

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В.ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Филькина Мария Евгеньевна

**Циклоприсоединение нитрилиминов к диполярофилам ряда гидантоинов и
тиогидантоинов**

1.4.3. Органическая химия

1.4.8. Химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2026

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

Научные руководители

Белоглазкина Елена Кимовна

доктор химических наук, доцент

Кукушкин Максим Евгеньевич

кандидат химических наук

Официальные оппоненты

Верещагин Анатолий Николаевич

доктор химических наук, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, заведующий лабораторией углеводов и биоцидов им. академика Н.К. Кочеткова (№21)

Колдобский Андрей Борисович

доктор химических наук, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, лаборатория тонкого органического синтеза № 109, ведущий научный сотрудник

Седенкова Ксения Николаевна

кандидат химических наук, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, научно-исследовательская лаборатория органического синтеза, ведущий научный сотрудник

Защита диссертации состоится «18» марта 2026 г. в 11⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.3, химический факультет МГУ, аудитория 446.

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

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М. В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3808>

Автореферат разослан «___» февраля 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета МГУ.014.1

кандидат химических наук

Малошицкая О.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения являются одним из наиболее эффективных методов построения полициклических и спироциклических систем, широко востребованных в органическом синтезе и медицинской химии. Особый интерес к спироциклическим соединениям вызван их разнообразной биологической активностью, определяемой жесткой конформацией молекул и, соответственно, фиксированным пространственным расположением заместителей — как в природных примерах такого типа, так и в синтетических аналогах. Среди различных классов 1,3-диполей нитрилимидины занимают особое место благодаря высокой реакционной способности и способности вступать в циклоприсоединение к различным кратным связям. Вместе с тем закономерности хемо-, регио- и стереоселективности их циклоприсоединения, особенно в реакциях с многофункциональными диполярофилами, остаются недостаточно изученными.

Производные 2-халькогенимидазолидин-4-онов представляют собой перспективный класс диполярофилов, имеющих в составе экзоциклические кратные связи $C=C$, $C=S$ и $C=Se$ с различной реакционной способностью. В этой связи актуальной является задача комплексного исследования реакционной способности нитрилимидинов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с функционализированными производными гидантоинов, направленного на выявление факторов, определяющих хемоселективность реакции, а также возможность управляемого выбора реакционного центра ($C=C$, $C=S$, $C=Se$). Решение данной задачи вносит вклад в развитие представлений о закономерностях протекания реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилимидинов и открывает новые возможности целенаправленного конструирования сложных спиросочлененных гетероциклических систем.

Степень разработанности темы. К настоящему времени опубликовано значительное количество работ по исследованию реакционной способности нитрилимидинов в различных областях органической и медицинской химии. Вместе с тем использование этих 1,3-диполей в реакциях с гидантоинами и тиогидантоинами описано лишь единичными примерами, а систематическое изучение влияния строения диполя и диполярофила на хемо- и региоселективность процессов практически отсутствует. На момент начала диссертационной работы были опубликованы две статьи по (3+2)-циклоприсоединению нитрилимидинов к производным тиогидантоинов. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилимидинов к 5-метилен-, 5-арилиден-, 5-индолинилиден-2-халькогенимидазолидин-4-онов до начала настоящего исследования в литературе не были описаны.

Целью работы является систематическое исследование реакционной способности нитрилимидинов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с функционализированными производными гидантоинов, содержащими экзоциклические кратные связи $C=C$, $C=S$ и $C=Se$, а также установление закономерностей, определяющих регио- и хемоселективность данных реакций, и разработка подходов к синтезу на их основе спиро- и полиспиросочлененных гетероциклических соединений.

Задачами работы являлись: (1) исследование реакционной способности нитрилимидинов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с производными гидантоинов, содержащими экзоциклические кратные связи $C=C$, $C=S$ и $C=Se$; (2) установление влияния электронной природы и положения заместителей в структуре нитрилимидинов на хемо- и региоселективность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к диполярофилам ряда 5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-онов, содержащим ди-, три- и тетразамещенные связи $C=C$; (3) разработка синтетических подходов к получению ранее не описанных полиспиросочлененных

соединений с гидантоиновыми и тиогидантоиновыми фрагментами путём последовательных реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и азометинилидов.

Объекты и предмет исследования. В качестве объектов исследования были выбраны производные 2-халькогенимидазолидин-4-онов, содержащие экзоциклические кратные связи $C=C$, $C=S$ и $C=Se$. Предметом исследования являлись методы конструирования и функционализации спиропроизводных имидазолидин-2,4-дионов реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов.

Научная новизна исследований определяется тем, что: 1) впервые систематически исследована реакционная способность нитрилиминов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения к производным 2-халькогенимидазолидин-4-онов, содержащим экзоциклические кратные связи $C=C$, $C=S$ и $C=Se$; 2) установлены закономерности хемо- и региоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к функционализированным производным гидантоинов; 3) впервые показана возможность 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов по тетразамещённым экзоциклическим двойным связям $C=C$ в производных 5-индолинилиденгидантоинов; 4) установлено влияние природы халькогена (S, Se) на реакционную способность экзоциклических кратных связей в производных 2-халькоген-5-метиленимидазолидин-4-онов и хемоселективность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к этим диполярофилам; 5) впервые разработан подход к конструированию триспиросочленённых гетероциклических систем, основанный на последовательном присоединении двух различных 1,3-диполей (нитрилиминов и азометинилидов) к диполярофилам ряда 5-индолинилиден-2-тиоксоимидазолидин-4-онов; 6) впервые синтезирован и охарактеризован ряд новых спиро- и полиспиросоединений на основе имидазолидин-2,4-дионов.

Теоретическая и практическая значимость работы: 1) разработаны и оптимизированы препаративные методики 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным халькогенгидантоинов; 2) установлены закономерности хемо-, регио- и диастереоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к функционализированным производным халькогенгидантоинов; 3) получены новые диспиро- и триспиросочленённые гетероциклические системы, включающие фрагменты пиразолинов, 1,3,4-тиадиазолинов и имидазолидин-2,4-дионов.

Методология диссертационного исследования состояла в разработке подходов к синтезу спиропроизводных на основе имидазолидин-2,4-дионов путем реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов. Синтез соединений включал в себя реакции ацилирования, галогенирования, конденсации, алкилирования и 1,3-диполярного циклоприсоединения. Очистка полученных соединений проводилась методами колоночной хроматографии, перекристаллизации и экстракции. Структура, состав и чистота полученных соединений определялась методами ЯМР 1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{77}Se , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и PCA. Для объяснения регио- и хемоселективности реакций циклоприсоединения выполнены квантово-химические расчеты в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием программного пакета ORCA. Для визуализации и интерпретации полученных результатов использованы программные пакеты Chem3D, Avogadro и ChemCraft.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) Производные 5-метиленгидантоинов, тиогидантоинов и селеногидантоинов с экзоциклическими кратными связями $C=C$, $C=S$ и $C=Se$ в реакциях циклоприсоединения с нитрилиминами образуют спиро-2-пиразолин-, 1,3,4-тиадиазолин- или 1,3,4-селенадиазолин- имидазолидин-2,4-дионы.

- 2) Электронная природа и положение заместителей в нитрилиминах, а также тип экзоциклической кратной связи диполярофила ($C=C$, $C=S$ или $C=Se$) определяет хемоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения к производным 5-метилен-2-халькогенимидазолидин-4-онов. Наличие электроноакцепторных заместителей в нитрилиминах благоприятствует присоединению по связи $C=S$ (или $C=Se$), а наличие электронодонорных заместителей и галогенов приводит к преимущественному протеканию реакции по связи $C=C$. Связь $C=Se$ проявляет повышенную реакционную способность по сравнению с $C=S$.
- 3) Последовательное 1,3-диполярное циклоприсоединение двух 1,3-диполей (двух молекул нитрилимина либо нитрилимина и азометинилида) по связям $C=S$ и $C=C$ производных 5-индолинилиден- и 5-арилиден-2-халькогенимидазолидин-4-онов может быть использовано для направленного регио- и стереоселективного синтеза ранее не описанных триспирочленённых гетероциклических систем.

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 специальностям 1.4.3. Органическая химия, 1.4.8. Химия элементоорганических соединений.

Апробация результатов. Основные результаты диссертационной работы были представлены на российских и международных конференциях: Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (2020, 2021), Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (2021, 2022, 2024, 2025), Международная конференция «Advances in synthesis and complexing» (2022), VI Всероссийская конференция по органической химии (2024), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений KOST (2025).

Личный вклад автора состоял в составлении плана исследований, обсуждении полученных результатов, подготовке их к публикации в научных журналах и их представлении на научных конференциях. Автором осуществлен сбор и анализ литературных данных по теме исследования. Автором осуществлен синтез представленных в работе соединений, квантово-химические расчеты, анализ и интерпретация полученных результатов. Автор принимал участие в составлении плана исследований, проведении синтеза, обсуждении полученных результатов, подготовке их к публикации, в том числе иллюстративного материала, для (исследовательских) печатных работ, в числе которых статьи Filkina M. E., Zhukov E. A., Tafeenko V. A., Semykin A. V., Kukushkin M. E., Nechaev M. S., Beloglazkina E. K. Reactions of Nitrile Imines with Thiohydantoin Derivatives: Unexpected Chemoselectivity of the 1, 3-Dipolar Cycloaddition: Preferential Addition of $C=C$ rather than $C=S$ Bonds // ACS Omega. – 2025. – Т. 10. – № 35. – С. 40658-40667. и Filkina M.E., Lintsov L.A., Tafeenko V. A., Kukushkin M. E., Beloglazkina E. K. Chemo- and Regioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines to 5-Arylmethylene-2-Methylthiohydantoins // Organics. – 2026. – Т. 7. – № 1. – С. 7. Вклад автора в публикацию Filkina M. E., Baray D. N., Beloglazkina E. K., Grishin Y. K., Roznyatovsky V. A., Kukushkin M. E. Regioselective cycloaddition of nitrile imines to 5-methylidene-3-phenyl-hydantoin: synthesis and DFT calculations // International Journal of Molecular Sciences. – Т. 24. – №. 2. – С. 1289. кроме перечисленного для других исследовательских статей предполагал проведение квантово-химических расчетов.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 295 страницах и включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложение. Список литературы включает 314 источников. Работа содержит 146 рисунков и 4 таблицы.

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

Автор выражает признательность д.х.н. Гришину Ю.К. и к.ф.-м.н. Рознятовскому В.А. (МГУ) за проведение ЯМР экспериментов, к.х.н. Тафеенко В.А. за проведение рентгенографических исследований, д.х.н. Нечаеву М.С. (ИНХС РАН) за выполнение квантово-химических расчетов. Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю д.х.н. Белоглазкиной Е. К., к.х.н. Кукушкину М. Е., а также всем своим соавторам за помощь и поддержку на всех этапах выполнения работы. Автор особенно признателен Жиляеву К. А., Мишурунскому С. А., Сиротину М. А., Грачевой С. В., Согомонян К.А., Зыку Н.Ю. за ценные обсуждения и всестороннюю помощь и поддержку!

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа посвящена изучению реакционной способности нитрилиминов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с диполярофилами на основе производных гидантоинов и затрагивает фундаментальные аспекты реакционной способности данного класса 1,3-диполей. Основная часть диссертации состоит из пяти разделов, представленных на Рисунках 1 и 2. В первой части описано получение предшественников нитрилиминов - гидразоноилгалогенидов. Второй, третий и четвертый разделы соответственно посвящены исследованию закономерностей 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным гидантоинов, содержащим 1,1-ди-, три- и тетразамещенную экзоциклическую связь C=C. В заключительной части рассматриваются подходы к последовательному 1,3-диполярному циклоприсоединению, позволяющие синтезировать новые триспиросочленённые гетероциклические системы с использованием нитрилиминов и азометинилидов.

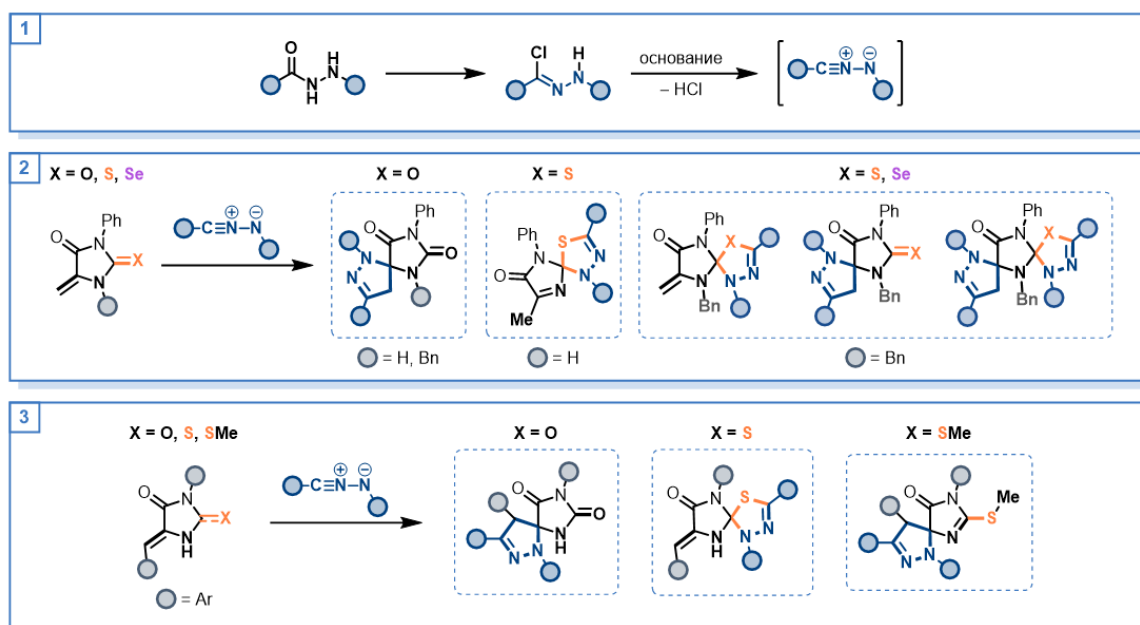


Рисунок 1. Структура диссертационного исследования (разделы 1, 2 и 3).

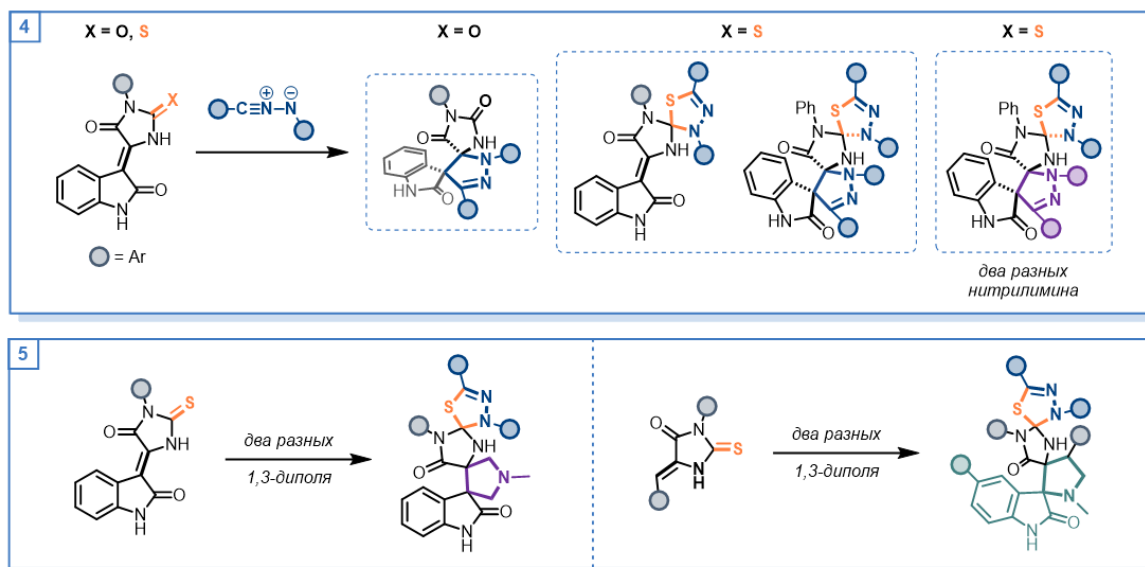


Рисунок 2. Структура диссертационного исследования (разделы 4 и 5).

1. Получение предшественников нитрилиминов

В качестве источников нитрилиминов в данной работе использовали гидразоноилгалогениды — доступные стабильные соединения, из которых 1,3-диполи генерируются *in situ* под действием основания (Рисунок 3).

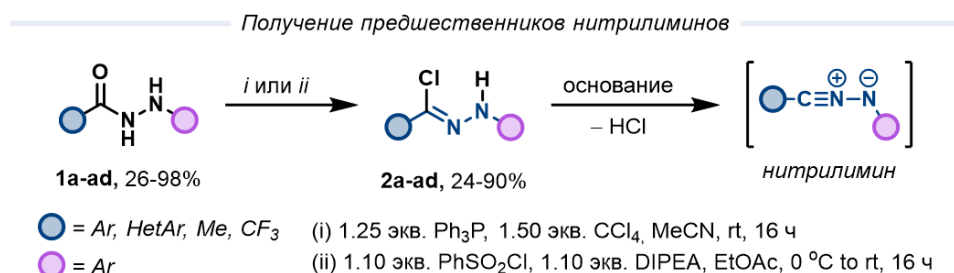


Рисунок 3. Получение предшественников нитрилиминов 2a-ad.

По описанным методикам были синтезированы ацилгидразины 1a-ad, из которых далее была получена библиотека диарил- и алкиларилгидразоноилхлоридов 2a-ad, включая ранее не описанные производные с замещёнными пиразольными фрагментами.

2. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-метилен-2-халькогенгидантоинов

Исследование реакционной способности нитрилиминов к производным 5-метилен-2-халькогенгидантоинов было начато с наиболее простой модельной системы — 5-метиленгидантоина 3, в котором для 1,3-диполярного циклоприсоединения доступна экзоциклическая 1,1-дизамещённая связь $C=C$ и отсутствует конкуренция со стороны других кратных связей. Связь $C=O$, как правило, инертна в реакциях с нитрилиминами, ввиду значительного различия в энергиях граничных орбиталей. Гидразоноилхлориды 2 с заместителями различной природы были исследованы в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с диполярофилом 3. В найденных нами оптимальных условиях была получена серия спироаддуктов 4a-o (Рисунок 4).

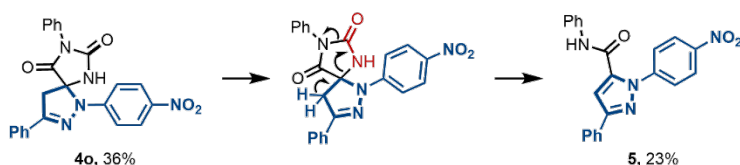
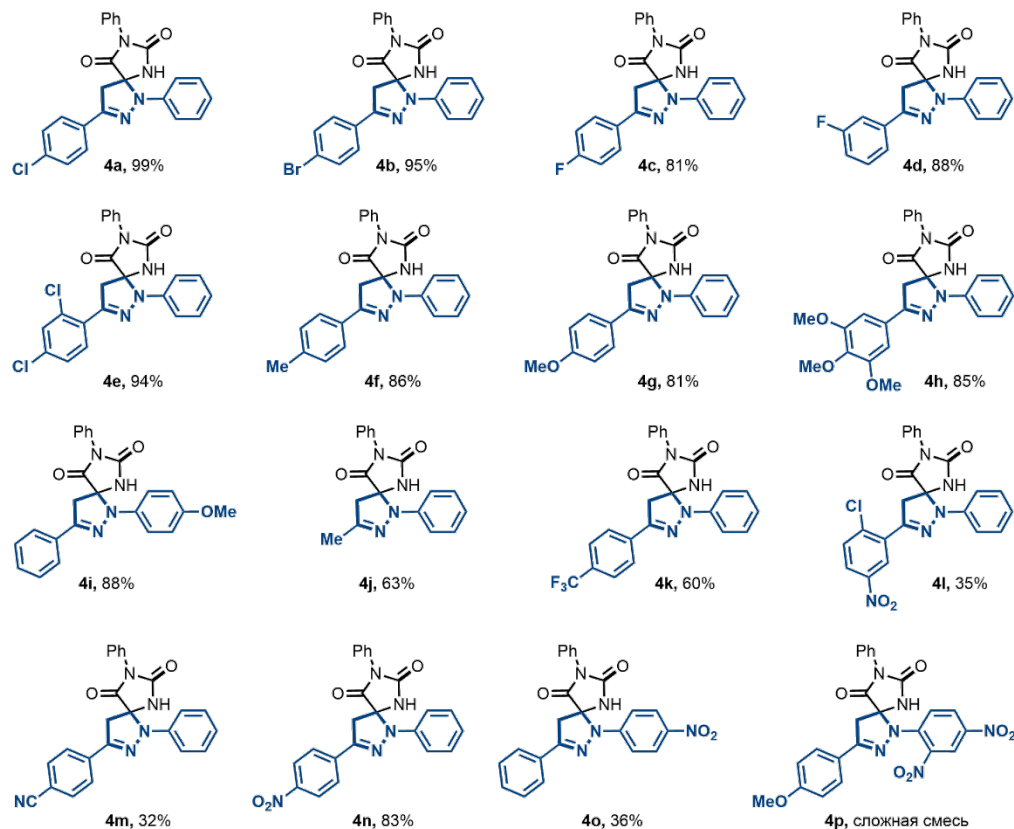
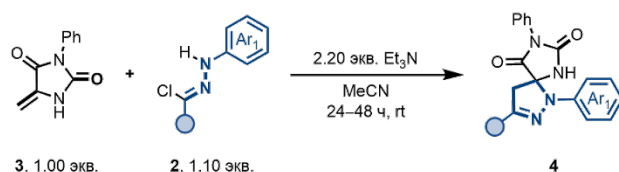


Рисунок 4. Реакции нитрилиминов с 5-метиленгидантоином **3**.

Нитрилимины с электронодонорными заместителями в обоих ароматических фрагментах в большинстве случаев давали продукты циклоприсоединения **4a-i** с высокими выходами, тогда как наличие электроноакцепторных заместителей снижало выход продуктов **4k-o**. Для соединений **4n** и **4o**, содержащих нитрогруппу в пара-положении ароматического кольца — соответственно при атоме углерода (C-конец) **4n** и при терминальном атоме азота фрагмента C–N–N (N-конец) **4o** — наблюдалось существенное различие в выходах (83 и 36%). Снижение выхода продукта **4o** было связано с конкурирующим образованием пиразола **5** вследствие раскрытия гидантоинового цикла, сопровождающегося ароматизацией пиразолинового фрагмента (Рисунок 4). Вне зависимости от природы заместителей в нитрилимине реакция протекала строго региоселективно, таким образом, что N-конец нитрилимина присоединялся к более стерически загруженному атому углерода двойной C=C связи.

Для объяснения наблюдаемой региоселективности циклоприсоединения был проведён анализ механизма реакции методом теории функционала плотности (DFT) на уровне теории PBE0-D4(CPCM(CH₂Cl₂))/def2-SVPD. Анализ энергетических профилей реакций (Рисунок 5)

показал, что и кинетически, и термодинамически более выгодным является образование региоизомера, структура которого согласуется с экспериментально выделенными продуктами 4.

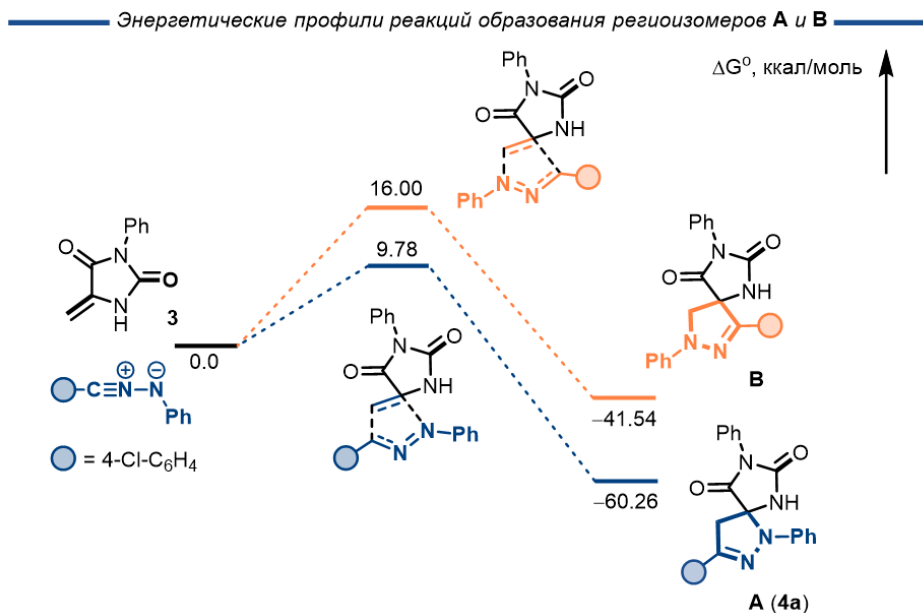


Рисунок 5. Анализ региоселективности реакции нитрилимина с 5-метиленгидантоином 3.

После установления региоселективности 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов по экзоциклической связи C=C в производных гидантоинов исследование было продолжено на более сложной системе — 5-метилен-2-тиогидантоине 6, содержащем дополнительный дипольрофильный фрагмент C=S (Рисунок 6). Учитывая, что связь C=S обычно рассматривается как «супердипольрофил» в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов, ожидалось, что введение тиокарбонильной группы приведёт к полному изменению хемоселективности реакции. Однако проведённые эксперименты показали, что замена субстрата не только изменяет направление атаки 1,3-диполя, но и сопровождается изомеризацией экзоциклической связи C=C при селективном протекании циклоприсоединения по связи C=S.

В подобранных оптимальных условиях была получена серия спиротиадиазолинов 7a-c (Рисунок 6). Выход спироаддуктов снижался при переходе от нитрилиминов с электроноакцепторными заместителями (7a, 7b) к галогензамещённым производным (7c, 7d), тогда как введение электронодонорных заместителей приводило к образованию сложной смеси продуктов, и при этом целевой аддукт 7e не был обнаружен в реакционной смеси. Таким образом, реакции 5-метилен-2-тиогидантоина 6 с нитрилиминами протекают хемоселективно по связи C=S и сопровождаются изомеризацией двойной связи C=C в эндоциклическое положение.

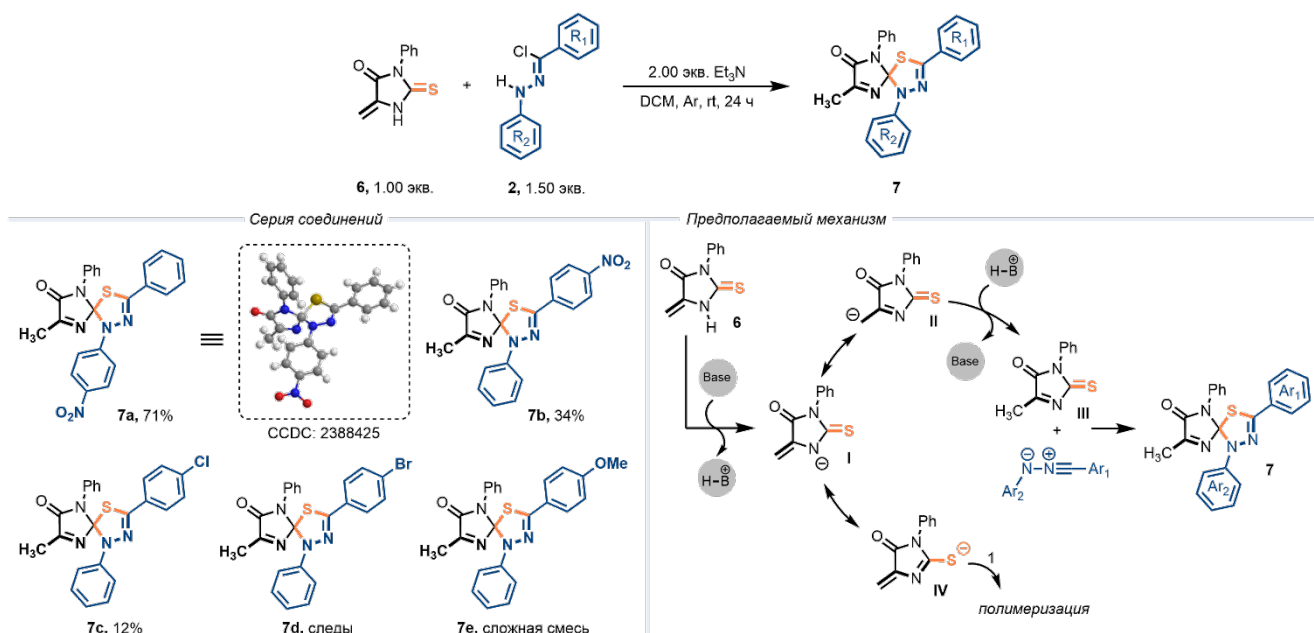


Рисунок 6. Реакции нитрилиминов с 5-метилен-2-тиогидантоином **6**.

Положение заместителей в структуре 1,3-диполя оказывает существенное влияние на его реакционную способность: при наличии нитрогруппы в ароматическом кольце при *N*-конце нитрилимина продукт **7a** образуется с выходом 71%, тогда как при её расположении при *C*-конце выход продукта **7b** снижается до 34%. Предполагаемый механизм реакции (Рисунок 6, правая часть) включает депротонирование 5-метилен-2-тиогидантоина **6** с образованием амбидентного аниона **I/II**, и его последующее протонирование по атому углерода с образованием интермедиата **III**, вступающего в 1,3-диполярное циклоприсоединение с нитрилимином по связи $\text{C}=\text{S}$.

Для дальнейшего исследования реакционной способности нитрилиминов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения в качестве диполярофила был выбран 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоин **8**, содержащий конкурентные реакционные центры $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{S}$ и не имеющий лабильного протона при атоме N^1 , что исключает побочные процессы изомеризации (Рисунок 7). Несмотря на ожидаемую для нитрилиминов предпочтительность циклоприсоединения по связи $\text{C}=\text{S}$, соответствующие ему продукты типа **a** в большинстве исследованных реакций не образовывались вообще, а в других они не являлись единственными продуктами, и направление циклоприсоединения определялось электронной природой заместителей в 1,3-диполе (Рисунок 7, А).

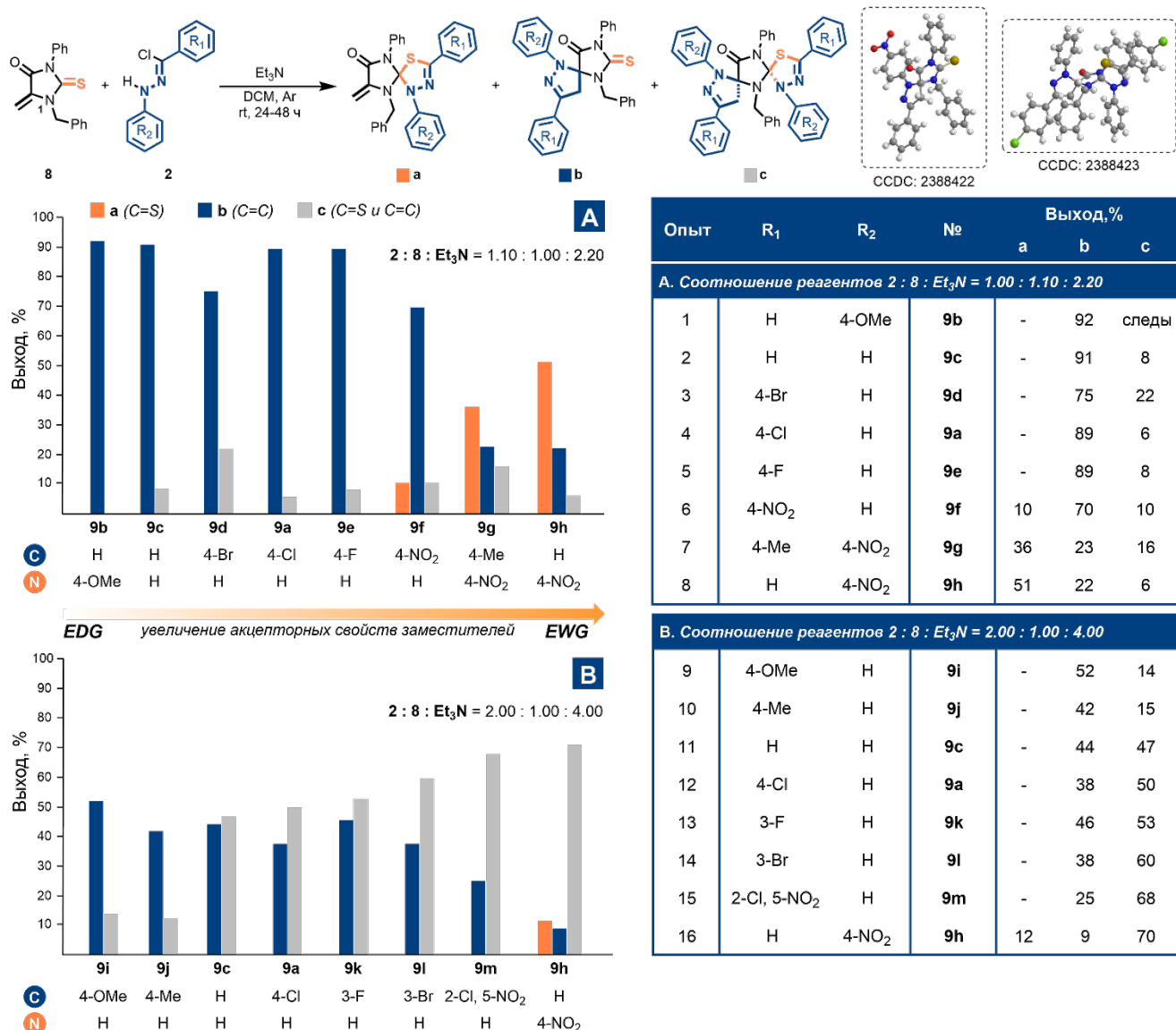


Рисунок 7. Влияние электронной природы заместителей в нитрилиimine на хемоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения к 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоину 8.

Нитрилимины с электронодонорными заместителями, галогенами или без заместителей в ароматических фрагментах преимущественно вступали в циклоприсоединение по связи C=C с образованием спиропиразолинов **9ab-9eb**, **9ib-9mb**. Введение электроноакцепторного заместителя в ароматическое кольцо при C-конце нитрилимина приводило к протеканию циклоприсоединения по связи C=S с выходом 10% (**9fa**, опыт 6), тогда как наличие нитрогруппы в ароматическом кольце при N-конце 1,3-диполя смещало хемоселективность в сторону присоединения по связи C=S с образованием спиротиадиазолинов **9ga** (36%, опыт 7) и **9ha** (51%, опыт 8).

При использовании избытка нитрилимина происходило присоединение по обоим связям C=C и C=S с образованием диспироаддуктов типа **c** в виде единственного диастереомера (Рисунок 7, В; опыты 9-16).

Для объяснения наблюдаемой селективности взаимодействия тиогидантоина **Н** с нитрилиминами **N_H** (Ar₂ = Ph) и **N_N** (Ar₂ = 4-NO₂-C₆H₄) был проведён анализ механизма реакции

методом теории функционала плотности¹ на уровне теории L19-PBE96-VV10/L1//PBE96/L1//PBE-D4(SMD(CH₂Cl₂))/def2-TZVP (Рисунок 8).

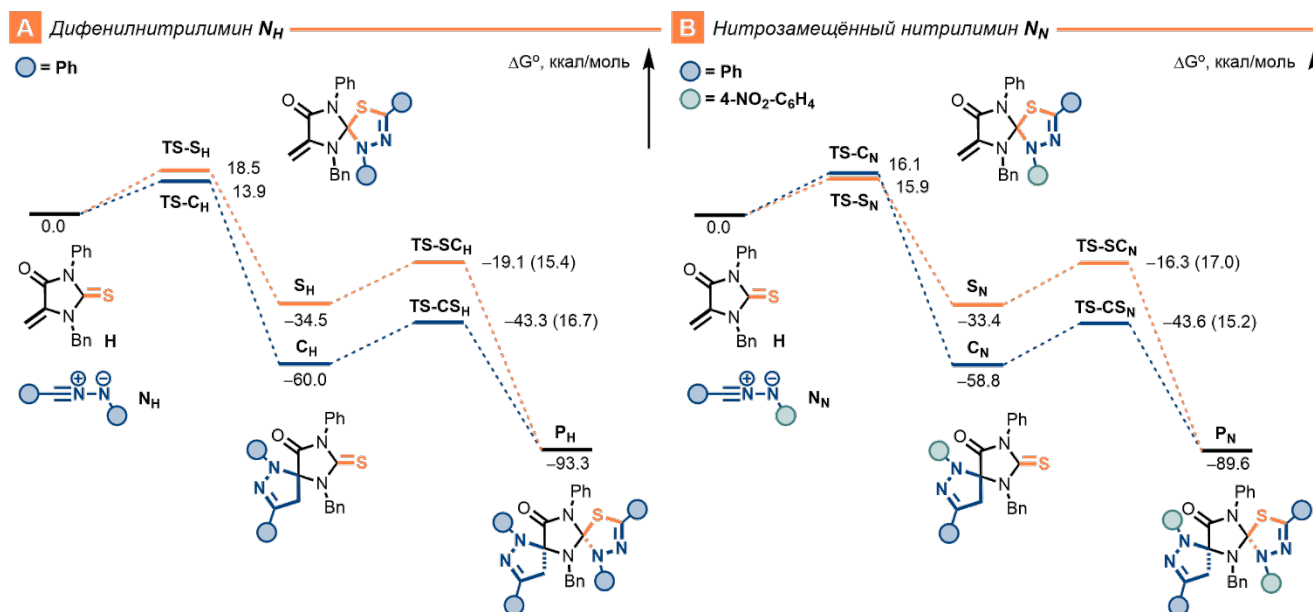


Рисунок 8. Анализ хемоселективности реакции нитрилиминов с 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоином **8**.

Для дифенилнитрилимина N_H активационный барьер присоединения 1,3-диполя по связи C=S выше, чем для присоединения по связи C=C (Рисунок 8, А). В случае же нитрозамещённого нитрилимина N_N (Рисунок 8, В) активационный барьер реакции, ведущей к продукту присоединения по связи C=S, ниже, чем для присоединения по связи C=C, на 0.2 ккал/моль, что соответствует образованию продуктов S_N и C_N в условиях реакции в соотношении 58:42. Экспериментально полученное соотношение продуктов **9ha** : **9hb** : **9hc** = 51:22:6 (Рисунок 7, опыт 8), что близко к рассчитанным данным (65:35 для моноаддуктов присоединения по связям C=S и C=C).

Наблюдаемое различие реакционной способности нитрилиминов, предположительно, связано с характером и энергией их граничных орбиталей (Рисунок 9). В рассматриваемых системах 1,3-дипольное циклоприсоединение реализуется преимущественно за счёт взаимодействия ВЗМО_{тиогидантоин} – НСМО_{нитрилимин}. ВЗМО тиогидантоина **Н** локализована преимущественно на атомах серы и атомах углерода экзоциклической связи C=C, в то время как НСМО нитрилимина — на атоме углерода фрагмента C-N-N. Для менее электрофильного нитрилимина N_H (НСМО = 0.09 эВ) перекрытие с орбиталями атомов углерода винилиденового фрагмента более эффективно, что приводит к преобладанию продуктов присоединения по связи C=C. Введение нитрогруппы в случае N_N нитрилимина снижает энергию НСМО диполя, увеличивая его электрофильность, что способствует улучшению взаимодействия с более нуклеофильным атомом серы и обеспечивает преимущественное образование продукта присоединения по связи C=S.

¹Квантово-химические расчеты были выполнены д.х.н. Нечасым М.С. (ИНХС РАН).

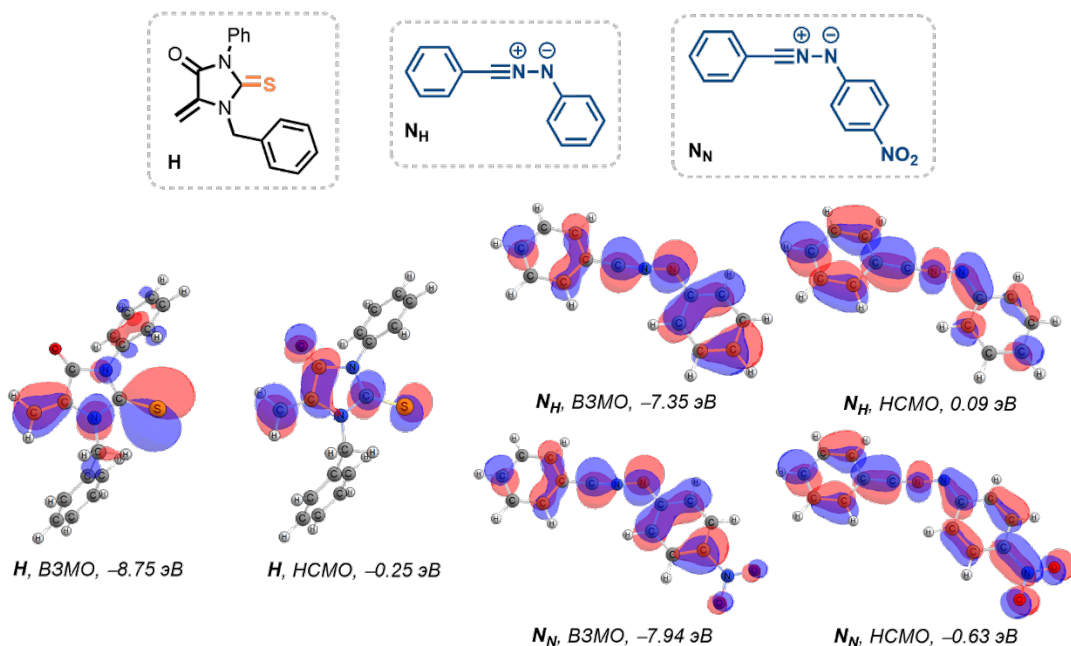


Рисунок 9. Граничные орбитали тиогидантоина **H** и нитрилиминов **N_H** и **N_N**.

На следующем этапе в качестве диполярофила был исследован субстрат, в котором связь C=S была заменена на связь C=Se, что должно приводить к повышению нуклеофильности халькогенсодержащего реакционного центра и обеспечивать более эффективное перекрывание орбиталей при его взаимодействии с HСМО 1,3-диполей. В качестве объектов исследования были выбраны 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоины **12** (Рисунок 10). Наличие бензильного заместителя при атоме азота N¹ обеспечивало устойчивость диполярофила в присутствии основания и позволяло корректно сопоставить реакционную способность связей C=S и C=Se в диполярофилах **8** и **12ab**. В оптимизированных условиях была синтезирована серия селеногидантоинов **12** (Рисунок 10).

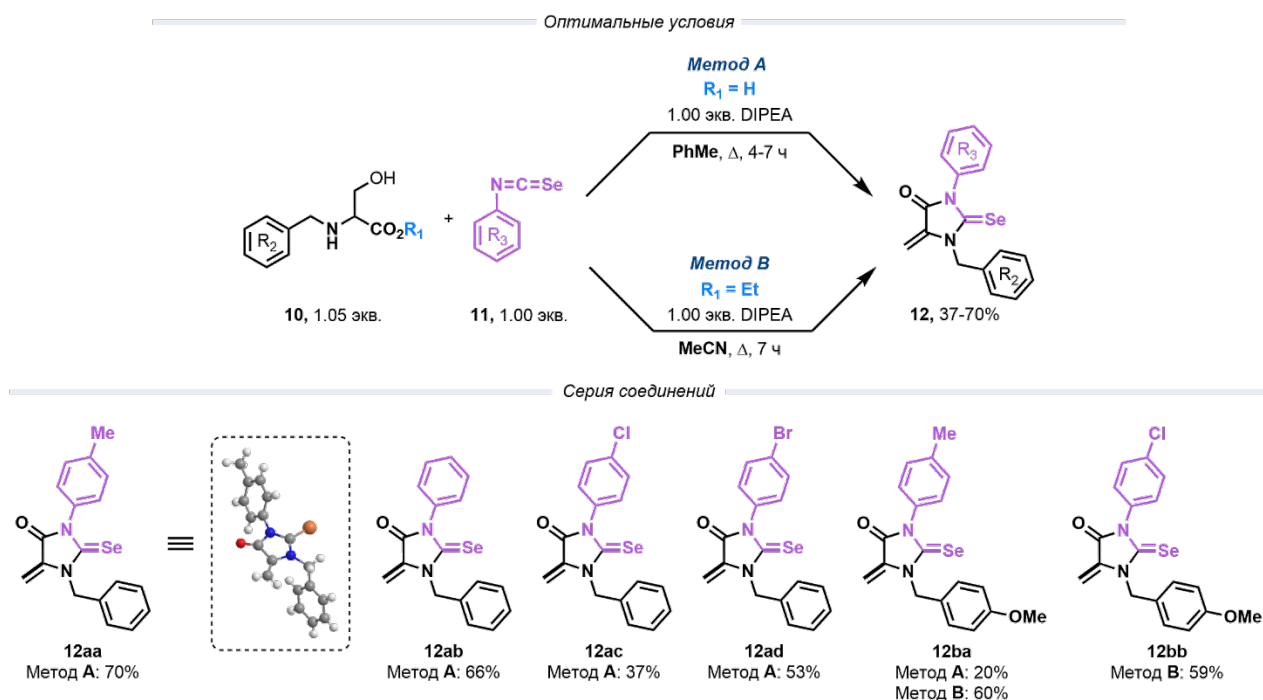
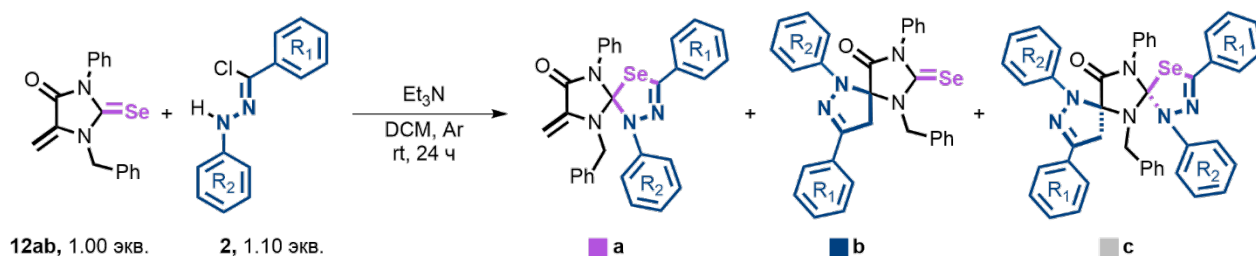


Рисунок 10. Получение 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоинов **12**.

Полученный 5-метилен-2-селеногидантоин **12ab** был введён в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с гидразоноилхлоридами **2** в условиях, ранее использованных для 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (Рисунок 11). Предположение о повышенной реакционной способности связи C=Se подтвердилось экспериментально: даже при использовании галогензамещённого диарилнитрилимина наблюдалось образование продукта циклоприсоединения по связи C=Se типа **a** (опыт 1). Использование более электрофильных 1,3-диполей (опыты 2, 3) приводило к существенному увеличению выходов соответствующих продуктов.



Опыт	№	R ₁	R ₂	Выход, %		
				a	b	c
1	13a	4-Cl	H	9	64	16
2	13b	4-NO ₂	H	51	24	14
3	13c	H	4-NO ₂	80	0	7

Рисунок 11. Реакции нитрилиминов с 5-метилен-2-селеногидантоином **12ab**.

В дальнейшем в качестве диполярофила в реакциях с нитрилиминами был исследован 1-бензил-5-метиленгидантоин **14** (Рисунок 12) с целью оценки влияния бензильного заместителя при атоме азота N¹ на реакционную способность диполярофила и сопоставления полученных данных с результатами, полученными для 5-метилен-3-фенилгидантоина **3**. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения проводили в ранее оптимизированных условиях с варьированием заместителей в структуре нитрилимина.

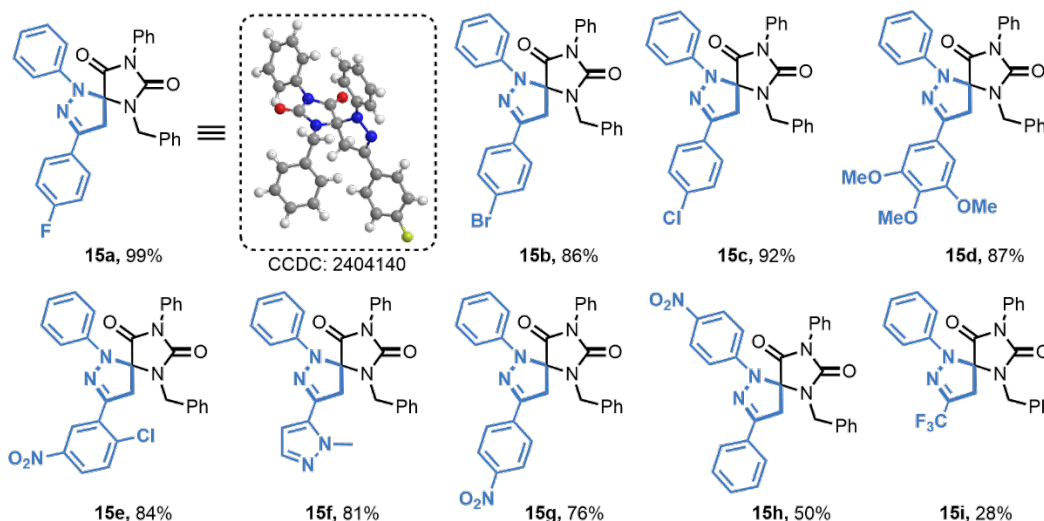
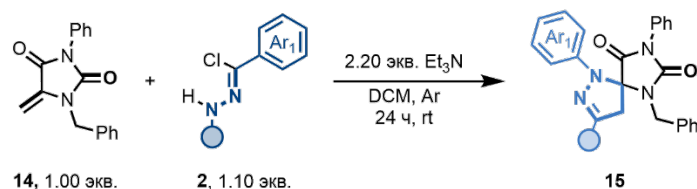


Рисунок 12. Реакции нитрилиминов с 1-бензил-5-метиленгидантоином **14**.

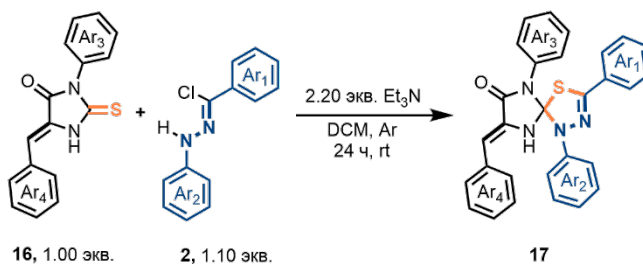
Как и в ранее рассмотренных реакциях, выходы продуктов циклоприсоединения определялись электронной природой заместителей в 1,3-диполе: нитрилимины, содержащие галоген- или метоксизамещённые арильные фрагменты, давали высокие выходы спироаддуктов **15a-d**, тогда как введение электроноакцепторных заместителей снижало эффективность циклоприсоединения по связи C=C. Так, при наличии нитрогруппы в арильном заместителе при C-конце нитрилимина выход продукта **15g** составил 76%, а при её расположении при N-конце выход снизился до 50% (**15h**); минимальная реакционная способность наблюдалась для CF₃-замещённого нитрилимина (**15i**, 28%).

Таким образом, хемоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным гидантоинов с экзоциклическими связями C=C, C=S и C=Se определяется электронной природой 1,3-диполя и типом реакционного центра диполярофила. Электронодонорные заместители способствуют присоединению по связи C=C, тогда как электроноакцепторные группы смещают селективность в сторону присоединения по связи C=S; замена серы на селен дополнительно повышает реакционную способность кратной связи углерод-халькоген.

3. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-арилиден-2-халькогенгидантоинов

Далее была изучена реакционная способность нитрилиминов в реакциях с 5-арилиденхалькогенгидантоинами, содержащими в 5-ом положении гидантоинового цикла менее активную в реакциях с 1,3-диполями тризамещённую связь C=C.

На первом этапе в качестве диполярофилов были выбраны 5-арилиден-2-тиогидантоины **16** (Рисунок 13).



Серия соединений

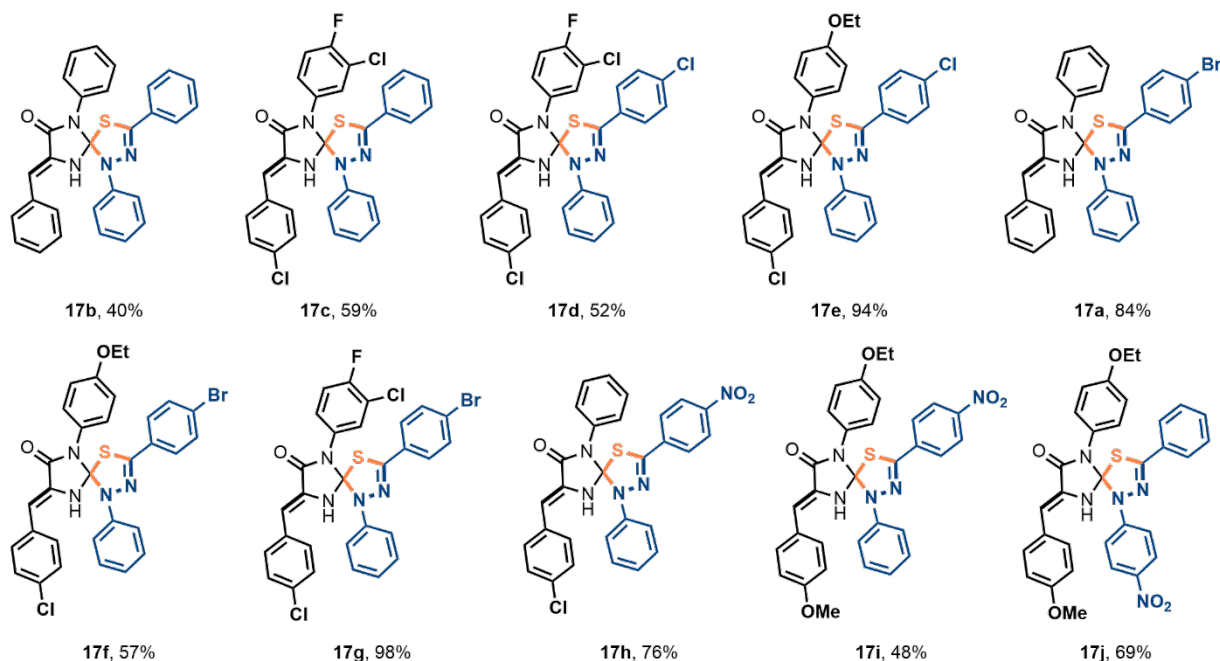


Рисунок 13. Реакции нитрилиминов с 5-арилиден-2-тиогидантоинами **16**.

Реакции нитрилиминов с диполярофилами **16** протекали строго хемо- и региоселективно по связи $\text{C}=\text{S}$ с образованием спирособъединений **17a-j**, содержащих 1,3,4-тиадиазолиновый фрагмент. Экзоциклическая тризамещённая связь $\text{C}=\text{C}$ не вступала в циклоприсоединение ни при использовании избытка 1,3-диполя, ни при проведении реакции в более жестких условиях при кипячении в толуоле. Эти наблюдения подтвердили существенно более высокую реакционную способность связи $\text{C}=\text{S}$ по сравнению с тризамещённой связью $\text{C}=\text{C}$ в исследуемых системах.

На следующем этапе была исследована принципиальная возможность 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов по тризамещённой экзоциклической связи $\text{C}=\text{C}$. Для этого в качестве диполярофила был использован 5-арилиденгидантоин **18**, в структуре которого для циклоприсоединения доступна исключительно тризамещённая связь $\text{C}=\text{C}$ и отсутствует конкуренция с другими кратными связями (Рисунок 14).

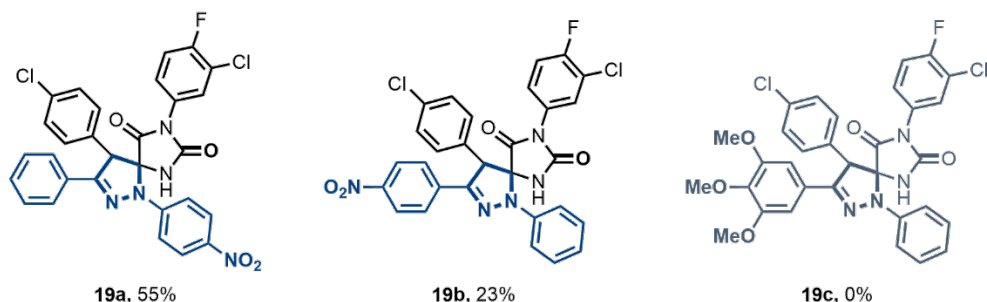
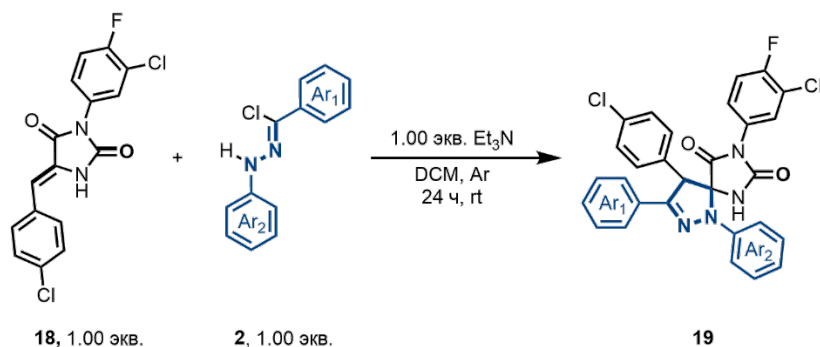


Рисунок 14. Реакции нитрилиминов с 5-арилиденгидантоином **18**.

Образование продуктов циклоприсоединения **19** происходило только при использовании нитрилиминов, содержащих электроноакцепторные заместители. Наиболее электрофильный 1,3-диполь, содержащий нитрогруппу при *N*-конце нитрилимина, давал максимальный выход продукта циклоприсоединения **19a**. При использовании нитрилимина с электронодонорными заместителями (**19c**) конверсии исходных соединений не наблюдалось.

Продолжая исследование реакционной способности тризамещённой экзоциклической связи C=C в арилиденимидазолидин-4-онах, а также конкуренции между возможными диполярофильными центрами в подобных системах, мы изучили взаимодействие нитрилиминов с диполярофилом **20**, содержащим экзоциклическую тризамещённую связь C=C и эндоциклическую связь C=N (Рисунок 15).

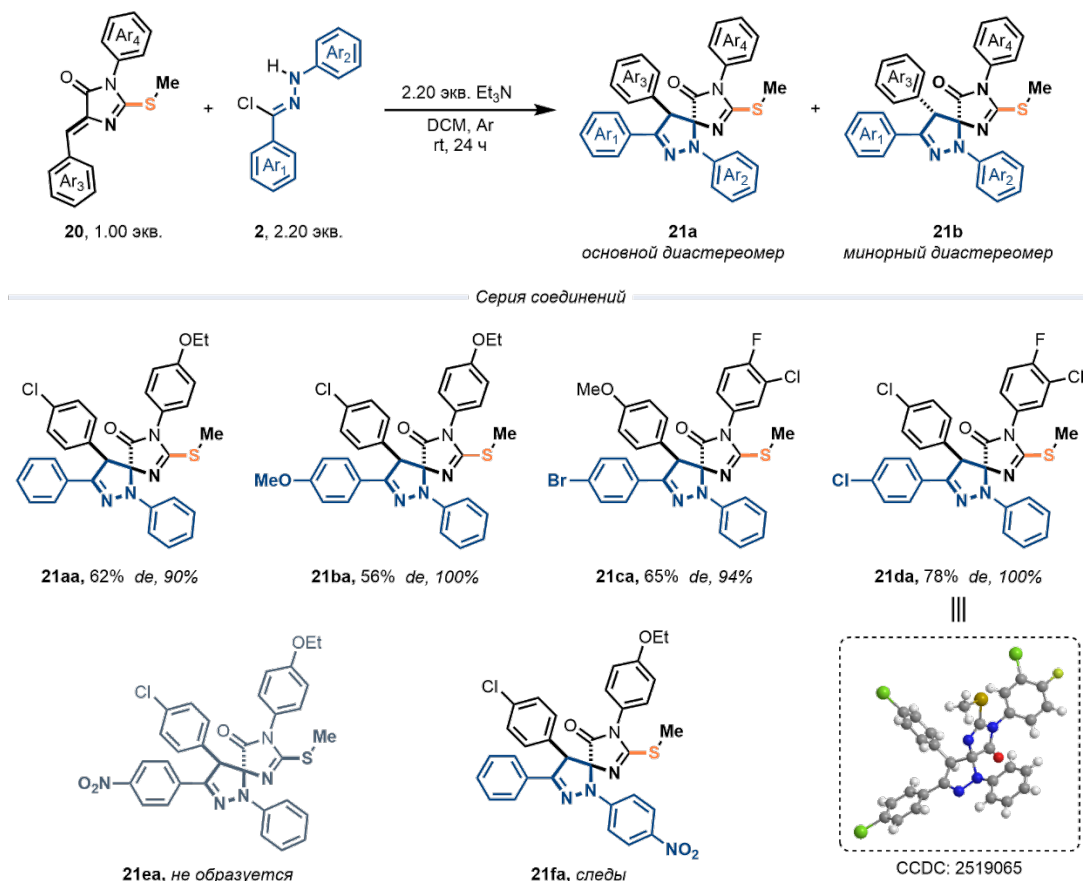


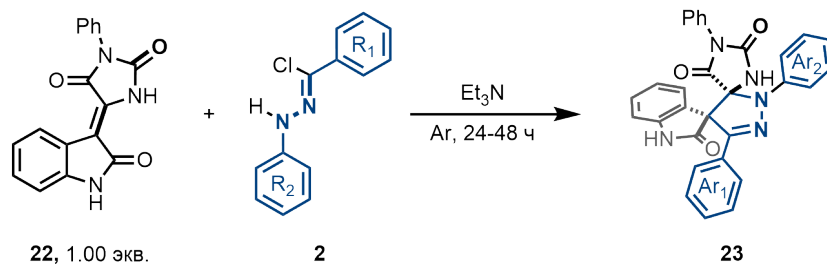
Рисунок 15. Реакции нитрилиминов с 5-арилметилден-2-метилтиогидантоинами **20**.

В подобранных оптимальных условиях была получена серия спироциклических соединений **21a–e**, при этом в ряде случаев продукты образовывались в виде смеси двух диастереомеров. Интересно, что в случае диполярофила **20**, использование нитрилиминов содержащих галогены или электронодонорные заместители приводило к высоким выходам продуктов (**21a–d**), а электрофильные нитрилимины оказались наименее реакционноспособными по отношению к тризамещенной связи C=C.

4. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-индолинилиден-2-халькогенгидантоинов

В данной части работы описаны реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов с 5-индолинилиден-2-халькогенгидантоинами, содержащими тетразамещенную экзоциклическую связь C=C в 5-положении гидантоинового фрагмента. Следует отметить, что тетразамещенные связи углерод-углерод характеризуются крайне низкой реакционной способностью в реакциях с нитрилиминами, и в литературе имеются единичные примеры их вовлечения в циклоприсоединение с данными 1,3-диполями.

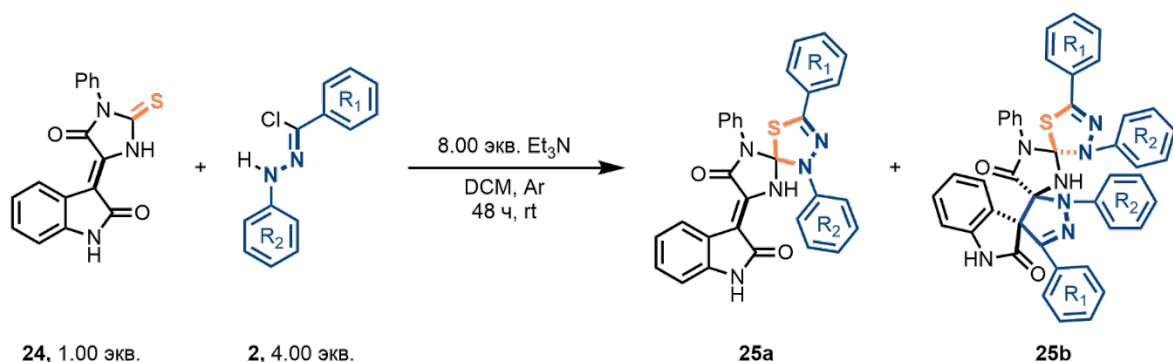
Для 5-индолинилиденгидантоина **22**, в котором для циклоприсоединения доступна исключительно связь C=C (Рисунок 16) при комнатной температуре независимо от электронной природы заместителей в нитрилиминах продукты циклоприсоединения по тетразамещенной связи C=C не образуются (опыты 1-3). Использование избытка нитрилимина, содержащего электронодонорные метоксигруппы, и проведение реакции при кипячении в толуоле позволило получить продукт **23c** с выходом 40% (опыт 5). Напротив, применение более электрофильного нитрозамещенного 1,3-диполя не приводило к образованию целевых продуктов даже в жестких условиях (опыты 6-7).



Опыт	№	R ₁	R ₂	Растворитель	T, °C	2, экв.	Et ₃ N, экв.	Выход, %
1	23a	4-Cl	H	DCM	23	1.50	4.00	-
2	23b	4-NO ₂	H	DCM	23	1.50	4.00	-
3	23a	4-Cl	H	PhH	80	1.50	4.00	15
4	23c	3,4,5-OMe	H	PhMe	110	2.00	4.00	40
5	23d	H	4-NO ₂	PhMe	110	4.00	8.00	сложная смесь
6	23d	H	4-NO ₂	о-ксилол	144	4.00	8.00	сложная смесь

Рисунок 16. Реакции нитрилиминов с 5-индолинилиденгидантоином **22**.

5-Индолинилиден-2-тиогидантоин **24**, содержащий как тетразамещённую экзоциклическую связь C=C, так и экзоциклическую связь C=S (Рисунок 17), в реакциях с нитрилиминами первоначально вступает в циклоприсоединение по связи C=S, обладающей большей реакционной способностью и меньшей стерической загруженностью.



Опыт	№	R ₁	R ₂	Выход, %	
				a	b
1	25b	3,4,5-OMe	H	76	16
2	25c	4-OMe	H	19	64
3	25d	4-F	H	24	42
4	25a	4-Cl	H	48	39
5	25e	4-Br	H	62	37
6	25f	4-CN	H	49	36
7	25g	Ph	4-NO ₂	64	11

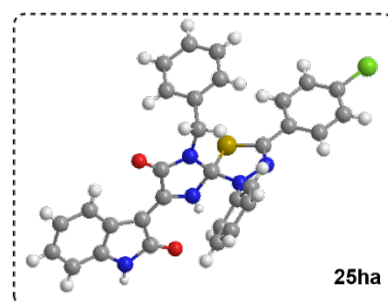
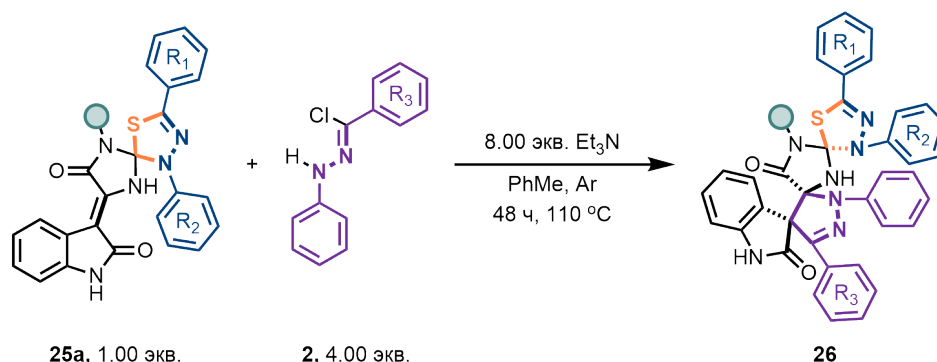


Рисунок 17. Реакции нитрилиминов с 5-индолинилиден-2-тиогидантоином **24**.

Образующийся моноаддукт **25a** способен далее вступать в реакцию со вторым эквивалентом нитрилимина по связи C=C с образованием ранее не описанных полиспироаддуктов **25b**, содержащих четыре спиросоючленённых гетероцикла. Возрастание электронодонорного характера заместителей при C-конце нитрилимина увеличивает выход продукта присоединения второй молекулы 1,3-диполя по связи C=C (опыт 2).

Циклоприсоединение как по связи C=S, так и по тетразамещённой связи C=C протекает региоселективно, а присоединение второй молекулы нитрилимина — диастереоселективно.

На основании выявленной возможности (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов по тетразамещённой двойной связи C=C далее была разработана стратегия синтеза триспиросочлещённых соединений **26** с различающимися заместителями в гетероциклических фрагментах путём последовательного присоединения двух различных молекул нитрилимина к 5-индолинилиден-2-тиогидантоинам (Рисунок 18).



Опыт	№		R ₁	R ₂	R ₃	Выход, %
1	26a	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	4-Et	H	4-NO ₂	32
2	26b	Ph	4-CN	H	3,4,5-OMe	30
3	26c	Ph	H	4-NO ₂	3,4,5-OMe	50

Рисунок 18. Присоединение второй молекулы нитрилимина к спироаддуктам **25a**.

Таким образом, впервые показано, что для 5-индолинилиден-2-тиогидантоинов в реакциях с нитрилиминами в качестве реакционных центров могут выступать как связь C=S, так и тетразамещённая связь C=C.

5. Синтез триспиропроизводных тиогидантоинов с использованием двух последовательных реакций циклоприсоединения разных типов 1,3-диполей

Заключительный этап работы был посвящён разработке синтетических подходов к получению триспиросоединений в результате последовательных реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и азометинилидов к диполярофилам ряда 5-индолинилиден-2-тиогидантоинов **24** (Рисунок 19) и 5-арилиден-2-тиогидантоинов **16** (Рисунок 22).

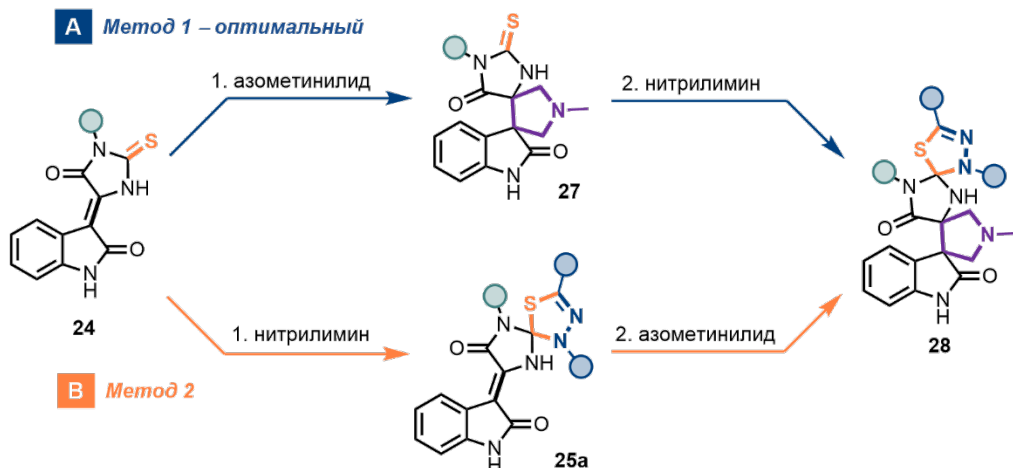
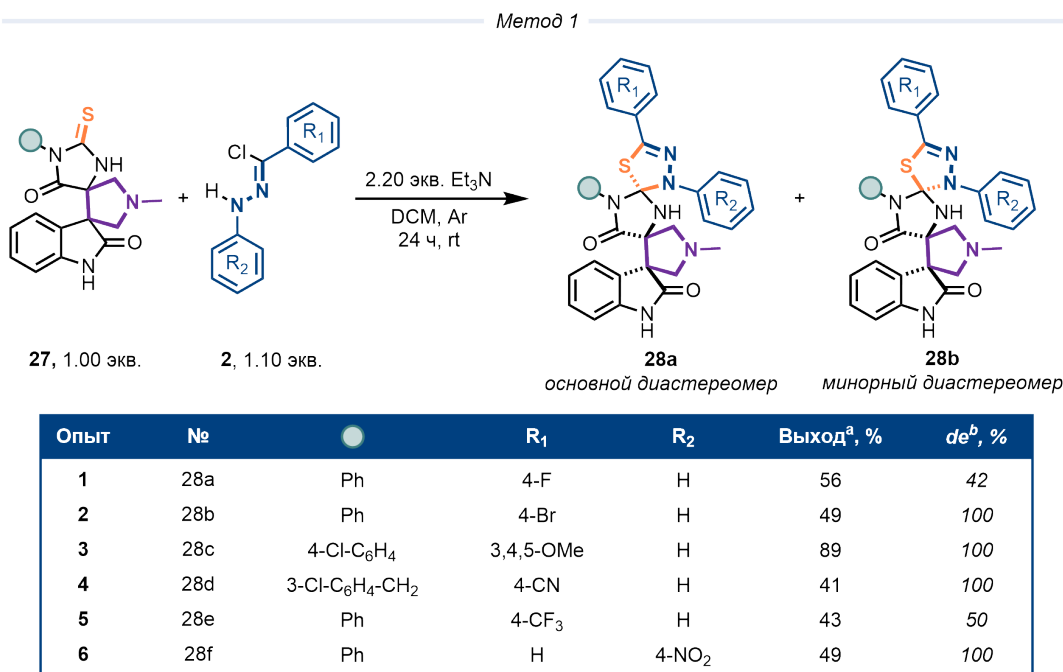


Рисунок 19. Два метода синтеза триспирособъединений **28**.

Первый предложенный подход основан на 1,3-диполярном циклоприсоединении нитрилиминов к ранее синтезированным диспирособъединениям² **27**, содержащим пирролидиновый цикл. Второй подход основывался на введении моноаддуктов присоединения нитрилимина по связи C=S **25a** в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинилидом, генерируемым *in situ* при взаимодействии параформа с саркозином. С использованием Метода 1 была получена серия триспирособъединённых соединений **28a–f** с выходами от умеренных до высоких (Рисунок 20).



^aВыделенный выход смеси диастереомеров **a** и **b**. ^bСоотношение диастереомеров определяли по характеристическим сигналам в ЯМР ¹H.

Рисунок 20. Реакции нитрилиминов с диспирособъединениями **27**.

При использовании Метода 1 реакция в большинстве случаев протекала диастереоселективно, и только в случае соединений **28a** и **28e** была получена смесь

² Kukushkin M., Novotortsev V., Filatov V., Ivanenkov Y., Skvortsov D., Veselov M., Shafikov R., Moiseeva A., Zyk N., Majouga A., Beloglazkina E. Synthesis and biological evaluation of s-, o- and se-containing dispirooxindoles // *Molecules*. MDPI, 2021. – Т. 26. – № 24. – С. 7645.

диастереомеров. В отличие от Метода 1, циклоприсоединение азометинилидов с использованием Метода 2 происходило с невысокой диастереоселективностью, и выходы продуктов циклоприсоединения были ниже, чем при использовании первого метода (Рисунок 21).

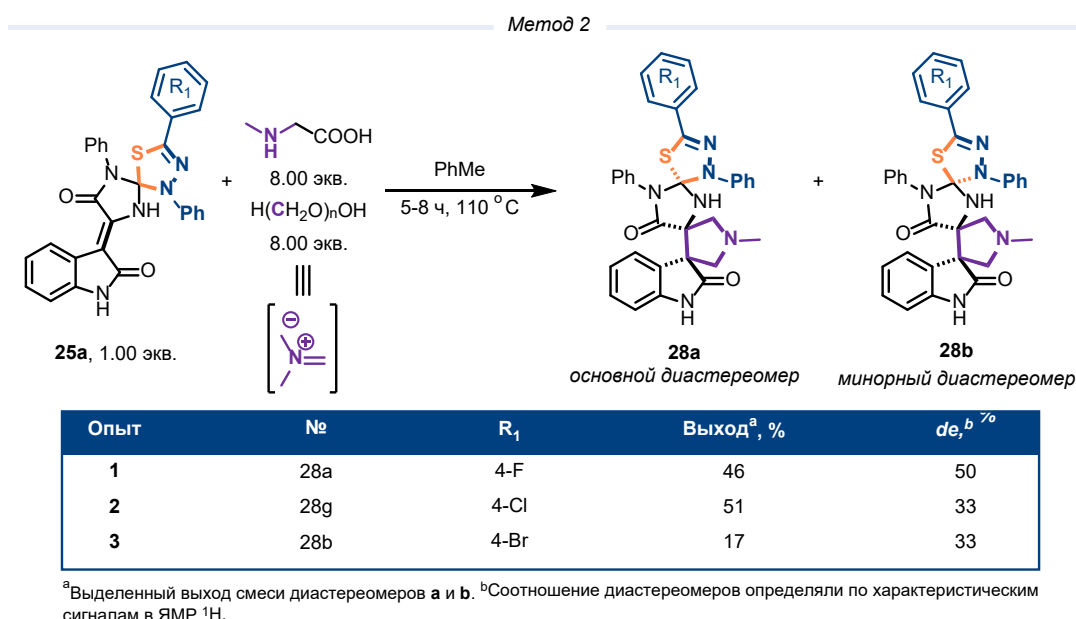


Рисунок 21. Реакции азометинилидов со спиросоединениями **25a**.

Далее была продемонстрирована возможность последовательного присоединения двух 1,3-диполей для синтеза триспиросочленённых соединений **30**, в которых атом азота центрального пирролидинового цикла находится при спиросочлененном атоме углерода, а в положении 4 присутствует ароматический заместитель (Рисунок 22).

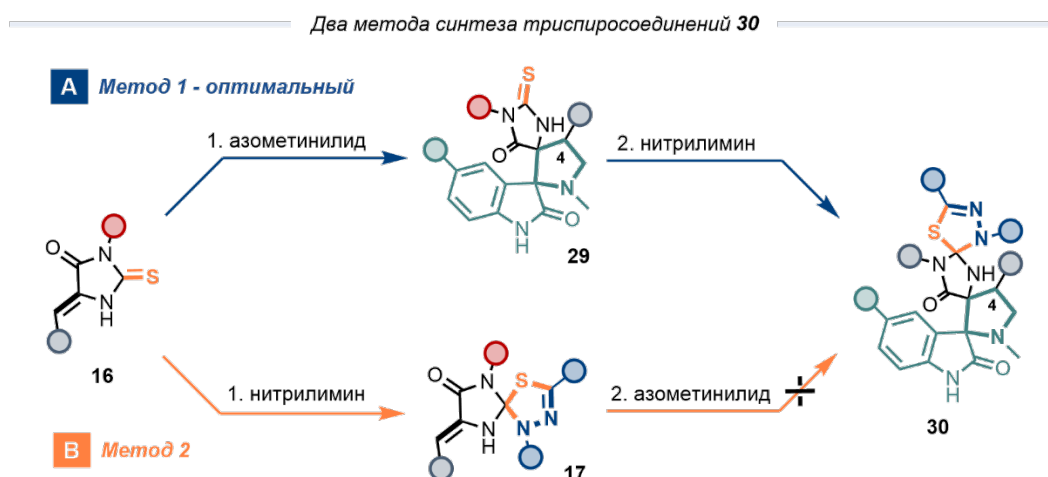


Рисунок 22. Два метода синтеза триспиросоединений **30**.

Для этих реакций также были протестированы две альтернативные синтетические последовательности: Метод 1, включающий 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилиминов к диспиропроизводным **29**³, и Метод 2, при котором к моноспиропроизводным **17** присоединяли азометинилид, генерируемый из саркозина и изатина. Метод 1, основанный на циклоприсоединении нитрилиминов к диспиропроизводным, позволил получить серию

³ Ivanenkov Y.A., Kukushkin M.E., Beloglazkina A.A., Shafikov R.R., Barashkin A.A., Ayginin A.A., Serebryakova M.S., Majouga A.G., Skvortsov D.A., Tafeenko V.A., Beloglazkina E.K. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Dispiro-Indolinones with Anticancer Activity // *Molecules*. MDPI, 2023. – Т. 28. – № 3. – С. 1325.

соединений **30a–d**, однако во всех случаях образовывались смеси диастереомеров **30a** и **30b** (Рисунок 23).

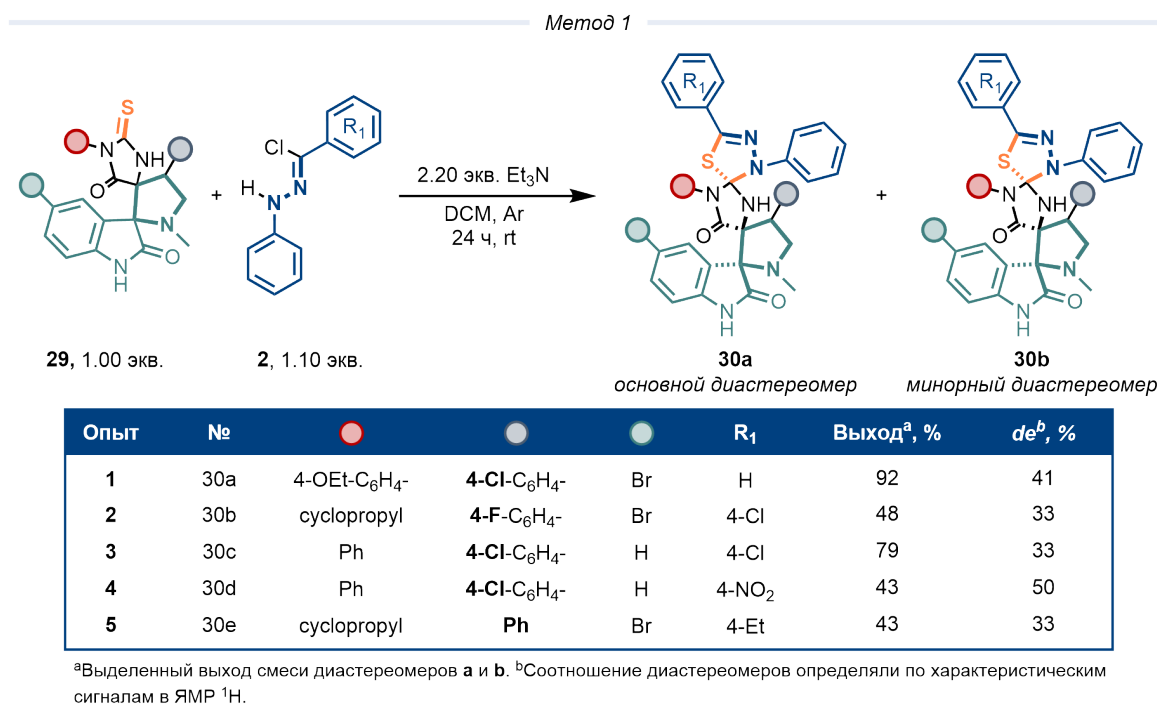


Рисунок 23. Реакции нитрилиминов с диспиросоединениями **29**.

При использовании Метода 2 присоединение по тетразамещённой связи C=C не протекало, и целевые продукты выделены не были.

Таким образом, последовательная реализация двух реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к производным 5-метилен-2-тиогидантоинов с участием нитрилиминов и азометинилидов представляет собой эффективный подход к синтезу новых триспиросочлещённых гетероциклических систем, включающих 1,3,4-тиадиазолиновый, гидантоиновый, пирролидиновый и изатиновый фрагменты. Установлено, что Метод 1, основанный на изначальном циклоприсоединении азометинилидов с образованием диспиросоединений и последующем присоединении нитрилиминов по связи C=S, является предпочтительным для регио- и диастереоселективного получения таких триспиро-гетероциклов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 1) Впервые предложено использовать реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-метиленгидантоинов, тиогидантоинов и селеногидантоинов для получения спиропроизводных имидазолидин-2,4-дионов, содержащих 2-пиразолиновые, 1,3,4-тиадиазолиновые и 1,3,4-селенадиазолиновые фрагменты.
- 2) Установлено, что хемоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-метилен-2-халькогенимидазолидин-4-нов определяется электронной природой и положением заместителей в структуре 1,3-диполя, а также типом экзоциклической кратной связи диполярофила (C=C, C=S или C=Se): электроноакцепторные заместители в арильных фрагментах нитрилимина способствуют преимущественному присоединению по связи C=S, тогда как электронодонорные заместители и галогены обеспечивают преимущественное

протекание реакции по связи C=C; связь C=Se проявляет повышенную реакционную способность по сравнению с C=S.

- 3) Разработана методология последовательного 1,3-дипольного циклоприсоединения двух 1,3-диполей (двух молекул нитрилимина либо нитрилимина и азометинида) по связям C=S и C=C производных 5-индолинилиден-2-халькогенимидазолидин-4-нов для направленного регио- и стереоселективного синтеза ранее не описанных триспиросочленённых гетероциклических систем.

Перспективы дальнейшего развития: Разработанные в рамках диссертационного исследования подходы к 1,3-дипольному циклоприсоединению нитрилиминов к функционализированным производным гидантоинов создают основу для целенаправленного конструирования новых спиро- и полиспиросочленённых гетероциклических систем. Полученные закономерности хемо- и региоселективности могут быть использованы при разработке синтетических стратегий для родственных гетероциклических дипольрофилов, содержащих несколько потенциальных реакционных центров. Кроме того, расширение круга 1,3-диполей и варьирование структуры дипольрофилов представляют интерес для получения новых соединений с потенциальной биологической активностью и дальнейшего изучения их свойств.

Публикации по теме диссертации в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 1.4.3. Органическая химия, 1.4.8. Химия элементоорганических соединений (химические науки)

- 1) **Filkina M. E.**, Baray D. N., Beloglazkina E. K., Grishin Y. K., Roznyatovsky V. A., Kukushkin M. E. Regioselective cycloaddition of nitrile imines to 5-methyldene-3-phenylhydantoin: synthesis and DFT calculations // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Т. 24. – №. 2. – С. 1289. EDN: WPDNBH. DOI: 10.3390/ijms24021289. Импакт-фактор 4.9 (JIF). Объём 1.7 п.л.
- 2) **Filkina M. E.**, Zhukov E. A., Tafeenko V. A., Semykin A. V., Kukushkin M. E., Nechaev M. S., Beloglazkina E. K. Reactions of Nitrile Imines with Thiohydantoin Derivatives: Unexpected Chemoselectivity of the 1, 3-Dipolar Cycloaddition: Preferential Addition of C=C rather than C=S Bonds // ACS Omega. – 2025. – Т. 10. – № 35. – С. 40658-40667. EDN: PMMECE. DOI: 10.1021/acsomega.5c07709. Импакт-фактор 4.4 (JIF). Объём 0.8 п.л.
- 3) **Filkina M.E.**, Lintsov L.A., Tafeenko V. A., Kukushkin M. E., Beloglazkina E. K. Chemo- and Regioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines to 5-Arylmethylene-2-Methylthiohydantoins // Organics. – 2026. – Т. 7. – №. 1. – С. 7. DOI: 10.3390/org7010007. Импакт-фактор 1.6 (JIF). Объём 0.9 п.л.