Khodair, A. I., Metwally, A. I., Kheder, N. A., El-Tahawy, M. M. New bis-hydantoin/thiohydantoin derivatives: Regioselective synthesis, antibacterial activity, molecular docking, and computational insights. *Journal of Molecular Structure*, 2024, 1303, 137565. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.137565>

- [59] Liang, J. X., Zhong, H. J., Yang, G., Vellaisamy, K., Ma, D. L., Leung, C. H. Recent development of transition metal complexes with in vivo antitumor activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2017, 177, 276-286. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.06.002>
- [60] Clay, J. L., Fountain, N. B. A critical review of fosphenytoin sodium injection for the treatment of status epilepticus in adults and children. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2022, 22(1), 1-13. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.2001328>
- [61] Livingston, S. The use of Peganone (AC 695) in the treatment of epilepsy. *The Journal of Pediatrics*, 1956, 49(6), 728-732. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(56\)80010-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(56)80010-3)
- [62] Scott, L. J. Enzalutamide: a review in castration-resistant prostate cancer. *Drugs*, 2018, 78(18), 1913-1924. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1029-9>
- [63] Rathkopf, D. E., Scher, H. I. Apalutamide for the treatment of prostate cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 2018, 18(9), 823-836. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1503954>
- [64] Dole, E. J., Holdsworth, M. T. Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Annals of Pharmacotherapy*, 1997, 31(1), 65-75. <https://doi.org/10.1177/106002809703100112>
- [65] Wadghane, S., Bhor, R., Shinde, G., Kolhe, M., Rathod, P. A Review on the Some Biological Activities of the Hydantoin Derivatives. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2023, 13(1): 171-178. <https://doi.org/10.22270/jddt.v13i1.5904>
- [66] Thenmozhiyal, J. C., Wong, P. T. H., Chui, W. K. Anticonvulsant activity of phenylmethylenhydantoins: A structure– activity relationship study. *Journal of medicinal chemistry*, 2004, 47(6), 1527-1535. <https://doi.org/10.1021/jm030450c>
- [67] Kim, H. R., Lee, H. J., Choi, Y. J., Park, Y. J., Woo, Y., Kim, S. J., Moon, H. R. Benzylidene-linked thiohydantoin derivatives as inhibitors of tyrosinase and melanogenesis: importance of the β -phenyl- α , β -unsaturated carbonyl functionality. *MedChemComm*, 2014, 5(9), 1410-1417. <https://doi.org/10.1039/C4MD00171K>
- [68] El-Deeb, I. M., Bayoumi, S. M., El-Sherbeny, M. A., Abdel-Aziz, A. A. M. Synthesis and antitumor evaluation of novel cyclic arylsulfonylureas: ADME-T and pharmacophore

prediction. *European journal of medicinal chemistry*, 2010, 45(6), 2516-2530.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.02.038>

[69] Buchynskyy, A., Gillespie, J. R., Herbst, Z. M., Ranade, R. M., Buckner, F. S., Gelb, M. H. 1-Benzyl-3-aryl-2-thiohydantoin derivatives as new anti-Trypanosoma brucei agents: SAR and in vivo efficacy. *ACS medicinal chemistry letters*, 2017, 8(8), 886-891.
<https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00230>

[70] Zheng, Y., Zhou, J., Cooper Jr, S. M., Opoku-Temeng, C., De Brito, A. M., Sintim, H. O. Structure–activity relationship studies of c-di-AMP synthase inhibitor, bromophenol-thiohydantoin. *Tetrahedron*, 2016, 72(25), 3554-3558.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.10.073>

[71] Belleau, B., Brasili, L., Chan, L., DiMarco, M. P., Zacharie, B., Nguyen-Ba, N., Jenkinson, H. G., Coates, J. A. V., Cameron, J. M. A novel class of 1, 3-oxathiolane nucleoside analogues having potent anti-HIV activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1993, 3(8), 1723-1728. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)80050-5](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)80050-5)

[72] Gawas, P. P., Ramakrishna, B., Veeraiah, N., Nutalapati, V. Multifunctional hydantoins: Recent advances in optoelectronics and medicinal drugs from Academia to the chemical industry. *Journal of Materials Chemistry C*, 2021, 9(46), 16341-16377.
<https://doi.org/10.1039/D1TC04090A>

[73] Pradhan, T., Gupta, O., Kumar, V., Sristi, Chawla, G. A comprehensive review on the antidiabetic attributes of thiazolidine-4-ones: Synthetic strategies and structure–activity relationships. *Archiv der Pharmazie*, 2023, 356(2), 2200452.
<https://doi.org/10.1002/ardp.202200452>

[74] Singh, D., Piplani, M., Kharkwal, H., Murugesan, S., Singh, Y., Aggarwal, A., Chander, S. Anticancer potential of compounds bearing thiazolidin-4-one scaffold: comprehensive review. *Pharmacophore*, 2023, 14(1-2023), 56-70. <https://doi.org/10.51847/oHzuia1yg6>

[75] Mech, D., Kurowska, A., Trotsko, N. The Bioactivity of thiazolidin-4-ones: A short review of the most recent studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(21), 11533.
<https://doi.org/10.3390/ijms222111533>

- [76] da Silva Santos, J., Junior, J. J., da Silva, F. M. 1, 3-Thiazolidin-4-ones: Biological potential, history, synthetic development and green methodologies. *Current Organic Synthesis*, 2018, 15(8), 1109-1123. <https://doi.org/10.2174/1570179415666180919125625>
- [77] CHILAMAKURU, N. B., NEELIMA, S., SUPRIYA, G., SARVESHA, E., DEVI, S., MAHESWARI, M., MUKESH, S., TRIVENI, S. " A-Review of Thiazolidinones: Versatile Heterocycles with Promising Therapeutic Potential". *Oriental Journal of Chemistry*, 2025, 41(1), 30-43. <https://doi.org/10.13005/ojc/410104>
- [78] Gharge, S., Alegaon, S. G. Recent studies of nitrogen and sulfur containing heterocyclic analogues as novel antidiabetic agents: A review. *Chemistry & Biodiversity*, 2024, 21(2), e202301738. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202301738>
- [79] Ahsan, M. J., Kumar, R., Ullah, Z., Shahar Yar, M., Shabana, K. Exploration of Glitazone/Thiazolidinedione Derivatives: Molecular Design and Therapeutic Potential. *Bioengineering*, 2025, 12, 1024. Synthesis. <https://doi.org/10.3390/bioengineering12101024>
- [80] Kajal, K., Singh, G., Pradhan, T., Bhurta, D., Monga, V. The medicinal perspective of 2, 4-thiazolidinediones based ligands as antimicrobial, antitumor and antidiabetic agents: a review. *Archiv der Pharmazie*, 2022, 355(9), 2100517. <https://doi.org/10.1002/ardp.202100517>
- [81] Debnath, B., Paul, S., Pahari, S. K., Nandi, B., Manna, S., Maity, A., Nath, R. Thiazolidinedione Derivatives as Anticancer Agents: Synthetic Strategies, SAR, and Therapeutic Potential. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2025, 62(9), 906-937. <https://doi.org/10.1002/jhet.70044>
- [82] Alhameed, R. A., Berrino, E., Almarhoon, Z., El-Faham, A., Supuran, C. T. A class of carbonic anhydrase IX/XII-selective carboxylate inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2020, 35(1), 549-554. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1715388>
- [83] Ibrahim, A. M., Shoman, M. E., Mohamed, M. F., Hayallah, A. M., El-Din A. Abuo-Rahma, G. Chemistry and applications of functionalized 2, 4-thiazolidinediones. *European Journal of Organic Chemistry*, 2023, 26(19), e202300184. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202300184>
- [84] Hendry, C. M. The Synthesis and Reactions of Some Cyclic Imides¹. *Journal of the American Chemical Society*, 1958, 80(4), 973-976. <https://doi.org/10.1021/ja01537a058>

- [85] Davies, W., & Maclaren, J. A. 578. The structure of “iso thiohydantoin” and related compounds. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1951, 2595-2598. <https://doi.org/10.1039/JR9510002595>
- [86] Miolati, A. Sopra alcuni composti del platino. *Gazzetta Chimica Italiana*. 1893, 23, I, 92.
- [87] Kallenberg, S. Stereochemische Untersuchungen der Diketo-thiazolidine (I.). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 1923, 56(1), 316-331. <https://doi.org/10.1002/cber.19230560145>
- [88] Long, N., Le Gresley, A., Wren, S. P. Thiazolidinediones: an in-depth study of their synthesis and application to medicinal chemistry in the treatment of diabetes mellitus. *ChemMedChem*, 2021, 16(11), 1717-1736. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100177>
- [89] Croxall, W. J., Lo, C. P., Shropshire, E. Y. 3-Trichloromethanesulfonyloxazolidine-and Thiazolidine-2, 4-diones. *Journal of the American Chemical Society*, 1953, 75(21), 5419-5421. <https://doi.org/10.1021/ja01117a507>
- [90] Madhuri, P. L., Rajitha, G. The intriguing Thiazolidinediones as PPAR γ agonists: A Review. *International Journal of Life science and Pharma Research*, 2023, 13(5), 25-50. <https://doi.org/10.22376/ijlpr.2023.13.5.P25-P50>
- [91] Wagstaff, A. J., Goa, K. L. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2002, 62(12), 1805-1837. <https://doi.org/00003495-200262120-00007>
- [92] Gillies, P. S., Dunn, C. J. Pioglitazone. *Drugs*, 60(2), 2000, 333-343. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060020-00009>
- [93] Miller, B. W., Willett, K. C., & Desilets, A. R. Rosiglitazone and pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease. *Annals of Pharmacotherapy*, 2011, 45(11), 1416-1424.
- [94] Psaty, B. M., Furberg, C. D. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356(24), 2522-2524. <https://doi.org/10.1056/NEJMe078099>
- [95] Tang, H., Shi, W., Fu, S., Wang, T., Zhai, S., Song, Y., Han, J. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer medicine*, 2018, 7(4), 1070-1080. <https://doi.org/10.1002/cam4.1354>

- [96] Saha, N., Azam, M. A. MurE inhibitors as antibacterial agents: a review. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2020, 98(3), 127-136. <https://doi.org/10.1007/s10847-020-01018-6>
- [97] Kumar, H., Aggarwal, N., Marwaha, M. G., Deep, A., Chopra, H., Matin, M. M., Roy, A., Erman, T. B., Mohananta, Y. K., Ahmed, R., Mohanta, T. K., Saravanan, M., Marwaha, R. K., Al-Harrasi, A. Thiazolidin-2, 4-dione scaffold: an insight into recent advances as antimicrobial, antioxidant, and hypoglycemic agents. *Molecules*, 2022, 27(19), 6763. <https://doi.org/10.3390/molecules27196763>
- [98] Ermer, A. The importance of rhodanine scaffold in medicinal chemistry: A comprehensive overview. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2021, 21(6), 738-789. <https://doi.org/10.2174/1389557521666201217144954>
- [99] Das, P., Ray, S. A Brief Review on Different Reactions of Rhodanine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2025, 62(1), 78-98. <https://doi.org/10.1002/jhet.4924>
- [100] Julian, P. L.; Sturgis, B. M. The Preparation of Rhodanine. *Journal of the American Chemical Society* 1935, 57, 1126
- [101] Azizi, N., Aryanasab, F., Saidi, M. R. Straightforward and highly efficient catalyst-free one-pot synthesis of dithiocarbamates under solvent-free conditions. *Organic Letters*, 2006, 8(23), 5275-5277. <https://doi.org/10.1021/ol0620141>
- [102] Chauhan, K., Sharma, M., Singh, P., Kumar, V., Shukla, P. K., Siddiqi, M. I., Chauhan, P. M. Discovery of a new class of dithiocarbamates and rhodanine scaffolds as potent antifungal agents: synthesis, biology and molecular docking. *MedChemComm*, 2012, 3(9), 1104-1110. <https://doi.org/10.1039/C2MD20109G>
- [103] Fatemi, N., Eslami, M., Norouzi, M., Mohammadi, M., Nejad, M. S. Synthetic routes to rhodanine scaffolds. *Synth. Commun.* 2020, 50, (24), 3716–3734. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1812658>
- [104] Pan, Z., An, W., Wu, L., Fan, L., Yang, G., Xu, C. A New Synthesis Strategy for Rhodanine and Its Derivatives. *Synlett*, 2021, 32(11), 1131-1134. <https://doi.org/10.1055/a-1485-5925>

- [105] Yu, T., Cheng, L., Yan, X., Xiong, H., Chen, J., He, G., Zhou, H., Dong, H., Xu, G., Tong, Y., Shi, Z. Systems biology approaches based discovery of a small molecule inhibitor targeting both c-Met/PARP-1 and inducing cell death in breast cancer. *Journal of Cancer*, 2020, 11(9), 2656. <https://doi.org/10.7150/jca.40758>
- [106] Kamila, S., Ankati, H., Biehl, E. R. An efficient microwave assisted synthesis of novel class of Rhodanine derivatives as potential HIV-1 and JSP-1 inhibitors. *Tetrahedron letters*, 2011, 52(34), 4375-4377. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.114>
- [107] Chaurasya, A., Chawla, P., Monga, V., Singh, G. Rhodanine derivatives: An insight into the synthetic and medicinal perspectives as antimicrobial and antiviral agents. *Chemical Biology & Drug Design*, 2023, 101(3), 500-549. <https://doi.org/10.1111/cbdd.14163>
- [108] Liu, J., Wu, Y., Piao, H., Zhao, X., Zhang, W., Wang, Y., Liu, M. A comprehensive review on the biological and pharmacological activities of rhodanine based compounds for research and development of drugs. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2018, 18(11), 948-961. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160928162724>
- [109] Bermudez, V., Finol, F., Parra, N., Parra, M., Pérez, A., Penaranda, L., Vílchez, D., Rojas, J., Arráiz, N., Velasco, M. PPAR- γ agonists and their role in type 2 diabetes mellitus management. *American Journal of Therapeutics*, 2010, 17(3), 274-283. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181c08081>
- [110] Putra, O. D., Umeda, D., Nugraha, Y. P., Nango, K., Yonemochi, E., Uekusa, H. Simultaneous improvement of epalrestat photostability and solubility via cocrystallization: a case study. *Crystal Growth & Design*, 2018, 18(1), 373-379. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01371>
- [111] Sethi, N. S., Prasad, D. N., Singh, R. K. Synthesis, anticancer, and antibacterial studies of benzylidene bearing 5-substituted and 3, 5-disubstituted-2, 4-thiazolidinedione derivatives. *Medicinal Chemistry*, 2021, 17(4), 369-379. <https://doi.org/10.2174/1573406416666200512073640>
- [112] Zalov, A. Z., Kuliyeve, K. A., Aliyeva, K. R. Study of reaction of nickel (ii) with 2,4-thiazolidindiyon complex and its derivatives. *Kimya Problemleri*, 2023, 21(2), 168-177.

<https://cyberleninka.ru/article/n/study-of-reaction-of-nickel-ii-with-2-4-tyazolidindiyon-complex-and-its-derivatives/viewer>

[113] Kaminsky, D., Kryshchyn, A., Lesyk, R. Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2017, 12(12), 1233-1252.

<https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1388370>

[114] Chaurasya, A., Chawla, P., Monga, V., Singh, G. Rhodanine derivatives: An insight into the synthetic and medicinal perspectives as antimicrobial and antiviral agents. *Chemical Biology & Drug Design*, 2023, 101(3), 500-549. <https://doi.org/10.1111/cbdd.14163>

[115] Xiang, Y., Chen, C., Wang, W. M., Xu, L. W., Yang, K. W., Oelschlaeger, P., He, Y. Rhodanine as a potent scaffold for the development of broad-spectrum metallo- β -lactamase inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2018, 9(4), 359-364.

<https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00548>

[116] Ortega-Moo, C., Garza, J., Vargas, R. The substituent effect on the antioxidant capacity of catechols and resorcinols. *Theoretical chemistry accounts*, 2016, 135(7), 177.

<https://doi.org/10.1007/s00214-016-1932-7>

[117] Kulma, A., Szopa, J. Catecholamines are active compounds in plants. *Plant Science*, 2007, 172(3), 433-440. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2006.10.013>

[118] Smolyaninov, I., Pitikova, O., Korchagina, E., Poddel'sky, A., Luzhnova, S., Berberova, N. Electrochemical behavior and anti/prooxidant activity of thioethers with redox-active catechol moiety. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 2018, 149(10), 1813-1826.

<https://doi.org/10.1007/s00706-018-2264-1>

[119] Justino, G. C., Correia, C. F., Mira, L., Borges dos Santos, R. M., Martinho Simões, J. A., Silva, A. M., Santos, C., Gigante, B. Antioxidant activity of a catechol derived from abietic acid. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2006, 54(2), 342-348.

<https://doi.org/10.1021/jf052062k>

[120] Pierpont, C. G., Buchanan, R. M. Transition metal complexes of o-benzoquinone, o-semiquinone, and catecholate ligands. *Coordination chemistry reviews*, 1981, 38(1), 45-87.

[https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80499-3](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80499-3)

- [122] Liu, J., Han, X., Zhang, T., Tian, K., Li, Z., Luo, F. Reactive oxygen species (ROS) scavenging biomaterials for anti-inflammatory diseases: from mechanism to therapy. *Journal of hematology & oncology*, 2023, 16(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01512-7>
- [123] Kumamoto, M., SoNDA, T., Nagayama, K., Tabata, M. Effects of pH and metal ions on antioxidative activities of catechins. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 2001, 65(1), 126-132. <https://doi.org/10.1271/bbb.65.126>
- [124] McGraw, G. W., Hemingway, R. W. Electrophilic aromatic substitution of catechins: bromination and benzylation. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1982, 973-978. <https://doi.org/10.1039/P19820000973>
- [125] Kirkwood, K., Jackson, S. D. Hydrogenation and hydrodeoxygenation of oxygen-substituted aromatics over rh/silica: Catechol, resorcinol and hydroquinone. *Catalysts*, 2010, 10(5), 584. <https://doi.org/10.3390/catal10050584>
- [126] Haslam, E. Protection of phenols and catechols. In *Protective Groups in Organic Chemistry*, 1973, 145-182. Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-7218-9_4
- [127] Bhatt, M. V., Babu, J. R. New reagents 3 1a, b: aluminium iodide, a highly regioselective ether-cleaving reagent with novel cleavage pattern. *Tetrahedron letters*, 1984, 25(32), 3497-3500. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)91058-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)91058-5)
- [128] Kurzin, A. V., Platonov, A. Y., Evstigneev, E. I., Maiorova, E. D. Nucleophilicity and Basicity of Phenols in the Aminolysis of Corresponding Aryl Acetates with Piperidine. *Russian journal of general chemistry*, 1997, 67(9), 1475-1477.
- [129] Hutzler, J. M., Melton, R. J., Rumsey, J. M., Thompson, D. C., Rock, D. A., Wienkers, L. C. Assessment of the metabolism and intrinsic reactivity of a novel catechol metabolite. *Chemical research in toxicology*, 2008, 21(5), 1125-1133. <https://doi.org/10.1021/tx700429v>
- [130] Stefani, A., Olivola, E., Liguori, C., Hainsworth, A. H., Saviozzi, V., Angileri, G., D'Angelo, V., Galati, S., Pierantozzi, M. Catecholamine-based treatment in AD patients: expectations and delusions. *Frontiers in aging neuroscience*, 2015, 7, 67. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00067>

- [131] Hauser, R. A. Levodopa: past, present, and future. *European neurology*, 2009, 62(1), 1-8. <https://doi.org/10.1159/000215875>
- [132] Waters, C. Catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors in Parkinson's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2000, 48(6), 692-698. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb04732.x>
- [133] Wong, D. L., Tai, T. C., Wong-Faull, D. C., Claycomb, R., Meloni, E. G., Myers, K. M., William A. Carlezon, W. A., Kvetnansky, R. Epinephrine: a short-and long-term regulator of stress and development of illness: a potential new role for epinephrine in stress. *Cellular and molecular neurobiology*, 2012, 32(5), 737-748. <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9768-0>
- [134] Wise, R. A. Dopamine, learning and motivation. *Nature reviews neuroscience*, 2004, 5(6), 483-494. <https://www.nature.com/articles/nrn1406>
- [135] Delgado, P. L., Moreno, F. A. Role of norepinephrine in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000, 61, 5-12. https://www.psychiatrist.com/wp-content/uploads/2021/02/17430_role-norepinephrine-depression.pdf
- [136] Tumlin, J. A., Dunbar, L. M., Oparil, S., Buckalew, V., Ram, C. V., Mathur, V., Ellis, D., McGuire, D., Fellmann, J., Luther, R. Study Group. Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. *Academic Emergency Medicine*, 2000, 7(6), 653-662. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2000.tb02039.x>
- [137] Duenas, M., González-Manzano, S., González-Paramás, A., Santos-Buelga, C. Antioxidant evaluation of O-methylated metabolites of catechin, epicatechin and quercetin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2010, 51(2), 443-449. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.04.007>
- [138] Singh, B. N., Shankar, S., Srivastava, R. K. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical pharmacology*, 2011, 82(12), 1807-1821. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.07.093>
- [139] Maiti, B., Van der Eycken, E. V., Coppola, G. A. Catechol modification as a platform for functional coatings. *Biomaterials Science*. 2026, 14, 81-99. <https://doi.org/10.1039/D5BM01363A>

- [140] Ye, Q., Zhou, F., Liu, W. Bioinspired catecholic chemistry for surface modification. *Chemical Society Reviews*, 2011, 40(7), 4244-4258. <https://doi.org/10.1039/C1CS15026J>
- [141] Filipinski, K. J., Varma, M. V., El-Kattan, A. F., Ambler, C. M., Ruggeri, R. B., Goosen, T. C., Cameron, K. O. Intestinal targeting of drugs: rational design approaches and challenges. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013, 13(7), 776-802. <https://doi.org/10.2174/1568026611313070002>
- [142] Burgy, G.; Tahtouh, T.; Durieu, E.; Foll-Josselin, B.; Limanton, E.; Meijer, L.; Bazureau, J. P. Chemical synthesis and biological validation of immobilized protein kinase inhibitory Leucettines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 62, 728-737. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.035>
- [143] Landge, K. P., Oh, J. S., Pae, A. N., Park, W. K., Gong, J. Y., Koh, H. Y., Jung, S. H. Synthesis and Biological Evaluation of Focused Isoxazolylpiperidinylpiperazine Library for Dopamine D₃ and D₄ Receptor Antagonists. *Bulletin of the Korean Chemical Society.*, 2011, 32(7), 2449-2452. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2011.32.7.2449>
- [144] das Nevec, A. R., Carvalho, D. B., Pereira, L. F., Rosalem, R. F., Shiguemoto, C. Y., Orofino, R. S., Fernanda Silva, F., Silva, G. K., Machado, E. P., Riul, T.B., Kassab, N. M., Hurtado, G. R., Castilho, P. F., M.P Oliveira, K., M.T. Ferreira, A., M. Piranda, E., C.P. Arruda, C., Baroni, A. C. Exploring chloro-isoxazole compounds inspired on tetrahydrofuran neolignans as promising antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2025, 290, 117478. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117478>
- [145] Chang, M. Y., Lin, C. Y. Bi (OTf) 3-Catalyzed Cyclocondensation of Oxygenated Arylacetic Acids with Salicyl Alcohols. Synthesis of 5-Oxadibenzo [a, d] cycloocten-6-ones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2022, 364(18), 3211-3224. <https://doi.org/10.1002/adsc.202200622>
- [146] Lingel, A., Sendzik, M., Huang, Y., Shultz, M. D., Cantwell, J., Dillon, M. P., Fu, X., Fuller, J., Gabriel, T., Gu, J., Jiang, X., Li, L., Liang, F., Mckenna, M., Qi, W., Rao, W., Sheng, X., Shu, W., Sutton, J., Taft, B., Wang, L., Zeng, J., Zhang, H., Zhao, K., Lindvall, M., Bussiere, D. E. Structure-guided design of EED binders allosterically inhibiting the epigenetic polycomb

repressive complex 2 (PRC2) methyltransferase. *Journal of medicinal chemistry*, 2017, 60(1), 415-427. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01473>

[147] Moon, I.; Kim, J. K.; Jun, J. G. Syntheses of Phoyunbenes A-D and Thunalbene for their Anti-Inflammatory Evaluation. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2015, 36 (12), 2907-2914. <https://doi.org/10.1002/bkcs.10605>

[148] Shadyro, O. I., Sorokin, V. L., Ksendzova, G. A., Savinova, O. V., Samovich, S. N., Pavlova, N. I., Boreko, E. I. Synthesis and antiviral activity of hydroxy-substituted benzaldehydes and related compounds. *Pharmaceutical Chemistry Journal.*, 2016, 50(3), 156-158. <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1414-1>

[149] Wang, W. L., Chai, S. C., Ye, Q. Z. Synthesis and structure-function analysis of Fe (II)-form-selective antibacterial inhibitors of Escherichia coli methionine aminopeptidase. *Bioorg. Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2009, 19 (4), 1080-1083. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.011>

[150] Grajewska, A., Chrzanowska, M., Adamska, W. Synthesis of new substituted 7, 12-dihydro-6, 12-methanodibenzo [c, f] azocine-5-carboxylic acids containing a tetracyclic tetrahydroisoquinoline core structure. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2021, 17(1), 2511-2519. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.168>

[151] Rigby, J. H., Maharroof, U. S., Mateo, M. E. Studies on the narciclasine alkaloids: total synthesis of (+)-narciclasine and (+)-pancratistatin. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122(28), 6624-6628. <https://doi.org/10.1021/ja000930i>

[152] Panchenko, P. A., Fedorov, Y. V., Fedorova, O. A., Perevalov, V. P., Jonusauskas, G. Synthesis and spectral properties of 4-amino-and 4-acetylamino-N-arylnaphthalimides containing electron-donating groups in the N-aryl substituent. *Russian Chemical Bulletin*, 2009, 58(6), 1233-1240. <https://doi.org/10.1007/s11172-009-0160-x>

[153] Ernst, L., Wray, V., Chertkov, V. A., Sergeyev, N. M. High-resolution proton-coupled ¹³C NMR spectra of monosubstituted benzenes. Theoretical and empirical correlations of JCH. *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 1977, 25(1), 123-139. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(77\)90125-1](https://doi.org/10.1016/0022-2364(77)90125-1)

- [154] Leshcheva, I. F.; Torocheshnikov, V. N.; Sergeyev, N. M.; Chertkov, V. A.; Khlopkov, V. N. Iterative lineshape analysis of ^{13}C -2D multiplets. I. benzaldehyde- d_1 . *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 1991, 94(1), 1-8. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(91\)90289-6](https://doi.org/10.1016/0022-2364(91)90289-6)
- [155] Ganina, T. A., Chertkov, V. A. Dynamic structure of organic compounds in solution according to NMR data and quantum chemical calculations: III. Noradrenaline. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2019, 55(3), 354-361. <https://doi.org/10.1134/S107042801903014X>
- [156] Boyd, D. R., Sharma, N. D., Berberian, M. V., Dunne, K. S., Hardacre, C., Kaik, M., Kelly, B., Malone, J. F., McGregor, S. T., Stevenson, P. J. Synthesis and Reactions of Enantiopure Substituted Benzene cis-Hexahydro-1, 2-diols. *Advanced synthesis & catalysis*, 2010, 352(5), 855-868. <https://doi.org/10.1002/adsc.200900818>
- [157] Bai, Xiumei, Chertkov, V. A., Tarasevich, B. N., Tafeenko, V. A., Timchenko, Y. V., Rodin, I. A., Bian, Jinlei, Beloglazkina, E. K. Finko, A. V. Synthesis of nitro derivatives of pyrocatechin as potential biologically active precursors. *ChemistrySelect*, 2024, 9(29), e202401221. <https://doi.org/10.1002/slct.202401221>
- [158] Michman, M., Oron, M., Schaefer, H. J. Reaction of Aromatic Radical Cations with $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 2000, 65(6), 924-940. <https://doi.org/10.1135/cccc20000924>
- [159] Matsuura, T., Ogura, K. Photo-induced reactions. VI. The photochemical formation of the ketone tautomer of a phenol from 2, 4, 6-tri-*t*-per-butyl-4-methoxy-2, 5-cyclohexadienone. *Journal of the American Chemical Society*. 1967, 89(15), 3846-3850. <https://doi.org/10.1021/ja00991a028>
- [160] Arsenyev, A. V., Baranov, E. V., Chesnokov, S. A., Cherkasov, V. K., Abakumov, G. A. Synthesis and structure of Schiff bases based on 4, 6-di-*m*-*p*-butyl-2, 3-dihydroxybenzaldehyde. New sterically hindered bis-catecholaldimines. *Russian Chemical Bulletin*, 2013, 62(11), 2394-2400. <https://doi.org/10.1007/s11172-013-0347-z>
- [161] Muller, P. Glossary of terms used in physical organic chemistry. *Pure and Applied Chemistry*, 1994, 66(5), 1077-1184. <https://doi.org/10.1351/goldbook.I03251>

- [162] Kravchenko, A. N., Vasilevskii, S. V., Gazieva, G. A., Baranov, V. V., Barachevsky, V. A., Kobeleva, O. I., Venidiktova, O. V., Karnoukhova, V. A. *Tetrahedron*. 2018, 74, 19, 2359–2368. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.03.056>
- [163] Kravchenko, A. N., Vasilevskii, S. V., Gazieva, G. A., Nelyubina, Y. V. *Mendeleev Communications*. 2015, 25, 476-478. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2015.11.027>
- [164] Xiaoming, D., Bo, Y., Haiying, Z., Guangzhong, Y., Ozaki, Y. *Science in China Series B-Chemistry*. 2004, 47, 257–266. <https://doi.org/10.1360/03yb0085>
- [165] Kravchenko, A. N., Vasilevskii, S. V., Gazieva, G. A., Baranov, V. V., Barachevsky, V. A., Kobeleva, O. I., Venidiktova, O. V., Karnoukhova, V. A. *Tetrahedron*. 2018, 74, 2359-2368. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.03.056>
- [166] Kravchenko, A. N., Vasilevskii, S. V., Gazieva, G. A., Nelyubina, Y. V. *Mendeleev Communications*, 2015, 25, 476-478. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2015.11.027>
- [167] Stanishevskiy, V. V., Shestakova, A. K., Chertkov, V. A. *Applied Magnetic Resonance*, 2022, 53, 1693-1713. <https://doi.org/10.1007/s00723-022-01503-w>
- [168] Chertkov, V. A., Shestakova, A. K., Davydov, D. V. *Chem. Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2011, 47, 45-54. <https://doi.org/10.1002/chin.201143040>
- [169] Shiozaki, M. Synthesis of hydantocidin and C-2-thioxo-hydantocidin. *Carbohydrate research*, 2001,335(3), 147-150. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(01\)00239-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(01)00239-7)
- [170] Kukushkin, M.; Novotortsev, V., Filatov, V., Ivanenkov, Y., Skvortsov, D., Veselov, M., Shafikov, R., Moiseeva, A., Zyk, N., Beloglazkina, E. Synthesis and biological evaluation of S-, O-and Se-containing dispirooxindoles. *Molecules*, 2021, 26(24), 7645. <https://doi.org/10.3390/molecules26247645>
- [171] Mallikarjunaswamy, A. M., Naik, P., Kumar, M. B., Gouthami, K., Reddy, V. D., Nair, V. A. Synthesis and antimicrobial evaluation of 2-thioxoimidazolidinone derivatives. *Organic Communications*, 2024, 17(4), 192. <https://www.acgpubs.org/files/20241230162022A1-174-OC-2410-3340-SI.pdf>
- [172] Camargo, P. G., Fabric, M., Nakamae, M. Y. T., de Freitas Oliveira, B. G., da Silva Lima, C. H., de Fátima, Â., Bispo, M. D. L. F., Macedo Jr, F. Thiohydantoins and hydantoins derived

- from amino acids as potent urease inhibitors: Inhibitory activity and ligand-target interactions. *Chemico-Biological Interactions*, 2022, 365, 110045. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110045>
- [173] Akeng'a, T. O., Read, R. W. Synthesis of Imidazol [1, 5-a] indole-1, 3-diones from Imidazolidene-2, 4-diones. *South African Journal of Chemistry*, 2007, 60, 11-16. <https://www.ajol.info/index.php/sajc/article/view/123059>
- [174] Yousefi, R., Whitehead, D. C., Mueller, J. M., Staplec, R. J., Borhan, B. On the chlorine source in the asymmetric chlorolactonization reaction. *Organic Letters*, 2011, 13 (4), 608-611. <https://doi.org/10.1021/ol102850m>
- [175] Bai, X., Ipatova, D. A., Skvortsov, D. A., Chertkov, V. A., Tarasevich, B. N., Bian, J., Timchenko, Y.V., Rodin, I. A., Tafeenko, V. A., Yakovlev, D. S., Spasov, A. A., Musaev, R. I., Gurova, N. A., Gao, J., Milaeva, E. R., Beloglazkina, E. K., Finko, A. V. Synthesis and in vitro study of a novel catechol with a hydantoin core. *Medicinal Chemistry Research*, 2025, 34(7), 1557-1575. <https://doi.org/10.1007/s00044-025-03427-z>
- [176] Tanaka, M., Ikeya, Y., Mitsuhashi, H., Maruno, M., and Wakamatsu, T. Total syntheses of the metabolites of schizandrin. *Tetrahedron*, 1995, 51 (43), 11703-11724. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(95\)00702-A](https://doi.org/10.1016/0040-4020(95)00702-A)
- [177] Ooi, T., Kameda, M., and Maruoka, K. Design of N-spiro C 2-symmetric chiral quaternary ammonium bromides as novel chiral phase-transfer catalysts: synthesis and application to practical asymmetric synthesis of α -amino acids. *Journal of the American Chemical Society*, 2003, 125 (17), 5139-5151. <https://doi.org/10.1021/ja021244h>
- [178] Berezina, A. V., Tafeenko, V. A., Semykin, A. V., Moiseeva, A. A., Bai, X., Finko, A. V., Chernyshova, A. P., Zyk, N. V., Beloglazkina, E. K. Novel conjugated 5-pyridin-2-ylmethylidene 2-thio-4H-imidazol-4-ones and their complexes with copper (II) chloride. *Polyhedron*, 2025, 265, 117295. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2024.117295>
- [179] Cernak, T. A., Gleason, J. L. Synthesis of 5-chloromethylene hydantoins and thiohydantoins. *Heterocycles*. 2007, 71(1), 117-134. <https://triggered.edinburgh.clockss.org/ServeContent?doi=10.3987%2Fcom-06-10914>

- [180] Buevich, A. V., Williamson, R. T., Martin, G. E. *Journal of natural products*, 2014, 77(8), 1942-1947. <https://doi.org/10.1021/np500445s>
- [181] Ernst, L., Wray, V., Chertkov, V. A., Sergeyev, N. M. *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 1977, 25(1), 125-139. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(77\)90125-1](https://doi.org/10.1016/0022-2364(77)90125-1)
- [182] Hanefeld, W., Schlitzer, M. Oxidationen an Thiourethanen, 12. Mitt.: Oxidative Desulfurierung von Cyclischen Dithiocarbamaten und-carbazaten mittels Wasserstoffperoxid oder Wasserstoffperoxid/Natriumwolframat im Zweiphasen-System. *Archiv der Pharmazie*, 1994, 327(7), 413-415. <https://doi.org/10.1002/ardp.19943270703>
- [183] Ernst, L., Wray, V., Chertkov, V. A., Sergeyev, N. M. High-resolution proton-coupled ¹³C NMR spectra of monosubstituted benzenes. Theoretical and empirical correlations of JCH. *Journal of Magnetic Resonance* (1969). 1977, 25(1), 123-139. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(77\)90125-1](https://doi.org/10.1016/0022-2364(77)90125-1)
- [184] Leshcheva, I. F., Torocheshnikov, V. N., Sergeyev, N. M., Chertkov, V. A., Khlopkov, V. N. Iterative lineshape analysis of ¹³C-2D multiplets. I. benzaldehyde-d₁. *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 1991, 94(1), 1-8. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(91\)90289-6](https://doi.org/10.1016/0022-2364(91)90289-6)
- [185] Ganina, T. A., Chertkov, V. A. Dynamic Structure of Organic Compounds in Solution According to NMR Data and Quantum Chemical Calculations: III. Noradrenaline. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2019, 55, 354-361. <https://link.springer.com/article/10.1134/S107042801903014X>
- [186] Wan, H., Williams, R., Doherty, P., Williams, D. F. A study of the reproducibility of the MTT test. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1994, 5(3), 154-159. <https://doi.org/10.1007/bf00053336>
- [187] Bai, Xiumei, Ipatova, D. A., Skvortsov, D. A., Chertkov, V. A., Tarasevich, B. N., Bian, J., Timchenko, Y. V., Rodin, I. A. Tafeenko, V. A., Yakovlev, D. S., Spasov, A. A., Musaev, R. I., Gurova, N. A., Gao, Jiayue, Milaeva, E. R., Beloglazkina, E. K., Finko, A. V. Synthesis and in vitro study of a novel catechol with a hydantoin core. *Medicinal Chemistry Research*, 2025, 34(7), 1557-1575. <https://doi.org/10.1007/s00044-025-03427-z>

- [188] Mutlaq, D. Z., Al-Shawi, A. A., AbdulJabar, L. A. Antioxidant and antimicrobial activities of some novel 2-thiohydantoin derivatives. *Egyptian Journal of Chemistry*, 2021, 64(3), 1315-1321. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2020.47419.2963>
- [189] Geronikaki, A. A., Pitta, E. P., Liaras, K. S. Thiazoles and thiazolidinones as antioxidants. *Current Medicinal Chemistry*, 2013, 20(36), 4460-4480. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990143>
- [190] Chilukuri, H., Kulkarni, M. J., Fernandes, M. Revisiting amino acids and peptides as anti-glycation agents. *MedChemComm*, 2018, 9(4), 614-624. <https://doi.org/10.1039/C7MD00514H>
- [191] Singh, D., Piplani, M., Kharkwal, H., Murugesan, S., Singh, Y., Aggarwal, A., Chander, S. Anticancer potential of compounds bearing thiazolidin-4-one scaffold: comprehensive review. *Pharmacophore*, 2023, 14(1-2023), 56-70. <https://doi.org/10.51847/oHzuia1yg6>
- [192] Tietze, L.-F., Eicher, T. *Preparative Organic Chemistry: Reactions and Syntheses in Organic Chemistry Practical Courses and Research Laboratories*. Translated from German-Moscow: Mir Publishers, 2004, 704. ISBN 5-03-003721-7. <https://archive.org/details/reactionssynthes0000unse>
- [193] Hsieh H.-P., Chen A.-C., Villarante N. R., Chuang G. J., Liao C. C. Substituent effects on the photorearrangements of unsymmetrically substituted diazinobarrelenes. *RSC Advances*. 2013, 3(4), 1165-1178. <https://doi.org/10.1039/C2RA22276K>
- [194] Arsenyev M. V., Baranov E. V., Fedorov A. Yu., Chesnokov S. A., Abakumov G. A. New bis-o-quinone with azine spacer and its cyclization into indazolo[2,1-a]indazole system. *Mendeleev Communications*, 2015, 25(4), 312-314. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2015.07.029>
- [195] Komissarov, V. N., Sayapin, Y. A., Minkin, V. I., Tkachev, V. V., Aldoshin, S. M., Shilov, G. V. Synthesis and structure of 2, 2'-spirobi (1, 3-benzodioxole) derivative prepared from 3, 5-di (mpem-butyl)-1, 2-benzoquinone. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2007, 43(2), 220-223. <https://doi.org/10.1134/S107042800702011X>

- [196] Kashima, C., Tomotake, A., Omote, Y. Synthesis of 1, 2-benzoquinones by the oxidation of 1, 4-benzodioxins by peroxide derivatives. *Journal of heterocyclic chemistry*, 1987, 24(3), 785-788. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570240346>
- [197] Khomenko, T. M., Salomatina, O. V., Kurbakova, S. Y., Il'Ina, I. V., Volcho, K. P., Komarova, N. I., Korchagina, D. V., Salakhutdinov, N. F., Tolstikov, A. G. New chiral ligands from myrtenal and caryophyllene for asymmetric oxydation of sulfides catalyzed by metal complexes. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2006, 42(11), 1666-1673 <https://doi.org/10.1134/S1070428006110091>
- [198] Ley, K., Müller, E., Ley, K., Müller, E. Über Sauerstoffradikale, V. Mitteil.: Über die Nitrierung des 2.4. 6-Tri-*tert*-butyl-phenols. *Chemische Berichte*, 1956, 89(6), 1402-1412. <https://doi.org/10.1002/cber.19560890607>
- [199] Zhang, G., Xia, Z., Tian, C., Xia, A., You, J., Liu, J., Li, L. Discovery of 5-((1H-indazol-3-yl) methylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one derivatives as a new class of AHR agonists with anti-psoriasis activity in a mouse model. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2023, 92, 129383. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2023.129383>
- [200] Ryczek, J. A New Method of Synthesis of 3-Monosubstituted-2-Thiohydantoin and Hydantoin. *Polish Journal of Chemistry*, 1994, 68(12), 2599-2604. <https://scifinder-n.cas.org/searchDetail/reference/67f0da6d57cac3705cf5d05e/referenceDetails/fulltext>
- [201] Ottana, R., Paoli, P., Lori, G., Adornato, I., Previti, S., Nasc, A., Maccari, R. Design and evaluation of non-carboxylate 5-arylidene-2-thioxo-4-imidazolidinones as novel non-competitive inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. *Bioorganic Chemistry*, 2019, 92, 103211. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103211>
- [202] Sashio, M.; Imono, S.; & Tanaka, M. 1-ACETYL-2-THIOXO-4-IMIDAZOLIDINONES AS REACTIVE ACETYLATED AGENT. *Chemistry Letters*, 1977, 6(6), 577-580. <https://doi.org/10.1246/cl.1977.577>
- [203] Akhavan, M., Foroughifar, N., Pashar, H., Khajeh-Amiri, A., Bekhradnia, A. Copper (II)-complex functionalized magnetite nanoparticles: a highly efficient heterogeneous nanocatalyst for the synthesis of 5-arylidenthiazolidine-2, 4-diones and 5-arylidene-2-thioxothiazolidin-4-

one. *Transition Metal Chemistry*, 2017, 42(6), 543-552. <https://doi.org/10.1007/s11243-017-0159-3>

[204] Tejchman, W.; Orwat, B.; Korona-Główniak, I.; Barbasz, A.; Kownacki, I.; Latacz, G.; Handzlik, J.; Żesławska, E.; Malm, A. Highly efficient microwave synthesis of rhodanine and 2-thiohydantoin derivatives and determination of relationships between their chemical structures and antibacterial activity. *RSC advances*. 2019, 9(67), 39367-39380. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1545-7>

[205] Ali Muhammad, S., Ravi, S., Thangamani, A. Synthesis and evaluation of some novel N-substituted rhodanines for their anticancer activity. *Medicinal Chemistry Research*. 2016, 25, 994-1004. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1545-7>

[206] Liang, X., Fu, H., Xiao, P., Fang, H., Hou, X. Design, synthesis and biological evaluation of imidazolidine-2, 4-dione and 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives as lymphoid-specific tyrosine phosphatase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 2020, 103, 104124. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104124>

[207] Meng, G., Gao, Y., Zheng, M., Improved Preparation of 2,4-Thiazolidinedione. *Organic Preparations and Procedures International*. 2011, 43(3), 312-313. <https://doi.org/10.1080/00304948.2011.582008>

[208] Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of immunological methods*, 1983, 65(1-2), 55-63. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4)

[209] Tahara, H., Matsuda, S., Yamamoto, Y., Yoshizawa, H., Fujita, M., Katsuoka, Y., Kasahara, T. High-content image analysis (HCIA) assay has the highest correlation with direct counting cell suspension compared to the ATP, WST-8 and Alamar blue assays for measurement of cytotoxicity. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 2017, 88, 92-99. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2017.08.003>

[210] Spasov, A. A., Yakovlev, D. S., Bukatina, T. M., Brigadirova, A. A. In vitro method of studying the angiotensin activity of chemical compounds. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2014, 158 (1), 115-117. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2705-8>

[211] Schlesier, K., Harwat, M., Böhm, V., Bitsch, R. Assessment of antioxidant activity by using different in vitro methods. *Free radical research*, 2002, 36(2), 177-187. <https://doi.org/10.1080/10715760290006411>

[212] Ramkissoon, J. S., Mahomoodally, M. F., Ahmed, N., Subratty, A. H. Antioxidant and anti-glycation activities correlates with phenolic composition of tropical medicinal herbs. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 2013, 6(7), 561-569. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60097-8](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60097-8)

Благодарности

Моя диссертационная работа завершена. Когда я пишу эти строки, 4 лет исследований проносятся перед глазами, словно кадры из фильма. Дни и ночи, проведенные в изучении молекулярного мира, стали для меня и борьбой с неведомым, и путем к обретению внутренней гармонии. Сейчас я хочу выразить свою искреннюю признательность самыми простыми и честными словами.

Прежде всего, я выражаю благодарность моим научным руководителям — профессору Финько Александру Валериевичу и Белоглазкиной Елене Кимовне. Ваш уникальный подход открыл передо мной новые горизонты в науке. Вы привнесли мудрость каталитической химии в сам процесс обучения: никогда не давали готовых ответов, но учили мыслить самостоятельно; не прокладывали за меня весь путь, но поддерживали в самые критические моменты. Благодаря вашему наставничеству я поняла, что истинное руководство — это не просто передача знаний, а воспитание способности к независимому поиску. Надеюсь, что мои труды стали достойным вкладом в вашу работу.

Благодарю мой университет, МГУ имени М. В. Ломоносова, за предоставленную мне возможность учиться. Благодарю химический факультет за доверие к моей работе в лаборатории синтеза и за то, что в трудный период разгула пандемии мне обеспечили стабильную работу. Благодарю декана, профессора С. С. Карлова, за помощь. Этот храм науки, несмотря на свою долгую историю, всегда остаётся местом встречи разума и мечты.

Особую благодарность выражаю профессору Бянь Цзиньляю. Наше сотрудничество стало для меня настоящим «катализатором», вдохновившим на новые идеи и укрепившим синергию в команде. Глубинные смыслы научных проблем часто прояснялись именно в наших беседах. Также я искренне благодарна Черткову Вячеславу Алексеевичу и Тарасевичу Борису Николаевичу за их терпеливое наставничество, а также Скворцову Дмитрию Александровичу за помощь в проведении испытаний и анализе данных. Ваш профессионализм обогатил мое исследование и значительно

расширил мой научный кругозор. Благодарю и моих коллег по лаборатории: ваша поддержка сделала этот путь менее одиноким.

Самое важное, я хочу поблагодарить мою Родину. Я смогла пройти этот путь только благодаря её поддержке. На протяжении более чем ста лет образование освещает путь поколениям женщин, позволяя им писать свои истории с достоинством и мудростью. Я желаю моей стране процветания и величия. Моя судьба навсегда связана с моим народом (Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке (CSC NO. 202208090142)).

Самые теплые слова благодарности я адресую моей семье (преподавателю Zhang Yu, родителям Bai Erli и Wang Yuping и тётё Wang YanHua, сёстрам Bai XiuYing и Zhao Guofeng, братьям Bai Yulong и Bai YuCheng) и друзьям. Своим простым жизненным укладом вы показали мне, что баланс требует терпения, подобно химической реакции. Вы не изучали сложных формул, но вашей житейской мудростью научили меня стойкости. Находясь за тысячи километров от дома, я всегда находила утешение в ваших словах: «Если устала — отдохни». В каждой странице этой диссертации — ваше долгое ожидание. Ваша любовь — это моя тихая гавань, дающая силы продолжать работу вопреки любым трудностям.

Я также благодарю саму себя за то, что не сдалась. В бесконечные ночи среди колб и данных я порой сомневалась в выбранном пути: неудачи в синтезе, отсутствие результатов скрининга, расхождения в расчетах вызывали тревогу. Но каждое утро я находила силы начинать заново. Заметки на полях прочитанной литературы, бесчисленные встряхивания ампул ЯМР, бесконечные корректировки параметров — все это сложилось в сегодняшний результат. Я поняла, что в науке успех не гарантирован, но именно упорство учит жить в условиях неопределенности и находить свет даже в неизвестности.

Я посвящаю эти строки прожитым годам и своей верности выбранному пути. Это не завершение, а лишь начало новой главы.