

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В.ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научные руководители:

д.х.н., доцент Белоглазкина Е.К.

к.х.н., с.н.с. Кукушкин М.Е.

Москва – 2026

Оглавление

1. Введение	5
2. Обзор литературы	10
2.1 Введение	10
2.2 Строение нитрилиминов	10
2.3 Методы генерации нитрилиминов	14
2.4 Реакционная способность нитрилиминов	39
2.5 Заключение	96
3. Обсуждение результатов	98
3.1 Получение предшественников нитрилиминов	99
3.2 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-метилиден-2-халькогенгидантоинов	101
3.3 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-арилиден-2-халькогенгидантоинов	134
3.4 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-индолинилиден-2-халькогенгидантоинов	144
3.5 Синтез триспиропроизводных тиогидантоинов с использованием двух последовательных реакций циклоприсоединения разных типов 1,3-диполей	152
4. Экспериментальная часть	161
4.1 Общие сведения	161
4.2 Синтез ацилгидразинов 1a-u	162
4.3 Общая методика синтеза ацилгидразинов 1x-ad	164
4.4 Синтез гидразоноилхлоридов 2a-ad	167
4.3 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-метилиден-3-фенилгидантоину 3	172
4.4 Общая методика получения N-бензилсерина	180
4.5 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-метилиден-3-фенил-2-тиогидантоину 6	181

4.6 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 1-бензил-5-метилиден-3-фенил-2-тиогидантоину 8	184
4.7 Общая методика получения селеногидантоинов 12 из бензилсеринов 10 и изоселеноцианатов 11	205
4.8 Общая методика методика получения селеногидантоинов 12 из этилового эфира N-бензилсерина 10с и изоселеноцианатов 11	208
4.9 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 1-бензил-5-метилиден-2-селеногидантоинам 12.....	209
4.10 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 1-бензил-5-метилиден-3-фенилгидантоину 14.....	214
4.11 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-арилметилден-2-тиогидантоинам.....	219
4.12 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-арилиденгидантоину 18	225
4.13 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-арилметилден-2-метилтиогидантоинам.....	227
4.14 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-индолинилиденгидантоинов	231
4.15 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-индолинилиден-2-тиогидантоинам.....	232
4.16 Общая методика получения триспиросочлененных продуктов с различными заместителями в 1,2,4-тиазолиновом и пиразолиновом циклах	241
4.17 Общая методика синтеза триспиросоединений с использованием двух последовательных реакций циклоприсоединения разных типов 1,3-диполей к 5-индолинилиден-2-тиогидантоинам 24	243
4.18 Общая методика синтеза триспиросоединений с использованием двух последовательных реакций циклоприсоединения разных типов 1,3-диполей к 5-арилиден-2-тиогидантоинам 16	247
5. Заключение	251
6. Список сокращений и условных обозначений	252
7. Список литературы	255

8. Приложение	286
---------------------	-----

1. Введение

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 нитрилимины 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 нитрилиминов 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 нитрилиминов и открывает новые возможности целенаправленного конструирования сложных спиросочлененных гетероциклических систем.

Степень разработанности темы. К настоящему времени опубликовано значительное количество работ по исследованию реакционной способности нитрилиминов 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 нитрилиминов к производным тиогидантоинов. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов 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 нитрилиминов 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 полиспиросочленённых гетероциклических соединений.

Задачами работы являлись: (1) исследование реакционной способности нитрилиминов 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 нитрилиминов на хемо- и региоселективность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к диполярофилам ряда 5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-онов, содержащим ди-, три- и тетразамещённые связи $C=C$; (3) разработка синтетических подходов к получению ранее не описанных полиспиросочленённых 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 РСА. 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 $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{S}$ и $\text{C}=\text{Se}$ 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 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{S}$ или $\text{C}=\text{Se}$) определяет хемоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения к производным 5-метилен-2-халькогенимидазолидин-4-онов. Наличие электроноакцепторных заместителей в нитрилиминах благоприятствует присоединению по связи $\text{C}=\text{S}$ (или $\text{C}=\text{Se}$), а наличие электронодонорных заместителей и галогенов приводит к преимущественному протеканию реакции по связи $\text{C}=\text{C}$. Связь $\text{C}=\text{Se}$ проявляет повышенную реакционную способность по сравнению с $\text{C}=\text{S}$.

3) Последовательное 1,3-диполярное циклоприсоединение двух 1,3-диполей (двух молекул нитрилимина либо нитрилимина и азометинида) 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 триспиросочленённых 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!

2. Обзор литературы

2.1 Введение

Нитрилимины представляют собой класс 1,3-диполей, которые уже давно привлекают внимание исследователей благодаря высокой реакционной способности и сравнительно простой генерации *in situ* из доступных предшественников. Эти соединения традиционно рассматриваются как универсальные строительные блоки в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения для синтеза сложных молекул, что обуславливает их активное применение в органическом синтезе, медицинской химии и материаловедении. С момента пионерских исследований Huisgen [1,2] химия нитрилиминов значительно продвинулась вперёд. Заметный прогресс был достигнут в последние годы, чему способствовало развитие квантовохимических расчетных методов, позволивших глубже понять природу 1,3-диполей и обеспечивших возможность предсказания реакционной способности нитрилиминов, а также открытие новых направлений практического применения — включая фотохимию, биоортогональные трансформации и разработку функциональных материалов.

Уникальное электронное строение нитрилиминов определяет их высокую реакционную способность в реакциях (3+2)-циклоприсоединения с большим разнообразием кратных связей и возможность вступать в реакции с нуклеофилами. Эти особенности делают нитрилимины универсальным инструментом для синтеза разнообразных гетероциклических соединений и их функционализации [3].

2.2 Строение нитрилиминов

Более 20 типов 1,3-диполей были охарактеризованы в литературе, все они имеют общий структурный мотив, состоящий из 3 атомов, между которыми распределены 4-π электрона находящиеся на p_z орбиталях [4,5]. Их можно классифицировать в зависимости от гибридизации центрального атома на 1,3-диполи аллильного типа (sp^2 гибридизация) и пропаргильного/алленового типа (sp гибридизация). Нитрилимины относятся ко второму типу и являются представителями семейства нитрилиевых бетаинов [6]. Для нестабилизированных нитрилиминов предложено шесть резонансных структур: пропаргильная, алленовая, карбеновая, 1,3-бирадикал, 1,3-диполь и обращенный 1,3-диполь (Рисунок 2.1). В зависимости от структуры конкретной молекулы вклад резонансных форм может различаться, при этом одна из резонансных структур обычно находится в энергетическом минимуме и является основной. Однако, разницы в энергиях соответствующих резонансных структур и энергетические барьеры переходов между ними, как правило, невелики.

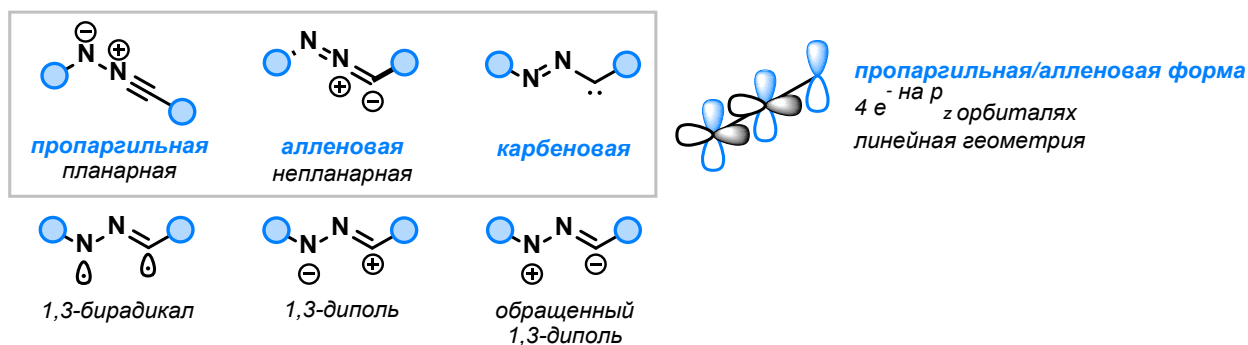


Рисунок 2.1 Возможные резонансные структуры нитрилиминов.

Интересной особенностью нитрилиминов является наличие концевой атома азота, несущего отрицательный заряд, что обуславливает высокую чувствительность их реакционной способности к электронной природе заместителей. Известно, что основной вклад в строение нитрилиминов вносят пропаргильная и алленовая резонансные формы, при этом наличие электронодонорных фрагментов увеличивает значимость алленовой структуры, а в некоторых случаях карбеновая форма оказывается превалирующей [7–11]. В то же время, структура нитрилиминов и ее влияние на реакционную способность остается предметом дискуссий.

Для изучения структуры нитрилиминов их, как правило, генерируют из соответствующих тетразолов с использованием фотохимических или термических методов. Образующиеся в результате соединения исследуют методом ИК-спектроскопии в криогенных матрицах, представляющих собой твердые инертные газы (аргон, ксенон, неон). Такой подход позволяет определить длины связей и колебательные характеристики молекул, зафиксированных в матричной ячейке. В сочетании с квантово-химическим моделированием это дает возможность количественно оценить вклад различных резонансных форм в строение 1,3-диполя.

Так, в работе Vegue [8] была исследована взаимосвязь «структура–свойства» для широкого ряда нитрилиминов с различными заместителями (Рисунок 2.2, А). Экспериментальные ИК-спектры были сопоставлены с расчетными данными, полученными методом B3LYP/6-31G*, что продемонстрировало их высокую степень соответствия. Было установлено, что нитрилимины с полосами поглощения в ИК-спектрах выше 2200 см^{-1} обычно соответствуют пропаргильной структуре с тройной связью $\text{C}\equiv\text{N}$, тогда как наличие полос поглощения ниже этого значения характерно для алленовой формы.

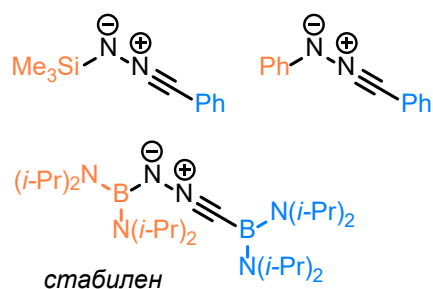
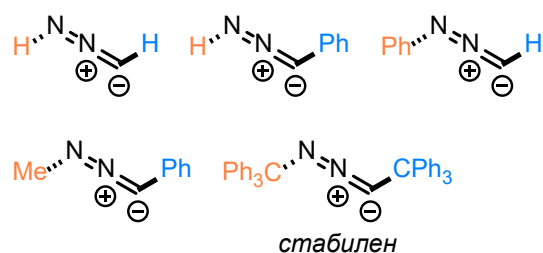
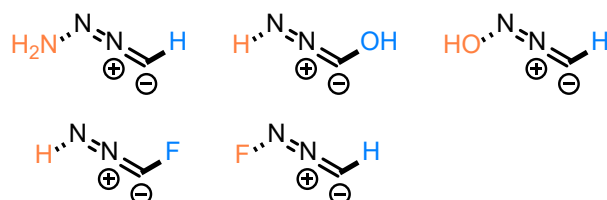
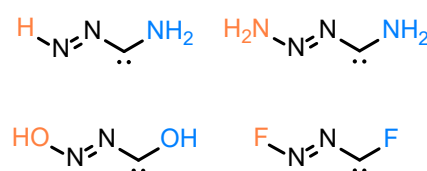
A Begue, 2012**пропаргильная**полосы поглощения $> 2200\text{ см}^{-1}$ **алленовая**полосы поглощения $< 2200\text{ см}^{-1}$ **B** Begue, 2014**алленовая**полосы поглощения $< 2150\text{ см}^{-1}$ **карбеновая**полосы поглощения $1600\text{--}1900\text{ см}^{-1}$ 

Рисунок 2.2 Влияние заместителей на преобладание одной из резонансных структур нитрилиминов.

В дальнейшем Begue и соавторы [12] при помощи расчетных методов (NBO-анализ с использованием протоколов CCSD(T)/6-31G* и CCSD(T)/cc-pVTZ) выделили третий класс нитрилиминов, обладающих выраженным карбеновым характером (Рисунок 2.2, В). Для этого класса соединений характерны полосы поглощения в низкочастотной области ($1600\text{--}1900\text{ см}^{-1}$), что подтверждает их уникальную электронную структуру. Отмечается также, что наличие групп NR_2 , OR и F , обладающих высокой электроотрицательностью, но способных донировать неподеленную пару электронов, стабилизируют карбеновую форму нитрилиминов так же, как они стабилизируют классические синглетные карбены [13].

В работе Nunes [14] также рассматривается возможность существования нитрилиминов с выраженным карбеновым характером. Одним из примеров является С-Аминонитрилимин (NH_2CNNH), полученный при фотолизе 5-амино-2Н-тетразола. Данный 1,3-диполь демонстрирует полосу поглощения $\nu_{\text{as}}(\text{CNN})$ при 1998 см^{-1} , что указывает на его карбеновую природу. Согласно расчетам методом NRT (natural resonance theory), вклад карбеновой формы составляет 20%. Высокая карбеновая составляющая объясняется π -донорным эффектом NH_2 -группы, что отличает этот нитрилимин от ранее изученных аналогов.

Позднее, Domingo и соавторы исследовали простейший нитрилимин (HCNNH) с использованием квантово-химических методов в рамках теории молекулярной электронной плотности (Molecular Electron Density Theory, MEDT). В качестве модельной реакции было выбрано (3+2)-циклоприсоединение с этиленом и высокоэлектрофильным дицианоэтиленом. Показано, что карбеновая резонансная форма вносит существенный вклад в реакционную способность нитрилимина HCNNH [15].

Как правило, нитрилимины существуют в энергетических минимумах, соответствующих пропаргильной или алленовой структурам. Однако в работе [10] впервые удалось зафиксировать сосуществование двух резонансных форм 1,3-диполя. Фотолиз 5-фенилтетразола, иммобилизованного в криогенной матрице, привёл к образованию пропаргильной и алленовой форм *S*-фенилнитрилимина (PhCNNH), которые представляют собой изомеры сдвига связей. Их существование подтверждено спектроскопическими и квантово-химическими методами с использованием расчётов по протоколу CASSCF.

Значительный вклад в изучение механизма фотоиндуцированного отщепления молекулы азота от 2,5-дифенилтетразола с образованием дифенилнитрилимина PhCNNPh внесён в работе [16], где применялась фемтосекундная УФ–ИК-спектроскопия. Квантово-химические расчёты методами DFT/TDDFT показали, что на начальной стадии образующийся 1,3-диполь имеет непланарную структуру, сходную с карбеновой, 1,3-диполярной или дирадикальной формами, но отличную от типичных алленовой и пропаргильной. В течение первых 500 фс ИК-спектры отражают его эволюцию в пропаргильную форму, тогда как на более поздних временных интервалах (>50 пс) фиксируется высокая структурная подвижность конечного продукта. В условиях эксперимента нитрилимин нестабилен и разрушается в течение ~100 мс, предположительно, путём димеризации.

В работах Ferreira и Nunes [11,17] с использованием ИК-спектроскопии и квантово-химических расчётов методом DFT было изучено влияние положения гидроксильной (OH) и аминогруппы (NH_2) в ароматическом кольце на структуру и реакционную способность *S*-фенилнитрилиминов (PhCNNH). Установлено, что пара-замещённые нитрилимины (с группами OH и NH_2) существуют исключительно в алленовой форме, тогда как метазамещённые могут присутствовать в виде двух изомеров сдвига связей — пропаргильного и алленового. Полученные результаты подчёркивают возможность тонкой настройки реакционной способности 1,3-диполей путём варьирования природы и положения заместителей, что имеет важное значение для направленного проведения реакций (3+2)-циклоприсоединения.

Таким образом, нитрилимины представляют собой уникальный класс 1,3-диполей пропаргильного/алленового типа, структура и реакционная способность которых определяются соотношением резонансных форм, чувствительных к электронной природе заместителей. Основной вклад в строение этих соединений вносят пропаргильная и алленовая формы, однако в ряде случаев значительная доля карбеновой структуры оказывает решающее влияние на реакционную способность 1,3-диполя. Комплексное применение ИК-спектроскопии в криогенных матрицах и современных квантово-химических методов позволяет детально охарактеризовать электронное строение нитрилиминов, выявить влияние донорно-акцепторных свойств заместителей и подтвердить возможность сосуществования изомеров сдвига связей.

2.3 Методы генерации нитрилиминов

Нитрилимины представляют собой высокореакционноспособные 1,3-диполи, которые, как правило, генерируют *in situ* из соответствующих прекурсоров. Выбор подходящего источника 1,3-диполя зависит от условий проведения реакции и предполагаемой синтетической задачи. В литературе описано множество методов получения нитрилиминов, каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения (Рисунок 2.3). Наибольшее распространение получили такие прекурсоры, как 2,5-тетразолы и гидразоноилгалогениды, благодаря их синтетической доступности и удобству практического использования. В последние годы также активно используются сидноны, а наряду с ними развивается целый ряд методов генерации нитрилиминов непосредственно из гидразонов, включая эффективные one-pot подходы.

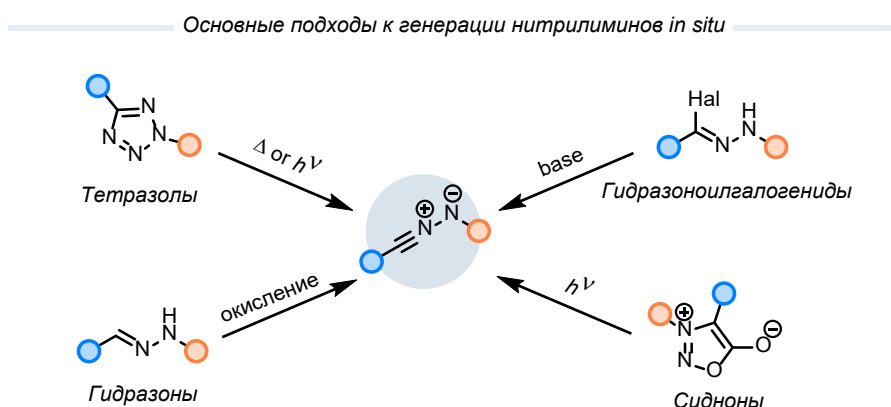


Рисунок 2.3 Основные подходы к генерации нитрилиминов *in situ*.

2.3.1 Тетразолы как источники нитрилиминов

Впервые нитрилимины были получены в работе Huisgen 1959 года [1] при термоллизе 2,5-замещенных тетразолов. С того момента химия тетразолов претерпела значительное развитие и в последнее время привлекает все больший интерес в контексте фотохимии [18,19], биохимии [20], медицины и химии материалов [21]. Подробный обзор, посвященный как химии тетразолов

в целом, так и их применению в качестве источников нитрилиминов при термическом (термолиз, пиролиз) и фотохимическом (фотолиз) воздействии, представлен в недавней работе [22]. В настоящем обзоре литературы внимание будет сосредоточено на основных принципах генерации нитрилиминов из тетразолов, а также на выборе соответствующего метода в зависимости от условий эксперимента.

2.3.3.1 Термическое разложение тетразолов как способ генерации нитрилиминов

При рассмотрении термического разложения тетразолов следует отметить, что механизм фрагментации и структура образующихся аддуктов во многом определяется структурой исходного тетразола, природой и положением заместителей [23]. Образование нитрилиминов в результате термического разложения тетразолов возможно в случае использования 5-замещенных или 2,5-дизамещенных тетразолов (Рисунок 2.4). Однако, в случае 5-замещенных тетразолов возможно также образование нитрилов при отщеплении азидоводородной кислоты HN_3 . Направление процесса определяется характером заместителя в тетразоле [24,25].

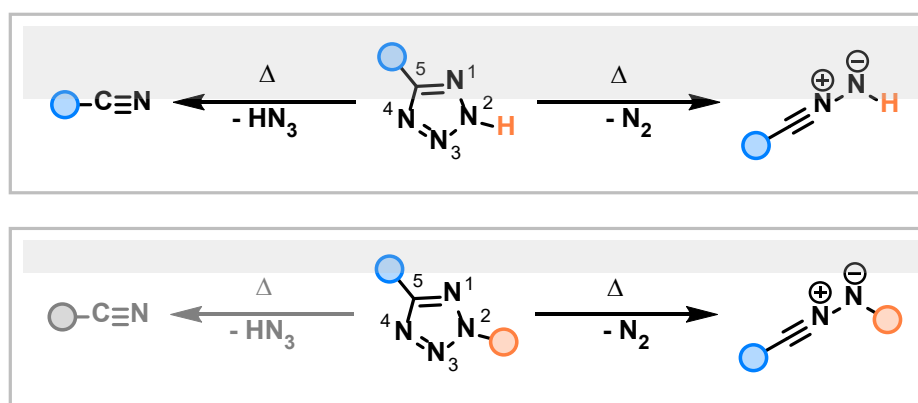


Рисунок 2.4 Различные пути расщепления тетразолов при термолизе.

В случае 2,5-дизамещенных тетразолов отщепление соответствующих азидов с образованием нитрилов также возможно, однако встречается редко. Основным направлением разложения в данном случае является отщепление молекулы азота N_2 с образованием нитрилиминов (Рисунок 2.4). В зависимости от заместителей в нитрилимине, условий термолиза и наличия или отсутствия подходящего диполярофила, возможно как протекание (3+2)-циклоприсоединения, так и протекание трансформаций с образованием индазолов, карбодиимидов, азинов, 1,4-дигидротетразинов и других побочных продуктов [23].

Стоит отметить, что генерация нитрилиминов с использованием термолиза требует высоких температур (не менее 150°C) [1], что существенно ограничивает область применения данного подхода. Его применение возможно лишь в том случае, если целевой продукт устойчив

при температуре термического разложения тетразола и не подвержен вторичным процессам деградации.

В работе [26] авторы исследовали возможность снижения энергетических барьеров термического раскрытия тетразолов с помощью расчетных методов (уровень теории M06-2X/6-31+G(d,p)), основываясь на электростатических эффектах за счет введения несопряженных заряженных функциональных групп (CFGs, nonconjugated charged functional groups). Теоретические исследования показали, что введение таких групп в структуру тетразолов значительно снижает энергетические барьеры раскрытия цикла как в газовой фазе, так и в растворе. Период полураспада тетразолов, содержащих CFGs, при кипячении в орто-ксилоле (144 °C) может быть снижен с 300 000 лет до 1 недели по сравнению с 2,5-дифенилтетразолом [26].

Использование термолиза 2,5-тетразолов для генерации нитрилиминов с их последующим участием в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения характерно в основном для ранних работ в этой области [27]. В настоящее время данный метод практически не используется для данных целей в виду необходимости применения относительно жестких условий, уступив место более удобным с препаративной точки зрения подходам.

Другим способом термической генерации нитрилиминов из тетразолов является флеш-вакуумный пиролиз (FVP, Flash Vacuum Pyrolysis) [28–30]. Пиролиз отличается от термолиза использованием более высоких температур (от 300 °C до 1400 °C) и позволяет получать продукты фрагментации, недоступные другими методами. Поэтому, данный подход в основном используется в работах, посвященных определению структуры нитрилиминов или установлению продуктов разложения 1,3-диполей [23,31–34].

Так, в работе [33] исследовались пиролиз и фотолиз 2-фенилтетразола в неоновой матрице, что позволило обнаружить продукты изомеризации, включая фенилкарбодиимид **5.1**, фенилазид **5.3**, фенилнитрен **5.2** и 1-азациклогептатетраен **5.5** при облучении, а при флеш-вакуумном пиролизе — преимущественно индазол **5.6**.

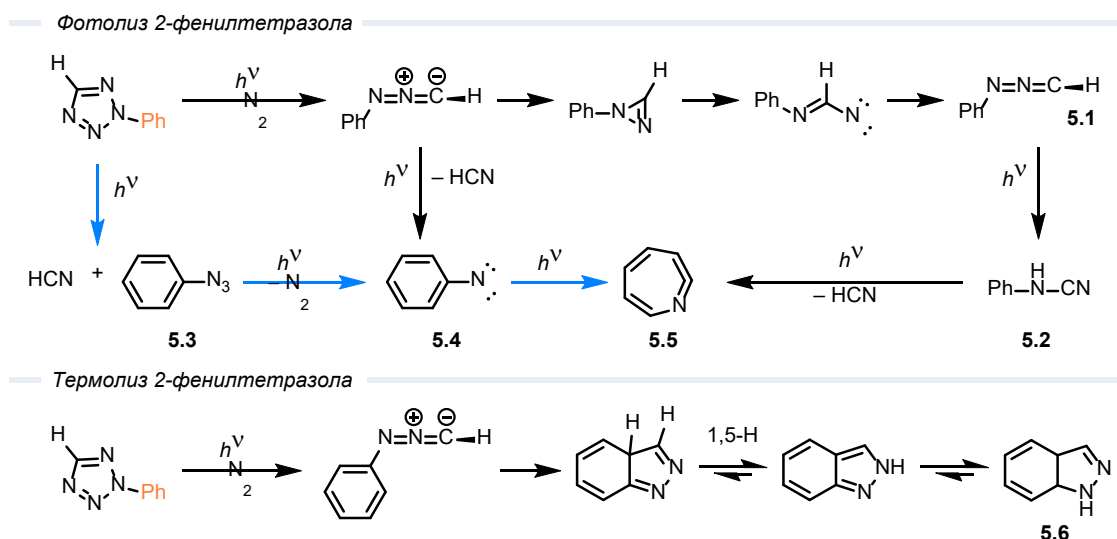


Рисунок 2.5 Фотолиз и термолиз 2-фенилтетразола.

Также было показано, что фотолиз и пиролиз тетразолов можно использовать для генерации С-фенил- и N-фенилнитрилиминов, способных превращаться в различные азотсодержащие гетероциклические соединения [35].

2.3.3.2 Фотолиз тетразолов как метод генерации нитрилиминов

Наиболее актуальным методом генерации нитрилиминов из тетразолов является фотолиз. Привлекательность этого подхода заключается в управляемом разрушении тетразольного цикла под действием света определенной длины волны, что позволяет избежать воздействия на другие функциональные группы в молекуле. В сравнении с термическим разложением, фотолиз проходит в более мягких условиях, снижая вероятность побочных процессов.

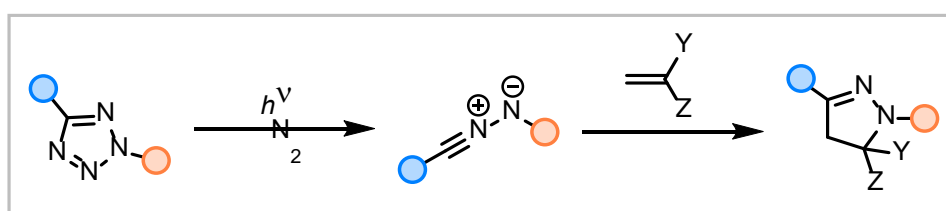


Рисунок 2.6 Фотолиз нитрилиминов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

В последние годы, благодаря растущей доступности источников излучения, особенно светодиодов, фотохимическая активация привлекает все больше внимания. Дополнительный интерес к этому направлению возник после присуждения Нобелевской премии по химии 2022 года за развитие клик-реакций [36,37] и биоортогонального лигирования [38–40]. В этом контексте тетразолы рассматриваются как перспективные участники клик-реакций, способные под действием света генерировать 1,3-диполи [18,41].

В работе Lim 2011 года представлены ключевые достижения в области фотоинициируемой биоортогональной реакции циклоприсоединения тетразолов с алкенами и возможности ее применения для визуализации и управления белками в живых клетках [42]. Фотолиз тетразолов также нашел широкое применение в функционализации материалов и модификации поверхностей.

Авторы работы [43] первыми предложили использовать метод NITEC (nitrile imine mediated tetrazole-ene cycloaddition) в области химии полимеров и для модификации поверхностей, а позже обобщили накопленные данные в обзорной работе [44]. В исследовании [45], сочетающем теоретические и экспериментальные методы, проанализированы фотохимические свойства тетразолов в контексте подхода NITEC. Квантово-химические расчеты методом DFT для трех производных тетразола показали, что эффективность интеркомбинационной конверсии, а также распределение заряда в возбужденных состояниях играют ключевую роль в реакционной способности тетразолов, что хорошо согласуется с экспериментальными данными.

Кроме того, как обсуждалось ранее, фотолиз тетразолов можно проводить в криогенных матрицах для последующего рассмотрения строения и структуры образующихся продуктов [7,8,16,17,33,46,47].

Фотолиз тетразолов как метод генерации нитрилиминов для проведения реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения впервые был описан в пионерских работах Huisgen и соавторов [48]. Для данного процесса был предложен согласованный механизм, согласно которому диарилтетразол под действием излучения претерпевает ретро-реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с отщеплением молекулы азота N_2 и последующим образованием нитрилимина. Образующийся 1,3-диполь затем может вступать в реакцию с диполярофилом, приводя к формированию пиразолинового циклоаддукта (Рисунок 2.7) [49].

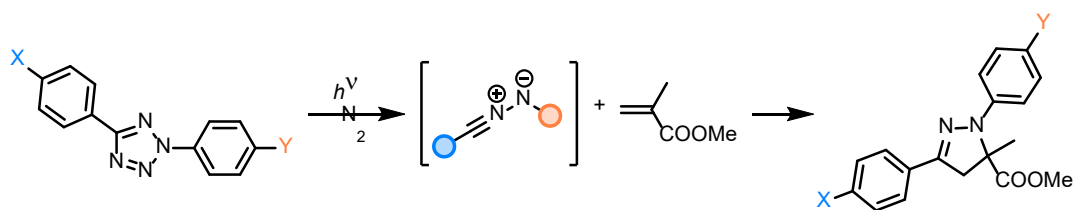


Рисунок 2.7 Фотолиз тетразолов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Последние исследования механизма матричного фотолиза 1- и 5-арилтетразолов при облучении лазером (266 нм) при 5-10 К показывают, что под действием облучения тетразолы переходят в триплетное возбужденное состояние. Последующий фотолиз арилтетразолов приводит к образованию ариlnитренов, а в случае 5-арилтетразолов также арилкарбенов. Таким

образом механизм фотолиза во многом определяется положением, и как показано в работе [50], природой заместителей в тетразоле.

Применение тетразолов до недавнего времени было ограничено использованием мощных 450-ваттных ламп с широким спектром излучения, что значительно ограничивало круг приложений, подходящих для данной реакции. В результате в течении долгого времени данный метод практически не использовался. Lin и соавторы [51] во многом заново открыли фотолиз тетразолов как метод генерации нитрилиминов для их последующего введения в реакции циклоприсоединения, показав, что он возможен и в более мягких условиях. Опираясь на высокие квантовые выходы для тетразолов (0.5-0.9) [49] авторы предложили использовать в качестве источника излучения настольную УФ-лампу (UVP, 302 нм, 0.16 А), используемую для мониторинга ТСХ. В результате была получена серия соединений **8.2** с алкенами разной степени замещённости (Рисунок 2.8) [51].

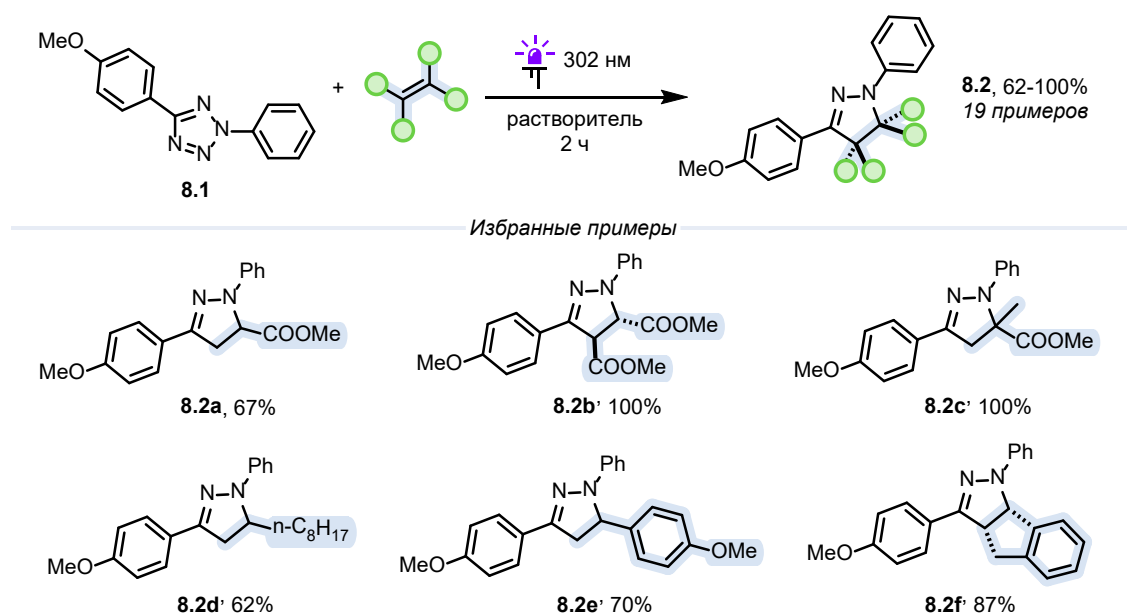


Рисунок 2.8 Применение фотолиза тетразолов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов.

Дальнейшие исследования фотолиза тетразолов Lin и соавторами [52] также включают в себя работы, посвященные влиянию природы заместителей в структуре тетразола на скорость реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Так, варьирование заместителей в структуре тетразола с целью увеличения реакционной способности особенно актуально в контексте их использования для функционализации белков. Известно, что скорость реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (для 1,3-диполей I типа) обратно пропорциональна разности между высшей занятой молекулярной орбиталью (ВЗМО) диполя и низшей свободной молекулярной орбиталью (НСМО) диполярофила (см. раздел 2.4.2). Авторы работы [52] предположили, что реакцию

циклоприсоединения можно ускорить, повышая энергию ВЗМО 1,3-диполя и провели систематический подбор реагентов на основе 2,5-диарилтетразолов **9.1** для фотоклик-реакций (Рисунок 2.9).

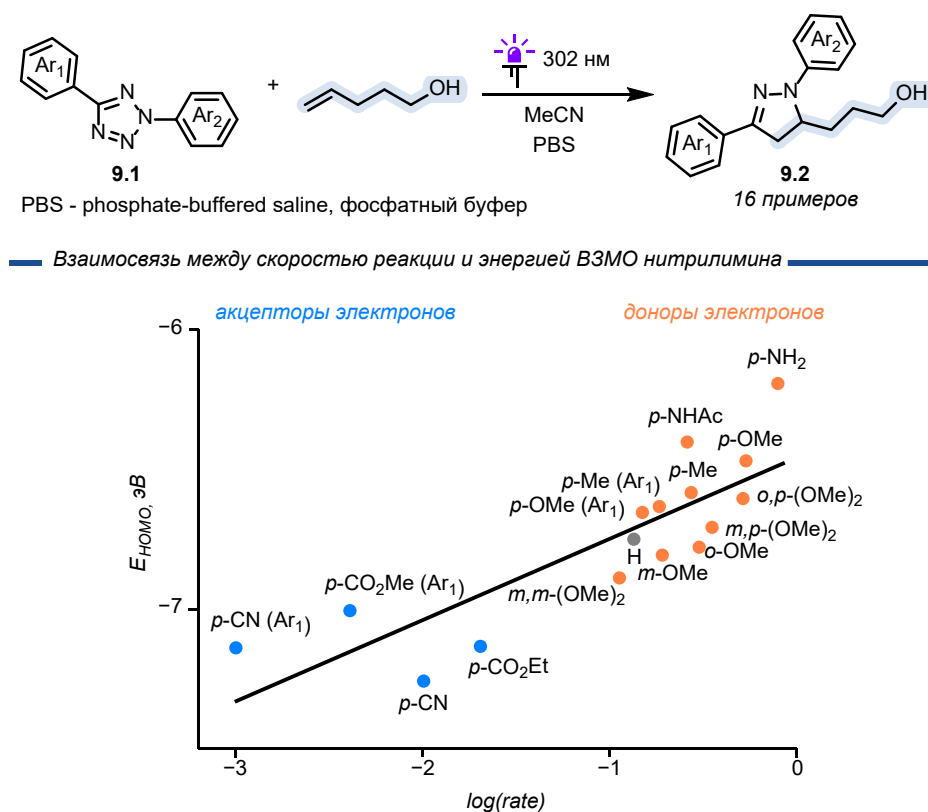
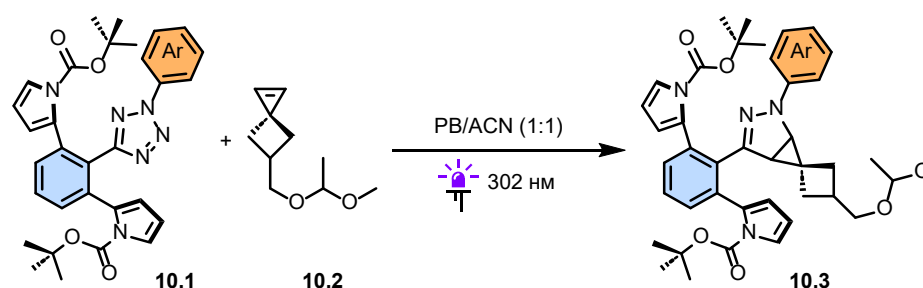


Рисунок 2.9 Взаимосвязь между скоростью реакции и энергией ВЗМО нитрилимина.

Было показано, что замена электроноакцепторных заместителей в ароматическом кольце при атоме углерода $C\text{-}N\text{-}N$ фрагмента нитрилимина (C -конец) на электронодонорные приводит к постепенному увеличению скорости реакции. При этом, варьирование заместителей в ароматическом кольце при атоме азота $C\text{-}N\text{-}N$ фрагмента (N -конец) показало, что увеличение донорной способности заместителя значительно увеличивает скорость присоединения. Эффект заместителя явно зависит от его положения: заместители в пара-положении бензольного кольца оказывают наибольшее влияние по сравнению с заместителями в орто- и особенно мета-положениях. Наилучшего результата удалось добиться при использовании тетразола **9.1**, содержащего аминогруппу (NH_2) в пара положении ароматического фрагмента при N -конце [52].

В последующей работе Lin и соавторами было проведено исследование различных стерически нагруженных 2,5-диарилтетразолов **10.1** в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения со спиро[2.3]гекс-1-еном **10.2** и проанализирована зависимость эффективности протекания реакции от энергии граничных орбиталей образующегося нитрилимина (Рисунок 2.10) [53]. В целом найденные закономерности полностью согласованы с рассмотренными ранее. Установлено, что скорость циклоприсоединения определяется

электронными свойствами тетразольного фрагмента и напрямую связана с энергией ВЗМО соответствующего нитрилимина: наличие электронодонорных заместителей повышают энергию ВЗМО и ускоряют реакцию, тогда как электроноакцепторные заместители понижают скорость циклоприсоединения. Наибольшую реакционную способность продемонстрировал тетразол, содержащий аминогруппу в пара положении бензольного кольца при атоме азота, для которого константа скорости второго порядка составила $k_2 = 7300 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$, что в более чем 36 раз превышает значение для фенилзамещенного тетразола. Также авторы продемонстрировали, что хотя устойчивость нитрилиминов, оценённая по периодам их полураспада, не коррелирует напрямую со скоростью реакции, в целом более электрообогатённые нитрилимины оказываются менее стабильными [53].



— Зависимость скорости реакции от энергии ВЗМО нитрилимина —

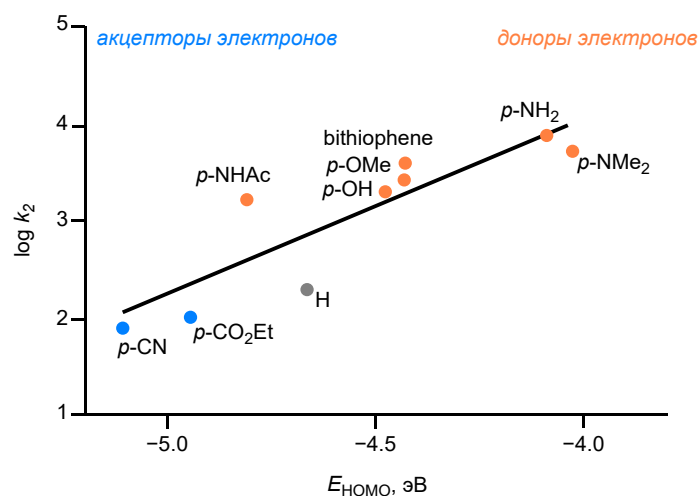


Рисунок 2.10 Зависимость скорости реакции **10.2** с нитрилимином от энергии его ВЗМО.

Дальнейшее развитие применение тетразолов в качестве источников нитрилиминов получило в контексте использования в проточных реакторах. Так, в работе 2020 года Jamieson и соавторы [54] предложили протокол проведения реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в проточном реакторе для синтеза 1,3,4-оксодиазолов **11.3** из 5-замещенных тетразолов **11.1** и карбоновых кислот **11.2**, включая производные аминокислот. УФ-инициированная реакция (UV-B, 310 нм) обеспечивает высокую эффективность и применима для широкого диапазона субстратов. Показана возможность варьирования структуры карбоновых кислот (алифатические,

ароматические с донорными и акцепторными заместителями в ароматическом кольце, аминокислоты) и заместителей в пятом положении тетразолов (ароматические, алифатические, гетероциклические). Кроме того, предложенный метод был успешно применен для синтеза ингибитора COX-2. Данный подход удобен для масштабирования и позволяет получать широкий спектр ценных аналогов оксадиазолов **11.3** из доступных предшественников с высокой эффективностью (Рисунок 2.11).

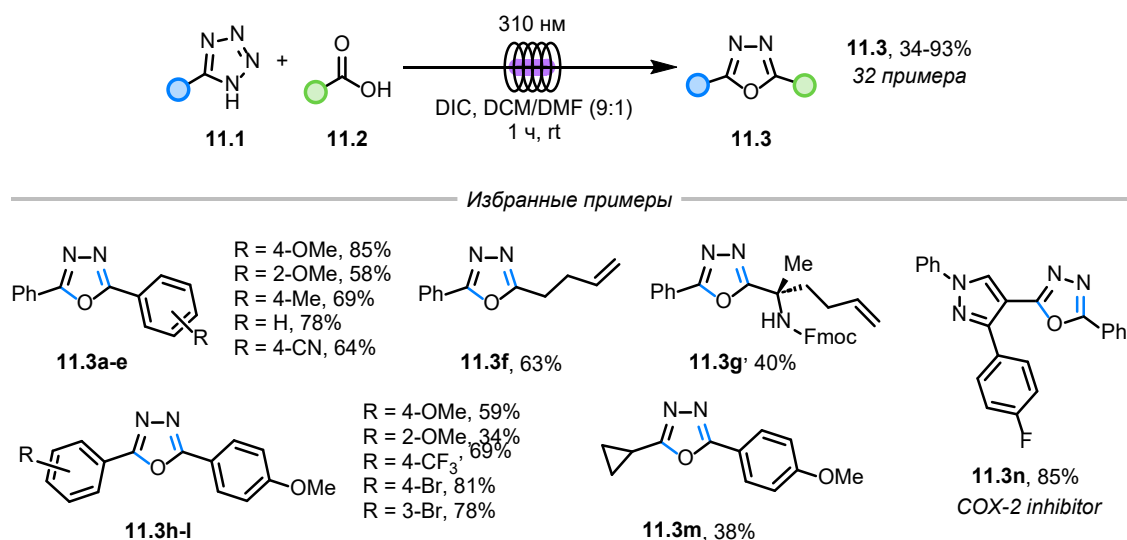
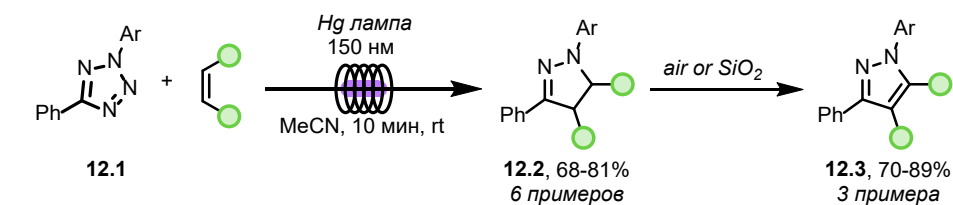


Рисунок 2.11 Использование проточной системы для получения оксадиазолов из нитрилиминов и карбоновых кислот.

В дальнейшем [55] методология проведения клик реакций в проточном реакторе была применена для превращения арилтетразолов **12.1** в пиразолины **12.2** и пиразолы **12.3** с высокими выходами (68-89%) всего за 10 минут. Таких результатов удалось достичь благодаря использованию ртутной лампы в сочетании с фильтром, исключающим длины волн выше 400 нм. Проточный позволяет использовать концентрации до 100 мМ, что позволяет получать граммовые количества продуктов (пропускная способность – 6 ммоль/ч).



Избранные примеры

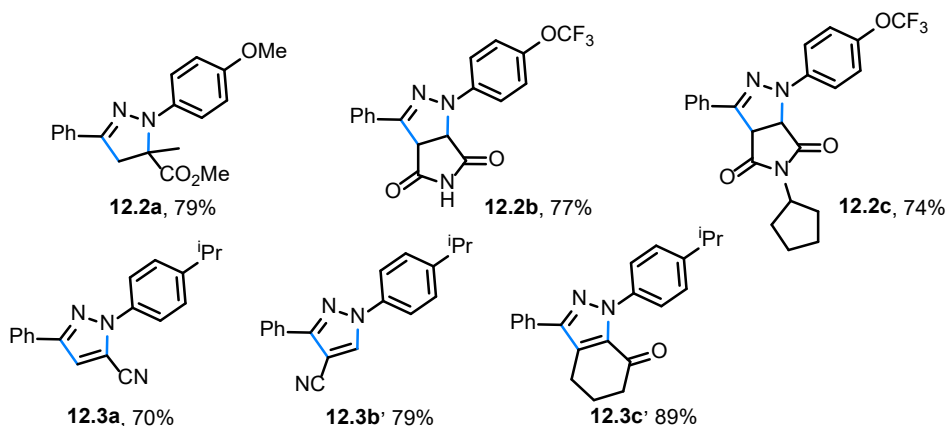
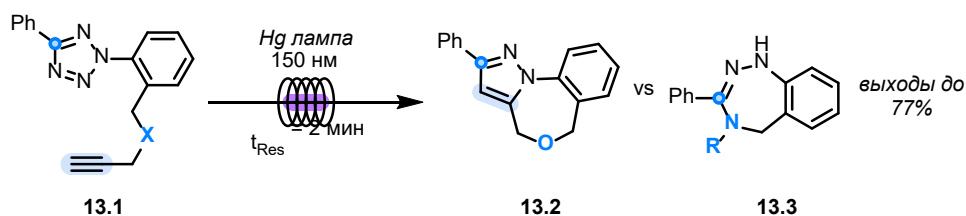


Рисунок 2.12 Получение пиразолинов и пиразолов в проточном реакторе.

Исследование [56] демонстрирует эффективное генерирование нитрилиминов в проточной фотохимической системе [57] с их вовлечением во внутримолекулярную реакцию 1,3-дипольного циклоприсоединения с тройной связью углерод-углерод для синтеза азотсодержащих гетероциклов. Показано, что введение аминогруппы в арилтетразолы **13.1** приводит к ранее недоступным бензотриазепинам **13.3** с высокими выходами (Рисунок 2.13).



Избранные примеры

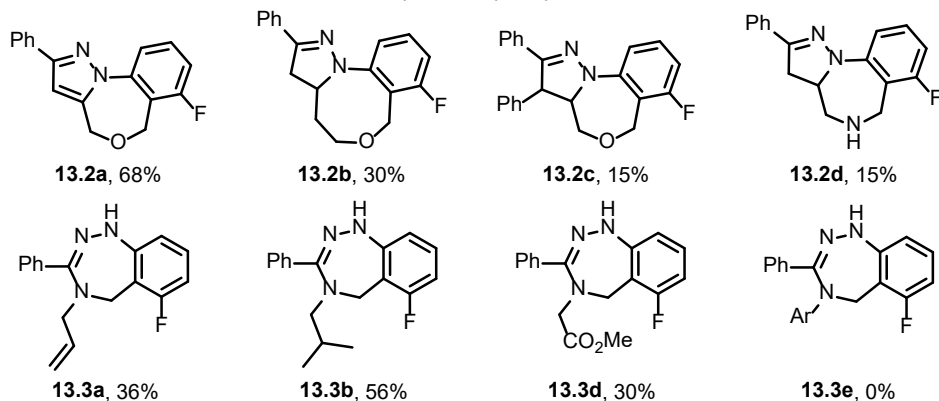


Рисунок 2.13 Получение производных бензотриазепинов в проточной системе.

В работе 2021 года Ribagorda и соавторы [58] показали удобство использования фотолиза тетразолов **14.1** для региоселективного синтеза пиразолов **14.3** посредством домино процесса, включающего фотоклик-реакцию циклоприсоединения и последующее фоторедокс деформирование. Ключевыми особенностями метода являются фоторедокс катализируемое расщепление по типу Норриша под действием зеленого света, а также применение α,β -ненасыщенных альдегидов **14.2** в качестве синтетических эквивалентов алкинов, где альдегидная группа играет роль фотоудаляемого направляющего фрагмента (Рисунок 2.14).

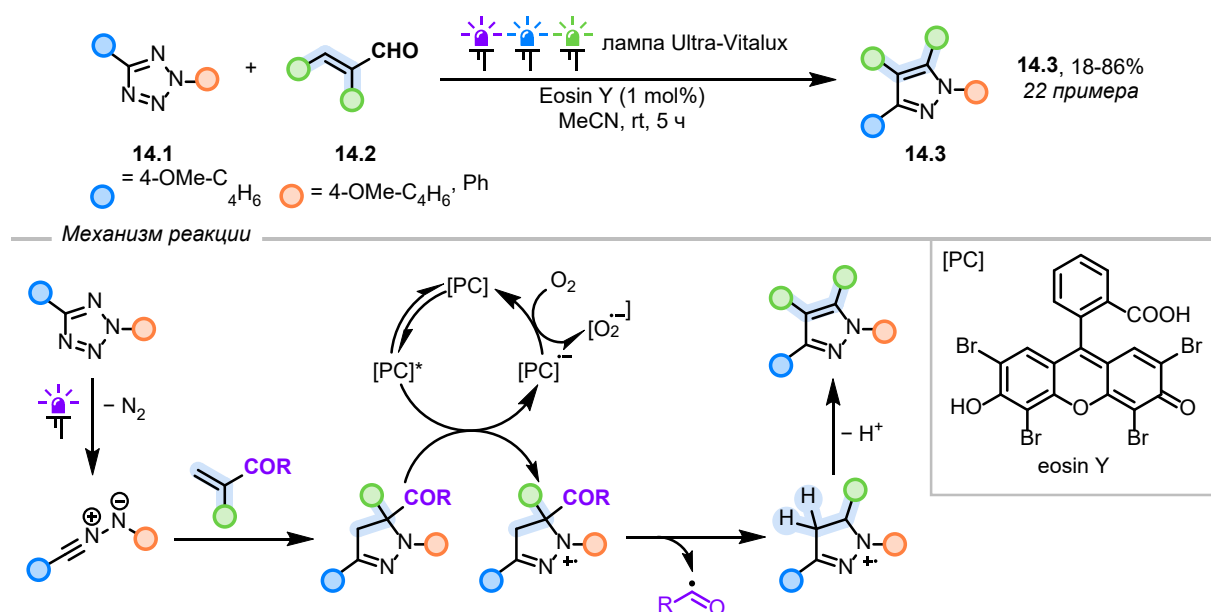


Рисунок 2.14 Синтез пиразолов с использованием домино процесса.

Интересным образом фотолиз тетразолов используют в работе Matsuoka [59], где к генерации нитрилиминов подходят с использованием методов фотокатализа. В данной работе представлен фотокаталитический метод генерации нитрилиминов из диарилтетразолов **15.1** с последующим их взаимодействием с карбоновыми кислотами в водной среде. Разработанный подход применен для фотокаталитического мечения белков, причем селективность мечения определяется природой используемого фотокатализатора (Схема).

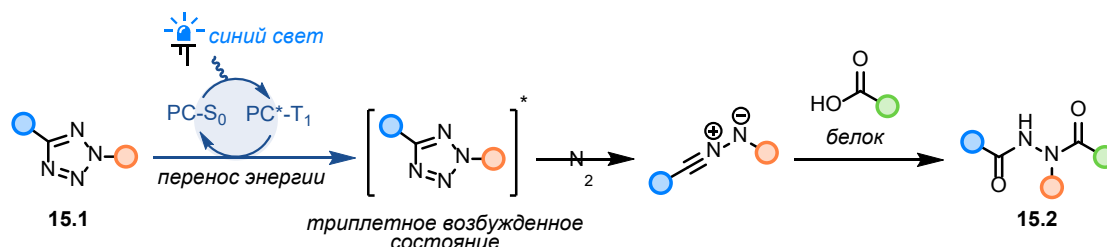


Рисунок 2.15 Механизм фотокаталитической генерации нитрилиминов из тетразолов.

В отличие от классического фотолитического подхода, требующего прямого УФ-облучения тетразолов, в данной работе реализован альтернативный механизм, основанный на

фотосенсибилизации. Процесс включает несколько стадий: при облучении видимым светом фотокатализатор переходит в возбужденное триплетное состояние, после чего происходит перенос энергии к молекулам тетразола. Такой механизм энергопереноса обеспечивает селективную активацию тетразолов и инициирует их последующие превращения.

Для детального понимания механизма процесса авторы провели квантово-химические расчеты методом DFT на уровне теории SMD(MeCN)-(U)B3LYP-D3/def2-TZVPP//SMD(MeCN)-(U)B3LYP-D3/def2-SVP, что позволило определить энергии триплетного возбужденного состояния (E_T) для изучаемых тетразолов и сравнить их с соответствующей характеристикой Ir-фотокатализатора. Экспериментально установлено, что реакции эффективно протекают при использовании тетразолов **15.1**, энергия триплетного возбуждения которых существенно ниже, чем у фотокатализатора. Полученные результаты подтверждают, что образование нитрилиминов происходит через механизм переноса энергии на молекулы тетразолов [59].

Таким образом, фотолиз тетразолов зарекомендовал себя как эффективный и универсальный метод генерации нитрилиминов с высокой эффективностью и возможностью проведения реакций в мягких условиях. Он позволяет варьировать структуру тетразолов и диполярофилов, что делает его удобным инструментом для использования в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Современные исследования показывают возможность эффективного фотолиза тетразолов в проточных условиях с использованием доступных источников УФ- и видимого света. Метод применяется в синтезе функциональных материалов и мечении белков, подчёркивая его фундаментальное и прикладное значение.

2.3.2 Гидразоноилгалогениды как источники нитрилиминов

Наибольшее распространение в литературе в качестве источников нитрилиминов получили гидразоноилгалогениды [60]. В рамках данного подхода нитрилимины получают путем обработки гидразоноилгалогенидов основанием (Рисунок 2.16), что приводит к депротонированию, которое сопровождается дальнейшим отщеплением атома галогена, в результате чего образуется молекула 1,3-диполя.

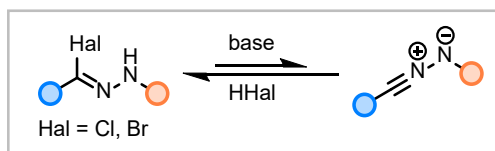


Рисунок 2.16 Генерация нитрилиминов из гидразоноилгалогенидов.

Данный метод был предложен в качестве альтернативы термическому разложению тетразолов, как более мягкий. В оригинальном варианте статьи Huisgen и соавторов [61] (Рисунок

2.17) взаимодействие дифенилгидразоноилхлорида **15.1** с триэтиламино в присутствии дициклопентадиена **15.2** приводит к образованию производного пиразолина **15.3** с выходом 83%.

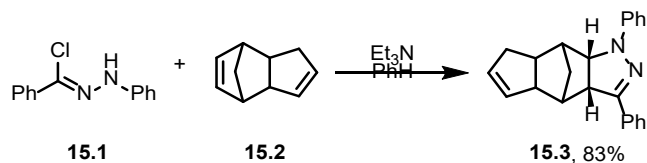


Рисунок 2.17 Использование гидразоноилгалогенида в качестве источника 1,3-диполя.

Исследования механизма образования нитрилиминов из гидразоноилхлоридов в работах [62–64] показали, что образование нитрилимина при дегидрогалогенировании протекает обратимо. Равновесие в реакции значительно смещено в сторону исходного гидразоноилгалогенида. Таким образом, гидразоноилгалогениды обеспечивают постепенное введение 1,3-диполя в реакцию, со скоростью, в основном определяемой реакционной способностью диполярофила. Подробный кинетический анализ показал, что образование нитрилимина из гидразонилгалогенида под действием основания может быть описано двумя конкурирующими процессами [63] (Рисунок 2.18). Исследование кинетики процесса проводилось в контексте использования гидразоноилхлоридов в качестве источников нитрилиминов для флуоресцентного мечения акриламид содержащих белков в водной среде натрий фосфатного буфера [63].

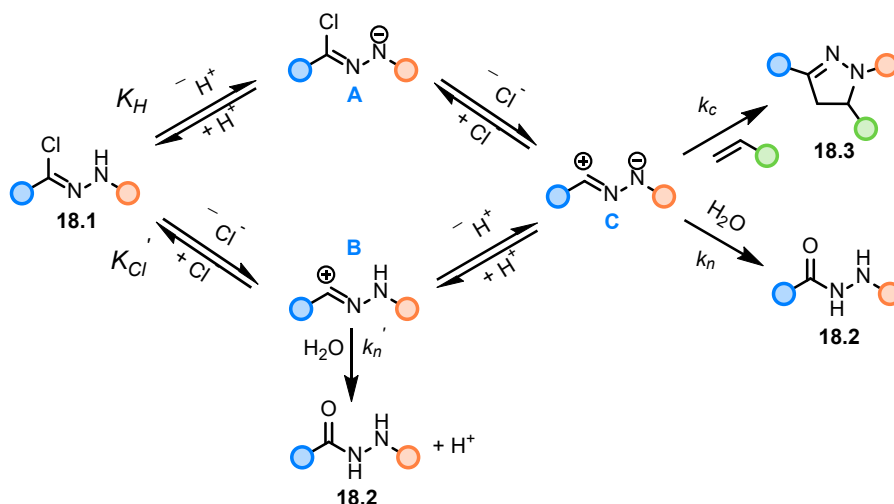


Рисунок 2.18 Механизм образования нитрилиминов из гидразоноилхлоридов.

Как показано на Рисунке 2.18, образование 1,3-диполя может протекать через два различных интермедиата **A** и **B**. В первом случае под действием основания сначала происходит отщепление NH протона, обладающего достаточной кислотностью, после чего интермедиат **A** быстро отщепляет галогенид-анион и превращается в нитрилимин **C**. С другой стороны, дегидрогалогенирование может протекать через медленную стадию разрыва связи галоген-

углерод на первом этапе с образованием интермедиата **B**, с последующим отщеплением протона и образованием молекулы диполя **C**. Закономерно можно наблюдать, что соотношение образующихся интермедиатов сильно зависит от значений pH среды. При этом увеличение значения pH способствует протеканию процесса через отщепление NH протона на первом этапе с образованием интермедиата **A**. Кроме того, заметное влияние на кинетику процесса оказывает значение pK_a гидразонилгалогенида **18.1**, так как стадия отщепления протона является скоростьлимитирующей, из чего следует, что введение акцепторных заместителей в структуру источника нитрилимина **18.1** со стороны терминального атома азота фрагмента C-N-N положительно отражается на скорости процесса [62,63]. В водной среде образующийся нитрилимин затем может вступать либо в реакцию циклоприсоединения с образованием пиразолина **18.3**, либо вовлекаться в побочный процесс взаимодействия с водой с образованием ацилгидразина **18.2**. Представленные закономерности находятся в согласовании с выводами более ранней работы Negarty и соавторов, которые исследовали поведение гидразоноилбромидов в среде диоксан:вода [65].

Гидразоноилхлориды также можно использовать как источники нитрилиминов в условиях, где вместо классического основания применяют твёрдую основную фазу — Mg–Al-гидротальцит (Mg–Al HT). Saleh и соавторы [66] предложили «зелёный» метод получения пиразольных производных **19.3** путём региоселективного 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к енаминонам **19.2**.

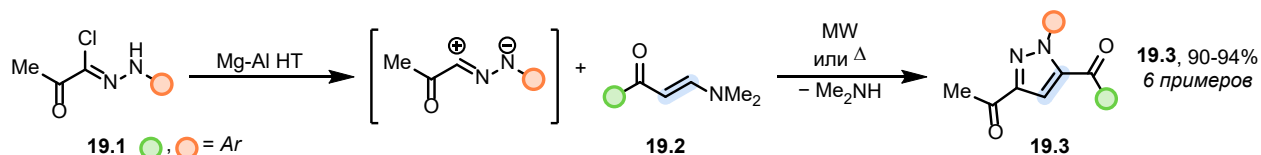


Рисунок 2.19 Генерация нитрилиминов с использованием Mg–Al HT.

В отличие от классических гомогенных условий, где в качестве оснований используют триэтиламин в органических растворителях, предложенный подход исключает использование растворителя и обеспечивает высокие выходы продуктов **19.3** (до 94%) за короткое время (4–6 мин). Каталитическая активность Mg–Al HT связана с наличием основных центров, подтвержденных методами ИК, Раман-спектроскопии, РСА и CO_2 -TPD. Проведённый анализ показал, что в ходе реакции происходит частичное замещение карбонатных анионов на бикарбонаты в результате взаимодействия с HCl, образующимся при дегидрогалогенировании, не нарушающее структуру гидротальцита. Работа подчёркивает потенциал гидротальцитов как эффективных твердофазных оснований для генерации нитрилиминов *in situ* [66].

В качестве альтернативы использованию оснований для генерации нитрилиминов из гидразоноилхлоридов возможно применение кислот Льюиса. Использование солей серебра и меди рассматривается в работе Dadiboyena [67] в рамках предложенного авторами мягкого и экологически безопасного метода проведения реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов с алкенами в водной среде (Рисунок 2.20).

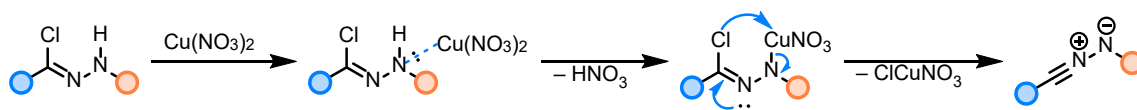


Рисунок 2.20 Генерация нитрилиминов из гидразоноилхлоридов в присутствии кислот Льюиса.

Показана применимость данного подхода для различных типов диполярофилов, а также проведено сопоставление выходов продуктов в присутствии кислот Льюиса на основе солей серебра и меди с результатами реакций, проведённых в классических условиях ($\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Сравнительный анализ условий в воде и органических растворителях показал, что водная среда обеспечивает сопоставимую эффективность процесса, что делает метод особенно привлекательным с позиций «зелёной химии», а также возможность использования кислот Льюиса для генерации нитрилиминов как альтернативу использованию оснований [67].

Таким образом, использование гидразоноилгалогенидов в качестве источников нитрилиминов является препаративно удобным подходом и не подразумевает использование дополнительного оборудования. Поэтому данный метод широко распространен в рамках генерации нитрилиминов для их последующего введения в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения [68–70]. Кроме того, следует отметить, что гидразоноилгалогениды представляют собой синтетически доступные соединения и получение их различных производных подробно описано в литературе [71–74]. Однако, при использовании гидразоноилхлоридов следует учитывать возможность протекания побочных процессов, таких как взаимодействие с водой с образованием ацилгидразинов и димеризация (см. раздел 2.4.6).

2.3.3 Сидноны как источники нитрилиминов

Помимо тетразолов и гидразоноилгалогенидов существуют и другие, более специфические источники нитрилиминов, которые реже используются в реакциях циклоприсоединения, однако находят свое применение в отдельных областях [75]. Одним из таких прекурсоров являются сидноны, представляющие собой мезоионные гетероциклические соединения, которые могут выступать в качестве 1,3-диполей в реакциях с диполярофилами [76]. Циклоприсоединение сиднонов к соответствующим диполярофилам в термических условиях (Рисунок 2.21) приводит к образованию системы из двух конденсированных 5-тичленных колец, которая в ходе самопроизвольного раскрытия высвобождает CO_2 , что приводит к образованию

пиразолов/пиразолинов [77]. Хотя циклоприсоединение сиднонов в термических условиях применимо к синтезу пиразолов и пиразолинов, в ходе данного процесса не происходит промежуточного образования нитрилиминов.

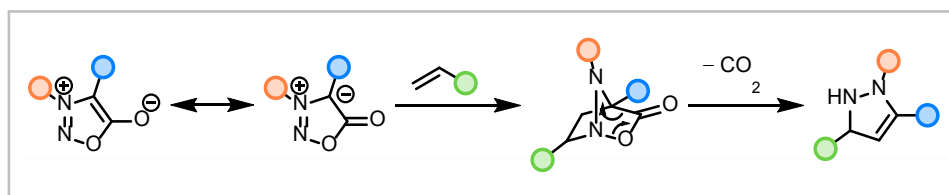


Рисунок 2.21 Механизм циклоприсоединения сиднонов в термических условиях.

Тем не менее, использование сиднонов можно рассматривать как альтернативный путь проведения циклоприсоединения, в тех случаях, когда классические подходы оказываются неэффективными. Так, авторы работы [78] предложили эффективный метод получения пиразолборатов **22.6** при использовании сиднонов **22.5** в термических условиях, в качестве альтернативы гидразоноилхлоридам **22.2** (Рисунок 2.22).

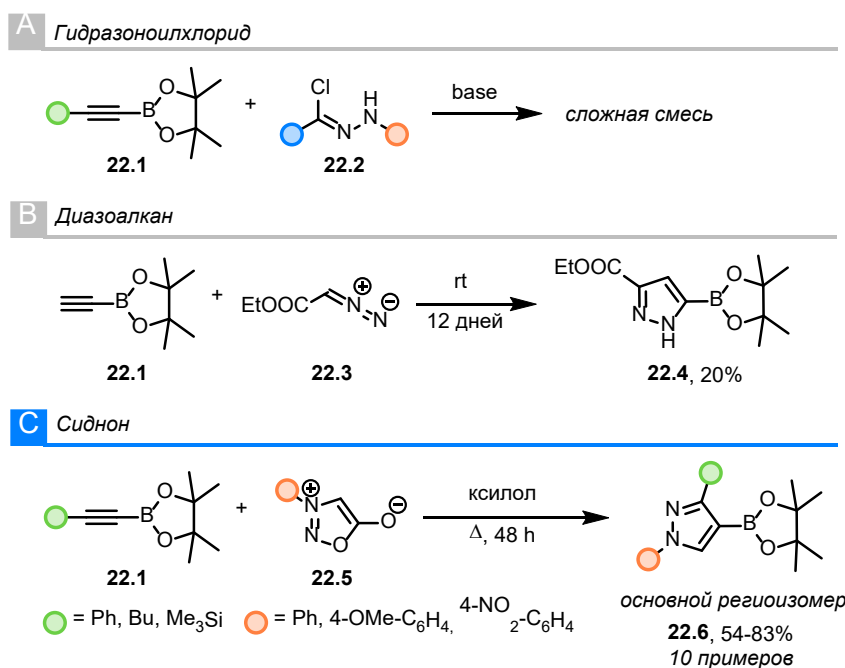


Рисунок 2.22 Использование сиднонов в качестве альтернативы гидразоноилхлоридам.

Также интересно, что в данной работе была продемонстрирована возможность дальнейшей функционализации полученных пиразолборатов **22.6** при использовании Pd-катализируемого кросс-сочетания [78].

Образование нитрилиминов из сиднонов происходит при их фотохимической активации. Механизм процесса включает в себя стадию отщепления молекулы CO₂ под действием

излучения, сопровождающуюся образованием диазирина с последующим раскрытием цикла в нитрилимин [79,80].

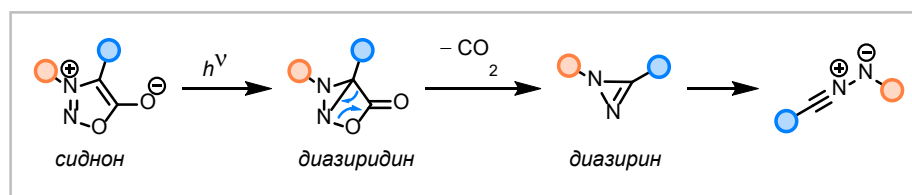
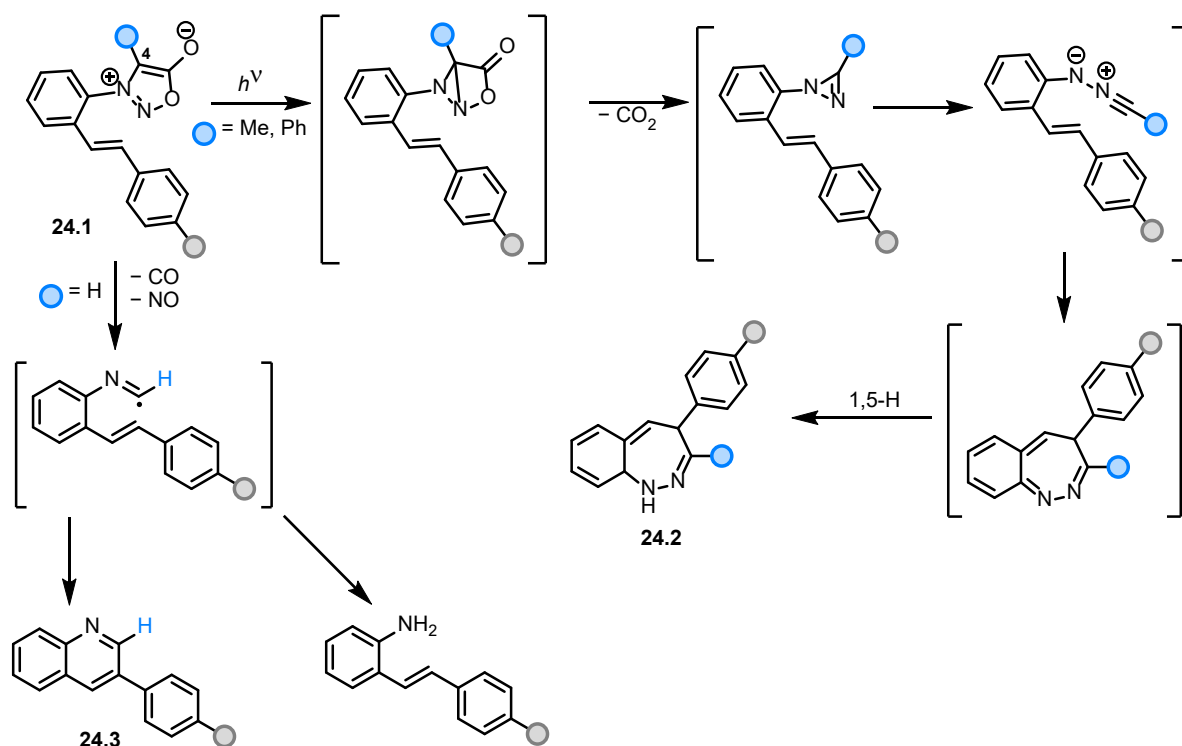


Рисунок 2.23 Механизм образования нитрилиминов из сиднонов.

Так, в исследовании Butković и соавторов [81] представлена оригинальная методика синтеза 1H-1,2-бензодиазепинов **24.2** из сиднонов, содержащих орто-стильбеный фрагмент. В качестве исходных соединений были синтезированы 3-(орто-стильбенил)-4-H/Me/Ph-сидноны **24.1** (Рисунок 2.24). Облучение этих соединений УФ-светом (300–350 нм) приводит к образованию нитрилимина, который далее вступает во внутримолекулярную 1,7-электроциклизацию с образованием бензодиазепинового цикла **24.2**.



— Образование индазолов в ходе гидролиза

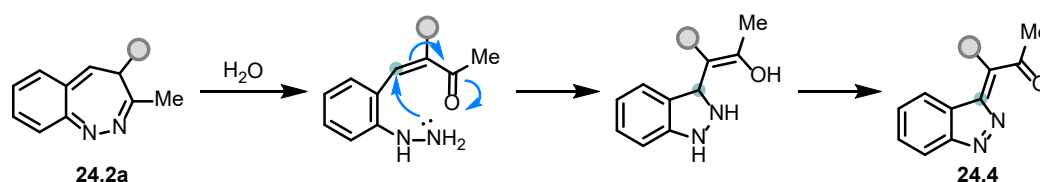


Рисунок 2.24 Использование сиднонов для получения бензодиазепинов.

Установлено, что путь реакции сильно зависит от заместителя в положении 4 сиднона **24.1**: при отсутствии заместителя основной путь трансформации включает образование хинолинов **24.3**, в то время как при наличии метильной или фенильной группы основным продуктом является бензодиазепин **24.2**. Особый интерес вызывает наблюдаемая неустойчивость бензодиазепина **24.2a**, который склонен к гидролизу с последующим раскрытием цикла и образованием индазольного производного **24.4** [81].

В последнее время фотохимическая активация сиднонов рассматривается как альтернатива фотолизу тетразолов, в частности для генерации нитрилиминов в реакциях биоортогонального лигирования [82]. Так, например, в работе [83] исследована реакционная способность диарилсиднонов **25.1** (DASyd) с различными замещенными алкенами, встречающимися в белковых структурах, а также выявлены закономерности влияния заместителей в ароматических кольцах на реакционную способность 1,3-диполей (Рисунок 2.25).

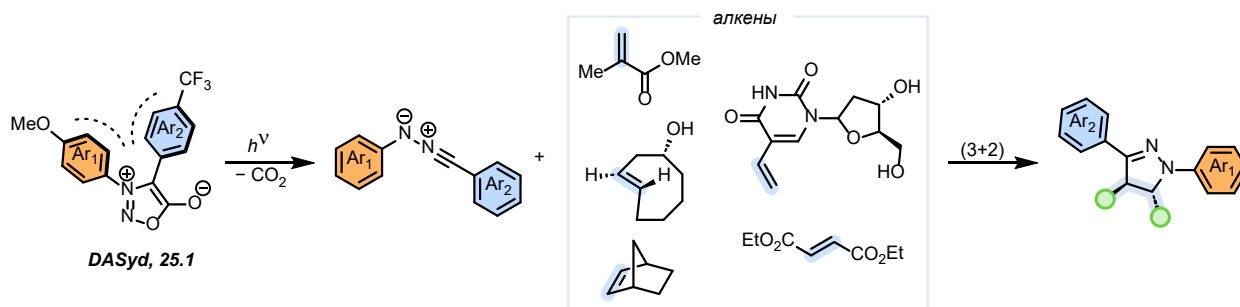


Рисунок 2.25 Диарилсидноны в реакциях с различными алкенами.

В отличие от 2,5-диарилтетразолов, два орто-замещенных ароматических фрагмента в скелете DASyd **25.1** скручены вокруг ядра сиднона, что позволяет тонко настраивать их реакционную способность и селективность. Кроме того, продемонстрирована эффективность данного подхода для введения в белки флуоресцентных пиразольных фрагментов, что открывает возможность их использования в качестве светочувствительных реагентов [83].

В работе Deng [84] впервые было подробно описано использование тетразолов **26.1** и сиднонов **26.2** в фотоинициируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с октоциклическими азобензолами CBOA **26.3** (Carbon-Bridged Octocyclic Azobenzene) (Рисунок 2.26).

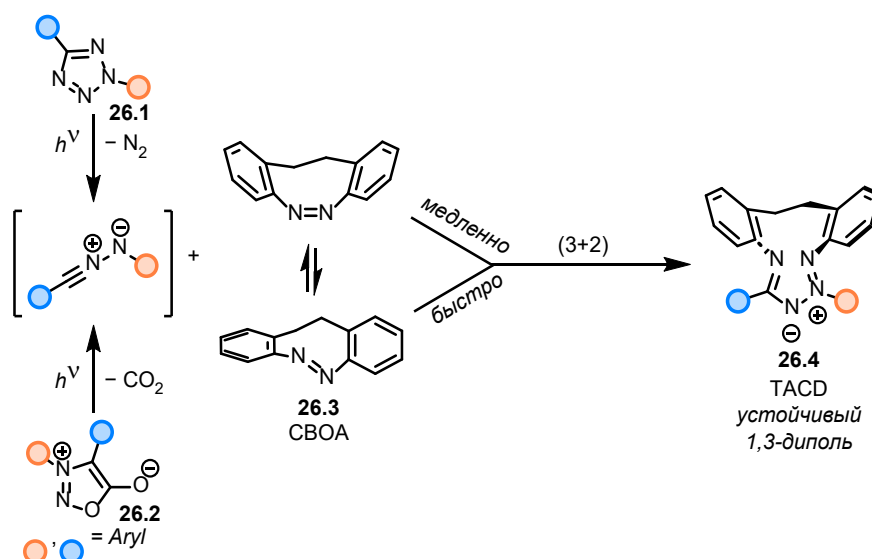


Рисунок 2.26 Реакция циклоприсоединения нитрилиминов к СВОА.

Авторы показали, что в транс-форме СВОА **26.3** вступает в (3+2)-циклоприсоединения с нитрилиминами с исключительно высокой скоростью (k_2 до $28400 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$), приводя к образованию одиннадцатичленных макроциклов TACD **26.4** (tetraazacycloundeca-1,4-dien-2-ium-3-ide) с раскрытием мостиковой связи $\text{N}=\text{N}$ и образованием стабильного 1,3-диполя. В экспериментах на живых клетках было реализовано сочетание регуляции α -спиральности и биоортогонального лигирования, что позволило повысить эффективность фармацевтических пептидов посредством фотоклик-реакций нитрилимин–СВОА [84].

Схожая реакционная способность описана для диарилсиднонов в реакциях с дибензотиадиазепином (DBTD) [85] в роли диполярофила.

В недавней работе [86] диарилсидноны **27.1** также рассматриваются в качестве источников нитрилиминов для биоортогонального лигирования. При облучении светом (405–485 нм) они вступают в реакцию циклоприсоединения с 2-ариламинафтохинонами **27.2**, что сопровождается образованием фармакофорного ядра 1,3-диарил-1H-бензо[f]индазол-4,9-диона **27.3** (BIZON) и одновременным высвобождением ариламина **27.4**, служащего флуорогенным зондом.

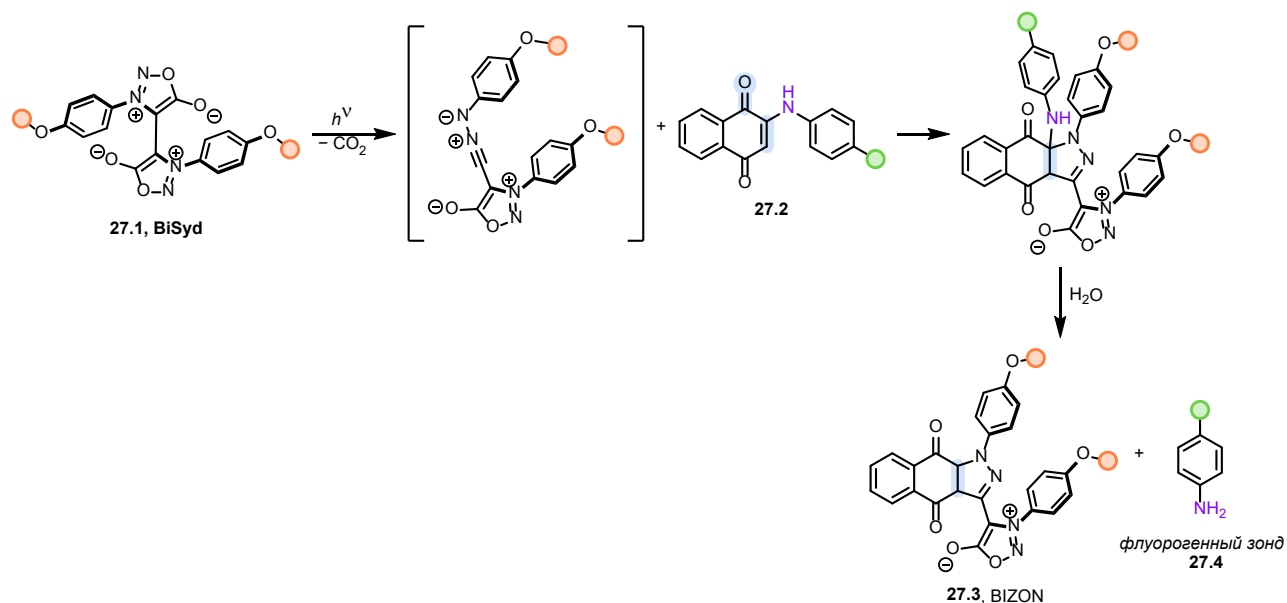


Рисунок 2.27 Диарилсидноны в реакциях биоортогонального лигирования.

Введение объемных и электроноакцепторных заместителей в структуру диарилсиднонов **27.1** позволяет увеличить фотостабильность и селективность образования целевого аддукта, тогда как использование моноарилсиднонов чаще приводят к гидролизу промежуточного нитрилимина. Применение бифункциональных симметричных BiSyd **27.1** обеспечило контроль над временем жизни образующегося нитрилимина и позволило контролировать селективность процесса [86].

2.3.4 Альтернативные методы генерации нитрилиминов

Интересный новый класс источников нитрилиминов представлен в работе Lin и соавторов [87]. Авторы работы разработали синтез и провели исследование свойств нового класса биортогональных реагентов – гидразоноилсультонов, которые представляют собой стабильные таутомеры нитрилиминов. В отличие от фотохимически генерируемых из тетразолов нитрилиминов, гидразоноилсультоны демонстрируют широкий диапазон стабильности в водных средах и регулируемую реакционную способность в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения, зависящую от природы заместителей, структуры сультонового цикла и растворителя (Рисунок 2.28).

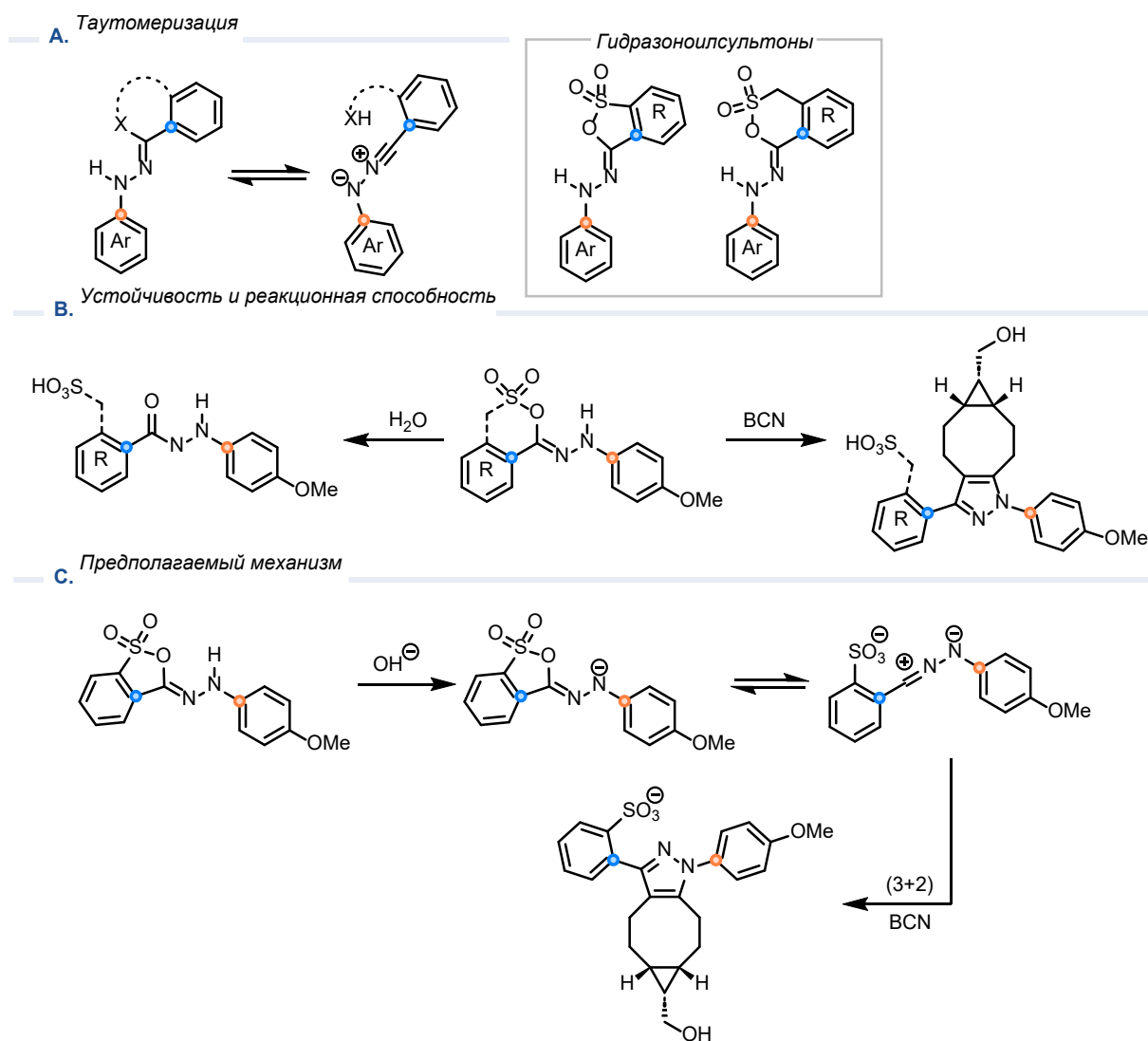


Рисунок 2.28 Гидразоноилсульфонаты как источники нитрилиминов.

Квантовые расчеты методом DFT позволили установить ключевые особенности таутомерии гидразоноилсульфон – нитрилимин, включая анионный путь таутомеризации и низкий энергетический барьер процесса. Сравнительный кинетический анализ реакций циклоприсоединения с использованием тетразолов и гидразоноилсульфонов, показал, что в случае гидразоноилсульфонов в таутомерной смеси присутствует лишь незначительная доля реакционноспособного нитрилимина (~15 ppm), что объясняет исключительную стабильность шестичленных гидразоноилсульфонов. Практическая значимость данных прекурсоров была успешно продемонстрирована на примере селективной модификации нанотел, содержащих BCN-лизин (bicyclo[6.1.0]non-4-yn-9-ylmethanol), в фосфатном буфере, а также при флуоресцентном мечении трансмембранного глюконогового рецептора с BCN-лизиновой меткой на живых клетках, как в рамках данной работы [87], так и в дальнейшем [88].

В продолжение данной темы авторы продемонстрировали альтернативный путь синтеза гидразоноилсульфонов **29.2** (Рисунок 2.29) и расширили библиотеку данных соединений [89].

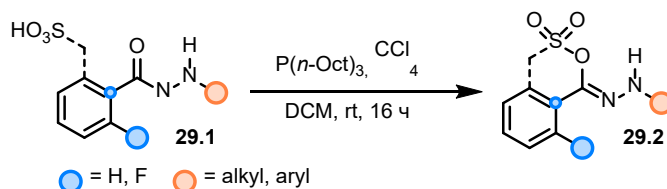


Рисунок 2.29 Получение гидразоноилсультонов.

Существуют и другие подходы к генерации нитрилиминов, которые обычно подразумевают *in situ* получение гидразоноилгалогенидов под действием различных реагентов с последующей генерацией нитрилиминов под действием основания, в частности были описаны методы, использующие трифенилфосфиндихлорид (Ph_3PCl_2) [90,91] и хлорамин-Т [92–94]. Несмотря на разработку ряда таких методик, они не нашли широкого применения в органическом синтезе и используются ограниченно. Другим направлением является окисление гидразонов солями тяжёлых металлов, такими как тетраацетат свинца (IV) или ацетат ртути (II) [95]. Кроме того, было показано, что соединения гипервалентного йода также способны напрямую генерировать нитрилимины из гидразонов [96]. Соединения гипервалентного йода также применяются в работе [97], где представлена модификация известного one-pot подхода через окисление гидразонов, основанная на проведении реакции в водной среде с использованием мицеллярной системы на основе додецилсульфата натрия (SDS).

Авторы работы [98] предложили one-pot подход к получению замещенных 3-арил и 3-алкилпиразолов **30.7**, используя в качестве исходных реагентов легкодоступные первичные спирты **30.1** (Рисунок 2.30). Метод включает в себя несколько стадий, не требующих выделения промежуточных продуктов. На первой стадии процесса используется метод мягкого окисления первичных спиртов **30.1** под действием диацетоксиiodбензола $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (DIB) в присутствии ТЕМПО (2,2,6,6-тетрамethylпиперидин-1-ил)оксила в качестве катализатора [99]. После чего в реакционную смесь вводят соответствующий фенилгидразин **30.3** для получения гидразона **30.4**, который затем без выделения обрабатывают *N*-хлорсукцинимидом (NCS) и додецилметилсульфидом, что приводит к образованию гидразоноилхлорида **30.5**, который выступает в качестве источника нитрилимина. На следующем этапе в реакционную смесь добавляют триэтиламин и соответствующий алкин **30.6**, что приводит к протеканию реакции (3+2)-циклоприсоединения и образованию целевого пиразолина **30.7** [98].

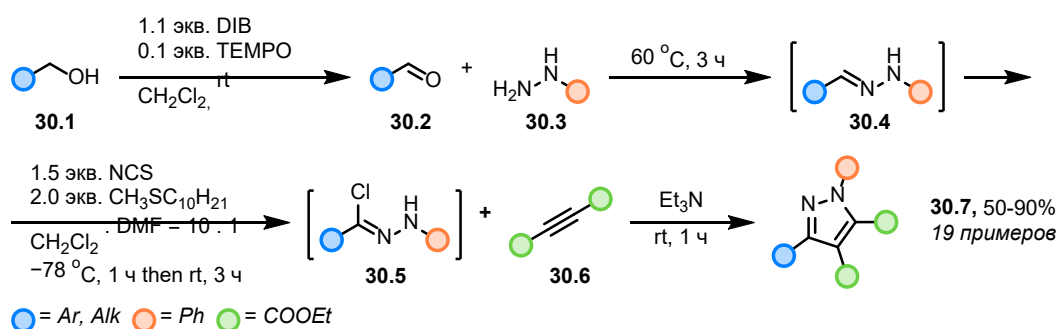


Рисунок 2.30 One-pot подход к синтезу замещенных пиразолов из первичных спиртов.

Новый подход к one-pot получению нитрилиминов предложили авторы работы [100], в которой представлен метод генерации нитрилиминов *in situ*, основанный на окислении гидразонов системой Oxone-KBr с последующим дегидробромированием, катализируемым основанием (Рисунок 2.31) [100]. В ходе трехкомпонентной реакции происходит конденсация арилгидразина **31.2** с альдегидом **31.1** с образованием гидразона, который в результате окисления с последующим бромированием под действием системы Oxone-KBr превращается в гидразоноилбромид. В присутствии основания происходит генерация нитрилимина, который затем вступает в реакцию циклоприсоединения с алкеном/алкином **31.3**.

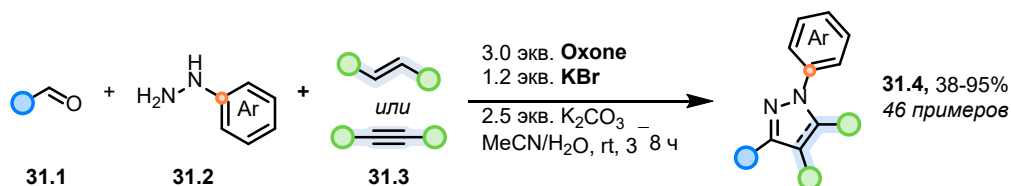


Рисунок 2.31 One-pot подход к генерации нитрилиминов с использованием системы Oxone-KBr.

Следует отметить, что метод требует мониторинга реакционной смеси методом тонкослойной хроматографии для предотвращения окисления образующегося пиразолина **31.4** в пиразол. Интересно также, что авторы опробовали предложенный подход для субстратов, содержащих связи углерод-гетероатом [100].

Особого внимания заслуживает работа Linden и соавторов [101], где впервые исследовалась возможность применения электрохимических методов для генерации нитрилиминов напрямую из гидразонов **32.1** (Рисунок 2.32).

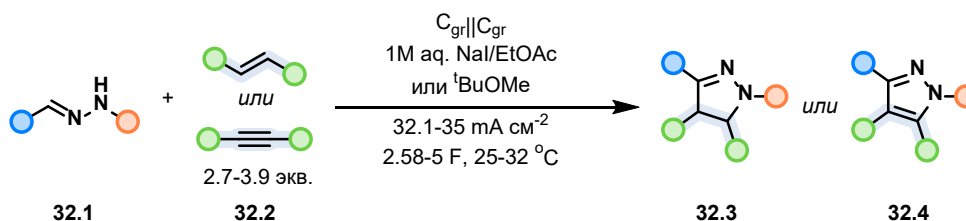


Рисунок 2.32 Электрохимический подход к генерации нитрилиминов из гидразонов.

Реакция характеризуется высокой региоселективностью и позволяет использовать чувствительные алкены в электрохимических условиях. Авторами работы были опробованы различные диполярофилы **32.2**, а также проварьированы заместители как при *C*-конце нитрилимина, так и при *N*-конце, что позволило проследить закономерность изменения выходов продуктов в зависимости от природы и положения заместителей в диполярофиле и 1,3-диполе. Кроме того, образование промежуточных продуктов позволило авторам предложить механизм процесса (Рисунок 2.33).

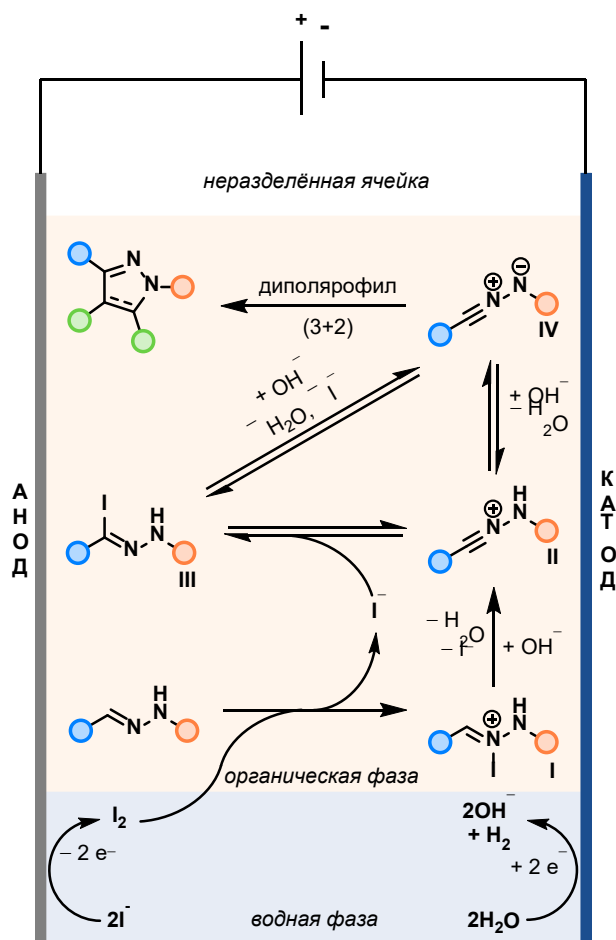


Рисунок 2.33 Механизм электрохимической генерации нитрилиминов из гидразонов.

Согласно предполагаемому механизму, в ходе реакции образуется гидразоноилиодид **III**, который авторам удалось выделить из реакционной смеси. Последующее элиминирование иодоводорода приводит к образованию нитрилимина **IV**. При этом образование нитрилимина возможно только при наличии следов основания в реакционной смеси. Так, при проведении реакции в разделенной ячейке образования продуктов реакции не наблюдалось. Таким образом предложенный авторами механизм подразумевает окисление гидразона в нитрилимин с последующей реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения [101].

Оригинальный подход предлагают авторы работы [102], которые обнаружили необычный способ генерации нитрилиминов, где в качестве исходных реагентов используют 5-арилзамещенные тетразолы **34.1** (Рисунок 2.34). Причем 2,5-замещенный тетразол, образуется *in situ* под действием трифторметансульфонового ангидрида, который затем превращается в нитрилимин даже при 0 °С, который вступает в реакцию циклоприсоединения с соответствующим нитрилом **34.2**.

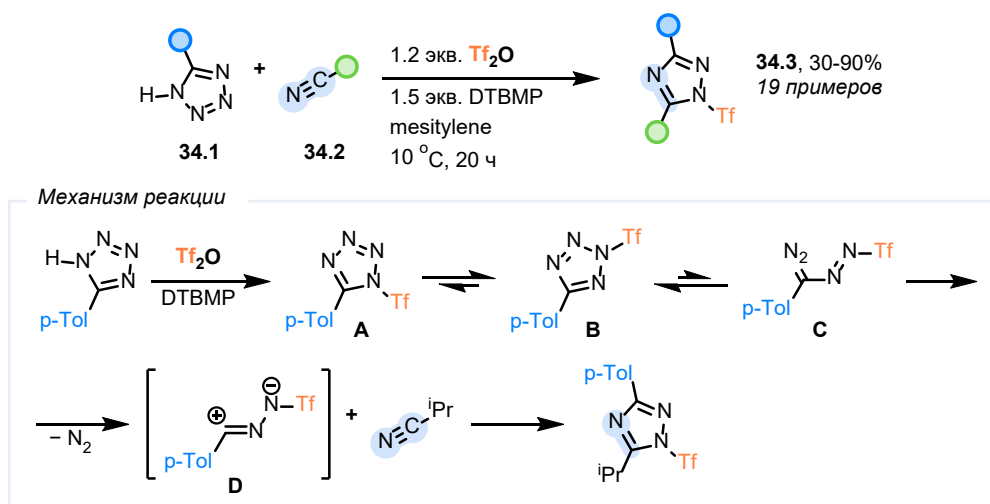


Рисунок 2.34 Генерация нитрилиминов из 5-арилзамещенных тетразолов.

Авторы работы предлагают механизм, согласно которому на первом этапе тетразол подвергается сульфонированию под действием трифторметансульфонового ангидрида с образованием изомерной смеси N-трифлиттетразолов **A** и **B**, находящихся в равновесии. Среди них 2-трифлированный изомер **B** претерпевает таутомеризацию с раскрытием цикла с образованием α -дiazодиазена **C**. Последующее отщепление азота приводит к образованию N-трифлинитрилимина **D**, который вступает в региоселективную реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилом с образованием 1,2,4-триазола **34.3**.

Таким образом, нитрилимины могут быть эффективно получены из различных прекурсоров, включая тетразолы, гидразоноилгалогениды, сидноны и другие. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и ограничения, что определяет их применение в зависимости от целевой реакции и условий проведения процесса.

Тетразолы исторически были первыми источниками нитрилиминов, однако классические методы их термоллиза требуют жестких условий и часто сопровождаются побочными процессами. В последние годы наибольшее развитие получил фотолиз тетразолов, который позволяет генерировать нитрилимины в мягких условиях с высокой селективностью. Этот подход особенно востребован в биоортогональной химии, функционализации материалов и синтезе гетероциклических соединений. Интеграция фотолитических методов в проточные реакторы

значительно расширила их возможности, обеспечивая масштабируемость и высокую эффективность.

Гидразоноилгалогениды остаются одним из наиболее популярных источников нитрилиминов благодаря простоте их получения и удобству применения в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Однако при использовании этого метода необходимо учитывать возможные побочные реакции, такие как гидролиз и димеризация нитрилиминов.

Альтернативные подходы, включающие использование сиднонов, гидразоноилсультонов и электрохимическое окисление гидразонов, демонстрируют новые возможности в контролируемой генерации нитрилиминов. В частности, сидноны представляют интерес для применения в контексте фотохимической функционализации белков, а гидразоноилсультоны — для биоортогонального лигирования благодаря их высокой стабильности и регулируемой реакционной способности.

Выбор метода генерации нитрилиминов определяется конкретной синтетической задачей, условиями эксперимента и стабильностью целевых продуктов. Дальнейшее развитие этой области, вероятно, будет связано с разработкой новых фото- и электрохимических подходов, а также с расширением применения нитрилиминов в биоконъюгации и материаловедении.

2.4 Реакционная способность нитрилиминов

Нитрилимины нашли широкое применение в органическом синтезе благодаря своей исключительной реакционной способности в реакциях (3+2)-циклоприсоединения. Среди 1,3-диполей нитрилимины представляют собой широко используемые строительные блоки для получения производных пиразолина и пиразола [103,104] — структурных фрагментов, широко распространённых как в природных, так и в синтетических соединениях, обладающих разнообразной биологической активностью [105–107]. Природа строения нитрилиминов определяет их высокую реакционную способность по отношению к кратным связям различного строения, как углерод-углерод так и углерод-гетероатом, в частности углерод-сера [108], углерод-азот [109] и, в отдельных случаях, углерод-кислород [1,110]. Кроме того, циклоприсоединение нитрилиминов к экзоциклическим связям C=C и C=X (X = гетероатом) позволяет эффективно получать структуры, содержащие спироуглеродные фрагменты [111]. Реакционная способность нитрилиминов не ограничивается реакциями циклоприсоединения: они также способны вступать в реакции с нуклеофилами, что открывает дополнительные пути функционализации.

Помимо реакций циклоприсоединения, нитрилимины способны участвовать в ряде конкурирующих процессов. Наблюдаемая в ряде случаев димеризация, а также разнообразные

внутримолекулярные перегруппировки могут существенно снижать эффективность целевых реакций. Особый интерес представляет зависимость реакционной способности нитрилиминов от их строения и условий проведения реакции, что до сих пор остается предметом активных исследований.

В настоящем разделе систематизированы современные представления о закономерностях 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов, включая вопросы регио- и хемоселективности, а также кинетические аспекты взаимодействия с различными диполярофилами. Особое внимание уделено современным расчетным методам, позволяющим предсказывать реакционную способность нитрилиминов.

2.4.1 Региоселективность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов

Циклоприсоединение нитрилиминов к несимметричным диполярофилам может приводить к образованию 4-замещенных и 5-замещенных производных пиразолинов/пиразолов (Рисунок 2.35). Региоселективность процесса зависит в основном от структуры соответствующего диполярофила и определяется как стерическими, так и электронными факторами.

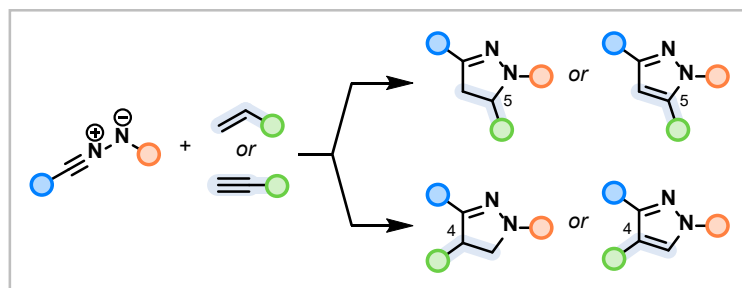


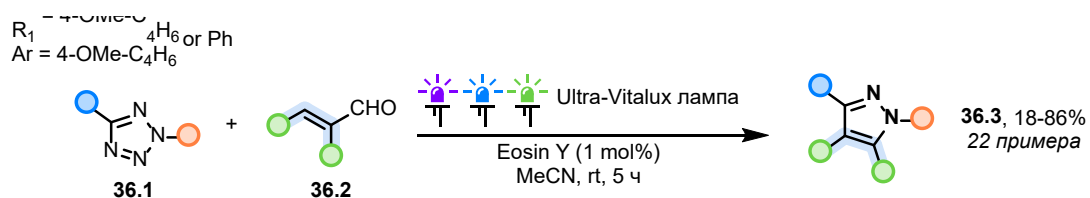
Рисунок 2.35 Региоселективность присоединения нитрилиминов к несимметричным диполярофилам.

Ранние исследования Huisgen и соавторов [112] свидетельствуют о том, что ключевым фактором, определяющим региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения, являются стерические взаимодействия, тогда как электронные эффекты заместителей играют второстепенную роль. Особое значение при этом имеет природа заместителей в диполярофиле. Показано, что при использовании 1-замещённых и 1,1-дизамещённых акрилатов в качестве диполярофилов преимущественно образуется 5-замещённый пиразолин, тогда как применение 1,2-дизамещённых несимметричных и тризамещённых субстратов приводит к образованию смеси изомерных продуктов [112].

Так, например, в случае, когда в ходе элиминирования уходящей группы из образующегося в ходе циклоприсоединения пиразолина образуется целевой пиразол, в некоторых случаях образуется 4-замещенный пиразол [113].

В современных исследованиях циклоприсоединения нитрилиминов к диполярофилам различного строения отмечается общий тренд к образованию или преобладанию в реакционной смеси 5-замещённых пиразолов и пиразолинов. Настоящий раздел рассматривает основные факторы, влияющие на региоселективность данного процесса. Одним из таких факторов, является наличие направляющей уходящей группы в структуре диполярофила.

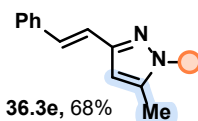
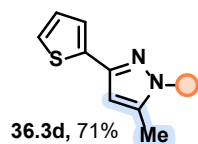
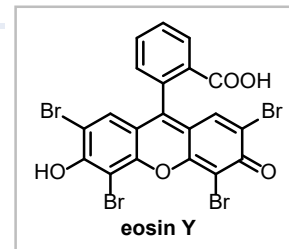
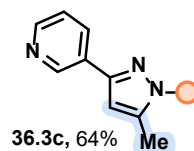
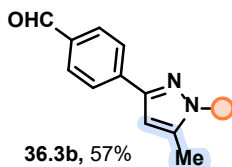
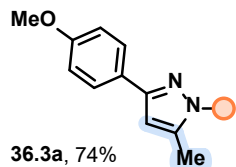
Так, например, в работе [58] где в качестве диполярофилов использовались метакролеин и его производные **36.2**, установлено, что в процессе деформилирования преимущественно образуются 5-замещённые пиразолы **36.3** (Рисунок 2.36). Этот результат оказался независим от природы заместителей в нитрилимине. Кроме того, при использовании α,β -дизамещённых несимметричных альдегидов **36.3a-g, i-k** было показано, что в ходе циклоприсоединения концевой атом азота нитрилимина предпочтительно взаимодействует с более стерически загруженным атомом углерода диполярофила, что во всех случаях приводило к высокой региоселективности. Авторы объясняют наблюдаемое направление реакции эффектом направляющей альдегидной группы [58].



Избранные примеры

A. Различные тетразолы

= $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$



B. Различные алкены

= $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ or Ph = $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$

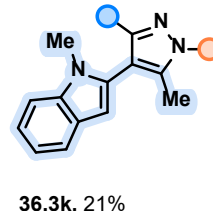
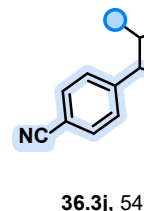
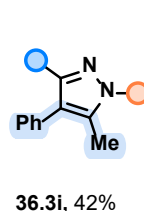
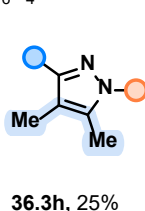
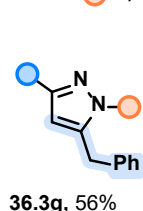
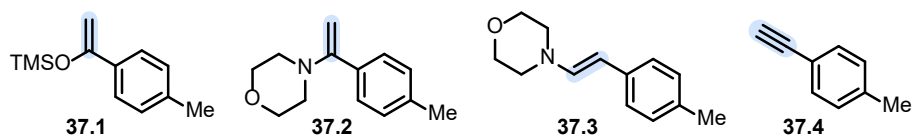


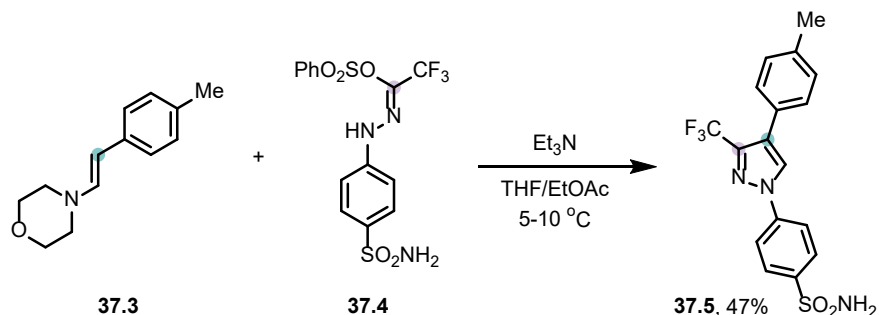
Рисунок 2.36 Использование альдегидной группы в качестве направляющей и уходящей в синтезе пиразолов.

В рамках исследований по синтезу пиразольных производных представляет интерес работа, посвященная получению Целекоксиба [114], где авторами было проведено систематическое исследование реакционной способности электронодонорных олефинов различного строения, включая TMS-еноловый эфир **37.1**, 1,1- и 1,2-дизамещенные енамины **37.2** и **37.3**, а также 4-метилфенилацетилен **37.4**, в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения (Рисунок 2.37). Согласно полученным данным, только енаминовые производные демонстрировали достаточную реакционную способность в мягких условиях.

Различные алкены



А. 1,2-дизамещенный енамин



В. 1,1-дизамещенный енамин

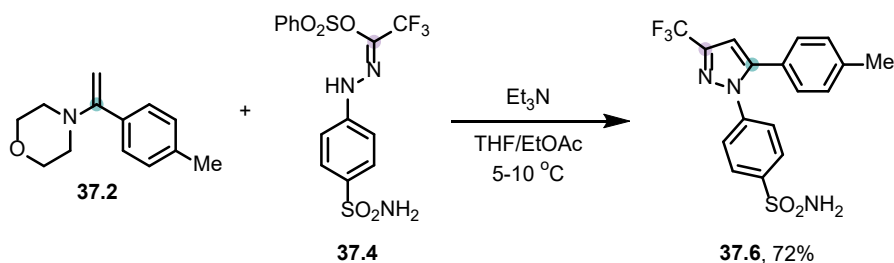


Рисунок 2.37 Региоселективные подходы к синтезу производных Целекоксиба.

Была выявлена выраженная зависимость региоселективности процесса от структурных особенностей енаминового компонента. В случае 1,2-дизамещенных енаминов **37.3** наблюдалось исключительное образование 1,3,4-пиразола **37.5** с выходом 47% (Рисунок 2.37, А), тогда как 1,1-дизамещенный аналог **37.2** обеспечивал формирование исключительно 1,3,5-замещенного пиразола **37.6** с выходом 72% (Рисунок 2.37, В). Эти результаты наглядно свидетельствуют о том, что пространственная организация заместителей при двойной связи енамина выступает ключевым фактором, определяющим как региоселективность процесса, так и общую реакционную способность диполярофила.

Региоселективный синтез производных пиразола рассмотрен в работе [115], где предложен подход, основанный на использовании ди- и тризамещённых олефинов **28.2** в качестве синтетических эквивалентов алкинов (Рисунок 2.38). Образующиеся на первой стадии циклоаддукты **28.3** превращаются в целевые пиразолы **28.4** путём элиминирования молекулы ROH.

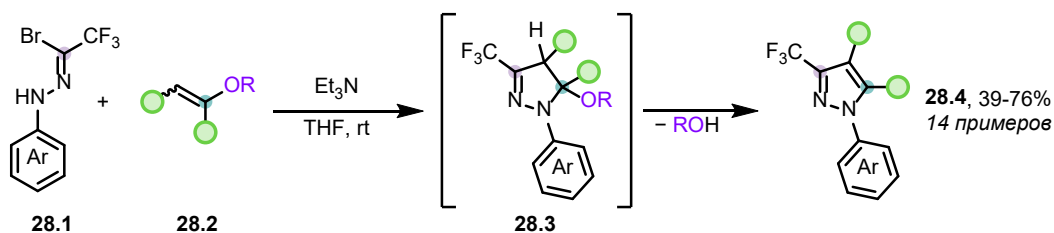


Рисунок 2.38 Использование виниловых эфиров в качестве диполярофилов.

Установлено, что применение 1,1-дизамещённых виниловых эфиров **28.2** приводит к строго региоселективному образованию 5-замещённых пиразолинов **28.4**. В случае использования 1,2-дизамещённого винилового эфира наблюдается изменение направления циклоприсоединения, что указывает на направляющее влияние эфирной группы. Кроме того, авторами показана возможность дальнейшей функционализации полученных пиразолов **28.4** путём реакций литирования и кросс-сочетания [115].

В продолжении данной темы авторы использовали эффект ориентирующей группы в работе [116] (Рисунок 2.39). Представлен эффективный метод синтеза 3-трифторметилзамещённых пиразолов на основе (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к халконам **39.2** и последующего окисления промежуточных пиразолинов **39.3**. Циклоприсоединение протекает диастерео- и региоселективно с образованием транс-5-ацилпиразолинов **39.3**. Региоселективность циклоприсоединения обеспечивается за счет наличия ацильного фрагмента C(=O)Ph.

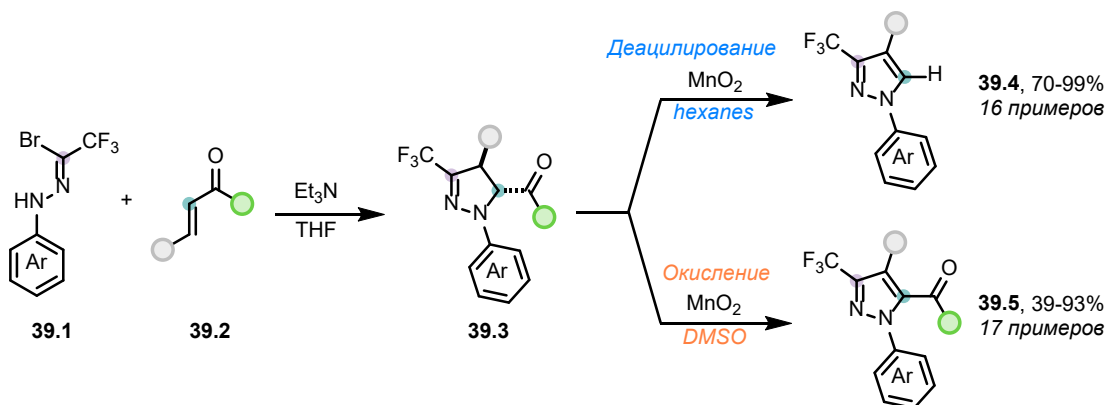


Рисунок 2.39 Региоселективное присоединение нитрилиминов к халконам.

Ключевая особенность подхода — возможность направленного превращения образующихся пиразолинов в три- или тетразамещённые пиразолы путём окисления MnO_2 в зависимости от природы растворителя: в гексане реакция сопровождается деацилированием (**39.4**), тогда как в DMSO сохраняется ацильный фрагмент (**39.5**). Метод демонстрирует высокую селективность, широкий охват субстратов, масштабируемость и применимость к синтезу трифторметильных производных пиразола [116].

Региоселективное присоединение нитрилиминов к производным енаминона, где в качестве ориентирующей/уходящей группы выступал диметиламиновый фрагмент, также рассматривалось ранее в работе [66].

Аналогичный подход использовался авторами работы [117] для получения 1,2,4-триазолов **40.3**. В качестве диполярофилов в данном случае были использованы 1,1-дизамещенные имидаты **40.2**, в которых в качестве направляющей группы выступал OEt (Рисунок 2.40).

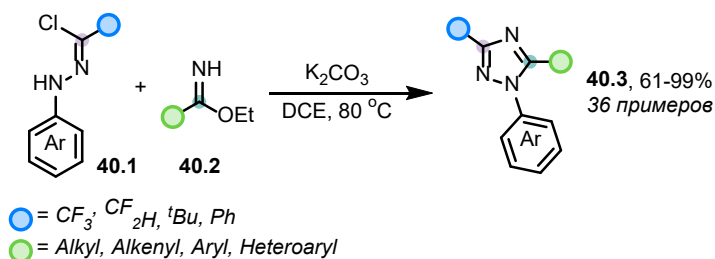


Рисунок 2.40 Региоселективное циклоприсоединение нитрилиминов к имидатам.

При варьировании заместителей в структуре имидата **40.2** во всех случаях реакция протекала региоселективно. Причем, при использовании имидатов, содержащих стирильный фрагмент в качестве заместителя, (3+2)-циклоприсоединение протекало региоселективно по связи C=N с образованием соответствующего триазола [117].

Интересно также рассмотреть работы Ни и соавторов, которые провели последовательное исследование реакционной способности CF_2H -замещенных гидразоноилбромидов в реакциях с диполярофилами различной природы. В своей первой работе [118], посвященной синтезу дифторметилпиразолов, авторы предложили использовать нитрилимины в качестве удобных строительных блоков (Рисунок 2.41).

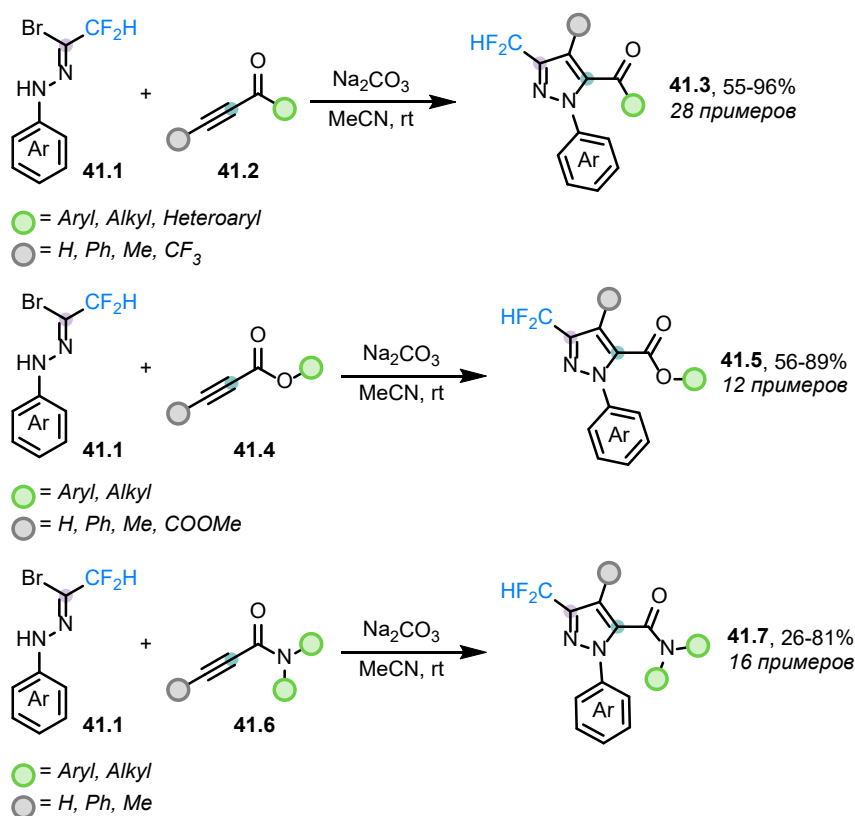


Рисунок 2.41 Региоселективный синтез пиразолов в реакциях гидразоноилбромидов с инонами, алкиноатами и инамидами.

Был разработан метод синтеза дифторметилпиразолов, в котором гидразонилбромиды **41.1** используются как новый дифторметилирующий реагент для проведения реакции (3+2)-циклоприсоединения с инонами **41.2**, алкиноатами **41.4** и инамидами **41.6** в мягких условиях. Для всех субстратов реакция протекала региоселективно, однако в случае введения заместителя в β -положение диполярофила в большинстве случаев (Me, Ph, CF_3) продукты циклоприсоединения не образовывались [118].

Варьирование заместителей при N -конце нитрилимина в реакциях с инонами **41.2** показало, что в случае электронодонорных заместителей циклоприсоединение протекает с высокими выходами, в то время как электроноакцепторные заместители способствуют снижению выходов продуктов **41.3**, а в случае использования фрагмента пиридина в качестве заместителя целевой продукт не образуется [118].

Впоследствии Ну и соавторы расширили область применения CF_2H -замещенных гидразоноилбромидов **42.1** в реакциях с α,β -ненасыщенными кетонами **42.2**, сложными эфирами **42.4**, амидами **42.6** и β -нитроолефинами **42.7**, показав, что процессы протекают в мягких условиях в присутствии основания и характеризуются полной региоселективностью [119] (Рисунок 2.42).

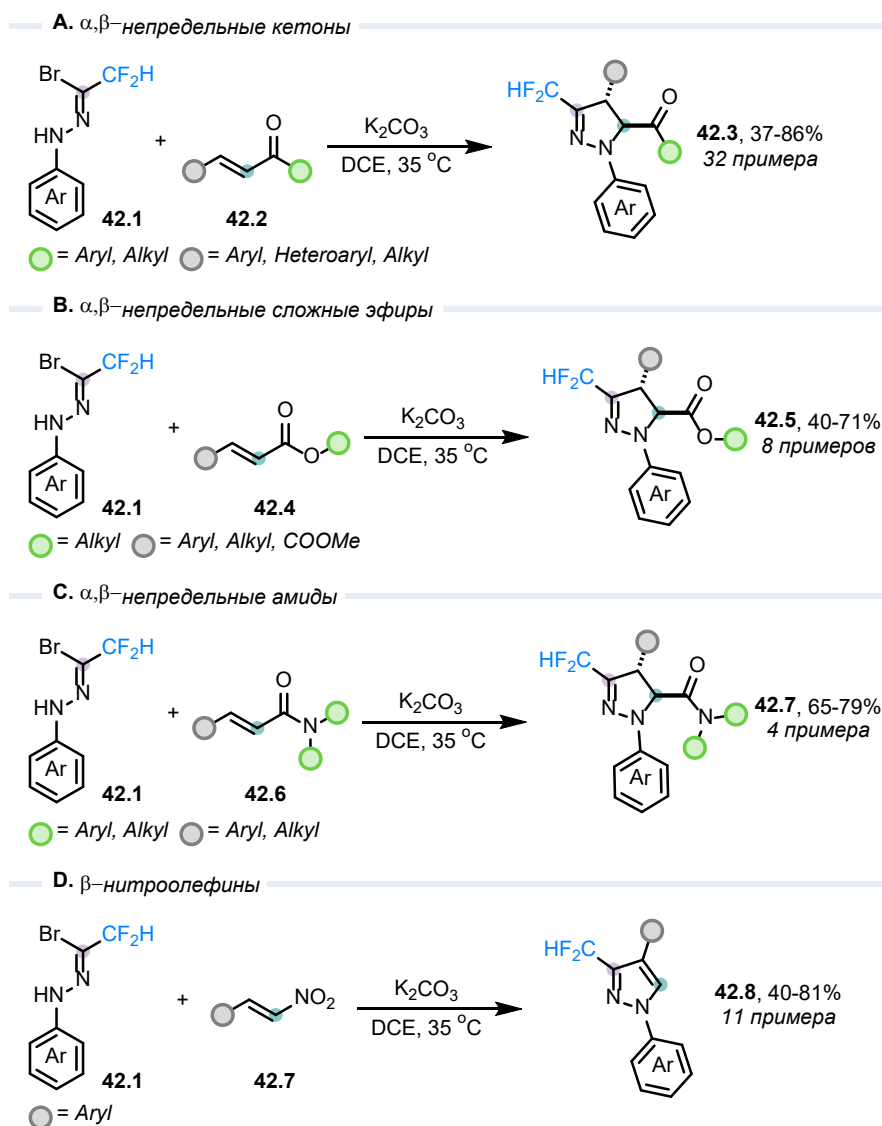


Рисунок 2.42 Реакции гидразоноилбромидов с α,β -непредельными кетонами, сложными эфирами, амидами и β -нитроолефинами.

Для α,β -ненасыщенных кетонов **42.2** электроноакцепторная карбонильная группа ориентирует присоединение так, что *N*-конец нитрилимина атакует β -углерод кратной связи (Рисунок 2.42, А). Аналогичная направленность сохраняется для сложных эфиров **42.4** и амидов **42.6** (Рисунок 2.42, В, С), тогда как в случае β -нитроолефинов **42.7** реализуется последовательность циклоприсоединение/элиминирование с образованием CF_2H -замещённых пиразолов **42.8** (Рисунок 2.42, D). Эффективность реакции зависит от структуры гидразоноилгалогенида **42.1**, таким образом что арилзамещённые гидразоноилбромиды с донорными заместителями дают высокие выходы, тогда как использование гидразоноилбромидов с электроноакцепторными заместителями приводит к снижению выходов продуктов, а для 4-пиридилпроизводного целевой продукт не образуется.

Аналогичным образом α -фторированные нитроалкены **43.2** нашли применение в качестве синтетических эквивалентов алкинов в реакциях циклоприсоединения, позволяющих получать производные пиразолов **43.4** в работе [120]. Авторы также использовали нитрогруппу как уходящую активирующую и направляющую группу в реакциях циклоприсоединения с ди-/трифторметилзамещенными гидразоноилхлоридами (Рисунок 2.43).

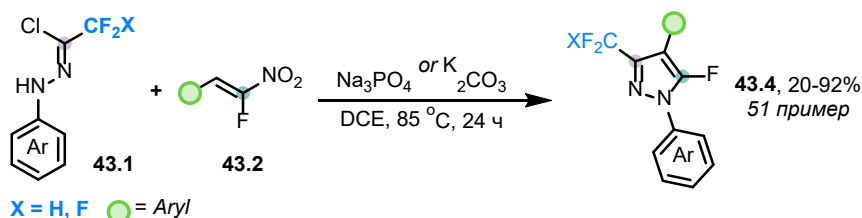


Рисунок 2.43 Нитроалкены в реакциях с нитрилиминами.

Высокую региоселективность циклоприсоединения авторы связывают с положительным мезомерным эффектом атома фтора в нитроалкене **43.2**, который снижает электрофильность β -атома углерода. В результате 1,3-диполь преимущественно атакует частично положительно заряженное α -положение нитроалкена с образованием промежуточного пиразолина. Реакционная способность нитрилиминов определялась в основном электронными факторами: электронодонорные заместители способствовали увеличению выхода продукта, а галогензамещенные нитрилимины вступали в реакцию с меньшей эффективностью. Интересно, что в случае нафтилзамещенного гидразоноилхлорида целевой пиразол образовывался с высоким выходом, однако наблюдалось образование региоизомерных продуктов в соотношении соответственно 6 : 1.

Авторы работы [121] впервые описали возможность региоселективного получения пиразолов **44.3** путем 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным коричного альдегида **44.2** с последующим окислением кислородом воздуха (Рисунок 2.44). Причем, в отличие от работы [58], в данном случае *N*-конец нитрилимина взаимодействует с атомом углерода алкена, не содержащим электроноакцепторную альдегидную группу. В связи с этим следует отметить, что авторы не приводят убедительных доказательств заявленной региоселективности.

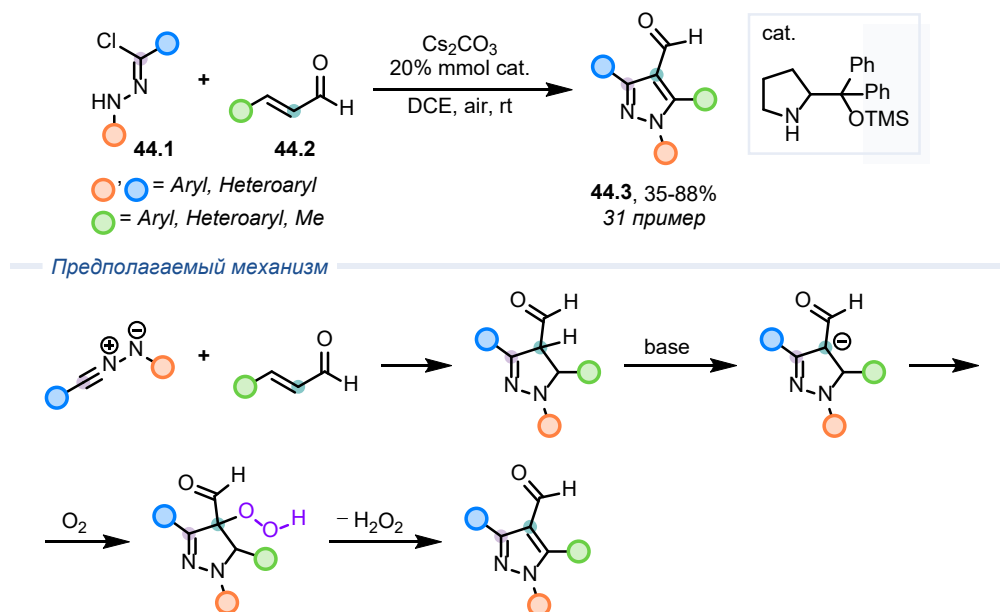


Рисунок 2.44 Получение пиразолов в реакциях нитрилиминов с производными коричневого альдегида.

Метод показал возможность использования широкого спектра гидразоноилхлоридов **44.1** и альдегидов **44.2**. При этом наличие электроноакцепторных заместителей в диполярофиле в целом положительно сказывается на эффективности циклоприсоединения, тогда как наличие сильно донорных заместителей или нитрогруппы может снижать выходы или приводить к отсутствию продукта из-за проблем с растворимостью. Использование алифатических альдегидов приводит к умеренным выходам, а в случае менее активированных алкенов, например метилциннамата, реакция останавливается на стадии циклоприсоединения, что подчеркивает важность наличия α -водорода альдегидной группы для стадии окисления [121].

В сопоставление с работами [121] и [119] представляет интерес исследование Li и соавторов [122], где в качестве диполярофилов в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения вводили α,β -ненасыщенные альдегиды **45.2**, что, неожиданно, приводило к образованию производных пиразолов **45.3** и **45.4** (Рисунок 2.45). При этом производных пиразолинов, образующихся в результате циклоприсоединения, среди продуктов авторы не обнаружили. Кроме того, реакция протекает с образованием двух региоизомеров, чего не наблюдалось в случае аналогичных кетонов [119], а в работе [121] при использовании альдегидов авторы наблюдали образование единственного региоизомера.

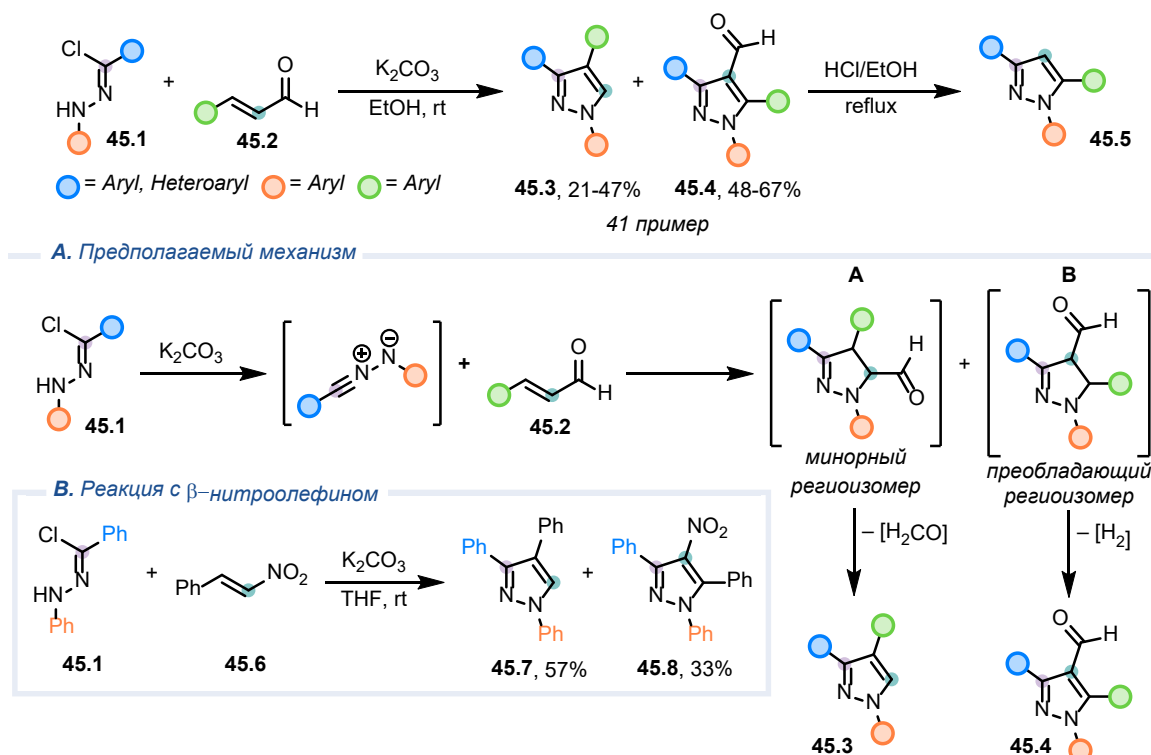


Рисунок 2.45 Образование региоизомеров в реакции нитрилиминов с α,β -ненасыщенными альдегидами.

Предполагаемый механизм (Рисунок 2.45, A) включает *in situ* генерацию нитрилимина из гидразоноилхлорида **45.1** в присутствии K_2CO_3 , последующую реакцию с коричным альдегидом **45.2** с образованием региоизомерных пиразолинов **A** и **B**. Пиразолин **B** превращается в полностью замещённый пиразол **45.4** через окислительное дегидрирование, а пиразолин **A** — в 1,3,4-тризамещённый пиразол **45.3** через элиминирование HCHO . Авторы предполагают, что именно отщепление малых молекул способствует образованию пиразолов. Чтобы подтвердить предполагаемый механизм, авторы провели реакцию с β -нитроолефином **45.6** и также получили региоизомерные пиразолы **45.7** и **45.8** (Рисунок 2.45, B), причем один из продуктов содержит нитрогруппу, тогда как в ряде работ циклоприсоединение нитрилиминов к β -нитроолефинам протекает строго региоселективно с отщеплением HNO_2 [119,120]. Следует отметить, что структуры полученных продуктов не подтверждены методами РСА, что оставляет пространство для альтернативной интерпретации наблюдаемой региоселективности.

В качестве другого синтетического эквивалента алкина также было предложено использовать 2-бром-3,3,3-трифторпропен **46.2** (ВТР) (Рисунок 2.46) [123]. При этом реакция циклоприсоединения протекает строго региоселективно, а образование пиразолов **46.3** происходит при отщеплении брома, выступающего в качестве уходящей группы.

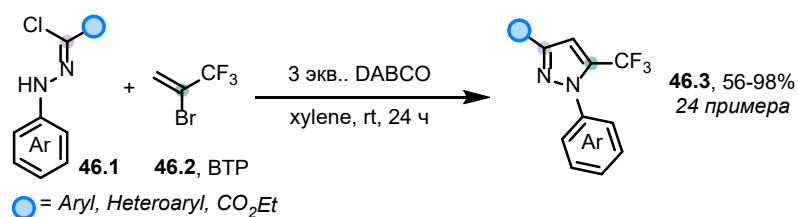


Рисунок 2.46 Использование ВТР в качестве синтетического эквивалента алкина.

Таким образом было показано что бром также может выполнять функцию ориентирующей/уходящей группы в ходе региоселективного синтеза 5-трифторметил замещенных пиразолов.

Кроме того, авторы показали возможность применения метода в рамках one-pot подхода в случае использования нитрилиминов, содержащих алифатические заместители, так как соответствующие гидразоноилхлориды являются неустойчивыми (Рисунок 2.47) [123].

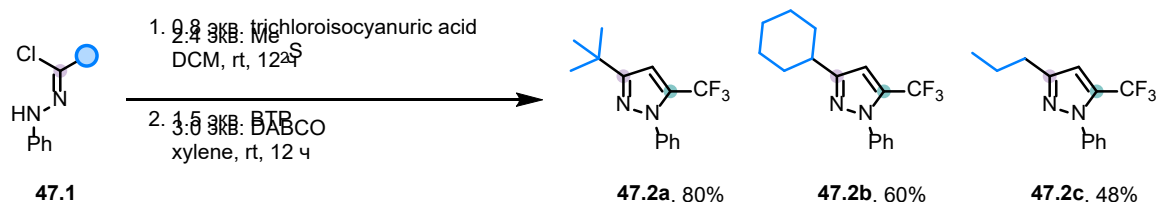


Рисунок 2.47 Получение пиразолов реакцией нитрилиминов, содержащих алифатические заместители, с ВТР.

Интересная настройка региоселективности реакции циклоприсоединения рассматривается авторами работы [124], где использовали алкены, содержащие две циано группы (Рисунок 2.48). Введение таких групп в диполярофильный фрагмент играет ключевую роль: одна из них действует как элиминирующая активирующая и направляющая группа, тогда как вторая остается в структуре пиразольного кольца, представляя собой ценный функциональный фрагмент. Структура диполярофила определяет положение цианогруппы в продукте: с 1,2-дицианоалкенами формируются 4-цианопиразолы, тогда как 1,1-дицианоалкены приводят к 5-цианозамещенным аддуктам — во всех случаях с полной региоселективностью. Метод толерантен к широкому набору заместителей в обоих компонентах, а структура полученных продуктом не зависит от E/Z-конфигурации 1,2-дицианоалкена. Для CF_3 -замещенных гидразоноилхлоридов (Рисунок 2.48, В) требуется более сильное основание, чем для CF_2H -аналога (Рисунок 2.48, А), но это не влияет на результат циклоприсоединения [124].

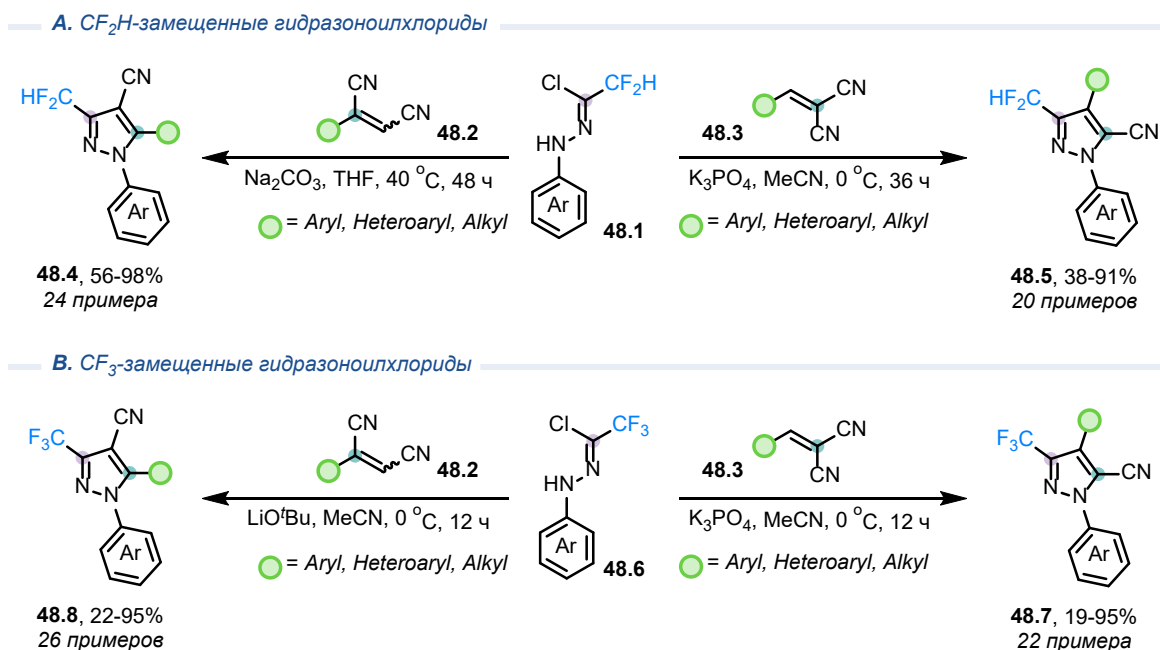


Рисунок 2.48

Авторы показали применимость разработанного подхода для синтеза циано-аналогов известных СОХ-2 ингибиторов. Причем ряд соединений показали более высокое ингибирование СОХ-2 по сравнению с Целекоксибом.

Для выяснения причин высокой региоселективности авторами был проведён анализ НРА (natural population analysis) на уровне теории M06-2X/6-31+G(d,p) (Рисунок 2.49). Заряды на атомах С₁ и С₂ в 1,2-дицианоалкенах составили -0.097 и 0.086 а.е. соответственно, тогда как для 1,1-дицианоалкенов эти значения равны 0.039 и -0.042 а.е. Разное положение цианогрупп в алкене приводит к существенному различию в распределении зарядов для 1,2- и 1,1-дицианопроизводных.

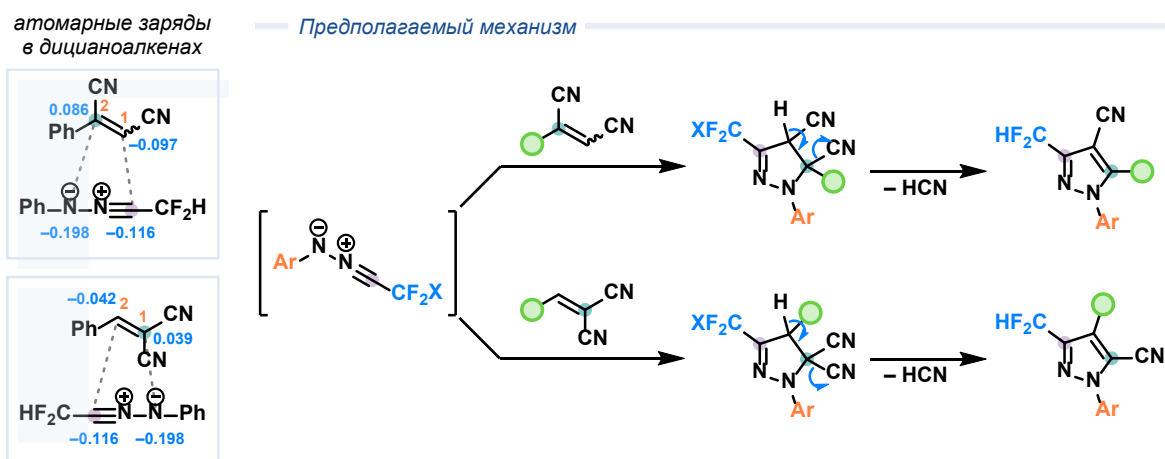


Рисунок 2.49 Предполагаемый механизм реакции нитрилиминов с дицианоалкенами.

Обнаруженная картина распределения зарядов хорошо объясняет наблюдаемую высокую региоселективность, что полностью согласуется с экспериментальными данными. (3+2)-циклоприсоединение, происходящее за счёт взаимодействия ВЗМО 1,3-диполя с НСМО электронодефицитного алкена, что соответствует нормальному электронному спросу (NED, normal electron demand), приводит к образованию дицианопиразолиновых интермедиатов. Соответствующие пиразолины были выделены из реакционной смеси, а их структура подтверждена РСА. Последующее элиминирование HCN обусловлено образованием ароматического пиразольного цикла [124].

В работе [74] Tian и соавторы показали возможность региоселективного получения 3-CF₃-замещенных пиразолов при помощи реакции (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к изоксазолидиндионам, которые являются скрытой формой алкина, в ходе которой происходит отщепление молекулы CO₂ сопровождающееся образованием пиразольного цикла (Рисунок 2.50). Региоселективность в данном случае предположительно обусловлена наличием стерически загруженного и замещенного электроноакцепторными заместителями атома углерода, который более предпочтительно взаимодействует с *N*-концом нитрилимина. Интересно, что авторы показали применимость предложенного подхода для широкого круга заместителей, как в диполярофиле, так и в нитрилимине. А практическая значимость показана на синтезе Целекоксиба и Римонабанта [74].

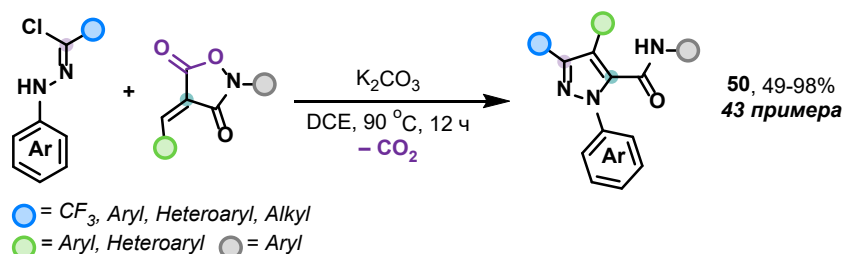


Рисунок 2.50 Реакция нитрилиминов с изоксазолидиндионами

Для управления региоселективностью циклоприсоединения нитрилиминов в работе Wang и соавторов [117] в качестве ориентирующей и уходящей группы выступали карбонаты Морита-Бейлиса-Хиллмана, полученные из нингидрина (Рисунок 2.51). Изначально авторы рассчитывали получить продукт (3+3) циклоприсоединения, однако вместо целевого спиросоединения был выделен пиразол, образующийся в ходе отщепления производного нингидрина [117].

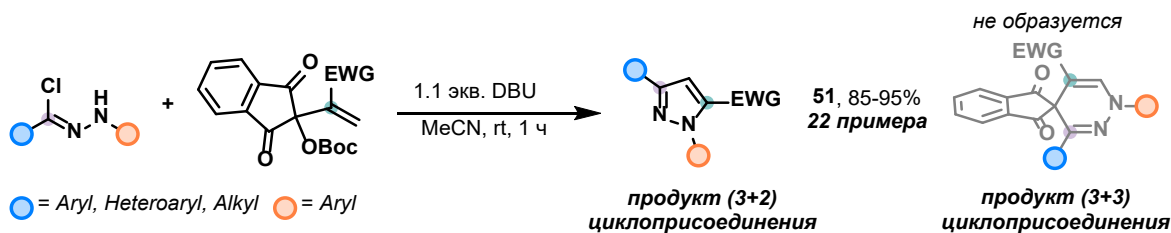


Рисунок 2.51 Реакция нитрилиминов с карбонатами Морита-Бейлиса-Хиллмана.

Также следует упомянуть работу [125] в которой используется стратегия ENAC (eliminative nitrile imine-alkene 1,3-dipolar cycloaddition) и в роли ориентирующей уходящей группы выступает фрагмент анилина, а для увеличения эффективности протекания реакции циклоприсоединения в качестве растворителя используют ионную жидкость для стабилизации образующихся полярных интермедиатов и переходных состояний (Рисунок 2.52).

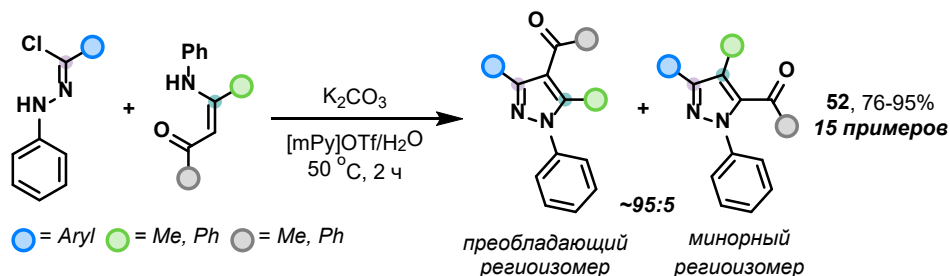


Рисунок 2.52 Региоселективное получение пиразолов с использованием анилина в качестве уходящей группы.

Таким образом, региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов определяется в основном строением диполярофила. В большинстве случаев циклоприсоединение происходит таким образом, что концевой атом азота *C-N-N* фрагмента нитрилимина образует связь с более стерически загруженным атомом углерода кратной связи. При этом, как обсуждалось выше, значительно влияние оказывает наличие ориентирующей группы, которая зачастую используется и в качестве уходящей для последующей ароматизации и получения пиразолов. В качестве такой группы в литературе выступают альдегидная (-CHO) [58], морфолиновый фрагмент [114], алкоксильная (-OR) [115–117], amino (-NR₂) [66,116] (-NHPh) [125], нитро (-NO₂) [119,120], циано (-CN) [124]. В случае наличия вышеперечисленных групп в структуре диполярофила, циклоприсоединение происходит таким образом, что *N*-конец нитрилимина образует связь с атомом углерода, содержащим соответствующую направляющую/уходящую группу.

Важно отметить, что возможно влиять на региоселективность присоединения нитрилиминов также посредством введения в реакцию кислот Льюиса. Так, например, в работе Bonini [126] авторы продемонстрировали, что введение трифлата скандия Sc(OTf)₃ оказывает выраженное влияние на региоселективность реакций (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов

к производным алкинов (Рисунок 2.53). В отсутствие кислоты Льюиса преимущественно образуются 5-замещённые пиразолы, особенно в случае нитрилиминов, полученных из диарилгидразоноилгалогенидов. Однако в присутствии $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ наблюдается инверсия региоселективности в пользу 4-замещённых изомеров, ярко выраженная для нитрилиминов, содержащих сложноэфирную группу у атома углерода диполя.

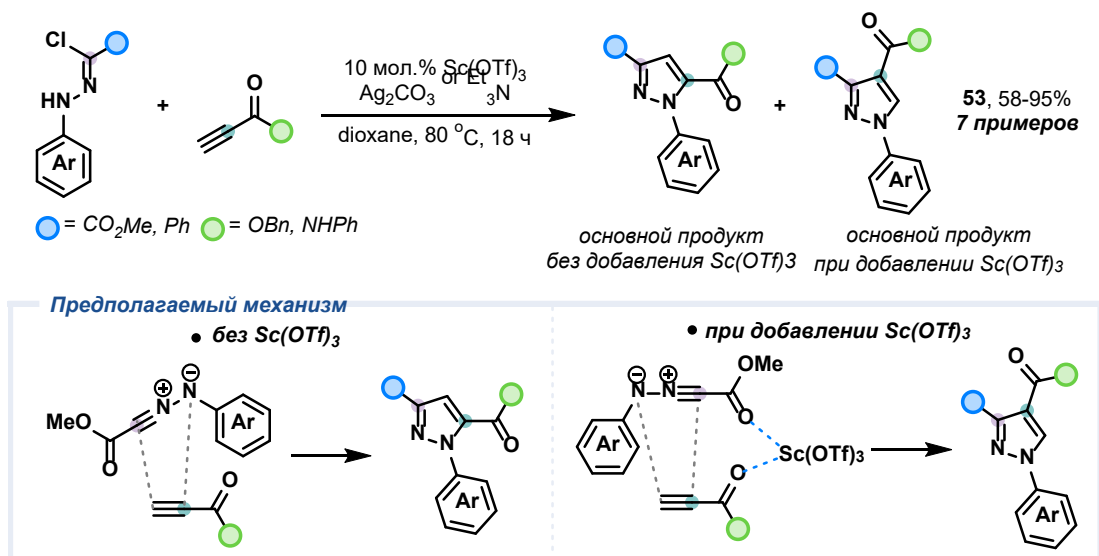


Рисунок 2.53 Использование кислоты Льюиса для управления региоселективностью циклоприсоединения.

Это объясняется возможностью образования хелатных переходных состояний с участием атома кислорода карбонильной группы и атома металла, что способствует направленному взаимодействию с диполярофилом (Рисунок 2.53). Кроме того, авторы предполагают, что введение кислоты Льюиса повышает электрофильность алкина, увеличивая полярность переходного состояния и способствуя формированию 4-замещённых пиразолов. Интересно, что эффективность инверсии региоселективности снижалась в случае наличия электронодонорных заместителей в структуре нитрилимина, что указывает на значительное влияние электронной природы 1,3-диполя на результат реакции [126].

Решение проблемы региоселективного получения пиразолов в реакциях гидразоноилхлоридов с терминальными алкинами предлагают авторы работ [127,128]. И хотя в рассматриваемых работах, предположительно, не происходит образования непосредственно нитрилимина, следует отметить наличие альтернативного пути, приводящего к образованию пиразолов с высокой региоселективностью. Направление циклоприсоединения в предложенном подходе определяется добавлением солей меди (I). Так, в работе [127] предложен эффективный и полностью региоселективный метод синтеза 1,3,5-тризамещённых пиразолов посредством медь(I)-катализируемой реакции между гидразоноилхлоридами и терминальными алкинами (Рисунок 2.54). Аналогичный подход используется в работе Molteni [118].

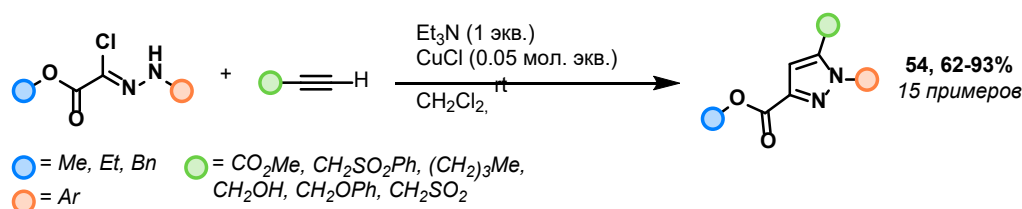


Рисунок 2.54 Региоселективное получение пиразолов в реакциях гидразоноилхлоридов с терминальными алкинами.

Причем данный подход, помимо того, что обеспечивает образование исключительно 5-замещенных пиразолинов со стопроцентной региоселективностью, одинаково эффективен в случае использования гидразоноилхлоридов как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителями [127,128].

В работе [127] также был предложен механизм, согласно которому ключевая роль меди (I) заключается в образовании соответствующего ацетиленида, который выступает в роли нуклеофила по отношению к гидразоноилхлориду (Рисунок 2.55). Образующийся алкинилгидразон подвергается быстрой *5-endo-dig* циклизации с образованием целевого пиразола. Проведённые эксперименты показали, что только соли меди (I) (например, CuCl) способны катализировать данный процесс, тогда как соли серебра и оксид меди (II) оказались неэффективными.

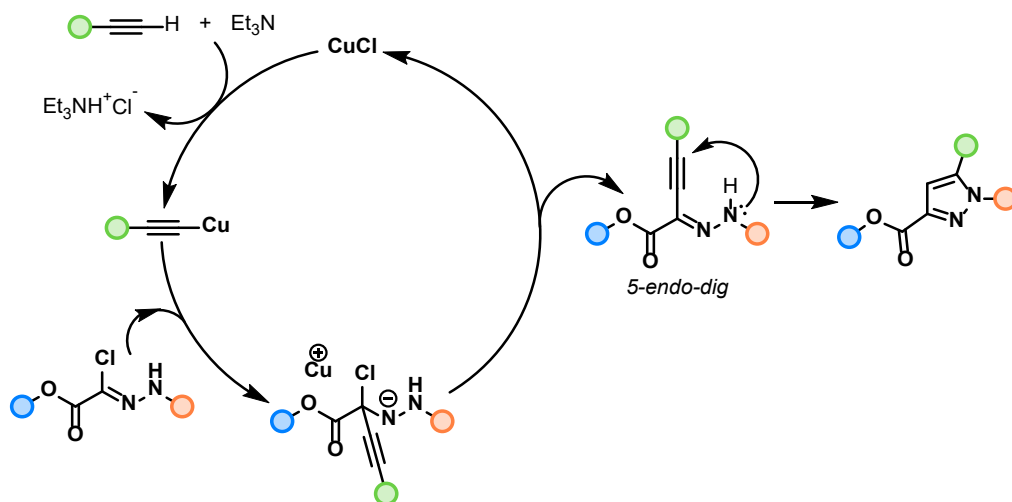


Рисунок 2.55 Механизм реакции терминальных алкинов с нитрилиминами в присутствии CuCl.

Проведённое позднее исследование [129] показывает, что в присутствии меди нитрилимины взаимодействуют с терминальными алкинами посредством сопряженного присоединения с образованием алкинилгидразонов **56.1** (Рисунок 2.56). Ключевыми условиями являются использование ацетилидов меди и 1,10-фенантролина в качестве лиганда, что минимизирует побочные процессы. Образующиеся алкинилгидразоны служат эффективными предшественниками 1,3,5-тризамещённых пиразолов **56.2**. В мягких условиях происходит

инициируемая основанием, *5-endo-dig* циклизация с образованием соответствующего аниона, который может быть перехвачен электрофилами, что позволяет получать йодзамещенные пиразолы **56.4** или N-функционализированные гидразоны **56.3**, которые способны перегруппировываться в 4-алкил/аллил/бензил пиразолы **56.4**.

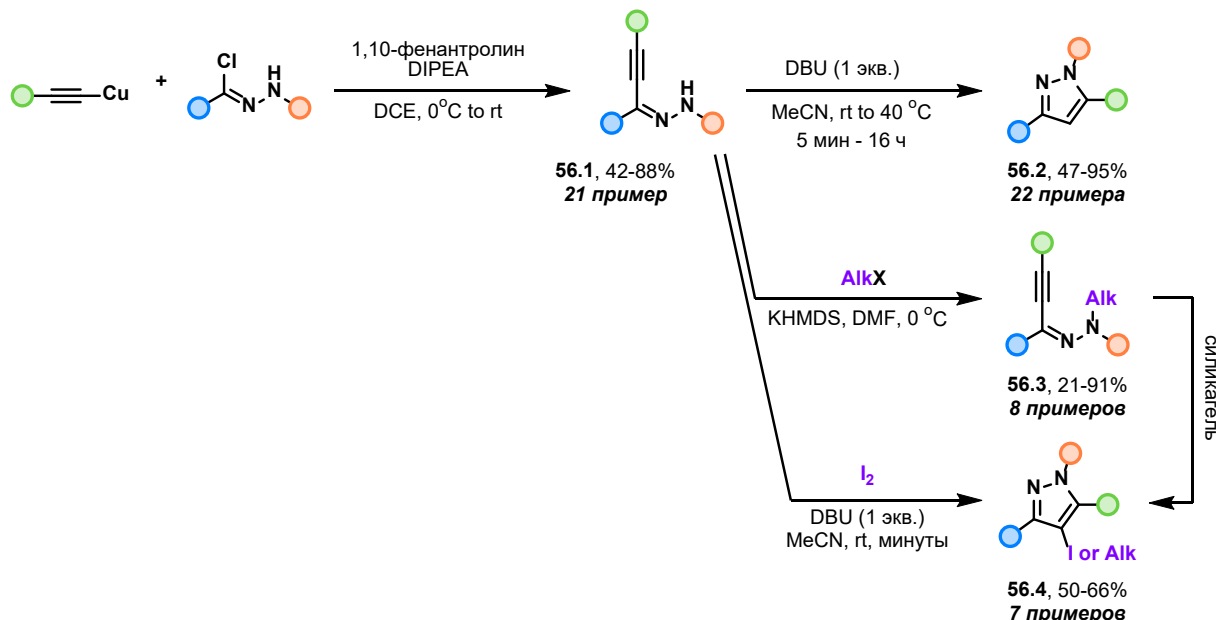


Рисунок 2.56 Присоединение нитрилиминов к алкинам с образованием алкинилгидразонов.

Анализ механизма реакции (Рисунок 2.57) показал, что под действием основания из гидразонилхлорида генерируется нитрилимин, который вступает в реакцию нуклеофильного присоединения с ацетиленидом меди. Образующийся гидразон протонируется с образованием продукта конденсации, после чего основание инициирует *5-endo-dig* циклизацию, приводящую к образованию тризамещенного пиразола. Кроме того, алкинилгидразон может перехватываться электрофилами, что позволяет получать тетразамещенные пиразолы либо N-замещенные алкинилгидразоны. Основными побочными процессами являются димеризация нитрилиминов и терминальных алкинов. Введение 1,10-фенантролина в качестве лиганда L ускоряет стадии нуклеофильного присоединения нитрилимина и протонирования алкинилгидразона, повышая доступность ацетиленида меди для дальнейших превращений [129].

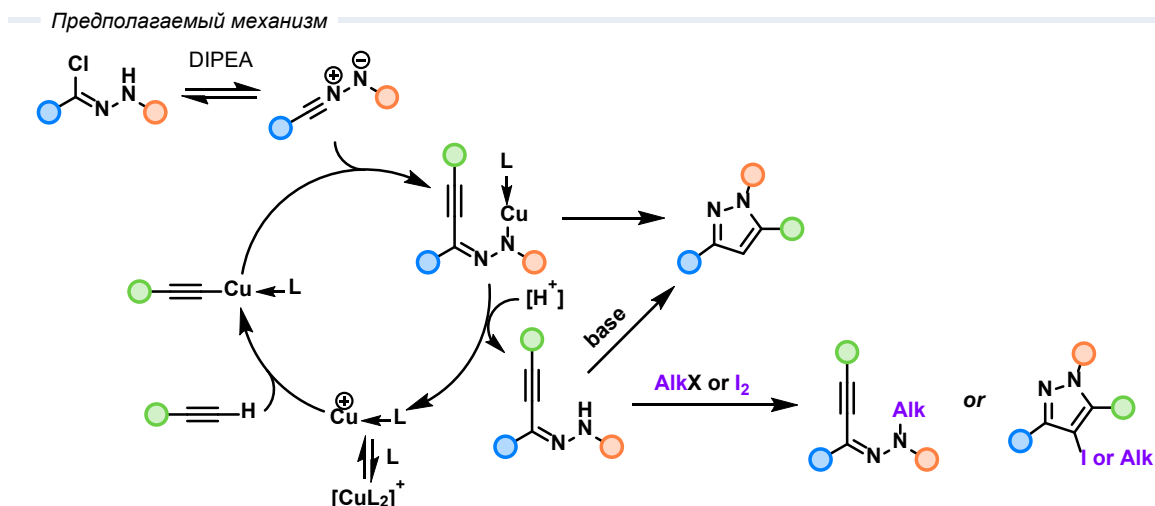
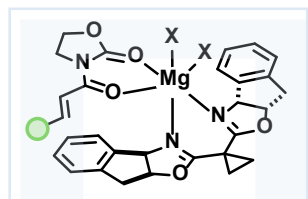
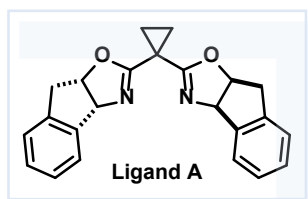
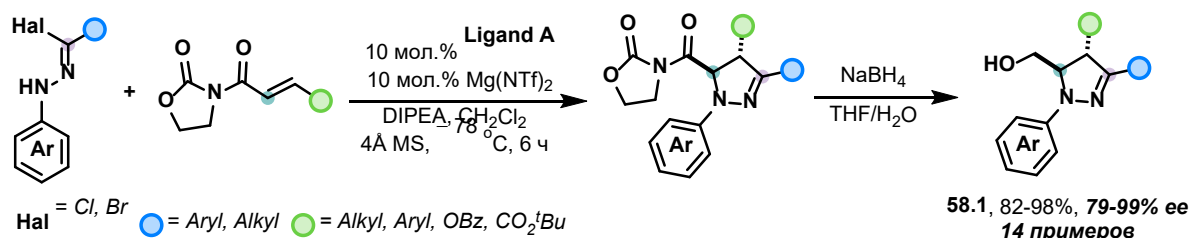


Рисунок 2.57 Предполагаемый механизм присоединения нитрилиминов к алкинам.

Кроме того, применение кислот Льюиса в рамках хирального катализа позволяет достигать не только высокой региоселективности, но и энантиоселективности в асимметрических вариантах реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения. Подобные методики находят применение в реакциях с широким спектром диполярофилов, при этом ключевую роль играет структура лиганда, окружающего металл, определяющая как регио-, так и стереохимический исход реакции. Таким образом, наряду с возможностью управления направлением присоединения, современные каталитические системы значительно расширяют синтетический потенциал реакций циклоприсоединения нитрилиминов.

Впервые рассматриваемый подход был предложен в работе Sibi [123], где нитрилимины энантиоселективно взаимодействуют с диполярофилом, содержащим оксазолидиновый фрагмент (Рисунок 2.58, А). В исследуемом процессе оксазолидинон образует комплекс с $\text{Mg}(\text{NTf})_2$, что обеспечивает региоселективность присоединения. Энантиоселективность в реакции достигается за счет использования хирального лиганда, который блокирует подход диполя к одной из сторон диполярофила, в результате чего присоединение нитрилимина к субстрату ориентировано строго определенным образом. Было показано, что данный подход в большинстве случаев обеспечивает энантиомерный избыток $>99\%$ и является универсальным.

A. Sibi et al., 2005



B. Sibi et al., 2006

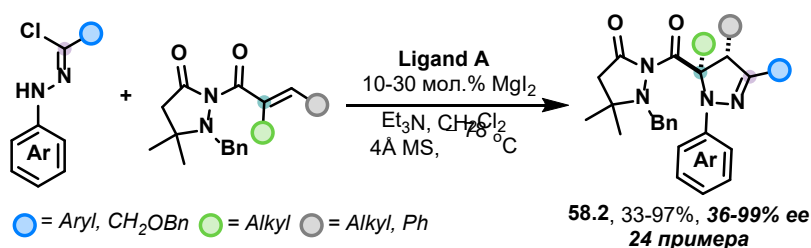


Рисунок 2.58 Энантиоселективное образование пиразолов в присутствии кислот Льюиса.

В продолжение данной работы авторы исследовали возможность использования других производных метакрилата, среди которых диполярофил, содержащий пиразолидиноновый фрагмент показал наилучшие результаты, а в качестве кислоты Льюиса наиболее эффективным оказался MgI_2 (Рисунок 2.58, В) [130].

Позднее в литературе были описаны и другие примеры энантиоселективного циклоприсоединения нитрилиминов к диполярофилам. Все они основаны на общем подходе с применением кислот Льюиса и хиральных лигандов различного строения [131–133]. Важно также отметить, что данный метод предполагает наличие в структуре диполярофила функциональной группы, обеспечивающей координацию с кислотой Льюиса.

Подробное исследование роли кислот Льюиса в асимметрическом катализе было проведено авторами работы [134] с использованием методов DFT на уровне теории B3LYP/6-31G. В частности, была изучена роль комплексообразования с ионом магния в увеличении скорости и региоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к электронодефицитным метакрилоилпиразолидинонам [134].

2.4.2 Использование квантово-химических расчетов для предсказания региоселективности 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов

Наблюдаемая региоселективность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения может быть интерпретирована с использованием теории граничных орбиталей (Frontier Molecular Orbital, FMO). В рамках молекулярно-орбитальной (МО) теории, разработанной в 1930 году как приближённый метод решения уравнения Шрёдингера, К. Фукуи в 1964 году предложил концепцию граничных орбиталей [135], положившую начало современному подходу к анализу химической реакционной способности. Согласно этой теории, наиболее благоприятное протекание реакции определяется эффективным перекрыванием и взаимодействием высшей занятой (ВЗМО) и низшей свободной (НСМО) молекулярных орбиталей двух реагентов при минимальном энергетическом зазоре между ними. Скорость химического превращения, как правило, обратно пропорциональна величине этого зазора. Теория граничных орбиталей позволяет количественно оценивать взаимодействие двух реагирующих молекул — в частности, диполя и диполярофила — на основе анализа взаиморасположения ВЗМО одного компонента и НСМО другого. При этом энергия ВЗМО отражает способность молекулы выступать в роли донора электронов, тогда как энергия НСМО характеризует её акцепторные свойства. В работе Houk [136] впервые было предложено использовать данный подход для рационализации реакционной способности и региоселективности в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием различных классов 1,3-диполей.

При этом, следует учитывать терминологию, введенную Sustmann [137] который классифицировал реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения на три типа в зависимости от взаимного расположения граничных орбиталей диполя и диполярофила (Рисунок 2.59). Мы будем обозначать эти типы как реакции, контролируемые ВЗМО (наиболее выражено взаимодействие ВЗМО диполя с НСМО диполярофила), реакции, контролируемые ВЗМО и НСМО (оба взаимодействия значимы), и реакции, контролируемые НСМО (наиболее выражено взаимодействие НСМО диполя с ВЗМО диполярофила). В терминологии Sustmann этим типам соответствуют I, II и III, соответственно. Согласно принятой терминологии, I тип соответствует реакциям с нормальным электронным спросом (NED), а III тип соответствует реакциям с обратным электронным спросом (IED).

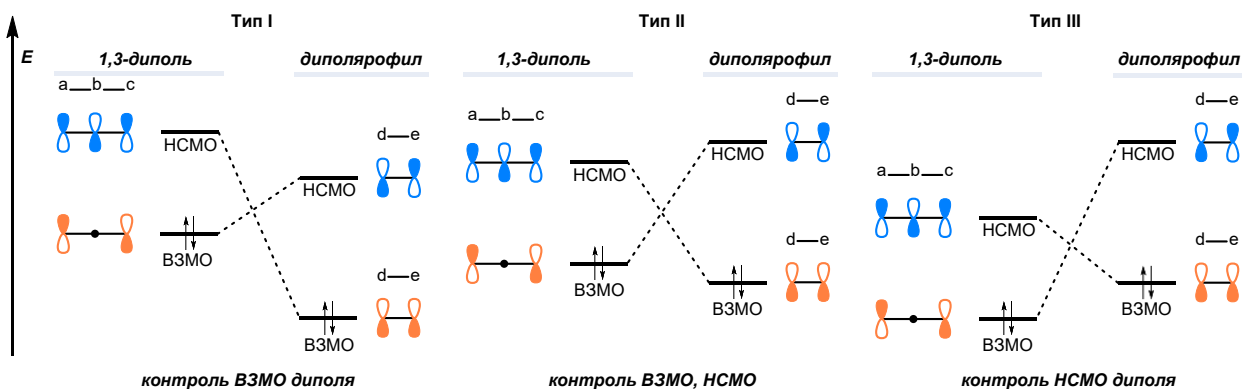


Рисунок 2.59 Классификация Sustmann для трех типов реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Заместители, повышающие энергию ВЗМО диполя (например: X – доноры электронной плотности, C – сопряженные системы), или понижающие энергию НСМО диполярофила (например: C, Z – акцепторы электронной плотности), будут ускорять реакции, протекающие под контролем ВЗМО (тип I), и замедлять реакции, контролируемые НСМО (тип III) (Рисунок 2.60). И наоборот, заместители, понижающие энергию НСМО диполя (например, C, Z) или повышающие энергию ВЗМО диполярофила (например, X, C), будут ускорять реакции, контролируемые НСМО (тип III), и замедлять ВЗМО-контролируемые реакции (тип I). В реакциях, находящихся под совместным контролем ВЗМО и НСМО (тип II), усиление любого из взаимодействий граничных орбиталей приведет к ускорению процесса.

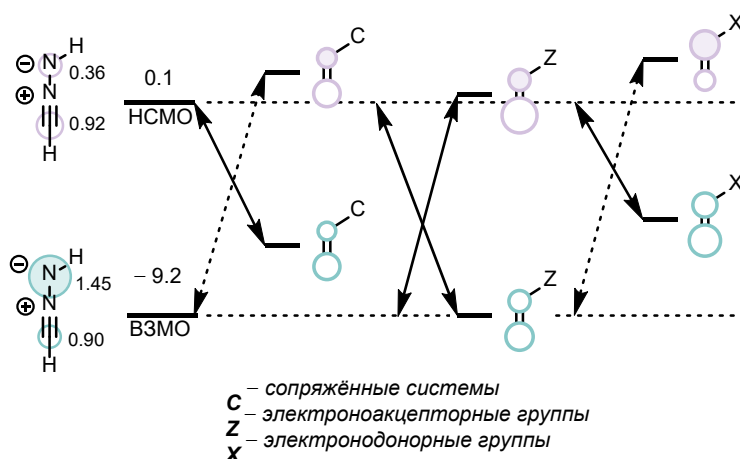


Рисунок 2.60 Граничные орбитали нитрилимина и замещенных алкенов.

Для предсказания региоселективности протекания циклоприсоединения была предложена модель, согласно которой предпочтительное переходное состояние соответствует такому расположению реагентов, при котором совпадают атомы с наибольшими коэффициентами взаимодействующих орбиталей (орбитальными коэффициентами) (Рисунок 2.61). Склонность реакции к определённому направлению присоединения определяется разностью квадратов этих терминальных коэффициентов.

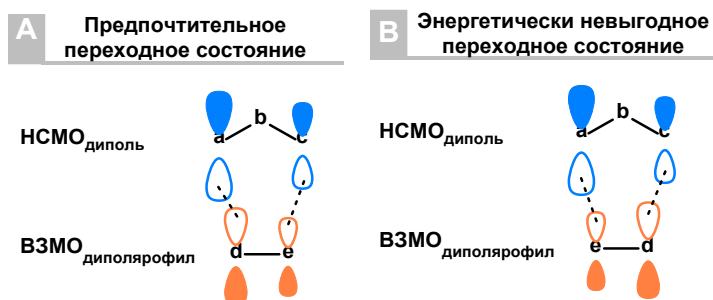


Рисунок 2.61 Иллюстрация правила Хоука.

В региоселективной реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения переходное состояние, аналогичное показанному на Рисунке 2.61, А, характеризуется неравномерной степенью образования новых связей: связь а–d оказывается более развитой по сравнению со связью с–е. Таким образом, наибольшее стабилизирующее взаимодействие наблюдается тогда, когда в реакцию вступают атомы с наибольшими коэффициентами граничных орбиталей. Исходя из этого было сформулировано так называемое правило Хоука (Houk's rule), согласно которому региоселективность реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения может быть объяснена тем, что «взаимодействия между большой–большой и малой–малой граничными орбиталями являются более благоприятными, по сравнению с перекрыванием орбиталей различного размера (большая–малая и малая–большая)». Однако это заключение должно учитываться с оговоркой: стабилизирующее влияние убывает в ряду C–C > C–S > C–O. Схематическое представление этих взаимодействий приведено на Рисунке 2.61, при этом вариант А обеспечивает большую стабилизацию переходного состояния, чем вариант В [136].

В работе Houk [136] показано, что для почти всех исследуемых 1,3-диполей, в случае контроля протекания реакции ВЗМОдиполя (тип I), значения орбитальных коэффициентов на «анионном» конце с больше, чем на «нейтральном» конце а. Таким образом, в случае контроля реакции взаимодействием ВЗМОдиполя-НСМОдиполярофила, (3+2)-циклоприсоединение приводит к продуктам, в которых заместитель оказывается удалённым от «анионного» конца при взаимодействии с монозамещёнными, сопряжёнными или электронодефицитными диполярофилами (с большим орбитальным коэффициентом на незамещённом атоме углерода в НСМО) (Рисунок 2.62, а). В случае электронобогатённых диполярофилов (с большим орбитальным коэффициентом на замещённом атоме углерода) образуются продукты, в которых заместитель расположен ближе к «анионному» атому с (Рисунок 2.62, b).

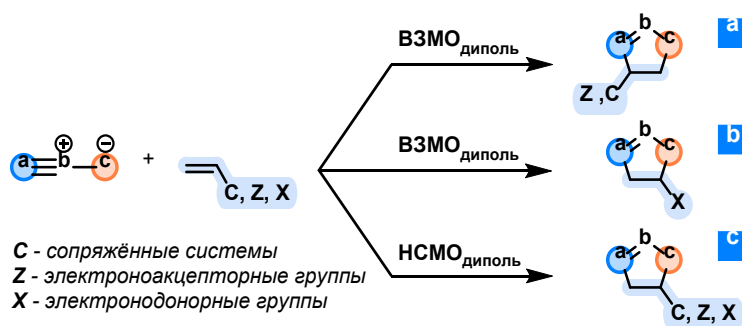


Рисунок 2.62 Пути образования региоизомеров.

Поскольку, в большинстве случаев, НСМО диполя имеет больший орбитальный коэффициент на «нейтральном» атоме **a**, а все диполярофилы демонстрируют больший орбитальный коэффициент ВЗМО на незамещённом атоме углерода, контроль реакции циклоприсоединения взаимодействием ВЗМО_{диполярофила}-НСМО_{диполя} (тип III) приводит к преобладанию продукта с заместителем, расположенным рядом с «анионным» атомом (Рисунок 2.62, с) [136].

Таким образом, в большинстве случаев для объяснения или предсказания региохимии продукта достаточно определить, какая пара граничных орбиталей контролирует реакцию. Все 1,3-диполи при взаимодействии с монозамещёнными электронобогатыми диполярофилами будут давать продукты с заместителем, расположенным у «анионного» атома (Рисунок 2.62, с), так как такие реакции контролируются НСМО диполя. Однако при использовании сопряжённых или электронодефицитных диполярофилов региохимия будет определяться доминирующим взаимодействием граничных орбиталей (Рисунок 2.62, а, с) [136].

Исходя из представленных Houk закономерностей, интерпретация реакционной способности и региоселективности циклоприсоединения дифенилнитрилимина с электронобогатыми диполярофилами не вызывает трудностей: предпочтительно образуются 5-замещённые пиразолины. В случае сопряжённых диполярофилов значительный вклад в определение направленности реакции вносят как взаимодействие ВЗМО диполя с НСМО диполярофила, так и обратное перекрывание соответствующих орбиталей, однако более выраженное различие коэффициентов на НСМО вновь приводит к преимущественному формированию 5-замещённых продуктов. Аналогичная тенденция наблюдается и при использовании слабо электронодефицитных диполярофилов. Так, для метилпропиолата была зафиксирована смесь 5- и 4-замещённых производных в соотношении 78:22 [112]. В то же время при применении сильно электронодефицитных диполярофилов прогнозируется дальнейшее, вплоть до полного, смещение региоселективности в сторону 4-замещённых изомеров [136].

Таким образом, использование теории граничных орбиталей позволяет на качественном уровне предсказать региоселективность протекания реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Последние обзорные работы и теоретические исследования заложили основу современного понимания закономерностей региоселективности в реакциях циклоприсоединения нитрилиминов. Вместе с тем, несмотря на достигнутые успехи, точное предсказание направления циклоприсоединения остается сложной задачей и областью активных исследований.

С развитием расчетных методов появились подходы, позволяющие количественно, и с более высокой точностью, предсказать реакционную способность 1,3-диполей. В последнее время теория молекулярной электронной плотности (MEDT) зарекомендовала себя как альтернатива теории граничных орбиталей (FMO) для изучения строения и реакционной способности химических систем. Недавние исследования подтверждают, что MEDT предоставляет более полную информацию по сравнению с FMO [138].

Теория молекулярной электронной плотности (MEDT), предложенная Domingo в 2016 году [138] основана на предположении, что, хотя распределение электронной плотности в основном состоянии определяет физические и химические свойства молекул (в соответствии с подходом теории функционала плотности), способность к изменению электронной плотности отвечает за их химическую активность. В рамках MEDT реакционная способность в органической химии исследуется посредством анализа изменений электронной плотности и соответствующих им энергетических характеристик вдоль реакционного пути с целью интерпретации экспериментальных результатов [138].

Исследование реакционной способности органических соединений методом MEDT осуществляется не только посредством анализа поверхности потенциальной энергии (ППЭ, potential energy surface, PES) изучаемой реакции, но и с применением квантово-химических расчетов, основанных на характеристиках электронной плотности. Важнейшими инструментами в этом подходе являются: анализ индексов реакционной способности (Global Reactivity Indices) в рамках концептуальной теории функционала плотности (CDFT) в основном состоянии молекул [139,140]; топологический анализ функции локализации электронов (ELF), позволяющий проследить эволюцию химических связей вдоль координаты реакции [141–143]; а также анализ нековалентных взаимодействий (NCI), основанный на распределении электронной плотности в переходных состояниях, что позволяет выявить слабые взаимодействия, играющие ключевую роль в стерео- и региоселективности органических превращений [144].

Индексы реакционной способности, а именно электронный химический потенциал μ , химическая жёсткость η и мягкость S , электрофильность ω и нуклеофильность N , являются одними из полезных инструментов для исследования реакционной способности исходных веществ, а также региоселективности в реакциях циклоприсоединения. Вычисление индексов реакционной способности в рамках концептуальной теории функционала плотности [139] представляет собой простой способ классификации реагентов как электронодонорных или электроноакцепторных систем, поскольку основное внимание уделяется направлению переноса электронов на начальной стадии 1,3-диполярного циклоприсоединения — для понимания того, какой путь реакции будет предпочтительным для каждой пары реагентов. Применение данного подхода для анализа реакционной способности органических молекул подробно рассматривается в работе Domingo [140].

Авторы работы [145] предлагают исследовать региоселективность циклоприсоединения нитрилиминов к алкенам основываясь на анализе индексов реакционной способности реагирующих веществ. Такой подход не требует расчета переходных состояний и ранее успешно применялся для количественного анализа региоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов [146] и нитрилоксидов [147]. Указанная теоретическая модель также позволила рационализировать региоселективность циклоприсоединения нитрилиминов к алкинам [148] и алленам [149].

В работе Molteni [145] использование метода DFT на уровне теории B3LYP/6-311G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d,p) для расчета индексов реакционной способности позволило в подавляющем большинстве случаев верно предсказать региоселективность в реакциях нитрилиминов с алкенами. Было установлено, что преобладание одного из региоизомеров достигается при наибольшей разности химических потенциалов μ нитрилимина и алкена, а также разности локальных мягкостей S между реакционными центрами в каждом из реагентов. В частности, атомы, участвующие в образовании новых связей, должны обладать существенно различающейся мягкостью. Значительная разница в мягкости между атомами двойной связи прослеживается в случае монозамещенных алкенов, но гораздо менее выражена для замещённых стиролов, стильбенов и нитрилиминов. Существенное различие в электронном химическом потенциале между реагентами возможно при введении заместителей с противоположными электронными эффектами в структуру нитрилимина и алкена [145].

Использование рассматриваемых методов в работе [150] позволило Domingo и соавторам проанализировать реакции (3+2)-циклоприсоединения C-(4-метоксифенил)-N-фенилнитрилимина с рядом этиленовых производных с возрастающим электроноакцепторным характером, которые ранее были экспериментально описаны Wang и соавторами [51] (Раздел

2.3.3.2, Рисунок 2.8). Установлено, что данные реакции подчиняются кинетическому контролю, с величинами активационной энергии Гиббса в интервале от 14.8 до 24.0 ккал·моль⁻¹. Предпочтительная региоселективность соответствует нуклеофильной атаке атома углерода нитрилимину (C-конец) на незамещённый атом углерода в молекуле электрофильного этилена, что согласуется с экспериментальными данными. Наличие электроноакцепторных заместителей в этиленовой компоненте ускоряет реакцию (3+2)-циклоприсоединения с прямым потоком электронной плотности (forward electron density flux, FEDF [151]) по сравнению с нуклеофильным пропенем, для которого характерны наибольшие значения активационных барьеров и неполярный характер. Топологический анализ электронной плотности в структурах переходных состояний, выполненный с использованием функции локализации электронов (ELF) и метода атомов в молекулах (AIM), подтверждает несогласованный механизм реакций циклоприсоединения, в которых нитрилимин рассматривается как трехатомный компонент (three-atom-component, TAC) карбеноидного типа (carbenoid, cb [15]).

Актуальность исследования реакционной способности нитрилиминов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения расчетными методами также подтверждается наличием значительного числа работ, где исследовалось взаимодействие нитрилиминов с такими диполярофилами, как этилен и дицианоэтилен [15], метил 1-метилаллоеноат [152], R-карвон [153].

Так, например, в работе 2024 года [154] методы MEDT были использованы для анализа реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между 6-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-оном, содержащим двойные связи C=N и C=O, и нитрилимином (Рисунок 2.63). Анализ индексов реакционной способности — электронного химического потенциала (μ), химической жёсткости (η), глобальной электрофильности (ω) и нуклеофильности (N) — позволил установить, что соединение (1) выступает в роли нуклеофила, а соединение (2) — электрофила.

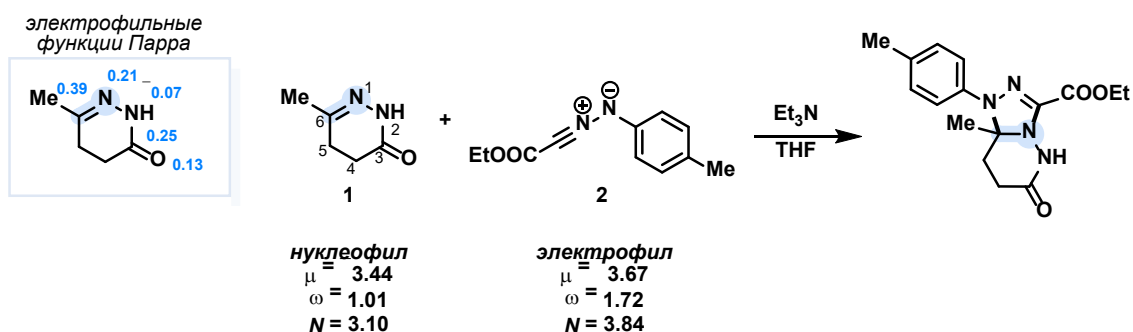


Рисунок 2.63 Использование методов MEDT для анализа 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Локальные характеристики реакционной способности, определённые с помощью функций Парра и ELF-анализа, указали на высокую электронную плотность в области связи C₆=N₁, что

объясняет её повышенную реакционную способность. Дополнительно, положительные значения глобального переноса электронной плотности (global electron density transfer, GEDT), полученные по результатам анализа естественной популяции (natural population analysis, NPA), подтвердили направленность потока электронов от нуклеофильного реагента к электрофильному диполю и свидетельствуют о высокополярном характере реакции.

Аналогичным образом в работе [155] реакции (3+2)-циклоприсоединения гидроксипартенолида **1** с нитрилимином **2** были исследованы в рамках теории молекулярной электронной плотности (MEDT) с использованием квантово-химических расчетов на уровне теории B3LYP/6-31G(d) (Рисунок 2.64).

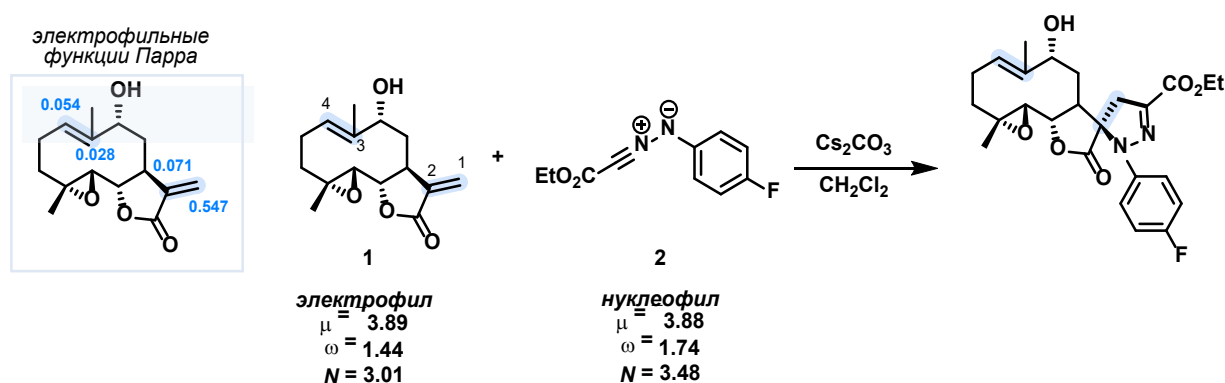


Рисунок 2.64 Использование методов MEDT для анализа хемоселективности.

Наличие двух двойных связей в структуре гидроксипартенолида **1** обуславливает наличие шести реакционных путей, однако распределение атомной спиновой плотности по Малликену указывает на локализацию электронной плотности преимущественно на двойной связи $\text{C}_1=\text{C}_2$. Это позволяет считать данную кратную связь более реакционноспособной по сравнению с фрагментом $\text{C}_3=\text{C}_4$ и объясняет экспериментально наблюдаемую селективность процесса. Согласно результатам расчётов, циклоприсоединение протекает по асинхронному механизму и имеет неполярный характер, что подтверждается анализом индексов реакционной способности в рамках CDFT.

Несмотря на это, значения индексов реакционной способности указывают на то, что оба реагента могут быть охарактеризованы как сильные электрофилы и нуклеофилы. В связи с этим для определения их роли был проанализирован перенос заряда в переходном состоянии. Установлено, что перенос заряда происходит от нитрилимина **2** к 9 α -гидроксипартенолиду **1**, что позволяет идентифицировать нитрилимин как нуклеофил, а гидроксипартенолид — как электрофил. В условиях неполярной реакции образование первой σ -связи, как правило, происходит на наиболее электрофильном центре этиленового производного, что подтверждается данными, приведёнными в работе [156].

Топологический анализ функции локализации электронов (ELF) дополнительно подтверждает асинхронный характер переходного состояния в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Полученные теоретические результаты находятся в полном соответствии с экспериментально установленной хемо- и региоселективностью данного процесса [155].

Таким образом, современное понимание региоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов опирается как на классические представления теории граничных орбиталей (FMO), так и на развивающиеся подходы квантовой химии и расчетные методы, такие как теория молекулярной электронной плотности (MEDT). Концепция граничных орбиталей позволяет качественно описать влияние электронной структуры реагентов на направление и предпочтительность образования отдельных региоизомеров, тогда как методы MEDT обеспечивают более точный и количественный анализ за счёт рассмотрения распределения электронной плотности, глобальных и локальных индексов реакционной способности и характера переходных состояний. Использование этих подходов в совокупности позволяет не только рационализировать, но и предсказывать региоселективность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к различным классам диполярофилов. Дальнейшее развитие теоретических подходов с учётом экспериментальных наблюдений открывает путь к более точному планированию реакций с участием нитрилиминов и других 1,3-диполей, а также расширяют границы их применения в органическом синтезе.

2.4.3 Скорость реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов

Реакционная способность нитрилиминов по отношению к диполярофилам определяется как стерическими [157], так и электронными факторами и может быть интерпретирована в рамках теории граничных орбиталей [136]. Как обсуждалось выше, нитрилимины классифицируются как диполи типа II, что подразумевает влияние на реакционный процесс как взаимодействия ВЗМО_{диполя} и НСМО_{диполярофила}, так и ВЗМО_{диполярофила} и НСМО_{диполя} [137].

Реакционная способность диполярофилов в значительной степени определяется характером взаимодействия граничных орбиталей диполя (аллильной системы) и диполярофила, что подробно рассмотрено Sustmann [137] и обсуждалось выше (см. раздел 2.4.2). Наличие электроноакцепторных заместителей (Z) в структуре диполярофила понижает энергии его граничных орбиталей, что приводит к стабилизации переходного состояния и ускорению реакции циклоприсоединения. При наличии электронодонорных заместителей (X) в структуре диполярофила также возможна стабилизация переходного состояния за счёт повышения энергий ГО. Вместе с тем донорный эффект в целом менее выражен, чем сопоставимый по величине акцепторный, в отношении изменения энергий молекулярных орбиталей, а следовательно,

следует ожидать меньшей реакционной способности для диполярофилов, содержащих электронодонорные заместители [137].

Указанные закономерности были подтверждены в работе Tomaschewski и соавторов [158], которые провели кинетическое исследование 1,3-диполярного циклоприсоединения диарилнитрилиминов, генерируемых *in situ* при фотолизе 2,5-диарил-2Н-тетразолов и 3,4-диарилсиднонов, и определены абсолютные константы скорости их циклоприсоединения с рядом диполярофилов различной электронной природы (электронодефицитные/электроноизбыточные алкены, циклоалкены, алкины) (Рисунок 2.65). Показано, что варьирование заместителей в диполярофиле, и в меньшей степени в нитрилимине, существенно влияет на величину k_2 . Полученные зависимости константы скорости реакции от потенциала ионизации различных диполярофилов согласуются с наблюдениями, высказанными в работе Sustmann [137].

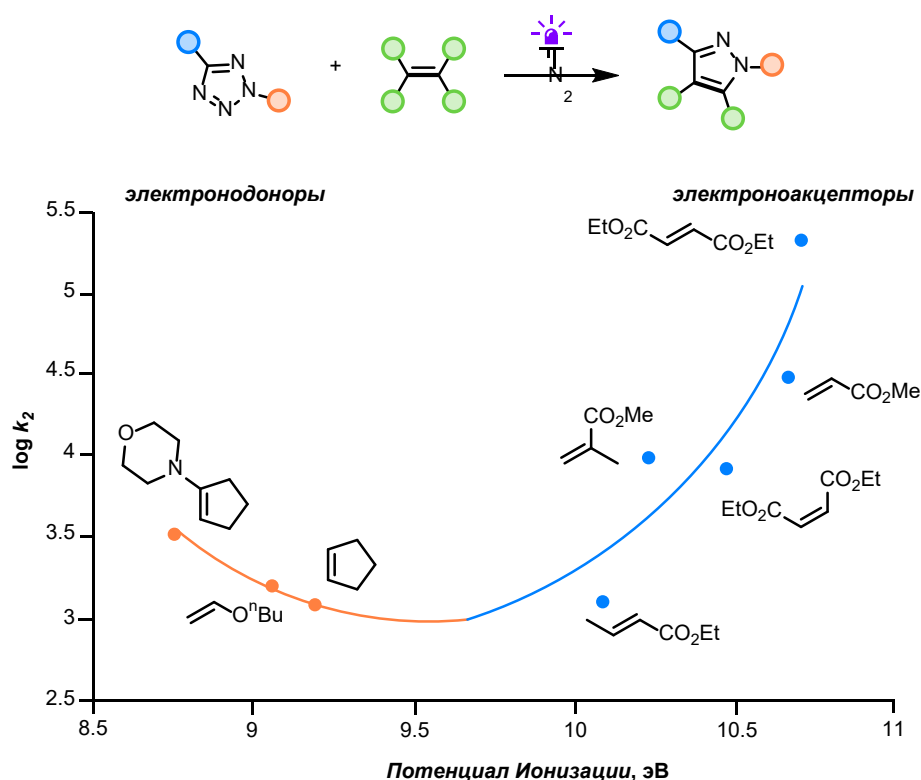


Рисунок 2.65 Зависимость скорости реакции циклоприсоединения нитрилиминов от потенциала ионизации диполярофилов.

Таким образом, в реакциях с нитрилиминами, как правило, наибольшую реакционную способность проявляют диполярофилы, содержащие электроноакцепторные заместители, наличие электронодонорных групп также ускоряет реакцию, но менее заметно.

В свою очередь, введение различных функциональных групп в структуру нитрилимина также может существенно изменять его реакционную способность. В частности, введение электронодонорных заместителей способно превратить нитрилимин в диполь псевдо-типа I,

поскольку повышение энергии $\text{НСМО}_{\text{диполя}}$ приводит к снижению значимости его взаимодействия с $\text{ВЗМО}_{\text{диполярофила}}$. В результате такой модификации возрастает реакционная способность нитрилиминов по отношению к электронодефицитным диполярофилам при одновременном снижении их реакционной способности относительно электронобогатённых субстратов [52,63]. Показано, что такой подход оказывается наиболее эффективным при введении заместителей при N -конце фрагмента $C-N-N$ нитрилимина, поскольку замещение при C -конце менее заметно влияет на энергетические характеристики орбиталей [52].

Так, например в работе [159] авторам удалось наглядно продемонстрировать зависимость эффективности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов, генерируемых *in situ* при фотолизе тетразолов, к замещенным алкинам от природы заместителей в 1,3-диполе и диполярофиле. Согласно теории граничных орбиталей, авторы предполагают, что в данном случае 1,3-диполярное циклоприсоединение протекает с учетом взаимодействий по типу I (см. раздел 2.4.2, Рисунок 2.59), при котором эффективность циклоприсоединения определяется взаимодействием $\text{ВЗМО}_{\text{диполя}}$ и $\text{НСМО}_{\text{диполярофила}}$. Это подтверждается выходами пиразолов, выделенных в рамках серии реакций (Рисунок 2.66). Наличие электроноакцепторных заместителей в структуре алкинов снижает энергию их НСМО , что способствует более эффективному взаимодействию с относительно электронобогатым нитрилимином, полученным из 2,5-дифенилтетразола. В реакциях с электронобогатыми алкинами наблюдаются существенно более низкие выходы целевых продуктов. Интересно отметить, что реакция с 3-бензилциклооктином частично выходит за рамки данной тенденции. Однако установлено, что напряжение в циклической системе данного алкина способствует протеканию реакции с большим выходом, что обсуждается далее (см. рисунок 2.74) [160].

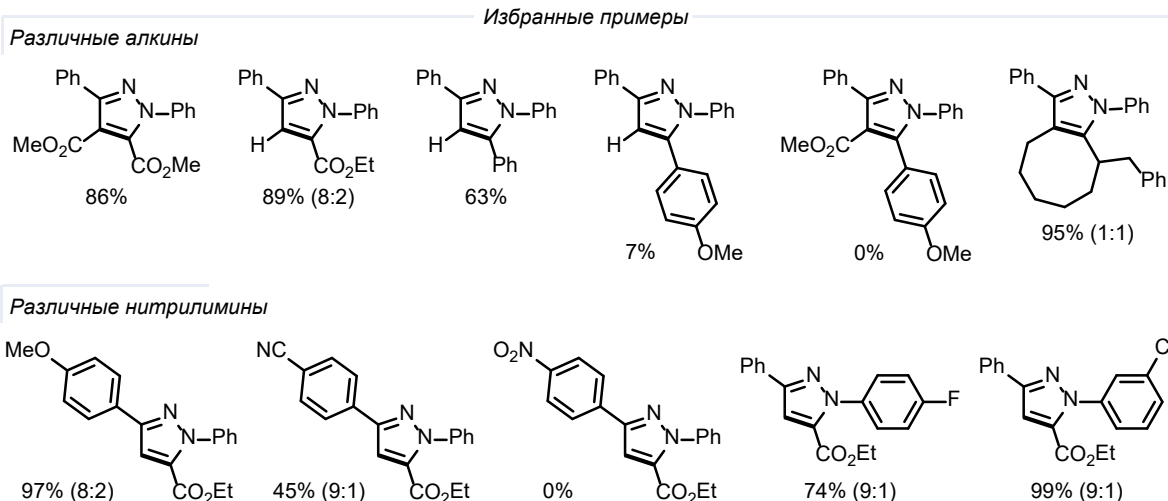
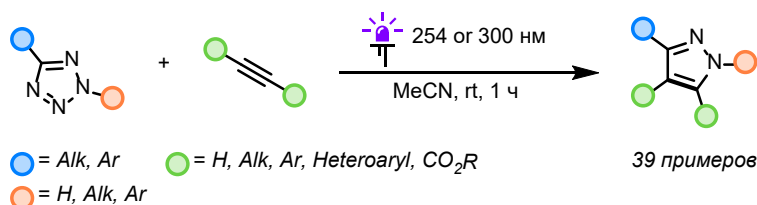


Рисунок 2.66 Реакции нитрилиминов с алкинами различной природы.

Тетразолы с различными заместителями в ароматических фрагментах были введены в реакцию с этилпропиолатом. Наибольшие выходы пиразолов наблюдались в случае использования электронообогащенных нитрилиминов. При этом электроноакцепторные группы в структуре нитрилимина оказывали меньшее влияние на результат реакции по сравнению с аналогичными заместителями у алкинов и реакции протекали с удовлетворительными выходами. Исключением из этой закономерности стали нитросодержащие нитрилимины, для которых наблюдалось полное подавление реакционной способности [159].

Как на примере данной работы, так и на примере работ, рассмотренных ранее, можно сделать вывод о том, что электронодефицитные алкены/алкины эффективно взаимодействуют с нитрилиминами, содержащими электронодонорные заместители [51,52,118–120,161]. При этом реакционная способность электронодефицитных диполярфилов оказывается выше по сравнению с диполярфилами, содержащими электронодонорные заместители, даже в случае их взаимодействия с нитрилиминами, содержащими электроноакцепторные заместители. Таким образом, хотя взаимодействие нитрилимина с диполярфилами относится к типу II, тем не менее это взаимодействие в случае диполярфилов содержащих кратные связи углерод-углерод смещено в сторону типа I, где реакция контролируется взаимодействием ВЗМО_{диполя} и НСМО_{диполярфила}.

Стерические взаимодействия являются фактором, существенно влияющим на скорость реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов. Наличие объемных заместителей

в непосредственной близости от реакционноспособной двойной связи диполярофила затрудняет эффективное перекрывание молекулярных орбиталей в переходном состоянии, что сопровождается увеличением энергии активации и снижением скорости реакции [162]. Этот эффект особенно ярко проявляется при сравнении олефинов с различной степенью замещенности кратной связи: монозамещенные алкены, как правило, легко вступают в реакцию с нитрилиминами, дизамещенные алкены, также являются реакционноспособными субстратами для 1,3-диполярного циклоприсоединения, тогда как тризамещенные олефины вступают в реакцию значительно медленнее [48,112,162,163]. В случае тетразамещенных алкенов, как правило, циклоприсоединение не протекает в обычных условиях. Тем не менее, активация тетразамещенных алкенов за счет введения электроноакцепторных заместителей приводит к возможности проведения таких реакций в относительно мягких условиях [157].

2.4.3.1 Реакционная способность двойной связи углерод-углерод в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилиминами

В ранних работах Huisgen была изучена зависимость эффективности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов от степени замещенности двойной связи в алкенах [112,162–164]. На простых модельных системах с использованием дифенилнитрилимина и производных этилена разной степени замещенности было показано, что увеличение числа заместителей при двойной связи приводит к снижению выходов с 88% до 61% (Рисунок 2.67).

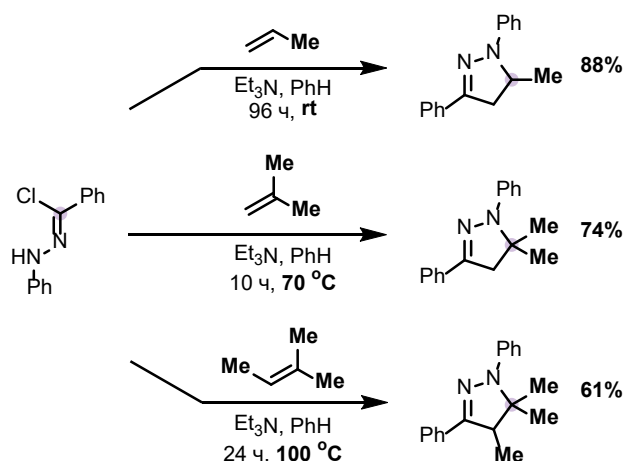


Рисунок 2.67 Присоединение нитрилиминов к двойным связям различной степени замещенности.

Кроме того, ранее было показано (см. раздел 2.4.1), что нитрилимины легко присоединяются к 1,1- и 1,2-дизамещенным кратным связям углерод-углерод с образованием пиразолинов и пиразолов [51,52,55,58,100,101,114,116,119,158,161,165]. Циклоприсоединение нитрилиминов к экзоциклическим связям углерод-углерод также протекает эффективно и

приводит к образованию спиросочлененных систем, что подробно обсуждается в обзорной работе Shawali [111] и также упоминается в работе Padwa [166].

В работе Štverková [167] было показано что циклоприсоединение нитрилиминов к экзоцилической связи C=C циклического лактона № происходит региоселективно с образованием спиаддукта № с удовлетворительным выходом (Рисунок 2.68, А). В работе Dunstan [168] при реакции гидразоноилхлоридов с γ -замещёнными α -метилен- γ -бутиролактонами образуются 5-замещенные спиропиразолинолактоны (Рисунок 2.68, В). Экспериментально выделены диастереомерные пары антиаддуктов (8) и синаддуктов (9), при этом в случае объемных заместителей в лактоне (t-Bu, 2,6-Cl₂C₆H₃) наблюдается образование исключительно диастереомеров 8.

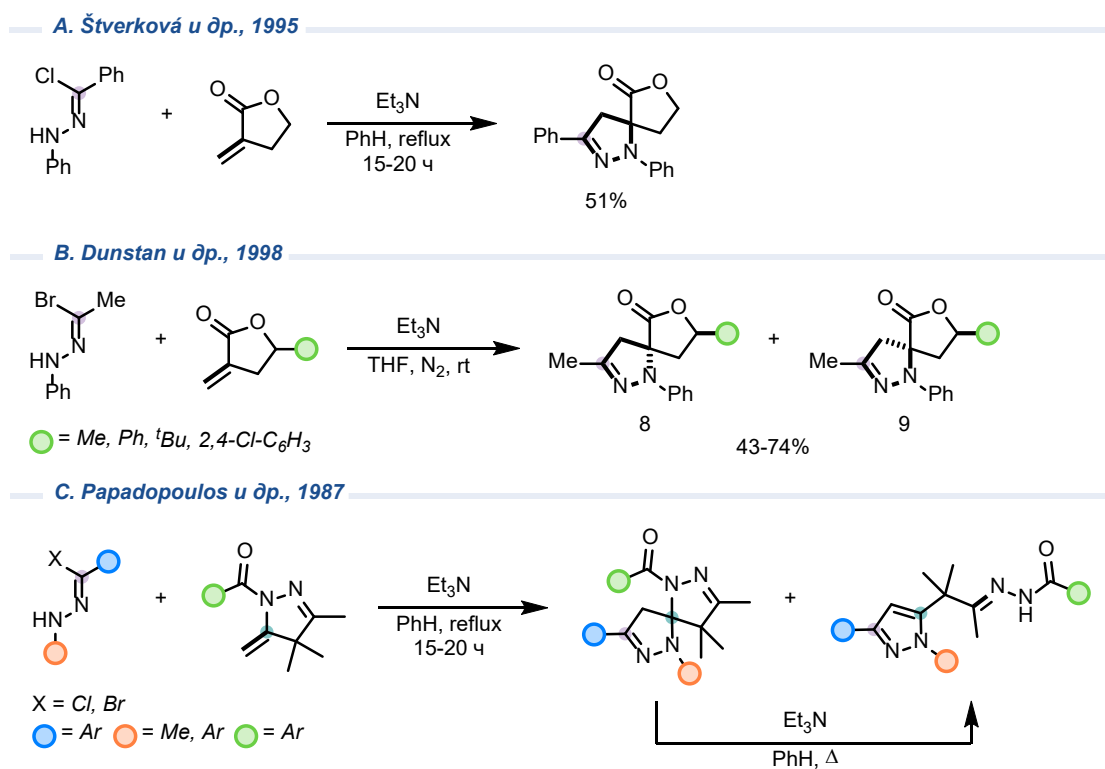


Рисунок 2.68

В работе Papadopoulos [169] в качестве диполярофилов использовали производные пиразолинов содержащие экзоцилическую связь C=C (Рисунок 2.68). Интересно, что в случае N-арилнитрилиминов основными являются спироаддукты №, тогда как параллельно в ходе ароматизации образуются производные пиразолов №. При использовании N-метилнитрилимина спироаддукты не выделяются, и единственными продуктами являются производные №. Дополнительно показано, что аддукты №, за исключением содержащего нитрогруппу в ароматическом фрагменте при N-конце нитрилимина, превращаются в пиразолы № при кипячении в бензоле с избытком Et₃N либо при нагревании.

В контексте присоединения нитрилиминов к дизамещенным связям углерод-углерод также интересно рассмотреть работу Ну и соавторов [161], которые предложили использовать винилсульфониевые соли в качестве синтетических эквивалентов алкинов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилиминами для получения пиразолов (Рисунок 2.69). При этом было показано, что реакционная способность нитрилиминов существенно зависит от электронных свойств арильного заместителя при *N*-конце диполя: электронодонорные заместители способствовали увеличению выхода целевых продуктов, тогда как присутствие электроноакцепторных групп, таких как фтор, бром или сложноэфирный фрагмент, приводило к заметному снижению выходов продуктов. В отличие от этого, для винилсульфониевых солей основное влияние на реакционную способность оказывали не электронные, а стерические факторы – наибольшие выходы наблюдались для диполярофилов, содержащих пара-замещенные ароматические кольца, в то время как мета- и орто-замещенные аналоги либо демонстрировали пониженную активность, либо вообще не вступали в реакцию из-за пространственных затруднений [161].

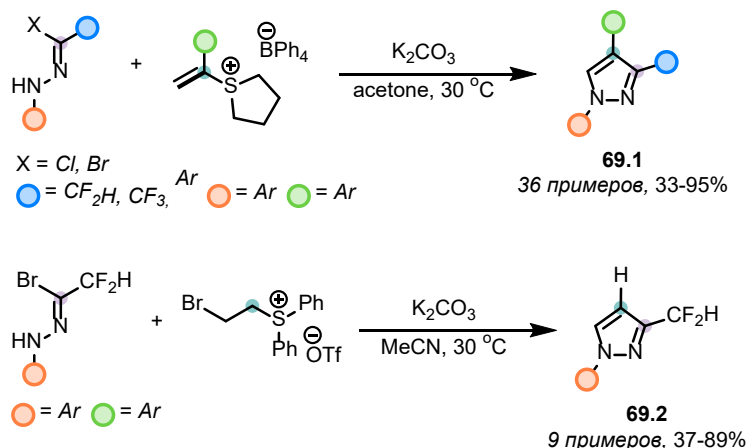


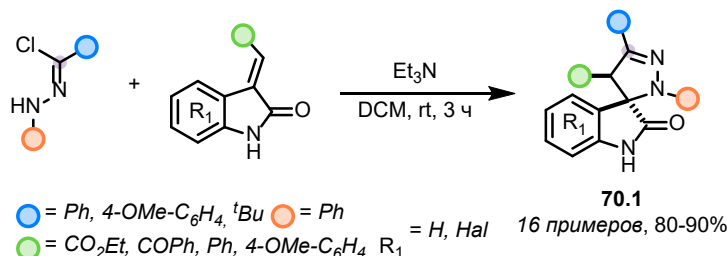
Рисунок 2.69 Реакции нитрилиминов с винилсульфониевыми солями.

Наличие трех заместителей при двойной связи диполярофила в большинстве случаев приводит к существенному снижению эффективности присоединения [170]. Циклоприсоединение нитрилиминов к тризамещенным связям углерод-углерод обсуждалось нами выше, в том числе в рамках подходов к синтезу пиразолов, за счет отщепления уходящей группы с последующей ароматизацией [58,74,115,120,124,125]. Использование нитрилиминов в реакциях с диполярофилами, содержащими экзоциклическую связь углерод-углерод подробно рассматривается в обзорной работе Shawali [111]. Поэтому далее будут рассмотрены лишь избранные примеры таких превращений.

В работе Monteiro [105] описан синтез библиотеки из 19 новых спиропиразолиноксиндолов на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов

генерируемых *in situ* из гидразоноилхлоридов в присутствии Et₃N к 3-метилениндинонам (Рисунок 2.70, А). Реакции протекали региоселективно в мягких условиях и с высокими выходами целевых спироаддуктов. Соединения были протестированы на цитотоксичность (МТТ) на линии MCF-7 и были найдены соединения с достаточной активностью (GI₅₀ < 12 мкМ).

— A. Monteiro и др., 2014 —



— B. Su и др., 2019 —

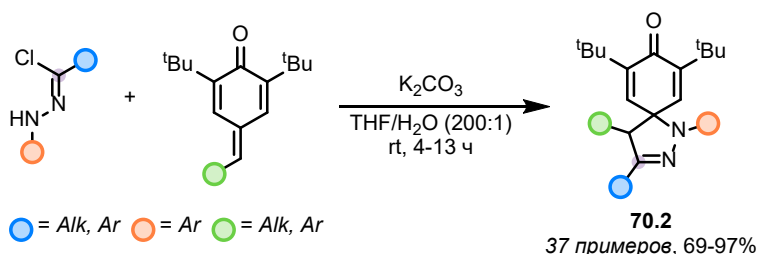


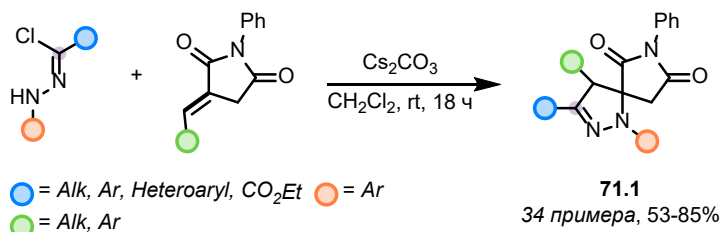
Рисунок 2.70 Реакции нитрилиминов с тризамещенными экзоциклическими связями углерод-углерод.

В работе Su и соавторов [171] в качестве диполярофила в реакцию с нитрилиминами вводили пара-хинонметиды (Рисунок 2.70, В). При этом циклоприсоединение в мягких условиях протекало селективно по экзоциклической связи C=C, а эндоциклические связи не вступали в реакцию ввиду наличия объемных трет-бутильных заместителей. Метод характеризуется широким охватом субстратов при этом варьирование заместителей как в пара-хинонметидах, так и в гидразоноилхлоридах даёт продукты циклоприсоединения с высокими выходами. Интересно, что рассматриваемое превращение было исследовано методами DFT и CDFT с расчетом глобальных индексов реакционной способности, функций Фукуи, переходных состояний и путей реакции на уровне теории B3LYP/6-31(d) и M06-2X/6-311G(d,p) с учетом растворителя с использованием CPCM [172]. Было показано, что циклоприсоединение протекает по полярному одностадийному, асинхронному («two-stage one-step») механизму с переносом электронной плотности от нитрилимина к хинонметиду. В продолжение данной работы Su и соавторы также исследовали присоединение нитрилиминов к бензоауранам [173].

В работе Yuan [174] в качестве диполярофила использовали производные 3-бензилиденсукцинимиды, что приводило к образованию спиропиразолинов с высокой диастереоселективностью (Рисунок 2.71, А). В оптимальных условиях был опробован широкий

спектр субстратов, при этом было показано, что реакция толерантна к наличию как электронодонорных, так и электроноакцепторных заместителей в диполе и диполярофиле.

A. Yuan и др., 2022



B. Girgis и др., 2011

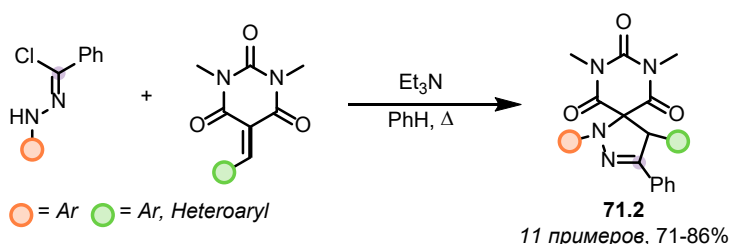


Рисунок 2.71 Реакции нитрилиминов с тризамещенными экзоциклическими связями углерод-углерод.

В работе Girgis [175] был синтезирован ряд спирогетероциклических структур путём региоселективного 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилиминов к производным барбитуровой кислоты, содержащим экзоциклическую тризамещенную связь C=C (Рисунок 2.71, В). Далее для полученных соединений проведены *in vivo* исследования на мышах и показано, что большинство производных увеличивают длительность сна, что позволило авторам рассматривать их как кандидаты в короткодействующие снотворные.

Взаимодействие нитрилиминов с тетразамещенными олефинами представлено всего несколькими примерами, в которых удовлетворительные выходы наблюдаются только в результате активации двойной связи введением электроноакцепторных групп [170]. Наиболее интересным является присоединение к активированным β-лактамам (Рисунок 2.72), приводящее к образованию двух спирочлененных гетероциклов [176].

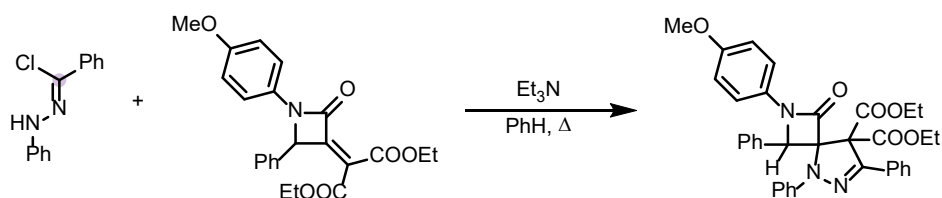


Рисунок 2.72 Реакция нитрилиминов с тетразамещенной связью углерод-углерод.

Внутримолекулярное 1,3-дипольное циклоприсоединение нитрилиминов к алкенам часто применяется в синтезе сложных конденсированных гетероциклических систем. Известны

примеры образования бициклических [177], трициклических, и даже тетрациклических конденсированных молекул, с циклами, содержащими от 5 до 8 атомов (Рисунок 2.73) [178].

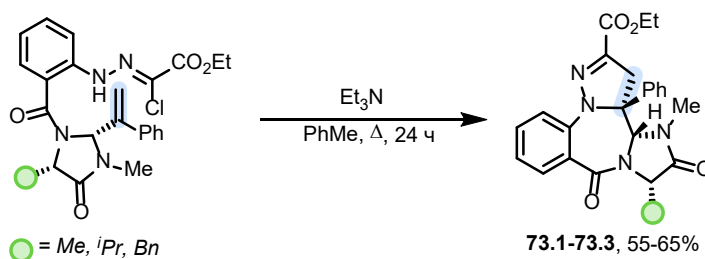


Рисунок 2.73 Внутримолекулярное циклоприсоединение нитрилиминов.

Геометрические особенности и эффект снятия напряжения в циклических алкенах/алкинах играют важную роль в реакционной способности диполярофилов при 1,3-диполярном циклоприсоединении [157]. Использование циклических соединений с выраженным напряжением, такие как циклооктины или спиро[2.3]гекс-1-ен, приводит к значительному ускорению реакции — до 20–50 раз по сравнению с их ациклическими аналогами [83–85, 179–186] (Рисунок 2.74). Это связано с тем, что образование новых σ -связей в ходе реакции способствует эффективному снятию напряжения. Такие типы диполярофилов нашли широкое применение в области биоортогональной химии [187].

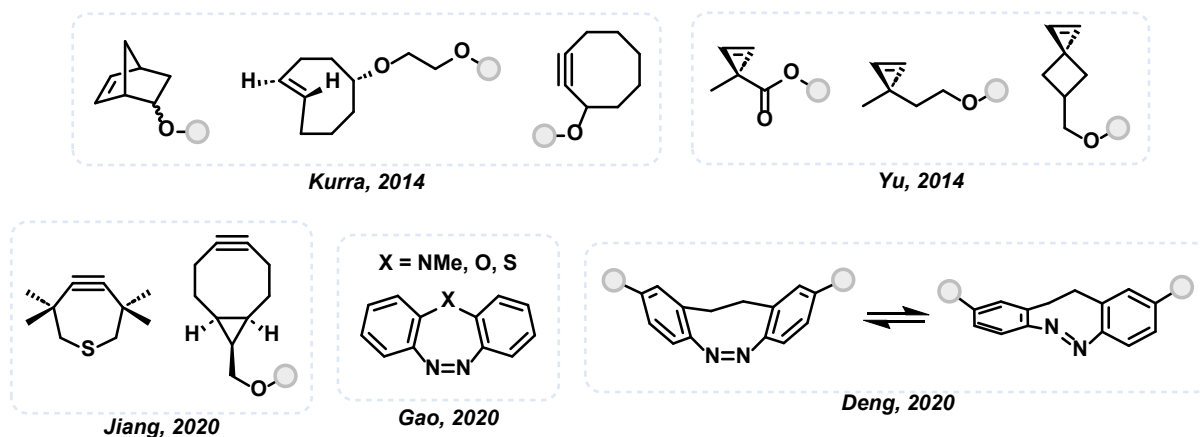


Рисунок 2.74 Различные напряженные алкены/алкины.

Помимо этого, конфигурация ациклических алкенов также влияет на их реакционную способность: транс-изомеры, как правило, вступают в циклоприсоединение быстрее, чем цис-аналоги. Такое различие обусловлено более благоприятным перекрыванием граничных орбиталей и меньшими стерическими препятствиями в переходном состоянии для транс-алкенов [163]. Более подробно факторы, влияющие на скорость фотоинициируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к диполярофилам с выраженным напряжением в цикле, обсуждаются в обзоре Kumar 2021 года [18].

2.4.3.2 Реакционная способность тройной связи углерод-углерод в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилиминами

При сравнительном анализе реакционной способности различных диполярофилов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилиминами наибольшую активность среди соединений, содержащих кратные связи C=C и C≡C, проявляют алкены [163]. Алкины, существенно уступают алкенам по реакционной способности и, как правило, требуют дополнительных условий для протекания реакции — например, электронной активации [98,118,159,188,189] или применения жестких условий синтеза. Кроме того, реакции с алкинами более эффективно протекают во внутримолекулярном варианте реакции циклоприсоединения [56,190,191]. Низкую активность проявляют терминальные алкины, которые, помимо прочего, склонны к побочным реакциям, включая депротонирование и последующую нуклеофильную атаку нитрилимина, что снижает селективность и эффективность процесса (см. раздел 2.4.1).

Так, например в работе Winters [191] продемонстрирована возможность внутримолекулярного циклоприсоединения нитрилиминов к тройной связи углерод-углерод с образованием конденсированной пиазольной системы (Рисунок 2.75).

— Winters и др., 2014

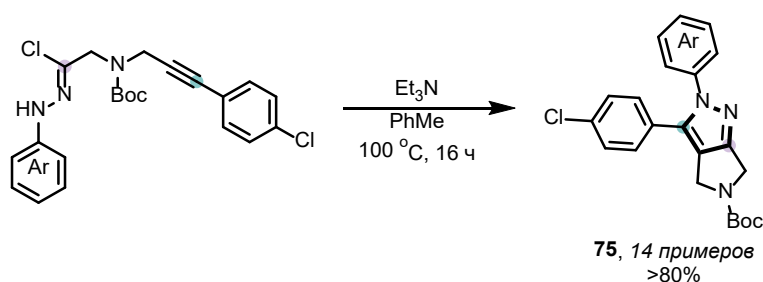


Рисунок 2.75 Внутримолекулярное циклоприсоединение нитрилиминов к тройной связи углерод-углерод.

Оригинальный подход циклоприсоединения нитрилиминов к ацетилену был предложен в работе группы Ананикова [192] с использованием ацетилена, генерируемого *in situ* из CaC₂ и воды (Рисунок 2.76). Ключевым решением стало использование двухкамерного реактора, позволяющего изолировать влагочувствительный 1,3-диполь от системы CaC₂/H₂O, что значительно повышает выходы и упрощает выделение продуктов. Авторы также выполнили исследование стадии циклоприсоединения нитрилимина к ацетилену методами DFT на уровне теории PBE1PBE/6-311+G(d,p) с D3BJ и учетом растворителя SMD (CHCl₃). Реакция протекает по согласованному механизму с одновременным образованием связей C–C и C–N. Интересно, что согласно расчетам, введение заместителей при C-конце изменяет электронные характеристики (NBO charges) 1,3-диполя сильнее, чем введение заместителей при N-конце,

однако энергетические барьеры реакции меняются слабо, что согласуется с высокой толерантностью методики к введению заместителей [192].

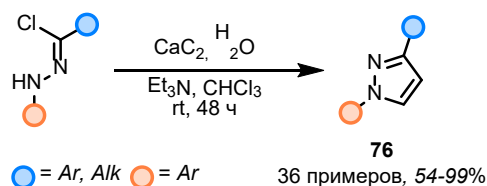


Рисунок 2.76 Присоединение нитрилиминов к ацетилену, генерируемому *in situ*.

Нитрилимины также вступают в реакции с дегидробензолом, приводя к соответствующим индазолам [193] (Рисунок 2.77). Высокая реакционная способность образующегося арина обуславливает чувствительность данной реакции к условиям проведения циклоприсоединения, что затрудняет их оптимизацию. В качестве источника нитрилимина в данном подходе используют гидразонилхлорид, что позволяет осуществить подбор подходящего основания, которое будет одновременно служить для генерации диполя и ариновой частицы. Ключевой задачей была синхронизация скоростей образования двух интермедиатов, и оптимизация показала, что наилучшие результаты достигаются при использовании системы CsF/18-краун-6 в ацетонитриле. Авторы показали, что введение электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в структуру нитрилимина приводит к предпочтительной димеризации, что снижает выходы продуктов. Региоселективность реакции зависела от заместителей в предшественнике арина: метокси-замещённый бензин даёт один региоизомер, тогда как метил-замещённый — смесь региоизомеров.

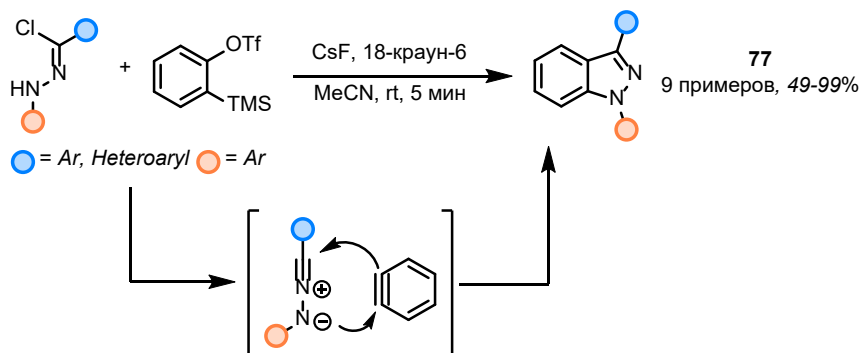


Рисунок 2.77 Реакции нитрилиминов с аринами.

Повышенная СН-кислотность в терминальных алкинах делает возможным протекание реакций с нитрилиминами по альтернативному пути. В ранней работе Morrocchi было установлено, что при взаимодействии с нитрилиминами терминальные алкины могут выступать не только в качестве диполярофилов, но и в роли нуклеофилов, способных атаковать молекулу диполя по нейтральному концевому атому углерода фрагмента C-N-N (Рисунок 2.78). Протекание данного процесса приводит к образованию замещенного производного гидразона [194].

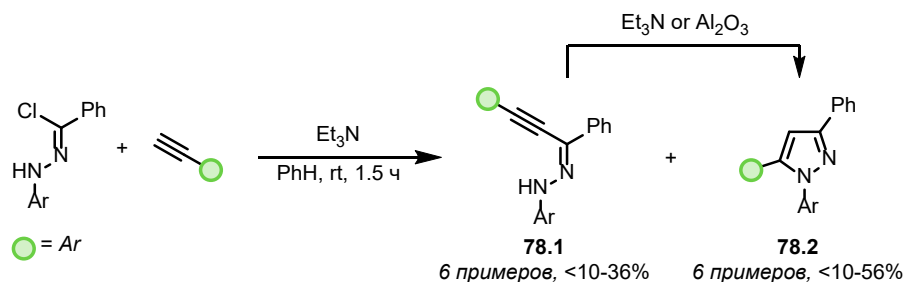


Рисунок 2.78 Присоединение нитрилиминов к терминальным алкинам.

Конкурентное 1,3-диполярное присоединение к терминальным алкинам осложняет их применение в реакциях с гидразонилгалогенидами, однако, было обнаружено, что подбор подходящего основания позволяет увеличить выход пиразола по предложенному методу. Кроме того, для образующегося побочного продукта наблюдается спонтанное замыкание цикла с образованием пиразольного продукта.

Кроме того, ранее обсуждались и другие особенности взаимодействия терминальных алкинов с нитрилиминами связанные с аспектами региоселективности [128,129,195,196] (см. раздел 2.4.1).

2.4.4 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилиминов к связям углерод-гетероатом

В данном разделе рассматриваются особенности 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к диполярофилам с кратными связями C=N, C=S, C=Se и C=O. Для связей углерод-азот в целом характерна сопоставимая реакционная способность со связями углерод-углерод, при этом циклоприсоединение нитрилиминов протекает региоселективно и приводит к образованию 1,2,4-триазилинов/триазолов (Рисунок 2.79). В отношении связи C=S для нитрилиминов характерна повышенная реакционная способность и циклоприсоединение приводит к образованию 1,3,4-тиадиазолинов, тогда как присоединение нитрилиминов к связям C=O до недавнего времени было представлено в литературе ограниченным числом примером и считается наименее предпочтительным, однако приводит к образованию оксодиазолинов. Циклоприсоединения нитрилиминов к связям C=Se наименее изучено в литературе.

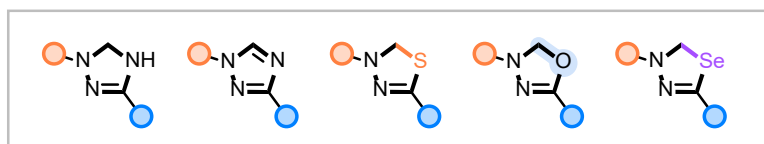


Рисунок 2.79 Структуры гетероциклов, образующихся в реакциях циклоприсоединения нитрилиминов по связям углерод-гетероатом.

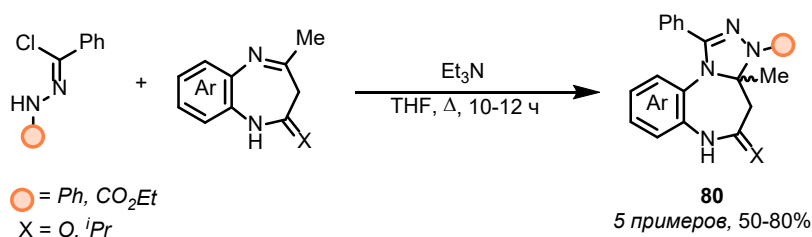
2.4.4.1 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилиминов к связям углерод-азот

Использование иминов, нитрилов и других соединений с кратными связями азот-углерод в качестве диполярофилов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения встречается в литературе не так часто, однако имеет свои особенности и преимущества.

О региоселективности циклоприсоединения к рассматриваемым субстратам можно судить на основании описанных в литературе примеров, согласно которым взаимодействие нитрилиминов с несимметричными диполярофилами данного типа в подавляющем большинстве случаев приводит к единственному аддукту – 1,2,4-триазолину или триазолу [197,198]. Возникновение такой селективности обуславливается распределением зарядов в молекулах реагентов. Так, например, *N*-конец нитрилимина, содержащий избыток электронной плотности, присоединяется к атому углерода двойной связи $C=N$, а *C*-конец подходит к более электроотрицательному гетероатому.

Для (3+2)-циклоприсоединения к экзоциклическим имиnam, приводящего к 1,2,4-триазолинам, характерны высокие выходы [198]. Подробно данные превращения рассмотрены в обзоре [199]. Особый интерес представляют реакции с эндоциклическими имиnam, открывающие простой путь к получению конденсированных гетероциклических систем. Так, введение в реакцию с нитрилиминами субстратов, содержащих фрагменты биологически активных молекул, таких как бензодиазепин, позволяет создавать более сложные потенциально активные соединения (Рисунок 2.80, А) [200].

— A. Aversa и др., 1986 —



— B. Molteni и др., 2002 —

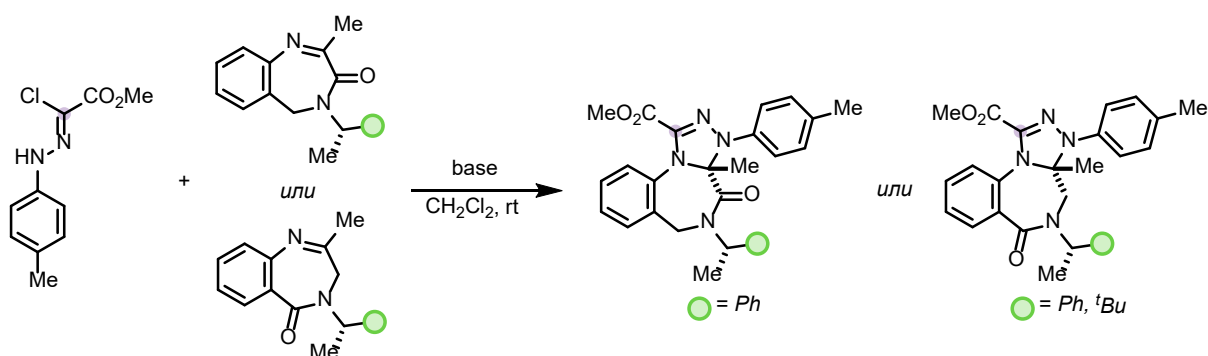


Рисунок 2.80 Присоединение нитрилиминов к связям азот-углерод.

Помимо этого, была исследована возможность проведения диастереоселективных реакций с использованием принципов, эффективность которых ранее была показана для олефинов. Введение хирального центра в молекулу бензодиазепина также позволило контролировать стереоселективность (3+2)-циклоприсоединения к эндоциклической связи C=N. Описанный в работе [201] метод позволяет получать конденсированные гетероциклы с энантиомерным избытком до 84% *ee* (Рисунок 2.80, В).

Оксимы и гидразоны также относятся к реакционноспособным диполярофилам, вступающим в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения [202],[203]. Стоит отметить, что выделение первичного аддукта в реакции нитрилиминов с оксимами в литературе не описано, так как образующаяся молекула 4-гидрокситриазолина под действием основания *in situ* подвергается дегидратации с образованием ароматического 1,2,4-триазольного продукта (Рисунок 2.81).

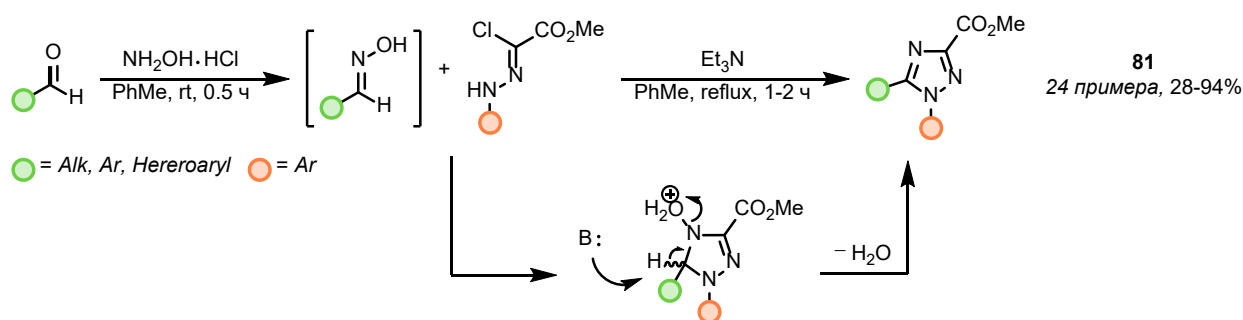


Рисунок 2.81 Реакции нитрилиминов с оксимами.

Также в литературе существуют примеры присоединения нитрилиминов к другим типам диполярофилов, содержащим связи C=N, таким как изоцианаты [204], нитрилы [205–207] и имидаты [117].

2.4.4.2 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилиминов к связям углерод-сера

Высокую реакционную способность в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения проявляют ненасыщенные связи углерод-сера. Большинство диполярофилов, содержащих в своей структуре двойную связь C=S, представлены серосодержащими аналогами карбонильных соединений. К ним относятся тиокетоны [208],[209], тиомочевины [210], тиозфиры [211], тиамиды [212], а также более экзотические аналоги, такие как α -силилтиокетоны [213] и дитиазолентионы [214]. При этом в литературе двойные связи углерод-сера описывают как «супердиполярофилы» [215]. Кроме того, следует упомянуть обзорную работу Shawali [68] в которой обсуждаются реакции гидразоноилхлоридов с производными гетероциклических тионов.

Региоселективность присоединения нитрилиминов при взаимодействии с серными аналогами карбонильных соединений подчиняется той же тенденции, что и в случае нитрилов и иминов. Образование 1,2,3-тиазолинов не происходит, и единственным продуктом циклоприсоединения нитрилиминов являются 1,3,4-тиазолиновые гетероциклы (Рисунок 2.82).

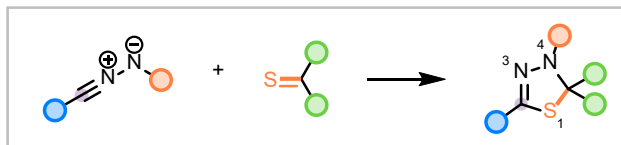


Рисунок 2.82 Присоединение нитрилиминов по связи сера-углерод.

Наблюдаемая активность серосодержащих соединений указывает на то, что кратная связь сера-углерод является наиболее предпочтительной среди всех прочих в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Упомянутые выше серосодержащие соединения образуют с нитрилиминами разнообразные спиросочлененные гетероциклы, которые встречаются в биологически активных соединениях [216,217]. С точки зрения реакционной способности связь $C=S$ легко вступает в реакции циклоприсоединения, как правило, значительно легче, чем другие связи $C=X$ [111,218]. В работе Hassaneen [219] обсуждается, что в случаях, когда реакции циклоприсоединения нитрилиминов с различными дипольрофилами контролируются взаимодействием ВЗМО нитрилимина с НСМО дипольрофила (псевдо-тип I), можно ожидать, что реакционная способность дипольрофила будет возрастать по мере понижения энергии его НСМО. Согласно расчётам молекулярных орбиталей, энергии НСМО для дипольрофилов $H_2C=S$, $H_2C=O$, $H_2C=C_2H$ уменьшаются в ряду: $C=O$ (1.79 эВ) > $C=C$ (1.44 эВ) > $C=S$ (- 0.45 эВ) [219]. Кроме того, циклоприсоединение нитрилиминов к субстратам, содержащим фрагменты $C=S$, $C=C$, $C=O$ или $C=N$, в большинстве случаев протекает преимущественно по связи $C=S$ [5,219–222], как будет обсуждать ниже (см. раздел 2.4.5).

Рассмотрим некоторые неординарные случаи циклоприсоединения нитрилиминов по связи сера-углерод. Так, в работе Dunstan [168] вместо ожидаемого циклоприсоединения нитрилиминов по связи $C=S$ в дипольрофиле с образованием продукта А были выделены продукты перегруппировки и димеризации **83**, а также побочный продукт (Рисунок 2.83). Для данного превращения предложен радикальный путь через образование дисульфида.

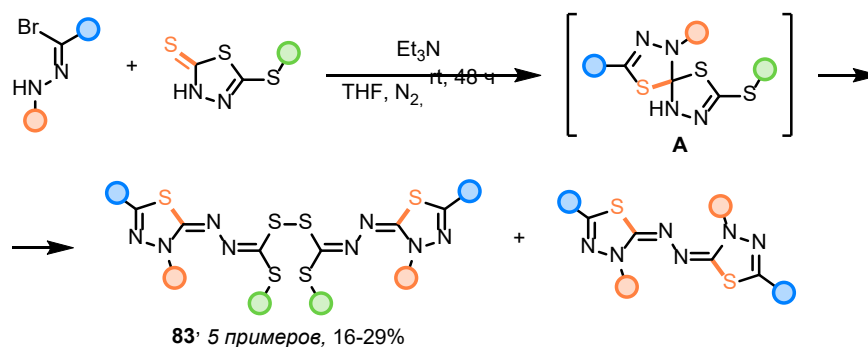


Рисунок 2.83 Присоединение нитрилиминов по связи сера-углерод, сопровождающееся перегруппировкой.

В работе Сен [223] был предложен способ получения конденсированных 3-фтор(алкил)-замещённых 1,2,4-триазолов, исходя из 1H-бензимидазол-2-тиолов и гидразоноилхлоридов. Предложенный механизм реакции основывается на том, что на первой стадии происходит атака *N*-конца нитрилимина по атому углерода C=S связи, как в случае циклоприсоединения, однако затем атака атома азота приводит к замыканию триазинового цикла, а дальнейшее отщепление молекулы сероводорода приводит к образованию конденсированной сопряженной системы.

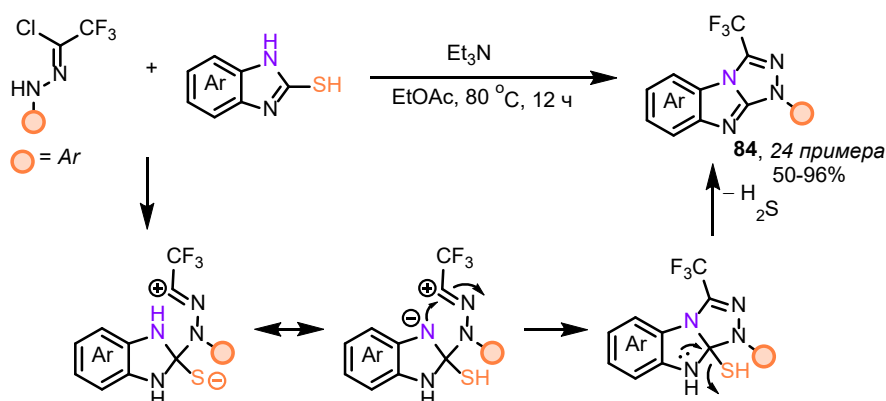


Рисунок 2.84 Получение конденсированных 3-фтор(алкил)-замещённых 1,2,4-триазолов.

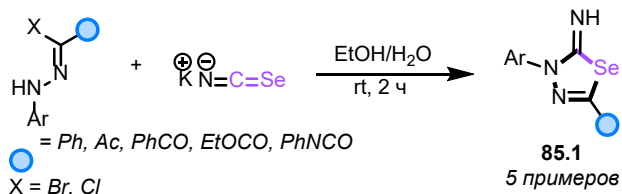
Подробнее циклоприсоединение нитрилиминов к связям сера-углерод будет рассматриваться в разделе о хемоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов.

2.4.4.3 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилиминов к связям углерод-селен

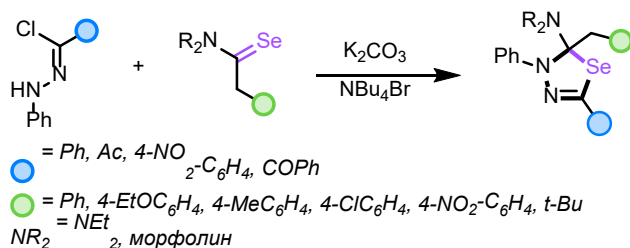
Введение связей углерод-селен в качестве диполярофилов в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилиминами изучено существенно меньше по сравнению с аналогичными превращениями по связям C=S и представлено в литературе ограниченным числом сообщений. Hassaneen в работе [224] впервые показал возможность присоединения нитрилиминов, генерируемых *in situ* из гидразоноилгалогенидов, по связям C=Se с образованием 1,3,4-селенодизазиолов (Рисунок 2.85, А). Авторами продемонстрирована дальнейшая

функционализация полученных селеносодержащих гетероциклов (бензоилирование, ацилирование), а также их превращение в 2,4-дизамещённые 1,3,4-селенадизолин-5-оны через стадию образования N-нитропроизводных.

A. Hassaneen и др., 1980



B. Petrov и Abramov, 1998



C. Moussa и др., 2023

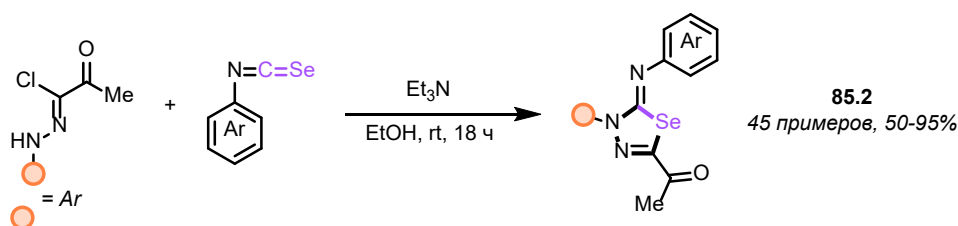


Рисунок 2.85 Присоединение нитрилиминов к связям селен-углерод.

Позднее Petrov и Abramov [225], предложили метод синтеза 1,3,4-селенодизолинов основанный на реакции гидразоноилхлоридов с селеноамидами (Рисунок 2.85, В). Ограничением данного метода является необходимость использования енолизуемых селеноамидов, а протекание реакции дополнительно затрудняется стерическими эффектами обусловленными диэтиламиногруппой. Отмечено, что при нагревании селенадизолины способны к элиминированию диалкиламинов с образованием соответствующих селенадизолов.

После длительного перерыва интерес к циклоприсоединению нитрилиминов по связи $\text{C}=\text{Se}$ был возобновлён в работе Moussa [226], где гидразоноилхлориды вводили в реакцию с изоселеноцианатами в мягких условиях (Рисунок 2.85, С). Показано, что процесс протекает региоселективно и диастереоселективно. Введение электронодонорных заместителей в структуру изоселеноцианата приводит к увеличению выходов продуктов, что авторы объясняют увеличением энергии ВЗМО изоселеноцианата и, соответственно, увеличением нуклеофильности атома селена, что ускоряет стадию циклоприсоединения. Варьирование

заместителей в структуре гидразоноилхлорида показало, что наибольший выход наблюдается для 4-CF₃ замещенного при *N*-конце 1,3-диполя (95%). Авторы исследовали механизм реакции методами DFT (B3LYP-D4/def2-TZVP, EtOH). Реакция протекает согласованно, но асинхронно, инициируясь нуклеофильной атакой атома селена в изоселеноцианате с последующим замыканием связи N–C. Взаимодействие диполя с диполярофилом при этом носит характер обратного электронного спроса (IED).

2.4.4.4 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилиминов к связям углерод-кислород

Циклоприсоединение нитрилиминов по двойным связям углерод–кислород изначально не получило широкого распространения в силу низкой реакционной способности соответствующих диполярофилов и, как следствие, сравнительно слабо отражено в литературе. В одной из первых работ по данной теме [61] было осуществлено присоединение нитрилимина к бензальдегиду и выделен 2,3,5-трифенилоксазолин с выходом 75% (Рисунок 2.86, А).

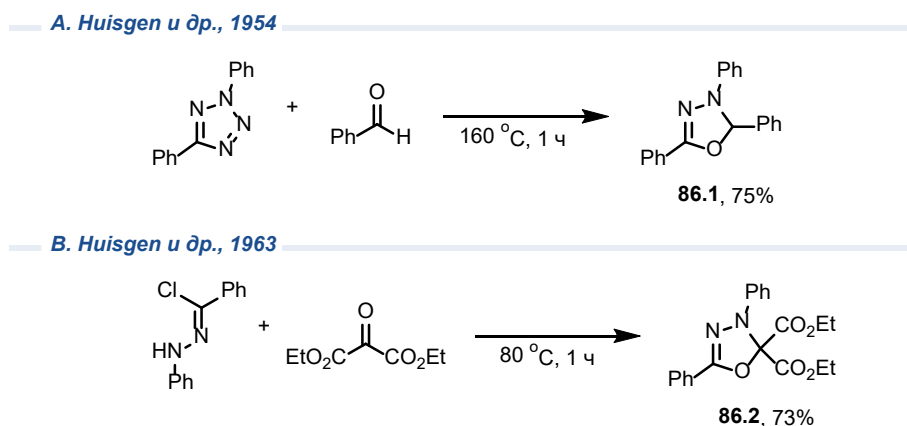


Рисунок 2.86 Присоединение нитрилиминов к связям кислород-углерод.

В последующих исследованиях [108] неоднократно подчёркивалось, что карбонильные соединения крайне неохотно вступают в реакции с нитрилиминами, требуя значительного избытка реагентов и жёстких условий проведения процесса. Аналогичные закономерности наблюдаются и для кетонов: лишь ограниченное число структур демонстрирует достаточную реакционную способность [5], при этом выходы целевых продуктов, как правило, невысоки и зачастую реакция возможна лишь при использовании активированных диполярофилов (Рисунок 2.86). Следует отметить, что региоселективность процесса согласуется с ранее описанными примерами для других ненасыщенных связей углерод-гетероатом и единственным продуктом реакции являются 1,3,4-оксадиазолины.

Вместе с тем, в последнее время в литературе стали всё чаще появляться сообщения о реализуемости таких реакций в мягких условиях [100,227–232]. Рост интереса к подобным

трансформациям связан не только с развитием методов, но и с тем, что оксадиазолиновое ядро представляет собой востребованный структурный фрагмент в медицинской химии и часто встречается в биологически активных молекулах.

Особый интерес представляет собой применение диоксида углерода в качестве диполярофила, позволяющее получить аддукты с оксадиазолиновой структурой, представляющие интерес для фармацевтической и агрохимической промышленности [233]. Первое упоминание о подобном превращении относится к работе Pfoertner и Foricher 1980 года, где было зафиксировано образование продукта циклоприсоединения нитрилимина с CO_2 при фотолизе 3-метил-4-фенилсиднона [234]. Позднее данный процесс был рассмотрен в работе [235], где описано получение 3,5-дифенил- и 5-трет-бутил-3-фенил-1,3,4-оксадиазолин-2-онов. Реакцию проводили при 60°C в течение 36 часов в автоклаве с использованием твёрдого CO_2 , при этом целевые соединения были выделены с выходами — 25 % и 14 % соответственно.

Позднее, в работе [233] была предложена эффективная методика получения 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов с диоксидом углерода, протекающей в присутствии $\text{CsF}/18\text{-краун-6}$ (Рисунок 2.87). Предполагается, что данная система повышает реакционную способность CO_2 как диполярофила, что позволяет проводить реакцию в мягких условиях (25°C , 2.0 МПа CO_2) с высокими выходами целевых продуктов.

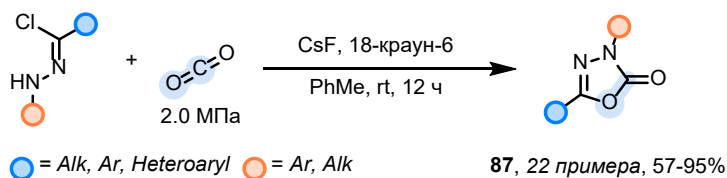


Рисунок 2.87 Взаимодействие нитрилиминов с CO_2 .

Согласно проведённым авторами ЯМР-экспериментам, комбинация $\text{CsF}/18\text{-crown-6}$ способствует генерации нитрилимина из соответствующего гидразонилхлорида. Авторы предполагают, что данная система также активирует диоксид углерода за счёт образования анионного комплекса $(\text{F}-\text{CO}_2)^-$ [236] и повышения электрофильности диполярофила, однако в работах по исследованию механизма данной реакции расчетными методами, как будет показано далее, данный тезис подвергается сомнению [237,238]. Отмечено также, что применение оснований (например, аминов или карбонатов) не приводит к эффективному образованию целевого продукта, сопровождаясь преимущественной димеризацией нитрилимина и образованием побочных продуктов.

Предложенная методика была апробирована на широком ряде гидразонилхлоридов, содержащих как алкильные, так и арильные заместители преимущественно электронодонорного характера. Для большинства субстратов были получены высокие выходы (72–95 %), однако при использовании фурильного заместителя при С-конце нитрилимина и 4-метоксизамещенного ароматического кольца при N-конце выходы снижались до 61 % и 57 % соответственно.

Дополнительно показана применимость данного подхода для реакции нитрилимина с карбонилсульфидом (COS), в результате чего с высокой селективностью образуются 1,3,4-тиадиазол-2(3H)-оны путём присоединения по связи C=S, что подчёркивает универсальность разработанной стратегии (Рисунок 2.88) [233].

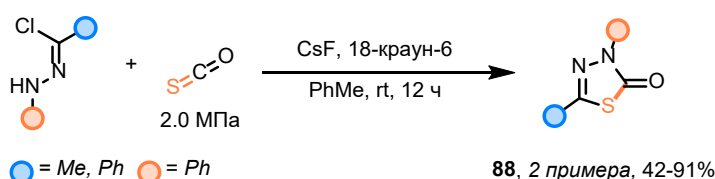
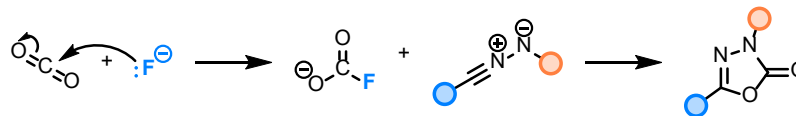


Рисунок 2.88 Взаимодействие нитрилиминов с COS.

Интересно, что механизм данного процесса и в особенности роль фторид аниона значительно заинтересовала исследователей. Полученные в работе Merino и соавторов [237] результаты расчетов методом DFT (SMD/M06-2X/def2-TZVP) свидетельствуют о том, что наиболее вероятный путь реакции носит ступенчатый характер, без участия нитрилимина и аниона $(\text{F}-\text{CO}_2)^-$ в циклоприсоединении. Фторид-анион, образующийся в результате связывания 18-краун-6 и катиона Cs^+ , эффективно депротонирует предшественник нитрилимина, который далее выступает в роли нуклеофила и взаимодействует с CO_2 . Скорость-лимитирующей стадией при этом является замыкание пятичленного цикла с образованием оксадиазолонового кольца [237].

В дальнейшем Ноук и соавт. провели дополнительное квантово-химическое исследование механизма данной трансформации [238] показав, что фторид-анион выступает в роли основания Льюиса и катализирует реакцию (Рисунок 2.89, В), активируя не CO_2 , как предполагалось ранее (Рисунок 2.89, В) [233], а именно нитрилимин, что приводит к значительному увеличению скорости циклоприсоединения.

A. Lu и др., 2017



B. Houk и др., 2021

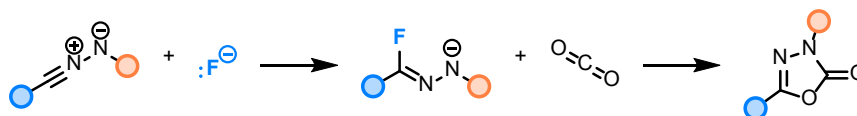
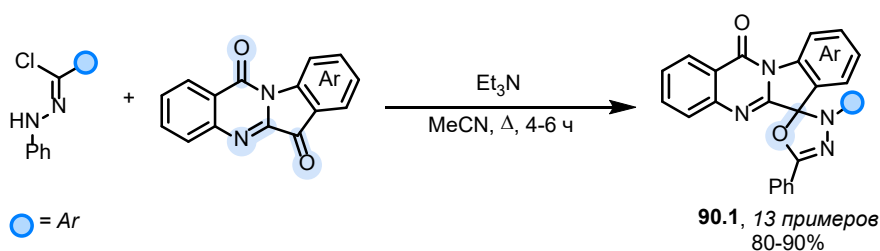


Рисунок 2.89 Роль основания Льюиса в реакции нитрилиминов с CO₂.

Природа каталитического эффекта заключается в усилении первичных орбитальных взаимодействий между реагентами: активированный фторидом нитрилимин (NI–F[–]) обладает повышенной энергией ВЗМО, что снижает энергетический разрыв с НСМО CO₂ и способствует быстрому нуклеофильному присоединению и общему ускорению процесса. В совокупности это подчёркивает потенциал оснований Льюиса в активации малых молекул путём целенаправленного управления реакционной способностью реагентов [238].

Использование реакции циклоприсоединения нитрилиминов с карбонильной группой было исследовано в ряде последних работ. Так, в работе Yavari [227] описано получение функционализированных спироиндоло[2,1-*b*]хинозалин-6,2'-оксадиазолов в относительно мягких условиях (Рисунок 2.90, А). Интересно, что циклоприсоединение в данном случае протекает исключительно по одной из связей C=O в присутствии другой экзоциклической связи C=O и эндоциклической связи C=N.

A. Yavari и др., 2019



B. Lopes и др., 2022

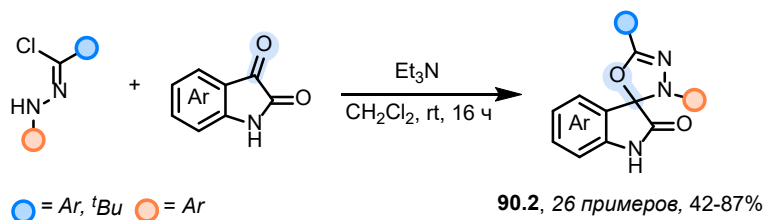


Рисунок 2.90 Образование спиропроизводных оксадиазолов.

В работе Lopes [228] описан синтез серии спирооксадиазолиноксиндолов с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между изатином и

нитрилиминами, генерируемыми из гидразоноилхлоридов, проведённой с умеренными и высокими выходами в мягких условиях (Рисунок 2.90, В). Полученные соединения продемонстрировали антиплазмодальную активность против кровяной стадии *P. falciparum* и печеночной стадии *P. berghei*, причём наиболее активные образцы продемонстрировали значения IC_{50} ниже 10 мкМ [228].

Существуют и другие примеры присоединения нитрилиминов к связям C=O в последних работах [86,230,239]. В литературе также есть работы, где циклоприсоединение нитрилимина по связи C=O является одной из стадий мультикомпонентной реакции (MCR) по синтезу потенциально биологически активных структур согласно протоколам зеленой химии [116,118].

2.4.5 Хемоселективность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов

В данном разделе будут обсуждаться аспекты хемоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к мультифункциональным диполярофилам, содержащим связи C=C, C=N, C=O и C=S. Подборно хемоселективность таких взаимодействий описывается в обзорной работе [240].

Согласно литературным данным, относительная реакционная способность диполярофильных центров подчиняется ряду $C=S \gg C=N \geq C=C > C=O$, причём электронная природа реагентов и стерические факторы оказывают значительное влияние на хемоселективность в данном ряду [240]. Различают хемоселективность/сайтселективность (конкуренция разных диполярофильных участков в ациклических молекулах) и периселективность — её частный случай для циклических полифункциональных диполярофилов. Оба случая обусловлены различной диполярофильностью ненасыщенных связей.

2.4.5.1 Конкуренция связей C=N и C=C в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов

Исследования, непосредственно посвящённые хемоселективности циклоприсоединений нитрилиминов к субстратам, содержащим одновременно связи C=C и C=N, на самом деле довольно немногочисленны [169,241,242]. Имеющиеся литературные данные показывают, что такие системы могут проявлять выраженную сайтселективность, однако в ряде случаев реакция протекает по альтернативным путям, включая перегруппировки [243]. С точки зрения общей реакционной способности связи C=N рассматриваются как диполярофилы умеренной активности [244].

Так, например присоединение нитрилиминов к азабутadiенам приводит к продуктам присоединения нитрилиминов исключительно по связи C=N, причем образующиеся продукты не вступают в дальнейшую реакцию по связи C=C при обработке избытком нитрилимина (Рисунок 2.91, А) [245]. В работе Hassaneen (Рисунок 2.91, В) напротив экзоциклическая связь углерод-углерод оказалась более предпочтительной по сравнению с эндоциклической связью C=N [246].

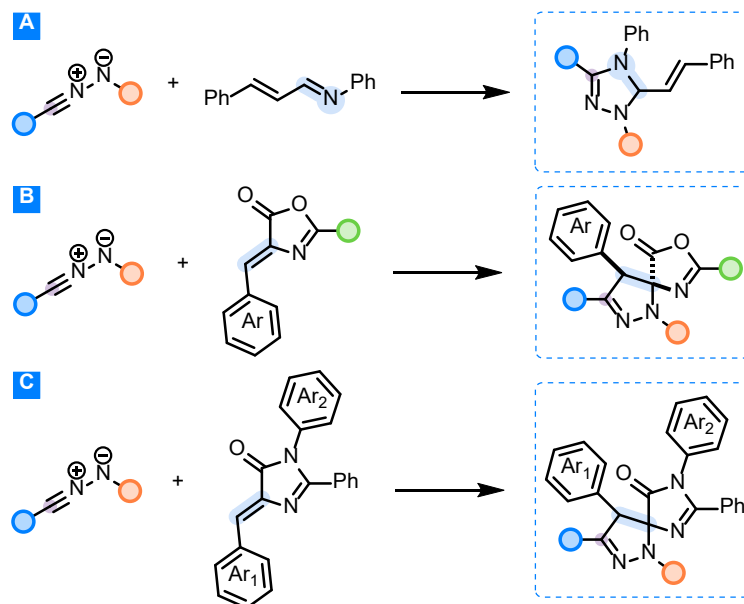


Рисунок 2.91 Хемоселективность присоединения нитрилиминов к связям C=C и C=N.

Для диполярофилов, содержащих одновременно экзоциклическую связь C=C и эндоциклическую связь C=N, ряд экспериментальных исследований показал, что (3+2)-циклоприсоединение нитрилиминов протекает преимущественно по экзоциклической связи C=C, приводя к соответствующим спироаннелированным пиразольным продуктам [169,241,247] (Рисунок 2.91, В; Рисунок 2.91, С). Вместе с тем хорошо документированы и случаи, когда нитрилимины селективно присоединяются по эндоциклической связи C=N, что приводит к образованию конденсированных 1,2,4-триазольных систем [248].

Farghaly и соавторы [242] систематически исследовали влияние заместителей в нитрилимине на хемоселективность, используя диполярофил, содержащий одновременно связи C=C и C=N (Рисунок 2.92). Полученные данные подчёркивают двойственную природу рассматриваемых 1,3-диполей: диарилзамещённые нитрилимины присоединяются преимущественно по экзоциклической связи C=C с образованием спироаддуктов (Рисунок 2.92, верхняя часть), тогда как С-этоксикарбонил-N-арилнитрилимины, генерируемые из соответствующих гидразоноилхлоридов, вступают в циклоприсоединение по эндоциклической связи C=N, приводя к конденсированным гетероциклическим продуктам (Рисунок 2.92, нижняя

часть). Эти выводы подтверждены расчетами методом DFT, включающими исследование механизмов реакций и анализ орбитальных взаимодействий [242].

Farghaly и др., 2020

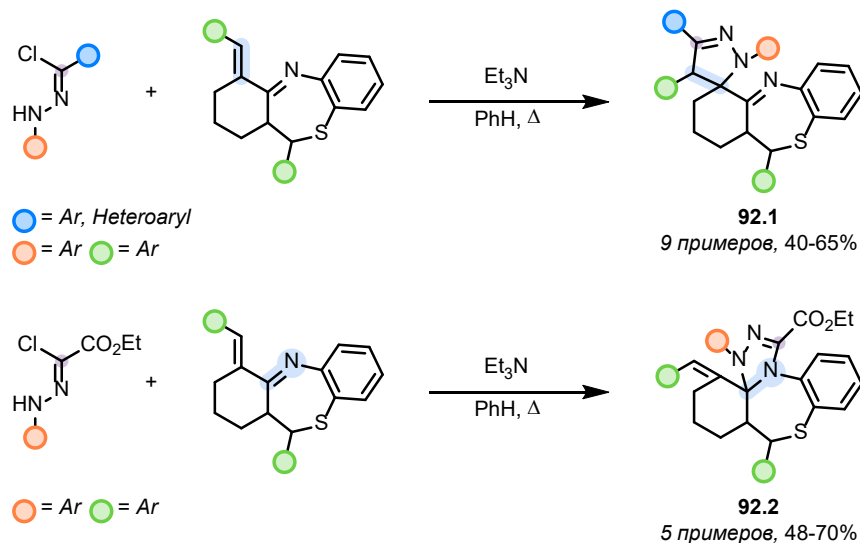


Рисунок 2.92 Влияние природы заместителей в нитрилиimine на хемоселективность присоединения нитрилиминов к связям C=C и C=N.

Таким образом, в случае наличия в диполярофиле одновременно связей C=C и C=N реакция может протекать по обоим диполярофильным центрам, а хемоселективность можно контролировать путем варьирования электронных свойств реагентов.

2.4.5.2 Конкуренция связей C=S, C=N и C=C в реакциях 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилиминов

В литературных источниках существует множество примеров селективного присоединения 1,3-диполей по двойной связи сера-углерод (Рисунок 2.93) при наличии в молекуле функциональной группы имина [249].

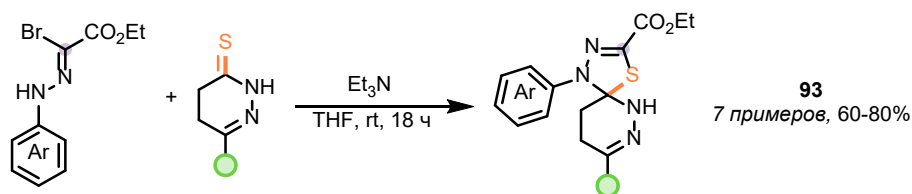
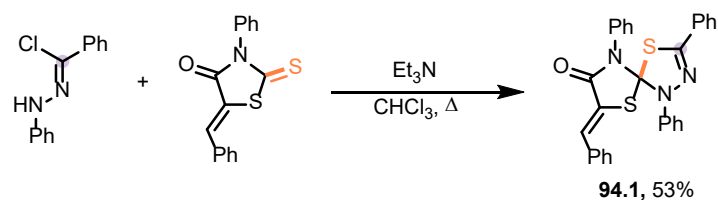


Рисунок 2.93 Хемоселективное присоединение нитрилимина по связи C=S в присутствии связи C=N.

Высокая активность серных аналогов карбонильных соединений в реакциях (3+2)-циклоприсоединения с нитрилиминами особенно выделяется на фоне реакционной способности диполярофилов с двойными связями углерод-углерод. В работе [250] в результате реакции нитрилимина с субстратом, в котором существуют альтернативы присоединения по кратным

связям C=C и C=S, в качестве продукта в реакции выделяют спироциклический аддукт циклоприсоединения по связи сера-углерод (Рисунок 2.94, А).

A. Linden и др., 1999



B. Elwan и др., 1995

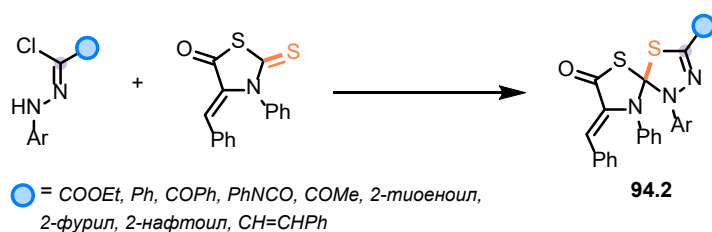


Рисунок 2.94 Хемоселективное присоединение нитрилиминов по связи C=S в присутствии связи C=C.

В работе Elwan [251] (3+2)-циклоприсоединение нитрилиминов к 1-фенил-5-(фенилметилиден)-2-тиоксо-тиазолидин-4-ону также протекало селективно по связи C=S при одновременном присутствии кратных связей C=C и C=O (Рисунок 2.94, В).

В литературе описано крайне мало примеров, когда двойная связь C=C в циклоприсоединении нитрилиминов конкурирует и превосходит по реакционной способности связь C=S [252,253]. Исследования реакций циклоприсоединения с участием тиокетенового фрагмента демонстрируют полную селективность образования тиадиазолина, а не пиразолина [254]. Однако в работе Hassaneen [252] показано, что связь C=S в 1,3-дифенил-5-(фенилметилиден)-2-тионо-4-имидазолидиноне, будучи более реакционноспособной, чем связь C=O, всё же уступает по реакционной способности енонному фрагменту (Рисунок 2.95, А). Следует отметить, что в данном случае также описана нетипичная региоселективность присоединения нитрилиминов, таким образом что *N*-конец нитрилимина реагирует со стерически менее загруженным атомом двойной связи C=C. Однако структура соединений в данной работе не подтверждается данными РСА, а следовательно, доказана неоднозначно.

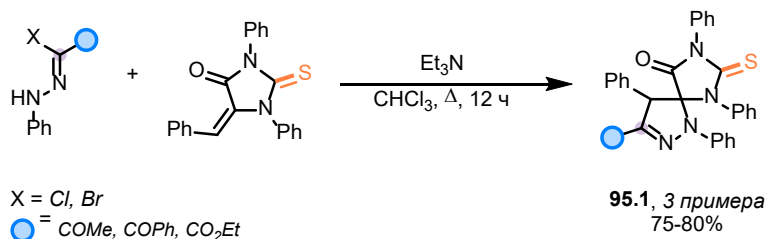
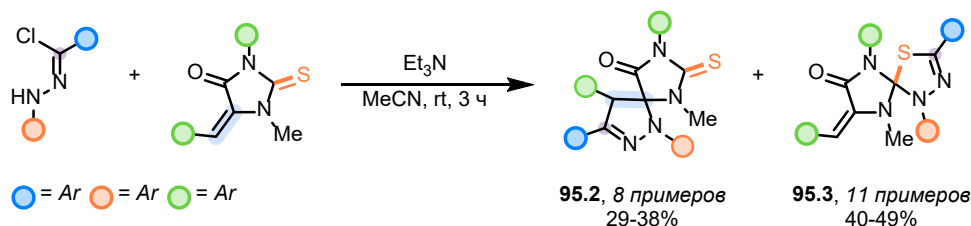
A. Hassaneen *и др.*, 1995B. Yavari *и др.*, 2021

Рисунок 2.95 Конкуренция связей C=S и C=C в реакциях с нитрилиминами.

Интересно, что в работе Yavari [253] 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилиминов протекало как по тризамещенной связи C=C, так и по связи C=S в арилдентиогидантоинах, однако выходы спиротиадиазолинов оказывались выше (Рисунок 2.95, В). Причем при введении в реакцию нитрилиминов, содержащих электроноакцепторные нитрогруппы в реакции образовывался исключительно продукт циклоприсоединения по C=S. Аналогичная хемоселективность наблюдалась при введении диметиламино группы в пара положение арильного заместителя при экзоциклической связи C=C.

Таким образом, большинство исследований подтверждают тот факт, что тиокарбонильные группы являются наиболее предпочтительными для циклоприсоединения нитрилиминов, по сравнению с иными кратными связями углерод-углерод и углерод-гетероатом.

2.4.6 Димеризация нитрилиминов

Из литературных источников известно, что нитрилимины могут образовывать димеры в ходе (3+3)-циклоприсоединения. В большинстве случаев продукты димеризации являются побочными, образующимися при недостаточной активации соответствующего диполярофила в реакции циклоприсоединения [168,193,233,237,255–259]. Однако, существуют работы, в которых (3+3)-циклоприсоединение нитрилиминов между собой применяется как способ получения 1,2,4,5-дигидротетразинов [260,261].

Димеризация нитрилиминов протекает при отсутствии подходящего диполярофила в реакционной смеси. При этом молекулы нитрилимина будут реагировать друг с другом. Выбранные условия проведения реакции в наибольшей степени влияют на структуру образующейся молекулы димера. Согласно литературным данным, нитрилимины могут

димеризоваться с образованием либо 1,2,4,5-дигидротетразина, либо 1,2,3-триазола (Рисунок 2.96). В ходе димеризации могут реализовываться два режима: комбинирование молекул диполя может происходить либо «голова к голове» (Рисунок 2.96, А), либо «голова к хвосту» (Рисунок 2.96, В). Оба эти процесса дают дигидротетразины: аналог 1,2,3,4- в случае первого и аналог 1,2,4,5- в случае второго. Однако производные 1,2,3,4-дигидротетразина неустойчивы и претерпевают раскрытие цикла с образованием бис-азоэтилена, который впоследствии подвергается термическому или фотохимическому замыканию цикла с образованием молекулы 1,2,3-триазола и соответствующего нитрена [262].

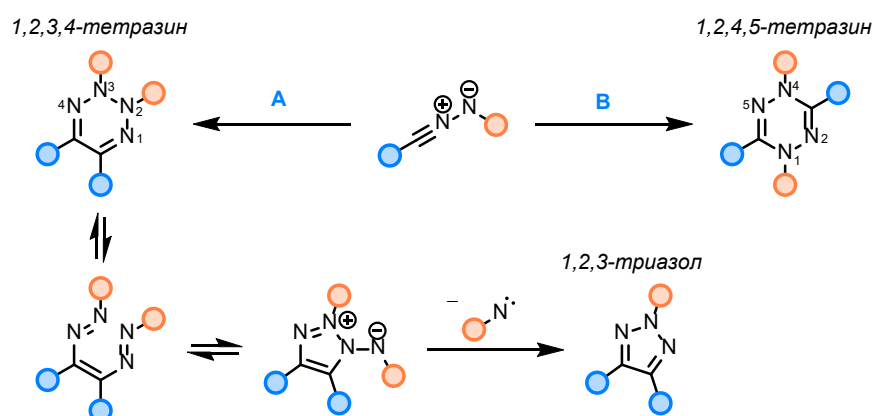


Рисунок 2.96 Механизм димеризации нитрилиминов.

Природа образующихся продуктов димеризации зависит от условий протекания реакции, которые определяются при выборе подхода к получению нитрилиминов. Так, при термоллизе тетразолов или дегидрогалогенировании гидразонилхлоридов при протекании реакции в условиях нагревания образующийся продукт димеризации будет иметь структуру 1,2,4,5-дигидротетразина [25,109,258,259,263]. Исследования показали, что данное соединение достаточно стабильно и регенерация нитрилимина в результате разложения димера в условиях реакции происходить не будет.

Димеризация нитрилимина с образованием 1,2,4,5-дигидротетразина исследовалось с использованием расчетных методов DFT на уровне теории SMD/M06-2X/def2-TZVP в работе [237]. В данном случае процесс рассматривался как побочный и было показано, что образование димера является экзергоническим процессом ($\Delta G^\circ = -62,5$ ккал/моль) и имеет активационный барьер 19,7 ккал/моль, что говорит о высокой вероятности протекания данного процесса даже при комнатной температуре.

Применение фотохимических методов генерации нитрилиминов с использованием тетразолов или сиднонов способствует образованию 1,2,3-триазолов [264,265].

Следовые количества 1,2,4-триазола могут быть выделены в том случае, когда в качестве источников нитрилиминов используются 2,5-тетразолы, но не для сиднонов [266].

Природа наблюдаемой разницы в реакционной способности остается малоизученной. Более поздние исследования показали необратимость образования 1,2,4,5-дигидротетразина в фотохимических условиях.

При отсутствии активного диполярофила или альтернативного субстрата, в случае разбавленных растворов, вместо димеризации нитрилимины предпочтительно будут разлагаться с образованием ряда более простых продуктов (Рисунок 2.97). Такой подход применим только к необратимым методам генерации нитрилиминов, использующим 2,5-тетразолы и сидноны. В случае использования гидразонилхлоридов в реакции будет поддерживаться равновесие между нитрилимином и его источником до тех пор, пока реакция не прекратится [267].

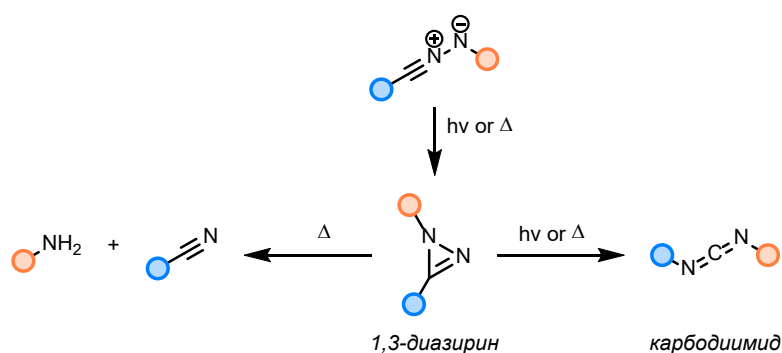


Рисунок 2.97 Механизм разложения нитрилиминов.

С синтетической точки зрения, основным продуктом разложения нитрилиминов является соответствующий изомер карбодиимида, который может образовываться при фотолизе или термолизе. Полный механизм разложения 1,3-диполя был описан в работе [268], где также было подтверждено протекание перегруппировки через промежуточный диазирин (Рисунок 2.97). После окончания первичной изомеризации до диазирина могут реализовываться два конкурентных пути разложения. Наиболее предпочтительна в данном случае перегруппировка диазирина с образованием соответствующих производных карбодиимида, однако помимо этого возможно образование нитрила, соответствующего структуре заместителя при терминальном атоме углерода каркаса $C-N-N$. В этом случае, заместитель при N -конце нитрилимина отщепляется в виде нитрена, который обычно дает соответствующий анилин. Данный механизм разложения наблюдался для нитрилиминов различной структуры [268].

Также следует отметить, что помимо димеризации и описанных выше побочных процессов нитрилимины могут вступать в реакцию олиго/полимеризации [259,261,269].

2.5 Заключение

Анализ литературных данных показывает, что реакции (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к кратным связям различной природы представляют собой универсальный

инструмент конструирования гетероциклических систем и в большинстве случаев демонстрирует выраженную регио- и нередко диастереоселективность. При этом исход реакции определяется совокупностью электронных и стерических факторов, которые могут быть интерпретированы как в рамках теории граничных орбиталей, так и с использованием квантово-химических расчетов и анализа индексов реакционной способности, что делает возможным предсказание результата реакции циклоприсоединения в многофункциональных системах.

Одним из ключевых выводов обзора является то, что в мультифункциональных диполярфилах хемоселективность реакции циклоприсоединения нитрилиминов возможно настраивать путем изменения электронных свойств реагирующих молекул. В литературе подчёркивается общий ряд относительной реакционной способности диполярфильных центров, в котором тиокарбонильная связь $C=S$, как правило, является наиболее предпочтительной. Именно поэтому связи углерод–сера обоснованно рассматриваются как «супердиполярфилы». Одновременно отмечены редкие примеры инверсии ожидаемой хемоселективности. Это показывает, что исход реакции определяется тонким балансом факторов — прежде всего электронными эффектами заместителей в 1,3-диполе и стерической доступностью реакционного центра — и подчёркивает необходимость систематических исследований для управляемого выбора направления циклоприсоединения.

Наконец, представленные в обзоре данные демонстрируют, что (3+2)-циклоприсоединение нитрилиминов является синтетически доступным и препаративно удобным подходом к получению спиросочленённых гетероциклических структур. Это делает реакции нитрилиминов удобным инструментом для целенаправленного построения сложных каркасных структур, в том числе из субстратов с конкурирующими экзоциклическими связями $C=C$ и $C=X$. В таких системах ключевой задачей становится контроль хемоселективности, определяющий направление циклоприсоединения и дальнейшие превращения.

3. Обсуждение результатов¹

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. Одной из важных задач данного исследования является изучение хемоселективности циклоприсоединения нитрилиминов к мультифункциональным диполярофилам на основе производных гидантоинов, содержащим связи C=C, C=N, C=S, C=Se и C=O. Данный раздел диссертации состоит из пяти разделов, представленных на Рисунках 3.1 и 3.2.

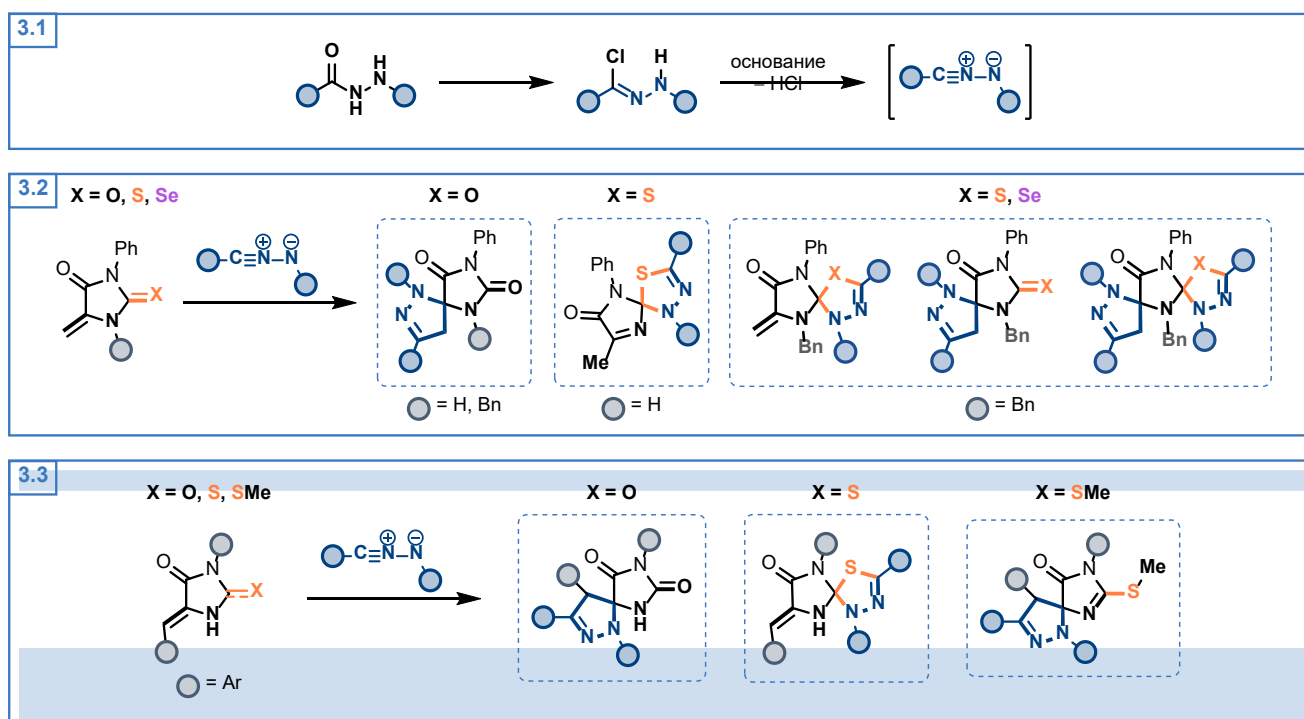


Рисунок 3.1 Структура исследования.

В разделе 3.1 описано получение предшественников нитрилиминов — гидразоноилгалогенидов. Разделы 3.2, 3.3 и 3.4 соответственно посвящены исследованию закономерностей 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным гидантоинов, содержащим 1,1-ди-, три- и тетразамещенную экзоциклическую связь C=C. В разделе 3.5 рассматриваются подходы к последовательному 1,3-диполярному циклоприсоединению нитрилиминов и азометинилидов, позволяющие синтезировать новые триспиросочленённые гетероциклические системы.

¹ Нумерация соединений в данном разделе не совпадает с нумерацией, представленной в обзоре литературы.

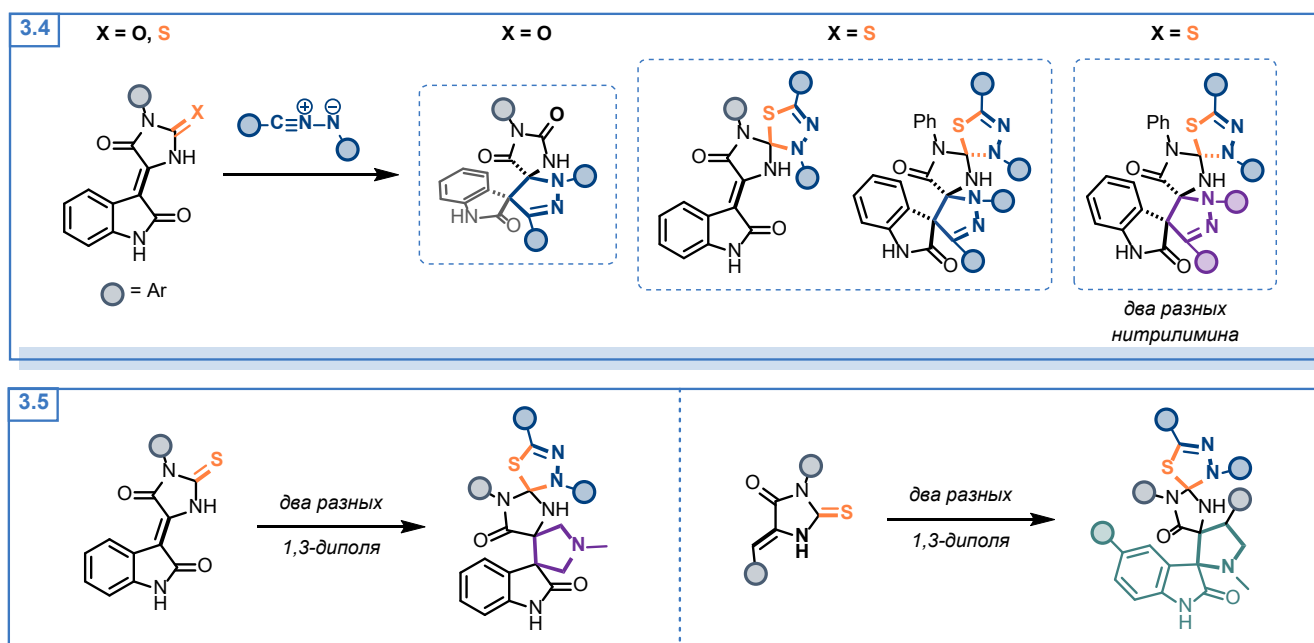


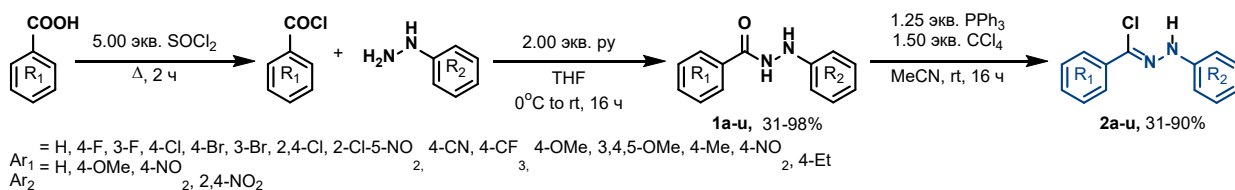
Рисунок 3.2 Структура исследования.

3.1 Получение предшественников нитрилиминов²

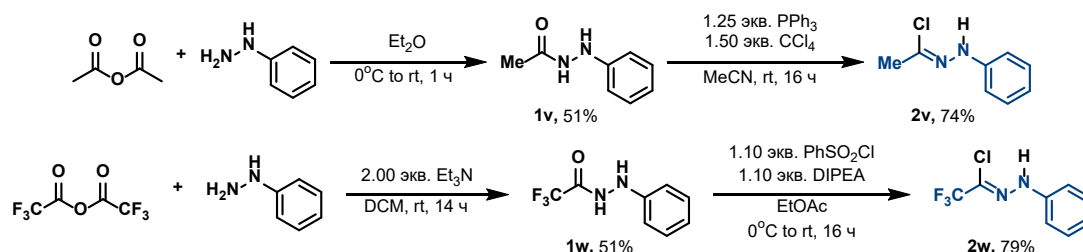
В качестве источников нитрилиминов в данной работе использовали гидразоноилгалогениды — синтетически доступные и стабильные соединения, позволяющие постепенно генерировать 1,3-диполь в реакционной среде за счёт медленного добавления основания. Используя литературные методики [72,74,270,271], была синтезирована библиотека гидразоноилгалогенидов с различными заместителями (Рисунок 3.3). Диарилгидразоноилхлориды **2a-u** были получены в соответствии с подходом [72], представленным на Рисунке 3.3, А, согласно которому изначально производные бензойных кислот вводили в реакцию с тионилхлоридом при кипячении в течение 2-3 часов. Соответствующие хлорангидриды без дополнительной очистки вводили в реакцию ацилирования с производными фенилгидразина с образованием ацилгидразинов **1a-u**, которые далее реагировали с трифенилфосфином и тетрахлорметаном с образованием диарилгидразоноилхлоридов **2a-u**.

² При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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-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). Объем 1.7 п.л.; **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). Объем 0.8 п.л.

A. Синтез диарилгидразоноилхлоридов



B. Синтез алифатических гидразоноилхлоридов



C. Синтез гетероциклических гидразоноилхлоридов

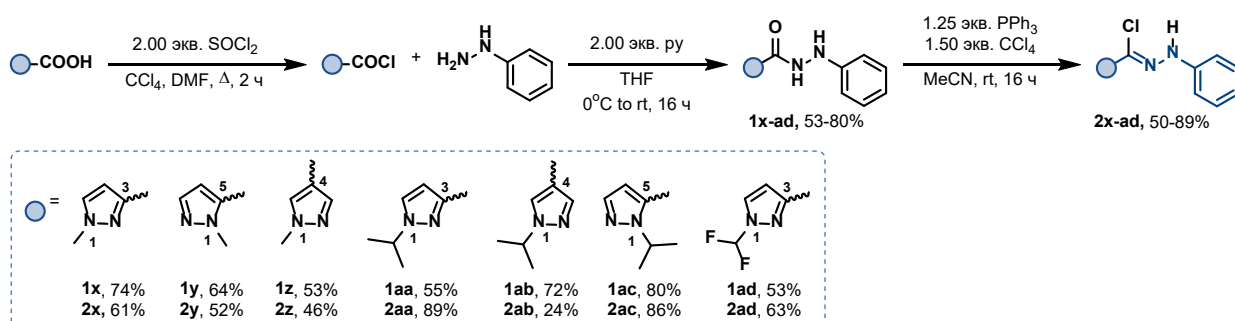


Рисунок 3.3 Синтез источников нитрилиминов 2a-ad.

Для получения гидразоноилхлоридов с алифатическим заместителем при атоме углерода (Рисунок 3.3, В) на стадии ацилирования использовали соответствующие ангидриды [74,270], а в случае превращения ацилгидразина **1w** в гидразоноилхлорид **2w** – альтернативную методику [74], согласно которой в качестве источника галогена применяют бензолсульфонилхлорид, а в качестве основания – DIPEA. Также в ходе настоящей работы нами впервые были получены и описаны гидразоноилхлориды **2x-ad**, содержащие замещенные пиразольные фрагменты при атоме углерода (Рисунок 3.3, С). Получение гидразоноилгалогенидов, содержащих гетероциклический фрагмент, отличалось от представленных в литературе методов более мягкими условиями при синтезе соответствующих галогенангидридов кислот [271]. При этом использовался двукратный избыток тионилхлорида в присутствии каталитического количества диметилформамида. Последующие стадии получения целевых соединений совпадали с используемыми при синтезе диарилгидразоноилхлоридов.

3.2 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-метилен-2-халькогенгидантоинов³

Нитрилимины, как показано в литературном обзоре, легко вступают в реакции с диполярофилами, содержащими дизамещённые двойные связи. Вместе с тем в литературе описаны лишь единичные примеры их присоединения к экзоциклическим кратным связям производных 5-метилендимидазолонов [252,253] (см. раздел 2.4.3.1). В данной части работы было изучено влияние электронной природы заместителей в нитрилимине на региоселективность и хемоселективность циклоприсоединения по связям C=C, C=S и C=Se. В качестве модельных диполярофилов были выбраны 5-метиленгидантоин **3**, 5-метилен-2-тиогидантоин **6**, 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоин **8**, 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоин **12аа** и 1-бензил-5-метиленгидантоин **14**. В случае 5-метиленгидантоина **3** и 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** были проведены расчеты методами теории функционала плотности для объяснения наблюдаемой реакционной способности рассматриваемых диполярофилов.

3.2.1 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 5-метилен-3-фенил-2-гидантоину

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов с диполярофилами, содержащими 1,1-дизамещённую связь углерод-углерод, могут быть использованы для получения структур, содержащих спиропиразолиновый фрагмент (см. раздел 2.4.3.1). Исследование реакционной способности нитрилиминов в реакциях с производными 5-метилен-2-халькогенгидантоинов было начато с 5-метиленгидантоина **3**, полученного по известной методике [272], в котором для 1,3-диполярного циклоприсоединения доступна только 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 (см. раздел 2.4.4.4).

Оптимизация условий реакции (3+2)-циклоприсоединения проводилась на примере гидразонилхлорида **2а** и диполярофила **3** в различных растворителях (дихлорметан, хлороформ,

³ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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-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.; **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.

ацетонитрил, этилацетат, бензол, толуол) при комнатной температуре и при кипячении, а генерация нитрилимина осуществлялась *in situ* путём прибавления триэтиламина (Рисунок 3.4). Использование небольшого избытка гидразоноилхлорида (1.10 экв.) в дихлорметане дает выход спиропиразолина **4a** 88% (сравнение опытов 1 и 2). Увеличение количества предшественника нитрилимина **2a** до 2.00 экв. приводило к снижению выхода **4a** до 58% (опыт 3), что, по-видимому, обусловлено необратимой димеризацией 1,3-диполя при его избытке в реакционной среде [273] (см. раздел 2.4.6).

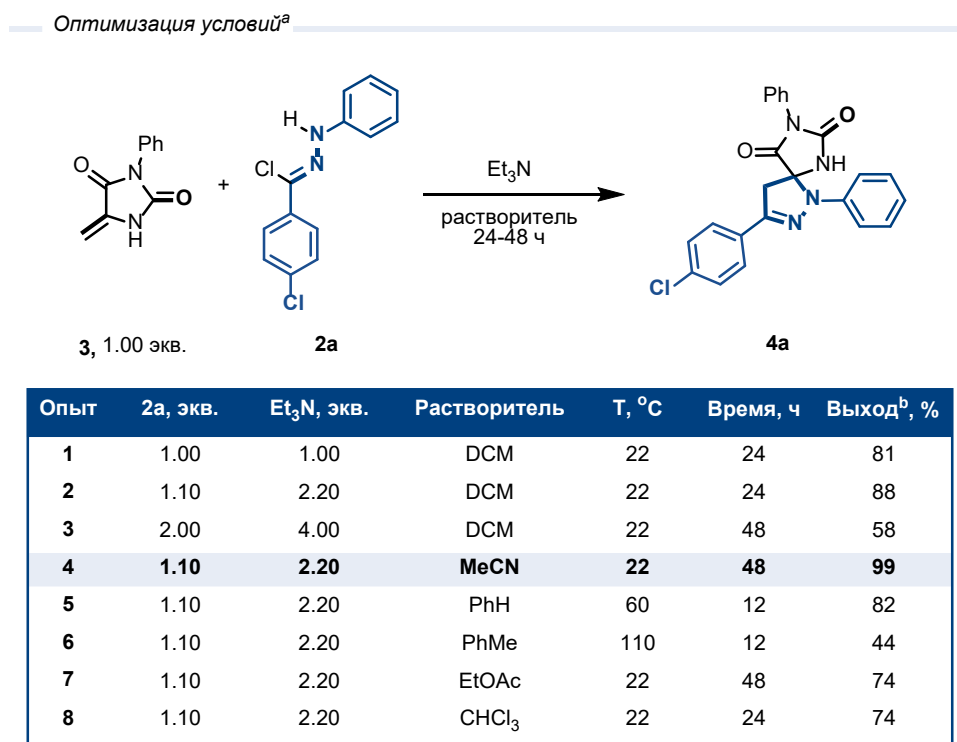


Рисунок 3.4 Оптимизация условий реакции 5-метиленгидантоина **3** и гидразоноилхлорида **2a**.

^aЕсли не указано иное, реакции проводили с 5-метиленгидантоином **3** (0.23 ммоль, 62 мг) и гидразоноилхлоридом **2a** в 4.00 мл растворителя. ^bВыход выделенного продукта.

Проведение реакции при кипячении в бензоле позволило получить продукт **4a** за более короткое время с высоким выходом 82% (опыт 5). Однако при использовании более жестких условий (кипячение в толуоле) скорость побочных процессов возрастала, вследствие чего выход **4a** снижался до 44% (опыт 6). Наилучшие результаты были получены при проведении реакции в безводном ацетонитриле при комнатной температуре с использованием небольшого избытка гидразоноилхлорида **2a** (1.10 экв.), что обеспечивало получение соединения **4a** с выходом до 99% за 48 часов (опыт 4).

Используя полученные оптимальные условия, 5-метилен-3-фенилгидантоин **3** вводили в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилиминами, генерируемыми *in situ* из

гидразоноилхлоридов **2**, содержащих различные заместители как при атоме углерода (C-конец), так и при терминальном атоме азота (N-конец) фрагмента C–N–N. В результате была получена серия спиропиразолинимидазолидин-2,4-дионов **4a-o** (Рисунок 3.5).

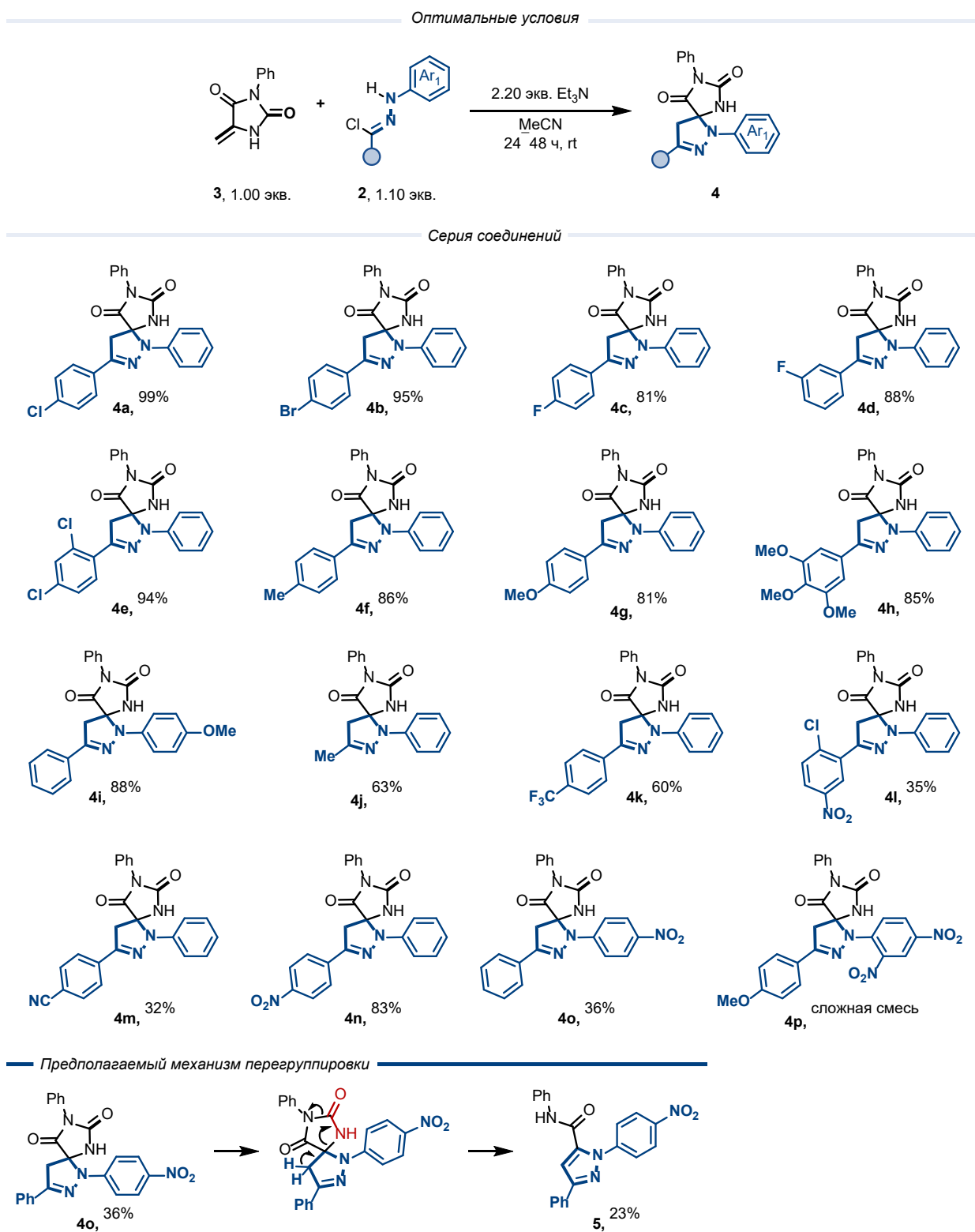


Рисунок 3.5 Реакции 5-метиленгидантоина **3** и гидразоноилхлоридов **2**.

Введение электронодонорных заместителей или галогенов в оба ароматических фрагмента нитрилимину (при *C*-конце и при *N*-конце) в большинстве случаев приводило к образованию продуктов циклоприсоединения **4a-i** с высокими выходами, тогда как наличие электроноакцепторных заместителей снижало выход целевых продуктов **4k-o**. Низкие выходы соединений **4l** и **4m**, по-видимому, обусловлены уменьшением скорости циклоприсоединения: даже при увеличении времени реакции с 24 часов до 5 суток не наблюдалось полной конверсии исходных соединений. Данное наблюдение согласуется с результатами Wang [52] (см. раздел 2.3.3.2, Рисунок 2.9), согласно которым введение электроноакцепторных заместителей замедляет (3+2)-циклоприсоединение в случае реакции с нормальными электронными требованиями (NED).

Для соединений **4n** и **4o**, содержащих нитрогруппу в пара-положении ароматического кольца — соответственно при *C*-конце (**4n**) и при *N*-конце нитрилимину (**4o**), — установлено существенное различие в выходах продуктов циклоприсоединения (83 и 36% соответственно). Снижение выхода **4o** связано с конкурентным образованием пиразола **5**. По-видимому, соединение **5** образуется в ходе раскрытия гидантоинового цикла в спиросоединении **4o**, что сопровождается ароматизацией пиразолинового фрагмента, аналогично описанному в работах [274,275]. При этом увеличение времени реакции не приводило к заметному росту выхода побочного продукта **5**. Структура соединения **5** подтверждена данными 2D ЯМР спектроскопии (^1H – ^{13}C HSQC, HMBC, NOESY, TOCSY, см. Приложение) и масс-спектрометрии высокого разрешения.

В случае нитрилимину, генерируемого из гидразиноилхлорида **2q**, содержащего одновременно электроноакцепторный заместитель при *N*-конце и электронодонорный при *C*-конце, взаимодействие с диполярфилом **3** приводило к образованию сложной смеси продуктов, при этом целевой спироаддукт **4p** не был обнаружен в реакционной смеси. По-видимому, наличие в двух ароматических фрагментах диполя, образующегося из гидразиноилхлорида **2q**, функциональных групп с противоположными мезомерными эффектами (OMe, +M; NO₂, –M) вызывает его выраженную поляризацию и повышение реакционной способности, что способствует протеканию конкурирующих превращений и приводит к формированию сложной смеси продуктов.

Структуры полученных спиропроизводных **4a-o** установлены основываясь на данных 2D ЯМР-спектроскопии (^1H – ^{13}C HSQC, HMBC, NOESY) полученных для соединений **4k**, **4n** и **4o** (см. Приложение). На основании данных экспериментов ^1H – ^1H NOESY показана пространственная близость метиленовой CH₂ группы пиразолинового цикла к ароматическому кольцу, содержащему CF₃-группу (соединение **4k**), и к кольцу с NO₂-группой (соединение **4n**).

Для соединения **4o** в спектрах ^1H - ^1H NOESY наблюдаются корреляции протонов метиленовой группы пиразолинового цикла с орто-протонами фенильного заместителя при C-конце. В спектрах ^1H ЯМР реакционных смесей для всех соединений наблюдался единственный набор сигналов, соответствующий продуктам, представленным на Рисунке 3.5. Тем самым установлено, что независимо от природы заместителей при C-конце или при N-конце нитрилимина циклоприсоединение к экзоциклической двойной связи 5-метиленгидантоина **3** протекает региоселективно. Во всех случаях N-конец нитрилимина присоединяется к более стерически загруженному атому углерода связи $\text{C}=\text{C}$, что приводит к формированию 5,5-дизамещённого пиразолинового цикла.

Таким образом, (3+2)-циклоприсоединение нитрилиминов, генерируемых *in situ* из гидразоноилхлоридов **2**, к 5-метилен-3-фенилгидантоину **3**, содержащему экзоциклическую 1,1-дизамещённую двойную связь $\text{C}=\text{C}$, приводит к получению ранее не описанных спиропиразолинимидазолидин-2,4-дионов **4a-o** с высокими выходами. Процесс протекает региоселективно с образованием единственного региоизомера.

Для анализа наблюдаемой региоселективности (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к диполярофилу **3** были выполнены квантово-химические расчёты. Реакцию производных нитрилиминов **2a'**, **2l'**, **2o'** и **2r'**, соответствующих гидразоноилхлоридам **2a**, **2l**, **2o** и **2r**, с 5-метилен-3-фенилгидантоином **3**, приводящую к спиропиразолинимидазолидин-2,4-дионам **4**, исследовали в рамках теории функционала плотности (DFT) на уровне теории PBE0-D4(CPCM(CH_2Cl_2))/def2-SVPD.

3.2.1.1 Исследование 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 5-метилен-2-гидантоину расчетными методами

В настоящем разделе обсуждаются результаты квантово-химических расчетов для реакции присоединения нитрилиминов к 1,1-дизамещённой экзоциклической связи $\text{C}=\text{C}$ гидантоина **3**.

Расчёты были проведены с использованием программного пакета ORCA 5.0 с использованием разложения единицы (RI) для ускорения вычислений: RIJCOSX с вспомогательными базисами def2/J и def2/C (для гибридного функционала PBE0) [276]. Параметры сетки интегрирования, критерии самосогласованного поля (SCF) и геометрической оптимизации приняты по умолчанию ORCA (Grid4 для DFT, TightOpt). Оптимизация геометрий исходных реагентов и переходных состояний проведена на уровне теории PBE0/def2-SVPD [277]. Эффект растворителя был учтён в рамках континуальной модели CPCM с параметрами дихлорметана (CH_2Cl_2) [278]. Конденсированные функции Фукуи [279] определены для

катионных (N+1) и анионных (N–1) форм молекул с геометрией, оптимизированной для нейтральных (N) структур. Анализ распределения электронной плотности выполняли по зарядовой схеме Хиршфилда [280]. Для локализации переходных состояний (TS) применялся метод натянутой резинки (nudged elastic band, NEB) [281]. Частоты колебаний рассчитаны для подтверждения природы стационарных точек (минимумы — без мнимых частот, TS — одна мнимая частота) и получения термодинамических поправок.

В первую очередь была проведена оценка энергий граничных орбиталей нитрилиминов **2a'**, **2l'**, **2o'** и **2r'** и диполярфила **3** (Рисунок 3.6). Данные 1,3-диполи были выбраны исходя из предположения, что они имеют значительно различающиеся энергетические параметры, исходя из природы и положения заместителей, а также с учетом выходов, продуктов **4a**, **4k**, **4n** и **4o**, полученных из соответствующих нитрилиминов.

Было показано, что энергетический разрыв между ВЗМО диполярфила **3** и НСМО диполя **2a'** составляет 5.41 эВ, что значительно больше, чем разрыв между ВЗМО диполя **2a'** и НСМО диполярфила **3** (3,79 эВ). Таким образом, разница в энергиях граничных орбиталей указывает на то, что реакция протекает по механизму с нормальными электронными требованиями (NED), контролируемому ВЗМО_{диполя}, где нитрилимин **2a'** проявляет нуклеофильные свойства, а диполярфил **3** выступает в роли электрофила.

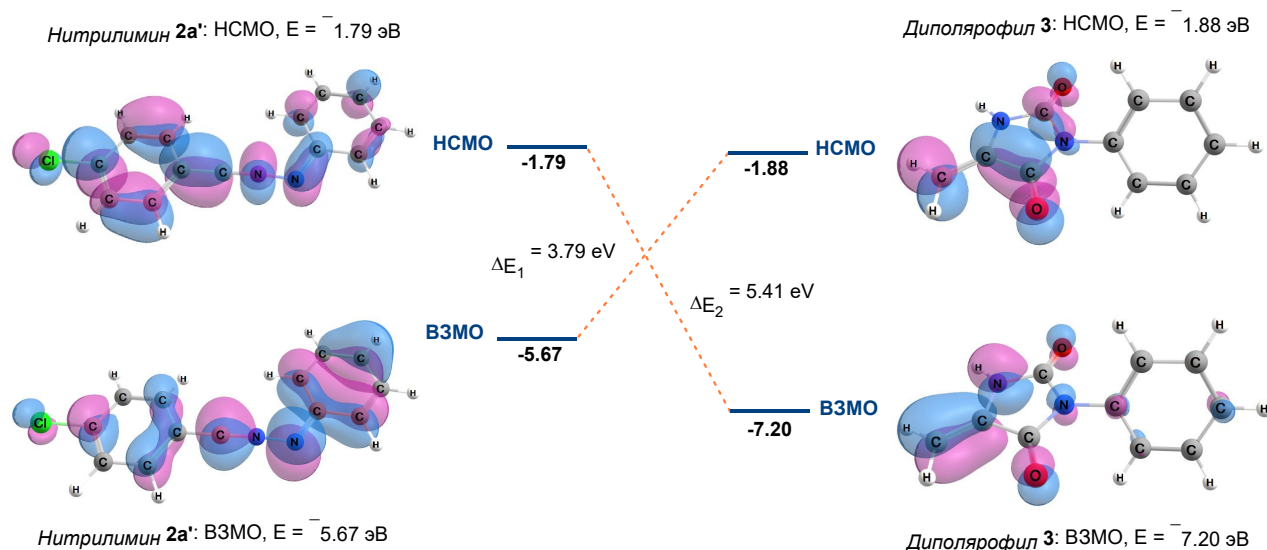
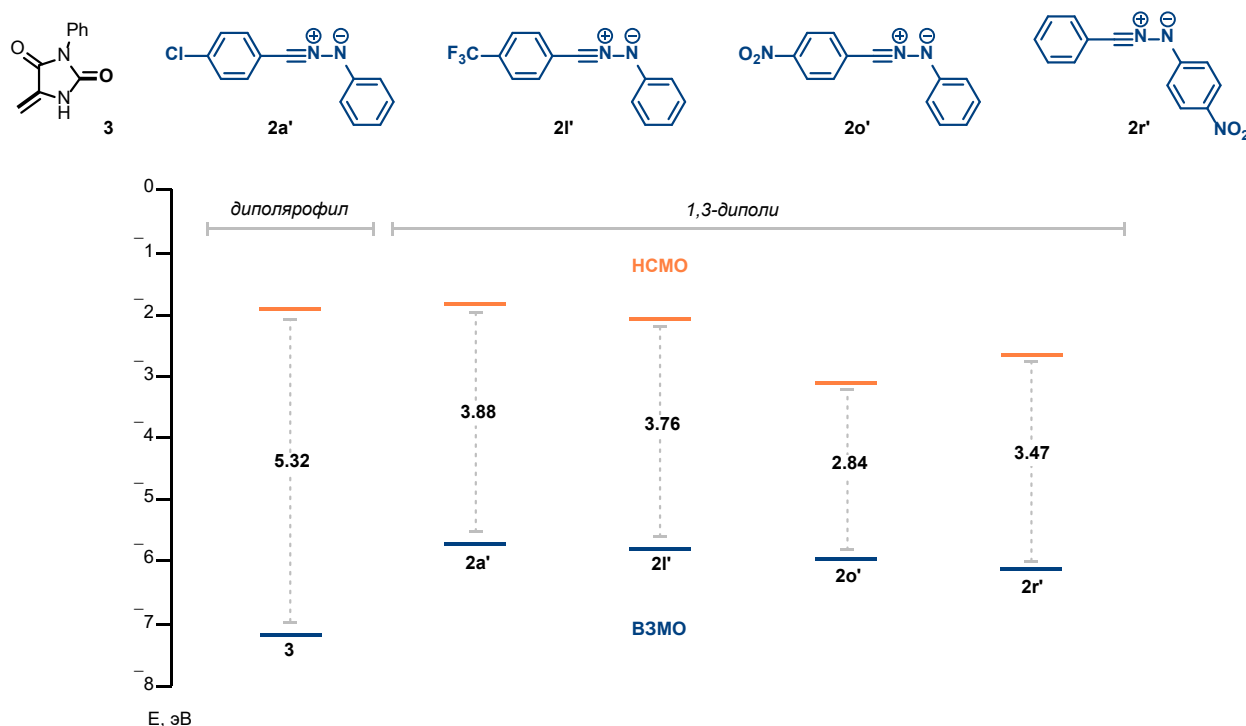


Рисунок 3.6 Граничные орбитали нитрилимина **2a'** и гидантоина **3**.

Влияние природы заместителей на энергии ВЗМО и НСМО 1,3-диполей суммировано в Таблице 3.1. Анализ данных Таблицы 3.1 показывает, что электроноакцепторные заместители закономерно понижают энергии ВЗМО и НСМО 1,3-диполей. Однако даже при снижении энергии ВЗМО нитрилиминов вклад взаимодействия ВЗМО_{диполь}–НСМО_{диполярфил} во всех рассмотренных случаях остаётся энергетически более выгодным по сравнению с

альтернативным вариантом. Следовательно, для всех исследованных систем реализуется (3+2)-циклоприсоединение с нормальными электронными требованиями.

Таблица 3.1 Энергии граничных орбиталей для диполярофила **3** и нитрилиминов **2'**



	НСМО, эВ	ВЗМО, эВ	НСМО _{диполярофил} — ВЗМО _{диполь} , эВ	НСМО _{диполь} — ВЗМО _{диполярофил} , эВ
3	-1.88	-7.20	—	—
2a' (R ₁ = 4-Cl)	-1.79	-5.67	3.79	5.41
2l' (R ₁ = 4-CF ₃)	-2.03	-5.79	3.90	5.17
2o' (R ₁ = 4-NO ₂)	-3.09	-5.93	4.05	4.11
2r' (R ₂ = 4-NO ₂)	-2.64	-6.11	4.22	4.56

Как обсуждалось в литературном обзоре (см. раздел 2.4.2), глобальные индексы реакционной способности концептуальной теории функционала плотности CDFT — электронный химический потенциал μ , химическая жёсткость η , электрофильность ω и нуклеофильность N [282] — являются удобным инструментом для анализа как общей реакционной способности реагентов, так и факторов, определяющих их региоселективность в реакциях циклоприсоединения [283]. Расчёт индексов методами CDFT позволяет в наглядной форме классифицировать реагирующие частицы как электронодонорные или электроноакцепторные, и позволяет определить предпочтительный путь взаимодействия для каждой пары реагентов.

В настоящей работе индексы реакционной способности в основном состоянии были рассчитаны как в газовой фазе, так и с учетом растворителя; соответствующие значения приведены в Таблице 3.2. Значения μ для нитрилиминов **2a'** (–3,77 и –3,73 эВ) и **2l'** (–4,01 и –3,91 эВ) в обеих средах, а также для **2r'** в растворе (–4,37 эВ) оказались выше, чем для диполярофила **3** (–4,33 и –4,54 эВ). Это указывает на то, что в полярной реакции (3+2)-циклоприсоединения перенос электронной плотности должен быть направлен от **2a'**, **2l'** и **2r'** (проявляют нуклеофильные свойства) к диполярофилу **3** (выступает в роли электрофила). В случае нитрилимина **2o'** значение μ в газовой фазе (–4,58 эВ) ниже, чем у **3**, тогда как в растворе близость величин μ (–4,51 и –4,54 эВ соответственно) затрудняет однозначное определение направления переноса электронной плотности.

Таблица 3.2 Индексы реакционной способности рассчитанные для диполярофила **3** и нитрилиминов **2'**

Соединение	R ₁	R ₂	ВЗМО, эВ	НСМО, эВ	μ	η	ω	N
<i>Газовая фаза</i>								
3	—	—	–6.94	–1.72	–4.33	5.21	1.80	2.77
2a'	Cl	H	–5.63	–1.90	–3.77	3.74	1.90	4.08
2l'	CF ₃	H	–5.83	–2.20	–4.01	3.63	2.22	3.98
2o'	NO ₂	H	–6.07	–3.09	–4.58	2.98	3.52	3.64
2r'	H	NO ₂	–6.19	–2.51	–4.35	3.68	2.57	3.52
<i>Растворитель, CH₂Cl₂</i>								
3	—	—	–7.20	–1.88	–4.54	5.32	1.94	2.52
2a'	Cl	H	–5.67	–1.79	–3.73	3.88	1.80	3.69
2l'	CF ₃	H	–5.79	–2.03	–3.91	3.75	2.04	3.93
2o'	NO ₂	H	–5.93	–3.09	–4.51	2.85	3.57	3.79
2r'	H	NO ₂	–6.11	–2.64	–4.37	3.47	2.76	3.61

Поскольку результаты, полученные с учётом растворителя, в целом оказываются более согласованными и позволяют с большей уверенностью отнести рассматриваемые соединения к

нуклеофилам или электрофилам, дальнейшие выводы сделаны преимущественно на основании индексов, рассчитанных с учетом растворителя.

Индексы электрофильности ω и нуклеофильности N для диполярофила **3** составляют 1,94 (1,80) эВ и 2,52 (2,77) эВ соответственно, что позволяет отнести его к классу сильных электрофилов и умеренных нуклеофилов в рамках принятых шкал электрофильности [284] и нуклеофильности [285]. Все исследованные нитрилимины характеризуются значениями $N > 3,00$ эВ (сильные нуклеофилы) и $\omega > 1,5$ эВ (сильные электрофилы), что согласуется с их принадлежностью к диполям типа II, способным проявлять как электрофильные, так и нуклеофильные свойства [286]. Следовательно, для всех рассмотренных систем наиболее вероятен сценарий, при котором нитрилимины выступают в роли нуклеофилов, вовлекая свою ВЗМО во взаимодействие с НСМО диполярофила **3**, проявляющего электрофильные свойства; тем самым процесс циклоприсоединения соответствует нормальным электронным требованиям (NED, ВЗМО-контролируемый). Вместе с тем из Таблицы 3.2 следует, что значения электронного химического потенциала μ для диполярофила **3** и нитрилимина **2o'** близки; в такой ситуации анализ в рамках теории граничных молекулярных орбиталей не позволяет сделать однозначный прогноз, поскольку энергетические разрывы для альтернативных пар ВЗМО–НСМО оказываются сопоставимыми.

Для анализа региоселективности (3+2)-циклоприсоединения нитрилимина **2a'** по экзоциклической двойной связи $C=C$ в положении 5 гидантоинового цикла были рассмотрены два возможных направления процесса, приводящие к образованию региоизомерных аддуктов **A** и **B** (Рисунок 3.7). При протекании реакции по Пути 1 образуется пиразолиновый аддукт **A**, в котором N -конец нитрилимина связывается с наиболее стерически загруженным атомом углерода двойной связи C^5 . Согласно литературным данным, такой вариант является более благоприятным [287], чем образование региоизомера **B** по Пути 2. В соответствии с полученными нами экспериментальными данными, в реакциях (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов с 5-метиленгидантоином **3** наблюдается региоселективное образование именно аддукта **A**.

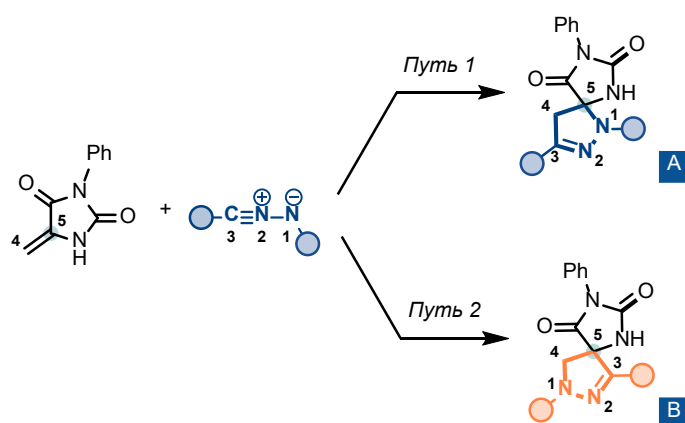
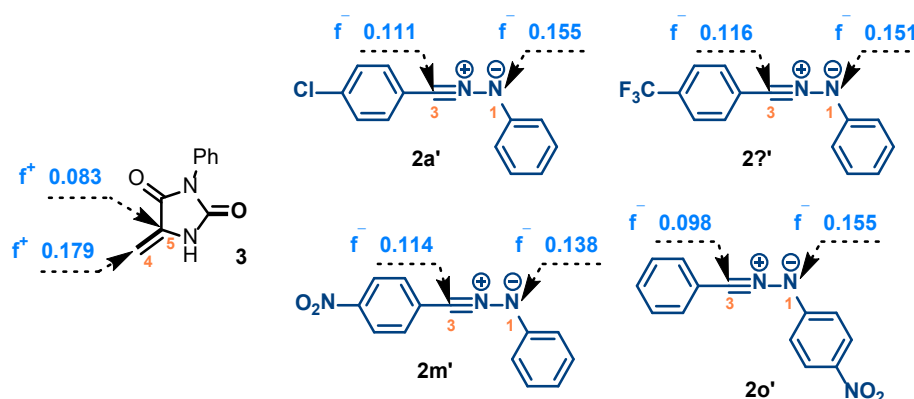


Рисунок 3.7 Два возможных пути протекания циклоприсоединения нитрилиминов **2'** к диполярофилу **3**.

В полярных реакциях с участием несимметричной пары «нуклеофил/электрофил» предпочтительным, как правило, является взаимодействие наиболее нуклеофильного центра нуклеофила с наиболее электрофильным центром электрофила. Для количественного описания локальной реакционной способности применяют локальные индексы — функции Фукуи [288], рассчитанные для соответствующих реакционных центров реагентов. В Таблице 3.3 приведены значения электрофильных f_k^+ и нуклеофильных f_k^- функций Фукуи для диполярофила и четырёх производных нитрилиминов **2a'**, **2l'**, **2o'** и **2r'**.

Таблица 3.3 Рассчитанные функций Фукуи для диполярофила **3** и нитрилиминов **2'**.



		Газовая фаза		CH ₂ Cl ₂			
Соединение		f_k^+	f_k^-	f_k^+	f_k^-	ω_k	N_k
3	C ₅	0.074	0.024	0.083	0.095	0.16	0.24
	C ₄	0.157	0.084	0.179	0.178	0.35	0.45
2a'	N ₁	0.065	0.123	0.064	0.155	0.11	0.63
	N ₂	0.059	0.028	0.066	0.044	0.12	0.18
	C ₃	0.037	0.105	0.060	0.111	0.11	0.45

2l'	N ₁	0.068	0.120	0.067	0.151	0.14	0.59
	N ₂	0.056	0.033	0.064	0.045	0.13	0.18
	C ₃	0.039	0.111	0.054	0.116	0.11	0.46
2o'	N ₁	0.067	0.112	0.053	0.138	0.19	0.52
	N ₂	0.044	0.029	0.035	0.043	0.12	0.16
	C ₃	0.014	0.107	0.021	0.114	0.07	0.43
2r'	N ₁	0.031	0.130	0.023	0.155	0.06	0.56
	N ₂	0.044	0.028	0.027	0.041	0.07	0.15
	C ₃	0.051	0.100	0.052	0.098	0.14	0.35

Анализ электрофильной функции Фукуи f_k^+ в реакционном центре 5-метилен-3-фенилгидантоина **3**, ранее идентифицированного как электрофил, показывает, что незамещённый атом углерода C₄ двойной связи является наиболее электрофильным центром молекулы: $f_k^+(C_4) = 0,179$. Следует отметить, что атом C₄ по электрофильной активации примерно вдвое превосходит атом углерода C₅: $f_k^+(C_5) = 0,083$.

Нуклеофильные функции Фукуи для нитрилиминов **2a'**, **2l'**, **2o'** и **2r'** указывают, что нуклеофильный центр в молекулах преимущественно локализован на атоме углерода C³ и терминальном атоме азота N¹ фрагмента C–N–N. Во всех исследованных диполях, независимо от природы заместителей, атом N¹ является наиболее нуклеофильным. Для соединения **2o'** значения f_k^- для N₁ ($f_k^-(N^1) = 0,138$) и для C³ ($f_k^- = 0,114$) близки, что свидетельствует о сопоставимой нуклеофильной активации этих атомов. Аналогичная тенденция наблюдается для нитрилиминов **2l'** и **2r'**: различия между центрами N¹ и C³ невелики, и оба этих атома могут выступать в роли нуклеофильных центров с сопоставимой вероятностью.

Наиболее благоприятный путь реакции соответствует взаимодействию атомов с наибольшими значениями локальных электрофильных и нуклеофильных функций Фукуи [289]. Согласно полученным данным, в реакции (3+2)-циклоприсоединения диполярфила **3** с нитрилиминами **2a'**, **2l'**, **2o'** и **2r'** наиболее предпочтительным должно быть взаимодействие атома C⁴ гидантоина (с наибольшим f_k^+) и атомом N¹ нитрилиминов (с наибольшим f_k^-), что формально соответствует образованию 4-замещённых пиразолинов типа **B**. Однако экспериментально нами было установлено, что (3+2)-циклоприсоединение 1,3-диполей к метилиденгидантоину **3** протекает региоселективно с формированием 5-замещённого пиразолинового фрагмента, тогда как региоизомеры типа **B** в реакционных смесях не обнаруживаются.

Наблюдаемая на практике региоселективность, по-видимому, обусловлена влиянием стерических факторов. В частности, известно, что атом углерода C^3 нитрилиминов более чувствителен к стерической загрузке реакционного центра диполярофила, чем атом азота N^1 [290,291]. Кроме того, в литературе отмечено, что функции Фукуи могут давать некорректные предсказания для систем, в которых одновременно проявляются как электрофильная, так и нуклеофильная активации [289]. С учётом близости значений f_k^- для центров C^3 и N^1 фрагмента $C-N-N$ в нитрилиминах **2a'** и **2l'-2r'** (оба атома потенциально нуклеофильны), а также выраженных стерических препятствий вблизи атома C^5 экзоциклической связи $C=C$ гидантоина **3** по сравнению с незамещённым центром C^4 , можно заключить, что корректная интерпретация наблюдаемой региоселективности требует одновременного учёта электронной структуры реагентов и стерических факторов в области реакционных центров.

Для объяснения региоселективности реакции (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов **2a'**, **2l'**, **2o'** и **2r'** к 5-метилен-3-фенилгидантоину **3** также были рассчитаны энергетические профили реакции. Для поиска и локализации переходных состояний использован метод NEB [281]. Энергетические профили для двух возможных направлений реакции представлены на Рисунке 3.8. Образование региоизомера **A** характеризуется существенно меньшим потенциальным барьером ($9.78 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$) по сравнению с путём, ведущим к региоизомеру **B** ($16.00 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$). Таким образом, для реакции циклоприсоединения между нитрилимином **2a'** и соединением **3** кинетически предпочтителен Путь 1. Анализ энергетических профилей реакции также показывает, что в рассматриваемой системе кинетический и термодинамический продукты совпадают.

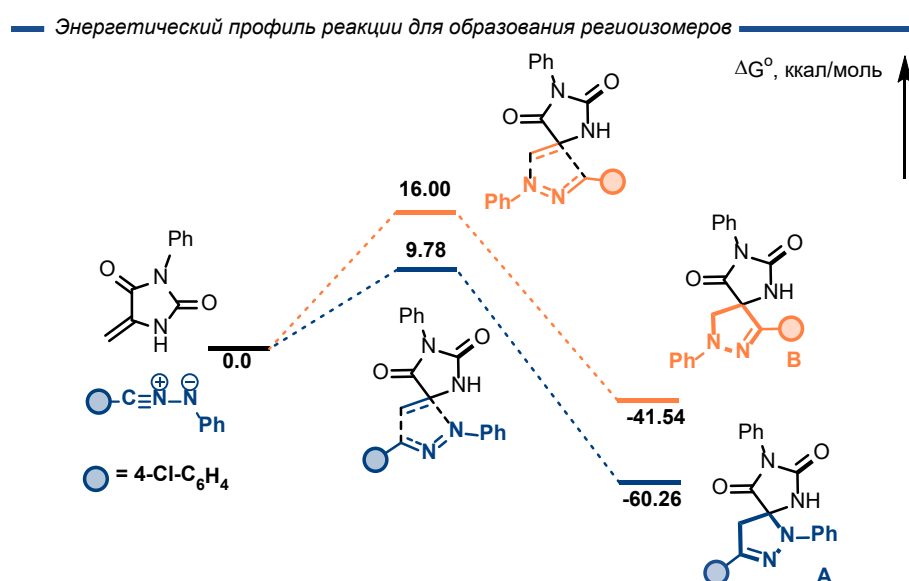


Рисунок 3.8 Энергетические профили реакции диполярофила **3** с нитрилиминами **2'**.

Примечательно, что образование продукта **4a** протекает асинхронно: в переходном состоянии (TS_A) расстояние между атомами C³ и C⁴ (2,457 Å) меньше, чем между N¹ и C⁵ (2,701 Å), что может указывать на частично полярный характер переходного состояния (Рисунок 3.9).

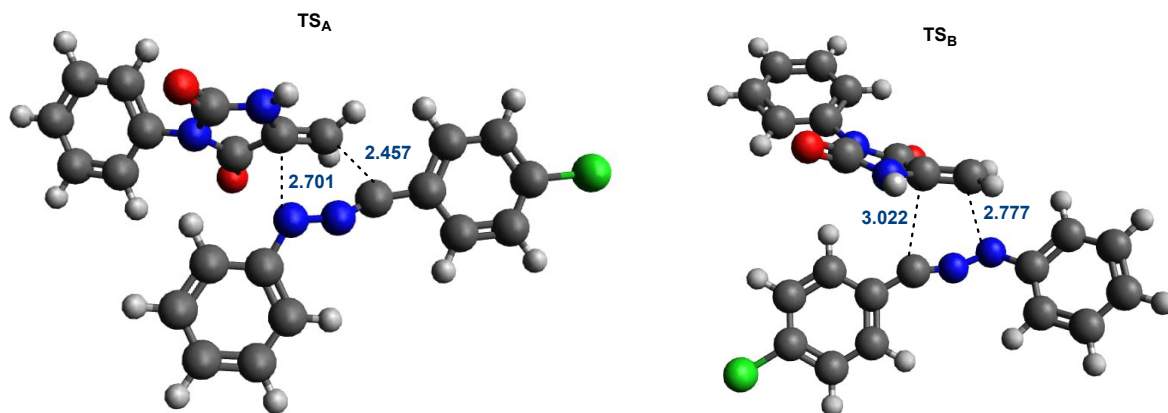


Рисунок 3.9 Переходные состояния (TS) для реакции диполярофила **3** с нитрилимином **2a'**.

Исходя из рассчитанных энергий активации, (3+2)-циклоприсоединение нитрилимина **2a'** к диполярофилу **3** должно приводить преимущественно к образованию продукта **4a**, что согласуется с экспериментальными данными. В то же время расчёт индексов реакционной способности не позволил корректно предсказать образование соединения **4a**, вероятно вследствие отсутствия учёта стерических факторов, оказывающих существенное влияние на направление реакции.

Таким образом, была синтезирована серия новых спиропроизводных, содержащих фрагменты пиразолина и гидантоина, реакциями (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов, генерируемых *in situ* из гидразоноилхлоридов **2**, с 3-фенил-5-метиленгидантоином **3**. Показано, что реакции во всех случаях протекают региоселективно, независимо от природы заместителей в молекулах 1,3-диполей. При этом введение электроноакцепторных заместителей как в ароматическое кольцо при атоме углерода C³, так и при атоме азота N¹ фрагмента C–N–N, как правило, приводит к снижению выхода целевых продуктов. Наблюдаемый эффект, предположительно, связан с понижением энергии ВЗМО 1,3-диполей.

Исследование (3+2)-циклоприсоединения методами теории функционала плотности показало, что в реакции с 3-фенил-5-метиленгидантоином **3** нитрилимины проявляют нуклеофильные свойства и реализуется механизм с нормальными электронными требованиями (NED). Согласно рассчитанным значениям функций Фукуи для реакционных центров диполя и диполярофила, взаимодействие ВЗМО нитрилимина с НСМО диполярофила формально должно приводить к образованию 4-замещённого пиразолинового цикла. Однако данный подход не учитывает стерические факторы, которые, по-видимому, оказывают решающее влияние на

направление реакции и, тем самым, на наблюдаемую региоселективность. В то же время расчёты переходных состояний и профилей минимальной энергии для (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-метилен-3-фенилгидантоину находятся в соответствии с экспериментальными данными и корректно предсказывают образование термодинамически и кинетически наиболее выгодного продукта — 1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-диона.

3.2.2 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 5-метилен-2-тиогидантоину

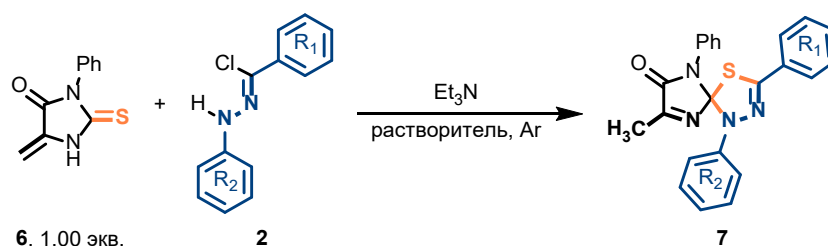
После установления региоселективности 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов по экзоциклической связи C=C в производных гидантоинов исследование было продолжено на более сложной системе — 5-метилен-2-тиогидантоине **6** [292], содержащем дополнительный диполярофильный фрагмент C=S.

Как обсуждалось ранее в рамках литературного обзора (см. разделы 2.4.4.2 и 2.4.5.2), реакции 1,3-диполярного нитрилиминов к диполярофилам, содержащим как связь сера-углерод, так и другие диполярофильные фрагменты, обычно протекают преимущественно по связи C=S с образованием 1,3,4-тиадиазолинов, что связывают с высокой реакционной способностью тиокарбонильного фрагмента и пониженной энергией его НСМО по сравнению с другими связями C=X (X = C, N, O). Поэтому в многофункциональных субстратах, содержащих одновременно связи C=S и C=C/C=O/C=N, хемоселективность чаще всего смещена в сторону присоединения по связи C=S, что позволяет рассматривать данный фрагмент как «супердиполярофил». Вместе с тем (3+2)-циклоприсоединение нитрилиминов к производным тиогидантоинов изучено недостаточно: описаны как случаи строгой селективности по C=S, так и более редкие примеры, когда более реакционноспособным оказывается еноновый фрагмент C=C (см. раздел 2.4.5.2). При этом конкуренция между экзоциклической винильной группой C=CH₂ и фрагментом C=S в реакциях с нитрилиминами ранее не рассматривалась.

Изначально была проведена оптимизация условий реакции циклоприсоединения 5-метилен-2-тиогидантоина **6** с гидразоноилхлоридами **2** (Таблица 3.4). На первом этапе использовалась методика, ранее показавшая наилучшие результаты при проведении реакции с 5-метиленгидантоином **3** (опыт 1): гидразоноилхлорид **2a** и диполярофил **6** растворяли в ацетонитриле, после чего в реакционную смесь при комнатной температуре в инертной атмосфере постепенно добавляли триэтиламин. Данный подход обозначен в Таблице 3.4 как «прямой порядок добавления реагентов».

Таблица 3.4 Оптимизация условий реакции 5-метилен-2-тиогидантоина **6** с гидразоноилхлоридами **2**.

Оптимизация условий^a



Опыт	R ₁	R ₂	Растворитель	T, °C	Время	2, экв.	Et ₃ N, экв.	Выход ^b , %
Прямой порядок добавления реагентов								
1	4-Cl	H	MeCN	22	24 ч	1.10	2.20	-
2	4-Cl	H	MeCN	22	4 дня	1.00	1.00	-
3	4-Cl	H	DCM	22	24 ч	2.20	4.40	-
4	4-Cl	H	DCM	22	30 мин	1.10	2.20	-
5	4-F	H	DCM	22	30 мин	1.10	2.20	-
6	4-NO ₂	H	DCM	22	30 мин	1.10	2.20	-
7	4-NO ₂	H	DCM	0	24 ч	1.10	2.00	- ^c
8	4-NO ₂	H	DMSO	22	7 дней	1.00	1.00	-
10	4-NO ₂	H	MeCN	22	24 ч	1.00	1.00	следы
11	4-Br	H	MeCN	22	24 ч	1.00	1.00	-
12	H	4-OMe	MeCN	22	24 ч	1.00	1.00	-
13	H	4-NO ₂	MeCN	22	1 ч	1.00	1.00	10 ^d
14	H	4-NO ₂	MeCN	22	48 ч	1.00	1.00	25 ^e
Дифузионное смешение[293]								
15	H	4-NO ₂	DCM	22	24 ч	1.5	-	18
Обратный порядок добавления реагентов								
16	H	4-NO ₂	MeCN	22	24 ч	1	1	52
17	H	4-NO ₂	MeCN	22	24 ч	1.5	1.5	55
18	H	4-NO ₂	MeCN	22	5 дней	2	4	7 ^f
19	H	4-NO ₂	DCM	22	24 ч	1.5	2	71

^aЕсли не указано иное, реакции проводили с 5-метилен-2-тиогидантоином **6** (0.196 ммоль, 40 мг) и соответствующими гидразоноилхлоридами **2** в 4.00 мл растворителя. ^bВыход выделенного продукта. ^cРеакцию проводили при 0 °C. ^dПродолжительность реакции — 1 час. ^eПродолжительность реакции — 2 суток. ^fПродолжительность реакции — 5 суток.

В серии экспериментов (опыты 1–12) было установлено, что варьирование растворителя, температуры и соотношения реагентов не приводит к образованию продуктов циклоприсоединения в случае нитрилиминов, содержащих заместители в ароматическом кольце

при *C*-конце. В частности, в дихлорметане наблюдалось образование сложной смеси продуктов, при этом целевые циклоаддукты обнаружены не были. Примечательно, что образование спироаддукта **7a** (опыты 13-14, с выходами 10% и 25% соответственно) удалось зафиксировать лишь при использовании гидразонилхлорида **2r** с электроноакцепторным заместителем в ароматическом кольце при *N*-конце нитрилимина. Низкие выходы продуктов циклоприсоединения, по-видимому, обусловлены неустойчивостью 5-метилен-2-тиогидантоина **6** в основной среде: добавление триэтиламина приводит к отщеплению лабильного NH-протона и последующей полимеризации [294]. Дополнительно была протестирована методика диффузионного смешения реагентов [293], однако в этом случае выход спироаддукта **7a** снижался (опыт 15).

Для подавления побочных процессов, связанных с отщеплением NH-протона, и повышения выхода продуктов циклоприсоединения нами был реализован обратный порядок добавления реагентов. При использовании данного подхода гидразонилхлорид растворяли в соответствующем растворителе с последующим добавлением Et₃N для генерации нитрилимина, после чего в реакционную смесь добавляли диполярофил **6** (опыты 16-19). Такой подход, реализованный в дихлорметане, позволил выделить продукт **7a** с высоким выходом 71% (опыт 19). Примечательно, что реакция сопровождалась изомеризацией двойной связи C=C 5-метилен-2-тиогидантоина **6** в эндоциклическое положение, а присоединение протекало исключительно по связи C=S.

В оптимизированных условиях была получена серия спироаддуктов **7a-c** (Рисунок 3.10). При этом выход спиротиадиазолинов **7** существенно снижался при переходе от нитрилиминов с электроноакцепторными заместителями (**7a**, **7b**) к галогензамещенным производным (**7c**, **7d**). Введение электронодонорного заместителя в нитрилимин приводило к образованию сложной смеси продуктов, причём образование целевого аддукта **7e** не наблюдалось.

Оптимальные условия



Серия соединений

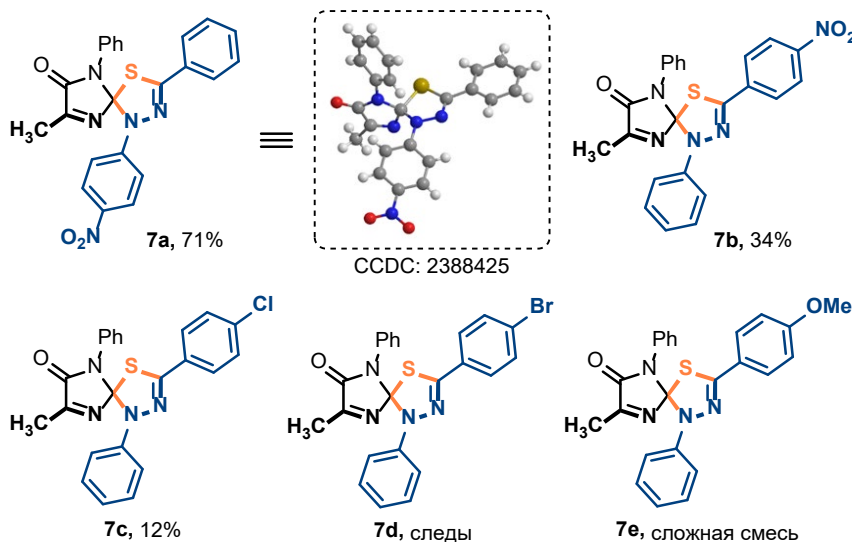


Рисунок 3.10 Реакции 5-метилен-2-тиогидантоина **6** и гидразоноилхлоридов **2**.

Положение заместителя в структуре 1,3-диполя существенно влияло на его реакционную способность. При наличии нитрогруппы в ароматическом кольце при *N*-конце нитрилимина продукт **7a** получался с заметно более высоким выходом (71%), чем продукт **7b** (34%) из диполя с нитрогруппой при *C*-конце. Следует отметить, что во всех экспериментах побочные продукты, которые могли бы быть связаны с димеризацией нитрилиминов или образованием ацилгидразинов, не удавалось выделить в количествах, достаточных для надёжной идентификации их структуры. Основным побочным процессом, предположительно, является полимеризация исходного диполярофила **6**.

На основании полученных данных был предложен механизм реакции, представленный на Рисунке 3.11. В присутствии основания 5-метилен-2-тиогидантоин **6** подвергается депротонированию с образованием интермедиата **I**, в резонансной форме **II** которого двойная связь C=C находится в эндоциклическом положении. Последующее протонирование интермедиата **II** приводит к соединению **III**, реагирующему с нитрилимином путём циклоприсоединения по связи C=S, в результате чего образуется финальный 1,3,4-тиадиазолин **7**.

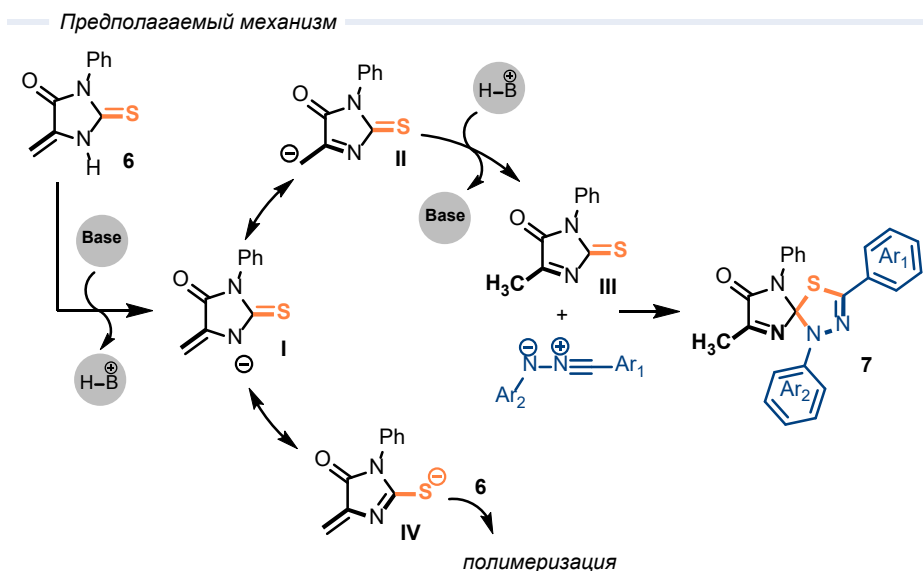


Рисунок 3.11 Предполагаемый механизм реакции 5-метилен-2-тиогидантоина **6** с нитрилиминами.

Кроме того, интермедиат **I** может существовать в виде резонансной формы **IV**, стабилизированной за счёт локализации отрицательного заряда на атоме серы. Присоединение интермедиата **IV** по связи C=C исходного соединения **6** может приводить к димеризации и полимеризации. Введение электроноакцепторных заместителей в структуру нитрилиминов повышает их реакционную способность по отношению к связи C=S в 5-метилен-2-тиогидантоине **6** в случае взаимодействия с интермедиатом **III**. В результате циклоприсоединение протекает быстрее и начинает эффективно конкурировать с побочной полимеризацией, что и обеспечивает выделение целевых продуктов с более высокими выходами.

Таким образом, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов с 5-метилен-2-тиогидантоином **6** протекают хемо- и региоселективно по связи C=S. Выход продукта определяется электронной природой заместителей в 1,3-диполе, при этом наибольшую реакционную способность проявляют нитрилимины, содержащие электроноакцепторные группы.

3.2.3 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоину

Для дальнейшего изучения реакционной способности нитрилиминов в реакциях с производными тиогидантоина в качестве диполярофила был выбран 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоин **8**. Данный субстрат содержит 1,1-дизамещённую связь C=C и C=S, но не имеет лабильного протона при атоме азота N¹. Эта особенность минимизирует вероятность протекания побочных реакций, связанных с изомеризацией и полимеризацией.

Оптимизацию условий (3+2)-циклоприсоединения проводили на модельной системе, включающей 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоин **8** и гидразоноилхлорид **2a**. Нитрилимин генерировали *in situ* в присутствии триэтиламина, используя прямой порядок добавления реагентов (Рисунок 3.12). В соответствии с характерной для нитрилиминов высокой реакционной способностью по отношению к связям C=S, начиная исследование этих реакций, мы ожидали получить в качестве основных продуктов спиросоединения **9aa**.

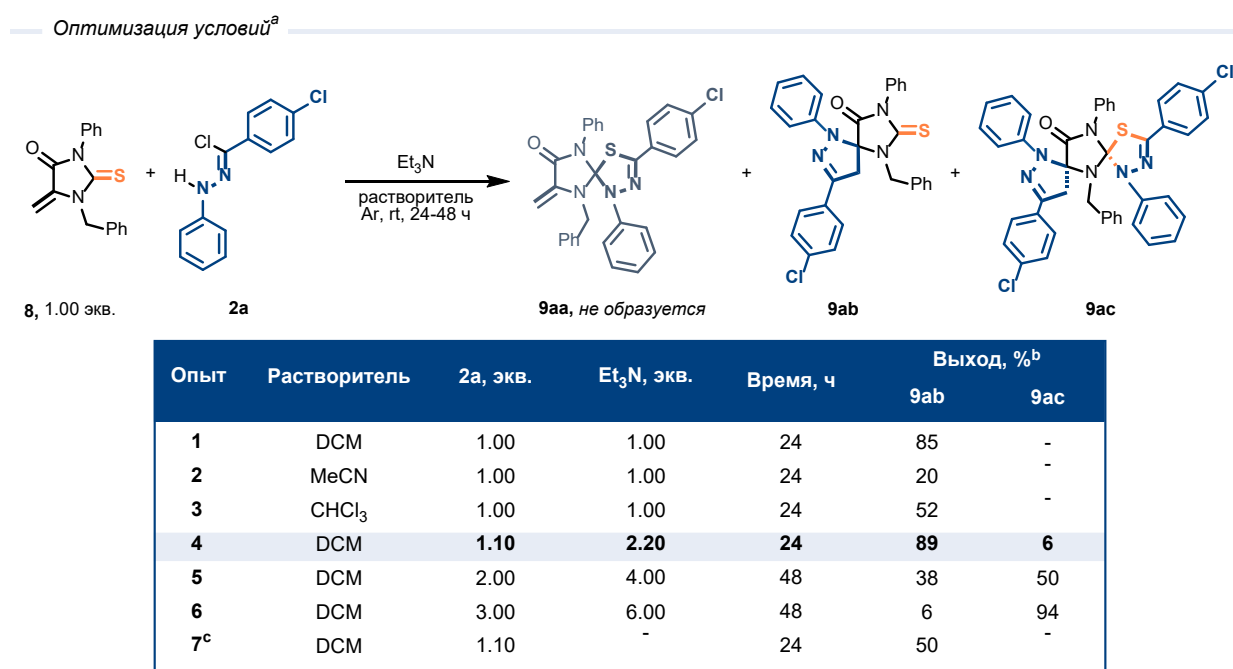


Рисунок 3.12 Оптимизация условий реакции 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** с гидразоноилхлоридом **2a**.

^aЕсли не указано иное, реакцию проводили при комнатной температуре с 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоином **8** (0.17 ммоль, 50 мг) и гидразоноилхлоридом **2a** в 4.00 мл растворителя. ^bВыход выделенного продукта. ^cРеакцию проводили методом диффузионного смешения.

Однако, вопреки ожиданиям, продукт **9aa**, образующийся при присоединении нитрилимина по связи C=S, в реакционной смеси обнаружен не был, независимо от соотношения гидразоноилхлорида **2a**, диполярофила **8** и основания. Подобная хемоселективность является нетипичной для реакций циклоприсоединения нитрилиминов, поскольку, согласно литературным данным, для диполярофилов, содержащих одновременно связи C=C и C=S, процесс обычно протекает преимущественно по связи C=S (см. раздел 2.4.5.2) [5,219–222,253].

Наибольшие выходы соединения **9ab** были достигнуты при проведении реакции в дихлорметане при использовании 1.10 экв. гидразоноилхлорида **2a**, 1.00 экв. 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** и 2.20 экв. триэтиламина (опыт 4). Повышение концентрации нитрилимина в реакционной смеси увеличивало долю продукта последовательного присоединения двух молекул 1,3-диполя, что приводило к образованию соединения **9ac** (опыт 5).

Примечательно, что использование трёх эквивалентов гидразонилхлорида **2a** и шести эквивалентов основания (опыт 6) позволило получить спиросоединение **9ac** с выходом, близким к количественному (94%).

Хемо- и региоселективность циклоприсоединения нитрилимина по двойной связи C=C была однозначно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа для соединения **9ab**. Важно отметить, что присоединение второй молекулы нитрилимина с образованием соединения **9ac** протекает как регио-, так и диастереоселективно. Образование единственного диастереомера подтверждено данными ^1H и ^{13}C ЯМР реакционных смесей, а также рентгеноструктурным анализом выделенного продукта (Рисунок 3.13).

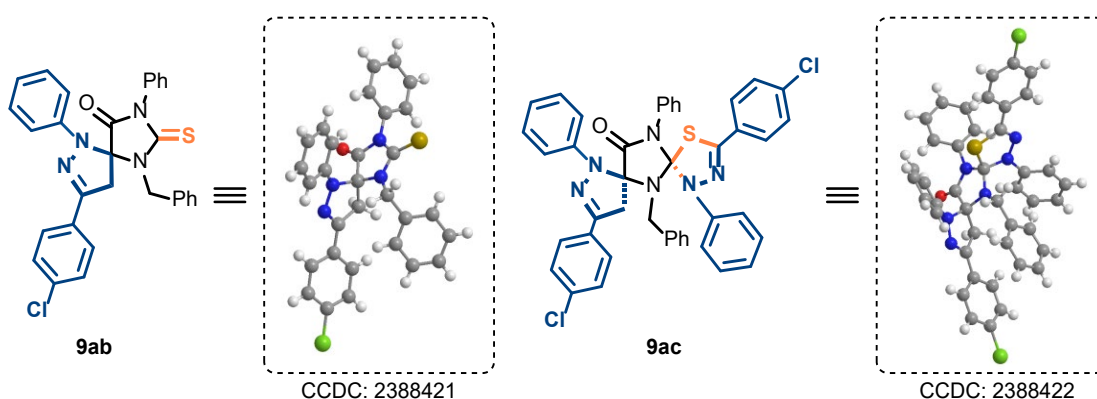


Рисунок 3.13 Структуры соединений **9ab** и **9ac**.

В оптимальных условиях была успешно синтезирована серия соединений **9a-h**. Для изучения влияния электронной природы заместителей на хемоселективность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения были проварьированы заместители в ароматических фрагментах нитрилиминов. В ходе исследования мы исходили из предположения, что введение электроноакцепторных групп в структуру нитрилимина должно понижать энергию его граничных орбиталей и тем самым изменять хемоселективность циклоприсоединения. Действительно, для 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** наибольшую реакционную способность по отношению к связи C=S продемонстрировали именно диполи с электроноакцепторными заместителями.

Для наглядной демонстрации зависимости хемоселективности от электронной природы заместителей в нитрилиминах полученные данные представлены в виде диаграммы (Рисунок 3.14), где столбцы показывают выходы продуктов циклоприсоединения: **a** (по C=S), **b** (по C=C) и **c** (по обеим связям C=S и C=C). Горизонтальная ось отражает возрастание электроноакцепторных свойств заместителей в соответствующих нитрилиминах.

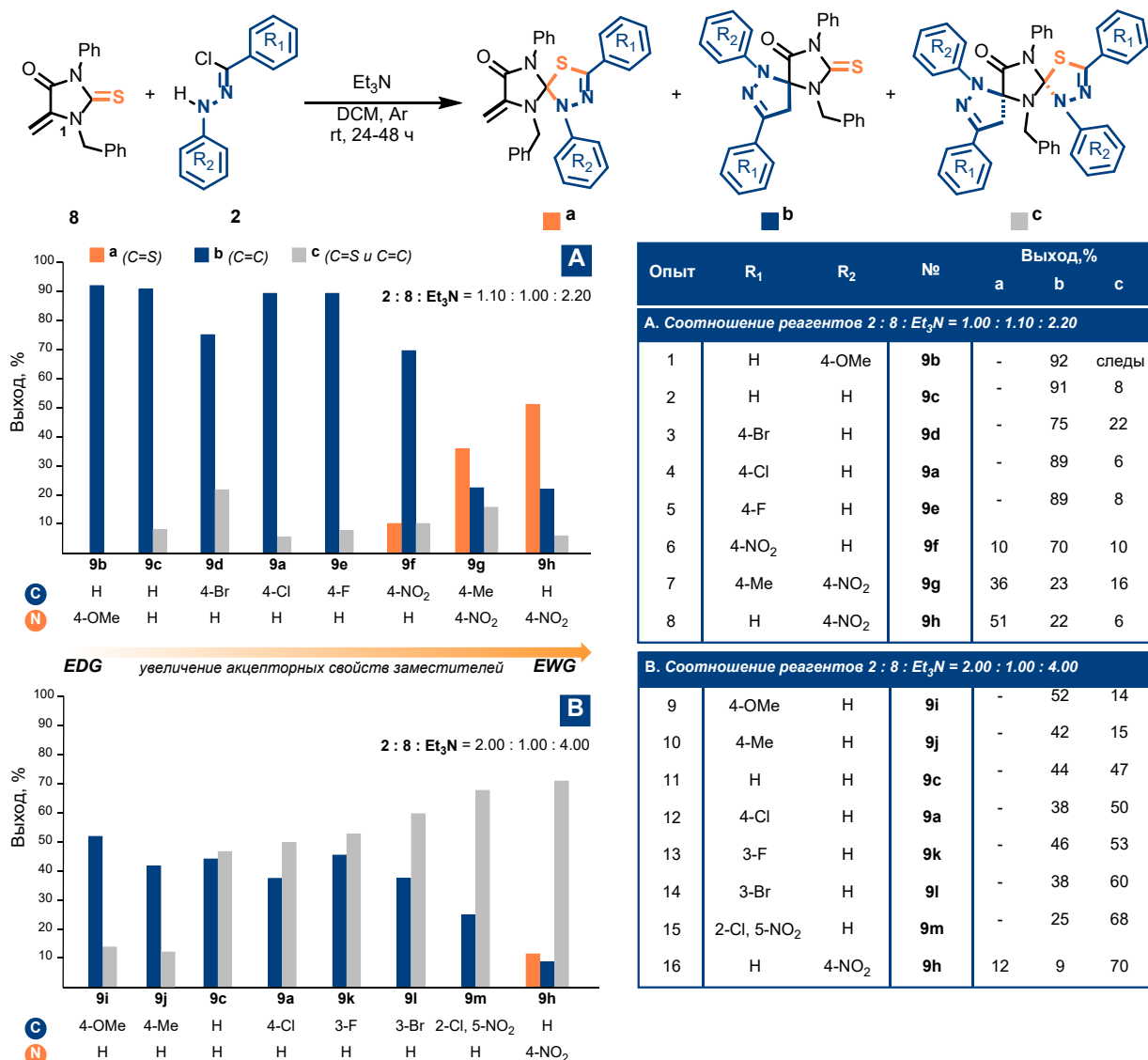


Рисунок 3.14 Реакции 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** с гидразоноилхлоридами **2**.

Результаты серии экспериментов (Рисунок 3.14, А: соотношение реагентов **8** : **2a** : Et_3N = 1.00 : 1.10 : 2.20) показали, что нитрилимины с электронодонорными заместителями (опыт 1), галогенами (опыты 3–5) или без заместителей в ароматическом фрагменте (опыт 2) вступают в реакцию циклоприсоединения преимущественно по связи углерод-углерод, с образованием спиропиразолинов **9b**. Введение электроноакцепторного заместителя в ароматический фрагмент при C-конце нитрилимина (опыт 6) приводит к образованию смеси продуктов (**9fa** – 10 %, **9fb** – 70 %). В случае нитрилиминов, содержащих нитрогруппу в ароматическом кольце при N-конце (опыты 7 и 8), преобладают продукты присоединения по связи сера-углерод, с выходами 36% (**9ga**) и 51% (**9ha**).

При использовании двукратного избытка гидразоноилхлорида (Рисунок 3.14, В: соотношение реагентов **8** : **2** : Et_3N = 1.00 : 2.00 : 4.00) ожидалось, что будут преобладать продукты типа **c**, образующиеся в результате последовательного присоединения нитрилимина

как по связи C=C, так и по связи C=S, независимо от электронной природы заместителей. Однако для нитрилиминов с электронодонорными заместителями (опыты 9 и 10) основными оказались продукты присоединения по связи углерод-углерод (**9ib**, **9jb**). Для нитрилиминов без заместителей в ароматическом кольце (опыт 11) или содержащих галогены (опыты 12–14) действительно наблюдалось преимущественное образование продуктов типа **c**. Особенно примечательно увеличение выхода продукта **9hc** до 70 % при использовании нитрилимина с электроноакцепторным заместителем в ароматическом кольце при *N*-конце (опыт 16).

Таким образом, для нитрилиминов, содержащих электронодонорные заместители или галогены, реакция с диполярофилом **8** характеризуется хемоселективностью циклоприсоединения по связи C=C, что приводит к образованию спиросоединений типа **b** при присоединении первой молекулы нитрилимина. Эти спироаддукты далее могут вступать во взаимодействие со второй молекулой нитрилимина по связи C=S, которая, однако, менее реакционноспособна по отношению к более нуклеофильным диполям, что снижает выход продуктов типа **c** в рассматриваемых случаях. Полученные во второй серии экспериментов (Рисунок 3.14, В) результаты полностью согласуются с тенденциями, выявленными в первой серии (Рисунок 3.14, А).

В противоположность этому, нитрилимины с электроноакцепторными заместителями в условиях первой серии опытов (А) проявляли повышенную реакционную способность по отношению к связи C=S, при этом сохраняя способность к присоединению и по связи C=C. Поэтому при последовательном присоединении двух молекул нитрилимина в реакцию эффективно вовлекаются оба моноаддукта (типа **a** и типа **b**), что приводит к образованию соединений типа **c** с большими выходами.

Структуры полученных соединений **9a-m** были подтверждены методами ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Для соединений **9cb** и **9hb** дополнительно получены данные рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.15).

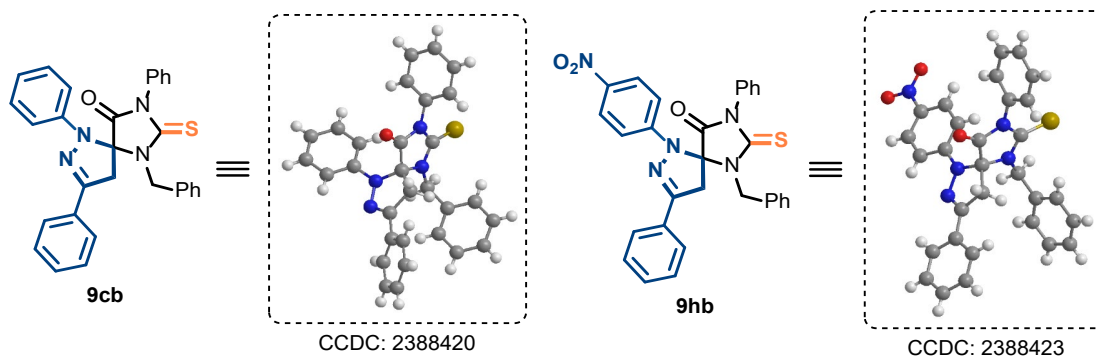


Рисунок 3.15 Структуры соединений **9cb** и **9hc**.

Необходимо отметить, что для соединений типа **с** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C наблюдается один набор сигналов, что свидетельствует о диастереоселективности реакции последовательного присоединения двух молекул 1,3-диполя. Кроме того, соединения типов **9a**, **9b** и **9c** легко различимы благодаря наличию характеристических сигналов протонов в спектрах ЯМР ^1H . Соответствующие различия в характеристических сигналах на примере соединений **9ha**, **9hb** и **9hc** проиллюстрированы на Рисунке 3.16.

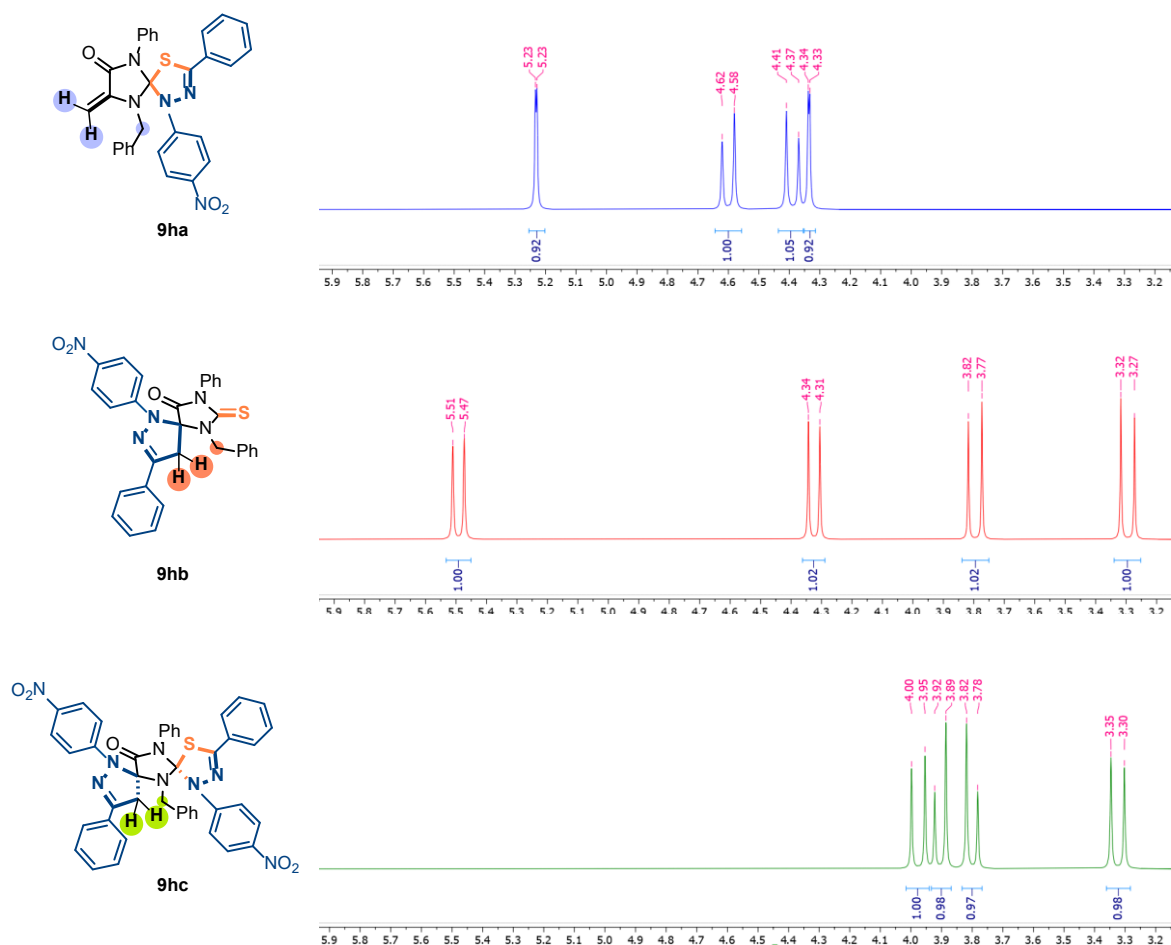


Рисунок 3.16 Области характеристических сигналов в спектре ^1H ЯМР для соединений **9ha**, **9hb** и **9hc**.

Практическая применимость разработанного метода получения спиропроизводных **9** на основе 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** была подтверждена масштабированием реакции до граммовых количеств (Рисунок 3.17).

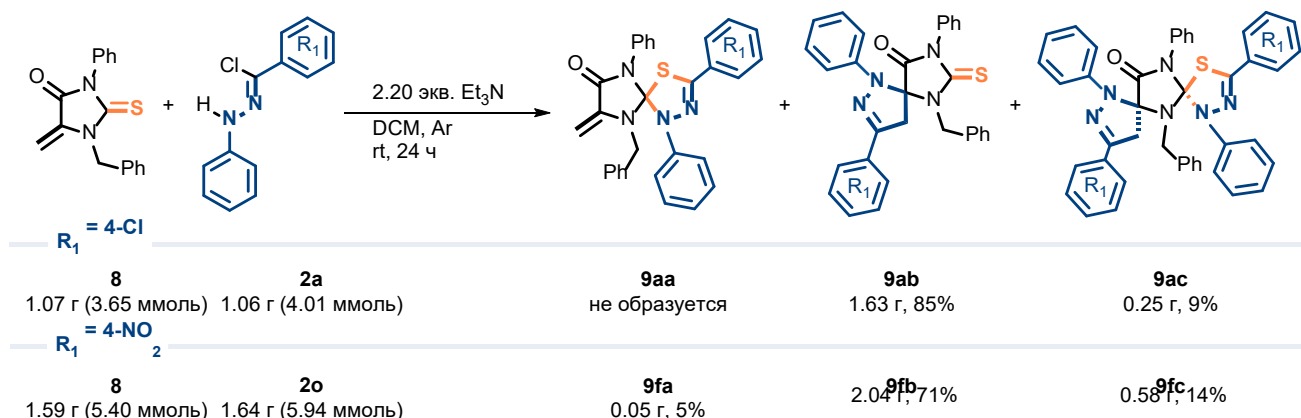


Рисунок 3.17 Масштабирование методики циклоприсоединения нитрилиминов к 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоину **8**.

3.2.3.1 Исследование реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоину расчетными методами⁴

Для объяснения наблюдаемой реакционной способности тиогидантоина **Н** с нитрилиминами N_H ($Ar_2 = Ph$) и N_N ($Ar_2 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$) был проведён анализ механизма реакции методом теории функционала плотности на уровне теории L19-PBE96-VV10/L1//PBE96/L1//PBE-D4(SMD(CH_2Cl_2))/def2-TZVP (Рисунок 3.18).

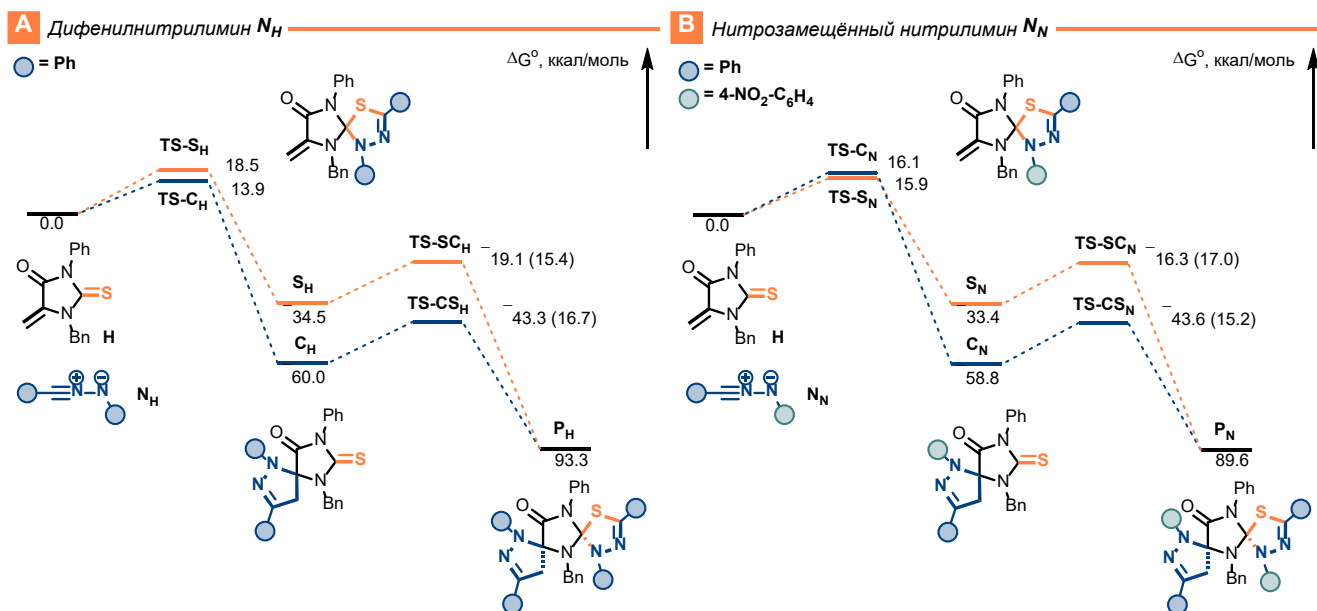


Рисунок 3.18 Энергетические профили реакций диполярофила **Н** с нитрилиминами N_H и N_N .

Установлено, что взаимодействие нитрилиминов с тиогидантоином **Н** является сильно экзотермическим процессом: значения изменения энергии Гиббса для присоединения по связи

⁴ Расчеты выполнены д.х.н., в.н.с. Нечаевым М.С.

C=S, по экзоциклической связи C=C и последовательного присоединения двух молекул нитрилимину составляют примерно –35, –60 и –90 ккал/моль соответственно.

Для дифенилнитрилимину N_N (Рисунок 3.18, А) активационный барьер в случае реализации переходного состояния $TS-C_N$, соответствующего присоединению по экзоциклической связи C=C, на 4.6 ккал/моль ниже, чем для переходного состояния $TS-S_N$, ведущего к продукту присоединения по связи C=S. При комнатной температуре это соответствует соотношению скоростей реакции порядка 2000:1 в пользу образования продукта присоединения по связи C=C. Экспериментальные данные (Рисунок 3.14, опыт 2) подтверждают расчёты: продукт присоединения по связи C=S (**9ca**) не образуется, а наблюдается образование соединения **9cb** (91%) и продукта присоединения двух молекул нитрилимину **9cc** (8%), что связано с использованием 10%-го избытка 1,3-диполя.

Для нитрозамещённого нитрилимину N_N (Рисунок 3.18, В) расчёт показал, что активационный барьер в случае переходного состояния $TS-S_N$, ведущего к продукту присоединения по связи C=S, на 0.2 ккал/моль ниже, чем для $TS-C_N$, что должно приводить к образованию продуктов S_N и C_N в соотношении 58 : 42. При этом барьер второй стадии присоединения нитрилимину к продукту C_N ($TS-CS_N$) составляет 15.2 ккал/моль, что ниже барьера для присоединения первой молекулы 1,3-диполя; это объясняет частичное превращение C_N в продукт двойного присоединения P_N . Экспериментально полученное соотношение продуктов **9ha** : **9hb** : **9hc** = 51 : 22 : 6 (Рисунок 3.14, опыт 8) соответствует рассчитанным данным (65:35 для моноаддуктов присоединения по C=S и C=C).

Различие реакционной способности нитрилиминов связано с характером и энергией их граничных орбиталей (Рисунок 3.19).

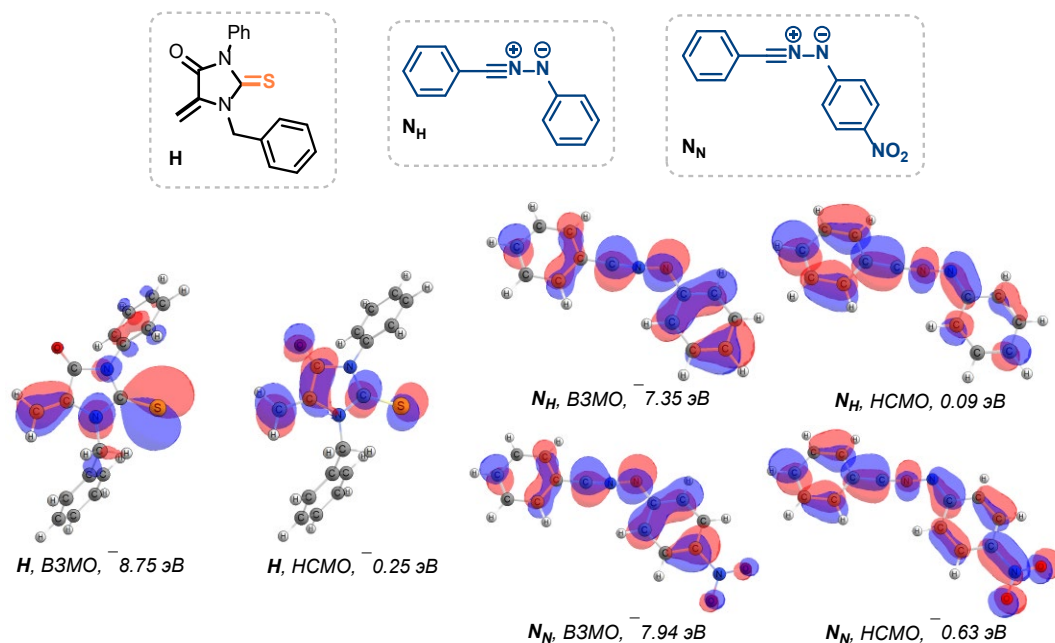


Рисунок 3.19 Граничные орбитали тиогидантоина **H** и нитрилиминов **N_H** и **N_N**.

ВЗМО тиогидантоина **H** локализована преимущественно на атомах серы и атомах углерода экзоциклической связи C=S, в то время как НСМО нитрилиминов сосредоточена на атоме углерода фрагмента C–N–N. Для менее электрофильного нитрилимина **N_H** (НСМО = 0.09 эВ) перекрывание с атомами углерода винилиденового фрагмента C=CH₂ более эффективно, что стабилизирует переходное состояние **TS-C_H** и приводит к преобладанию продуктов присоединения по связи C=C. Введение нитрогруппы в случае **N_N** нитрилимина снижает энергию НСМО до –0.63 эВ, увеличивая его электрофильность, что способствует улучшению взаимодействия с более нуклеофильным атомом серы и обеспечивает преимущественное образование продукта присоединения по связи C=S.

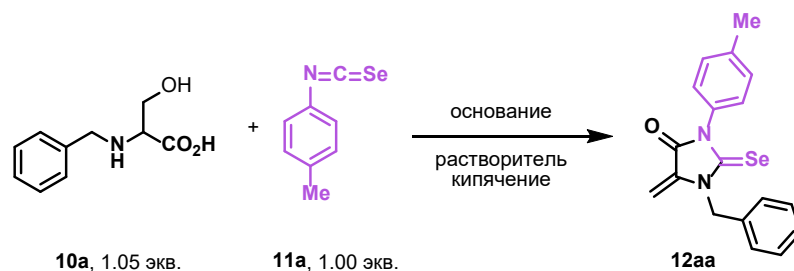
Таким образом, в данном разделе нами были исследованы закономерности хемоселективности в реакциях циклоприсоединения нитрилиминов к диполярфилам с 1,1-дизамещёнными кратными связями, на примере 5-метилен-2-тиогидантоинов. Оптимизация условий реакции показала, что порядок введения реагентов и выбор растворителя играют ключевую роль в повышении выходов целевых продуктов для диполярфила **6**. Установлено, что электронные эффекты заместителей в нитрилиминах существенно влияют на их реакционную способность и селективность присоединения. Введение в нитрилимин электроноакцепторных групп увеличивает реакционную способность по отношению к связи C=S в 5-метилен-2-тиогидантоинах **6** и **8**, что обеспечивает более высокие выходы спиротиадиазолинов. Напротив, наличие электронодонорных групп или атомов галогена приводит к преимущественному протеканию реакции по связи C=C в случае диполярфила **8**. Кроме того, показано, что

заместители при *N*-конце нитрилимина оказывают более значительное влияние на реакционную способность, чем при *C*-конце, что особенно ярко проявляется при сравнении выходов продуктов с нитрогруппами в различных положениях. В совокупности полученные результаты позволяют глубже понять факторы, определяющие хемоселективность реакций циклоприсоединения нитрилиминов, и открывают возможности для целенаправленного управления реакционной способностью данных 1,3-диполей за счёт варьирования электронной природы заместителей.

3.2.4 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоину

На следующем этапе в качестве диполярофила был исследован субстрат, в котором связь C=S была заменена на связь C=Se, что, по нашему мнению, должно было привести к повышению нуклеофильности халькогенсодержащего реакционного центра и обеспечивать более эффективное перекрывание граничных орбиталей при его взаимодействии с НСМО 1,3-диполей. В качестве объектов исследования были выбраны 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоины **12**. 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**.

Изначально была проведена оптимизация условий реакции получения исходного селеногидантоина **12aa** (Рисунок 3.20). Вначале реакцию проводили в условиях, которые оказались оптимальными для получения соответствующего тиогидантоина **8** [295]. Небольшой избыток *N*-бензилсерина **10a** вводили в реакцию с изоселеноцианатом **11a** в присутствии триэтиламина. Реакцию проводили при кипячении в хлороформе в течение 3 часов (опыт 1).



Опыт	Растворитель	Основание	Основание, экв.	T, °C	Время, ч	Выход по ЯМР ^b , %	Выход ^c , %
1	CHCl ₃	Et ₃ N	1.00	61	3	57	50
2	DCM	Et ₃ N	1.00	40	3	24	21
3	MeOH	Et ₃ N	1.00	65	3	12	11
4	EtOH	Et ₃ N	1.00	78	3	сложная смесь	-
5	Acetone	Et ₃ N	1.00	56	3	31	-
6	MeCN	Et ₃ N	1.00	82	3	61	-
7	MeCN	Cs ₂ CO ₃	1.00	82	3	сложная смесь	-
8	MeCN	K ₂ CO ₃	1.00	82	3	47	-
9	PhMe	Et ₃ N	1.00	110	3	82	68
10	PhMe	DIPEA	1.00	110	3	73	67
11	PhH	DIPEA	1.00	80	3	75	69
12	o-xylene	DIPEA	1.00	144	3	53	-
13	1,4-dioxane	DIPEA	1.00	101	3	70	63
14	PhMe	DIPEA	1.00	110	4	81	-
15	PhMe	DIPEA	1.00	110	7	87	31 ^d
16	PhMe	без основания	-	110	4	0	-
17	PhMe	DIPEA	0.50	110	4	53	-
18	PhMe	DIPEA	1.10	110	4	75	70
19	PhMe	DIPEA	2.00	110	4	69	42
20 ^e	PhMe	DIPEA	1.00	110	4	29	-
21 ^f	PhMe	DIPEA	1.00	110	4	34	-

Рисунок 3.20 Оптимизация условий реакции получения селеногидантоина **12aa**.

^aЕсли не указано иное, реакцию проводили при кипячении с N-бензилсеринем **10a** (0.35 ммоль, 69 мг) и изоселеноцианатом **11a** (0.34 ммоль, 66 мг) в 4.00 мл растворителя. ^bВыход продукта определяли по ЯМР ¹H реакционной смеси относительно внутреннего стандарта CH₂Br₂. ^cВ указанных случаях обозначен выход продукта, выделенного путем высаживания метанолом из реакционной смеси. В случаях, где выход не указан, продукт не выделяли из реакционной смеси. ^dПродукт выделяли при помощи колоночной хроматографии. ^eРеакцию проводили с использованием насадки Дина-Старка. ^fРеакцию проводили с использованием молекулярных сит 4A.

Варьирование растворителей показало, что использование толуола или бензола приводит к наибольшим выходам продуктов (опыты 10 и 11). При этом в качестве основания можно использовать как триэтиламин, так и DIPEA (опыты 9 и 10), а использование карбонатов цезия и калия не приводит к образованию продуктов с удовлетворительными выходами (опыты

7 и 8). Росту выхода продукта способствует увеличение времени реакции до 7 часов (опыт 15). Кроме того, при проведении контрольного эксперимента (опыт 16) было показано, что введение основания в реакцию является необходимым условием ее протекания. Варьирование оснований и их количества показало, что оптимальным является использование 1.00 экв DIPEA (опыты 14, 17-18). Реакцию также проводили с использованием насадки Дина-Старка (опыт 20) и молекулярных сит 4A (опыт 21) для удаления воды из реакционной смеси и смещения равновесия в сторону образования продукта, однако это привело к снижению выхода целевого селеногидантоина **12aa**. Таким образом, в качестве оптимальных условий было выбрано кипячение в толуоле в течении 7 часов и использование эквимольных количеств DIPEA и изоселеноцианата **11a** с небольшим избытком N-бензилсерина (опыт 15).

В этих условиях нами была получена серия селеногидантоинов **12aa-c** с различными заместителями в ароматическом кольце при атоме азота N³ (Рисунок 3.21). Наибольший выход наблюдался для селеногидантоина **12ab**, не содержащего заместителей в ароматических фрагментах. Структура соединения **12aa** была подтверждена методом РСА.

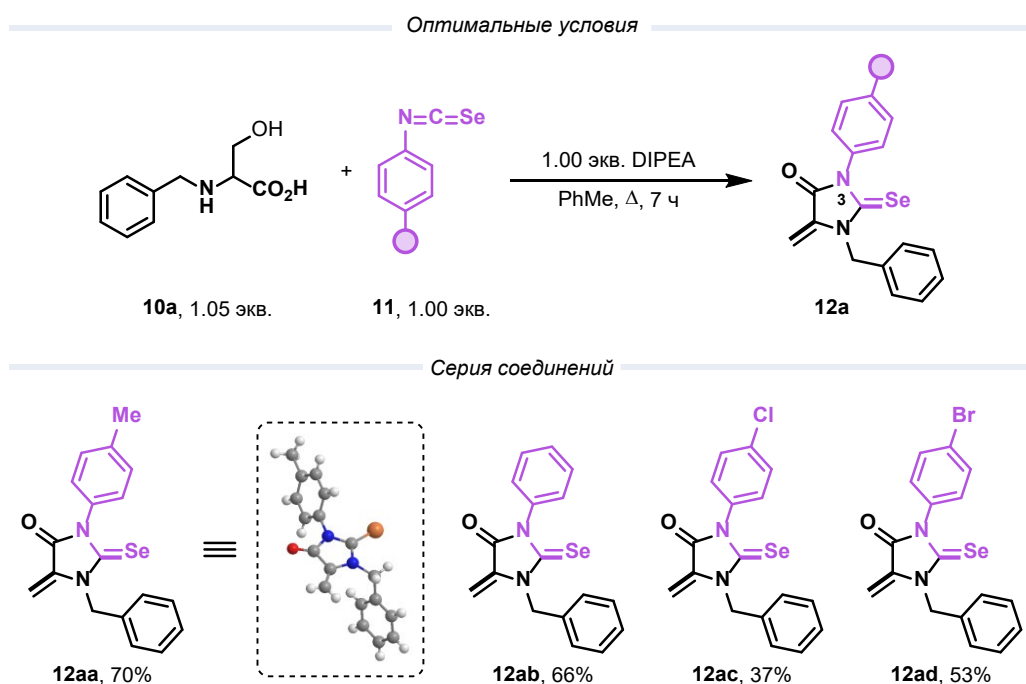
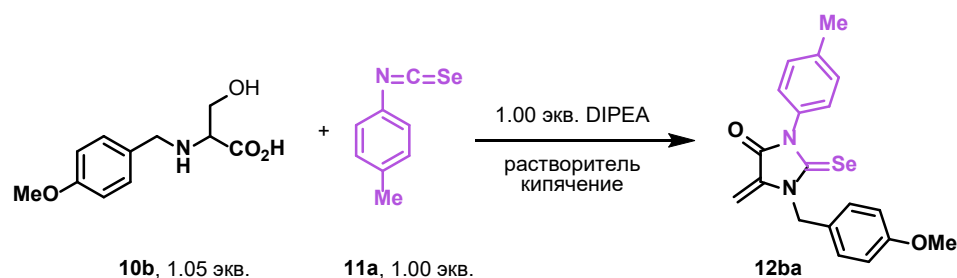


Рисунок 3.21 Реакции N-бензилсерина **10a** с изоселеноцианатами **11**.

В оптимизированных условиях мы предприняли попытку получения селеногидантоина **12ba**, содержащего пара-метоксибензильный заместитель при атоме азота N¹ (Рисунок 3.22). Однако, оказалось, что в ранее подобранных условиях при проведении реакции с изоселеноцианатом **11a** выход целевого соединения **12ba** не превышал 20% (опыты 1, 2). Поэтому далее нами была проведена дополнительная оптимизация условий для получения селеногидантоина **12ba** (опыты 3-7).



Опыт	Растворитель	T, °C	Время, ч	Выход по ЯМР ^b , %	Выход ^c , %
1	PhMe	110	7	-	20 ^d
2	PhMe	110	3	-	8 ^e
3	1,4-dioxane	101	4	12	-
4	MeNO ₂	100	4	0	-
5	DMC	90	4	0	-
6	MeCN	82	4	64	-
7	MeCN	82	7	-	13 ^f

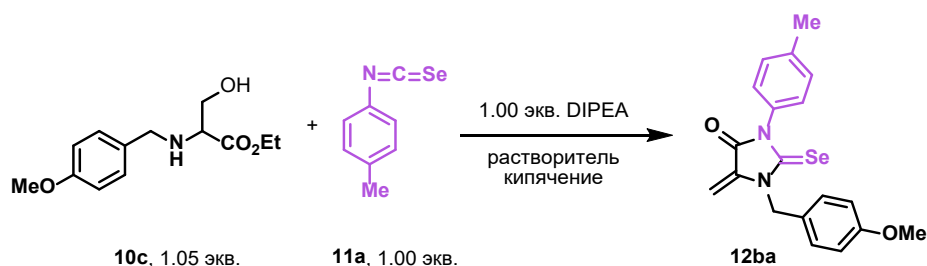
Рисунок 3.22 Оптимизация условий получения селеногидантоина **12ba**.

^aЕсли не указано иное, реакцию проводили при кипячении с пара-метоксибензилсерином **10b** (0.075 ммоль, 17 мг) и изоселеноцианатом **11a** (0.071 ммоль, 14 мг) в 2.00 мл растворителя. ^bВ указанных случаях выход продукта определяли по ЯМР ¹H реакционной смеси относительно внутреннего стандарта CH₂Br₂. ^cВ указанных случаях обозначен выход продукта, выделенного путем колоночной хроматографии. ^dРеакцию проводили при кипячении с пара-метоксибензилсерином **10b** (0.353 ммоль, 80 мг) и изоселеноцианатом **11a** (0.337 ммоль, 66 мг) в 5.00 мл растворителя. ^eРеакцию проводили при кипячении с пара-метоксибензилсерином **10b** (2.142 ммоль, 482 мг) и изоселеноцианатом **11a** (2.040 ммоль, 400 мг) в 24.00 мл растворителя. ^fРеакцию проводили при кипячении с пара-метоксибензилсерином **10b** (1.071 ммоль, 241 мг) и изоселеноцианатом **11a** (1.020 ммоль, 200 мг) в 50.00 мл растворителя.

При проведении реакции на большие загрузки (2.00 ммоль изоселеноцианата **11a**) и сокращении времени реакции до 3 часов, что предположительно должно было уменьшить вероятность протекания побочных процессов, выход выделенного продукта **12ba** составил всего 8% (опыт 2). Использование более полярных растворителей, таких как нитрометан (опыт 4) и диметилкарбонат (DMC, опыт 5) не приводило к образованию целевого продукта **12ba**. При переходе к ацетонитрилу (опыт 6) согласно анализу ЯМР ¹H реакционной смеси с добавлением внутреннего стандарта CH₂Br₂ выход целевого селеногидантоина **12ba** составил 64%, однако при проведении реакции на большие количества реагентов (1.02 ммоль изоселеноцианата **11a**, опыт 7) выход выделенного продукта составил лишь 13%. Поэтому далее мы решили перейти к использованию в качестве исходного реагента этилового эфира пара-метокси-N-бензилсерина **10c**, обладающего большей растворимостью в органических растворителях (Рисунок 3.23). При

использовании этилового эфира аминокислоты **10c** и ацетонитрила в качестве растворителя удалось выделить целевой селеногидантоин **12ba** с выходом 59%.

Оптимизация условий^a



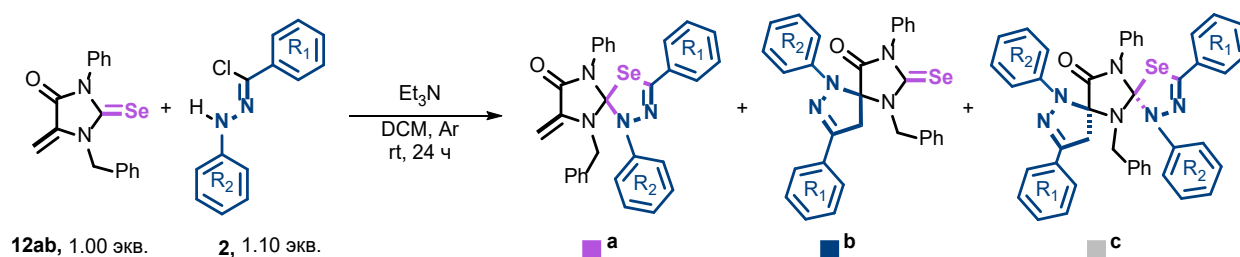
Опыт	Растворитель	T, °C	Время, ч	Выход ^b , %
1	PhMe	110	7	24
2	MeCN	82	7	59

Рисунок 3.23 Получение селеногидантоина **12ba** с использованием этилового эфира пара-метокси-N-бензилсерина **10c**.

^aЕсли не указано иное, реакцию проводили при кипячении с этиловым эфиром пара-метоксибензилсерина **10c** (0.54 ммоль, 136 мг) и изоселеноцианатом **11a** (0.51 ммоль, 100 мг) в 25.00 мл растворителя. ^bВыход продукта, выделенного путем колоночной хроматографии.

Структуры полученных продуктов **12** были подтверждены методами ЯМР спектроскопии ¹H, ¹³C, ⁷⁷Se и масс-спектрометрии высокого разрешения. Соединение **12aa** охарактеризовано данными рентгеноструктурного анализа.

Полученный 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоин **12ab** ввели в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с гидразоноилхлоридами **2** в условиях, ранее использованных для 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (Рисунок 3.24).



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 3.24 Реакции 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоина **12ab** с гидразоноилхлоридами **2**.

Как и предполагалось, связь C=Se в 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоине **12ab** обладает большей реакционной способностью по сравнению со связью C=S в 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоине **8**, что подтверждается выходами продуктов циклоприсоединения **13a-ca**. В случае введения в реакцию селеногидантоина **12ab** в качестве диполярофила с гидразоноилхлоридом **2a**, содержащим галоген в качестве заместителя наблюдалось образование смеси продуктов циклоприсоединения по связям C=Se (**13aa**, 9%), C=C (**13ab**, 64%) и последовательного присоединения по связям C=Se и C=C (**13ac**, 16%) (опыт 1). В то время как при использовании тиогидантоина **8** в качестве диполярофила продукт присоединения по связи C=S **9aa** не образовывался вовсе, а выход продукта присоединения двух молекул нитрилимина последовательно по связям C=S и C=C **9ac** составил всего 6% (см. раздел 3.2.3, Рисунок 3.14, опыт 4). При введении в структуру 1,3-диполя электроноакцепторных заместителей наблюдается закономерное увеличение выходов продуктов циклоприсоединения нитрилиминов по связи C=Se, причем введение заместителя при *N*-конце оказывает большее влияние на выход **13a** (опыт 3), чем введение заместителя при *C*-конце (опыт 2). В случае использования нитрилимина, содержащего нитрогруппу при *N*-конце наблюдалось практически полное изменение хемоселективности реакции, приводящее к преимущественному образованию продукта циклоприсоединения 1,3-диполя по связи C=Se (**13ca**, 80%), а продукт циклоприсоединения по связи C=C (**13cb**) был выделен в следовых количествах.

Структуры полученных спиропроизводных **13** были подтверждены методами ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Для соединения типа **13a** ранее были получены данные РСА [295]. Структура соединения **13ac** была подтверждена данными РСА в рамках данной работы (Рисунок 3.25). Необходимо отметить, что для соединений типа **c** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C наблюдается один набор сигналов, что свидетельствует о диастереоселективности реакции последовательного присоединения двух молекул 1,3-диполя.

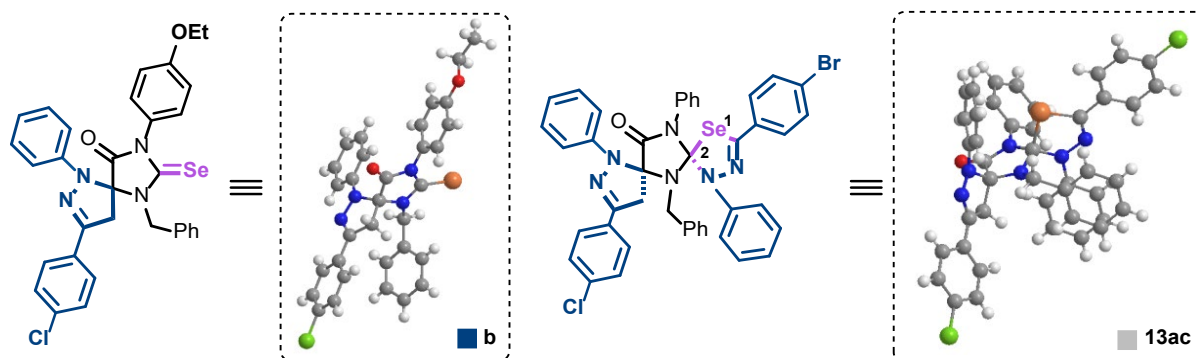


Рисунок 3.25 Структуры соединений типа **13b** и **13c**.

Таким образом, было показано, что замена связи C=S на C=Se в 1-бензил-5-метилен-2-халькогенгидантоинах приводит к повышению реакционной способности

халькогенсодержащего диполярного центра в реакциях с нитрилиминами. При этом в целом наблюдается аналогичная наблюдаемой ранее (см. раздел 3.2.3, Рисунок 3.14) тенденция влияния природы заместителей в нитрилиimine на хемоселективность реакции. Так, с увеличением электрофильности 1,3-диполя при переходе к электроноакцепторным заместителям наблюдается увеличение доли выхода продуктов присоединения по связи C=Se.

3.2.5 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 1-бензил-5-метиленгидантоину

В последующей серии экспериментов в качестве диполярофила был использован 1-бензил-5-метиленгидантоин **14**, в котором в отличие от диполярофилов **8** и **12** для циклоприсоединения доступна исключительно экзоциклическая двойная связь C=C. Кроме того, в отличие от ранее исследованного 5-метиленгидантоина **3**, данный субстрат содержит бензильный заместитель при атоме N¹, что позволяет оценить его влияние на реакционную способность гидантоиновых производных.

Реакцию проводили в условиях, оптимизированных для 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8**, при этом варьировали заместители в структуре нитрилимина (Рисунок 3.26).

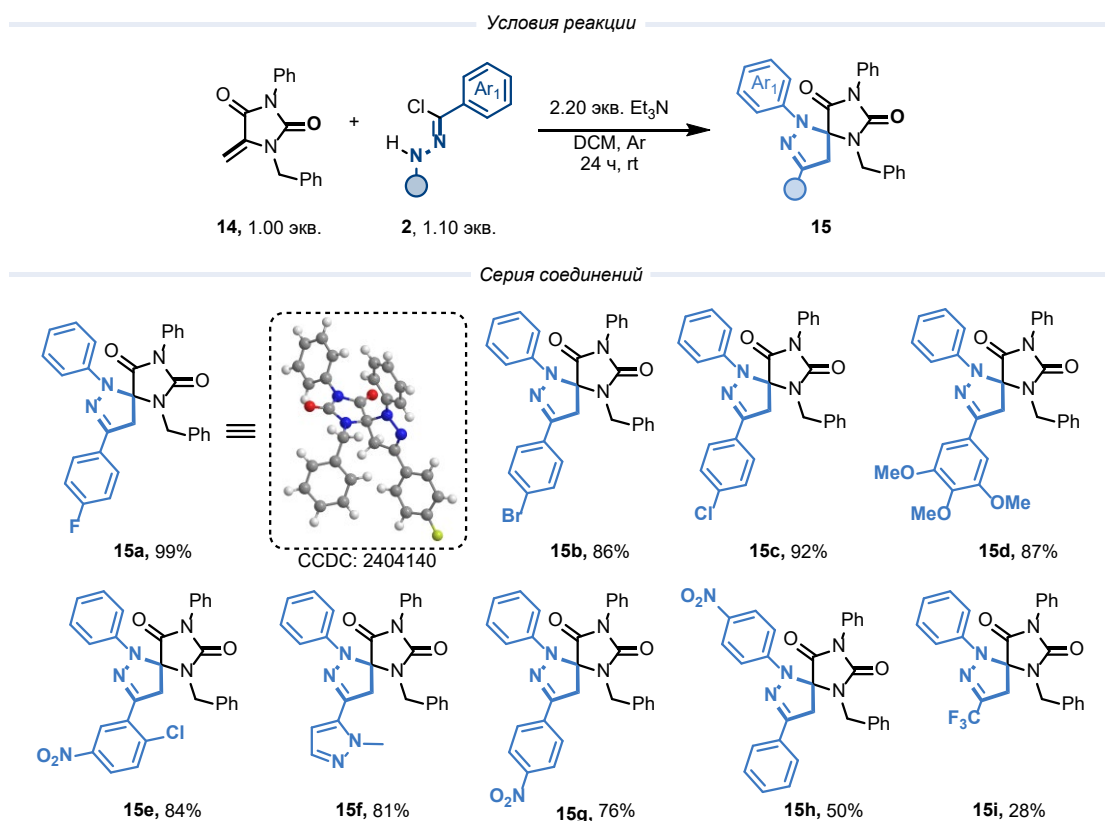


Рисунок 3.26 Реакции 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** с гидразоноилхлоридами **2**.

Выходы продуктов циклоприсоединения **15a-i** существенно зависели от электронной природы заместителей в нитрилиминах. Так, использование диполей, содержащих галогены

или метоксигруппы, приводило к высоким выходам спироаддуктов **15a-d**. В то же время введение электроноакцепторных заместителей снижало эффективность реакции: при расположении нитрогруппы при *C*-конце нитрилимина выход продукта **15g** составил 76%, тогда как расположение нитрогруппы при *N*-конце привело к снижению выхода до 50% (**15h**). Наименьшую реакционную способность проявил 1,3-диполь с электроноакцепторной CF₃ группой при *C*-конце (**15i**, 28%). Даже при добавлении в реакционную смесь дополнительных количеств гидразонилхлорида **2w** и основания полной конверсии гидантоина **14** достичь не удалось. Однако при этом побочных продуктов димеризации нитрилимина также зафиксировано не было, а из реакционной смеси был выделен непрореагировавший гидразонилхлорид **2w**.

Полученные данные свидетельствуют о том, что заместители в ароматическом кольце при *N*-конце нитрилимина оказывают большее влияние на его реакционную способность, чем заместители при *C*-конце, что согласуется с данными, полученными для других производных халькогенгидантоинов. Введение электроноакцепторных заместителей в молекулы нитрилиминов снижает их реакционную способность в отношении экзоциклической связи углерод-углерод в 5-ом положении гидантоина **14**. При этом обнаруженные для 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** закономерности полностью согласуются с данными, полученными ранее для 5-метиленгидантоина **3**. Таким образом, наличие бензильного заместителя при атоме азота N¹ не оказывает значительного влияния на реакционную способность связи C=C в производных 5-метиленгидантоина.

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

В рамках данного раздела обсуждается реакционная способность нитрилиминов в реакциях с 5-арилиденхалькогенгидантоинами, содержащими в положении 5 гидантоинового цикла тризамещённую экзоциклическую связь C=C. Как отмечалось в литературном обзоре, увеличение степени замещённости двойной связи C=C, как правило, приводит к снижению её активности в 1,3-диполярном циклоприсоединении с нитрилиминами (см. раздел 2.4.3.1).

3.3.1 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 5-арилметилден-2-тиогидантоинам

На первом этапе в качестве диполярофилов были выбраны 5-арилметилден-2-тиогидантоины **16** [296,297], в структуре которых для циклоприсоединения доступны тризамещённая связь C=C и связь C=S.

Для подбора оптимальных условий реакции использовали диполярофил **16a**, не содержащий заместителей в ароматических фрагментах, и гидразоноилхлорид **2c** (Рисунок 3.27). Изначально, реакцию осуществляли с использованием подхода, описанного ранее в данной работе (см. раздел 3.2.1), согласно которому эквимольные количества источника 1,3-диполя **2c** и диполярофила **16a** растворяли в небольшом объеме ацетонитрила, после чего в инертной атмосфере к полученной смеси прикапывали раствор триэтиламина (опыт 1).

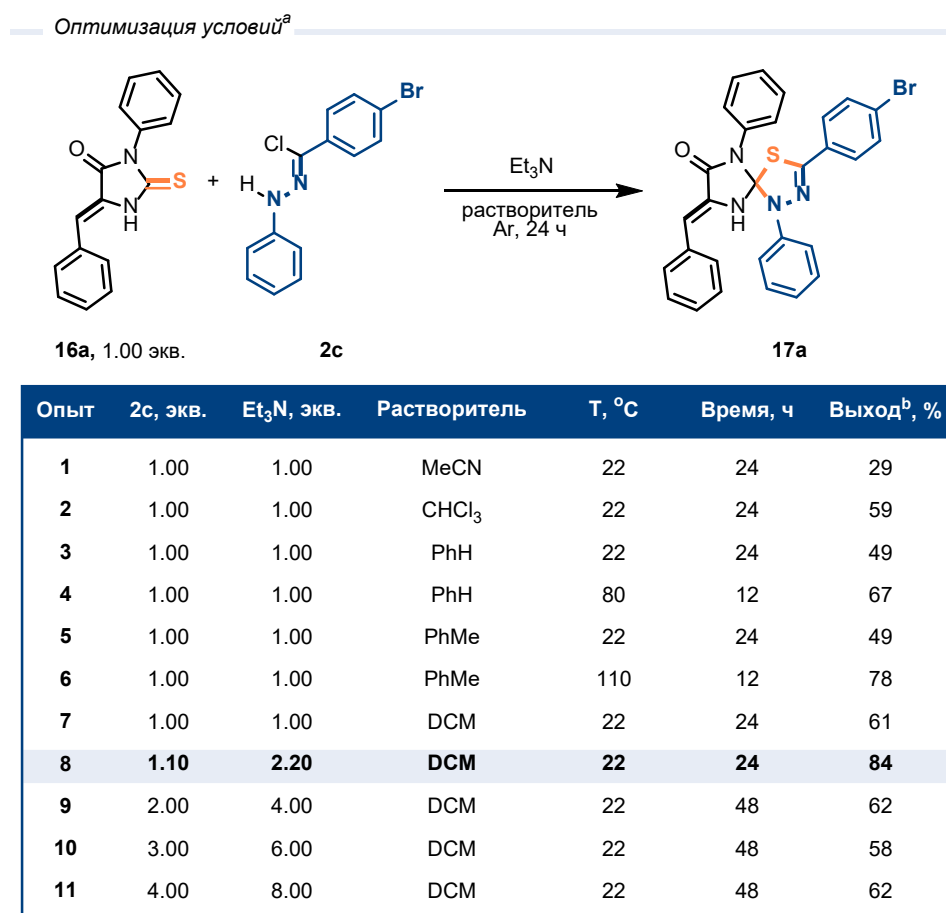


Рисунок 3.27 Оптимизация условий реакции 5-фенилметилен-2-тиогидантоина **16a** с гидразоноилхлоридом **2c**.

^aЕсли не указано иное, реакции проводили с 5-фенилметилен-2-тиогидантоином **16a** (0.161 ммоль, 45 мг) и гидразоноилхлоридом **2c** в 4.00 мл растворителя. ^bВыход выделенного продукта.

Подбор растворителей (опыты 1-7), показал, что наилучшие результаты при проведении циклоприсоединения при комнатной температуре достигаются при использовании дихлорметана (опыт 7). Для высококипящих растворителей дополнительно было проведено сравнение выходов реакций, протекающих при комнатной температуре и при кипячении. Повышение температуры повышало выход реакций (опыты 4, 6). Варьирование соотношения исходных реагентов показало, что введение небольшого избытка гидразонилхлорида **2c** (1.10 экв.) и использование 2.20 эквивалентов основания приводит к увеличению выхода соединения **17a** до 84% (опыт 8). При этом дальнейшее увеличение количества нитрилимина в реакционной смеси приводит к

снижению выходов (опыты 9-11). По всей видимости, использование большого избытка 1,3-диполя приводит к его необратимой димеризации и олигомеризации, как описано в литературном обзоре (см. раздел 2.4.6). Следует подчеркнуть, что во всей серии экспериментов образовывался только продукт циклоприсоединения нитрилимина по связи C=S, а продуктов циклоприсоединения нитрилимина по тризамещенной связи C=C в реакционных смесях обнаружено не было ни при проведении реакций в высококипящих растворителях (опыты 4, 6), ни при использовании большого избытка гидразоноилхлорида **2c** (опыт 11).

Используя оптимальные условия, была получена серия спиротиадиазолинов **17a-j** (Рисунок 3.28).

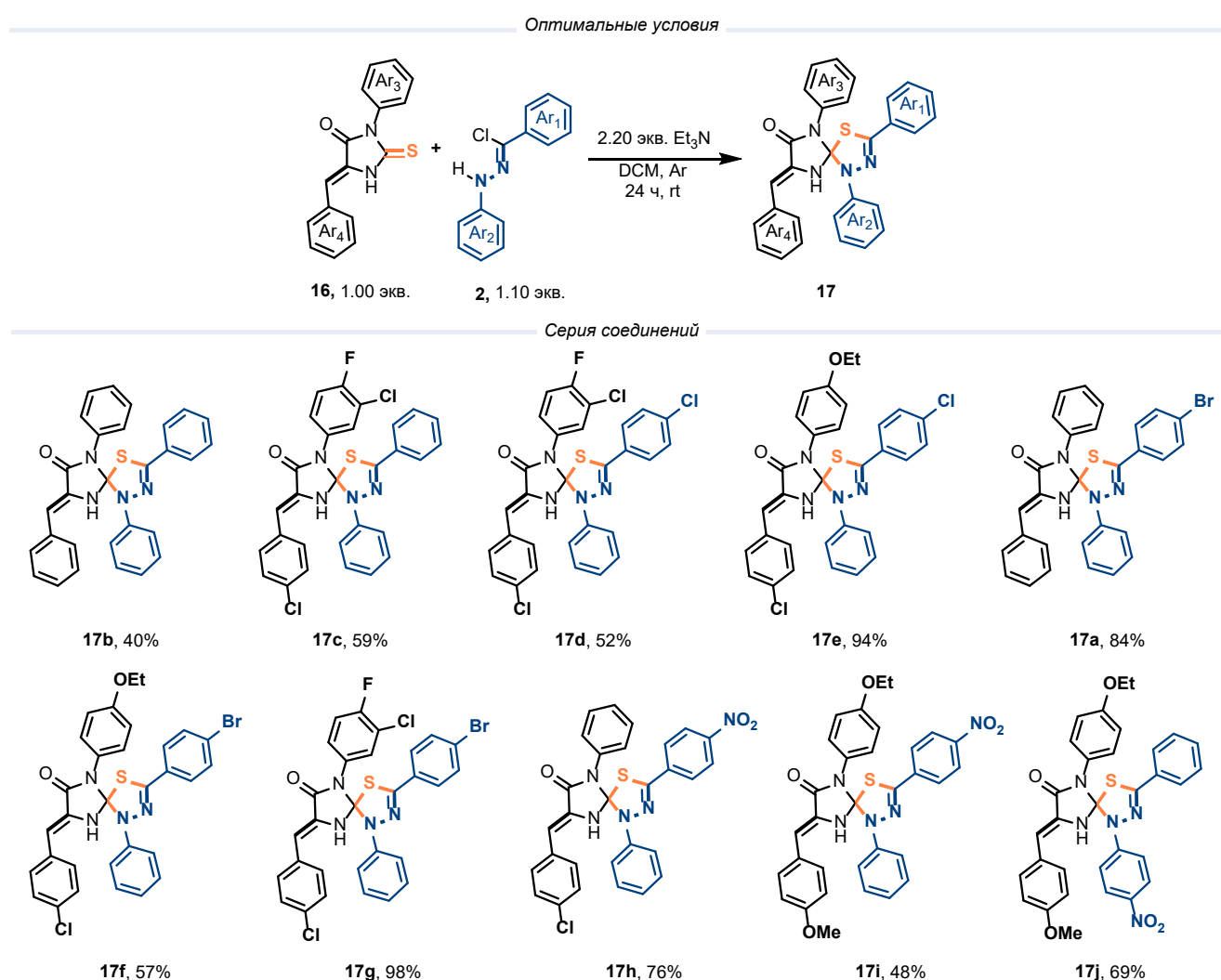


Рисунок 3.28 Реакции 5-арилиден-2-тиогидантоинов **16** с гидразоноилхлоридами **2**.

Использование в качестве диполярофила 5-арилметилен-2-тиогидантоина **16a**, не содержащего заместителей в ароматических кольцах, в сочетании с гидразоноилхлоридом **2g**, также незамещённым по обоим ароматическим фрагментам, приводило к минимальному выходу продукта циклоприсоединения **17b** в проведенной серии опытов. Взаимодействие диполярофила

16e с гидразоноилхлоридом **2o**, содержащим нитрогруппу в ароматическом фрагменте при C-конце, обеспечивало образование целевого циклоаддукта **17i** с выходом 48%, тогда как применение гидразоноилхлорида **2r** приводило к увеличению выхода продукта **17j** до 69%. Полученные данные дополнительно подтверждают ранее выявленную закономерность, согласно которой введение заместителя в ароматическое кольцо при атоме азота фрагмента C–N–N нитрилимина оказывает более выраженное влияние на реакционную способность 1,3-диполя по сравнению с модификацией ароматического фрагмента при C-конце

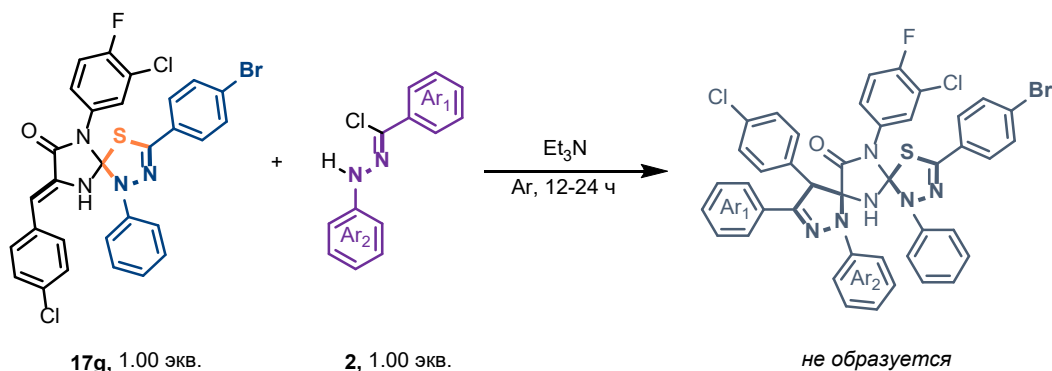
В ряду диполярфилов повышение выходов чаще наблюдалось при наличии галогенов, тогда как введение электронодонорных заместителей в ароматический фрагмент Ar₃, как правило, приводило к снижению выходов циклоаддуктов **17f** и **17i–j**. Следует отметить, что в большинстве случаев циклоаддукты **17** выделяли из реакционных смесей высаживанием изопропанолом, однако при повышенной растворимости отдельных представителей ряда требовалось дополнительное выделение продукта из фильтрата методом колоночной хроматографии. Поскольку природа заместителей влияет на растворимость продуктов, данный фактор, по-видимому, вносит существенный вклад в наблюдаемый широкий диапазон выходов выделенных продуктов.

Структура продуктов **17a–j** была доказана с помощью методов двумерного ядерного магнитного резонанса на примере соединения **17j** (см. Приложение) и подтверждена для всей серии спиротиадизолинов с использованием методов спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и HRMS.

Отличие полученных нами результатов от данных работы [298], в которой, как было показано в литературном обзоре (см раздел 2.4.5.2, Рисунок 2.95), (3+2)-циклоприсоединение нитрилиминов к 1-метил-5-арилметилен-2-тиогидантоинам, содержащим метильный заместитель при атоме азота N¹, протекало как по связи C=C, так и по связи C=S может быть связано как с конфигурацией двойной связи, так и с наличием заместителя при атоме азота N¹. В нашем исследовании были использованы (Z)-5-арилметилен-2-тиогидантоины, тогда как в работе Yavari [298] рассматривался (E)-изомер, что, по всей видимости, может оказывать влияние на направление циклоприсоединения. Однако наличие заместителя при атоме азота в первом положении тиогидантоина, вероятно, является определяющим фактором, поскольку в работе Jakse [299] применялись производные тиогидантоинов с (Z)-конфигурацией двойной связи углерод-углерод с незамещенным атомом азота N¹ и циклоприсоединение протекало исключительно по связи C=S.

Также нами была исследована возможность присоединения второй молекулы нитрилимина к продукту циклоприсоединения **17**, содержащему 1,3,4-тиадизолиновый цикл.

Для этого в качестве диполярофила, содержащего тризамещённую кратную связь C=C, в реакцию с гидразонилхлоридами **2** вводили спиросоединение **17g** (Рисунок 3.29).



Опыт	Ar ₁	Ar ₂	Et ₃ N, экв.	Растворитель	T, °C	Время, ч
1	4-Br	H	1.00	PhMe	110	12
2	4-CN	H	1.00	PhMe	110	13
3	H	4-NO ₂	1.00	DCM	22	24
4	H	4-NO ₂	2.00	PhMe	110	12

Рисунок 3.29 Реакции спиросоединения **17g** с гидразоноилхлоридами **2**.

Реакции проводились с гидразоноилхлоридами, содержащими галогены и электроноакцепторные заместители в ароматических фрагментах как при C-конце, так и при N-конце диполя. Эксперименты проводили в мягких условиях при комнатной температуре в дихлорметане (опыт 3) а также в более жёстких условиях при кипячении в толуоле в течение нескольких суток (опыты 1, 3 и 4). В первом случае конверсии исходных соединений не наблюдалось, тогда как при нагревании образовывалась сложная смесь продуктов, в которой ожидаемый циклоаддукт обнаружен не был.

Таким образом тризамещенная связь углерод-углерод в диполярофилах **16** и в спироаддукте **17g** оказалась нереакционноспособной по отношению к нитрилиминам, содержащим заместители различной природы.

3.3.2 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 5-арилиденгидантоинам

На следующем этапе была исследована принципиальная возможность 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов по тризамещённой экзоциклической связи C=C. Для этого в качестве диполярофила был использован 5-арилиденгидантоин **18** [300], в котором для циклоприсоединения доступна исключительно тризамещённая связь C=C и отсутствует конкуренция с другими кратными связями (Рисунок 3.30).

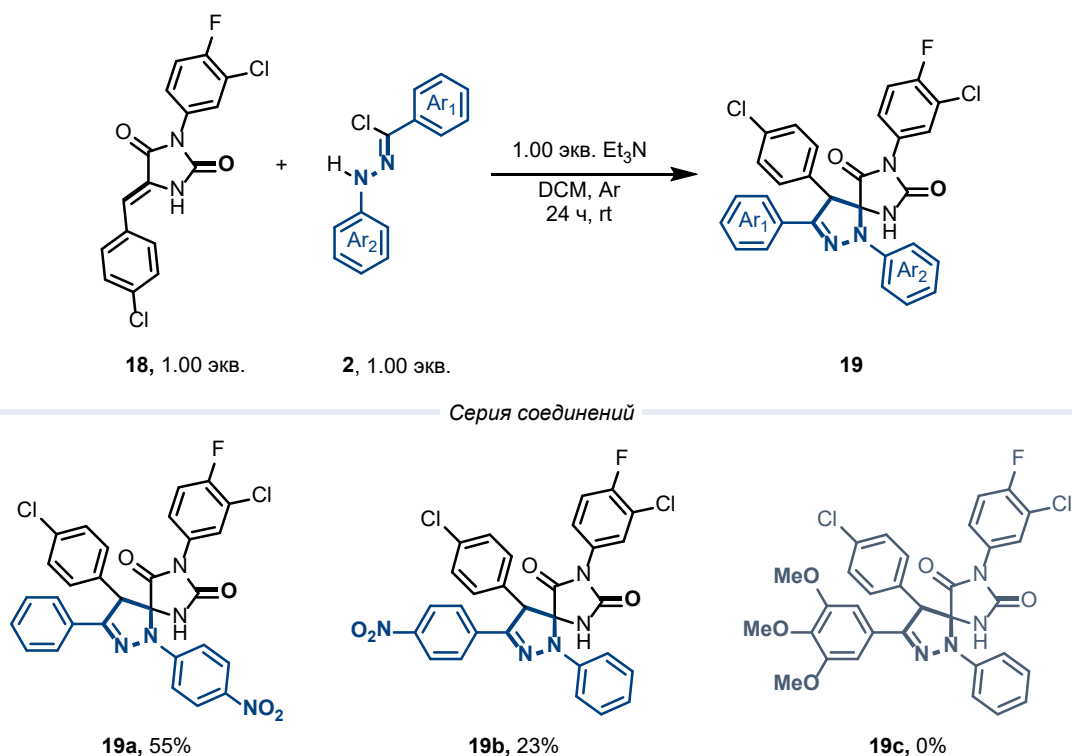


Рисунок 3.30 Реакция 5-арилиденгидантоина **18** с гидразоноилхлоридами **2**.

Реакции проводили по описанной в разделе 3.2.1 методике, в реакцию вводились эквимольные соотношения гидразоноилхлоридов **2**, диполярофила **18** и триэтиламина в дихлорметане. При использовании 1,3-диполя, содержащего электронодонорные метоксильные группы, продукта циклоприсоединения **19c** зафиксировано не было и не наблюдалось конверсии исходных соединений. Образование продуктов циклоприсоединения **19a-b** наблюдалось только при использовании нитрилиминов, содержащих электроноакцепторные нитрогруппы. При этом расположение нитрогруппы в ароматическом кольце при *C*-конце нитрилимина позволило получить циклоаддукт **19a** со значительно большим выходом (55%), чем при использовании нитрилимина, содержащего электроноакцепторный заместитель в ароматическом кольце при *C*-конце (**19b**, 25%).

Структура соединений **19** была доказана с помощью методов ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектрах ЯМР ^1H соединений **19a-b** наблюдается один набор сигналов, что говорит об образовании единственного диастереомера.

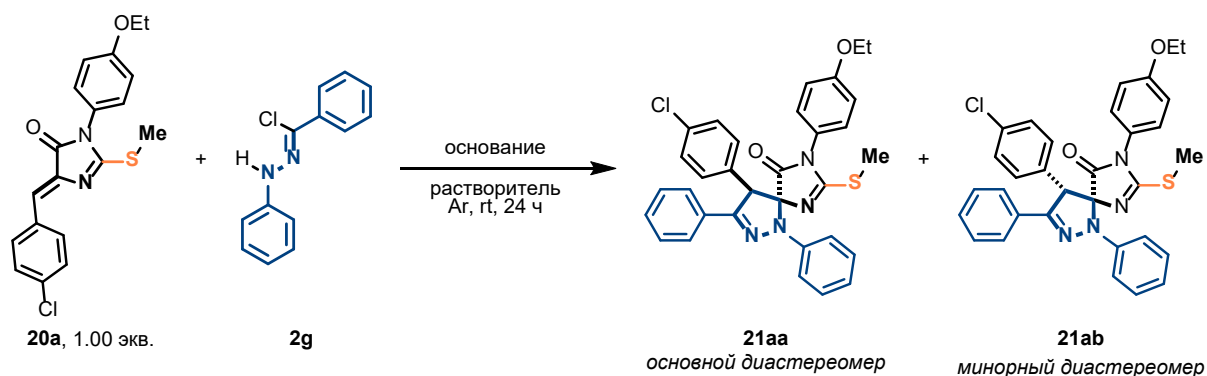
Таким образом, в данном разделе была показана принципиальная возможность циклоприсоединения нитрилиминов по тризамещенной экзоциклической связи $\text{C}=\text{C}$ в 5-арилиденгидантоинах и установлена ее реакционная способность по отношению к нитрилиминам, содержащим заместители различной электронной природы.

3.3.3 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 5-арилметилден-2-метилтиогидантоинам⁵

Из данных литературного обзора известно (см. раздел 2.4.4.1 и 2.4.5), что диполярофилы, содержащие в структуре связи $C=N$, вступают в реакцию (3+2)-циклоприсоединения с нитрилиминами с образованием производных, содержащих триазилиновый цикл. Продолжая исследование сравнительной реакционной способности тризамещённой экзоциклической связи $C=C$ в арилиденимидазолидин-4-онах, мы изучили взаимодействие нитрилиминов с диполярофилом **20**, содержащим экзоциклическую тризамещённую связь $C=C$ и эндоциклическую связь $C=N$.

Первоначально были оптимизированы условия реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 5-арилметилден-2-метилтиогидантоинам [301–303]. В качестве модельных субстратов использовали гидразоноилхлорид **2g** и 5-арилметилден-2-метилтиогидантоин **20a** (Рисунок 3.31). Реакцию проводили по описанной в разделе 3.2.1 методике, изначально в реакцию вводились эквимольные соотношения диполярофила **20a**, гидразоноилхлорида **2g** и триэтиламина в дихлорметане (опыт 1).

⁵При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором в соавторстве, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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). Объем 0.9 п.л.



Опыт	Растворитель	Основание	2g, экв.	Основание, экв.	Выход ^b	
					21aa	21ab
1	DCM	Et ₃ N	1.00	1.00	28	-
2	DCM	Et ₃ N	1.00	2.00	36	-
3	DCM	Et ₃ N	1.10	2.20	42	-
4	DCM	Et ₃ N	2.20	4.40	94	4
5 ^c	DCM	Et ₃ N	2.20	4.40	91	7
6	DCM	Et ₃ N	3.00	6.00	85	14
7	CHCl ₃	Et ₃ N	2.20	4.40	97	-
8	MeCN	Et ₃ N	2.20	4.40	58	-
9	MeOH	Et ₃ N	2.20	4.40	36	8
10	Acetone	Et ₃ N	2.20	4.40	18	-
11	PhMe	Et ₃ N	2.20	4.40	16	-
12	DCM	DIPEA	2.20	4.40	97	-

Рисунок 3.31 Оптимизация условий реакции диполярофила **20a** с гидразоноилхлоридом **2g**.

^aЕсли не указано иное, реакции проводили при комнатной температуре в инертной атмосфере, используя диполярофил **20a** (0.071 ммоль, 26 мг) и гидразоноилхлорид **2g** в 3.50 мл растворителя в течение 24 часов. ^bВыходы определяли по данным ¹H ЯМР реакционных смесей с CH₂Br₂ в качестве внутреннего стандарта. ^cПервоначально добавляли 1.10 экв. **2g** и 2.20 экв. Et₃N и перемешивали в течение 6 часов, после чего в реакционную смесь добавляли вторую порцию **2g** (1.10 экв.) и Et₃N (2.20 экв.) и перемешивали ещё 6 часов.

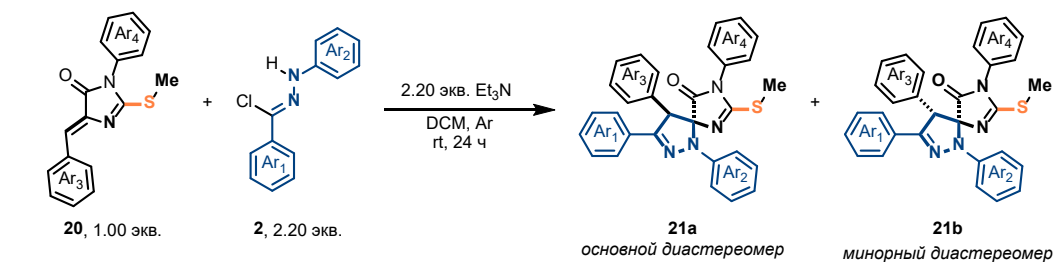
В ходе подбора условий было показано, что соотношение реагентов в реакционной смеси (опыты 1–6) существенно влияет на выход целевого спироаддукта **21a**. Увеличение количества гидразоноилхлорида **2g** и основания приводило к увеличению выхода **21a**. При использовании 2.20 экв. **2g** и 4.40 экв. Et₃N (опыт 4) целевое соединение получалось с выходом 94%. Однако при этом наблюдалось образование смеси диастереомеров **21aa** (94%) и **21ab** (4%). Последовательное добавление двух порций гидразоноилхлорида и основания (опыт 5), а также дальнейшее увеличение количества предшественника нитрилимина **2g** и триэтиламина (опыт 6) повышало долю диастереомера **21ab**.

Варьирование растворителей (опыты 7–11) показало, что наибольшие выходы достигаются при использовании дихлорметана и хлороформа (опыты 4 и 7). Напротив, использование более полярных сред — ацетонитрила (опыт 8), метанола (опыт 9) и ацетона (опыт 10), а также толуола (опыт 11) — снижало выход продукта **21aa**, вероятно из-за ограниченной растворимости в них диполярофила **20a**. Замена Et₃N на DIPEA не оказало существенного влияния на результат циклоприсоединения (опыт 12).

Таким образом, циклоприсоединение нитрилиминов к 5-арилметилден-2-метилтиогидантоину **20a** протекает хемоселективно по экзоциклической связи C=C. Эндоциклическая связь C=N остаётся инертной даже при использовании избытка нитрилимина (опыт 6). В литературе описаны два возможных случая — селективное присоединение к экзоциклической связи C=C при наличии эндоциклической C=N [169,241,247], а также обратная селективность [248,304], — что указывает на выраженную зависимость направления реакции от природы исходного диполярофила и электронных эффектов заместителей в 1,3-диполе.

Образование смеси диастереомеров, по-видимому, связано с частичной E/Z-изомеризацией экзоциклической связи C=C исходного диполярофила в условиях реакции. Действительно, в спектре ЯМР ¹H диполярофила **20a** в коммерческом CDCl₃ наблюдался удвоенный набор сигналов, что свидетельствует об образовании смеси изомеров, тогда как в DMSO-*d*₆ — один набор сигналов. При использовании для пробоподготовки дейтерохлороформа, предварительно обработанного нейтральным Al₂O₃, удвоения сигналов в спектре ЯМР ¹H не наблюдалось, что дополнительно подтверждает возможность изомеризации двойной связи в диполярофиле **20a** в присутствии следовых количеств HCl, присутствующих в хлороформе или дихлорметане. Соответственно, при проведении реакции в данных растворителях может происходить частичная изомеризация исходного диполярофила (Z)-**20a** в E-изомер и образование диастереомеров **21aa** и **21ab**.

В оптимальных условиях была получена серия соединений **21a–f** (Рисунок 3.32). В ряде случаев наблюдалось образование смеси диастереомеров **21ab** и **21cb**, однако выделить их удалось лишь в виде смесей с преобладающими диастереомерами **21aa** и **21ca** соответственно. Продукты **21ba** и **21da** образовывались в виде единственных диастереомеров. В случае соединений **21aa** и **21ab** реакцию также проводили по альтернативной методике (Рисунок 3.31, опыт 5), при которой субстрат, 1.10 экв. **2g** и 2.20 экв. Et₃N и перемешивали в течение 2 суток, после чего вводили вторую порцию **2g** (1.10 экв.) и Et₃N (2.20 экв.) и перемешивали ещё 3 суток. В таких условиях доля минорного диастереомера **21ab** возрастала до 16% при снижении выхода основного диастереомера **21aa** до 36%.



Серия соединений

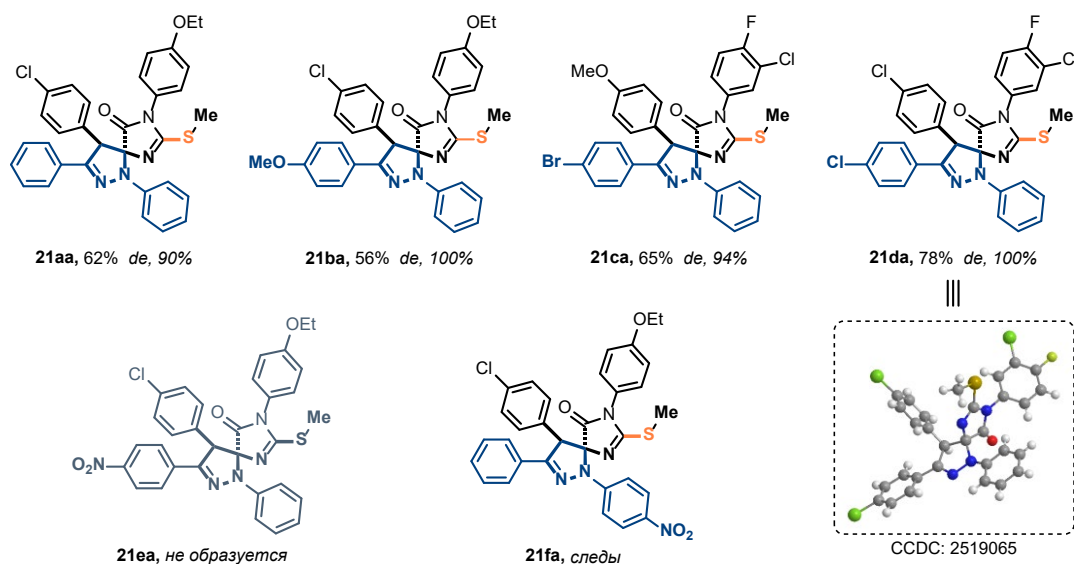


Рисунок 3.32 Реакции 5-арилметил-2-метилтиогидантоинов **20** с гидразоноилхлоридами **2**.

Использование галогензамещённых гидразоноилхлоридов **2c** и **2a**, гидразоноилхлорида **2g**, не содержащего заместителей в ароматических фрагментах, а также гидразоноилхлорида **2j**, содержащего электронодонорную метоксильную группу, приводило к целевым продуктам циклоприсоединения с высокими выходами (56–78%). Напротив, реакции с нитрилиминами, содержащими электроноакцепторные заместители, давали существенно более низкие выходы спироимидазолонов, а при использовании гидразоноилхлорида **2o** продукт **21ae** выделить не удалось. В этих реакциях наблюдалась неполная конверсия исходных веществ, которые были выделены из реакционной смеси. В случае введения в реакцию предшественника нитрилимина **2r** также наблюдалась неполная конверсия диполярофила **20a**. При этом из-за близких значений R_f для **20a** и спироаддукта **21af** последний удалось выделить лишь в следовых количествах в смеси с исходным арилиденимидазолидин-4-оном **20a**.

Снижение реакционной способности нитрилиминов в реакции циклоприсоединения с диполярофилами **20** при введении в структуру 1,3-диполя электроноакцепторных заместителей согласуется с литературными данными. Наличие электроноакцепторных заместителей понижает реакционную способность 1,3-диполей в реакциях по экзоциклической C=C связи в положении 5 тиогидантоинов, как было показано в работе Yavari [253] и как наблюдалось ранее в рамках

данной работы для гидантоинов **3** и **14** (разделы 3.2.1 и 3.2.5). Хотя для похожих систем наличие электроноакцепторных заместителей может приводить к изменению хемоселективности и протеканию циклоприсоединения по связи $C=N$ (см. раздел 2.4.5.2) [242], в настоящем исследовании продукты такого типа обнаружены не были.

Строение спирособъединений **21a-da** было подтверждено методами 1H , ^{13}C ЯМР и HRMS. Структура соединения **21ad** была однозначно установлена на основании данных рентгеноструктурного анализа.

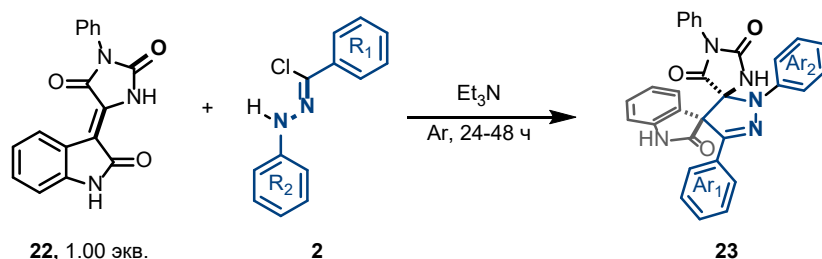
В целом результаты, полученные в данном разделе работы, показывают, что вне зависимости от электронной природы нитрилиминов, 1,3-диполярное циклоприсоединение к 5-арилметилден-2-метилтиогидантоинам **20** протекает хемоселективно по связи $C=C$ а также региоселективно, таким образом что *N*-конец фрагмента $C-N-N$ нитрилимина присоединяется к более стерически загруженному атому углерода экзоциклической связи $C=C$.

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

В данной части работы описаны реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 5-индолинилиден-2-халькогенгидантоинам, содержащим тетразамещённую экзоциклическую связь $C=C$ в 5-положении гидантоинового фрагмента. Следует отметить, что тетразамещённые 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 (см. раздел 2.4.3.1).

3.4.1 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 5-индолинилиденгидантоину

Для определения принципиальной возможности присоединения нитрилиминов по тетразамещённой связи $C=C$ в качестве диполярофила был выбран 5-индолинилиденгидантоин **22** [303], в котором для циклоприсоединения доступна исключительно связь $C=C$ (Рисунок 3.33). Было показано, что при комнатной температуре независимо от электронной природы заместителей в нитрилиминах продукты циклоприсоединения по тетразамещённой связи $C=C$ не образуются (опыты 1-2).



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 3.33 Реакции 5-индолинилиденгидантоина **22** с гидразоноилхлоридами **2**.

При проведении реакции в более жестких условиях при кипячении 5-индолинилиденгидантоина **22** с гидразоноилхлоридом **2a** в бензоле в течении 24 часов был выделен целевой продукт **23a** с выходом 15% (опыт 3). При введении в реакцию с субстратом **22** избытка гидразонилхлорида **2l**, содержащего три донорные метоксильные группы и кипячении в течении 24 часов в толуоле был выделен продукт циклоприсоединения нитрилимину по тетразамещенной связи углерод-углерод **23c** с выходом 40% (опыт 4). Проведение реакции при кипячении в толуоле и *о*-ксилоле с использованием нитрилимину **2r**, содержащего электроноакцепторный заместитель при *N*-конце, приводило к образованию сложных смесей, в которых продукт циклоприсоединения обнаружен не был (опыты 5-6).

Наблюдаемую закономерность можно объяснить при помощи теории граничных орбиталей, в соответствии с которой введение электронодонорных групп в молекулу 1,3-диполя повышает энергии его ВЗМО и НСМО, а электроноакцепторных – понижает. В результате скорость реакции с диполярофилом, содержащим электроноакцепторные группы, в случае более нуклеофильных 1,3-диполей увеличивается за счет уменьшения разницы в энергиях ВЗМО нитрилимину и НСМО диполярофила, а в случае более электрофильных 1,3-диполей – снижается, так как разница в энергиях граничных орбиталей возрастает.

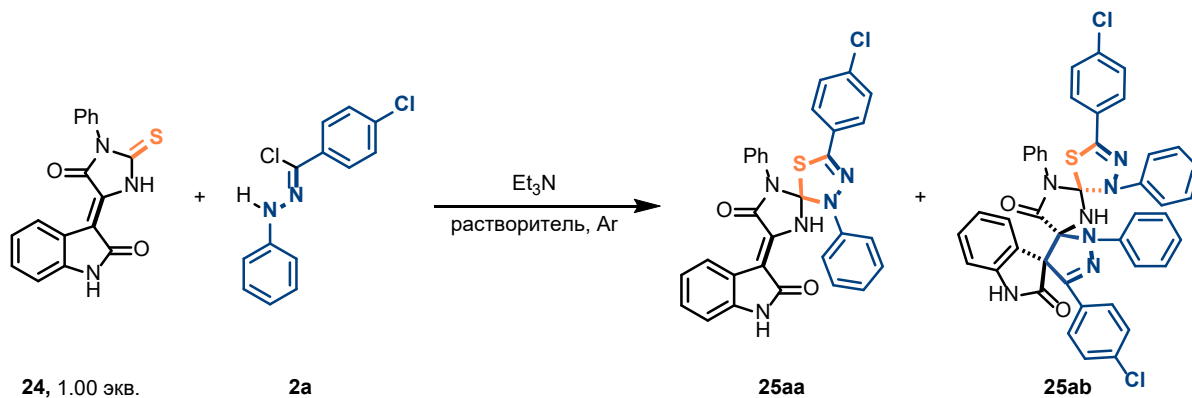
Таким образом, в мягких условиях при комнатной температуре нитрилимину не присоединяются к тетразамещенной связи C=C в диполярофиле **22**, однако кипячения в бензоле оказывается достаточно для протекания реакции. Кроме того, наличие донорных заместителей в нитрилимине, благоприятствует протеканию реакции. Несмотря на умеренные выходы (15 и 40% для соединений **23a** и **23c** соответственно), полученный результат является важным достижением данной работы, поскольку нам удалось продемонстрировать принципиальную возможность

осуществления 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к субстратам, содержащим слабо активированную тетразамещенную двойную связь, что не имеет аналогов в литературе.

3.4.2 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 5-индолинилиден-2-тиогидантоину

После реализации (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов по тетразамещенной двойной связи углерод-углерод в 5-индолинилиденгидантоине **22** в качестве субстратов для циклоприсоединения были протестированы 5-индолинилиден-2-тиогидантоины **24** [303], содержащие как тетразамещенную связь углерод-углерод, так и двойную связь сера-углерод.

Оптимизацию условий реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов проводили на примере 5-индолинилиден-2-тиогидантоина **24** (Рисунок 3.34). Было обнаружено, что при использовании эквимольных количеств гидразоноилхлорида **2a** и диполярофила **42** в присутствии 2.00 экв. триэтиламина (опыт 1), как и ожидалось, наблюдается образование продукта циклоприсоединения по связи C=S, которая более стерически доступна и реакция по которой энергетически более выгодна по сравнению с тетразамещенной связью C=C. Введение в реакцию 2.00 экв. гидразоноилхлорида **2a** и 4.00 экв. Et₃N приводило к увеличению выхода продукта **25aa** (опыт 2). При значительном избытке 1,3-диполя в реакционной смеси (опыт 3) образующийся продукт циклоприсоединения по связи C=S **25aa** далее вступал в реакцию циклоприсоединения с нитрилимином по тетразамещенной двойной связи углерод-углерод в 5-ом положении тиогидантоинового фрагмента. В результате последовательного присоединения двух молекул 1,3-диполя по связи C=S и C=C был выделен продукт **25ab**, содержащий четыре спирочлененных гетероцикла.



Опыт	Растворитель	T, °C	2a, экв.	Et ₃ N, экв.	Время, ч	Выход ^b , %	
						25aa	25ab
1	DCM	22	1.00	2.00	24	87	0
2	DCM	22	2.00	4.00	24	97	<1
3	DCM	22	4.00	8.00	48	48	39
4	DCM	22	6.00	12.00	72	76	27
5	PhH	80	4.00	8.00	48	81	17
6	PhMe	110	2.00	4.00	24	26	21
7	PhMe	110	4.00	8.00	48	65	34

Рисунок 3.34 Оптимизация условий реакции 5-индолинилиден-2-тиогидантоина **24** с гидразоноилхлоридом **2a**.

^aЕсли не указано иное, реакции проводили с 5-индолинилиден-2-тиогидантоином **24** (0.187 ммоль, 60 мг) и гидразоноилхлоридом **2a** в 5.00 мл растворителя. ^bВыход выделенного продукта.

Повышение температуры реакции (опыты 5-7) способствовало образованию продукта последовательного присоединения двух молекул нитрилимина к 5-индолиден-2-тиогидантоину **24**. Получение триспиросочлененного аддукта наиболее эффективно реализуется при кипячении в толуоле (опыт 7). Однако, переход к высококипящим растворителям оказался не так эффективен, как проведение реакции в дихлорметане при комнатной температуре (опыт 3). Данный факт можно объяснить тем, что при значительном нагревании системы скорость димеризации и олигомеризации нитрилимина начинает преобладать над скоростью циклоприсоединения по стерически затрудненной тетразамещенной связи углерод-углерод.

В оптимальных условиях при варьировании заместителей в структуре нитрилиминов была получена серия спироаддуктов **25a** и **25b** (Рисунок 3.35).

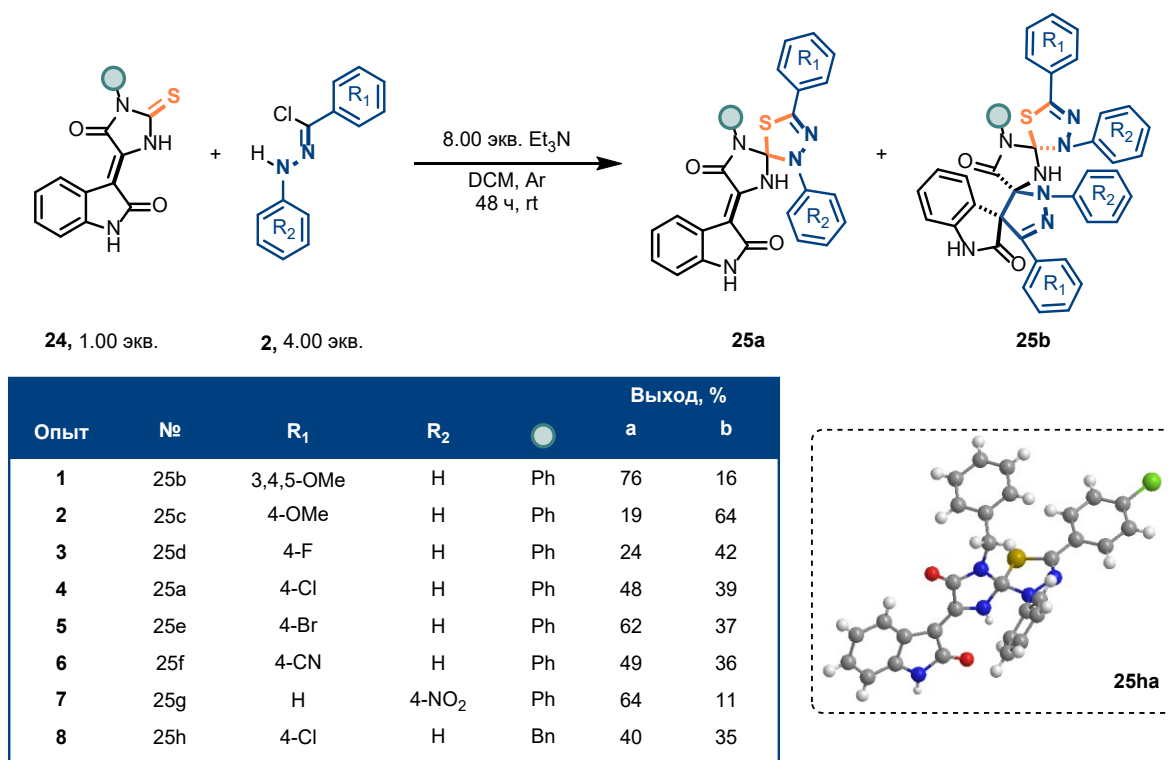


Рисунок 3.35 Реакции 5-индолинилиден-2-тиогидантоина **24** с гидразоноилхлоридами **2**.

Полученные данные о соотношениях выходов продуктов **25a** и **25b** демонстрируют общую тенденцию, согласно которой введение электронодонорных заместителей в ароматическое кольцо при *C*-конце нитрилимина приводит к увеличению выхода продукта циклоприсоединения второй молекулы 1,3-диполя по тетразамещенной связи углерод-углерод **25cb** (опыт 2). Однако в случае соединения **25bb** выход составляет всего 16%, что может быть обусловлено дополнительными стерическими препятствиями при взаимодействии реагирующих субстратов за счет наличия трех метоксильных групп в структуре 1,3-диполя (опыт 1). При использовании нитрилиминов, содержащих галогены и цианогруппу при *C*-конце нитрилимина (опыты 3-5 и 6) выходы продуктов удовлетворительные (42-36%). Однако, при использовании нитрилимина, содержащего электроноакцепторную нитрогруппу при *N*-конце выход продукта последовательного циклоприсоединения двух молекул нитрилимина **25gb** снижается до 11% (опыт 7). Можно предположить, что обнаруженная для 5-индолиденгидантоина **22** закономерность, в соответствии с которой циклоприсоединение нитрилиминов по тетразамещенной связи C=C контролируется взаимодействием ВЗМО_{диполя} – НСМО_{диполярофила}, то есть скорость реакции повышается при наличии в диполярофиле электроноакцепторных заместителей, а в диполе – электронодонорных, распространяется и на диполярофилы **24**.

Реакции циклоприсоединения нитрилиминов по связи C=S в диполярофилах **24** с образованием 1,2,4-тиазолинового цикла протекают региоселективно. В результате циклоприсоединения по тетразамещенной связи C=C также образуется единственный

региоизомер. Структура полученных соединений была установлена при помощи методов ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Данные РСА однозначно подтверждают строение соединения **25ha** (Рисунок 3.35).

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **25b**, полученных при последовательном присоединении двух молекул нитрилимина, присутствует один набор сигналов, что говорит об образовании единственного диастереомера. Структура полученных соединений была доказана с использованием методов двумерной ЯМР спектроскопии на примере соединения **26c** (см. раздел 3.4.3).

Таким образом, для 5-индолинилиден-2-тиогидантоинов **24** нами впервые было показано, что в этих диполярофилах в реакцию с нитрилиминами может вступать как связь $\text{C}=\text{S}$, обладающая высокой реакционной способностью, так и стерически загруженная тетразамещенная связь $\text{C}=\text{C}$. Присоединение по тетразамещенной связи $\text{C}=\text{C}$ протекает с большими выходами в случае введения электронодонорных заместителей в нитрилимин. Установлено, что путем изменения условий циклоприсоединения можно влиять на соотношение продуктов реакции, и при использовании значительного избытка нитрилимина в реакции возможно получать триспироаддукты **25b**.

3.4.3 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к продукту присоединения нитрилимина по связи сера-углерод 5-индолиден-2-тиогидантоина

На основании обнаруженной возможности (3+2)-циклоприсоединения по тетразамещенной двойной связи углерод-углерод 5-индолинилиден-2-тиогидантоина **24** был разработан метод синтеза триспирособъединений путем последовательного присоединения двух различных молекул нитрилимина к 5-индолиден-2-тиогидантоинам.

Для этого соединения **25ha**, **25fa**, **25ga** вводили в реакцию с гидразонилхлоридами **2**, отличными по строению от ранее присоединенных (Рисунок 3.36).

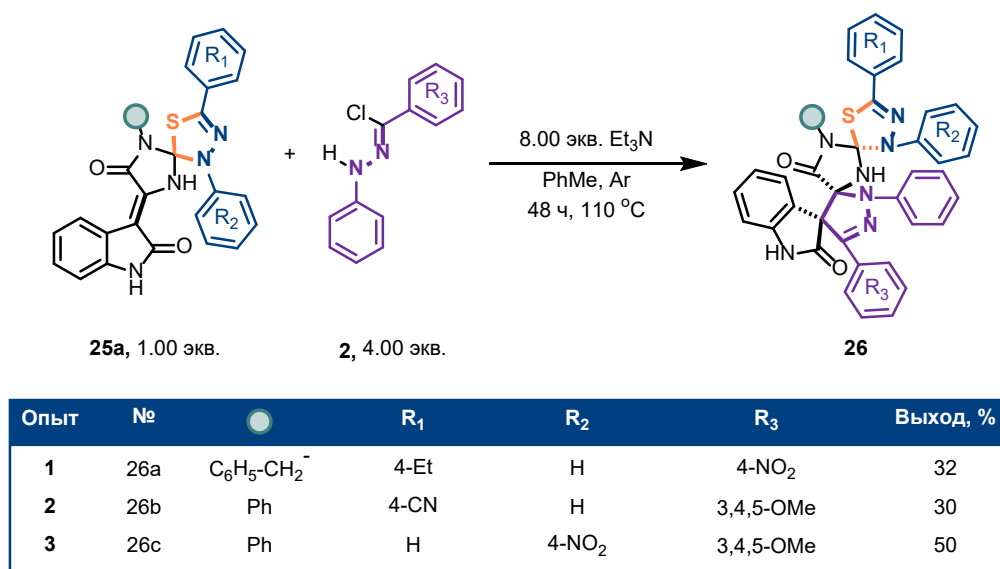


Рисунок 3.36 Реакция спиросоединений **25a** с гидразоноилхлоридами **2**.

В результате была показана возможность получения соединений **26a-c**, в которых образованные в ходе циклоприсоединения 1,2,4-тиазолиновые и пиразолиновые гетероциклы содержат различные заместители. Строение полученных продуктов было подтверждено методами корреляционной ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Для данных структур, также как и для ранее полученных соединений **25b** в спектрах ЯМР наблюдался только один набор сигналов, что доказывает диастереоселективное протекание реакции.

Региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения по связи C=C была установлена на примере соединения **26c**. Данное соединение было целенаправленно синтезировано для установления структуры получаемых продуктов, так как в его составе присутствуют ароматические фрагменты с заместителями сильно различающейся электронной природы, а именно 4-нитрофенил и 3,4,5-триметоксифенил. За счет существенной разницы химических сдвигов этих фрагментов можно провести отнесение сигналов в спектре ЯМР ¹H исследуемых структур, имеющих в своем составе 6 различных ароматических фрагментов.

В спектре ¹H-¹H NOESY соединения **26c** наблюдаются кросс-пики, соответствующие взаимодействиям протонов в орто-положении бензольного кольца, содержащего 3,4,5-триметоксифенильный заместитель при 7.25 м.д. и O-CH₃ групп в положениях 3 и 5 при 3.74 м.д. (Рисунок 3.37), а также протона NH в изатиновом фрагменте при 11.07 м.д. и протона в орто-положении бензольного кольца, содержащего 3,4,5-триметоксифенильный заместитель при 7.25 м.д.. Это подтверждает пространственную близость расположения указанных фрагментов.

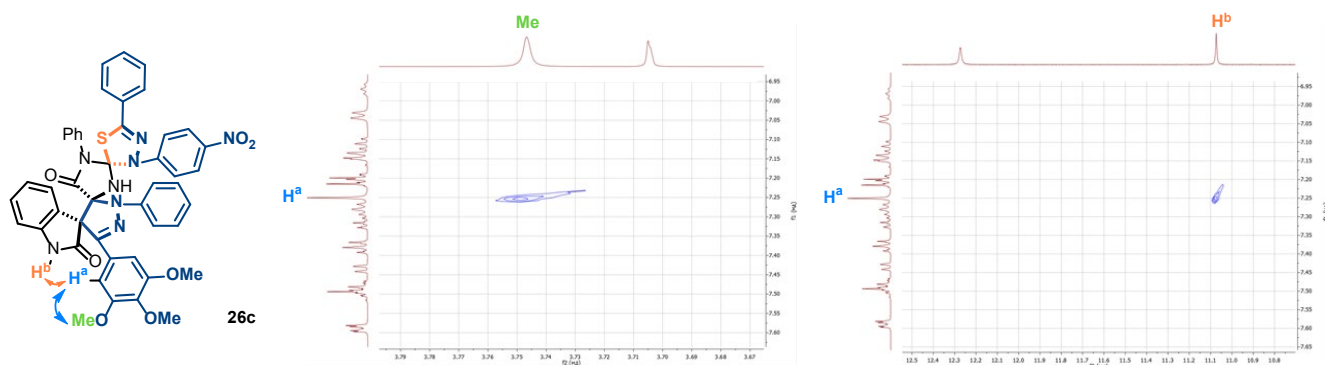


Рисунок 3.37 Фрагменты двумерного спектра соединения **26c** ЯМР 1H - 1H NOESY в $DMSO-d_6$

Также для однозначного соотнесения NH протонов в спектре ЯМР 1H было синтезировано структурно близкое соединение **25gb.1**, в котором отсутствует протон при атоме азота изатинового цикла (Рисунок 3.38). Сравнение спектров ЯМР 1H соединений **25gb** и **25gb.1** показало, что для метилированного по азоту соединения **25gb.1** не наблюдается сигнала NH-протона при ~11 м.д., что однозначно говорит о положении протонов при атомах азота соединения **25gb** и всех остальных молекул данного типа. Поскольку в спектре NOESY для соединения **26c** показанные на Рисунке 3.37 корреляции соответствуют именно протону при 11.07 м.д., это подтверждает правильность соотнесения кросс-пиков в спектре 1H - 1H NOESY соединения **26c**.

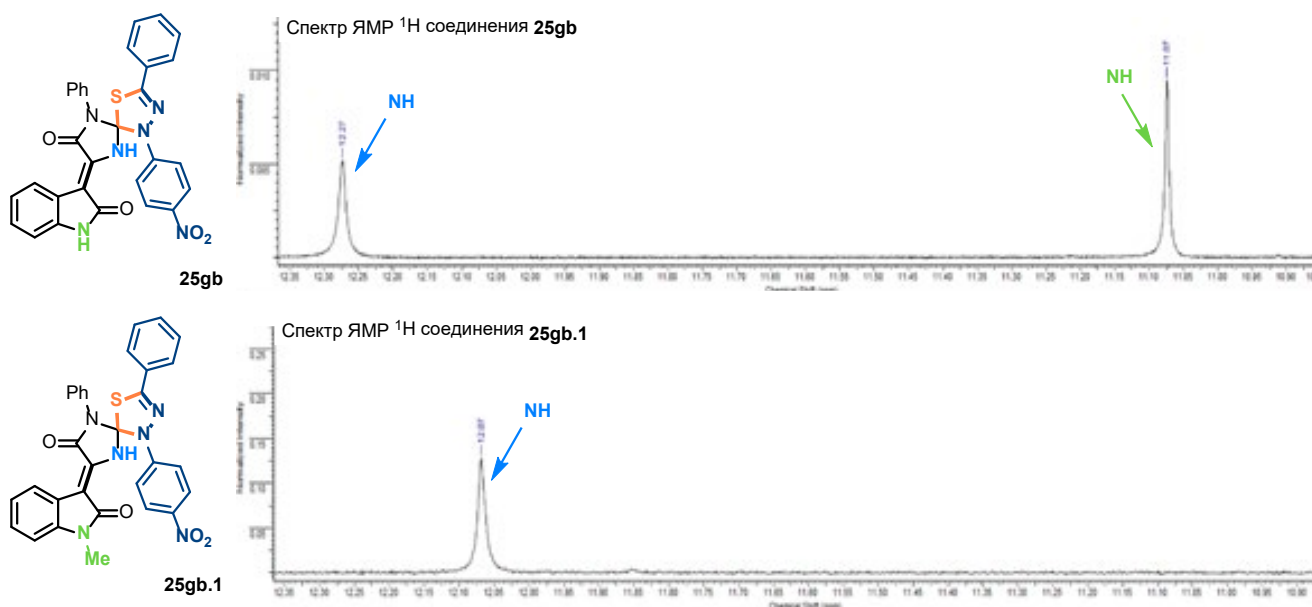


Рисунок 3.38 Сравнение спектров ЯМР 1H соединения **25gb** (сверху) и **25gb.1** (снизу) в области NH-протонов.

Наличие одного набора сигналов в спектрах ЯМР 1H продуктов **26c** свидетельствует о диастереоселективности циклоприсоединения нитрилиминов к тетразамещенной связи $C=C$ в диполярофилах **25b**, которую можно объяснить стерическими затруднениями, возникающими при атаке субстрата. Из представленного на Рисунке 3.39 схемы сближения реагентов (на

примере соединения **26с**) можно предположить, что подход диполя с одной из сторон плоскости тетразамещенной двойной связи затруднен наличием в этой области арильного заместителя, связанного с атомом азота 1,2,4-тиазолинового цикла, расположенного перпендикулярно плоскости остальной части молекулы. При этом подход 1,3-диполя с противоположной стороны плоскости связи C=C оказывается более доступным, в результате чего образуется диастереомер, в котором атом серы 1,2,4-тиазолинового цикла и образующийся пиразолиновый цикл направлены в одну сторону относительно плоскости имидазолонового цикла.

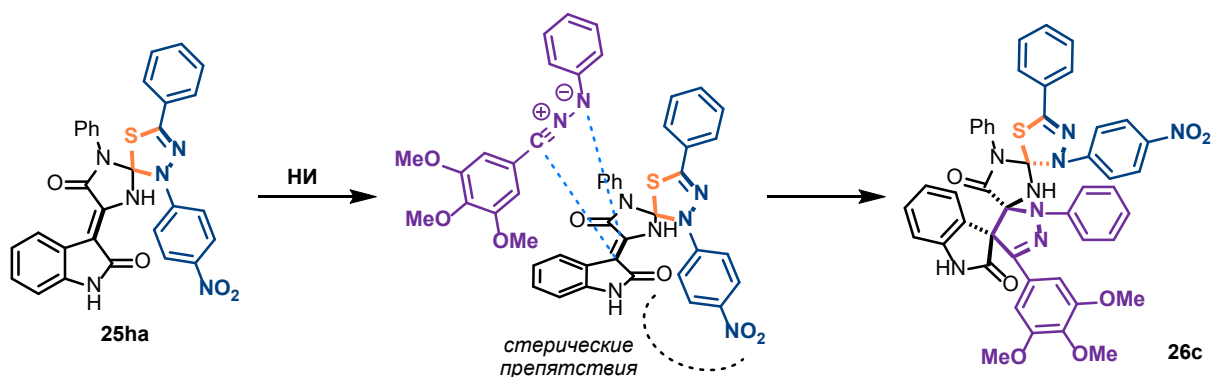


Рисунок 3.39 Механизм образования единственного диастереомера **26с**.

Таким образом, для продуктов последовательного циклоприсоединения двух молекул нитрилимина, к 5-индолинилиден-2-тиогидантоинам **24** по связям C=C и C=S, реакция протекает регио- и стереоселективно.

В заключение данного раздела можно отметить, что впервые продемонстрирована возможность 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилиминов к тетразамещённым экзоциклическим связям C=C в 5-индолинилиденгидантоинах и 5-индолинилиден-2-тиогидантоинах. При этом связь сера-углерод проявляет высокую реакционную способность в реакциях с нитрилиминами, а тетразамещенная связь сера-углерод проявляет значительно меньшую реакционную способность по сравнению со связью C=S, однако вовлекается в реакции циклоприсоединения с нитрилиминами. Полученные соединения с 1,2,4-тиадиазолиновыми, пиразолиновыми и гидантоиновыми фрагментами образуются регио- и диастереоселективно. Отсутствие аналогов в литературе подчёркивает новизну подхода, который расширяет синтетический потенциал нитрилиминов для создания сложных полигетероциклических систем.

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

На основании показанной в предыдущих разделах возможности последовательного присоединения нитрилиминов по связям C=S и C=C, в данной части работы нами были реализованы два синтетических подхода к получению ранее не описанных полиспиросоединений

с четырьмя различными спиросочлененными гетероциклами, образованными в результате последовательных реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов и нитрилиминов (Рисунок 3.40). Метод 1 (Рисунок 3.41) основан на использовании 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к дипольярофилам **24** с получением диспиросоединений **27** [303], которые затем вводят в реакцию циклоприсоединения нитрилиминов по связи C=S. Метод 2 предполагает использование альтернативной последовательности, в ходе которой изначально в реакцию с дипольярофилом **24** вводят нитрилимин и получают продукты **25a**, содержащие 1,3,4-тиадиазониловый фрагмент, после чего их вводят в реакцию с параформом и саркозином (N-метилглицином), из которых *in situ* генерируется азометинилид, взаимодействующий с тетразамещенной связью C=C с получением триспироаддуктов **28**.

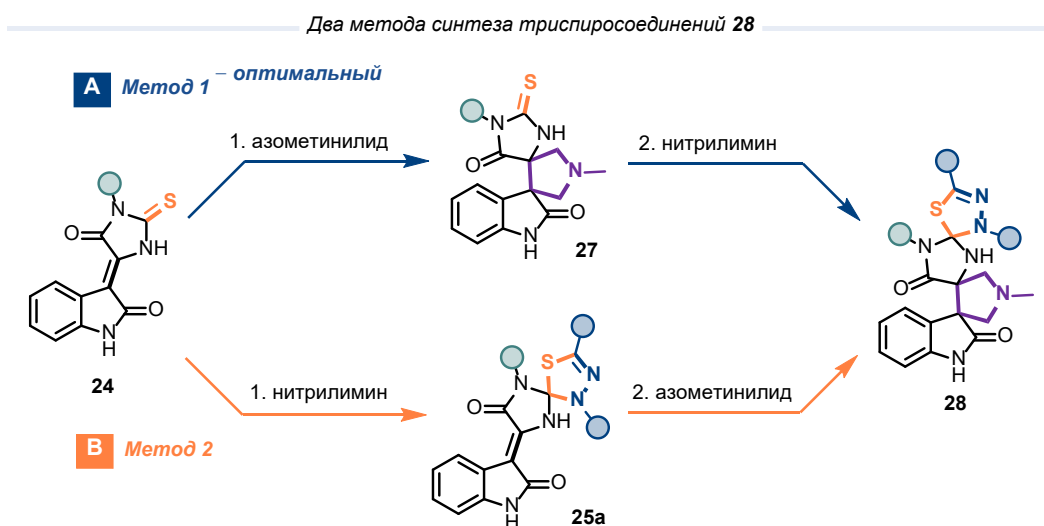
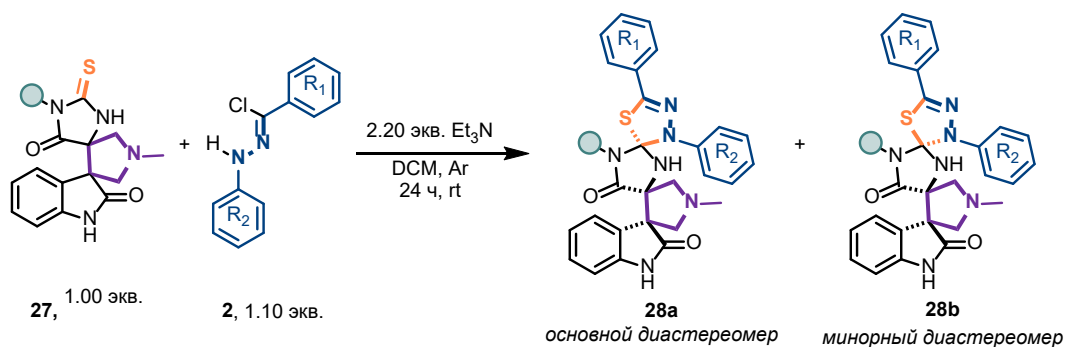


Рисунок 3.40 Два метода синтеза триспиросоединений **28**.

С использованием Метода 1, согласно протоколу, описанному ранее в разделе 3.2.1, нами была впервые синтезирована и описана серия соединений **28a-f**, содержащих четыре спиросочлененных гетероцикла (Рисунок 3.41). Поскольку двойная связь сера-углерод обладает повышенной реакционной способностью по отношению к нитрилиминам, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с данными диполями не требуют введения большого избытка гидразонилхлорида и протекают в мягких условиях.



Опыт	№		R ₁	R ₂	Выход ^a , %	de ^b , %
1	28a	Ph	4-F	H	56	42
2	28b	Ph	4-Br	H	49	100
3	28c	4-Cl-C ₆ H ₄	3,4,5-OMe	H	89	100
4	28d	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	4-CN	H	41	100
5	28e	Ph	4-CF ₃	H	43	50
6	28f	Ph	H	4-NO ₂	49	100

Рисунок 3.41 Получение полиспирособъединений **28** с использованием Метода 1.

^aВыделенный выход смеси диастереомеров **28a** и **28b**. ^bСоотношение диастереомеров определяли по характеристическим сигналам в спектрах ЯМР ¹H.

Структура полученных соединений **28a-f** была подтверждена методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Соединения **28b-d** и **28f** образуются в виде единственного диастереомера. В спектрах ЯМР ¹H соединений **28a** и **28e** наблюдалось два набора сигналов, что свидетельствует об образовании пары диастереомеров. Образование диастереомеров связано с особенностью строения диспиропроизводных **27**, в которых подход молекулы нитрилимина возможен с двух различных сторон плоскости связи C=S. Согласно предполагаемому механизму реакции, представленному на Рисунке 3.42, атака 1,3-диполя с одной из сторон плоскости двойной связи может быть затруднена из-за наличия стерических препятствий в рассматриваемом субстрате.

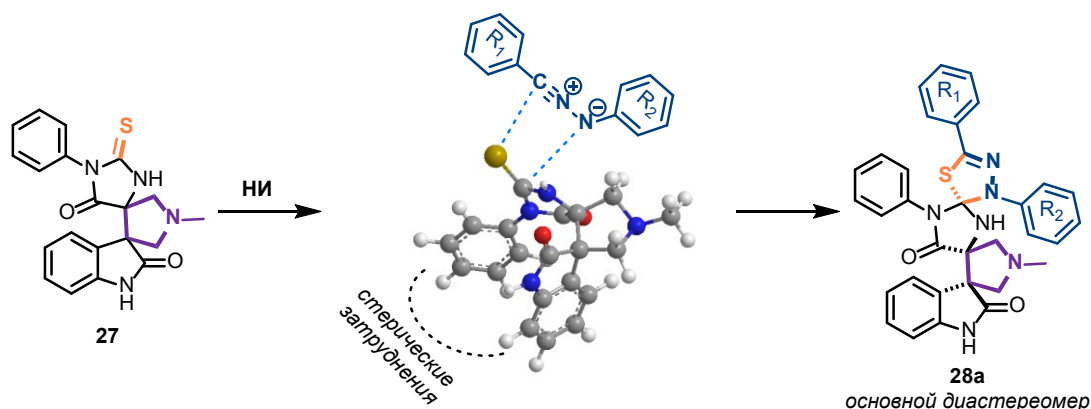


Рисунок 3.42 Механизм образования основного диастереомера **28a**.

Для получения триспирособъединений с использованием Метода 2 продукты циклоприсоединения нитрилиминов по связи сера-углерод **25a** вводили в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинилидом, который генерируется в реакционной смеси *in situ* при взаимодействии параформа и саркозина.

Синтез серии полиспирособъединений **28** Методом 2 проводили основываясь на ранее предложенной в нашей научной группе методике [297], согласно которой производное 5-индолиден-2-тиогидантоина **25a** и саркозин (8.00 экв.) смешивают в толуоле и нагревают до кипения, после чего добавляют параформ (8.00 экв.), оставляя перемешиваться при кипячении в течение 5-8 часов. С использованием данной методики были получены триспиросочлененные продукты **28**, представленные на Рисунке 3.43.

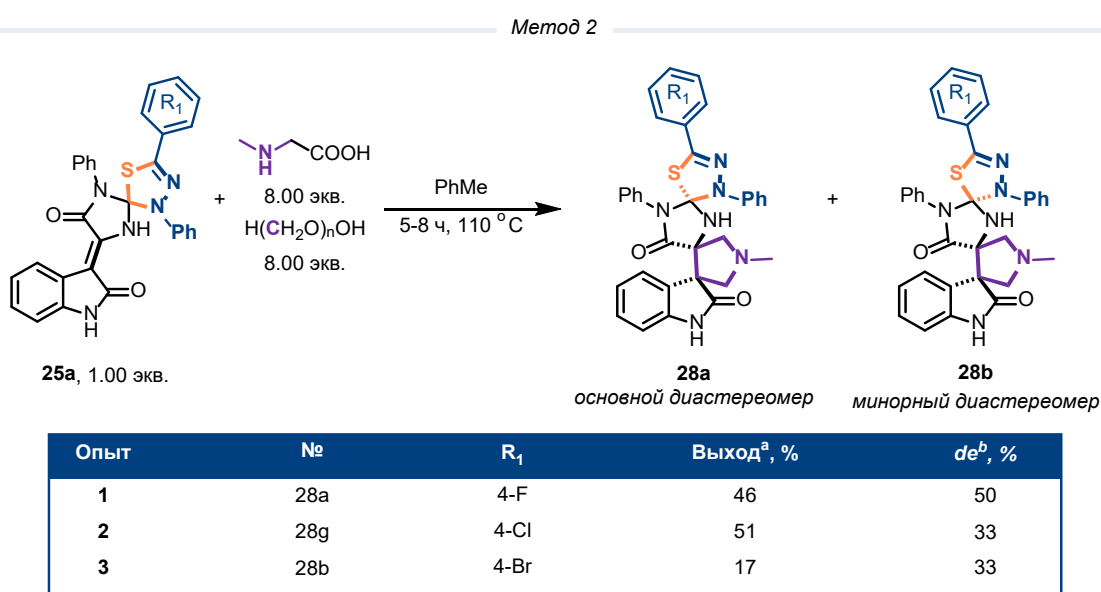
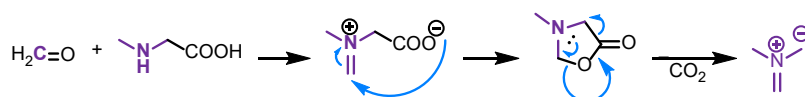


Рисунок 3.43 Получение полиспирособъединений **28** с использованием Метода 2.

^aВыделенный выход смеси диастереомеров **28a** и **28b**. ^bСоотношение диастереомеров определяли по характеристическим сигналам в спектрах ЯМР ¹H.

В спектрах ЯМР ¹H полученных соединений **28a-b**, **28g** наблюдалось два набора сигналов, что свидетельствует об образовании смеси диастереомеров. Диастереоселективность реакции в данном случае существенно снижается, по сравнению с результатами, полученными с использованием Метода 1, где в большинстве случаев реакция циклоприсоединения нитрилимина по связи C=S протекала диастереоселективно. Наблюдаемая особенность может быть объяснена при рассмотрении механизма реакции, представленного на Рисунке 3.44. Ввиду того, что молекула образующегося азометинилида имеет малый размер, его атака возможна с двух сторон плоскости двойной связи C=C, что приводит к образованию смеси диастереомеров.

Механизм образования азометиниотида



Механизм образования диастереомеров

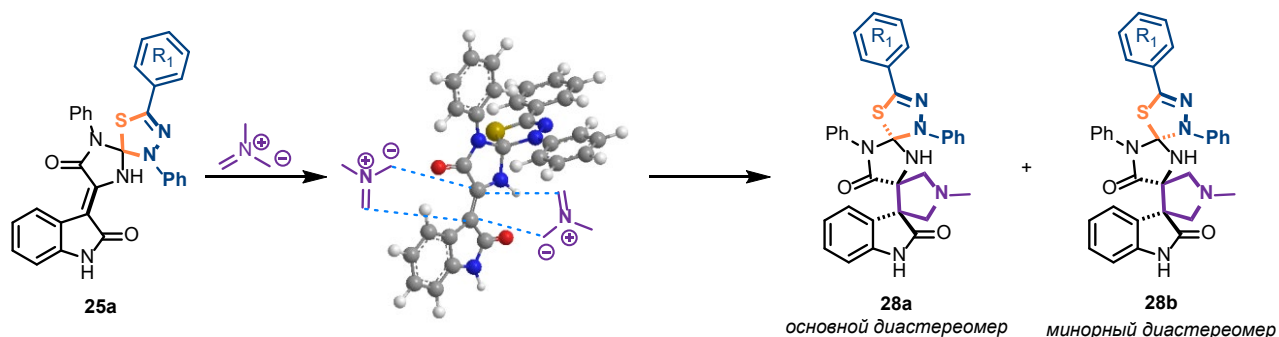


Рисунок 3.44 Механизм реакции циклоприсоединения азометиниотида к спиросоединению **25a**.

Следует отметить, что изображенная на Рисунке 3.44 стереохимия полученных соединения предложена из соображений пространственной доступности двойной C=C связи для атаки 1,3-диполя с одной из сторон плоскости диполярофила. Полученная смесь продуктов оказалась трудноразделимой даже при использовании ВЭЖХ, поэтому однозначное строение основного и минорного диастереомера на данный момент установить не удалось.

Мы предположили, что реакции (3+2)-циклоприсоединения также можно использовать для синтеза новых триспиросочлененных производных **30**, в которых атом азота в центральном пирролидиновом цикле находится непосредственно при спиросочленении, а в положении 4 присутствует ароматический заместитель. Для этого 5-арилиден-2-тиогидантоины **16** необходимо ввести в последовательные реакции с нитрилиминами и азометиниотидами в различной последовательности. Синтез целевых структур осуществлялся с использованием двух альтернативных синтетических последовательностей, представленных на Рисунке 3.45. Согласно Методу 1 диполярофил **16** вводили в реакцию с азометиниотидом, генерируемым *in situ* из изатина и саркозина, с образованием спиросоединений **29** [297], которые далее реагировали с нитрилиминами по связи C=S, давая триспиросочлененные продукты **20**. Альтернативный Метод 2 подразумевал обратный порядок введения 1,3-диполей в реакцию с 5-арилиден-2-тиогидантоинами **16**: сначала диполярофил **16** реагировал с нитрилимином по связи C=S с образованием спиротиадиазолинов **17**, которые затем вводили в реакцию с азометиниотидом по тризамещенной связи C=C с образованием спиросоединений **30**.

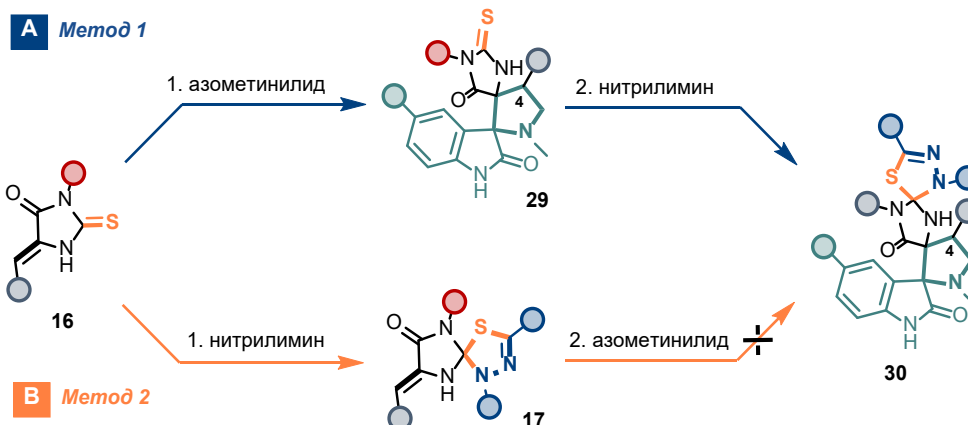
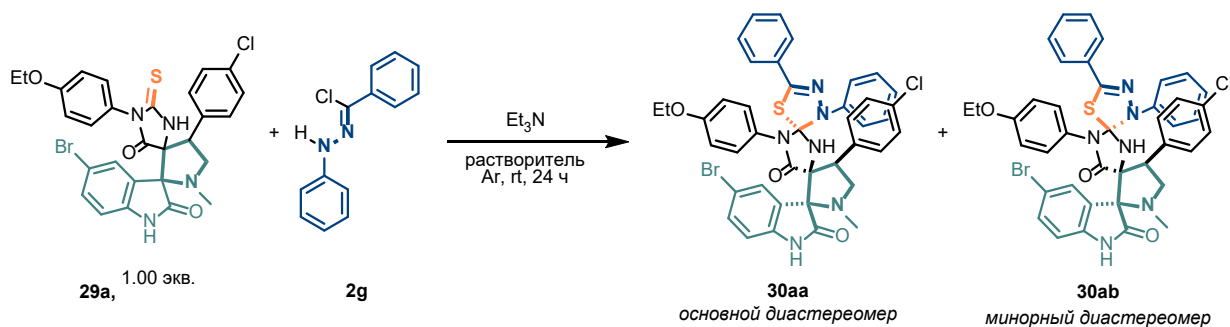


Рисунок 3.45 Два подхода к синтезу триспиросоединений 30.

Изначально была проведена оптимизация условий получения спиросоединений 30 с использованием Метода 1 (Рисунок 3.46); в качестве исходных соединений использовали спиросоединение 29а и гидразоноилхлорид 2g, а в качестве основания – триэтиламин. Реакцию проводили согласно протоколу, описанному в разделе 3.2.1 в мягких условиях с небольшим избытком нитрилимина (опыт 1), однако наблюдалось образование эквимольной смеси диастереомеров 30аа и 30аб с суммарным выходом 70%. Поэтому был проведено варьирование условий реакции и оценка влияния растворителей и соотношения реагентов на соотношение диастереомеров в реакционной смеси.

Оптимизация условий^а

Опыт	2g, экв.	Et ₃ N, экв.	Растворитель	Выход ^б , %	de ^с , %
1	1.10	1.10	MeCN	70	0
2	1.10	2.20	MeCN	90	41
3	2.00	4.00	MeCN	61	0
4	1.10	2.20	DCM	92	41
5	1.10	2.20	MeOH	71	0
6	1.10	2.20	EtOAc	67	12
7	1.10	2.20	THF	46	13
8	1.10	2.20	PhMe	62	9

Рисунок 3.46 Оптимизация условий реакции спиросоединения 29а с гидразоноилхлоридом 2g.

^aЕсли не указано иное, реакции проводили со спиросоединением **29a** (0.114 ммоль, 70 мг) и гидразоноилхлоридом **2g** в 5.00 мл растворителя. ^bВыделенный выход смеси диастереомеров **30a** и **30b**. ^cСоотношение диастереомеров определяли по характеристическим сигналам в спектрах ЯМР ¹H.

При использовании двукратного избытка основания по отношению к гидразоноилхлориду **2g** (опыт 2) была получена смесь диастереомеров с преобладанием одного из них, а общий выход составил 90%. Однако в опыте 3, где в реакцию вводили избыток гидразоноилхлорида **2g** (2.00 экв.) и триэтиламина (4.00 экв.) выход продукта снижался, а диастереомерный избыток отсутствовал. Варьирование растворителей показало, что использование дихлорметана (опыт 4) позволяет получать продукты с общим выходом 92% и приводит к преобладанию одного из диастереомеров (*de* 41%). Проведение реакции в метаноле, этилацетате, ТГФ и толуоле (опыты 5-8) привело к уменьшению выходов продуктов и незначительно сказалось на диастереоселективности протекания реакции. Таким образом, оптимальным оказалось использование дихлорметана в качестве растворителя и введение в реакцию 1.10 экв. **2g** и 2.20 экв. триэтиламина (опыт 4). Сравнимые результаты показывает использование ацетонитрила в качестве растворителя.

В оптимальных условиях была получена серия ранее не описанных в литературе триспиросочлененных соединений **30a-e** с удовлетворительными выходами (Рисунок 3.47).

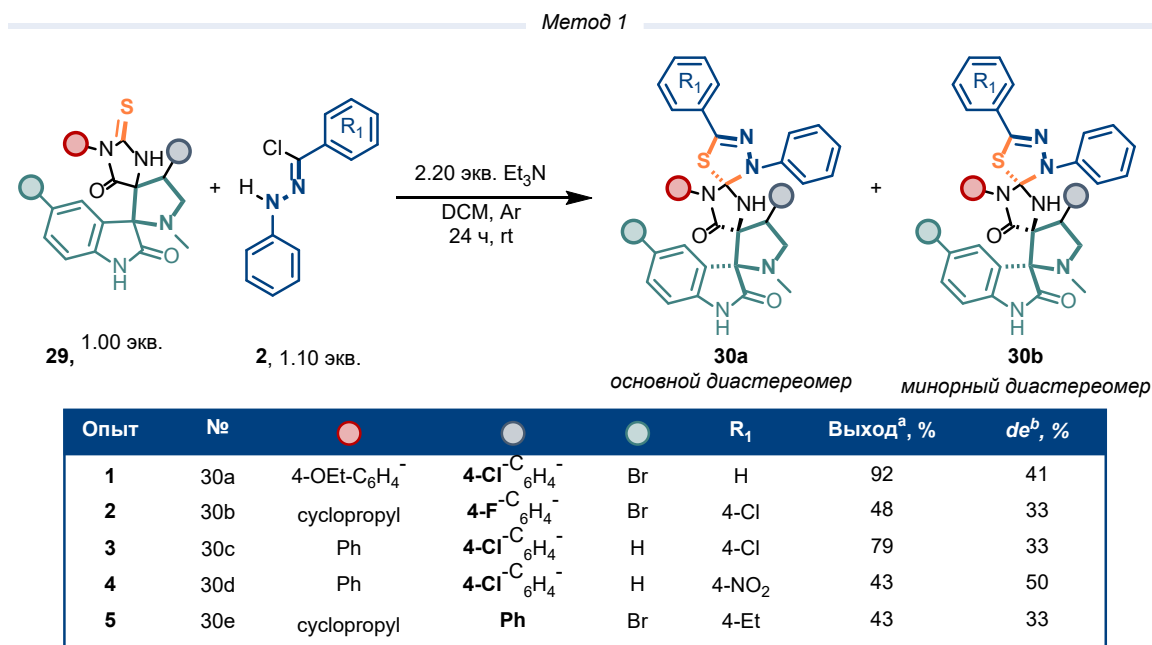


Рисунок 3.47 Получение полиспиросоединений **30** с использованием Метода 1.

^aВыделенный выход смеси диастереомеров **30a** и **30b**. ^bСоотношение диастереомеров определяли по характеристическим сигналам в спектрах ЯМР ¹H.

Для всех соединений **30a-e** в спектре ЯМР ^1H наблюдаются два набора сигналов, что свидетельствует об образовании смесей диастереомеров. Механизм циклоприсоединения нитрилиминов, по-видимому, аналогичен описанному ранее для диспиропроизводных **27** (Рисунок 3.42). Строение рассматриваемых диспирособоединений **29** также обуславливает затрудненный подход с одной из сторон плоскости двойной связи $\text{C}=\text{S}$, что приводит к преобладанию одного из диастереомеров в продуктах реакции.

Данные РСА однозначно подтверждают строение соединения **30ea** и согласуются с результатами ЯМР ^1H (Рисунок 3.48).

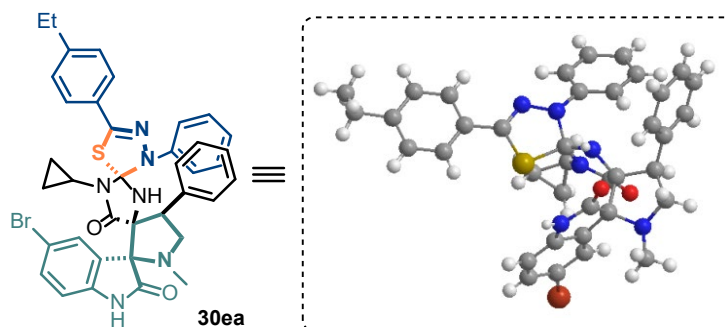


Рисунок 3.48 Структура соединения **30ea**.

Реакцию с использованием альтернативного Метода 2 проводили согласно разработанной ранее в нашей научной группе методике присоединения азометинилидов [297]. К суспензии соединения **17g** (1.00 экв.) в этаноле прибавляли саркозин (2.00 экв.), доводили реакционную смесь до кипения, после чего вводили в реакцию 5-бромизатин (2.00 экв.) и перемешивали при кипячении в течении 5-8 часов (Рисунок 3.49). Однако, в данных условиях продукт циклоприсоединения азометинилида по тризамещенной связи $\text{C}=\text{C}$ субстрата **17g** не образуется и в реакционной смеси присутствуют только исходные соединения.

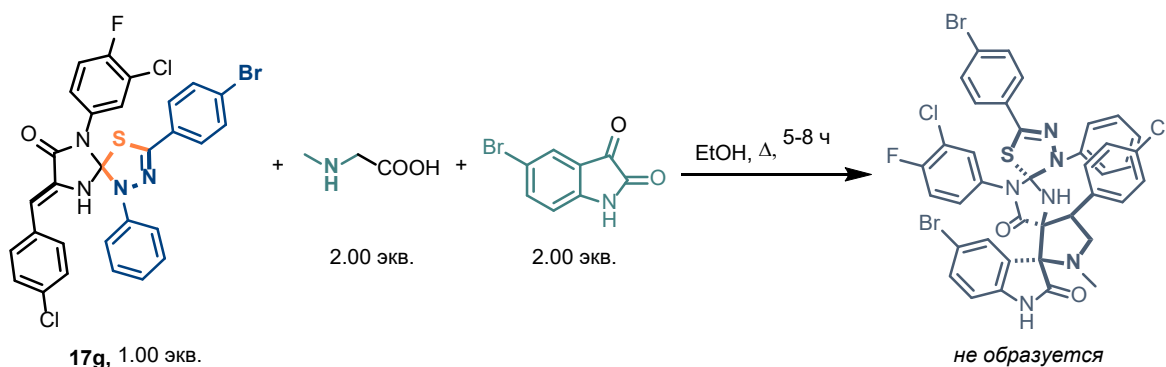


Рисунок 3.49 Реакция получения триспирособоединения **30** по Методу 2.

Таким образом, последовательные реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и азометинилидов к производным 5-метилен-2-тиогидантоинов позволяют получать новые триспиросочленённые гетероциклические системы, включающие 1,3,4-тиадиазолиновый, гидантоиновый, пирролидиновый и изатиновый фрагменты. Установлено, что

последовательность, включающая первоначальное циклоприсоединение азометинилидов по связи $C=C$ с образованием диспирозоединений и последующее присоединение нитрилиминов по связи $C=S$, является предпочтительной для регио- и диастереоселективного получения триспирогетероциклических структур **28** и **30**.

4. Экспериментальная часть

4.1 Общие сведения

Все используемые растворители были очищены и обезвожены по стандартным методикам [305]. Исходные реагенты использовали без дополнительной очистки; они были приобретены из коммерческих источников (Sigma-Aldrich, ABCR, AKSci; Burlington, VT, USA). Если не оговорено иначе, ход реакций контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Silufol-UV254» с закрепленным слоем силикагеля и флуоресцентным индикатором (254 нм) с визуализацией в УФ-свете.

Спектры ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{19}F и ^{77}Se регистрировали на спектрометрах BrukerAvance и Agilent 400-MR (частоты: ^1H — 400 МГц, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ — 101 МГц, ^{19}F — 376 МГц, ^{77}Se — 144 МГц). Химические сдвиги (δ , м.д.) приводятся относительно сигналов растворителя: для ^1H ЯМР — CDCl_3 (7.27), $\text{DMSO-}d_6$ (2.50); для $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР — CDCl_3 (77.16), $\text{DMSO-}d_6$ (39.52). Константы спин-спинового взаимодействия J указаны в Гц. Мультиплетность сигналов ^1H ЯМР обозначена стандартными сокращениями: с (синглет), д (дублет), дд (дублет дублетов), т (триплет), к (квартет), п (пентет), г (гептет), м (мультиплет), уш.с (уширенный синглет).

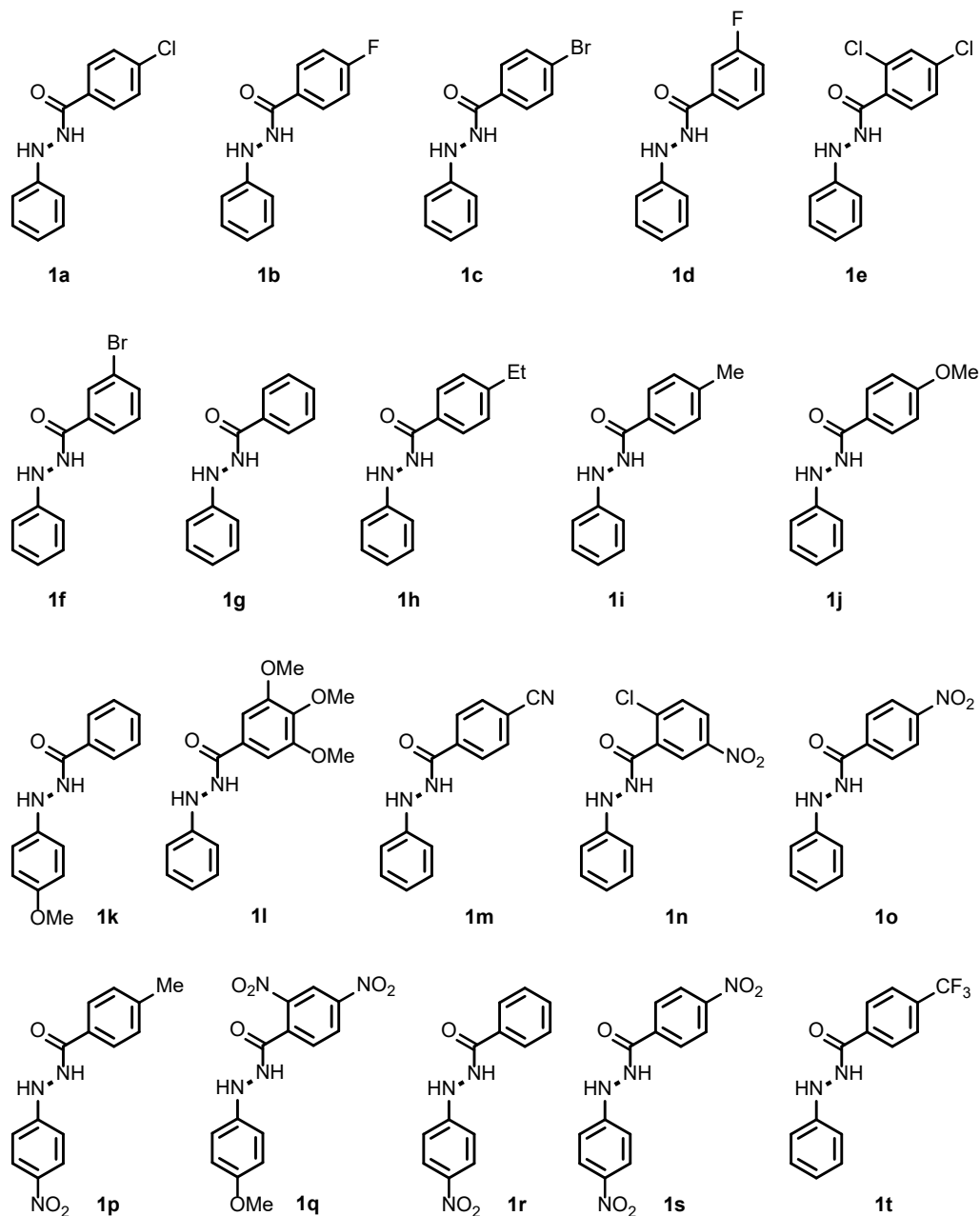
Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией электрораспылением регистрировали в режиме положительных ионов на квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре TripleTOF 5600+ (ABSciex, Concord, Канада), оснащённом источником ионов DuoSpray. Применялись следующие параметры МС: капиллярное напряжение 5,5 кВ; давление распыляющего газа и газовой завесы — 15 и 25 psi соответственно; температура источника ионов — окружающая среда; диапазон m/z 100–1200.

Температуры плавления веществ определяли в блоке в открытом капилляре.

Данные РСА получены при комнатной температуре с использованием дифрактометра STOE Pilatus100K, $\text{CuK}\alpha$ (1,54086 Å). Структуры были решены с помощью SHELXT и уточнены с помощью SHELX. Положение неводородных атомов уточняли с использованием анизотропной полноматричной процедуры наименьших квадратов.

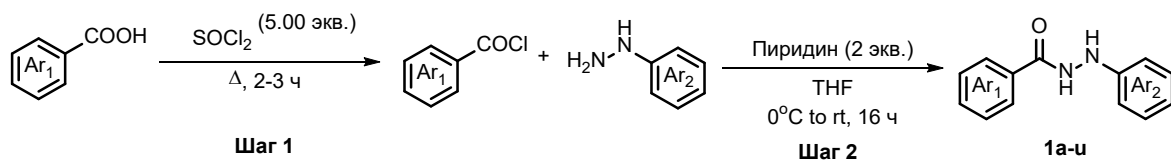
4.2 Синтез ацилгидразинов 1a-u

Ацилгидразины **1a-u** были получены согласно литературным методикам [72,306–310]:



Соответствующие ацилгидразины были описаны ранее в литературе **1a-b**, **1e**, **1g**, **1i-j**, **1o** [306], **1c**, **1k** [307], **1d**, **1f** [308], **1h** [309], **1m**, **1r**, **1t** [311], **1p** [312].

Общая методика синтеза ацилгидразинов 1a-u [72]:

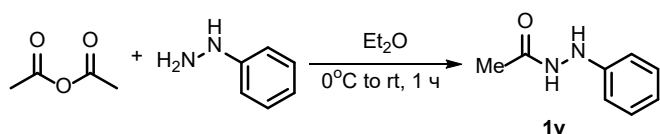


Шаг 1: В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали соответствующую бензойную кислоту (1.00 экв.) и добавляли тионилхлорид (5.00 экв.).

Реакционную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 2-3 часов, охлаждали до комнатной температуры и отгоняли избыток SOCl_2 при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученные хлорангидриды бензойных кислот использовали далее без дополнительной очистки.

Шаг 2: Ацилгидразины **1a-u** получали конденсацией соответствующих хлорангидридов бензойных кислот с фенилгидразинами. К раствору соответствующего фенилгидразина (1.00 экв.) в ТГФ (1 мл/ммоль) при 0 °С добавляли пиридин (2.00 экв.). Затем при перемешивании по каплям прибавляли раствор соответствующего хлорангидрида (1.10 экв.) в ТГФ (0.75 мл/ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. В ходе реакции наблюдалось постепенное образовывание соли пиридиния. По окончании реакции в реакционную смесь добавляли воду (30 мл). В результате наблюдали растворение гидрохлорида пиридина и выпадение осадка ацилгидразина. Осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (2 мл/ммоль). В случаях, когда осадок не образовывался, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл), последовательно промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

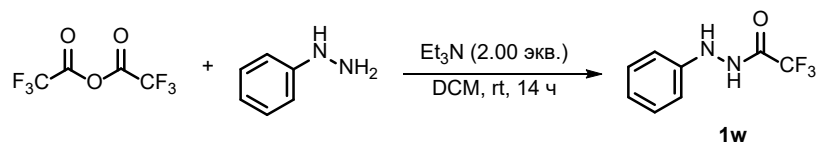
Синтез ацилгидразина **1v**



Раствор уксусного ангидрида (2.40 экв.) в диэтиловом эфире (1.40 мл/ммоль) при перемешивании медленно добавляли к раствору фенилгидразина (1.00 экв.) в диэтиловом эфире (0.15 мл/ммоль), охлажденному до 0 °С, в течение 10–15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Образующийся белый осадок отфильтровывали и промывали холодным диэтиловым эфиром.

N'-Фенилацетогидразид [270] В результате реакции уксусного ангидрида (3.77 мл, 40.0 ммоль) и фенилгидразина (1.77 мл, 18 ммоль) выделили соединение **1v**. Выход 1.366 г (51%). Белые кристаллы. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (с, 1H), 7.15 – 7.09 (м, 2H), 6.71 – 6.66 (м, 3H), 1.89 (с, 3H).

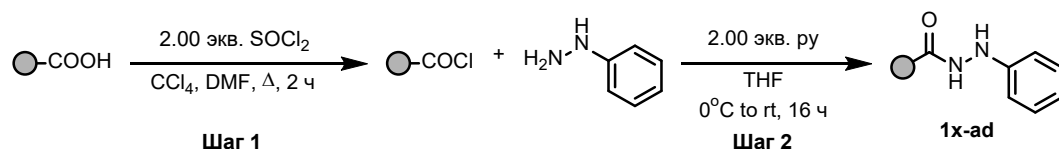
Синтез ацилгидразина 1w



К раствору фенилгидразина (1.00 экв.) в дихлорметане (3.2 мл/ммоль) добавляли триэтиламин (2.00 экв.) и прикапывали раствор трифторуксусного ангидрида (1.10 экв.) в дихлорметане (2 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюентом ЭА/ПЭ (1:10 – 1:1).

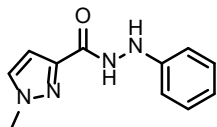
2,2,2-Трифтор-N'-фенилацетогидразид [74] В результате реакции трифторуксусного ангидрида (2.828 мл, 20.3 ммоль), фенилгидразина (1.821 мл, 18.5 ммоль) и триэтиламина (5.141 мл, 37.0 ммоль) выделили соединение **1w**. Выход 1.94 г (51%). Белое твердое вещество. Хроматография: ЭА/ПЭ, 1:100 – 1:50. $R_f = 0.4$ (ЭА/ПЭ, 1:5). **^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ :** 11.36 (с, 1H), 8.18 (с, 1H), 7.20 (т, $J = 8.2, 7.4$ Гц, 2H), 6.79 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.72 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H).

4.3 Общая методика синтеза ацилгидразинов 1x-ad:

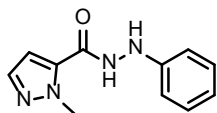


Шаг 1 [271]: К суспензии соответствующей кислоты (1.00 экв.) в CCl_4 (0.50 мл, 0.10 мл/ммоль) добавляли ДМФА (0.50 мкл) и тионилхлорид (2.00 экв.). Реакционную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов до полного растворения кислоты и прекращения выделения газа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и отгоняли избыток SOCl_2 при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток растворяли в 10 мл сухого бензола и вновь упаривали досуха. Эту процедуру повторяли при необходимости для удаления непрореагировавшего SOCl_2 . Полученные хлорангидриды кислот использовали далее без дополнительной очистки.

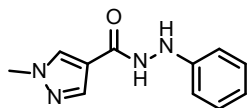
Шаг 2 аналогичен описанному ранее для синтеза ацилгидразинов **1a-u**.

1-Метил-N'-фенил-1H-пиразол-3-карбогидразид (1x)

В результате реакции 1-метил-1H-пиразол-3-карбонилхлорида (0.762 г, 5.3 ммоль), фенилгидразина (0.518 г, 0.472 мл, 4.8 ммоль) и пиридина (0.758 г, 0.772 мл, 9.6 ммоль) путем фильтрования выделили соединение **1x**. Выход 0.779 г (75%). Белое твердое вещество. $R_f = 0.24$ (MeOH/CH₂Cl₂ (1:50)). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 10.01 (с, 1H), 7.81 (д, $J = 2.3$ Гц, 2H), 7.13 (т, $J = 8.6, 7.4$ Гц, 2H), 6.75 – 6.65 (м, 4H), 3.93 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆): δ 161.49, 149.57, 144.93, 132.47, 128.68, 118.38, 112.18, 106.33, 39.02. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₁₁H₁₂N₄O (M+H)⁺ 217.1084, найдено 217.1087; рассчитано для C₁₁H₁₂N₄ONa (M+Na)⁺ 239.0903, найдено 239.0906. Тпл. = 237-238 °С.

1-Метил-N'-фенил-1H-пиразол-5-карбогидразид (1y)

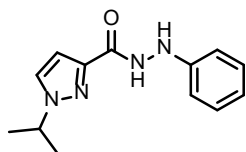
В результате реакции 1-метил-1H-пиразол-5-карбонилхлорида (0.544 г, 3.8 ммоль), фенилгидразина (0.370 г, 0.337 мл, 3.4 ммоль) и пиридина (0.542 г, 0.552 мл, 6.8 ммоль) путем фильтрования выделили соединение **1y**. Выход 0.477 г (64%). Бежевое твердое вещество. $R_f = 0.17$ (MeOH/CH₂Cl₂ (1:50)). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 10.35 (с, 1H), 7.97 (с, 1H), 7.52 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.21 – 7.11 (м, 2H), 7.02 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 6.80 – 6.69 (м, 3H), 4.04 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 159.6, 149.3, 137.4, 133.5, 128.9, 118.8, 112.3, 111.1, 107.5, 38.9. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₁₁H₁₂N₄O (M+H)⁺ 217.1084, найдено 217.1087. Тпл. = 171-172 °С.

1-Метил-N'-фенил-1H-пиразол-4-карбогидразид (1z)

В результате реакции 1-Метил-1H-пиразол-4-карбонилхлорида (0.762 г, 5.3 ммоль), фенилгидразина (0. 518 г, 0.472 мл, 4.8 ммоль) и пиридина (0.758 г, 0.772 мл, 9.6 ммоль) путем фильтрования выделили соединение **1z**. Выход 0.779 г (75%). Светло-бежевое твердое вещество. $R_f = 0.24$ (MeOH/CH₂Cl₂ (1:50)). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 9.93 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.21 (с, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.19 – 7.09 (м, 2H), 6.77 – 6.65 (м, 3H), 3.87 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц,

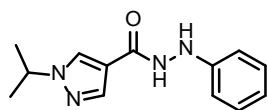
DMSO-*d*₆, δ : 161.49, 149.57, 144.93, 132.47, 128.68, 118.38, 112.18, 106.33. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₁₁H₁₂N₄O (M+H)⁺ 217.1084, найдено 217.1087. **Тпл.** = 169-170 °С.

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



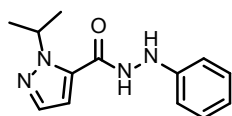
В результате реакции 1-изопропил-1H-пиразол-3-карбонилхлорида (0.745 г, 4.3 ммоль), фенилгидразина (0.424 г, 0.386 мл, 3.9 ммоль) и пиридина (0.620 г, 0.632 мл, 7.8 ммоль) путем фильтрования выделили соединение **1aa**. Выход 0.531 г (55%). Розовый порошок. **R_f** = 0.13 (MeOH/CH₂Cl₂ (1:100)). **¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆)**, δ : 9.94 (с, 1H), 7.89 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H), 7.17 – 7.09 (м, 2H), 6.77 – 6.66 (м, 4H), 4.58 (г, *J* = 6.7 Гц, 1H), 1.47 (с, 3H), 1.45 (с, 3H). **¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆)**, δ : 161.6, 149.6, 144.3, 129.1, 128.7, 118.4, 112.2, 105.9, 53.7, 22.7. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₁₃H₁₆N₄O (M+H)⁺ 245.1397, найдено 245.1399. **Тпл.** = 164-165 °С.

1-Изопропил-N'-фенил-1H-пиразол-4-карбогидразид (1ab)



В результате реакции 1-изопропил-1H-пиразол-4-карбонилхлорида (0.585 г, 3.4 ммоль), фенилгидразина (0.333 г, 0.303 мл, 3.1 ммоль) и пиридина (0.487 г, 0.496 мл, 6.2 ммоль) путем фильтрования выделили соединение **1ab**. Выход 0.542 г (72%). Бежевый порошок. **R_f** = 0.09 (MeOH/CH₂Cl₂ (1:50)). **¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆)**, δ : 9.90 (с, 1H), 8.29 (с, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.20 – 7.06 (м, 2H), 6.81 – 6.66 (м, 3H), 4.52 (г, *J* = 6.6 Гц, 1H), 1.44 (с, 3H), 1.42 (с, 3H). **¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆)**, δ : 162.1, 149.7, 138.0, 129.1, 128.7, 118.4, 115.9, 112.2, 53.4, 22.5. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₁₃H₁₆N₄O (M+Na)⁺ 267.1216, найдено 267.1219. **Тпл.** = 148-149 °С.

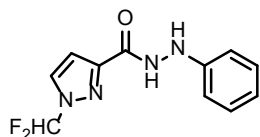
1-Изопропил-N'-фенил-1H-пиразол-5-карбогидразид (1ac)



В результате реакции 1-изопропил-1H-пиразол-5-карбонилхлорида (0.525 г, 3.2 ммоль), фенилгидразина (0.314 г, 0.286 мл, 2.9 ммоль) и пиридина (0.437 г, 0.445 мл, 5.5 ммоль) выделили соединение **1ac**. Хроматография: (MeOH/CH₂Cl₂, 1:200–1:50). Выход 0.567 г (80%). Оранжевое

масло. $R_f = 0.46$ (MeOH/CH₂Cl₂ (1:50)). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 10.31 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H), 7.95 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H), 7.54 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.20 – 7.13 (м, 2H), 6.95 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 6.79 – 6.69 (м, 3H), 5.39 (г, $J = 6.8$ Гц, 1H), 1.38 (с, 3H), 1.36 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 159.8, 149.2, 137.3, 132.8, 128.8, 118.8, 112.2, 107.4, 50.9, 22.6. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₁₃H₁₆N₄O (M+Na)⁺ 267.1216, найдено 267.1218. Тпл. = 137-138 °С.

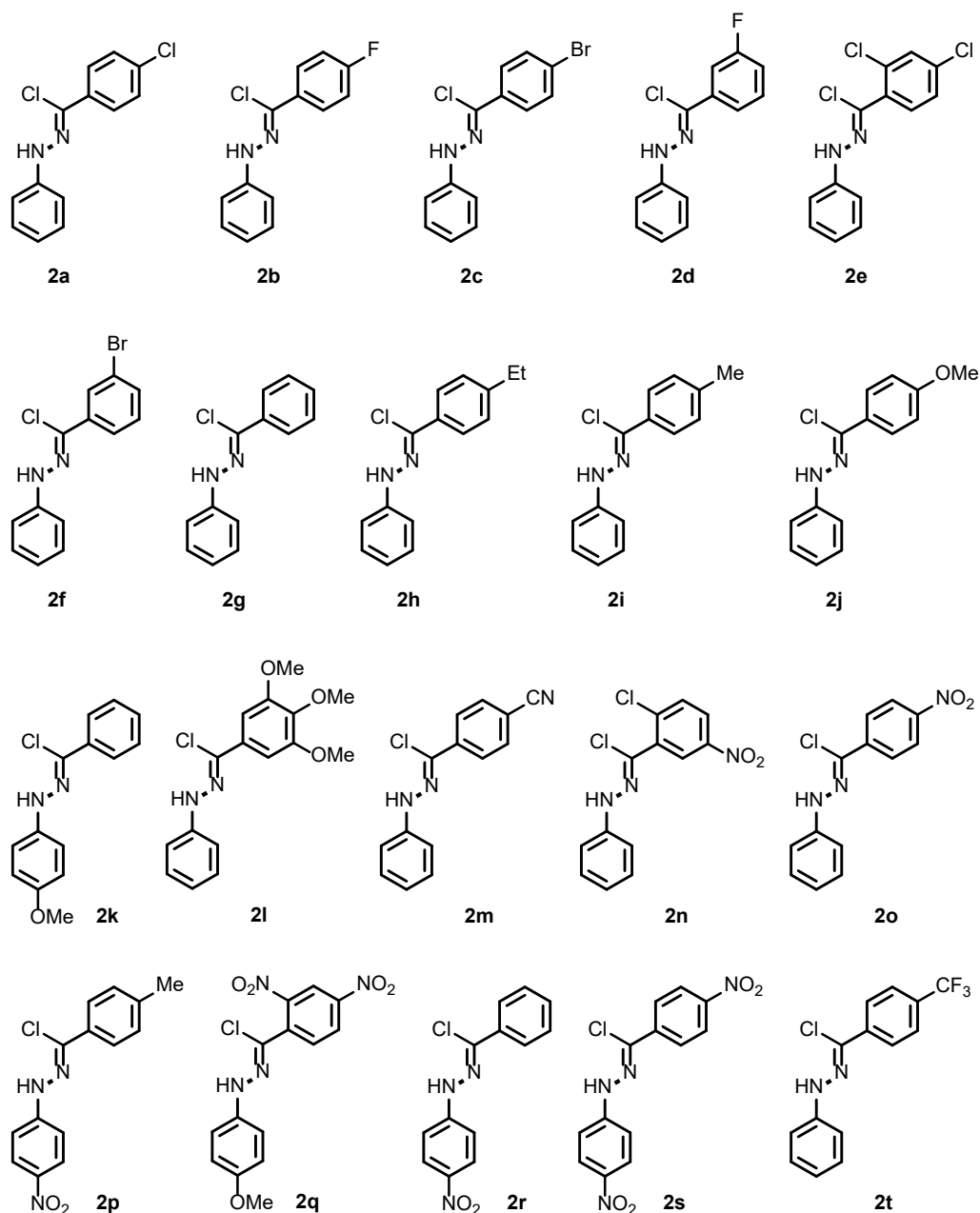
1-(Дифторометил)-N'-фенил-1H-пиразол-3-карбогидразид (1ad)



В результате реакции 1-(дифторометил)-1H-пиразол-3-карбонилхлорида (0.741 г, 4.1 ммоль), фенилгидразина (0.403 г, 0.367 мл, 3.7 ммоль) и пиридина (0.590 г, 0.601 мл, 7.5 ммоль) путем фильтрования выделили соединение **1ad**. Выход 0.485 г (53%). Бежевый порошок. $R_f = 0.33$ (MeOH/CH₂Cl₂ (1:50)). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 10.37 (с, 1H), 8.39 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 7.94 (с, 1H), 7.91 (т, $J = 58.8$ Гц, 1H), 7.14 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 6.97 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 6.79 – 6.66 (м, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 160.6, 149.2, 148.2, 130.9, 128.7, 118.6, 112.2, 110.23 (т, $J = 249.9$ Гц), 108.2. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₁₁H₁₀ F₂N₄O (M+Na)⁺ 275.0715, найдено 275.0716. Тпл. = 135-136 °С.

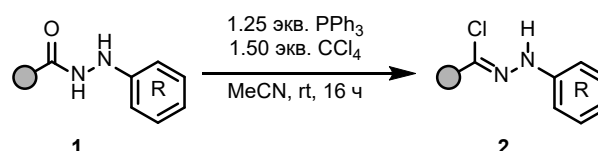
4.4 Синтез гидразоноилхлоридов 2a-ad

Гидразоноилхлориды **2a-u** были получены согласно литературным методикам [72,306–308,310]:



Соответствующие гидразоноилхлориды были описаны ранее в литературе **2a-b**, **2e**, **2g**, **2i-j**, **2o** [306], **2c**, **2k** [307], **2d**, **2f** [308], **2h** [309], **2m**, **2r**, **2t** [311], **2p** [312].

Общая методика синтеза гидразоноилхлоридов 2a-u, 2v, 2x-ad [72]:



К суспензии соответствующего ацилгидразина **1** (1.00 экв.) и трифенилфосфина (1.25 экв.) в ацетонитриле (1.50 мл/ммоль) в атмосфере аргона добавляли тетрахлорметан (1.50 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом (2×10 мл) и высушивали на

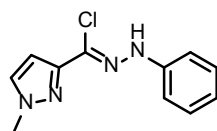
пористом фильтре. При необходимости дополнительной очистки продукт перекристаллизовывали из этанола. В случаях, когда выпадения осадка не происходило, растворитель удаляли при пониженном давлении на ротаторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюентом $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ПЭ}$ (1:1) – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:1).

Синтез гидразоноилхлорида 2w [74]:

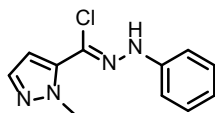
К раствору 2,2,2-трифтор-N'-фенилацетогидразида **1w** (1.00 экв.) в этилацетате (3 мл/ммоль) при комнатной температуре по каплям добавляли бензолсульфонилхлорид (1.10 экв.). Смесь охлаждали до 0 °С, после чего по каплям добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1.00 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, органический слой промывали водой (3×20 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении на ротаторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

(Z)-2,2,2-Трифтор-N-фенилацетогидразоноилхлорид [74] В результате реакции **1w** (0.616 г, 3.00 ммоль), бензолсульфонилхлорида (0.424 мл, 3.30 ммоль) и ДИПЭА (0.578 мл, 3.30 ммоль) выделили соединение **2w**. Выход 0.532 г (79%). Оранжевое масло. Хроматография: ПЭ/ЭА = 100:1, R_f = 0.39. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.63 (с, 1H), 7.35 – 7.24 (м, 4H), 6.98 (тт, J = 6.8, 1.7 Гц, 1H).

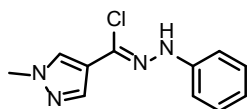
1-Метил-N-фенил-1H-пиразол-3-карбогидразоноилхлорид (2x)



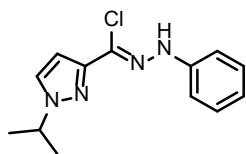
В результате реакции ацилгидразина **1x** (0.762 г, 3.50 ммоль), PPh_3 (1.155 г, 4.40 ммоль) и CCl_4 (0.813 г, 5.29 ммоль) выделили соединение **2x**. Выход 0.453 г (55%). Бледно-розовый порошок. Хроматография: CHCl_3 , R_f = 0.54. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.73 (с, 1H, NH), 7.76 (д, J = 2.3 Гц, 1H, Ar), 7.34 – 7.19 (м, 4H, Ar), 6.84 (тт, J_1 = 6.9 Гц, J_2 = 1.5 Гц, 1H, Ar), 6.65 (д, J = 2.3 Гц, 1H, Ar), 3.88 (с, 3H, CH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 146.21, 144.19, 132.70, 129.07, 120.19, 117.77, 113.34, 103.78, 38.90. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 235.0745, найдено 235.0748; рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{37}\text{ClN}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 237.0718, найдено 237.0718; рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 257.0564, найдено 257.0568; рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{37}\text{ClN}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 259.0537, найдено 259.0538. **Тпл.** = 84–85 °С.

1-Метил-N-фенил-1H-пиразол-5-карбогидразоноилхлорид (2y)

В результате реакции ацилгидразина **1y** (0.200 г, 0.92 ммоль), PPh₃ (0.303 г, 1.16 ммоль) и CCl₄ (0.213 г, 1.39 ммоль) выделили соединение **2y**. Выход 0.144 г (52%). Бледно-розовый порошок. Хроматография: CHCl₃, R_f = 0.54. **¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆)**, δ: 9.99 (с, 1H), 7.48 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.31 – 7.25 (м, 4H), 6.92 – 6.85 (м, 1H), 6.63 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.11 (с, 3H). **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₁₁H₁₁³⁵ClN₄ (M+H)⁺ 235.0745, найдено 235.0747; рассчитано для C₁₁H₁₁³⁷ClN₄ (M+H)⁺ 237.0718, найдено 237.0719. **Тпл.** = 127-128 °С.

1-Метил-N-фенил-1H-пиразол-4-карбогидразоноилхлорид (2z)

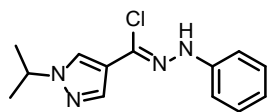
В результате реакции ацилгидразина **1z** (0.392 г, 1.81 ммоль), PPh₃ (0.595 г, 2.27 ммоль) и CCl₄ (0.419 г, 2.72 ммоль) выделили соединение **2z**. Выход 0.364 г (84%). Бежевый порошок. Хроматография: MeOH/CH₂Cl₂ (1:50), R_f = 0.22 (CH₂Cl₂). **¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆)**, δ: 9.73 (с, 1H), 7.76 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H), 7.34 – 7.19 (м, 4H), 6.84 (тт, *J* = 6.9, 1.5 Гц, 1H), 6.65 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H), 3.88 (с, 3H). **¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆)**, δ: 146.2, 144.2, 132.7, 129.1, 120.2, 117.8, 113.3, 103.8, 38.9. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₁₁H₁₁³⁵ClN₄ (M+H)⁺ 235.0745, найдено 235.0747; рассчитано для C₁₁H₁₁³⁷ClN₄ (M+H)⁺ 237.0718, найдено 237.0719. **Тпл.** = 135-136 °С.

1-Изопропил-N-фенил-1H-пиразол-3-карбогидразоноилхлорид (2aa)

В результате реакции ацилгидразина **1aa** (0.505 г, 2.06 ммоль), PPh₃ (0.678 г, 2.58 ммоль) и CCl₄ (0.477 г, 3.10 ммоль) выделили соединение **2aa**. Выход 0.484 г (89%). Бежевый порошок. Хроматография: CHCl₃ (1:50), R_f = 0.73 (CHCl₃). **¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆)**, δ: 9.72 (с, 1H), 7.85 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H), 7.34 – 7.18 (м, 4H), 6.83 (дд, *J* = 7.7, 6.1 Гц, 1H), 6.65 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H), 4.53 (г, *J* = 6.6 Гц, 1H), 1.44 (с, 3H), 1.42 (с, 3H). **¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆)**, δ: 145.7, 144.2, 129.3, 129.0, 120.1, 118.0, 113.3, 103.5, 53.5, 22.6. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₁₃H₁₅³⁵ClN₄ (M+H)⁺ 263.1058, найдено 263.1061; рассчитано для C₁₃H₁₅³⁷ClN₄ (M+H)⁺ 265.1031,

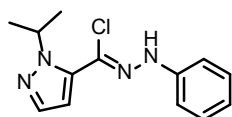
найдено 265.1029; рассчитано для $C_{13}H_{15}^{35}ClN_4$ ($M+Na$)⁺ 285.0877, найдено 285.0881; рассчитано для $C_{13}H_{15}^{37}ClN_4$ ($M+Na$)⁺ 287.0851, найдено 287.0850. **Тпл.** = 135-136 °С.

1-Изопропил-N-фенил-1H-пиразол-4-карбогидразоноилхлорид (2ab)



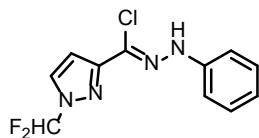
В результате реакции ацилгидразина **1ab** (0.400 г, 1.64 ммоль), PPh_3 (0.537 г, 2.05 ммоль) и CCl_4 (0.378 г, 2.46 ммоль) выделили соединение **2ab**. Выход 0.105 г (24%). Белый порошок. Хроматография: CH_2Cl_2 /ПЭ (1:2), R_f = 0.77 (CH_2Cl_2 /ПЭ (1:1)). **1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ :** 9.96 (с, 1H), 8.31 (с, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.11 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 6.78 – 6.61 (м, 3H), 4.56 – 4.44 (м, 1H), 1.41 (с, 3H), 1.40 (с, 3H). **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $C_{13}H_{15}^{35}ClN_4$ ($M+H$)⁺ 263.1058, найдено 263.1062; рассчитано для $C_{13}H_{15}^{37}ClN_4$ ($M+H$)⁺ 265.1031, найдено 265.1030. **Тпл.** = 136-138 °С.

1-Изопропил-N-фенил-1H-пиразол-5-карбогидразоноилхлорид (2ac)



В результате реакции ацилгидразина **1ac** (0.368 г, 1.51 ммоль), PPh_3 (0.494 г, 1.88 ммоль) и CCl_4 (0.348 г, 2.26 ммоль) выделили соединение **2ac**. Выход 0.342 г (86%). Бежевый порошок. Хроматография: CH_2Cl_2 /ПЭ (1:1), R_f = 0.24 (CH_2Cl_2 /ПЭ (1:2)). **1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ :** 9.97 (с, 1H), 7.52 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.34 – 7.19 (м, 4H), 6.89 (тт, J = 7.0, 1.3 Гц, 1H), 6.61 (д, J = 1.9 Гц, 1H), 5.27 (п, J = 6.6 Гц, 1H), 1.48 (с, 3H), 1.46 (с, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$), δ :** 143.8, 137.6, 135.5, 129.2, 120.7, 113.4, 113.3, 108.5, 51.3, 22.5. **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $C_{13}H_{15}^{35}ClN_4$ ($M+H$)⁺ 263.1058, найдено 263.1060; рассчитано для $C_{13}H_{15}^{37}ClN_4$ ($M+H$)⁺ 265.1031, найдено 265.1031. **Тпл.** = 74-75 °С.

1-(Дифторометил)-N-фенил-1H-пиразол-3-карбогидразоноилхлорид (2ad)



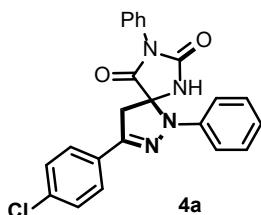
В результате реакции ацилгидразина **1ad** (0.600 г, 2.38 ммоль), PPh_3 (0.780 г, 2.97 ммоль) и CCl_4 (0.549 г, 3.57 ммоль) выделили соединение **2ad**. Выход 0.409 г (63%). Бежевый порошок. Хроматография: CH_2Cl_2 /ПЭ (1:2), R_f = 0.2 (CH_2Cl_2 /ПЭ (1:2)). **1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ :** 10.05 (с, 1H), 8.33 (д, J = 2.8 Гц, 1H), 7.87 (т, J = 58.9 Гц, 1H), 7.34 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.31 – 7.23

(м, 2H), 6.96 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 6.89 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6), δ : 149.9, 143.7, 131.1, 129.1, 120.8, 115.9, 113.6, 112.7, 110.2, 107.8, 110.23 (т, $J = 248.6$ Гц), 106.0. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{11}\text{H}_9^{35}\text{ClF}_2\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 271.0557, найдено 271.0561; рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_9^{37}\text{ClF}_2\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 273.0529, найдено 273.0530. Т.пл. = 109–110 °С.

4.3 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-метилен-3-фенилгидантоину **3**

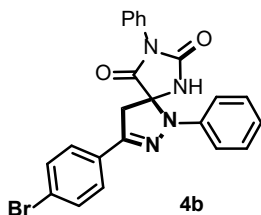
В круглодонную колбу вносили гидразоноилхлорид **2** (1.10 экв.) и 5-метилен-3-фенилгидантоин **3** (1.00 экв.) и растворяли в ацетонитриле (9.50 мл/ммоль), после чего при комнатной температуре по каплям добавляли раствор триэтиламина (2.20 экв.) в ацетонитриле (9.50 мл/ммоль) в течение 30 минут. После завершения прикапывания реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24–48 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюентом этилацетат/ПЭ (ЭА/ПЭ) или MeOH/хлороформ (MeOH/ CHCl_3).

3-(4-хлорфенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (**4a**)



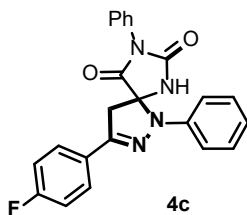
В результате реакции гидразоноилхлорида **2a** 0.062 г (0.23 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина **3** 0.040 г (0.21 ммоль) и триэтиламина 0.065 мл (0.47 ммоль), согласно общей методике, выделили спиросоединение **4a**. Хроматография: ЭА/ПЭ, 1:10–1:6. Выход 0.088 г (99%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.32$ (ЭА/ПЭ, 1:4). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ : 9.59 (с, 1H, NH), 7.79 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.60–7.51 (м, 4H, Ar), 7.49–7.43 (м, 1H, Ar), 7.41–7.33 (м, 4H, Ar), 7.13 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ar), 7.03 (т, $J = 7.3, 1.2$ Гц, 1H, Ar), 3.95 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.77 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6), δ : 171.2, 153.4, 146.8, 142.4, 134.0, 131.4, 130.2, 129.4, 129.1, 129.0, 128.4, 127.6, 126.5, 122.5, 116.4, 81.5, 44.6. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 417.1113, найдено 417.1109. Т.пл. = 195–196 °С.

3-(4-бромфенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4b)



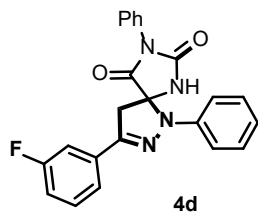
В результате реакции гидразоноилхлорида **2c** (0.105 г, 0.35 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина **3** (0.060 г, 0.32 ммоль) и триэтиламина (0.097 мл, 0.70 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **4b**. Хроматография: ЭА/ПЭ, 1:8–1:4. Выход 0.137 г (95%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.28$ (ЭА/ПЭ, 1:4). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 9.57 (с, 1H, NH), 7.74–7.66 (м, 4H, Ar), 7.57–7.51 (м, 2H, Ar), 7.49–7.43 (м, 1H, Ar), 7.41–7.33 (м, 4H, Ar), 7.13 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.03 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 3.95 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.77 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 171.2, 153.5, 146.9, 142.4, 131.9, 131.4, 130.6, 129.4, 129.2, 128.5, 127.9, 126.6, 122.7, 122.5, 116.5, 81.5, 44.6. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 461.0608, найдено 461.0601. Т.пл. = 205–206 °С.

3-(4-фторфенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4c)



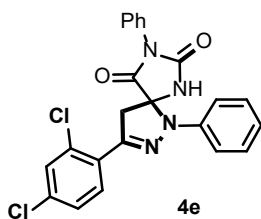
В результате реакции гидразоноилхлорида **2b** (0.058 г, 0.23 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина **3** (0.040 г, 0.21 ммоль) и триэтиламина (0.065 мл, 0.47 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **4c**. Хроматография: ЭА/ПЭ, 1:8–1:4. Выход 0.068 г (81%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.25$ (ЭА/ПЭ, 1:4). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 9.58 (с, 1H, NH), 7.86–7.79 (м, 2H, Ar), 7.58–7.50 (м, 2H, Ar), 7.49–7.43 (м, 1H, Ar), 7.40–7.30 (м, 6H, Ar), 7.13 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.03 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 3.96 (д, $J = 18.2$ Гц, 1H, CH_2), 3.78 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 171.2, 164.0, 161.5, 153.4, 146.9, 142.5, 131.4, 129.3, 128.7 (д, $J_{\text{CF}} = 70.0$ Гц), 128.1 (д, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Гц), 127.9 (д, $J_{\text{CF}} = 3.1$ Гц), 126.5, 122.3, 116.4, 115.9 (д, $J_{\text{CF}} = 21.9$ Гц), 81.5, 44.8. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 401.1408, найдено 401.1406. Т.пл. = 192–194 °С.

3-(3-фторфенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4d)



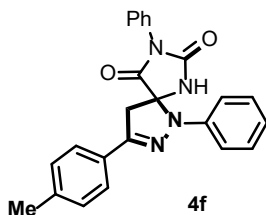
В результате реакции гидразоноилхлорида **2d** (0.058 г, 0.23 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина **3** (0.040 г, 0.21 ммоль) и триэтиламина (0.065 мл, 0.47 ммоль), согласно общей методике, выделили спиросоединение **4d**. Выход 0.074 г (88%). Белое кристаллическое вещество. Перекристаллизовано из CH_2Cl_2 . ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 9.60 (с, 1H, NH), 8.32 (с, 1H, Ar), 7.64–7.49 (м, 4H, Ar), 7.49–7.42 (м, 1H, Ar), 7.41–7.33 (м, 4H, Ar), 7.33–7.25 (м, 1H, Ar), 7.18–7.11 (м, 2H, Ar), 7.04 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 3.96 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.79 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 171.1, 162.4 (д, $J_{\text{CF}} = 243.8$ Гц), 153.4, 146.7, 142.3, 133.7 (д, $J_{\text{CF}} = 8.1$ Гц), 131.4, 131.0 (д, $J_{\text{CF}} = 8.3$ Гц), 129.3, 129.2 (д, $J_{\text{CF}} = 24.9$ Гц), 126.5, 122.5, 122.1, 116.5, 116.2 (д, $J_{\text{CF}} = 21.3$ Гц), 112.3 (д, $J_{\text{CF}} = 23.0$ Гц), 81.5, 79.2, 44.6. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 401.1408, найдено 401.1406. Т.пл. = 198–199 °С.

3-(2,4-дихлорфенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4e)



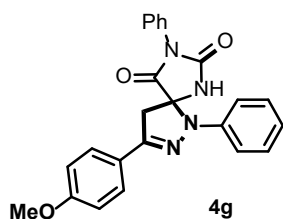
В результате реакции гидразоноилхлорида **2e** (0.105 г, 0.35 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина **3** (0.060 г, 0.32 ммоль) и триэтиламина (0.097 мл, 0.70 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **4e**. Хроматография: ЭА/ПЭ, 1:10–1:6. Выход 0.135 г (94%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.13$ (ЭА/ПЭ, 1:8). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 9.61 (с, 1H, NH), 7.87 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.77 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, Ar), 7.60–7.50 (м, 3H, Ar), 7.49–7.43 (м, 1H, Ar), 7.42–7.35 (м, 4H, Ar), 7.14 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.06 (т, $J = 7.3, 1.1$ Гц, 1H, Ar), 4.09 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.88 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 171.1, 153.4, 145.2, 142.1, 134.2, 132.0, 131.5, 131.5, 130.5, 129.5, 129.1, 128.9, 128.5, 127.8, 126.6, 122.8, 116.7, 81.6, 46.9. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 451.0723, найдено 451.0721. Т.пл. = 173–175 °С.

*1,8-дифенил-3-(*n*-толил)-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4f)*



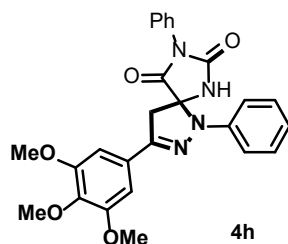
В результате реакции гидразоноилхлорида **2i** (0.074 г, 0.29 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина **3** (0.050 г, 0.26 ммоль) и триэтиламина (0.080 мл, 0.58 ммоль), согласно общей методике, выделили спиросоединение **4f**. Хроматография: ЭА/ПЭ, 1:8–1:1. Выход 0.090 г (86%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.30$ (ЭА/ПЭ, 1:4). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 9.57 (с, 1H, NH), 7.67 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 7.54 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.49–7.42 (м, 1H, Ar), 7.40–7.27 (м, 6H, Ar), 7.12 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 7.01 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 3.92 (д, $J = 18.2$ Гц, 1H, CH_2), 3.75 (д, $J = 18.2$ Гц, 1H, CH_2), 2.37 (с, 3H, CH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 171.4, 153.5, 147.8, 142.7, 139.3, 131.4, 129.5, 129.4, 129.1, 128.6, 128.4, 126.6, 125.9, 122.1, 116.2, 81.2, 45.0, 21.1. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 397.1659, найдено 397.1658. Т.пл. = 186–187 °С.

3-(4-метоксифенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4g)



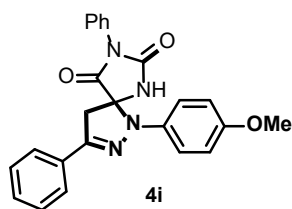
В результате реакции гидразоноилхлорида **2j** (0.061 г, 0.23 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина **3** (0.040 г, 0.21 ммоль) и триэтиламина (0.065 мл, 0.47 ммоль), согласно общей методике, выделили спиросоединение **4g**. Хроматография: CHCl_3 –MeOH/ CHCl_3 , 1:100. Выход 0.070 г (81%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.20$ (CHCl_3). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 9.57 (с, 1H, NH), 7.73 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.58–7.51 (м, 2H, Ar), 7.49–7.43 (м, 1H, Ar), 7.42–7.31 (м, 4H, Ar), 7.13 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 7.06 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.01 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 3.93 (д, $J = 18.1$ Гц, 1H, CH_2), 3.83 (с, 3H, CH_3), 3.76 (д, $J = 18.1$ Гц, 1H, CH_2). ^{13}C ЯМР (^1H) (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 171.9, 160.8, 153.9, 148.1, 143.3, 131.9, 129.7, 129.5, 128.8, 128.0, 127.0, 124.3, 122.4, 116.6, 114.8, 81.6, 55.8, 45.5. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 413.1608, найдено 413.1613. Т.пл. = 184–186 °С.

1,8-дифенил-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4h)



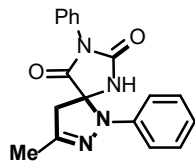
В результате реакции гидразоноилхлорида **2l** (0.056 г, 0.18 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина **3** (0.030 г, 0.16 ммоль) и триэтиламина (0.049 мл, 0.35 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **4h**. Хроматография: MeOH/CHCl₃, 1:100–1:50. Выход 0.064 г (85%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.10$ (ЭА/ПЭ, 1:4). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 9.62 (с, 1H, NH), 7.55 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 7.50–7.42 (м, 1H, Ar), 7.41–7.33 (м, 4H, Ar), 7.14 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 7.08–6.97 (м, 3H, Ar), 3.99 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH₂), 3.86 (с, 6H, m-OCH₃), 3.82 (д, $J = 18.7$ Гц, 1H, CH₂), 3.71 (с, 3H, p-OCH₃). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 171.4, 153.4, 153.1, 147.8, 142.6, 138.8, 131.4, 129.4, 129.2, 128.5, 126.8, 126.6, 122.2, 116.2, 103.4, 81.4, 60.2, 56.0, 45.3. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₂₆H₂₄N₄O₅ (M+H)⁺ 473.1820, найдено 473.1812. Т.пл. = 206–207 °С.

1-(4-метоксифенил)-3,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4i)



В результате реакции гидразоноилхлорида **2k** (0.084 г, 0.32 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина **3** (0.055 г, 0.29 ммоль) и триэтиламина (0.089 мл, 0.64 ммоль), согласно общей методике, выделили спиросоединение **4i**. Хроматография: CHCl₃–MeOH/CHCl₃, 1:100. Выход 0.088 г (73%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.23$ (CHCl₃). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 9.52 (с, 1H, NH), 7.81–7.69 (м, 2H, Ar), 7.57–7.39 (м, 6H, Ar), 7.35–7.25 (м, 2H, Ar), 7.09 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 6.97 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H, Ar), 3.87 (д, $J = 17.9$ Гц, 1H, CH₂), 3.75 (с, 3H, CH₃), 3.72 (д, $J = 17.9$ Гц, 2H, CH₂). ^{13}C ЯМР{ ^1H } (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 171.6, 156.0, 153.7, 147.8, 136.2, 131.8, 131.7, 129.5, 129.3, 129.1, 128.6, 126.8, 126.0, 120.5, 114.7, 82.8, 55.5, 44.1. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₂₄H₂₀N₄O₃ (M+H)⁺ 413.1608, найдено 413.1611. Т.пл. = 191–193 °С.

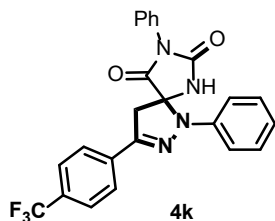
3-метил-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4j)



4j

В результате реакции гидразоноилхлорида **2v** (0.019 г, 0.11 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина (0.019 г, 0.10 ммоль) и триэтиламина (0.031 мл, 0.22 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **4j**. Хроматография: MeOH/CHCl₃, 1:100–1:50. Выход 0.020 г (63%). Оранжевое кристаллическое вещество. $R_f = 0.37$ (MeOH/CHCl₃, 1:4). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ : 7.48–7.41 (м, 2H, Ar), 7.40–7.32 (м, 1H, Ar), 7.30–7.21 (м, 4H, Ar), 7.12–7.06 (м, 2H, Ar), 7.06–7.03 (м, 1H, Ar), 6.83 (уш.с, 1H), 3.54 (дд, $J = 17.9, 1.4$ Гц, 1H, CH₂), 3.01 (д, $J = 17.9$ Гц, 1H, CH₂), 2.02 (с, 3H, CH₃). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ : 171.1, 154.2, 148.9, 142.9, 130.9, 129.3, 129.3, 128.6, 125.9, 123.6, 118.1, 81.9, 48.6, 15.5. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₁₈H₁₆N₄O₂ (M+H)⁺ 321.1346, найдено 321.1355. Т.пл. = 85–87 °С.

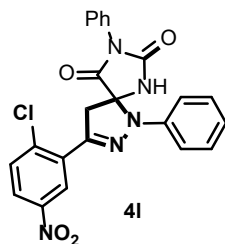
1,8-дифенил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4k)



4k

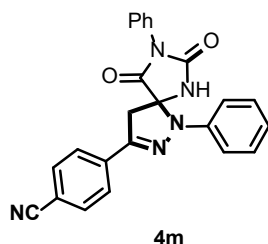
В результате реакции гидразоноилхлорида **2t** (0.222 г, 0.74 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина **3** (0.070 г, 0.37 ммоль) и триэтиламина (0.207 мл, 1.49 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **4k**. Хроматография: ЭА/ПЭ, 1:12–1:6. Выход 0.100 г (60%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.35$ (ЭА/ПЭ, 1:4). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 9.64 (с, 1H, NH), 7.97 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.85 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.59–7.51 (м, 2H, Ar), 7.49–7.43 (м, 1H, Ar), 7.43–7.35 (м, 4H, Ar), 7.17 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.06 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 4.02 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH₂), 3.83 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH₂). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 171.1, 153.4, 146.4, 142.1, 135.2, 131.4, 129.4, 129.1, 129.2 (к, $J_{\text{CF}} = 31$ Гц), 128.5, 128.2, 126.5, 126.5, 125.8 (к, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Гц), 124.6 (к, $J_{\text{CF}} = 272$ Гц), 122.8, 116.6, 81.6, 44.4. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₂₄H₁₇F₃N₄O₂ (M+H)⁺ 451.1376, найдено 451.1368. Т.пл. = 189–191 °С.

3-(2-хлор-5-нитрофенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4l)



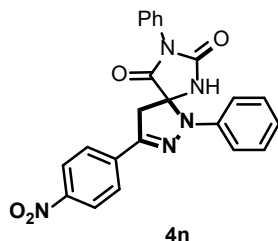
В результате реакции гидразоноилхлорида **2n** (0.085 г, 0.27 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина (0.047 г, 0.25 ммоль) и триэтиламина (0.076 мл, 0.55 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **4l**. Хроматография: ЭА/ПЭ, 1:8–1:2. Выход 0.040 г (35%). Жёлтое кристаллическое вещество. $R_f = 0.31$ (ЭА/ПЭ, 1:4). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 9.63 (с, 1H, NH), 8.57 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H, Ar), 8.26 (дд, $J = 8.8, 2.8$ Гц, 1H, Ar), 7.90 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, Ar), 7.55 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.49–7.36 (м, 5H, Ar), 7.16 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.09 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 4.18 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.96 (д, $J = 18.4$ Гц, 1H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 170.9, 153.4, 146.5, 144.6, 141.8, 137.6, 132.6, 131.4, 131.2, 129.5, 129.1, 128.5, 126.6, 124.6, 123.2, 116.9, 81.9, 46.5. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (M+H) 462.0964, найдено 462.0966. Т.пл. = 196–198 °С.

4-(7,9-диоксо-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)бензонитрил (4m)



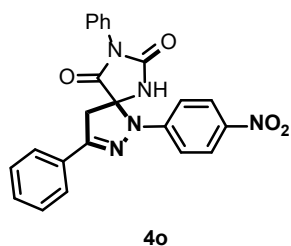
В результате реакции гидразоноилхлорида **2m** (0.090 г, 0.35 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина (0.060 г, 0.32 ммоль) и триэтиламина (0.097 мл, 0.70 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **4m**. Хроматография: ЭА/ПЭ, 1:10–1:4. Выход 0.042 г (32%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.30$ (ЭА/ПЭ, 1:4). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 9.63 (с, 1H, NH), 7.98–7.90 (м, 4H, Ar), 7.58–7.52 (м, 2H, Ar), 7.49–7.43 (м, 1H, Ar), 7.43–7.35 (м, 4H, Ar), 7.17 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 7.07 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 4.00 (д, $J = 18.1$ Гц, 1H, CH_2), 3.82 (д, $J = 18.4$ Гц, 1H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 171.0, 153.4, 146.2, 142.0, 135.6, 132.8, 131.4, 129.5, 129.2, 128.5, 126.6, 126.5, 122.9, 118.8, 116.7, 111.2, 81.7, 44.2. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ (M+H)⁺ 408.1455, найдено 408.1459. Т.пл. = 243–244 °С.

3-(4-нитрофенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4n)



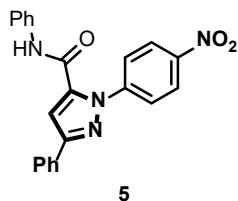
В результате реакции гидразоноилхлорида **2o** (0.079 г, 0.26 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина (0.045 г, 0.24 ммоль) и триэтиламина (0.073 мл, 0.53 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **4n**. Хроматография: ЭА/ПЭ, 1:10–1:4. Выход 0.090 г (83%). Жёлтое кристаллическое вещество. $R_f = 0.15$ (ЭА/ПЭ, 1:4). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 9.64 (с, 1H, NH), 8.33 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.00 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.58–7.51 (м, 2H, Ar), 7.50–7.37 (м, 5H, Ar), 7.18 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 7.08 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 4.03 (д, $J = 18.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.85 (д, $J = 18.4$ Гц, 1H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 170.9, 153.4, 147.3, 145.9, 141.8, 137.5, 131.4, 129.5, 129.1, 128.5, 126.8, 126.5, 124.2, 123.1, 116.8, 81.8, 44.2. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 428.1353, найдено 428.1350. Т.пл. = 231–233 °С.

1-(4-нитрофенил)-3,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (4o)



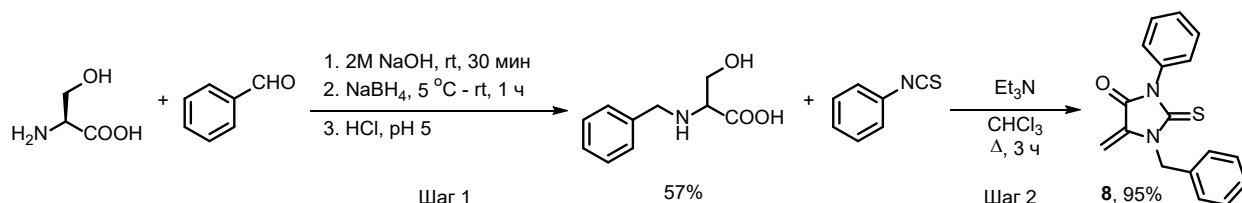
В результате реакции гидразоноилхлорида **2r** (0.129 г, 0.47 ммоль), 5-метилен-3-фенилгидантоина (0.080 г, 0.43 ммоль) и триэтиламина (0.130 мл, 0.94 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **4o**. Хроматография: ЭА/ПЭ, 1:10–1:4. Выход 0.066 г (36%). Жёлтое кристаллическое вещество. $R_f = 0.35$ (ЭА/ПЭ, 1:4). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 9.69 (с, 1H, NH), 8.30 (д, $J = 9.4$ Гц, 2H, Ar), 7.88–7.80 (м, 2H, Ar), 7.61–7.45 (м, 8H, Ar), 7.24 (д, $J = 9.4$ Гц, 2H, Ar), 4.15 (д, $J = 18.8$ Гц, 1H, CH_2), 3.93 (д, $J = 18.8$ Гц, 1H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 170.5, 153.4, 150.9, 147.1, 140.2, 131.2, 130.5, 130.3, 129.1, 129.0, 128.7, 126.9, 126.4, 126.1, 113.3, 79.9, 46.0. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 428.1353, найдено 428.1352. Т.пл. = 198–200 °С.

1-(4-нитрофенил)-N,3-дифенил-1H-пиразол-5-карбоксамид (5)



Из той же реакции реакцию смесь разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ, 1:10–1:4) и дополнительно выделили пиразол **5**. Выход 0.028 г (23%). Красное кристаллическое вещество. $R_f = 0.60$ (ЭА/ПЭ, 1:4). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ : 10.82 (с, 1H, NH), 8.36 (дт, $J = 9.2, 2.9$ Гц, 2H, Ar), 7.99–7.92 (м, 2H, Ar), 7.85 (дт, $J = 9.0, 2.2$ Гц, 2H, Ar), 7.72–7.67 (м, 2H, Ar), 7.67 (с, 1H, CH), 7.54–7.46 (м, 2H, Ar), 7.43 (тт, $J = 7.5, 1.4$ Гц, 1H, Ar), 7.39–7.31 (м, 2H, Ar), 7.14 (тт, $J = 7.7, 1.2$ Гц, 1H, Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6), δ : 158.1, 152.1, 146.6, 144.9, 139.6, 138.7, 131.9, 129.5, 129.3, 129.3, 126.0, 125.2, 125.0, 124.8, 120.6, 108.8. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 385.1295, найдено 385.1299. Т. разл. = 250–251 °C.

4.4 Общая методика получения N-бензилсерина [313,314]



Шаг 1: К раствору L-серина (95 ммоль, 1.0 экв.) в 2 М NaOH (0.5 мл/ммоль) добавляли бензальдегид (95 ммоль, 1.0 экв.). Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем охлаждали в ледяной бане и порциями в течение 15 мин добавляли NaBH_4 (28.5 ммоль, 0.3 экв.), поддерживая температуру не выше 10 °C. После окончания добавления ледяную баню убирали и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли дополнительное количество бензальдегида (95 ммоль, 1.0 экв.) и снова перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Смесь повторно охлаждали в ледяной ванне и в течение 15 минут добавляли следующую порцию NaBH_4 (28.5 ммоль, 0.3 экв.), поддерживая температуру ≤ 10 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего промывали диэтиловым эфиром (3×0.5 мл/ммоль). Затем раствор охлаждали до 0 °C и подкисляли конц. HCl до pH 5. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и ацетоном. Получали N-бензилсерин в виде белого порошка, выход 57%.

Шаг 2: Общая методика получения 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8**. К раствору N-бензилсерина (1.05 экв., 3.885 ммоль) в хлороформе (9.5 мл/ммоль) добавляли триэтиламин (1.0 экв., 3.70 ммоль), затем изотиоцианат (1.0 экв., 3.70 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кипения и кипятили в течение 3 часов. Ход реакции контролировали ТСХ. По окончании растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученную смесь очищали хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3), получая целевой продукт.

1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоин (8)

Выход 1.037 г (95%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: CHCl_3 . $R_f = 0.45$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.57–7.27 (м, 10H, Ar, Bn), 5.50 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.35 (д, $J = 2.2$ Гц, 2H, CH_2Ph), 5.31 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 178.8, 161.8, 135.3, 135.2, 133.5, 129.0, 128.9, 128.9, 128.6, 127.6, 127.3, 99.5, 46.6. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 317.0719, найдено 317.0725. Т.пл. = 156–157 °С (MeOH).

Примечание по хранению соединения **8**.

Установлено, что длительное хранение 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (более 3 месяцев) на воздухе и при освещении приводит к его разложению с образованием побочного продукта, способного вступать в реакции циклоприсоединения с нитрилиминами. Рекомендуется хранить полученный тиогидантоин при пониженной температуре и защищать от света.

Препаративный синтез соединения **8**.

К раствору N-бензилсерина (1.05 экв., 12.583 ммоль, 2.46 г) в CHCl_3 (120 мл; 9.5 мл/ммоль) добавляли триэтиламин (1.0 экв., 11.984 ммоль, 1.66 мл), затем соответствующий изотиоцианат (1.0 экв., 11.984 ммоль, 1.62 г). Реакционную смесь нагревали до кипения и кипятили в течение 4 часов. Ход реакции контролировали ТСХ. По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе, остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3). Целевой продукт получали в чистом виде, выход 2.91 г (82%).

4.5 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-метилен-3-фенил-2-тиогидантоину **6**

Методика прямого порядка добавления реагентов (А).

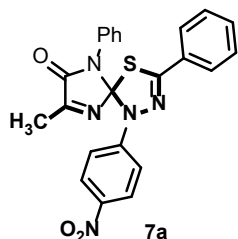
К раствору гидразоноилхлорида **2** (1.0 экв.) и 5-метилен-2-тиогидантоина **6** (1.0 экв.) в MeCN (2 мл/0.1 ммоль) в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор

триэтиламина (1.0 экв.) в MeCN (2 мл/0.1 ммоль) в течение 15–20 минут. После завершения прикапывания реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24–48 часов. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюентом CH₂Cl₂/ПЭ → CH₂Cl₂ или CHCl₃/ПЭ → CHCl₃/MeOH, получая целевой продукт.

Методика обратного порядка добавления реагентов (В).

К раствору гидразоноилхлорида **2** (1.5 экв.) в CH₂Cl₂ (2 мл/0.1 ммоль) в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (2.0 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, после чего добавляли 5-метилен-2-тиогидантоин **6** (1.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюентом CH₂Cl₂/ПЭ → CH₂Cl₂ или CHCl₃/ПЭ → CHCl₃/MeOH, получая целевой продукт.

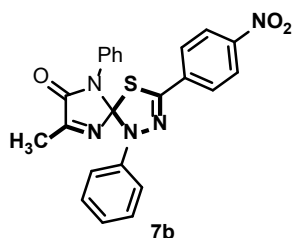
8-метил-1-(4-нитрофенил)-3,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2,8-диен-7-он (7a)



Методика А. Соединение **7a** получали из гидразоноилхлорида **2r** (0.081 г, 0.294 ммоль), 5-метилен-2-тиогидантоина **6** (0.060 г, 0.294 ммоль) и триэтиламина (0.041 мл, 0.294 ммоль). Выход 0.033 г (25%). Жёлтое твёрдое вещество.

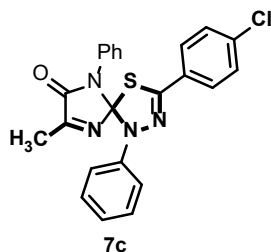
Методика В. Соединение **7a** получали из гидразоноилхлорида **2r** (0.081 г, 0.294 ммоль), 5-метилен-2-тиогидантоина **6** (0.040 г, 0.196 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.392 ммоль). Выход 0.062 г (71%). Жёлтое твёрдое вещество. Хроматография: CH₂Cl₂/ПЭ. R_f = 0.35. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ: 8.21 (д, J = 9.5 Гц, 2H), 7.64–7.59 (м, 2H), 7.53–7.43 (м, 3H), 7.45–7.37 (м, 2H), 7.35–7.28 (м, 3H), 7.23–7.18 (м, 2H), 2.41 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ: 171.1, 161.8, 146.9, 145.8, 141.6, 134.0, 131.0, 129.5, 129.4, 129.3, 128.5, 126.3, 126.2, 125.7, 116.3, 116.1, 14.3. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₂₃H₁₇N₅O₃S (M+Na)⁺ 466.0944, найдено 466.0954.

8-метил-3-(4-нитрофенил)-1,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2,8-диен-7-он (7b)



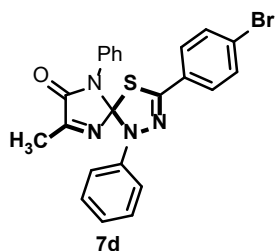
В результате реакции гидразоноилхлорида **2o** (0.081 г, 0.294 ммоль), 5-метилен-2-тиогидантоина **6** (0.040 г, 0.196 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.392 ммоль) согласно методике **B** выделили спиросоединение **7b**. Хроматография: CHCl_3 . Выход 0.030 г (34%). Жёлтое твёрдое вещество. $R_f = 0.32$ (CHCl_3). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.26 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.82 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.44–7.30 (м, 5H), 7.30–7.24 (м, 2H), 7.17–7.11 (м, 3H), 2.32 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 197.0, 159.6, 152.7, 148.2, 139.1, 137.7, 135.2, 129.4, 129.1, 128.7, 127.0, 125.7, 124.5, 124.4, 120.3, 118.2, 24.8. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 444.1125, найдено 444.1132.

3-(4-хлорфенил)-8-метил-1,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2,8-диен-7-он (7c)



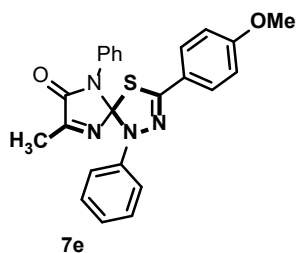
В результате реакции гидразоноилхлорида **2a** (0.078 г, 0.294 ммоль), 5-метилен-2-тиогидантоина **6** (0.040 г, 0.196 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.392 ммоль) согласно методике **B** выделили спиросоединение **7c**. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$. Выход 0.013 г (12%). Белое твёрдое вещество. $R_f = 0.20$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.58 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.51 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.43–7.37 (м, 2H), 7.37–7.25 (м, 5H), 7.14–7.06 (м, 3H), 2.30 (с, 3H). HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 455.0704, найдено 455.0700.

3-(4-бромфенил)-8-метил-1,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2,8-диен-7-он (7d)



В результате реакции гидразоноилхлорида **2c** (0.091 г, 0.294 ммоль), 5-метилен-2-тиогидантоина **6** (0.040 г, 0.196 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.392 ммоль) согласно методике **B** целевой продукт **7d** выделить не удалось; в реакционной смеси обнаружены лишь следы **7d** на фоне побочных продуктов.

3-(4-метоксифенил)-8-метил-1,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2,8-диен-7-он (7e)



В результате реакции гидразоноилхлорида **2j** (0.077 г, 0.294 ммоль), 5-метилен-2-тиогидантоина **6** (0.040 г, 0.196 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.392 ммоль) согласно методике **B** целевой продукт **7e** в сложной смеси не обнаружен.

4.6 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 1-бензил-5-метилен-3-фенил-2-тиогидантоину **8**

Общая методика (A).

К раствору гидразоноилхлорида **2** (1.1 экв.) и 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (1.0 экв.) в CH₂Cl₂ (2 мл; 11 мл/ммоль) в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор триэтиламина (2.2 экв.) в CH₂Cl₂ (2 мл; 11 мл/ммоль) в течение 15–20 минут. После завершения прикапывания реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюентом CHCl₃/ПЭ → CHCl₃/MeOH, получая целевые продукты.

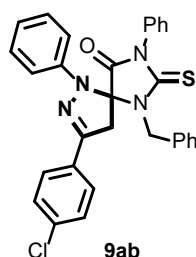
Общая методика (В).

К раствору гидразоноилхлорида **2** (2.0 экв.) и 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (1.0 экв.) в CH_2Cl_2 (2 мл; 11 мл/ммоль) в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор триэтиламина (4.0 экв.) в CH_2Cl_2 (2 мл; 11 мл/ммоль) в течение 15–20 минут. После завершения прикапывания реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюентом $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ} \rightarrow \text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, получая целевые продукты.

6-бензил-3-(4-хлорфенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9ab) и (5S,7S)-6-бензил-3,10-бис(4-хлорфенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9ac)

Соединения **9ab** и **9ac** получали согласно методике **A** из гидразоноилхлорида **2a** (0.049 г, 0.184 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.050 г, 0.17 ммоль) и триэтиламина (0.051 мл, 0.367 ммоль). Аналогично, по методике **B** использовали гидразоноилхлорид **2a** (0.090 г, 0.340 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоин **8** (0.050 г, 0.17 ммоль) и триэтиламин (0.094 мл, 0.679 ммоль). Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ} \rightarrow \text{CHCl}_3/\text{MeOH}$), выделяя чистые продукты **9ab** и **9ac**.

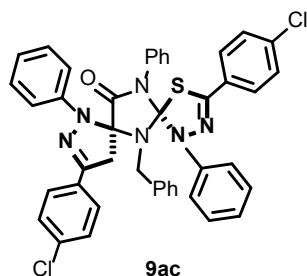
6-бензил-3-(4-хлорфенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9ab)



Методика А. Выход 0.077 г (89%). Белое кристаллическое вещество. **Методика В.** Выход 0.034 г (38%). Хроматография: CHCl_3 . $R_f = 0.45$ (CHCl_3). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.62–7.47 (м, 7H), 7.45–7.33 (м, 4H), 7.29–7.22 (м, 2H), 7.19–6.95 (м, 6H), 5.26 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 4.49 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 3.90 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H), 3.53 (д, $J = 19.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 181.5, 170.3, 147.1, 141.7, 135.1, 134.2, 133.2, 129.6, 129.5, 129.4, 129.2, 128.8, 128.5, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 122.4, 115.1, 84.6, 47.1, 44.0. **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 545.1173, найдено 545.1175; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$

561.0913, найдено 561.0918; рассчитано для $C_{30}H_{23}^{37}ClN_4OS$ (M+Na)⁺ 547.1155, найдено 547.1138; рассчитано для $C_{30}H_{23}^{37}ClN_4OS$ (M+K)⁺ 563.0895, найдено 563.0885. **Т.пл.** = 167–168 °С (MeOH).

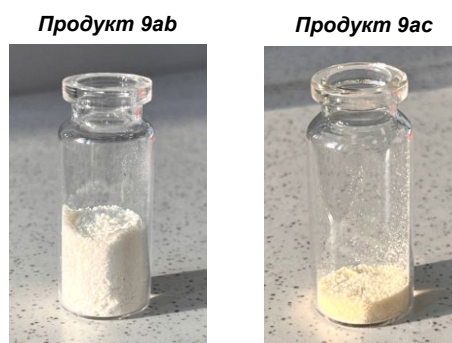
(5S,7S)-6-бензил-3,10-бис(4-хлорфенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9ac)



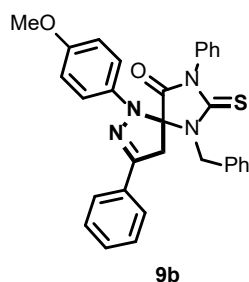
Методика А. Выход 0.007 г (6%). Белое кристаллическое вещество. **Методика В.** Выход 0.064 г (50%). Хроматография: $CHCl_3/ПЭ$, 2:1. R_f = 0.24. **¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ:** 7.63–7.44 (м, 8H), 7.45–7.30 (м, 12H), 7.30–7.18 (м, 2H), 6.76 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 6.67 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 6.40 (д, J = 6.9 Гц, 2H), 3.91–3.72 (м, 3H), 2.98 (д, J = 18.1 Гц, 1H). **¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ:** 167.6, 145.1, 143.0, 140.9, 138.8, 134.3, 133.8, 133.6, 133.3, 130.0, 129.7, 129.5, 129.4, 129.2, 129.0, 128.8, 128.2, 127.4, 127.3, 127.0, 126.9, 123.7, 123.3, 118.9, 118.3, 118.3, 85.4, 47.7, 43.6. **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $C_{43}H_{32}^{35}Cl^{35}ClN_6OS$ (M+Na)⁺ 773.1628, найдено 773.1632; рассчитано для $C_{43}H_{32}^{35}Cl^{35}ClN_6OS$ (M+K)⁺ 789.1367, найдено 789.1369; рассчитано для $C_{43}H_{32}^{35}Cl^{37}ClN_6OS$ (M+Na)⁺ 775.1611, найдено 775.1609; рассчитано для $C_{43}H_{32}^{35}Cl^{37}ClN_6OS$ (M+K)⁺ 791.1350, найдено 791.1340; рассчитано для $C_{43}H_{32}^{37}Cl^{37}ClN_6OS$ (M+Na)⁺ 777.1604, найдено 777.1595; рассчитано для $C_{43}H_{32}^{37}Cl^{37}ClN_6OS$ (M+K)⁺ 793.1341, найдено 793.1342. **Т.пл.** = 196–197 °С (MeOH).

Масштабирование методики.

К раствору гидразоноилхлорида **2a** (1.063 г, (4.00 ммоль, 1.1 экв.) и 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (1.073 г, 3.65 ммоль, 1.0 экв.) в CH_2Cl_2 (40 мл, 11 мл/ммоль) в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор триэтиламина (1.115 мл, 8.02 ммоль, 2.2 экв.) в CH_2Cl_2 (40 мл, 11 мл/ммоль) в течение 15–20 минут. После завершения прикапывания реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 часа. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент $CH_2Cl_2/ПЭ$, 1:1 → CH_2Cl_2). В результате выделили **9ab** 1.63 г (85%) и **9ac** 0.25 г (9%).



6-бензил-1-(4-метоксифенил)-3,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9b)

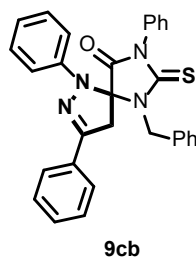


В результате реакции гидразоноилхлорида **2j** (0.049 г, 0.187 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.050 г, 0.17 ммоль) и триэтиламина (0.052 мл, 0.374 ммоль) согласно методике **A** выделили спиросоединение **9b**. Хроматография: CHCl₃/ПЭ, 2:1. Выход 0.081 г (92%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.32$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 7.60–7.47 (м, 5H), 7.45–7.38 (м, 3H), 7.37–7.33 (м, 2H), 7.32–7.27 (м, 2H), 7.22–7.08 (м, 3H), 6.98 (с, 4H), 5.31 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 4.49 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 3.85 (д, $J = 18.7$ Гц, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.48 (д, $J = 18.7$ Гц, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ : 182.0, 171.1, 156.2, 147.0, 136.0, 135.9, 133.3, 131.1, 129.6, 129.5, 129.4, 128.8, 128.7, 128.7, 128.3, 128.2, 126.0, 118.7, 114.9, 85.5, 55.7, 47.6, 44.2. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₃₁H₂₆N₄O₂S (M+Na)⁺ 541.1669, найдено 541.1662; рассчитано для C₃₁H₂₆N₄O₂S (M+K)⁺ 557.1408, найдено 557.1406. Т.пл. = 189–190 °C (MeOH).

6-бензил-1,3,8-трифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9cb) и (5S,7S)-6-бензил-1,3,8,10,13-пентафенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9cc)

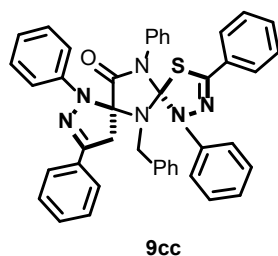
Соединения **9cb** и **9cc** получали согласно методике **A** из гидразоноилхлорида **2g** (0.042 г, 0.184 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.050 г, 0.167 ммоль) и триэтиламина (0.051 мл, 0.367 ммоль). Аналогично, по методике **B** использовали гидразоноилхлорид **2g** (0.077 г, 0.334 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоин **8** (0.050 г, 0.167 ммоль) и триэтиламин (0.093 мл, 0.668 ммоль). Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃/ПЭ, 2:1), выделяя чистые продукты **9cb** и **9cc**.

6-бензил-1,3,8-трифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9cb)



Методика А. Выход 0.082 г (91%). Белое кристаллическое вещество. **Методика В.** Выход 0.036 г (44%). Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1. $R_f = 0.35$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.62–7.49 (м, 5H), 7.48–7.40 (м, 5H), 7.40–7.33 (м, 2H), 7.31–7.23 (м, 2H), 7.18–7.05 (м, 3H), 7.05–6.95 (м, 3H), 5.25 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 4.51 (дд, $J = 15.6, 3.0$ Гц, 1H), 3.91 (д, $J = 18.7$ Гц, 1H), 3.57 (д, $J = 18.7$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 181.3, 170.5, 146.8, 141.7, 135.3, 132.8, 130.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.3, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 125.6, 122.4, 115.1, 84.0, 47.1, 44.6. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 511.1563, найдено 511.1554; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 527.1302, найдено 527.1296. **Т.пл.** = 193–194 °C (MeOH).

(5*S*,7*S*)-6-бензил-1,3,8,10,13-пентафенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9cc)

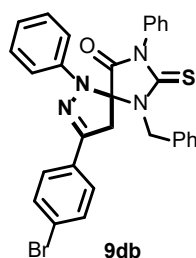


Методика А. Выход 0.009 г (8%). Белое кристаллическое вещество. **Методика В.** Выход 0.054 г (47%). Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1. $R_f = 0.19$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.56–7.44 (м, 6H), 7.44–7.21 (м, 18H), 7.19 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.73 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.64 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 6.43 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.91–3.73 (м, 3H), 3.00 (д, $J = 18.1$ Гц, 1H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.51–7.41 (м, 9H), 7.46–7.29 (м, 12H), 7.32–7.19 (м, 3H), 7.20–7.15 (м, 1H), 6.82–6.75 (м, 1H), 6.69 (т, $J = 7.8, 7.3$ Гц, 2H), 6.52 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.93 (с, 2H), 3.74 (д, $J = 17.5$ Гц, 1H), 2.97 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 168.3, 145.6, 143.3, 141.3, 140.4, 134.0, 133.8, 131.4, 131.0, 129.1, 129.1, 129.0, 128.6, 128.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.3, 126.8, 126.7, 125.5, 125.2, 123.3, 122.9, 119.1, 118.7, 117.9, 109.6, 85.5, 47.8, 43.5. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава $\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 705.2407, найдено 705.2404; рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 721.2146, найдено 721.2135. **Т.пл.** = 200–201 °C (MeOH).

6-бензил-3-(4-бромфенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9db) и (5*S*,7*S*)-6-бензил-3,10-бис(4-бромфенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9dc)

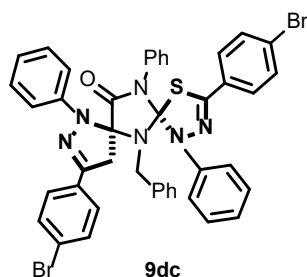
Соединения **9db** и **9dc** получали согласно методике **A** из гидразоноилхлорида **2c** (0.057 г, 0.184 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.050 г, 0.167 ммоль) и триэтиламина (0.051 мл, 0.367 ммоль). Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃/ПЭ, 2:1), выделяя чистые продукты **9db** и **9dc**.

6-бензил-3-(4-бромфенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9db)



Выход 0.071 г (75%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: CHCl₃/ПЭ, 2:1. $R_f = 0.42$ (CHCl₃/ПЭ, 2:1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 7.65 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.62–7.48 (м, 3H), 7.49–7.44 (м, 2H), 7.44–7.40 (м, 2H), 7.40–7.33 (м, 2H), 7.26 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H), 7.18–7.12 (м, 1H), 7.12–7.06 (м, 2H), 7.06–6.96 (м, 3H), 5.26 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 4.50 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 3.90 (д, $J = 18.8$ Гц, 1H), 3.54 (д, $J = 18.8$ Гц, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ : 181.2, 170.4, 145.7, 141.4, 135.3, 132.7, 131.4, 129.4, 129.3, 129.2, 128.9, 128.3, 128.3, 127.8, 127.7, 126.9, 123.3, 122.6, 115.2, 84.0, 47.1, 44.4. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₃₀H₂₃⁷⁹BrN₄OS (M+Na)⁺ 589.0668, найдено 589.0666; рассчитано для C₃₀H₂₃⁷⁹BrN₄OS (M+K)⁺ 605.0408, найдено 605.0401; рассчитано для C₃₀H₂₃⁸¹BrN₄OS (M+Na)⁺ 591.0651, найдено 591.0644; рассчитано для C₃₀H₂₃⁸¹BrN₄OS (M+K)⁺ 607.0391, найдено 607.0382. Т.пл. = 155–156 °С (MeOH).

(5*S*,7*S*)-6-бензил-3,10-бис(4-бромфенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9dc)

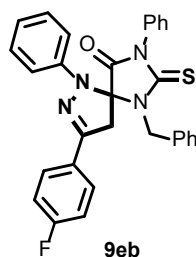


Выход 0.031 г (22%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1. $R_f = 0.15$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.62–7.46 (м, 10H), 7.46–7.24 (м, 12H), 7.26–7.17 (м, 1H), 6.76 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.67 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 6.41 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.94–3.69 (м, 3H), 2.98 (д, $J = 18.2$ Гц, 1H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.52–7.33 (м, 17H), 7.33–7.28 (м, 2H), 7.25–7.13 (м, 4H), 6.80 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.70 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 6.46 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.96–3.84 (м, 2H), 3.67 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H), 2.88 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 168.0, 144.6, 143.1, 141.1, 139.4, 133.8, 131.2, 130.9, 130.3, 129.8, 129.2, 129.1, 129.0, 128.7, 128.4, 127.4, 126.9, 126.9, 126.6, 126.6, 123.5, 123.2, 123.1, 122.1, 119.1, 118.9, 118.1, 85.6, 47.9, 43.3, 0.6. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{43}\text{H}_{32}^{79}\text{Br}^{79}\text{BrN}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 861.0617, найдено 861.0611; рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{32}^{79}\text{Br}^{79}\text{BrN}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 877.0357, найдено 877.0342; рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{32}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 863.0601, найдено 863.0590; рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{32}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 879.0340, найдено 879.0328; рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{32}^{81}\text{Br}^{81}\text{BrN}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 865.0591, найдено 865.0576; рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{32}^{81}\text{Br}^{81}\text{BrN}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 881.0329, найдено 881.0306.

6-бензил-3-(4-фторфенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9eb) и (5S,7S)-6-бензил-3,10-бис(4-фторфенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9ec)

Соединения **9eb** и **9ec** получали согласно методике **A** из гидразоноилхлорида **2b** (0.046 г, 0.184 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.050 г, 0.167 ммоль) и триэтиламина (0.051 мл, 0.367 ммоль). Дополнительно, из гидразоноилхлорида **2b** (0.101 г, 0.408 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.040 г, 0.136 ммоль) и триэтиламина (0.113 мл, 0.815 ммоль) получали смесь **9eb** и **9ec** (выходы по методике **B**: **9eb** 0.026 г (38%), **9ec** 0.061 г (62%)). Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1), выделяя чистые продукты **9eb** и **9ec**.

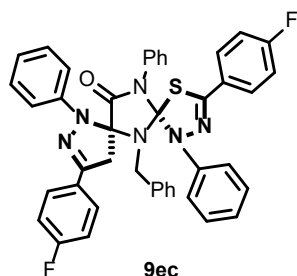
6-бензил-3-(4-фторфенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9eb)



Методика A. Выход 0.076 г (89%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1. $R_f = 0.50$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.62–7.50 (м, 5H), 7.45–7.40 (м, 2H), 7.40–7.33 (м, 2H), 7.33–7.24 (м, 4H), 7.17–7.12 (м, 1H), 7.12–7.05 (м, 2H), 7.05–

6.96 (м, 3H), 5.27 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 4.47 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 3.91 (д, $J = 18.8$ Гц, 1H), 3.53 (д, $J = 18.8$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 181.3, 170.5, 145.9, 141.6, 135.4, 132.8, 129.3, 129.1, 128.9, 128.3, 128.3, 127.8, 127.8, 127.5, 127.4, 122.4, 115.4, 115.2, 115.1, 84.1, 47.1, 44.7. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 529.1469, найдено 529.1463; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 545.1208, найдено 545.1199. **Т.пл.** = 179–180 °С (MeOH).

(5S,7S)-6-бензил-3,10-бис(4-фторфенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9ec)

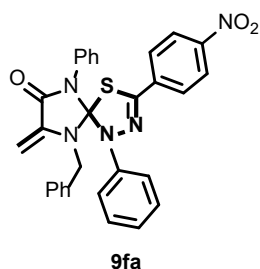


Методика А. Выход 0.010 г (8%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1. $R_f = 0.13$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.50–7.44 (м, 5H), 7.44–7.37 (м, 9H), 7.37–7.32 (м, 1H), 7.31–7.26 (м, 2H), 7.25–7.16 (м, 2H), 7.05–6.91 (м, 4H), 6.78 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.69 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 6.48 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.98–3.84 (м, 2H), 3.69 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H), 2.90 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 168.7, 161.8, 145.3, 143.8, 141.8, 134.5, 134.3, 129.8, 129.6, 129.6, 129.2, 128.9, 128.2, 127.9, 127.9, 127.5, 127.4, 127.4, 127.2, 123.8, 123.6, 119.5, 119.3, 118.7, 115.9, 115.6, 115.4, 115.2, 86.1, 48.5, 44.2. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава $\text{C}_{43}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 741.2219, найдено 741.2209; рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 757.1958, найдено 757.1937. **Т.пл.** = 191–192 °С (MeOH).

9-бензил-8-метилен-3-(4-нитрофенил)-1,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (9fa), *6-бензил-3-(4-нитрофенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9fb)* и *(5S,7S)-6-бензил-3,10-бис(4-нитрофенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9fc)*

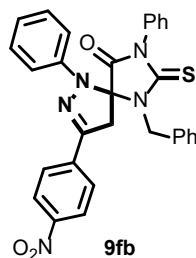
Соединения **9fa**, **9fb** и **9fc** получали согласно методике **А** из гидразоноилхлорида **2o** (0.051 г, 0.184 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.050 г, 0.167 ммоль) и триэтиламина (0.051 мл, 0.367 ммоль). Выделение соединения **9fa** затруднено из-за близких значений R_f с **9fb**; хотя чистое **9fa** было получено, существенная часть оставалась в смеси с **9fb**. Выход **9fa** определяли по данным ^1H ЯМР.

9-бензил-8-метилен-3-(4-нитрофенил)-1,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (9fa)



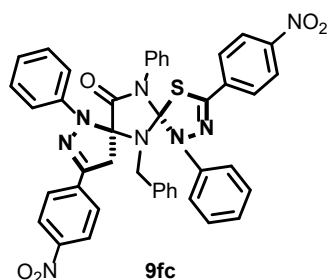
Выход 0.009 г (10%). Жёлтое твёрдое вещество. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1. $R_f = 0.31$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 8.20–8.14 (м, 2H), 7.66–7.60 (м, 2H), 7.41–7.28 (м, 9H), 7.24–7.17 (м, 4H), 7.11–7.06 (м, 2H), 5.09 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 4.56 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H), 4.29 (д, $J = 16.3$ Гц, 1H), 4.11 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H). HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 534.1594, найдено 534.1596.

6-бензил-3-(4-нитрофенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9fb)



Выход 0.062 г (70%). Жёлтое кристаллическое вещество. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1. $R_f = 0.28$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.29 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.76 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.63–7.50 (м, 3H), 7.47–7.34 (м, 4H), 7.28–7.21 (м, 2H), 7.16–6.98 (м, 6H), 5.27 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 4.54 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 3.98 (д, $J = 19.0$ Гц, 1H), 3.62 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 181.2, 170.1, 147.4, 144.3, 140.9, 136.5, 135.1, 132.6, 129.5, 129.3, 129.0, 128.4, 128.3, 128.0, 127.7, 125.9, 123.5, 123.3, 115.4, 84.2, 47.2, 44.0. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 556.1414, найдено 556.1411. Т.пл. = 235–236 °C (MeOH).

(5*S*,7*S*)-6-бензил-3,10-бис(4-нитрофенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9*fc*)



Выход 0.015 г (10%). Жёлтое кристаллическое вещество. Хроматография: CHCl₃/ПЭ, 2:1. R_f = 0.19 (CHCl₃/ПЭ, 2:1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ: 8.16 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H), 8.11 (д, *J* = 1.8 Гц, 2H), 7.60–7.50 (м, 4H), 7.52–7.39 (м, 10H), 7.40–7.27 (м, 5H), 6.78–6.63 (м, 3H), 6.45–6.39 (м, 2H), 3.90 (к, *J* = 14.5 Гц, 2H), 3.70 (д, *J* = 17.5 Гц, 1H), 2.91 (д, *J* = 17.3 Гц, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ: 167.5, 147.3, 146.7, 143.2, 142.6, 140.6, 138.2, 137.4, 136.7, 133.4, 129.5, 129.3, 129.0, 128.7, 127.4, 127.1, 126.6, 125.9, 125.3, 124.3, 124.2, 123.5, 123.2, 119.4, 119.3, 118.5, 85.9, 48.1, 42.9. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₄₃H₃₂N₈O₅S (M+H)⁺ 773.2289, найдено 773.2290; рассчитано для C₄₃H₃₂N₈O₅S (M+Na)⁺ 795.2109, найдено 795.2112. Т.пл. = 154–155 °С (MeOH).

Масштабирование методики.

К раствору гидразоноилхлорида **2o** (1.638 г, 5.94 ммоль, 1.1 экв.) и 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (1.590 г, 5.40 ммоль, 1.0 экв.) в CH₂Cl₂ (60 мл, 11 мл/ммоль) в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор триэтиламина (1.652 мл, 11.88 ммоль, 2.2 экв.) в CH₂Cl₂ (60 мл, 11 мл/ммоль) в течение 15–20 минут. После завершения прикапывания реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 часа. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе; остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CH₂Cl₂/ПЭ, 1:1 → CH₂Cl₂). В результате выделили **9fa** 0.05 г (5%), **9fb** 2.04 г (71%) и **9fc** 0.58 г (14%).

Продукт 9fb



Продукт 9fc



Растворы соединений при освещении УФ-лампой
(20 мг в 3 мл CH₂Cl₂)

Продукт 9fa



Продукт 9fb



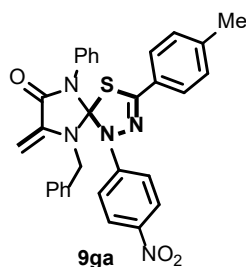
Продукт 9fc



9-бензил-8-метилен-1-(4-нитрофенил)-6-фенил-3-(*n*-толил)-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (9ga), 6-бензил-1-(4-нитрофенил)-8-фенил-7-тиоксо-3-(*n*-толил)-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9gb) и (5*S*,7*S*)-6-бензил-1,8-бис(4-нитрофенил)-13-фенил-3,10-ди-*n*-толил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9gc)

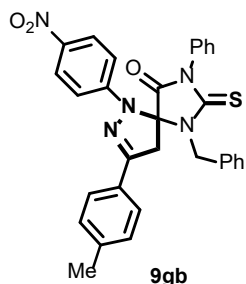
Соединения **9ga–9gc** получали согласно методике **A** из гидразоноилхлорида **2r** (0.054 г, 0.187 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.050 г, 0.170 ммоль) и триэтиламина (0.052 мл, 0.374 ммоль). Дополнительно соединение **9gc** получали из гидразоноилхлорида **2r** (0.118 г, 0.408 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.040 г, 0.136 ммоль) и триэтиламина (0.113 мл, 0.815 ммоль); выход **9gc** составил 0.095 г (87%). Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃/ПЭ → CHCl₃/MeOH), выделяя чистые продукты.

9-бензил-8-метилен-1-(4-нитрофенил)-6-фенил-3-(*n*-толил)-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (9ga)



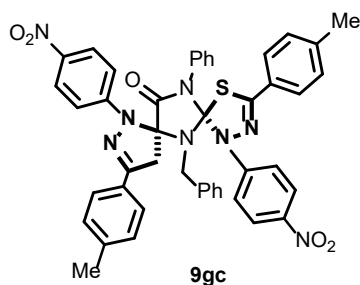
Выход 0.034 г (36%). Жёлтое твёрдое вещество. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1. $R_f = 0.18$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.22 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.54–7.09 (м, 17H), 4.99 (с, 1H), 4.67 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H), 4.46–4.30 (м, 2H), 2.31 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ : 161.3, 146.7, 144.4, 142.2, 141.3, 138.1, 134.4, 133.3, 129.6, 129.1, 128.7, 127.9, 127.9, 127.8, 126.5, 125.5, 116.1, 116.0, 88.7, 48.1, 21.6, 1.2. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 548.1751, найдено 548.1754. Т.пл. = 217–218 °C (MeOH).

6-бензил-1-(4-нитрофенил)-8-фенил-7-тиоксо-3-(*n*-толил)-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9gb)



Выход 0.021 г (23%). Жёлтое твёрдое вещество. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1. $R_f = 0.10$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 2:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.20 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H), 7.64–7.53 (м, 7H), 7.34 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.18 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.11–6.96 (м, 3H), 6.88 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H), 5.08 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 4.83 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 4.16–3.98 (м, 2H), 2.39 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 181.3, 169.8, 151.2, 146.3, 140.1, 134.5, 133.1, 129.5, 129.2, 128.8, 128.3, 127.9, 127.8, 127.1, 126.5, 125.9, 112.7, 83.1, 47.1, 44.7, 21.1. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 548.1751, найдено 548.1745; рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 570.1570, найдено 570.1569.

(5*S*,7*S*)-6-бензил-1,8-бис(4-нитрофенил)-13-фенил-3,10-ди-*p*-толил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (**9gc**)

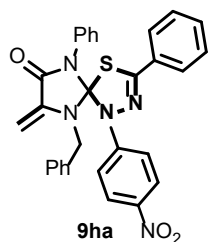


Выход 0.022 г (16%). Жёлтое кристаллическое вещество. Хроматография: CHCl₃/ПЭ, 2:1. R_f = 0.10 (CHCl₃/ПЭ, 2:1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ : 8.37–8.31 (м, 2H), 8.30–8.24 (м, 2H), 7.41 (дтт, J = 13.7, 9.3, 4.0 Гц, 1H), 7.30–7.25 (м, 2H), 7.20 (дд, J = 8.2, 4.3 Гц, 4H), 6.89 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 6.74 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 6.55 (д, J = 7.5 Гц, 2H), 3.99 (д, J = 17.5 Гц, 1H), 3.91 (д, J = 14.6 Гц, 1H), 3.81 (д, J = 14.6 Гц, 1H), 3.34 (д, J = 17.5 Гц, 1H), 2.41 (с, 3H), 2.38 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ : 167.6, 149.4, 147.8, 146.9, 143.9, 142.6, 141.5, 141.4, 140.7, 133.5, 133.3, 130.1, 129.6, 129.6, 129.3, 128.2, 128.0, 127.7, 127.5, 126.7, 126.4, 126.3, 126.1, 125.1, 118.0, 117.7, 115.1, 84.8, 48.2, 45.2, 21.7, 21.6, 1.2. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₄₅H₃₆N₈O₅S (M+Na)⁺ 823.2422, найдено 823.2433. Т.пл. = 212–213 °С (MeOH).

9-бензил-8-метилен-1-(4-нитрофенил)-3,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (**9ha**), 6-бензил-1-(4-нитрофенил)-3,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (**9hb**) и (5*S*,7*S*)-6-бензил-1,8-бис(4-нитрофенил)-3,10,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (**9hc**)

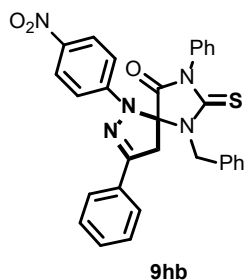
Соединения **9ha–9hc** получали согласно методике **A** из гидразоноилхлорида **2r** (0.052 г, 0.187 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.050 г, 0.170 ммоль) и триэтиламина (0.052 мл, 0.374 ммоль). Аналогично, по методике **B** использовали гидразоноилхлорид **2r** (0.094 г, 0.340 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоин **8** (0.050 г, 0.17 ммоль) и триэтиламин (0.094 мл, 0.679 ммоль). Дополнительно соединение **9hc** получали из гидразоноилхлорида **2r** (0.140 г, 0.510 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.050 г, 0.170 ммоль) и триэтиламина (0.142 мл, 1.102 ммоль); выход **9hc** составил 0.106 г (81%). Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃), выделяя чистые продукты.

9-бензил-8-метилен-1-(4-нитрофенил)-3,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (9ha)



Методика А. Выход 0.046 г (51%). Жёлтое кристаллическое вещество. **Методика В.** Выход 0.011 г (12%). Хроматография: CHCl_3 . $R_f = 0.42$ (CHCl_3). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.24 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H), 7.58–7.53 (м, 2H), 7.47–7.31 (м, 6H), 7.25–7.12 (м, 9H), 5.00 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 4.68 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H), 4.43 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H), 4.38 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 8.17 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.58–7.51 (м, 3H), 7.43–7.35 (м, 4H), 7.35–7.28 (м, 3H), 7.21–7.15 (м, 5H), 7.14–7.10 (м, 2H), 5.23 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 4.60 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H), 4.39 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H), 4.34 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 161.2, 146.6, 144.3, 142.3, 138.1, 134.4, 133.3, 130.8, 130.4, 129.6, 129.2, 128.9, 128.7, 127.9, 127.8, 127.7, 126.5, 125.5, 116.2, 116.1, 88.8, 48.0. **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 534.1594, найдено 534.1588; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 556.1414, найдено 556.1411; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 572.1153, найдено 572.1149. **Т.пл.** = 246–247 °C (MeOH).

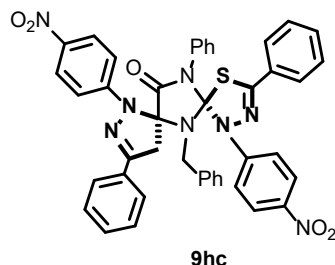
6-бензил-1-(4-нитрофенил)-3,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9hb)



Методика А. Выход 0.020 г (22%). Жёлтое твёрдое вещество. **Методика В.** Выход 0.008 г (9%). Хроматография: CHCl_3 . $R_f = 0.56$ (CHCl_3). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.21 (д, $J = 9.4$ Гц, 2H), 7.76–7.67 (м, 2H), 7.64–7.48 (м, 8H), 7.21–7.16 (м, 2H), 7.10–6.96 (м, 3H), 6.93–6.86 (м, 2H), 5.09 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 4.86 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 4.19–4.00 (м, 2H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 8.23–8.17 (м, 2H), 7.62–7.52 (м, 3H), 7.51–7.47 (м, 2H), 7.47–7.38 (м, 5H), 7.30–7.26 (м, 2H), 7.16–7.10 (м, 1H), 7.09–6.99 (м, 4H), 5.49 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H), 4.32 (д, $J = 15.0$ Гц, 1H), 3.80 (д, $J = 17.9$ Гц, 1H), 3.30 (д, $J = 17.9$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ : 181.3, 170.1, 150.0, 146.6, 141.6, 135.1, 133.0, 130.8, 130.0, 129.6, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.1, 126.5, 126.1, 113.3,

83.3, 47.7, 45.8. **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $C_{30}H_{23}N_5O_3S$ ($M+Na$)⁺ 556.1414, найдено 556.1412.

(5S,7S)-6-бензил-1,8-бис(4-нитрофенил)-3,10,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (**9hc**)

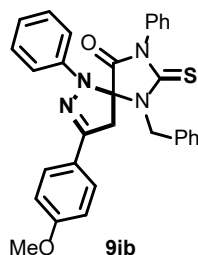


Методика А. Выход 0.008 г (6%). Жёлтое кристаллическое вещество. **Методика В.** Выход 0.092 г (70%). Хроматография: $CHCl_3$. $R_f = 0.16$ ($CHCl_3$). **1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ :** 8.35 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H), 8.29 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.58–7.35 (м, 17H), 7.29 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H), 6.87 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.73 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 6.54 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.99 (д, $J = 17.5$ Гц, 1H), 3.95–3.77 (м, 2H), 3.32 (д, $J = 17.5$ Гц, 1H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ :** 167.5, 149.3, 147.8, 147.0, 143.5, 142.8, 141.7, 133.2, 130.9, 130.4, 130.2, 129.7, 129.3, 129.0, 128.9, 128.2, 128.1, 126.7, 126.5, 126.3, 126.1, 125.1, 118.1, 117.8, 115.3, 84.9, 48.3, 45.1. **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $C_{43}H_{32}N_8O_5S$ ($M+Na$)⁺ 795.2109, найдено 795.2116. **Т.пл.** = 201–202 °C (MeOH).

6-бензил-3-(4-метоксифенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9ib) и (5S,7S)-6-бензил-3,10-бис(4-метоксифенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (**9ic**)

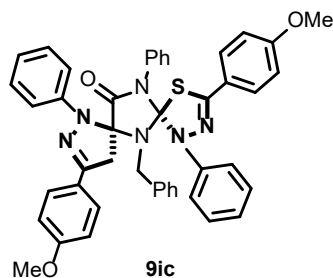
Соединения **9ib** и **9ic** получали согласно методике **В** из гидразоноилхлорида **2j** (0.087 г, 0.334 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.050 г, 0.167 ммоль) и триэтиламина (0.093 мл, 0.668 ммоль). Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент $CHCl_3/ПЭ$), выделяя чистые продукты.

6-бензил-3-(4-метоксифенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9ib)



Выход 0.045 г (52%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1. $R_f = 0.45$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.61–7.51 (м, 3H), 7.51–7.44 (м, 2H), 7.45–7.39 (м, 2H), 7.39–7.33 (м, 1H), 7.32–7.23 (м, 4H), 7.19–7.06 (м, 3H), 7.04–6.91 (м, 4H), 5.24 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 4.48 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 3.87 (д, $J = 18.7$ Гц, 1H), 3.81 (с, 3H), 3.52 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 181.2, 170.7, 160.4, 146.8, 141.9, 135.4, 129.2, 129.1, 128.9, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 127.1, 123.1, 122.1, 115.0, 113.6, 84.0, 55.0, 47.1, 44.8. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 519.1849, найдено 519.1848; рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 541.1669, найдено 541.1667; рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 557.1408, найдено 557.1411. Т.пл. = 166–167 °C (MeOH).

(5S,7S)-6-бензил-3,10-бис(4-метоксифенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9ic)



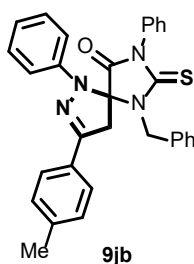
Выход 0.017 г (14%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1. $R_f = 0.28$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.55–7.43 (м, 7H), 7.45–7.19 (м, 11H), 7.16 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.93 (дд, $J = 11.5, 8.5$ Гц, 4H), 6.82–6.74 (м, 1H), 6.67 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 6.44 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 3.85–3.69 (м, 9H), 2.99 (д, $J = 18.2$ Гц, 1H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.50–7.34 (м, 15H), 7.33–7.27 (м, 2H), 7.24–7.11 (м, 2H), 6.87–6.77 (м, 5H), 6.71 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 6.53 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.93 (с, 2H), 3.83 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 3.71 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H), 2.94 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 168.4, 160.2, 159.6, 145.6, 143.5, 141.5, 140.3, 134.2, 133.9, 129.1, 129.0, 128.6, 128.1, 127.2, 127.0, 126.7, 124.3, 123.7, 122.9, 122.5, 119.0, 118.5, 117.8, 113.5, 113.2, 85.4, 55.0, 54.9, 47.8, 43.8. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{45}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$

$(M+H)^+$ 743.2799, найдено 743.2802; рассчитано для $C_{45}H_{38}N_6O_3S$ $(M+Na)^+$ 765.2618, найдено 765.2623; рассчитано для $C_{45}H_{38}N_6O_3S$ $(M+K)^+$ 781.2358, найдено 781.2356. **Т.пл.** = 190–191 °С (MeOH).

*6-бензил-1,8-дифенил-7-тиоксо-3-(*n*-толил)-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9jb) и (5*S*,7*S*)-6-бензил-1,8,13-трифенил-3,10-ди-*n*-толил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9jc)*

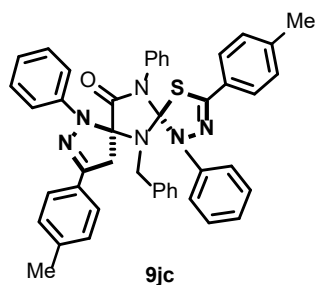
Соединения **9jb** и **9jc** получали согласно методике **В** из гидразоноилхлорида **2i** (0.082 г, 0.334 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.050 г, 0.167 ммоль) и триэтиламина (0.093 мл, 0.668 ммоль). Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент $CHCl_3/ПЭ$, 1:1), выделяя чистые продукты.

*6-бензил-1,8-дифенил-7-тиоксо-3-(*n*-толил)-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9jb)*



Выход 0.035 г (42%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: $CHCl_3/ПЭ$, 1:1. R_f = 0.42 ($CHCl_3/ПЭ$, 1:1). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ : 7.61–7.55 (м, 2H), 7.55–7.49 (м, 1H), 7.46–7.39 (м, 4H), 7.36 (дд, J = 8.5, 7.2 Гц, 2H), 7.26 (т, J = 8.1 Гц, 4H), 7.19–7.13 (м, 1H), 7.12–7.05 (м, 2H), 7.05–6.95 (м, 3H), 5.24 (д, J = 15.7 Гц, 1H), 4.50 (д, J = 15.7 Гц, 1H), 3.88 (д, J = 18.8 Гц, 1H), 3.54 (д, J = 18.8 Гц, 1H), 2.35 (с, 3H). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ : 7.59–7.44 (м, 3H), 7.40–7.28 (м, 8H), 7.21–7.02 (м, 8H), 5.73 (д, J = 15.2 Гц, 1H), 4.16 (д, J = 15.1 Гц, 1H), 3.67 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 3.13 (д, J = 1.4 Гц, 1H), 2.40 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ : 181.8, 171.1, 147.5, 142.3, 139.9, 135.9, 133.3, 129.8, 129.6, 129.4, 128.9, 128.8, 128.3, 128.2, 128.2, 126.1, 122.8, 115.6, 84.5, 77.4, 72.8, 47.6, 45.2, 21.6. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава $C_{31}H_{26}N_4OS$ $(M+H)^+$ 503.1900, найдено 503.1905; рассчитано для $C_{31}H_{26}N_4OS$ $(M+Na)^+$ 525.1720, найдено 525.1721; рассчитано для $C_{31}H_{26}N_4OS$ $(M+K)^+$ 541.1459, найдено 541.1456. **Т.пл.** = 227–228 °С (MeOH).

(5*S*,7*S*)-6-бензил-1,8,13-трифенил-3,10-ди-*n*-толил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9jc)

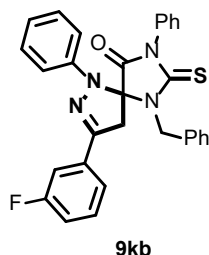


Выход 0.018 г (15%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: CHCl₃/ПЭ, 1:1. R_f = 0.20 (CHCl₃/ПЭ, 1:1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ: 7.48–7.40 (м, 4H), 7.40–7.30 (м, 10H), 7.29–7.23 (м, 2H), 7.23–7.07 (м, 7H), 6.85–6.76 (м, 1H), 6.71 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H), 6.53 (д, *J* = 7.0 Гц, 2H), 3.92 (с, 2H), 3.72 (д, *J* = 17.5 Гц, 1H), 2.95 (д, *J* = 17.5 Гц, 1H), 2.35 (с, 3H), 2.33 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ: 168.9, 146.3, 143.8, 141.9, 141.0, 139.8, 138.8, 134.6, 134.5, 129.6, 129.6, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 127.8, 127.3, 127.2, 126.0, 125.68, 123.6, 123.1, 119.6, 119.0, 118.3, 85.9, 48.3, 44.2, 21.6, 21.5. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₄₅H₃₈N₆OS (M+Na)⁺ 733.2720, найдено 733.2727. Т.пл. = 283–284 °С (MeOH).

6-бензил-3-(3-фторфенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9kb) и (5*S*,7*S*)-6-бензил-3,10-бис(3-фторфенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9kc)

Соединения 9kb и 9kc получали согласно методике В из гидразоноилхлорида 2d (0.083 г, 0.334 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина 8 (0.050 г, 0.167 ммоль) и триэтиламина (0.093 мл, 0.668 ммоль).

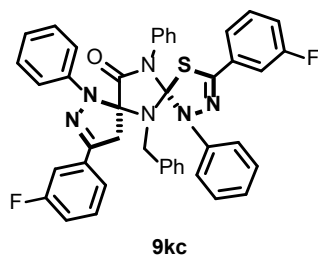
6-бензил-3-(3-фторфенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9kb)



Выход 0.039 г (46%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: CHCl₃/ПЭ, 1:1. R_f = 0.51 (CHCl₃/ПЭ, 1:1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ: 7.61–7.55 (м, 2H), 7.55–7.52 (м, 1H), 7.52–7.46 (м, 1H), 7.46–7.40 (м, 2H), 7.38 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.35–7.31 (м, 2H), 7.31–7.24 (м, 3H),

7.17–7.12 (м, 1H), 7.12–7.06 (м, 2H), 7.06–6.98 (м, 3H), 5.27 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 4.50 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 3.91 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H), 3.55 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 181.3, 170.4, 163.6, 161.2, 145.6, 141.4, 135.3, 132.7 (д, $J_{\text{CF}} = 10.0$ Гц), 129.8, 129.3, 129.1, 128.9, 128.3, 127.8, 127.8, 122.7, 121.3, 116.1 (д, $J_{\text{CF}} = 21.3$ Гц), 115.2, 112.2 (д, $J_{\text{CF}} = 23.2$ Гц), 84.1, 47.1, 44.4. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : –112.70...–112.60 (м, 1F). HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 507.1649, найдено 507.1649; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 529.1469, найдено 529.1468; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 545.1208, найдено 545.1204. Т.пл. = 154–155 °C (MeOH).

(5S,7S)-6-бензил-3,10-бис(3-фторфенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9кс)

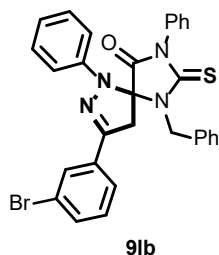


Выход 0.064 г (53%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1. $R_f = 0.18$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.60–7.47 (м, 6H), 7.46–7.32 (м, 9H), 7.31–7.12 (м, 8H), 6.76 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.67 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 6.43 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.93–3.74 (м, 3H), 2.99 (д, $J = 18.2$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 168.5, 164.0, 161.6, 143.6, 141.6, 134.3, 134.2, 130.3, 129.8, 129.7, 129.6, 129.3, 128.9, 127.9, 127.4, 127.2, 124.1, 123.9, 121.9, 121.4, 119.6, 119.5, 118.7, 116.5 (д, $J_{\text{CF}} = 21.7$ Гц), 115.6, 112.8, 112.6, 112.4, 86.2, 48.5, 43.9. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : –112.25...–112.14 (м, 1F), –113.29...–113.18 (м, 1F). HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{43}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 719.2399, найдено 719.2404; рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 741.2219, найдено 741.2221; рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 757.1958, найдено 757.1956. Т.пл. = 190–191 °C (MeOH).

6-бензил-3-(3-бромфенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9lb) и *(5S,7S)*-6-бензил-3,10-бис(3-бромфенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9lc)

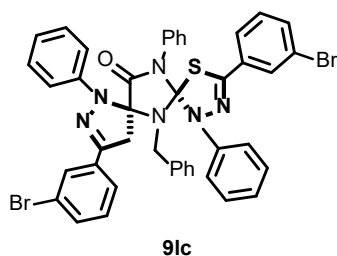
Соединения 9lb и 9lc получали согласно методике В из гидразоноилхлорида 2f (0.103 г, 0.334 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина 8 (0.050 г, 0.167 ммоль) и триэтиламина (0.093 мл, 0.668 ммоль).

6-бензил-3-(3-бромфенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9lb)



Выход 0.036 г (38%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1. $R_f = 0.35$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.68–7.47 (м, 6H), 7.45–7.34 (м, 5H), 7.26 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.18–7.12 (м, 1H), 7.12–6.97 (м, 5H), 5.26 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 4.50 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 3.91 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H), 3.56 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 181.8, 170.9, 145.8, 141.9, 135.8, 133.3, 133.0, 132.5, 130.2, 129.9, 129.7, 129.4, 129.0, 128.9, 128.9, 128.4, 128.3, 124.5, 123.2, 122.8, 115.7, 84.6, 47.7, 44.9. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 567.0849, найдено 567.0854; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 589.0668, найдено 589.0674; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 605.0408, найдено 605.0411; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{81}\text{BrN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 569.0832, найдено 569.0831; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{81}\text{BrN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 591.0651, найдено 591.0651; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{81}\text{BrN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 607.0391, найдено 607.0389. Т.пл. = 158–159 °С (MeOH).

(5S,7S)-6-бензил-3,10-бис(3-бромфенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9lc)



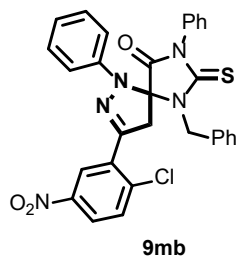
Выход 0.084 г (60%). Белое кристаллическое вещество. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1. $R_f = 0.11$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.61–7.47 (м, 10H), 7.46–7.42 (м, 1H), 7.41–7.27 (м, 11H), 7.24 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.80–6.73 (м, 1H), 6.67 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 6.43 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.94–3.73 (м, 3H), 2.96 (д, $J = 18.2$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 168.5, 144.7, 143.6, 141.6, 139.4, 134.3, 134.2, 134.0, 133.4, 132.4, 131.5, 130.1, 129.8, 129.7, 129.6, 129.3, 128.9, 128.6, 128.5, 127.9, 127.5, 127.2, 124.7, 124.2, 124.0, 122.8, 122.5, 119.7, 119.6, 118.7, 86.2, 48.5, 43.8. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{43}\text{H}_{32}^{79}\text{Br}^{79}\text{BrN}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 861.0617, найдено 861.0615; рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{32}^{79}\text{Br}^{79}\text{BrN}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 877.0357, найдено 877.0356; рассчитано

для $C_{43}H_{32}^{79}Br^{81}BrN_6OS$ ($M+Na$)⁺ 863.0601, найдено 863.0597; рассчитано для $C_{43}H_{32}^{79}Br^{81}BrN_6OS$ ($M+K$)⁺ 879.0340, найдено 879.0338; рассчитано для $C_{43}H_{32}^{81}Br^{81}BrN_6OS$ ($M+Na$)⁺ 865.0591, найдено 865.0582; рассчитано для $C_{43}H_{32}^{81}Br^{81}BrN_6OS$ ($M+K$)⁺ 881.0329, найдено 881.0324. **Т.пл.** = 168–169 °С (MeOH).

6-бензил-3-(2-хлор-5-нитрофенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9mb) и (5S,7S)-6-бензил-3,10-бис(2-хлор-5-нитрофенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9mc)

Соединения **9mb** и **9mc** получали согласно методике **В** из гидразоноилхлорида **2n** (0.104 г, 0.334 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-тиогидантоина **8** (0.050 г, 0.167 ммоль) и триэтиламина (0.093 мл, 0.668 ммоль).

6-бензил-3-(2-хлор-5-нитрофенил)-1,8-дифенил-7-тиоксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (9mb)

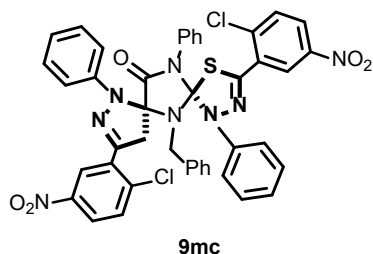


Выход 0.024 г (25%). Жёлтое кристаллическое вещество. Хроматография: $CHCl_3$ /ПЭ, 1:1. R_f = 0.37 ($CHCl_3$ /ПЭ, 1:1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 8.34 (д, J = 2.8 Гц, 1H), 8.23 (дд, J = 8.8, 2.8 Гц, 1H), 7.83 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.63–7.51 (м, 3H), 7.50–7.45 (м, 2H), 7.41 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 7.33–7.25 (м, 2H), 7.13–6.98 (м, 6H), 5.32 (д, J = 15.8 Гц, 1H), 4.51 (д, J = 15.8 Гц, 1H), 4.10 (д, J = 19.0 Гц, 1H), 3.77 (д, J = 19.0 Гц, 1H). **¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)**, δ : 8.51 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 8.09 (дд, J = 8.9, 2.4 Гц, 1H), 7.59–7.47 (м, 4H), 7.42–7.36 (м, 4H), 7.34–7.28 (м, 2H), 7.18–7.04 (м, 6H), 5.81 (д, J = 15.3 Гц, 1H), 4.14 (д, J = 15.3 Гц, 1H), 3.93 (д, J = 18.1 Гц, 1H), 3.42 (д, J = 18.3 Гц, 1H). **¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃)**, δ : 181.8, 170.6, 146.6, 143.3, 141.3, 138.3, 135.5, 133.2, 132.3, 131.1, 130.0, 129.8, 129.5, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 124.7, 124.0, 123.7, 115.8, 84.6, 47.8, 47.1. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава $C_{30}H_{22}^{35}ClN_5O_3S$ ($M+H$)⁺ 568.1025, найдено 568.1204; рассчитано для $C_{30}H_{22}^{35}ClN_5O_3S$ ($M+Na$)⁺ 590.1024, найдено 590.1023; рассчитано для $C_{30}H_{22}^{35}ClN_5O_3S$ ($M+K$)⁺ 606.0763, найдено 606.0760; рассчитано для $C_{30}H_{22}^{37}ClN_5O_3S$ ($M+Na$)⁺ 592.1007, найдено

592.0988; рассчитано для $C_{30}H_{22}^{37}ClN_5O_3S$ ($M+K$)⁺ 608.0746, найдено 608.0729. **Т.пл.** = 180–181 °С (MeOH).

(5S,7S)-6-бензил-3,10-бис(2-хлор-5-нитрофенил)-1,8,13-трифенил-4-тиа-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.47.25]тридека-2,9-диен-12-он (9mc)

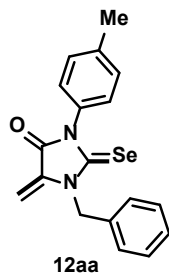


Выход 0.069 г (68%). Жёлтое кристаллическое вещество. Хроматография: $CHCl_3$ /ПЭ, 1:1. R_f = 0.21 ($CHCl_3$ /ПЭ, 1:1). **1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ :** 8.33 (д, J = 2.8 Гц, 1H), 8.23 (д, J = 2.8 Гц, 1H), 8.20 (дд, J = 8.9, 2.8 Гц, 1H), 8.11 (дд, J = 8.8, 2.8 Гц, 1H), 7.76 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.69 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.60–7.44 (м, 9H), 7.41 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.38–7.30 (м, 3H), 7.22 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 6.74–6.67 (м, 3H), 6.47–6.40 (м, 2H), 4.07–3.98 (м, 2H), 3.80 (д, J = 14.7 Гц, 1H), 3.25 (д, J = 18.2 Гц, 1H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ :** 167.4, 146.0, 145.8, 142.2, 141.7, 140.4, 138.2, 137.1, 136.0, 133.6, 133.5, 131.3, 131.3, 131.2, 131.0, 129.4, 129.3, 128.9, 128.7, 128.7, 127.5, 126.9, 126.8, 124.6, 124.4, 124.0, 123.9, 123.8, 122.6, 119.7, 118.6, 118.2, 85.9, 48.2, 46.0. **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $C_{43}H_{30}^{35}Cl^{35}N_8O_5S$ ($M+Na$)⁺ 863.1329, найдено 863.1318; рассчитано для $C_{43}H_{30}^{35}Cl^{35}N_8O_5S$ ($M+K$)⁺ 879.1069, найдено 879.1055; рассчитано для $C_{43}H_{30}^{35}Cl^{37}N_8O_5S$ ($M+Na$)⁺ 865.1313, найдено 865.1296; рассчитано для $C_{43}H_{30}^{35}Cl^{37}N_8O_5S$ ($M+K$)⁺ 881.1053, найдено 881.1037; рассчитано для $C_{43}H_{30}^{37}Cl^{37}N_8O_5S$ ($M+Na$)⁺ 867.1307, найдено 867.1294. **Т.пл.** = 137–138 °С (MeOH).

4.7 Общая методика получения селеногидантоинов **12** из бензилсеринов **10** и изоселеноцианатов **11**

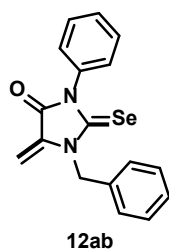
К раствору N-бензилсерина **10** (1.05 экв.) в толуоле (29 мл/ммоль) при перемешивании добавляли изоселеноцианат **11** (1.00 экв.) и диизопропилэтилендиамин (1.00 экв.). Полученную смесь кипятили при 110 °С в течение 7 часов. По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении на ротационном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CH_2Cl_2 /ПЭ 1:1 \rightarrow CH_2Cl_2), выделяя целевые продукты **12**.

*1-бензил-5-метилден-3-(*n*-толил)-2-селеноксоимидазолидин-4-он (12aa)*



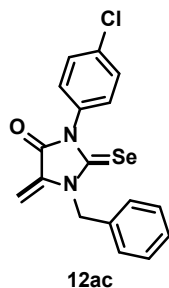
В результате реакции N-бензилсерина **10a** 0.069 г (0.350 ммоль), изоселеноцианата **11a** 0.066 г (0.340 ммоль) и N,N-диизопропилэтилендиамин 0.060 мл (0.340 ммоль) согласно общей методике выделили 0.084 г (70%) целевого продукта в виде жёлтого кристаллического вещества. Хроматография: CH₂Cl₂/ПЭ, 1:1. R_f = 0.44 (CH₂Cl₂/ПЭ, 1:1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ: 7.43 – 7.24 (м, 9H), 5.66 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 5.47 (с, 2H), 5.23 (д, J = 2.6 Гц, 1H), 2.43 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ: 183.0, 162.4, 139.8, 135.6, 134.4, 131.5, 130.1, 129.1, 128.4, 128.3, 127.5, 100.1, 50.0, 21.5. ⁷⁷Se ЯМР (114 МГц, CDCl₃) δ: 438.65. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₁₈H₁₇N₂OSe (M+H)⁺ 357.0506, найдено 357.0508.

1-бензил-5-метилден-3-фенил-2-селеноксоимидазолидин-4-он (12ab)



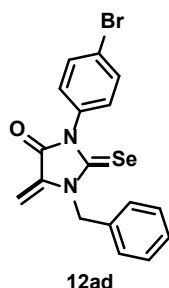
В результате реакции N-бензилсерина **10a** (1.045 г, 5.4 ммоль), изоселеноцианата **11b** (1.000 г, 5.1 ммоль) и N,N-диизопропилэтилендиамин (0.910 мл, 5.1 ммоль) согласно общей методике выделили 1.293 г (66%) целевого продукта в виде оранжевого порошка. Хроматография: CH₂Cl₂/ПЭ, 1:2 → CH₂Cl₂/ПЭ 2:1. R_f = 0.62 (CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.58 – 7.45 (м, 3H), 7.44 – 7.30 (м, 7H), 5.68 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 5.48 (с, 2H), 5.25 (д, J = 2.7 Гц, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 182.7, 162.2, 135.5, 134.3, 134.1, 129.6, 129.3, 129.1, 128.7, 128.3, 127.4, 100.3, 49.9. ⁷⁷Se ЯМР (114 МГц, CDCl₃) δ: 442.54. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₁₇H₁₅N₂OSe (M+H)⁺ 343.0350, найдено 343.0354.

1-бензил-5-метилен-3-(4-хлорфенил)-2-селеноксоимидазолидин-4-он (12ac)



В результате реакции N-бензилсерина **10a** (1.000 г, 5.1 ммоль), изоселеноцианата **11c** (1.056 г, 4.9 ммоль) и N,N-диизопропилэтилендиамин (0.871 мл, 4.9 ммоль) согласно общей методике выделили 0.673 г (37%) целевого продукта в виде жёлтого порошка. Хроматография: CH₂Cl₂/ПЭ, 1:2 → CH₂Cl₂/ПЭ 1:1. R_f = 0.84 (CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.53 – 7.46 (м, 2H), 7.42 – 7.31 (м, 7H), 5.68 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 5.47 (с, 2H), 5.27 (д, J = 2.7 Гц, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 181.7, 161.5, 135.1, 134.9, 133.67, 132.0, 129.6, 129.1, 128.6, 127.9, 126.9, 100.1, 49.5. ⁷⁷Se ЯМР (114 МГц, CDCl₃) δ: 446.47. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₁₇H₁₄ClN₂OSe (M+H)⁺ 376.9960, найдено 376.9962.

1-бензил-5-метилен-3-(4-бромфенил)-2-селеноксоимидазолидин-4-он (12ad)

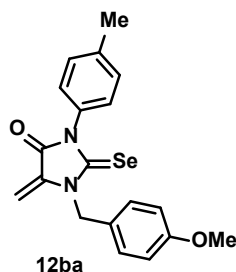


В результате реакции N-бензилсерина **10a** 0.157 г (0.85 ммоль), изоселеноцианата **11d** 0.200 г (0.77 ммоль) и N,N-диизопропилэтилендиамин 0.133 мл (0.77 ммоль) согласно общей методике выделили 0.171 г (53%) целевого продукта в виде оранжевого порошка. Хроматография: CH₂Cl₂/гексан. R_f = 0.36 (CH₂Cl₂/ПЭ, 1:1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.65 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.41 – 7.33 (м, 5H), 7.29 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 5.68 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 5.46 (с, 2H), 5.27 (д, J = 2.7 Гц, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 181.6, 161.5, 134.9, 133.7, 132.5, 132.1, 129.8, 128.6, 127.9, 126.9, 123.2, 100.1, 49.5. ⁷⁷Se ЯМР (114 МГц, CDCl₃) δ: 446.92. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₁₇H₁₄BrN₂OSe (M+H)⁺ 420.9455, найдено 420.9457.

4.8 Общая методика получения селеногидантоинов **12** из этилового эфира N-бензилсерина **10с** и изоселеноцианатов **11**

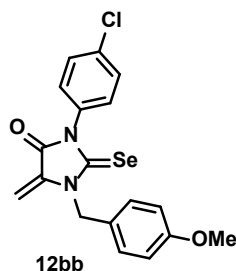
К раствору этилового эфира N-бензилсерина **10с** (1.05 экв.) в ацетонитриле (50 мл/ммоль) при перемешивании добавляли изоселеноцианат **11** (1.00 экв.) и N,N-диизопропилэтилендиамин (1.00 экв.). Полученную смесь кипятили в течение 7 часов. По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CH₂Cl₂/ПЭ 1:1 → CH₂Cl₂), выделяя целевые продукты.

*1-(4-метоксибензил)-5-метилден-2-селеноксо-3-(*n*-толил)имидазолидин-4-он (12ba)*
spo-547-7



В результате реакции этилового эфира N-бензилсерина **10с** (0.475 г, 1.9 ммоль), изоселеноцианата **11a** (0.350 г, 1.8 ммоль) и N,N-диизопропилэтилендиамин (0.319 мл, 1.8 ммоль), согласно общей методике, выделили 0.406 г (59%) целевого продукта в виде жёлтого порошка. Хроматография: CH₂Cl₂/ПЭ, 1:1.6 → CH₂Cl₂. R_f = 0.64 (CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: δ 7.32 (д, J = 8.4 Гц, 4H), 7.26 (д, J = 8.7 Гц, 3H), 6.93 – 6.87 (м, 2H), 5.67 (д, J = 2.6 Гц, 1H), 5.40 (с, 2H), 5.27 (д, J = 2.6 Гц, 1H), 3.81 (с, 3H), 2.42 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 182.8, 162.4, 159.6, 139.7, 135.6, 131.5, 130.0, 129.0, 128.4, 126.5, 114.5, 100.1, 55.4, 49.5, 21.5. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₁₉H₁₉N₂O₂Se (M+H)⁺ 387.0612, найдено 387.0615.

3-(4-хлорфенил)-1-(4-метоксибензил)-5-метилден-2-селеноксоимидазолидин-4-он (12bb)



В результате реакции этилового эфира бензил серина **10c** 0.430 г (1.70 ммоль), изоселеноцианата **11b** 0.350 г (1.62 ммоль) и диизопрропилэтилендиамин 0.290 мл (1.62 ммоль), согласно общей методике, выделили 0.387 г (59%) целевого продукта в виде жёлтого порошка. Хроматография: CH₂Cl₂/ПЭ, 1:1.6 → CH₂Cl₂. R_f = 0.64 (CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.49 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.37 – 7.29 (м, 4H), 6.90 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 5.69 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 5.39 (с, 2H), 5.31 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 3.81 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 182.0, 162.1, 159.6, 135.5, 135.4, 132.5, 130.1, 129.6, 129.0, 126.2, 114.4, 100.6, 55.4, 49.5. ⁷⁷Se ЯМР (114 МГц, CDCl₃) δ: 444.04. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₁₈H₁₆ClN₂O₂Se (M+H)⁺ 407.0066, найдено 407.0065.

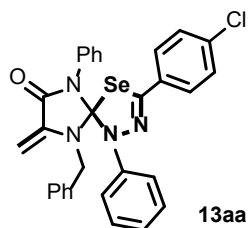
4.9 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоинам **12**

К раствору гидразоноилхлорида **2** (1.10 экв.) и 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоина **12** (1.00 экв.) в CH₂Cl₂ (2 мл/0.1 ммоль) в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор триэтиламина (2.20 экв.) в CH₂Cl₂ (2 мл/0.1 ммоль) в течение 15–20 минут. После завершения прикапывания реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 часа. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃/ПЭ → CHCl₃/MeOH или CH₂Cl₂/ПЭ → CH₂Cl₂/MeOH), выделяя целевые продукты.

9-бензил-3-(4-хлорфенил)-8-метилен-1,6-дифенил-4-селена-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (13aa), 6-бензил-3-(4-хлорфенил)-1,8-дифенил-7-селеноксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (13ab) и (5S,7S*)-6-бензил-3,10-бис(4-хлорфенил)-1,8,13-трифенил-4-селена-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.4⁷.2⁵]тридека-2,9-диен-12-он (13ac)*

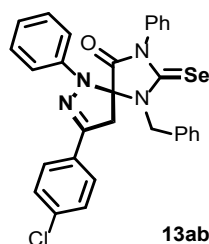
Соединения **13a** получали согласно общей методике из гидразоноилхлорида **2a** 0.171 г (0.645 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоина **12aa** 0.200 г (0.590 ммоль) и триэтиламина 0.180 мл (1.29 ммоль). Хроматография: CH₂Cl₂/ПЭ (1:2) → CH₂Cl₂/MeOH (50:1).

9-бензил-3-(4-хлорфенил)-8-метилен-1,6-дифенил-4-селена-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (13аа)



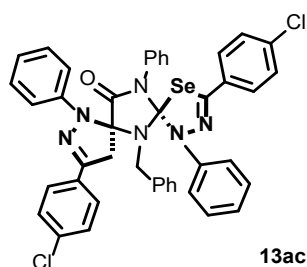
Выход 9%. Белый порошок. $R_f = 0.78$ (CH_2Cl_2). Продукт **13аа** был выделен в смеси с соединением **13ас**, выход определяли по спектру ЯМР ^1H смеси с использованием внутреннего стандарта CH_2Br_2 , характеристические сигналы соединения **13аа**: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 5.10 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H), 4.50 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H), 4.31 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H), 4.08 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H).

6-бензил-3-(4-хлорфенил)-1,8-дифенил-7-селеноксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (13аб)



Выход 0.214 г (64%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.4$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ПЭ}$ (1:1)). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.59 – 7.48 (м, 3H), 7.42 – 7.34 (м, 6H), 7.34 – 7.28 (м, 4H), 7.19 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.14 – 7.04 (м, 5H), 6.00 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H), 4.14 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H), 3.62 (д, $J = 17.7$ Гц, 1H), 3.06 (д, $J = 17.7$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 185.7, 170.9, 146.3, 141.9, 135.6, 135.4, 134.2, 129.9, 129.9, 129.4, 129.3, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 127.2, 123.2, 115.6, 84.9, 49.8, 44.8. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{OSe}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 571.0798, найдено 571.0799.

(5*S**, 7*S**)-6-бензил-3,10-бис(4-хлорфенил)-1,8,13-трифенил-4-селена-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.4^{7.2}5]тридека-2,9-диен-12-он (13ас)

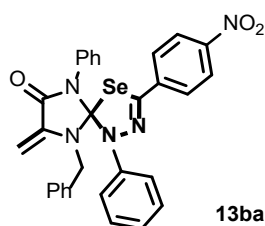


Выход 0.075 г (16%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.71$ (CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.56 – 7.52 (м, 2H), 7.51 – 7.47 (м, 2H), 7.45 – 7.41 (м, 8H), 7.39 – 7.35 (м, 1H), 7.35 – 7.32 (м, 2H), 7.30 – 7.26 (м, 3H), 7.24 – 7.19 (м, 5H), 6.81 – 6.75 (м, 1H), 6.70 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 6.43 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.00 (д, $J = 14.5$ Гц, 1H), 3.84 (д, $J = 14.5$ Гц, 1H), 3.68 (д, $J = 17.2$ Гц, 1H), 2.91 (д, $J = 17.2$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 168.1, 145.0, 144.3, 142.0, 139.4, 135.1, 134.8, 134.4, 134.1, 132.6, 130.3, 130.1, 129.6, 129.2, 128.8, 128.8, 128.4, 127.9, 127.8, 127.4, 127.0, 126.8, 124.2, 123.9, 120.7, 120.5, 119.2, 86.2, 53.6, 50.3, 44.2. ^{77}Se ЯМР (114 МГц, CDCl_3), δ : 444.1. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{43}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OSe}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 821.1072, найдено 821.1072.

9-бензил-8-метилен-3-(4-нитрофенил)-1,6-дифенил-4-селена-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (13ba), 6-бензил-3-(4-нитрофенил)-1,8-дифенил-7-селеноксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (13bb) и (5S*,7S*)-6-бензил-3,10-бис(4-нитрофенил)-1,8,13-трифенил-4-селена-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.4^{7.25}]тридека-2,9-диен-12-он (13bc)

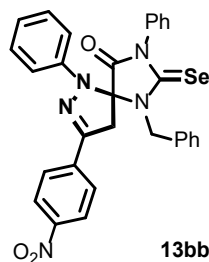
Соединения **13b** получали согласно общей методике из гидразоноилхлорида **2o** 0.162 г (0.590 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоина **12aa** 0.200 г (0.590 ммоль) и триэтиламина 0.180 мл (1.29 ммоль). Хроматография: CH_2Cl_2 /гексан (9:1) \rightarrow CH_2Cl_2 /MeOH (50:1).

9-бензил-8-метилен-3-(4-нитрофенил)-1,6-дифенил-4-селена-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (13ba)



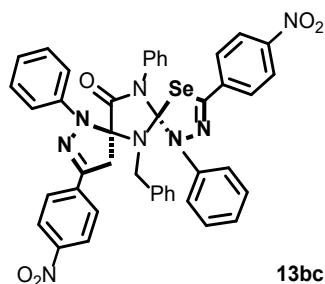
Выход 0.174 г (51%). Жёлтый порошок. $R_f = 0.32$ (CH_2Cl_2 /гексан (2:1)). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 8.20 – 8.13 (м, 2H), 7.61 – 7.55 (м, 2H), 7.41 – 7.35 (м, 8H), 7.24 – 7.17 (м, 5H), 7.04 – 6.97 (м, 2H), 5.13 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H), 4.50 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H), 4.31 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H), 4.12 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 141.1, 139.8, 138.2, 134.3, 129.7, 129.4, 128.8, 128.6, 127.6, 127.6, 127.4, 127.3, 127.2, 124.7, 124.4, 124.0, 123.6, 119.8, 119.3, 88.8, 49.3, 29.8. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{Se}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 620.0598, найдено 620.0596.

6-бензил-3-(4-нитрофенил)-1,8-дифенил-7-селеноксо-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-9-он (13bb)



Выход 0.082 г (24%). Жёлтое кристаллическое вещество. $R_f = 0.48$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан}$ (2:1)). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 8.20 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.64 – 7.45 (м, 5H), 7.45 – 7.28 (м, 6H), 7.22 – 6.96 (м, 6H), 6.06 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H), 4.10 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H), 3.66 (д, $J = 17.8$ Гц, 1H), 3.10 (д, $J = 17.8$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 185.9, 170.6, 147.9, 144.9, 141.3, 136.9, 135.2, 134.1, 130.0, 129.9, 129.5, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 126.4, 124.1, 123.9, 115.8, 85.0, 49.9, 44.3. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{Se}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 620.0598, найдено 620.0596.

(5S,7S*)-6-бензил-3,10-бис(4-нитрофенил)-1,8,13-трифенил-4-селена-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.4^{7.25}]тридека-2,9-диен-12-он (13bc)*

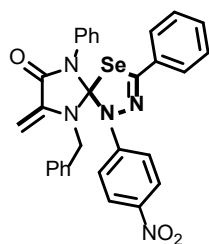


Выход 0.067 г (14%). Оранжевое кристаллическое вещество. $R_f = 0.16$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан}$ (2:1)). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 8.11 (дд, $J = 19.6, 8.4$ Гц, 4H), 7.67 – 7.29 (м, 19H), 6.80 – 6.56 (м, 3H), 6.36 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 4.01 (д, $J = 14.5$ Гц, 1H), 3.80 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H), 3.69 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H), 2.91 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H). HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{43}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_5\text{Se}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 799.1253, найдено 799.1255.

9-бензил-8-метилен-1-(4-нитрофенил)-3,6-дифенил-4-селена-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (13ca) и (5S*,7S*)-6-бензил-1,8-бис(4-нитрофенил)-3,10,13-трифенил-4-селена-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.4⁷.2⁵]тридека-2,9-диен-12-он (13cc)

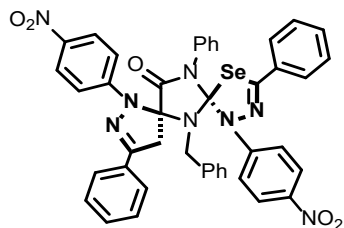
Соединения **13c** получали согласно общей методике из гидразоноилхлорида **2r** 0.178 г (0.640 ммоль), 1-бензил-5-метилен-2-селеногидантоина **12aa** 0.200 г (0.590 ммоль) и триэтиламина 0.180 мл (1.29 ммоль). Хроматография: CHCl₃/ПЭ (5:1) → CHCl₃/MeOH (50:1).

9-бензил-8-метилен-1-(4-нитрофенил)-3,6-дифенил-4-селена-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (13ca)



Выход 0.272 г (80%). Оранжевый порошок. $R_f = 0.47$ (CHCl₃). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ : 8.14 (д, $J = 9.5$ Гц, 2H), 7.52 – 7.46 (м, 2H), 7.41 – 7.36 (м, 5H), 7.34 – 7.29 (м, 3H), 7.23 – 7.19 (м, 2H), 7.19 – 7.13 (м, 3H), 7.09 – 7.03 (м, 2H), 5.27 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 4.57 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H), 4.41 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H), 4.37 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H). HRMS (ESI): рассчитано для состава C₃₀H₂₃N₅O₃Se (M+Na)⁺ 604.0858, найдено 604.0856.

(5S*,7S*)-6-бензил-1,8-бис(4-нитрофенил)-3,10,13-трифенил-4-селена-1,2,6,8,9,13-гексаазадиспиро[4.1.4⁷.2⁵]тридека-2,9-диен-12-он (13cc)



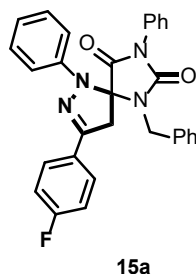
Выход 0.034 г (7%). Тёмно-оранжевый порошок. $R_f = 0.33$ (CHCl₃). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ : 8.35 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H), 8.27 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H), 7.52 – 7.35 (м, 16H), 7.30 – 7.23 (м, 3H), 6.87 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.73 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 6.58 – 6.48 (м, 2H), 4.00 – 3.91 (м, 2H), 3.80 (д, $J = 14.5$ Гц, 1H), 3.32 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H). HRMS (ESI): рассчитано для состава C₄₃H₃₂N₈O₅Se (M+H)⁺ 799.1253, найдено 799.1254.

4.10 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 1-бензил-5-метилен-3-фенилгидантоину **14**

К раствору гидразоноилхлорида **2** (1.1 экв.) и 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** (1.0 экв.) в CH_2Cl_2 (2 мл/0.1 ммоль) в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор триэтиламина (2.2 экв.) в CH_2Cl_2 (2 мл/0.1 ммоль) в течение 15–20 минут. После завершения прикапывания реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 часа. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на ротаторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ} \rightarrow \text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ или $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ПЭ} \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), выделяя целевые продукты.

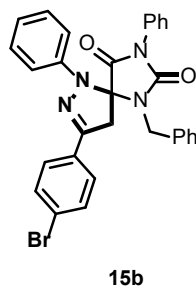
Примечание. При введении в реакцию нитрилиминов с электроноакцепторными заместителями выходы соединений **15a–i** снижались, полная конверсия 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** не достигалась. Из реакционной смеси выделялись исходные гидразоноилхлориды и диполярофил **14**; побочных продуктов не обнаружено.

6-бензил-3-(4-фторфенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (**15a**)



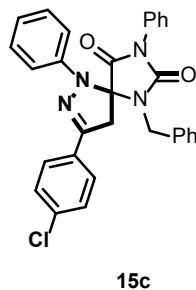
В результате реакции гидразоноилхлорида **2b** (0.049 г, 0.198 ммоль), 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** (0.050 г, 0.180 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.395 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **15b**. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1. Выход 0.087 г (99%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.29$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.64–7.53 (м, 4H), 7.52–7.41 (м, 3H), 7.37–7.25 (м, 4H), 7.19–6.95 (м, 8H), 4.68 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 4.14 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 3.85 (д, $J = 18.6$ Гц, 1H), 3.48 (д, $J = 18.6$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 169.9, 161.5, 153.4, 146.9, 142.1, 135.7, 131.3, 129.4, 129.1, 128.6, 128.2, 128.2, 128.0, 127.5, 126.5, 122.1, 115.9, 115.6, 115.3, 83.5, 43.5, 43.2. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 491.1878, найдено 491.1879; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 513.1697, найдено 513.1693; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 529.1437, найдено 529.1430. Т.пл. = 106–107 °C (MeOH).

6-бензил-3-(4-бромфенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (15b)



В результате реакции гидразоноилхлорида **2c** (0.061 г, 0.198 ммоль), 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** (0.050 г, 0.180 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.395 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **15b**. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1. Выход 0.085 г (86%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.31$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.57–7.39 (м, 7H), 7.36–7.28 (м, 4H), 7.23–7.15 (м, 5H), 7.13–7.02 (м, 3H), 5.03 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H), 3.81 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H), 3.65 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H), 3.02 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 169.9, 153.3, 145.5, 141.5, 135.6, 131.4, 130.9, 129.7, 129.2, 128.9, 128.4, 128.2, 127.8, 126.9, 125.4, 123.2, 122.5, 115.6, 88.2, 83.1, 43.7, 43.6. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 551.1077, найдено 551.1067; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 573.0897, найдено 573.0893; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 589.0636, найдено 589.0633; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 553.1061, найдено 553.1043; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 575.0881, найдено 575.0871; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 591.0620, найдено 591.0611. Т.пл. = 164–165 °С (MeOH).

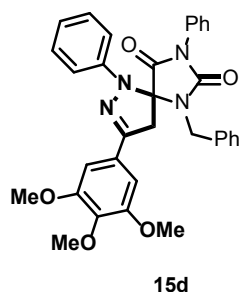
6-бензил-3-(4-хлорфенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (15c)



В результате реакции гидразоноилхлорида **2a** (0.042 г, 0.158 ммоль), 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** (0.040 г, 0.144 ммоль) и триэтиламина (0.044 мл, 0.316 ммоль), согласно общей методике, выделили спиросоединение **15c**. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1. Выход 0.067 г (92%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.23$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-

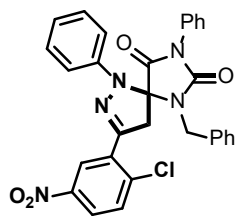
d₆, **δ**: 7.60–7.54 (м, 4H), 7.54–7.47 (м, 3H), 7.47–7.42 (м, 2H), 7.36–7.29 (м, 2H), 7.18–7.06 (м, 5H), 7.07–6.96 (м, 3H), 4.67 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 4.16 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 3.85 (д, $J = 18.7$ Гц, 1H), 3.49 (д, $J = 18.7$ Гц, 1H). **¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆)**, **δ**: 169.9, 153.4, 146.8, 141.9, 135.7, 134.0, 131.3, 129.8, 129.5, 129.2, 128.8, 128.7, 128.2, 127.6, 126.6, 122.2, 115.4, 83.6, 43.5, 43.0. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₃₀H₂₃³⁵ClN₄O₂ (M+Na)⁺ 529.1402, найдено 529.1402; рассчитано для C₃₀H₂₃³⁵ClN₄O₂ (M+K)⁺ 545.1141, найдено 545.1140; рассчитано для C₃₀H₂₃³⁷ClN₄O₂ (M+Na)⁺ 531.1387, найдено 531.1366; рассчитано для C₃₀H₂₃³⁷ClN₄O₂ (M+K)⁺ 547.1125, найдено 547.1109. **Т.пл.** = 90–91 °С (MeOH).

6-бензил-1,8-дифенил-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (15d)



В результате реакции гидразоноилхлорида **21** (0.063 г, 0.198 ммоль), 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** (0.050 г, 0.180 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.395 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **15d**. Хроматография: CH₂Cl₂/ПЭ, 2:1. Выход 0.088 г (87%). Белое кристаллическое вещество. $R_f = 0.66$ (CH₂Cl₂/ПЭ, 2:1). **¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)**, **δ**: 7.55–7.40 (м, 5H), 7.33 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.25–7.10 (м, 7H), 7.05 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.66 (с, 2H), 5.02 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.89–3.79 (м, 7H), 3.68 (д, $J = 17.5$ Гц, 1H), 3.10 (д, $J = 17.5$ Гц, 1H). **¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆)**, **δ**: 170.0, 153.3, 153.0, 147.8, 142.1, 138.9, 135.8, 131.3, 129.4, 129.2, 128.7, 128.2, 128.2, 127.5, 126.6, 126.3, 122.0, 115.2, 103.4, 83.5, 60.2, 55.9, 43.6. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₃₃H₃₀N₄O₅ (M+H)⁺ 563.2289, найдено 563.2314; рассчитано для C₃₃H₃₀N₄O₅ (M+Na)⁺ 585.2108, найдено 585.2138; рассчитано для C₃₃H₃₀N₄O₅ (M+K)⁺ 601.1848, найдено 601.1874. **Т.пл.** = 139–140 °С (MeOH).

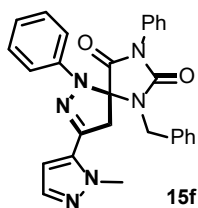
6-бензил-3-(2-хлор-5-нитрофенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (15e)



15e

В результате реакции гидразоноилхлорида **2n** (0.061 г, 0.198 ммоль), 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** (0.050 г, 0.180 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.395 ммоль) согласно общей методике выделили спирособъединение **15e**. Хроматография: CH₂Cl₂/ПЭ, 1:2. Выход 0.083 г (84%). Жёлтое кристаллическое вещество. R_f = 0.50 (CH₂Cl₂/ПЭ, 1:2). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ: 8.37 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H), 8.22 (дд, *J* = 8.8, 2.7 Гц, 1H), 7.83 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.62–7.54 (м, 2H), 7.53–7.46 (м, 3H), 7.37 (дд, *J* = 8.8, 7.2 Гц, 2H), 7.23–7.15 (м, 2H), 7.13–7.01 (м, 6H), 4.72 (д, *J* = 15.8 Гц, 1H), 4.18 (д, *J* = 15.8 Гц, 1H), 4.06 (д, *J* = 18.8 Гц, 1H), 3.72 (д, *J* = 18.8 Гц, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ: 169.8, 153.4, 146.3, 144.2, 141.4, 137.5, 135.6, 132.5, 131.4, 130.7, 129.6, 129.2, 128.7, 128.2 (д, *J* = 6.5 Гц), 127.6, 126.7, 124.5 (д, *J* = 5.6 Гц), 122.9, 115.7, 83.6, 45.1, 43.6. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₃₀H₂₂³⁵ClN₅O₄ (M+Na)⁺ 574.1253, найдено 574.1283; рассчитано для C₃₀H₂₂³⁵ClN₅O₄ (M+K)⁺ 590.0992, найдено 590.1022; рассчитано для C₃₀H₂₂³⁷ClN₅O₄ (M+Na)⁺ 576.1238, найдено 576.1246; рассчитано для C₃₀H₂₂³⁷ClN₅O₄ (M+K)⁺ 592.0977, найдено 592.0992. Т.пл. = 158–159 °C (MeOH).

6-бензил-3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион

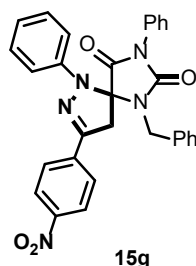


15f

В результате реакции гидразоноилхлорида **2y** (0.037 г, 0.158 ммоль), 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** (0.040 г, 0.144 ммоль) и триэтиламина (0.044 мл, 0.316 ммоль), согласно общей методике, выделили спирособъединение **15f**. Хроматография: CHCl₃. Выход 0.055 г (81%). Белое кристаллическое вещество. R_f = 0.59 (CHCl₃). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ: 7.61 – 7.52 (м, 2H), 7.51 – 7.41 (м, 4H), 7.34 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.21 – 7.08 (м, 5H), 7.05 – 6.97 (м, 3H), 6.28 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.65 (д, *J* = 15.7 Гц, 1H), 4.20 (д, *J* = 15.7 Гц, 1H), 4.15 (с, 3H), 3.85 (д, *J* = 18.6 Гц,

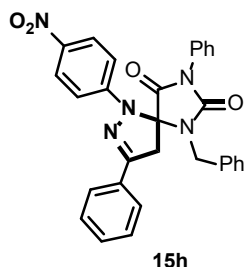
1H), 3.48 (д, $J = 18.6$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 169.9, 153.5, 141.8, 139.7, 137.9, 135.6, 132.7, 131.3, 129.5, 129.2, 128.7, 128.2, 128.2, 127.6, 126.6, 122.4, 115.4, 108.1, 82.6, 48.6, 44.4, 43.6. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 499.1853, найдено 499.1860.

6-бензил-3-(4-нитрофенил)-1,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (15g)



В результате реакции гидразоноилхлорида **2o** (0.054 г, 0.198 ммоль), 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** (0.050 г, 0.180 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.395 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **15g**. Хроматография: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ПЭ}$, 1:1. Выход 0.071 г (76%). Жёлтое кристаллическое вещество. $R_f = 0.39$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ПЭ}$, 1:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 8.22 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.59–7.50 (м, 4H), 7.50–7.42 (м, 3H), 7.39–7.32 (м, 2H), 7.23–7.15 (м, 5H), 7.14–7.04 (м, 3H), 5.09 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 3.79 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 3.69 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H), 3.04 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 169.7, 153.4, 147.3, 145.9, 141.5, 137.1, 135.5, 131.3, 129.6, 129.2, 128.7, 128.3, 128.2, 127.7, 126.8, 126.6, 124.0, 122.8, 115.7, 83.9, 43.6, 42.6. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 518.1823, найдено 518.1842; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 540.1642, найдено 540.1663. Т.пл. = 181–182 °С (MeOH).

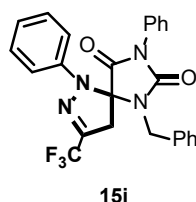
6-бензил-1-(4-нитрофенил)-3,8-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (15h)



В результате реакции гидразоноилхлорида **2r** (0.054 г, 0.198 ммоль), 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** (0.050 г, 0.180 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.395 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **15h**. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:3. Выход 0.046 г (50%). Жёлтое кристаллическое вещество. $R_f = 0.45$ ($\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$, 1:3). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-

d_6), δ : 8.18–8.11 (м, 2H), 7.73 (дд, $J = 6.7, 2.9$ Гц, 2H), 7.63–7.57 (м, 3H), 7.53 (кв, $J = 2.8$ Гц, 4H), 7.10–6.92 (м, 7H), 4.60 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 4.42 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 4.14–3.92 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6), δ : 169.4, 153.1, 150.9, 146.6, 140.0, 135.0, 131.2, 130.5, 130.1, 129.2, 128.9, 128.9, 128.4, 128.0, 127.6, 127.1, 126.5, 125.8, 112.9, 82.1, 43.6, 43.5. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 518.1823, найдено 518.1821; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 540.1642, найдено 540.1641; рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 556.1382, найдено 556.1383. Т.пл. = 212–213 °С (MeOH).

6-бензил-1,8-дифенил-3-(трифторметил)-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (15i)



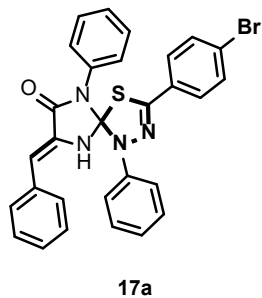
В результате реакции гидразоноилхлорида **2w** (0.044 г, 0.198 ммоль), 1-бензил-5-метиленгидантоина **14** (0.050 г, 0.180 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.395 ммоль) согласно общей методике выделили спиросоединение **15i**. Хроматография: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ПЭ}$, 1:2. Выход 0.023 г (28%). Белое кристаллическое вещество. Через 24 часа дополнительно вносили порции гидразоноилхлорида **2w** (0.044 г, 0.198 ммоль) и триэтиламина (0.055 мл, 0.395 ммоль) и выдерживали реакционную смесь ещё 24 часа; увеличение количества нитрилимина не приводило к росту конверсии диполярофила **14**. $R_f = 0.39$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ПЭ}$, 1:2). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ : 7.58–7.50 (м, 2H), 7.51–7.43 (м, 1H), 7.41–7.31 (м, 4H), 7.26 (с, 5H), 7.10 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.94 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 4.69 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 4.36 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 3.76 (дд, $J = 19.6, 2.1$ Гц, 1H), 3.46 (дд, $J = 19.6, 1.7$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6), δ : 169.3, 153.8, 140.6, 137.0, 135.6, 131.1, 129.9, 129.5, 129.3, 128.9, 128.7, 128.7, 125.8, 124.7, 117.1, 84.1, 44.4, 41.3. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 465.1533, найдено 465.1542; рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 487.1352, найдено 487.1359; рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 503.1092, найдено 503.1099.

4.11 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-арилметилден-2-тиогидантоинам

К раствору гидразоноилхлорида (1.10 экв.) и 5-арилметилден-2-тиогидантоина (1.00 экв.) в CH_2Cl_2 (3.00 мл) в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор триэтиламина (2.20 экв.) в CH_2Cl_2 (2.00 мл) в течение 30 минут. После завершения прикапывания реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. По окончании

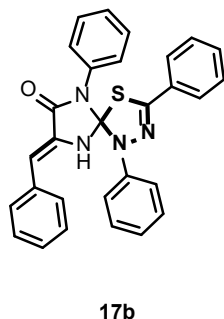
реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. К полученному остатку добавляли ацетон или изопропиловый спирт; образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали.

(Z)-8-бензилиден-3-(4-бромфенил)-1,6-дифенил-4-тио-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (**17a**)



В результате реакции гидразоноилхлорида **2c** (0.055 г, 0.18 ммоль), 5-арилметилден-2-тиогидантоина **16a** (0.045 г, 0.32 ммоль) и триэтиламина (0.033 г, 0.16 ммоль) получили спиросоединения **17a**. Хроматография: CH₂Cl₂/ПЭ, 1:2. R_f = 0,36. Выход 0.075 г (84%). Белое кристаллическое вещество. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ: 9.65 (с, 1H, NH), 8.14 (д, J = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.66 (д, J = 7.1 Гц, 6H, Ar), 7.59 (д, J = 7.3 Гц, 4H, Ar), 7.42 (т, J = 7.3 Гц, 1H, Ar), 7.35 – 7.25 (м, 4H, Ar), 7.22 (т, J = 7.2 Гц, 1H, Ar), 7.09 (т, J = 7.4 Гц, 1H, Ar), 6.99 (с, 1H, -CH=). ¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ: 162.3, 157.5, 147.0, 142.7, 139.0, 138.5, 134.6, 132.4, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 127.1, 124.6, 124.1, 123.2, 121.1, 119.7. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₂₉H₂₁⁷⁹BrN₄OS (M+Na)⁺: 575.0512, найдено 575.0516; рассчитано для состава C₂₉H₂₁⁸¹BrN₄OS (M+Na)⁺: 577.0495, найдено 577.0494.

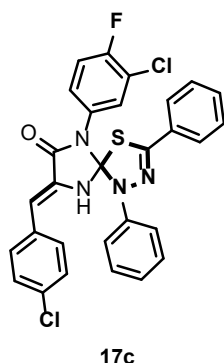
(Z)-8-бензилиден-1,3,6-трифенил-4-тио-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (**17b**)



В результате реакции из гидразоноилхлорида **2g** (0.044 г, 0.19 ммоль), 5-арилметилден-2-тиогидантоина **16a** (0.049 г, 0.17 ммоль) и триэтиламина (0.037 г, 0.37 ммоль) получили спиросоединение **17b**. Выход 0.033 г (40%). Белое кристаллическое вещество. ¹H ЯМР (400 МГц,

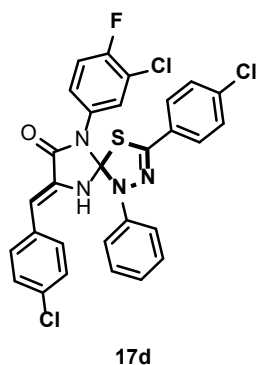
DMSO-*d*₆, δ : 9.65 (с, 1H, NH), 8.16 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 7.74 – 7.69 (м, 2H, Ar), 7.66 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.63 – 7.57 (м, 4H, Ar), 7.51 – 7.46 (м, 3H, Ar), 7.42 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.36 – 7.25 (м, 4H, Ar), 7.20 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.09 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 6.99 (с, 1H, -CH=). **¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆)**, δ : 162.4, 157.6, 148.0, 142.8, 139.1, 138.5, 134.7, 131.2, 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 128.6, 128.6, 128.1, 127.0, 126.0, 124.1, 123.2, 121.1, 119.6. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава (C₂₉H₂₂N₄OS (M+Na)⁺: 497.1407, найдено: 497.1409.

(Z)-6-(3-хлор-4-фторфенил)-8-(4-хлорбензилиден)-1,3-дифенил-4-тио-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (17с)



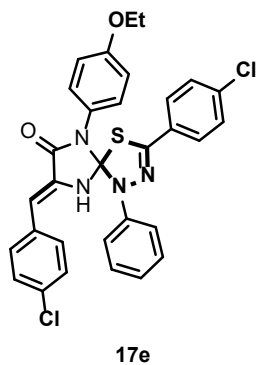
В результате реакции из гидразоноилхлорида **2g** (0.041 г (0.18 ммоль), 5-арилметилден-2-тиогидантоина **16b** (0.060 г, 0.16 ммоль) и триэтиламина (0.036 г, 0.36 ммоль) получили спирособединение **17с**. Выход 0.054 г (59%). Белое кристаллическое вещество. **¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)** δ : 8.53 (с, 1H), 8.10 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.70 (дд, $J = 6.6, 2.7$ Гц, 1H), 7.65 – 7.57 (м, 4H), 7.56 – 7.49 (м, 2H), 7.49 – 7.37 (м, 4H), 7.32 – 7.21 (м, 3H), 7.05 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H). **¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃)**, δ : 162.9, 158.7, 153.6, 149.7, 142.3, 139.3, 134.2, 133.2, 131.2, 130.2, 129.7, 129.4, 129.2 (д, $J = 3.0$ Гц), 127.5, 126.4, 123.0, 122.0, 120.0, 119.5 (д, $J = 6.9$ Гц), 116.8, 116.6, 54.6. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава (C₂₉H₂₀Cl₂FN₄OS (M+H)⁺: 561.0719, найдено: 561.0719.

(Z)-6-(3-хлор-4-фторфенил)-8-(4-хлорбензилиден)-3-(4-хлорфенил)-1-фенил-4-тио-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (17d)



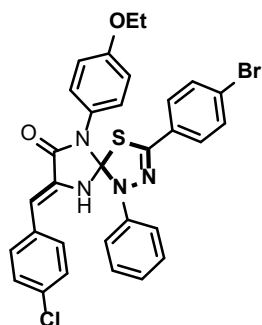
В результате реакции из гидразоноилхлорида **2a** (0.048 г, 0.18 ммоль), 5-арилметилден-2-тиогидантоина **16b** (0.060 г, 0.16 ммоль) и триэтиламина (0.036 г, 0.36 ммоль) получили спиросоединение **17d**. Выход 0.050 г (52%). Белое кристаллическое вещество. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.88 (с, 1H), 8.18 – 8.07 (м, 2H), 7.95 (дд, $J = 6.9$ Гц, $J = 2.6$ Гц, 1H), 7.78 – 7.74 (м, 2H), 7.66 (м, 1H), 7.63 – 7.56 (м, 4H), 7.56 – 7.52 (м, 2H), 7.42 (дд, $J = 13.3$, 8.2 Гц, 2H), 7.35 (дд, $J = 9.2$, 7.1 Гц, 2H), 6.96 (с, 1H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.48 (с, 1H), 8.07 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.68 (дд, $J = 6.5$, 2.6 Гц, 1H), 7.61 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.57 – 7.49 (м, 4H), 7.46 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.41 – 7.35 (м, 2H), 7.29 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.23 (с, 1H), 7.05 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 162.8, 158.4, 156.1, 153.6, 148.5, 142.3, 139.1, 137.3, 134.5 (д, $J = 3.4$ Гц), 134.3, 133.1, 130.2, 129.5, 129.5, 129.3, 128.2, 127.7, 127.5, 123.0, 122.0, 120.1, 119.5 (д, $J = 6.8$ Гц), 116.7 (д, $J = 22.1$ Гц). HRMS (ESI): рассчитано для состава $(\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{FN}_4\text{OS})^+$: 595.0329, найдено: 595.0325.

(Z)-8-(4-хлорбензилиден)-3-(4-хлорфенил)-6-(4-этоксифенил)-1-фенил-4-тио-1,2,6,9-тетраазастиро[4.4]нон-2-ен-7-он (**17e**)



В результате реакции из гидразоноилхлорида **2a** (0.037 г, 0.138 ммоль), 5-арилметилден-2-тиогидантоина **16c** (0.045 г, 0.125 ммоль) и триэтиламина (0.028 г, 0.276 ммоль) получили спиросоединение **17e**. Выход 0.069 г (94%). Белое кристаллическое вещество. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.60 (с, 1H), 8.13 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.80 – 7.73 (м, 2H), 7.66 – 7.50 (м, 8H), 7.44 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.34 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.94 (с, 1H), 6.89 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 3.98 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H), 1.30 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 162.4, 158.1, 155.9, 148.3, 143.0, 139.2, 137.2, 133.9, 133.4, 130.9, 130.1, 129.4, 129.1, 128.3, 127.5, 122.9, 121.5, 121.5, 119.4, 119.4, 114.9, 63.8, 15.0. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 587.0997, найдено 587.1078.

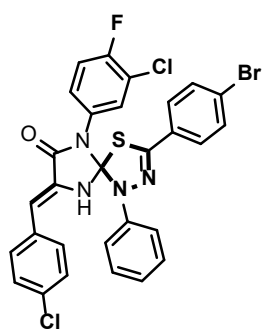
(Z)-3-(4-бромфенил)-8-(4-хлорбензилиден)-6-(4-этоксифенил)-1-фенил-4-тио-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (**17f**)



17f

В результате реакции из гидразоноилхлорида **2c** (0.065 г, 0.21 ммоль), 5-арилметилден-2-тиогидантоина **16c** (0.070 г, 0.19 ммоль) и триэтиламина (0.042 г, 0.42 ммоль) получили спиросоединение **17f**. Выход 0.070 г (57%). Белое кристаллическое вещество. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.36 (с, 1H), 8.08 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.62 – 7.56 (м, 3H), 7.56 – 7.50 (м, 4H), 7.50 – 7.43 (м, 2H), 7.43 – 7.38 (м, 3H), 7.28 (с, 1H), 7.22 (с, 1H), 6.83 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 3.99 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H), 1.38 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 162.3, 158.1, 155.9, 148.4, 143.0, 139.2, 133.9, 133.4, 132.4, 130.9, 130.1, 129.4, 129.1, 128.8, 127.7, 125.5, 122.9, 121.5, 119.4, 119.4, 114.9, 63.8, 14.9. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{BrClN}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 631.0492, найдено 631.0570.

(Z)-3-(4-бромфенил)-6-(3-хлор-4-фторфенил)-8-(4-хлорбензилиден)-1-фенил-4-тио-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (**17g**)

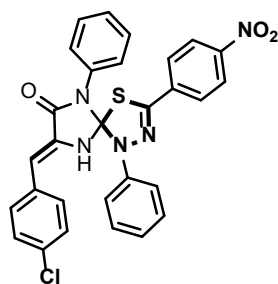


17g

В результате реакции из гидразоноилхлорида **2c** (0.1 г, 0.32 ммоль), 5-арилметилден-2-тиогидантоина **16b** (0.119 г, 0.32 ммоль) и триэтиламина (0.033 г, 0.32 ммоль) получили спиросоединение **17g**. Хроматография: ПЭ:ЭА = 7:1. Выход 0.202 г (98%). Белое твёрдое вещество. $R_f = 0.31$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.48 (с, 1H), 8.11 – 8.04 (м, 2H), 7.68 (дд, $J = 6.6, 2.6$ Гц, 1H), 7.64 – 7.57 (м, 2H), 7.57 – 7.49 (м, 5H), 7.49 – 7.42 (м, 3H), 7.32 – 7.21 (м, 4H,

включая CDCl_3), 7.04 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 162.7, 158.4, 156.1, 153.6, 148.6, 142.3, 139.1, 134.5, 134.5, 134.2, 133.1, 132.4, 130.1, 129.5, 129.2, 128.7, 127.7, 125.6, 123.0, 122.0, 120.1, 119.5 (д, $J = 6.7$ Гц), 116.7 (д, $J = 22.1$ Гц). HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{BrCl}_2\text{FN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 638.9824, найдено 638.9821.

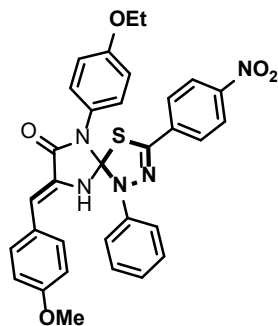
(Z)-8-(4-хлорбензилиден)-3-(4-нитрофенил)-1,6-дифенил-4-тио-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (17h)



17h

В результате реакции из гидразоноилхлорида **2o** (0.044 г, 0.16 ммоль), 5-арилметилден-2-тиогидантоина **16d** (0.045 г, 0.14 ммоль) и триэтиламина (0.031 г, 0.31 ммоль) получили спиросоединение **17h**. Выход 0.060 г (76%). Жёлтое кристаллическое вещество. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.74 (с, 1H), 8.28 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.12 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 8.00 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.69 – 7.58 (м, 6H), 7.49 (м, 1H), 7.33 (дд, $J = 10.0, 8.1$ Гц, 4H), 7.10 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.97 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 162.1, 157.4, 148.4, 146.0, 142.8, 138.7, 138.4, 134.9, 133.5, 132.5, 132.0, 130.7, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 127.7, 127.2, 124.5, 124.2, 123.8, 121.1, 118.5. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 554.0975, найдено 554.1075.

(Z)-6-(4-этоксифенил)-8-(4-метоксибензилиден)-3-(4-нитрофенил)-1-фенил-4-тио-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (17i)

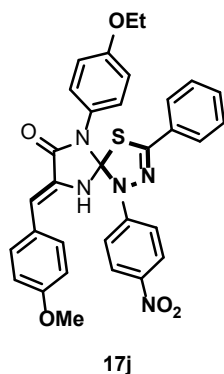


17i

В результате реакции из гидразоноилхлорида **2o** (0.054 г, 0.20 ммоль), 5-арилметилден-2-тиогидантоина **16e** (0.050 г, 0.18 ммоль) и триэтиламина (0.040 г, 0.39 ммоль) получили спиросоединение **17i**. Выход 0.051 г (48%). Оранжевое кристаллическое вещество. ^1H ЯМР (400

МГц, DMSO-*d*₆, δ : 9.45 (с, 1H), 8.30 – 8.25 (м, 2H), 8.18 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 8.05 – 7.96 (м, 2H), 7.61 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.54 (т, $J = 8.9$ Гц, 4H), 7.45 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.97 (с, 1H), 6.91 – 6.82 (м, 4H), 3.97 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.70 (с, 3H), 1.29 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H). **¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ** : 12.05 (с, 1H), 8.62 (д, $J = 9.4$ Гц, 2H), 8.42 (д, $J = 9.4$ Гц, 2H), 7.68 – 7.59 (м, 4H), 7.45 – 7.39 (м, 5H), 6.82 (д, $J = 9.0$ Гц, 4H), 3.98 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.93 (с, 3H), 1.29 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H). **¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ** : 162.3, 156.0, 151.3, 144.8, 133.7, 131.7, 130.8, 130.6, 129.9, 129.3, 129.2, 128.9, 126.7, 126.6, 125.0, 123.9, 121.7, 120.9, 114.9, 114.5, 63.8, 55.3, 45.9, 8.7. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₃₂H₂₇N₅O₅S (M+H)⁺: 593.1733, найдено 593.1737.

(Z)-6-(4-этоксифенил)-8-(4-метоксибензилиден)-1-(4-нитрофенил)-3-фенил-4-тио-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (17j)



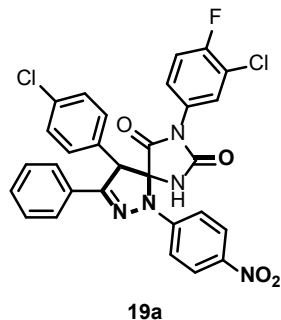
В результате реакции из гидразоноилхлорида **2r** (0.054 г, 0.20 ммоль), 5-арилметилден-2-тиогидантоина **16e** (0.045 г, 0.18 ммоль) и триэтиламина (0.040 г, 0.39 ммоль) получили спиросоединение **17j**. Выход 0.073 г (69%). Жёлтое кристаллическое вещество. **¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ** : 9.49 (с, 1H), 8.66 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H), 8.45 (м, 2H), 7.81 (дд, $J = 6.9, 1.9$ Гц, 2H), 7.56 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.48 – 7.44 (м, 5H), 7.06 (с, 1H), 6.88 – 6.84 (м, 4H), 3.96 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.68 (с, 3H), 1.28 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H). **¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ** : 9.47 (с, 1H), 8.29 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 8.19 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 8.03 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.63 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.59 – 7.51 (м, 4H), 7.46 (с, 1H), 6.99 (с, 1H), 6.92 – 6.83 (м, 4H), 3.99 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.72 (с, 3H), 1.31 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H). **¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆) δ** : 161.8, 159.1, 157.4, 155.0, 148.4, 145.8, 140.7, 138.9, 134.9, 131.4, 130.6, 129.1, 127.3, 127.1, 126.9, 124.4, 123.2, 122.7, 119.6, 114.1, 63.1, 55.1, 48.6, 14.6. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₃₂H₂₈N₅O₅S (M+H)⁺: 593.1733, найдено 594.1811.

4.12 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-арилиденгидантоину **18**

К раствору гидразоноилхлорида (1.10 экв.) и 5-арилиденгидантоина (1.00 экв.) в CH₂Cl₂ (3.00 мл) в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор триэтиламина

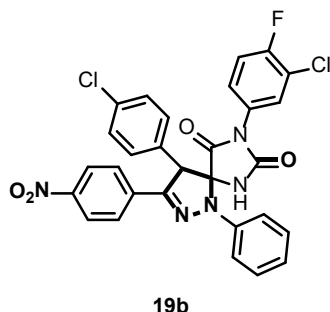
(1.00 экв.) в CH_2Cl_2 (2.00 мл) в течение 30 мин. После завершения прикапывания реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. К полученному остатку добавляли ацетон или изопропиловый спирт; образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали.

(R,R)-8-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(4-хлорфенил)-1-(4-нитрофенил)-3-фенил-1,2,6,8-тетразаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (**19a**)



В результате реакции из гидразоноилхлорида **2r** (0.030 г, 0.11 ммоль), 5-арилиденгидантоина **18** (0.038 г, 0.11 ммоль) и триэтиламина (0.011 г, 0.11 ммоль) получили спиросоединение **19a**. Выход 0.035 г (55%). Жёлтое кристаллическое вещество. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.71 (с, 1H), 8.42 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H), 8.29 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H), 7.92 (с, 1H), 7.86 (дд, $J = 6.8, 2.6$ Гц, 1H), 7.60 – 7.54 (м, 1H), 7.54 – 7.47 (м, 3H), 7.46 – 7.36 (м, 5H), 7.28 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 161.7, 150.7, 146.7, 144.1, 142.4, 136.7, 135.2, 131.4, 131.0, 129.3, 129.1, 127.0, 125.4, 124.9, 122.2, 121.1, 118.1, 117.2, 117.0. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 590.0720, найдено 590.0794.

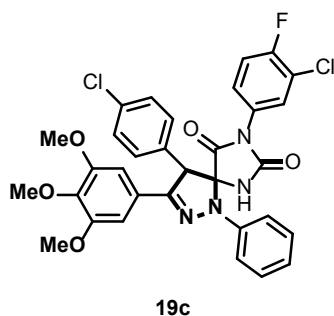
(R,R)-8-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(4-хлорфенил)-3-(4-нитрофенил)-1-фенил-1,2,6,8-тетразаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (**19b**)



В результате реакции из гидразоноилхлорида **2o** (0.020 г, 0.073 ммоль), 5-арилиденгидантоина **18** (0.025 г, 0.073 ммоль) и триэтиламина (0.007 г, 0.073 ммоль) получили спиросоединение **19b**. Выход 0.010 г (23%). Жёлтое кристаллическое вещество. ^1H ЯМР (400

МГЦ, DMSO-*d*₆ δ: 10.76 (с, 1H), 8.24 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 8.00 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H), 7.91 (с, 2H), 7.72 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.61 (дд, *J* = 9.0, 4.2 Гц, 1H), 7.54 (т, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.42 (т, *J* = 8.4 Гц, 3H), 7.34 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.19 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H). **HRMS (ESI):** рассчитано для состава C₂₉H₁₈Cl₂FN₅O₄ (M+H)⁺: 590.0720, найдено 590.0731.

8-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(4-хлорфенил)-1-фенил-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,6,8-тетрааза Spiro[4.4]нон-2-ен-7,9-дион (19с)

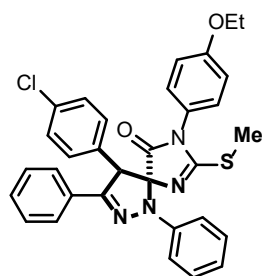


Синтез соединения **19с** проводили в соответствии с общей методикой из гидразоноилхлорида **21** (0,161 г, 0,58 ммоль), 5-арилиденгидантоина **18** (0,099 г, 0,27 ммоль) и триэтиламина (0,162 мл, 1,16 ммоль). По результатам анализа реакционной смеси целевое соединение **19с** не обнаружено.

4.13 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-арилметилден-2-метилтиогидантоинам

К раствору гидразоноилхлорида **2** (2,20 экв.) и 5-арилметилден-2-метилтиогидантоина **20** (1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (28 мл/ммоль) в атмосфере аргона при перемешивании добавляли по каплям раствор триэтиламина (4,40 экв.) в CH₂Cl₂ (21 мл/ммоль) в течение 15–20 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CH₂Cl₂/ПЭ 1:1 → CH₂Cl₂ или CHCl₃/ПЭ 1:1 → CHCl₃/MeOH 100:1), выделяя целевые продукты.

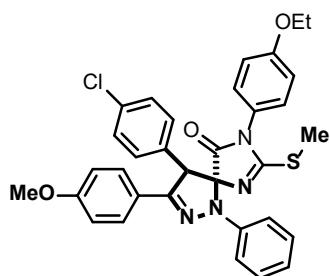
(4*R*,5*R*)-4-(4-хлорфенил)-8-(4-этоксифенил)-7-(метилтио)-1,3-дифенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нона-2,6-диен-9-он (**21aa**)



21aa

В результате реакции гидразоноилхлорида **2g** (0,081 г, 0,35 ммоль), 5-арилметилден-2-метилтиогидантоина **20a** (0,060 г, 0,16 ммоль) и триэтиламина (0,098 мл, 0,70 ммоль) согласно общей методике выделили 0.053 г (59%) продукта **21aa** в виде белого твёрдого вещества. Хроматография: CHCl₃/ПЭ (3:1), R_f = 0,55. Диастереомер **21ab** удавалось выделить только в виде смеси с диастереомером **21aa**; его выход определяли по данным анализа полученной смеси методом спектроскопии ¹H ЯМР. Выход **21ab** 3%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.61 – 7.54 (м, 2H), 7.43 – 7.31 (м, 7H), 7.21 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.16 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H), 7.09 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H), 7.04 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H), 6.96 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H), 5.54 (с, 1H), 4.08 (к, *J* = 7.0 Гц, 2H), 2.00 (с, 3H), 1.35 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 177.7, 159.4, 149.2, 143.2, 132.5, 132.2, 131.8, 130.7, 129.4, 129.1, 129.0, 128.6, 128.1, 126.8, 123.6, 121.4, 115.4, 114.7, 91.0, 63.6, 61.9, 14.6, 12.5. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₃₂H₂₇ClN₄O₂S (M+Na)⁺ 589.1436, найдено 589.1439. Т.пл. = 211–214 °С.

(4*R*,5*R*)-4-(4-хлорфенил)-8-(4-этоксифенил)-3-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-1-фенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нона-2,6-диен-9-он (**21ba**)

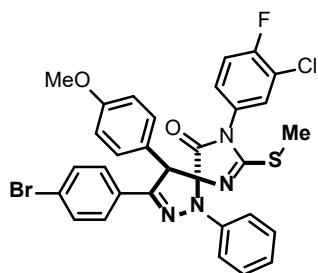


21ba

В результате реакции гидразоноилхлорида **2j** (0,133 г, 0,51 ммоль), 5-арилметилден-2-метилтиогидантоина **20a** (0,086 г, 0,23 ммоль) и триэтиламина (0,142 мл, 1,02 ммоль) согласно общей методике выделили 0.080 г (56%) продукта **21ba** в виде белого твёрдого вещества. Хроматография: CHCl₃/ПЭ (3:1), R_f = 0,35. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.47 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H),

7.31 – 7.26 (м, 4H), 7.18 – 7.12 (м, 4H), 7.04 – 6.93 (м, 5H), 6.80 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 5.19 (с, 1H), 4.06 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.79 (с, 3H), 2.06 (с, 3H), 1.44 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 178.9, 164.3, 160.2, 160.0, 148.4, 143.8, 134.1, 131.7, 131.0, 129.1, 128.7, 128.6, 128.4, 124.1, 124.0, 122.0, 116.4, 115.5, 113.9, 92.2, 64.0, 63.9, 55.4, 14.9, 13.0. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 619.1541, найдено 619.1546. Т.пл. = 170–171 °С.

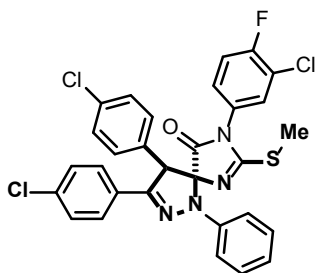
(4*R*,5*R*)-3-(4-бромфенил)-8-(3-хлор-4-фторфенил)-4-(4-метоксифенил)-7-(метилтио)-1-фенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нона-2,6-диен-9-он (21ca)



21ca

В результате реакции гидразоноилхлорида **2c** (0,090 г, 0,29 ммоль), 5-арилметилден-2-метилтиогидантоина **20b** (0,050 г, 0,13 ммоль) и триэтиламина (0,081 мл, 0,58 ммоль) согласно общей методике выделили 0.054 г (63%) продукта **21ca** в виде белого твёрдого вещества. Хроматография: $\text{CHCl}_3/\text{ПЭ}$ (3:1), $R_f = 0,59$. Диастереомер **21cb** удавалось выделить только в виде смеси с диастереомером **21ca**; его выход определяли по данным анализа полученной смеси методом спектроскопии ^1H ЯМР. Выход **21cb** 2%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.70 – 7.62 (м, 2H), 7.59 – 7.47 (м, 4H), 7.39 – 7.29 (м, 3H), 7.11 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.07 – 7.01 (м, 2H), 6.96 (тт, $J = 7.3, 1.1$ Гц, 1H), 6.92 – 6.86 (м, 2H), 5.45 (с, 1H), 3.72 (с, 3H), 2.04 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 177.4, 162.5, 159.0, 156.6, 148.7, 143.0, 131.6, 131.2, 130.2, 129.9, 129.5, 128.7, 128.7, 128.4 (д, $J = 3.6$ Гц), 124.3, 122.4, 121.4, 120.7 (д, $J = 19.0$ Гц), 118.2 (д, $J = 22.6$ Гц), 114.7, 113.5, 91.4, 62.4, 55.1, 12.7. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{BrClFN}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 671.0290, найдено 671.0285. Т.пл. = 179–180 °С.

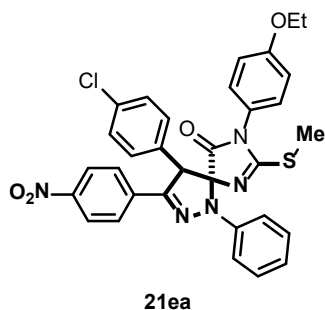
(4*R*,5*R*)-8-(3-хлор-4-фторфенил)-3,4-бис(4-хлорфенил)-7-(метилтио)-1-фенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нона-2,6-диен-9-он (21da)



21da

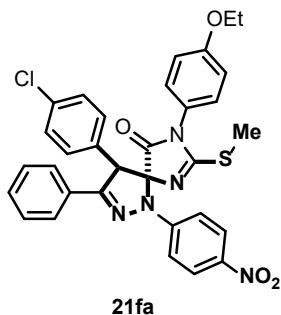
В результате реакции гидразоноилхлорида **2a** (0,118 г, 0,44 ммоль), 5-арилметилден-2-метилтиогидантоина **20b** (0,077 г, 0,20 ммоль) и триэтиламина (0,123 мл, 0,88 ммоль) согласно общей методике выделили 0.096 г (78%) продукта **21ca** в виде белого твёрдого вещества. Хроматография: CHCl₃/ПЭ (3:1), R_f = 0,47. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.49 – 7.43 (м, 2H), 7.34 – 7.26 (м, 4H), 7.26 – 7.21 (м, 3H), 7.18 (дд, *J* = 6.3, 2.6 Гц, 1H), 7.15 – 7.10 (м, 4H), 7.06 – 6.97 (м, 2H), 5.17 (с, 1H), 2.10 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 178.1, 163.1, 160.0, 157.4, 147.7, 143.3, 134.9, 134.5, 131.6, 131.0, 129.7 (д, *J* = 4.5 Гц), 129.3, 128.8, 128.6, 128.3, 127.2 (д, *J* = 7.9 Гц), 122.9, 122.6, 117.8, 117.6, 116.9, 92.5, 63.5, 13.1. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₃₀H₂₀Cl₃FN₄OS (M+Na) 631.0300, найдено 631.0298. Т.пл. = 160–161 °С.

(4R,5R)-4-(4-хлорфенил)-8-(4-этоксифенил)-7-(метилтио)-3-(4-нитрофенил)-1-фенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нона-2,6-диен-9-он (**21ea**)



Синтез соединения **21ea** проводили в соответствии с общей методикой из гидразоноилхлорида **2o** (0,161 г, 0,58 ммоль), 5-арилметилден-2-метилтиогидантоина **20a** (0,099 г, 0,27 ммоль) и триэтиламина (0,162 мл, 1,16 ммоль). По результатам анализа реакционной смеси целевое соединение **21ea** не обнаружено.

(4R,5R)-4-(4-хлорфенил)-8-(4-этоксифенил)-7-(метилтио)-1-(4-нитрофенил)-3-фенил-1,2,6,8-тетраазаспиро[4.4]нона-2,6-диен-9-он (**21fa**)



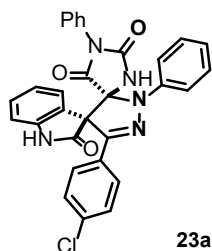
Соединение **21fa** получали из гидразоноилхлорида **2r** (0,166 г, 0,60 ммоль), 5-арилметилден-2-метилтиогидантоина **20a** (0,102 г, 0,27 ммоль) и триэтиламина (0,167 мл, 1,20 ммоль). Вследствие близких значений R_f исходного соединения **20a** и спироаддукта **21fa**

выделить последний в индивидуальном виде не удалось; продукт был получен лишь в виде смеси с **20a**. В результате целевое соединение **21fa** было выделено лишь в следовых количествах (<5%). Хроматография: CHCl₃/ПЭ (3:1), R_f = 0,43. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₃₂H₂₆ClN₅O₄S (M+Na)⁺ 634.1286, найдено 634.1281.

4.14 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-индолинилиденгидантоинов

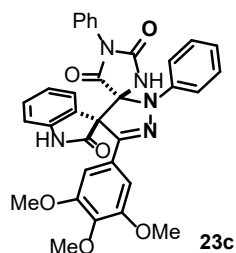
В круглодонную колбу помещали гидразоноилхлорид **2** (2.0 экв.) и 5-индолиденгидантоин **22** (1.0 экв.), добавляли 3 мл толуола и создавали инертную атмосферу аргона, после чего при перемешивании в реакционную смесь по каплям в течении 30-40 минут добавляли раствор триэтиламина (4.0 экв.) в толуоле. По окончании прибавления реакционную смесь нагревали до кипения и кипятили при перемешивании в течении 24 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ). При образовании осадка его отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении на ротаторном испарителе, полученную смесь разделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с элюентом MeOH/CHCl₃ (1:100).

1,2'-дифенил-5'-(4-хлорфенил)-2'H-диспиро[имидазолидин-4,4'-пиразол-3,3''-индолин]-2,2'',5-триона (23a)



В результате реакции из гидразоноилхлорида **2a** (0.15 г, 0.57 ммоль), 5-индолиденгидантоина **22** (0.115 г, 0.38 ммоль) и триэтиламина (0.063 г, 0.62 ммоль) после колоночной хроматографии на силикагеле с элюентом MeOH/CHCl₃ (1:100, R_f = 0.10) получали 0.030 г (15%) белого порошка соединения **23a**. **¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆)**, **δ**: 11.15 (с, 1H, NH), 10.45 (д, *J* = 3.0 Гц, 1H, Ar), 7.97 – 7.90 (м, 3H, Ar), 7.83 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, Ar), 7.59 (дд, *J* = 8.7, 3.1 Гц, 4H, Ar), 7.48 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, Ar), 7.27 – 7.02 (м, 4H, Ar), 6.84 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, Ar), 6.80 – 6.68 (м, 4H, Ar). **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₃₀H₂₁ClN₅O₃ (M+H)⁺ 534.1333, найдено 534.1340.

1,2'-дифенил-5'-(3,4,5-триметоксифенил)-2H-дистиро[имидазолидин-4,4'-пиразол-3,3''-индолин]-2,2'',5-триона (23с)



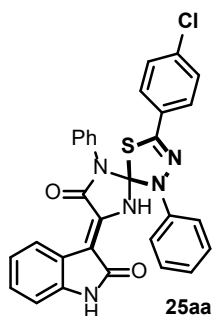
В результате реакции из гидразоноилхлорида **21** (0.1 г, 0.31 ммоль), 5-индолиденгидантоина **22** (0.048 г, 0.16 ммоль) и триэтиламина (0.063 г, 0.62 ммоль) после колоночной хроматографии на силикагеле с элюентом MeOH/CHCl₃ (1:100, R_f = 0.11) получали 0.036 г (40%) белого порошка соединения **23с**. ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 11.15 (с, 1H, NH), 10.14 (с, 1H, NH), 7.49 – 7.32 (м, 4H, Ar), 7.27 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.18 (дд, *J* = 8.6, 7.2 Гц, 2H, Ar), 7.12 – 7.03 (м, 2H, Ar), 6.97 (с, 2H, Ar), 6.87 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, Ar), 6.85 – 6.79 (м, 4H, Ar), 3.80 (с, 6H, OCH₃), 3.71 (с, 3H, OCH₃). HRMS (ESI): рассчитано для состава C₃₃H₂₈N₅O₆ (M+H)⁺ 590.2040, найдено 590.2031.

4.15 Общая методика проведения (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов к 5-индолинилиден-2-тиогидантоинам

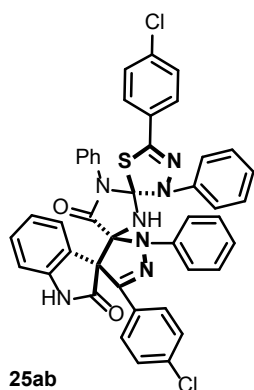
В круглодонную колбу помещали гидразоноилхлорид (2.00 экв.) и 5-индолиден-2-тиогидантоин (1.00 экв.), добавляли 3 мл дихлорметана и создавали инертную атмосферу аргона, после чего при перемешивании в реакционную смесь по каплям в течении 30-40 минут добавляли раствор триэтиламина (4.00 экв.) в дихлорметане. Далее реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течении 24 часов. Контроль за ходом реакции проводили при помощи ТСХ. По истечении указанного времени дополнительно вводили в реакционную смесь гидразоноилхлорид (2.00 экв.), по каплям в течении 30-40 минут добавляли раствор триэтиламина (4.00 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 24 часов. Продукт присоединения одной молекулы нитрилимина по связи C=S выпадал в реакционной смеси в виде осадка, который затем отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении на ротаторном испарителе, полученную смесь разделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с элюентом ЭА/ПЭ (1:4) и выделяли продукт присоединения двух молекул нитрилимина. В указанных ниже методиках для получения соединений **25** указаны 2.00 экв. гидразоноилхлорида, 1.00 экв. 5-индолинилиден-2-тиогидантоина и 4.00 экв. триэтиламина.

(Z)-3-(4-хлорфенил)-8-(2-оксоиндолин-3-илиден)-1,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (25aa) и (2''R*,3R*,3'R*)-5',5'''-бис(4-хлорфенил)-1'',2',3'''-трифенил-2'H,3'''H-триспиро[индолин-3,4'-пиразол-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-дион (25ab)

В результате реакции из гидразоноилхлорида **2a** (0.099 г, 0.373 ммоль), 0.060 г (0.187 ммоль) 5-индолиден-2-тиогидантоина **24** и 0.076 г (0.747 ммоль) триэтиламина получили 0.049 г (48%) оранжевого порошка соединения **25aa** и после колоночной хроматографии с ЭА/ПЭ (1:4, $R_f = 0.52$) выделили 0.057 г (39%) желтого порошка соединения **25ab**.



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.78 (с, 1H), 10.22 (с, 1H), 7.84 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.74 (дд, $J = 8.2, 5.1$ Гц, 4H), 7.70 – 7.58 (м, 5H), 7.38 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.13 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.08 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.01 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.71 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.54 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H). **^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ :** 168.3, 162.2, 157.7, 150.5, 145.9, 140.4, 139.0, 138.4, 136.1, 129.6, 129.5, 129.2, 128.8, 127.9, 127.9, 127.3, 126.5, 124.0, 123.0, 120.4, 120.0, 112.6, 108.7. **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 550.1099, найдено 550.1105.

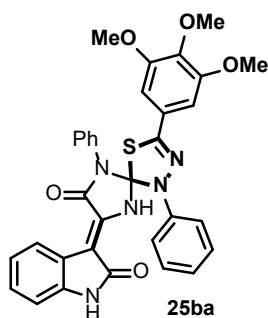


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 12.27 (с, 1H), 11.54 (с, 1H), 7.96 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.77 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.65 – 7.57 (м, 2H), 7.52 (дд, $J = 8.7, 2.2$ Гц, 4H), 7.42 – 7.34 (м, 3H), 7.34 – 7.27 (м, 3H), 7.18 – 7.07 (м, 7H), 7.07 – 6.98 (м, 4H), 6.98 – 6.91 (м, 1H). **^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ :** 165.2, 161.6, 161.0, 145.9, 144.7, 141.4, 140.7, 137.2, 134.6, 133.5, 130.8, 129.7, 129.2, 129.2.

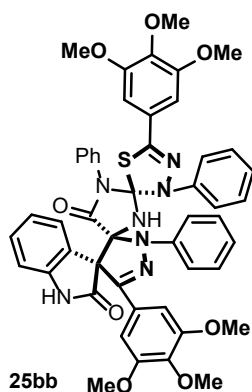
129.2, 129.1, 128.7, 128.5, 128.0, 127.6, 126.1, 123.8, 122.5, 122.3, 121.3, 120.4, 117.6, 116.7, 111.6, 93.7. **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $C_{43}H_{30}Cl_2N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: 778.1559, найдено 778.1554.

(Z)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-8-(2-оксоиндолин-3-илиден)-1,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (**25ba**)

В результате реакции из гидразоноилхлорида **21** (0.100 г, 0.311 ммоль), 5-индолиден-2-тиогидантоина **24** (0.050 г, 0.156 ммоль) и триэтиламина (0.063 г, 0.622 ммоль) получили 0.071 г (76%) белого порошка соединения **25ba** и после колоночной хроматографии с ЭА/ПЭ (1:4, R_f = 0.31) выделили 0.022 г (16%) бежевого порошка соединения **25bb**.



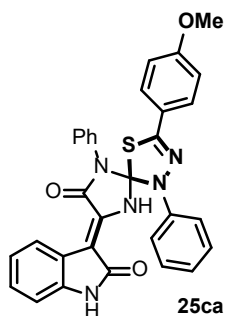
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10.81 (с, 1H), 10.25 (с, 1H), 7.84 (д, J = 7.4 Гц, 2H), 7.75 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.67 (т, J = 7.5 Гц, 2H), 7.64 – 7.58 (м, 1H), 7.38 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 7.17 – 7.08 (м, 2H), 7.02 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 6.91 (с, 2H), 6.72 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 6.57 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 3.80 (с, 6H), 3.71 (с, 3H). **¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ:** 168.3, 162.2, 153.4, 151.1, 146.4, 140.4, 139.0, 138.4, 129.5, 129.1, 128.7, 127.2, 126.4, 124.3, 123.9, 123.8, 123.0, 120.4, 120.1, 108.6, 103.4, 60.2, 56.1. **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $C_{33}H_{27}N_5O_5S$, ($M+H$)⁺: 606.1805, найдено 606.1798.



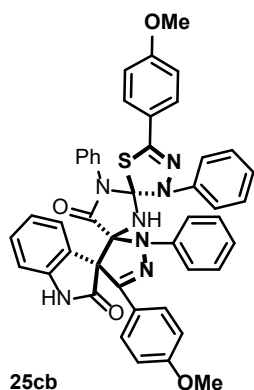
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 12.19 (с, 1H), 11.02 (с, 1H), 7.49 – 7.30 (м, 7H), 7.22 – 7.05 (м, 21H), 7.03 – 6.89 (м, 6H), 6.81 – 6.76 (м, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.78 (с, 6H). **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $C_{49}H_{43}N_7O_8S$, ($M+H$)⁺: 890.2967, найдено 890.2969.

(*Z*)-3-(4-метоксифенил)-8-(2-оксоиндолин-3-илиден)-1,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (**25ca**) и (2''*R*,3*R*,3'*R*)-5',5'''-бис(4-метоксифенил)-1'',2',3'''-трифенил-2''*H*,3'''*H*-триспиро[индолин-3,4'-пиразол-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-дион (**25cb**)

В результате реакции из гидразоноилхлорида **2j** (0.081 г, 0.311 ммоль), 5-индолиден-2-тиогидантоина **24** (0.050 г, 0.156 ммоль) и триэтиламина (0.063 г, 0.622 ммоль) получили 0.016 г (19%) оранжевого порошка соединения **25ca** и после колоночной хроматографии с элюентом ЭА/ПЭ (1:4, $R_f = 0.35$) выделили 0.077 г (64%) красного порошка соединения **25cb**.



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.79 (с, 1H), 10.21 (с, 1H), 7.83 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.75 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.70 – 7.58 (м, 5H), 7.38 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.17 – 7.04 (м, 4H), 7.00 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.71 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.55 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.81 (с, 3H). **^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ :** 168.3, 162.3, 161.7, 157.9, 151.5, 146.4, 140.3, 139.0, 138.5, 129.4, 129.0, 128.7, 127.7, 127.1, 126.4, 123.9, 123.8, 123.1, 121.4, 120.3, 120.0, 114.9, 112.2, 108.5, 55.5. **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 546.15944, найдено 546.1597.

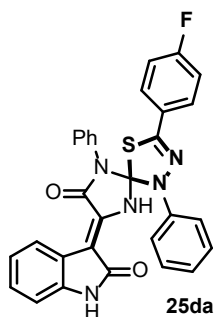


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 12.34 (с, 1H), 11.39 (с, 1H), 7.84 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.44 – 7.35 (м, 4H), 7.35 – 7.26 (м, 5H), 7.22 (д, $J = 7.9$ Гц, 3H), 7.17 – 7.11 (м, 3H), 7.04 – 6.90 (м, 9H),

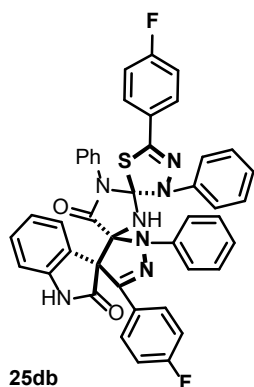
6.78 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.71 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 3.82 (с, 3H), 3.78 (с, 3H). **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава $C_{45}H_{35}N_7O_4S$, $(M+H)^+$: 770.2544, найдено 770.2536.

(Z)-3-(4-фторфенил)-8-(2-оксоиндолин-3-илиден)-1,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (25da) и (2''R,3R,3'R)-5',5'''-бис(4-фторфенил)-1'',2',3'''-трифенил-2'H,3'''H-триспиро[индолин-3,4'-пиразол-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-дион (25db)

В результате реакции из гидразоноилхлорида **2b** (0.077 г, 0.311 ммоль), 5-индолиден-2-тиогидантоина **24** (0.050 г, 0.156 ммоль) и триэтиламина (0.063 г, 0.622 ммоль) получили 0.020 г (24%) оранжевого порошка соединения **25da** и после колоночной хроматографии с элюентом ЭА/ПЭ (1:4, $R_f = 0.51$) выделили 0.083 г (42%) желтого порошка соединения **25db**.



1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.78 (с, 1H), 10.22 (с, 1H), 7.87 – 7.82 (м, 2H), 7.82 – 7.76 (м, 2H), 7.74 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.70 – 7.58 (м, 3H), 7.44 – 7.32 (м, 4H), 7.18 – 7.06 (м, 2H), 7.05 – 6.96 (м, 1H), 6.71 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.55 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H). **^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ :** 168.3, 165.0, 162.5, 162.3, 157.9, 150.6, 146.1, 140.4, 139.0, 138.5, 129.5, 129.2, 128.8, 128.7 (д, $J = 9.1$ Гц), 127.3, 126.5, 125.7, 123.9 (д, $J = 7.0$ Гц), 123.0, 120.4, 120.0, 116.7 (д, $J = 22.5$ Гц), 112.5, 108.6. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава $C_{30}H_{20}FN_5O_2S$ $(M+H)^+$: 534.1394, найдено 534.1391.

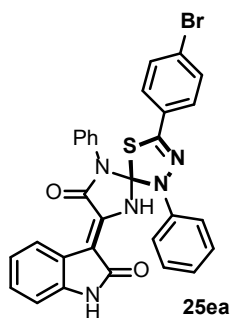


1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 12.23 (с, 1H), 11.50 (с, 1H), 8.02 (дд, $J = 8.5, 5.5$ Гц, 2H), 7.74 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.65 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.42 – 7.25 (м, 10H), 7.18 – 7.07 (м, 7H), 7.07 – 6.98 (м, 4H), 6.98 – 6.91 (м, 1H). **^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ :** 165.7, 165.1, 164.2, 163.3, 161.6,

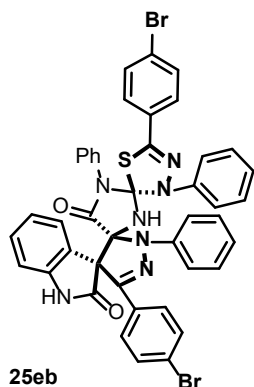
161.0, 144.8, 141.5, 140.8, 134.6, 133.5, 130.6 (д, $J = 8.9$ Гц), 129.1 (д, $J = 6.8$ Гц), 129.1, 128.6, 128.3 (д, $J = 8.5$ Гц), 128.0, 126.1, 123.7, 122.4, 121.3, 118.2, 117.6, 116.7, 116.4, 116.1, 115.7, 115.5, 111.6, 93.6. $C_{43}H_{29}F_2N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: 746.2144, найдено 746.2133.

(Z)-3-(4-бромфенил)-8-(2-оксоиндолин-3-илиден)-1,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (**25ea**) и (2''R,3R,3'R)-5',5'''-бис(4-бромфенил)-1'',2',3'''-трифенил-2'H,3'''H-триспиро[индолин-3,4'-пиразол-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-дион (**25eb**)

В результате реакции из гидразоноилхлорида **2c** (0.096 г, 0.050 ммоль), 5-индолиден-2-тиогидантоина **24** (0.050 г, 0.156 ммоль) и триэтиламина (0.063 г, 0.622 ммоль) получили 0.058 г (62%) оранжевого порошка соединения **25ea** и после колоночной хроматографии с элюентом ЭА/ПЭ (1:4, $R_f = 0.35$) выделили 0.050 г (37%) желтого порошка соединения **25eb**.



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 10.78 (с, 1H), 10.22 (с, 1H), 7.84 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.73 (д, $J = 7.9$ Гц, 4H), 7.67 (дд, $J = 8.1, 3.9$ Гц, 5H), 7.38 (с, 2H), 7.14 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.08 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.01 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.71 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.54 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 168.3, 162.2, 157.7, 150.6, 145.9, 140.4, 139.0, 138.4, 132.5, 129.5, 129.2, 128.8, 128.2, 128.0, 127.3, 126.5, 124.9, 124.0, 123.0, 120.4, 120.0, 112.6, 108.7. HRMS (ESI): рассчитано для состава $C_{30}H_{20}BrN_5O_2S$ ($M+H$)⁺: 594.05938, найдено 594.0594.

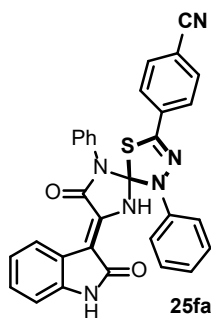


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 12.29 (с, 1H), 11.56 (с, 1H), 7.89 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.79 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.71 – 7.60 (м, 4H), 7.54 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.43 – 7.35 (м, 3H), 7.34 – 7.26 (м,

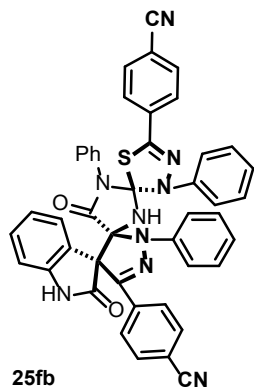
3H), 7.19 – 7.07 (м, 7H), 7.07 – 6.98 (м, 4H), 6.98 – 6.91 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 165.3, 161.7, 161.0, 144.7, 141.4, 140.8, 134.6, 133.5, 132.1, 131.6, 131.2, 129.8, 129.5, 129.2, 129.1, 128.0, 127.8, 126.2, 126.1, 123.8, 123.3, 122.5, 122.3, 121.3, 118.3, 117.6, 116.7, 111.6, 93.8, 72.8. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 866.05429, найдено 866.0543.

(Z)-3-(4-цианофенил)-8-(2-оксоиндолин-3-илиден)-1,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (25fa) и (2''R,3R,3'R)-5',5'''-бис(4-цианофенил)-1'',2',3'''-трифенил-2'H,3'''H-триспиро[индолин-3,4'-пиразол-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-дион (25fb)

В результате реакции из гидразоноилхлорида **2m** (0.080 г, 0.311 ммоль), 5-индолиден-2-тиогидантоина **24** (0.050 г, 0.156 ммоль) и триэтиламина (0.063 г, 0.622 ммоль) получили 0.041 г (49%) оранжевого порошка соединения **25fa** и после колоночной хроматографии с элюентом ЭА/ПЭ (1:4, R_f = 0.56) выделили 0.042 г (36%) красного порошка соединения **25fb**.



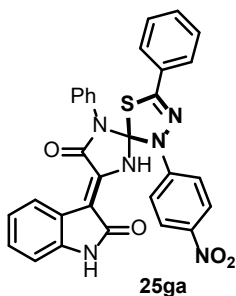
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.80 (с, 1H), 10.25 (с, 1H), 7.98 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.93 – 7.81 (м, 4H), 7.75 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.71 – 7.59 (м, 3H), 7.38 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 7.14 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.08 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 7.05 – 6.98 (м, 1H), 6.72 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 6.55 (т, J = 7.6 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 168.2, 162.1, 157.6, 149.9, 145.6, 140.5, 138.9, 138.3, 133.4, 133.1, 129.5, 129.3, 128.8, 127.4, 126.8, 126.5, 124.0, 122.9, 120.0, 118.2, 113.3, 112.9, 108.7. HRMS (ESI): рассчитано для состава $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 541.14412, найдено 541.1434.



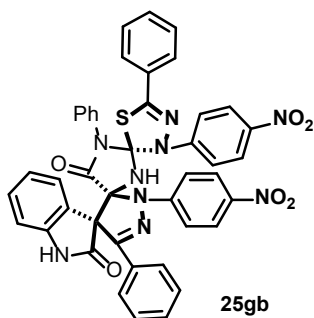
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 12.26 (с, 1H), 11.71 (с, 1H), 8.05 – 7.90 (м, 7H), 7.88 – 7.80 (м, 3H), 7.79 – 7.69 (м, 11H), 7.37 – 7.24 (м, 7H), 7.17 – 7.02 (м, 3H). **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $\text{C}_{45}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 760.2238, найдено 760.2244.

(Z)-1-(4-нитрофенил)-8-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3,6-дифенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (25ga) и (2''R,3R,3'R)-2',3'''-бис(4-нитрофенил)-1'',5',5'''-трифенил-2'H,3'''H-триспиро[индолин-3,4'-пиразол-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-дион (25gb)

В результате реакции из гидразоноилхлорида **2r** (0.086 г, 0.311 ммоль), 5-индолиден-2-тиогидантоина **24** (0.050 г, 0.156 ммоль) и триэтиламина (0.063 г, 0.622 ммоль) получили 0.056 г (64%) жёлтого порошка соединения **25ga** и после колоночной хроматографии с элюентом ЭА/ПЭ (1:4, R_f = 0.42) выделили 0.014 г (11%) оранжевого порошка соединения **25gb**.



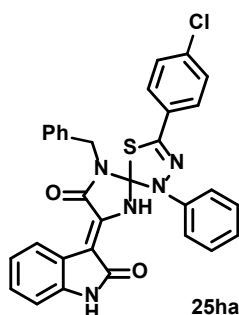
ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.57 (д, J = 8.2 Гц, 1H, Ar), 8.19 (т, J = 8.7 Гц, 4H, Ar), 8.05 (д, J = 5.6 Гц, 2H, Ar), 7.93 (д, J = 8.7 Гц, 2H, Ar), 7.84 – 7.72 (м, 2H, Ar), 7.58 (дд, J = 7.0, 2.3 Гц, 2H, Ar), 7.54 – 7.21 (м, 3H, Ar), 7.10 (д, J = 7.8 Гц, 2H, Ar). **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 561.1340, найдено ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 561.1340. **Т.пл.** = 255-257°C.



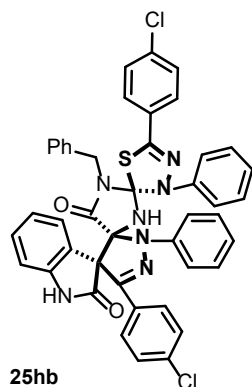
ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 13.11 (с, 1H, NH), 11.38 (с, 1H, NH), 8.41 (д, J = 8.2 Гц, 1H, Ar), 8.01 (д, J = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.90 (д, J = 8.1 Гц, 3H, Ar), 7.67 (с, 1H, Ar), 7.41 (дт, J = 28.8, 7.8 Гц, 3H, Ar), 7.34 – 7.14 (м, 6H, Ar), 6.89 (с, 2H, Ar). **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 800.2034, найдено ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 800.2031. **Т.пл.** = 100-102°C.

(*Z*)-6-бензил-3-(4-хлорфенил)-8-(2-оксоиндулин-3-илиден)-1-фенил-4-тиа-1,2,6,9-тетраазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-он (**25ha**) и (2''*R*,3*R*,3'*R*)-1''-бензил-5',5'''-бис(4-хлорфенил)-2',3'''-дифенил-2''*H*,3'''*H*-триспиро[индолин-3,4'-пиразол-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-тиадиазол]-2,5''-дион (**25hb**)

В результате реакции из гидразоноилхлорида **2a** (0.095 г, 0.358 ммоль), 5-индолиден-2-тиогидантоина **24** (0.060 г, 0.179 ммоль) и триэтиламина (0.072 г, 0.716 ммоль) получили 0.040 г (40%) жёлтого порошка соединения **25ha** и после колоночной хроматографии с элюентом ЭА/ПЭ (1:4, $R_f = 0.42$) выделили 0.050 г (35%) оранжевого порошка соединения **25hb**.



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 12.30 (с, 1H), 11.47 (с, 1H), 7.94 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.88 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.61 – 7.53 (м, 4H), 7.53 – 7.48 (м, 2H), 7.37 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.27 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.21 – 7.11 (м, 4H), 7.08 – 7.03 (м, 1H), 7.03 – 6.94 (м, 7H), 6.90 (д, $J = 7.9$ Гц, 3H), 4.65 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 4.51 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H). В виду низкой растворимости соединения **25ha** во всех классических растворителях, в том числе в DMSO удалось получить только избранные сигналы в спектре ЯМР ¹³C. **¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆)** δ : 165.2, 162.4, 137.2, 135.1, 134.5, 133.4, 130.8, 129.6, 129.2, 128.7, 128.7, 128.1, 128.0, 127.7, 127.3. **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₃₁H₂₃ClN₅O₂S (M+H)⁺: 564.1255, найдено 564.1259.



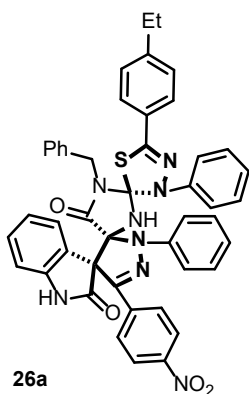
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 10.75 – 10.62 (м 2H), 8.53 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.99 – 7.92 (м, 1H), 7.65 – 7.56 (м, 3H), 7.56 – 7.49 (м, 3H), 7.28 – 7.10 (м, 12H), 7.09 – 7.03 (м, 2H), 7.03 – 6.92 (м, 3H), 6.86 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.80 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.69 (с, 2H). **¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆)** δ : 170.3, 161.7, 149.4, 140.5, 139.6, 139.3, 137.6, 136.5, 134.9, 134.2, 129.9, 129.3, 129.1, 128.9,

128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 127.5, 126.9, 124.5, 124.0, 121.7, 120.9, 119.2, 118.8, 112.4, 112.0, 109.3, 100.7, 59.8, 43.9, 20.8, 14.1. **HRMS (ESI):** рассчитано для состава $C_{44}H_{31}Cl_2N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: 792.1710, найдено 792.1726.

4.16 Общая методика получения триспиросочлененных продуктов с различными заместителями в 1,2,4-тиазолиновом и пиразолиновом циклах

К раствору ранее полученного продукта присоединения одной молекулы нитрилимина по связи сера-углерод **25a** (1.00 экв.) и гидразоноилхлорида (2.00 экв.) в толуоле (3 мл) в инертной атмосфере при перемешивании по каплям добавляли раствор триэтиламина (4.00 экв.) в толуоле в течение 15–20 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 12 часов. По истечении времени дополнительно вводили гидразоноилхлорид (2.00 экв.), по каплям в течение 15–20 минут добавляли раствор триэтиламина (4.00 экв.) и продолжали кипячение еще 12 часов. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент ПЭ/ЭА 8:1), выделяя продукт присоединения двух различных молекул нитрилимина.

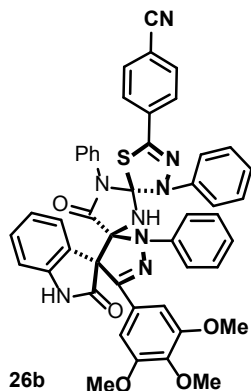
(2''R,3R,3'R)-1''-бензил-5'''-(4-этилфенил)-2'-(4-нитрофенил)-3''',5'-дифенил-2'H,3'''H-триспиро[индолин-3,4'-пиразол-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-дио́на (26a)



В результате реакции из соединения **25a** (0.065 г, 0.12 ммоль), гидразоноилхлорида **2h** (0.142 г, 0.51 ммоль) и триэтиламина (0.188 г, 1.86 ммоль) после колоночной хроматографии (ЭА/ПЭ 1:8, R_f = 0.37) получили 0.03 г (32%) жёлтого порошка соединения **26a**. **¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ:** 12.30 (с, 1H, NH), 11.72 (с, 1H, NH), 8.29 – 8.22 (м, 2H, Ar), 8.20 – 8.12 (м, 2H, Ar), 7.84 (д, J = 8.0 Гц, 1H, Ar), 7.48 (д, J = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.39 – 7.23 (м, 6H, Ar), 7.21 – 7.10 (м, 4H, Ar), 7.09 – 6.94 (м, 6H, Ar), 6.93 – 6.83 (м, 4H, Ar), 4.68 – 4.47 (м, 2H, CH₂Ph), 4.03 (q, J = 7.1

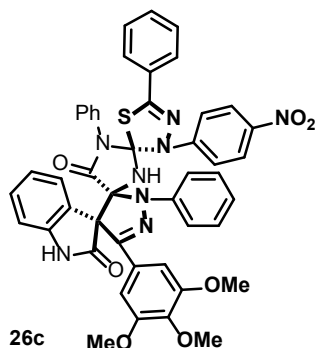
Гц, 2H, CH₂CH₃), 2.67 (т, J = 7.6 Гц, 3H, CH₂CH₃). **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₄₆H₃₆N₈O₄S (M+H)⁺: 797.2653, найдено 797.2643.

4-((2''R,3R,3'R)-2,5''-диоксо-1'',2',3'''-3-фенил-5'-(3,4,5-триметоксифенил)-2'H,3'''H-триспиро-[индолин-3,4'-пиразол-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-5'''-ил)бензонитрила (26b)



В результате реакции из соединения **25f** (0.048 г, 0.09 ммоль), гидразоноилхлорида **21** (0.171 г, 0.53 ммоль) и триэтиламина (0.108 г, 1.06 ммоль) после колоночной хроматографии (ЭА/ПЭ 1:8, R_f = 0.39) получили 0.022 г (30%) жёлтого порошка соединения **26b**. **¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)** δ: 12.21 (с, 1H, NH), 8.27 – 8.20 (м, 4H, Ar), 7.82 (д, J = 8.0 Гц, 1H, Ar), 7.39 (д, J = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.30 – 7.23 (м, 6H, Ar), 7.17 – 7.10 (м, 4H, Ar), 7.01 – 6.92 (м, 6H, Ar), 6.91 – 6.81 (м, 4H, Ar). **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₄₇H₃₆N₈O₅S (M+Na)⁺: 847.2422, найдено 847.2428. Т.пл. = 172-174°C.

(2''R,3R,3'R)-3'''-(4-нитрофенил)-1'',2',5'''-трифенил-5'-(3,4,5-триметоксифенил)-2'H,3'''H-триспиро[индолин-3,4'-пиразол-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-диола (26с)



В результате реакции из соединения **25g** (0.07 г, 0.12 ммоль), гидразоноилхлорида **21** (0.16 г, 0.5 ммоль) и триэтиламина (0.102 г (0.99 ммоль) после колоночной хроматографии (ЭА:ПЭ = 1:8, R_f = 0.42) получили 0.053 г (50%) жёлтого порошка соединения **26c** (ЭА:ПЭ = 1:8,

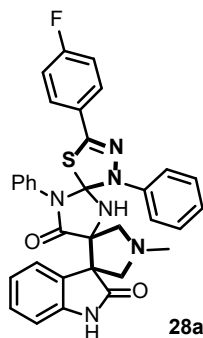
$R_f = 0.42$). ^1H (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 12.38 (с, 1H, NH), 11.26 (с, 1H, NH), 8.05 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.94 (с, 2H, Ar), 7.59 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H, Ar), 7.49 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H, Ar), 7.39 (т, $J = 7.7$ Гц, 3H, Ar), 7.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, Ar), 7.25 (с, 2H, Ar), 7.22 – 7.16 (м, 5H, Ar), 7.13 – 7.03 (м, 6H, Ar), 3.73 (с, 6H, OCH₃), 3.67 (с, 3H, OCH₃). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO) δ : 161.5, 152.6, 146.8, 145.2, 145.0, 133.9, 133.5, 130.6, 129.4, 129.0, 128.9, 128.8, 128.2, 126.6, 126.2, 126.0, 124.8, 122.5, 121.8, 121.4, 121.2, 116.6, 116.2, 115.7, 115.0, 111.6, 105.5, 59.8, 59.4, 56.0, 30.3, 13.8.

4.17 Общая методика синтеза триспирособоединений с использованием двух последовательных реакций циклоприсоединения разных типов 1,3-диполей к 5-индолинилиден-2-тиогидантоинам 24

Метод 1. К раствору диспирособоединения **27** (1.00 экв.) и гидразоноилхлорида **2** (1.10 экв.) в CH₂Cl₂ (3 мл) в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор триэтиламина (2.20 экв.) в CH₂Cl₂ в течение 15–20 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 часа. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/CHCl₃ 1:100), получая продукт присоединения нитрилимина по связи сера-углерод.

Метод 2. Производное 5-индолидениден-2-тиогидантоина **25a** (1.00 экв.) и саркозин (8.00 экв.) растворяли в толуоле (5 мл), нагревали до кипения и добавляли параформ (8.00 экв.), перемешивая при кипячении 5–8 часов. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/CHCl₃ 1:100), получая продукт циклоприсоединения.

5'''-(4-фторфенил)-1'-метил-1'',3'''-дифенил-3'''H-триспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5'''-диона (28a)



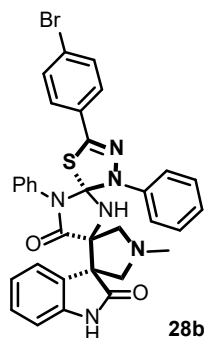
Метод 1. Соединение **28a** получали из диспирособоединения **27** (0.06 г, 0.16 ммоль), гидразоноилхлорида **2b** (0.043 г, 0.17 ммоль) и триэтиламина (0.071 г, 0.7 ммоль). Выход 0.053 г

(56%). Бледно-жёлтый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100, R_f = 0.41). Была выделена неразделимая смесь диастереомеров **28aa** и **28ab**.

Метод 2. Соединение **28a** получали из диспиросоединения **27** (0.1 г, 0.19 ммоль), саркозина (0.048 г, 1.5 ммоль) и параформа (0.134 г, 1.5 ммоль). Выход 0.051 г (46%). Бледно-желтый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100–1:50). Была выделена неразделимая смесь диастереомеров **28aa** и **28ab**.

Избранные сигналы основного диастереомера **28aa** ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ: 10.99 (с, 1H, NH), 10.51 (с, 1H, NH), 8.00 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H, Ar), 7.85–7.75 (м, 2H, Ar), 7.53–7.45 (м, 4H, Ar), 7.38–7.23 (м, 4H, Ar), 7.11 (тт, *J* = 7.8, 1.4 Гц, 2H, Ar), 6.94 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, Ar), 6.90–6.82 (м, 1H, Ar), 6.81–6.71 (м, 2H, Ar), 3.86 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.49 (д, *J* = 9.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.39 (д, *J* = 7.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.12 (д, *J* = 10.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.64 (с, 3H, NCH₃). HRMS (ESI): рассчитано для состава C₃₃H₂₇FN₆O₂S (M+H)⁺: 591.1973, найдено: 591.1965.

5'''-(4-бромфенил)-1'-метил-1'',3'''-дифенил-3'''H-триспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',4''-имидазолин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-диона (28b)



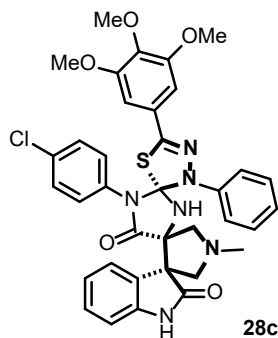
Метод 1. Соединение **28b** получали из диспиросоединения **27** (0.08 г, 0.21 ммоль), гидразоноилхлорида **2c** (0.072 г, 0.23 ммоль) и триэтиламина (0.094 г, 0.93 ммоль). Выход 0.067 г (49%). Жёлтый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100, R_f = 0.42). Соединение выделено в виде единственного диастереомера **28ba**.

Метод 2. Соединение **28b** получали из диспиросоединения **27** (0.055 г, 0.09 ммоль), саркозина (0.024 г, 0.74 ммоль) и параформа (0.066 г, 0.74 ммоль). Выход 0.01 г (17%). Жёлтый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100–1:50). Была выделена неразделимая смесь диастереомеров **28ba** и **28bb**.

Сигналы основного диастереомера ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ: 10.90 (с, 1H, NH), 10.52 (с, 1H, NH), 7.99 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.69 (с, 3H, Ar), 7.52–7.44 (м, 4H, Ar), 7.34 (т, *J* = 7.9 Гц, 2H, Ar), 7.28 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ar), 7.12 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar), 6.95 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, Ar), 6.81–6.72 (м, 2H, Ar), 3.88 (д, *J* = 9.3 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.51 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.39 (д, *J* =

10.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃). **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₃₃H₂₇BrN₆O₂S (M+H)⁺: 651.1172, найдено 651.1154.

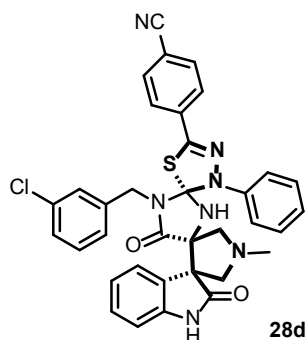
(2''R,3S,4'S)-1''-(4-хлорфенил)-1'-метил-3'''-фенил-5'''-(3,4,5-триметоксифенил)-3'''H-триспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',4''-имидазолин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-дио́на (28с)



Метод 1. Соединение **28с** получали из диспирособъединения **27** (0.036 г, 0.09 ммоль), гидразоноилхлорида **21** (0.031 г, 0.1 ммоль) и триэтиламина (0.039 г, 0.38 ммоль). Выход 0.054 г (89%). Бледно-жёлтый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100, R_f = 0.35).

Соединение выделено в виде единственного диастереомера **28с**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ: 11.02 (с, 1H, NH), 10.53 (с, 1H, NH), 8.01 (д, J = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.59–7.36 (м, 6H, Ar), 7.27 (т, J = 7.4 Гц, 1H, Ar), 7.12 (т, J = 7.6 Гц, 1H, Ar), 6.97 (с, 2H, Ar), 6.91 (д, J = 7.4 Гц, 1H, Ar), 6.81–6.71 (м, 2H, Ar), 3.90 (д, J = 7.4 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.52 (д, J = 9.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.40 (д, J = 10.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.34 (с, 3H, NCH₃), 3.15 (д, J = 10.7 Гц, 1H, CH₂NCH₃). **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₃₆H₃₃ClN₆O₅S (M+H)⁺ 697.1994, найдено 697.1992. Т.пл. = 155–157 °С.

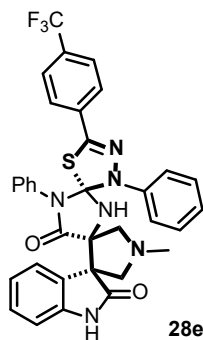
4-((2''R,3S,4'S)-1''-(3-хлорбензилиден)-1'-метил-2,5''-диоксо-3'''-фенил-3'''H-триспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',4''-имидазолин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-5'''-ил)бензонитрила (28d)



Метод 1. Соединение **28d** получали из диспиротсоединения **27** (0.066 г, 0.16 ммоль), гидразиноилхлорида **2m** (0.043 г, 0.17 ммоль) и триэтиламина (0.069 г, 0.68 ммоль). Выход 0.044 г (41%). Жёлтый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100, R_f = 0.44).

Соединение выделено в виде единственного диастереомера **28da**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ: 10.71 (с, 1H, NH), 8.01–7.90 (м, 6H, Ar), 7.50 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H, Ar), 7.43 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.39–7.27 (м, 4H, Ar), 7.21 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, Ar), 7.14 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, Ar), 6.97 (с, 1H, Ar), 6.81 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, Ar), 3.95 (с, 1H, CH₂NCH₃), 3.52 (с, 2H, CH₂NCH₃), 3.44 (с, 1H, CH₂NCH₃), 2.70 (с, 3H, NCH₃). Т.пл. = 174–176 °С.

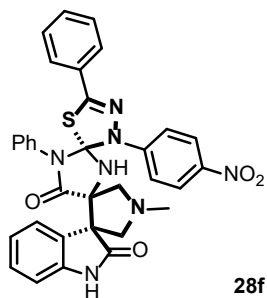
1'-метил-1'',3'''-дифенил-5'''-(4-(трифторметил)фенил)-3'''H-триспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',4''-имидазолидин-2'',2''']-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-диона (28e)



Метод 1. Соединение **28e** получали из диспиротсоединения **27** (0.08 г, 0.21 ммоль), гидразиноилхлорида **2t** (0.126 г, 0.42 ммоль) и триэтиламина (0.094 г, 0.93 ммоль). Выход 0.058 г (43%). Жёлтый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100, R_f = 0.46). Была выделена неразделимая смесь диастереомеров **28ea** и **28eb**.

Сигналы основного диастереомера ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ: 10.93 (с, 1H, NH), 10.53 (с, 1H, NH), 8.03–7.92 (м, 3H, Ar), 7.85 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.55–7.42 (м, 3H, Ar), 7.41–7.19 (м, 5H, Ar), 7.16–7.08 (м, 2H, Ar), 6.96 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, Ar), 6.77 (дд, *J* = 10.5, 7.6 Гц, 2H, Ar), 3.91 (т, *J* = 9.4 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.50 (дд, *J* = 17.4, 9.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.40 (д, *J* = 10.7 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.14 (дд, *J* = 20.7, 10.5 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃). HRMS (ESI): рассчитано для состава C₃₄H₂₇F₃N₆O₂S (M+H)⁺ 641.1941, найдено 641.1943.

(2''R,3S,4'S)-1'-метил-3'''-(4-нитрофенил)-1'',5'''-дифенил-3'''H-триспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-диона (28f)



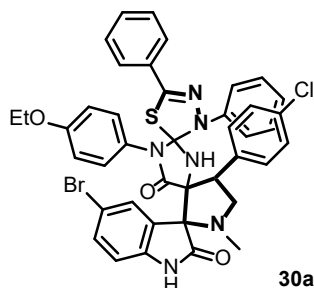
Метод 1. Соединение **28f** получали из диспирособоединения **27** (0.08 г, 0.21 ммоль), гидразоноилхлорида **2r** (0.064 г, 0.23 ммоль) и триэтиламина (0.094 г, 0.93 ммоль). Выход 0.063 г (49%). Жёлтый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100, R_f = 0.48).

Соединение выделено в виде единственного диастереомера **28fa**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ: 10.93 (с, 1H, NH), 10.65 (с, 1H, NH), 8.47–8.37 (м, 3H, Ar), 7.83–7.76 (м, 2H, Ar), 7.63–7.09 (м, 10H, Ar), 6.98 (д, J = 7.6 Гц, 1H, Ar), 6.87 (д, J = 7.6 Гц, 1H, Ar), 6.77 (т, J = 7.6 Гц, 1H, Ar), 3.88 (д, J = 9.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.42 (дд, J = 22.4, 9.7 Гц, 2H, CH₂NCH₃), 3.12 (д, J = 10.4 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.63 (с, 3H, NCH₃). HRMS (ESI⁺): рассчитано для состава C₃₃H₂₇N₇O₄S (M+H)⁺ 618.1918, найдено 618.1916. Т.пл. = 195–197 °С.

4.18 Общая методика синтеза триспирособоединений с использованием двух последовательных реакций циклоприсоединения разных типов 1,3-диполей к 5-арилиден-2-тиогидантоинам 16

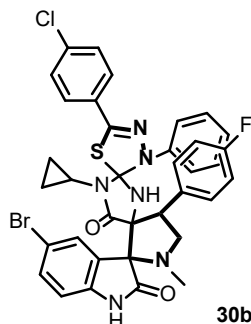
К раствору диспирособоединения **29** (1.00 экв.) и гидразоноилхлорида **2** (1.10 экв.) в CH₂Cl₂ (3 мл) в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор триэтиламина (2.20 экв.) в CH₂Cl₂ в течение 15–20 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 часа. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/CHCl₃ 1:100), получая продукт присоединения нитрилимина по связи сера-углерод.

5-бromo-4'-(4-хлорфенил)-1''-(4-этофоксифенил)-1'-метил-3''',5'''-дифенил-3'''H-триспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-тиадиазол]-2,5''-дион (30a)



Соединение **30a** получали из диспирособоединения **29** (0.07 г, 0.114 ммоль), гидразоноилхлорида **2g** (0.029 г, 0.126 ммоль) и триэтиламина (0.025 г, 0.251 ммоль). Выход 0.085 г (92%). Белый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100–1:50, R_f = 0.49 (CHCl₃)). Была выделена неразделимая смесь диастереомеров **30aa** и **30ab**. Избранные сигналы основного диастереомера ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11.21 (с, 1H), 7.73 – 7.66 (м, 3H), 7.41 – 7.34 (м, 5H), 7.26 (дд, J = 7.6, 2.0 Гц, 2H), 7.05 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 6.98 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 6.80 – 6.74 (м, 4H), 6.69 – 6.60 (м, 2H), 6.30 – 6.22 (м, 2H), 5.54 (с, 1H), 4.35 – 4.26 (м, 1H), 3.91 – 3.84 (м, 3H), 3.56 (т, J = 9.4 Гц, 1H), 3.41 (т, J = 8.3 Гц, 1H), 2.04 (с, 3H), 1.26 – 1.17 (м, 5H). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ: 175.6, 171.3, 158.4, 143.9, 141.1, 139.3, 136.9, 132.8, 131.7, 129.9, 128.8, 128.2, 127.7, 125.1, 117.9, 117.6, 114.3, 114.1, 114.1, 77.6, 74.1, 63.2, 34.6, 14.4. HRMS (ESI): рассчитано для состава C₄₁H₃₄BrClN₆O₃S (M+H)⁺ 803.1212, найдено 803.1215.

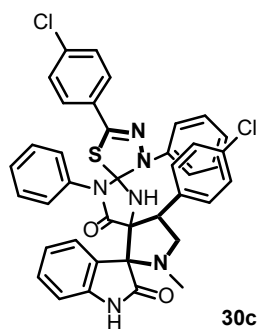
5-бром-5'''-(4-хлорфенил)-1''-циклопропил-4'-(4-фторфенил)-1'-метил-3'''-фенил-3'''H-триспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-тиадиазол]-2,5''-диона (30b)



Соединение **30b** получали из диспирособоединения **29** (0.06 г, 0.12 ммоль), гидразоноилхлорида **2a** (0.034 г, 0.13 ммоль) и триэтиламина (0.052 г, 0.51 ммоль). Выход 0.042 г (48%). Белый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100–1:50, R_f = 0.41 (1:100)). Была выделена неразделимая смесь диастереомеров **30ba** и **30bb**. Избранные сигналы основного

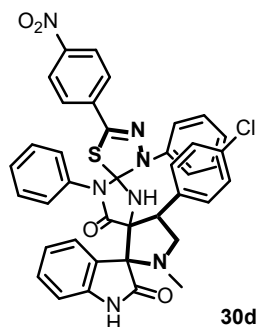
диастереомера **¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)**, δ : 9.94 (с, 1H, NH), 7.53–7.48 (м, 2H, Ar), 7.43–7.35 (м, 4H, Ar), 7.20–7.09 (м, 3H, Ar), 7.04–6.71 (м, 7H, Ar), 5.19 (с, 1H, CH), 4.26–4.14 (м, 2H, CH₂), 3.89–3.80 (м, 1H, CH), 3.51 (т, $J = 9.6$ Гц, 1H, CH), 3.45–3.39 (м, 1H, CH), 2.11 (с, 3H, CH₃). **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₃₆H₂₉BrClFN₆O₂S (M+Na)⁺ 765.0821, найдено 765.0815.

4',5'''-бис(4-хлорфенил)-1'-метил-1'',3'''-дифенил-3'''H-триспиро[индолине-3,2'-пирролидин-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-диона (30c)



Соединение **30c** получали из диспиросоединения **29** (0.057 г, 0.1 ммоль), гидразоноилхлорида **2a** (0.029 г, 0.11 ммоль) и триэтиламина (0.045 г, 0.44 ммоль). Выход 0.06 г (79%). Белый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100–1:50, R_f = 0.41 (1:100)). Была выделена неразделимая смесь диастереомеров **30ca** и **30cb**. Избранные сигналы основного диастереомера **¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)**, δ : 10.42 (с, 1H, NH), 9.01 (с, 1H, NH), 8.09–8.01 (м, 2H, Ar), 7.79 (с, 2H, Ar), 7.54–7.45 (м, 7H, Ar), 7.23–7.09 (м, 4H, Ar), 7.05–6.99 (м, 3H, Ar), 6.93–6.72 (м, 4H, Ar), 4.33 (т, $J = 9.1$ Гц, 1H, CH), 3.69 (т, $J = 9.3$ Гц, 1H, CH), 3.48 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H, CH), 2.06 (с, 3H, CH₃). **HRMS (ESI)**: рассчитано для состава C₃₉H₂₉BrCl₂N₆O₂S (M+H)⁺ 795.0706, найдено 795.0702.

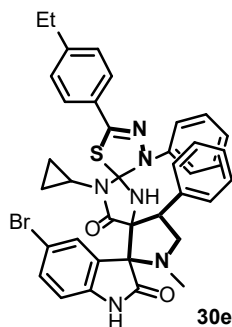
4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-5'''-(4-нитрофенил)-1'',3'''-дифенил-3'''H-триспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-диона (30d)



Соединение **30d** получали из диспирособоединения **29** (0.054 г, 0.10 ммоль), гидразиноилхлорида **2o** (0.029 г, 0.11 ммоль) и триэтиламина (0.042 г, 0.42 ммоль). Выход 0.031 г (43%). Оранжевый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100–1:50, R_f = 0.40 (1:100)).

Была выделена неразделимая смесь диастереомеров **30da** и **30db**. Избранные сигналы основного диастереомера ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ: 11.22 (с, 1H, NH), 8.20 (д, J = 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.79 (с, 1H, Ar), 7.72–7.63 (м, 3H, Ar), 7.48 (д, J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.41–7.20 (м, 3H, Ar), 7.16 (т, J = 7.6 Гц, 2H, Ar), 7.01 (д, J = 7.7 Гц, 1H, Ar), 6.93 (т, J = 7.5 Гц, 2H, Ar), 6.83 (д, J = 8.2 Гц, 3H, Ar), 6.42 (д, J = 7.8 Гц, 2H, Ar), 6.02 (с, 1H, Ar), 4.32 (т, J = 8.9 Гц, 1H, CH), 3.58 (т, J = 9.3 Гц, 1H, CH), 2.04 (с, 3H, CH₃). HRMS (ESI): рассчитано для состава C₃₉H₂₉BrClN₇O₄S (M+H)⁺ 806.0946, найдено: 806.0931.

5-бром-1''-циклопропил-5'''-(4-этилфенил)-1'-метил-3''',4'-дифенил-3'''H-триспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-диона (30e)



Соединение **30e** получали из диспирособоединения **29** (0.051 г, 0.11 ммоль), гидразиноилхлорида **2h** (0.055 г, 0.21 ммоль) и триэтиламина (0.089 г, 0.88 ммоль). Выход 0.029 г (43%). Белый порошок. Хроматография: MeOH/CHCl₃ (1:100–1:50, R_f = 0.38 (1:100)). Была выделена неразделимая смесь диастереомеров **30ea** и **30eb**. Избранные сигналы основного диастереомера ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ: 11.14 (с, 1H, NH), 7.58 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ar), 7.54 (дд, J₁ = 2.0 Гц, J₂ = 8.3 Гц, 1H, Ar), 7.49 (т, J = 7.6 Гц, 1H, Ar), 7.40–7.35 (м, 2H, Ar), 7.30 (д, J = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.26 (д, J = 8.3 Гц, 2H, Ar), 7.23–7.18 (м, 2H, Ar), 6.97–6.91 (м, 2H, Ar), 6.89 (м, 1H, Ar), 6.80 (м, 1H, Ar), 6.74 (м, 1H, Ar), 4.84 (с, 1H, NH), 4.20 (дд, J₁ = 8.1 Гц, J₂ = 9.9 Гц, 1H, CH), 3.55 (м, 1H, CH₂), 3.36 (м, 1H, CH₂), 2.60 (кв, J = 7.6 Гц, 2H, CH₂CH₃), 2.00 (с, 3H, NCH₃), 1.54 (м, 1H, CH), 1.16 (т, J = 7.6 Гц, 3H, CH₂CH₃), 0.59–0.51 (м, 2H, CH₂), 0.28–0.16 (м, 2H, CH₂). HRMS (ESI): рассчитано для состава C₃₈H₃₆BrN₆O₂S (M+H)⁺ 719.1798, найдено 719.1810.

5. 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-диполярного 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.

6. Список сокращений и условных обозначений

AIM (QTAIM) – Quantum Theory of Atoms in Molecules, квантовая теория «атомов в молекулах».

BCN-лизин – bicyclonon-4-yn-9-ylmethanol lysine derivative, (бициклонон-4-ин-9-илметанол)-лизин.

BIZON – 1,3-diaryl-1H-benzo(f)indazole-4,9-dione, 1,3-диарил-1H-бензо(f)индазол-4,9-дион.

ВТР – 2-bromo-3,3,3-trifluoropropene, 2-бром-3,3,3-трифторпропен.

СВОА – Carbon-bridged Octocyclic Azobenzene, азобензол с углеродным мостиком в восьмичленном цикле.

CDFT – Conceptual Density Functional Theory, концептуальная теория функционала плотности.

CFGs – nonconjugated charged functional groups, несопряженные заряженные функциональные группы.

CO₂-TPD – Carbon dioxide temperature-programmed desorption, температурно-программируемая десорбция углекислого газа.

COX-2 – Cyclooxygenase-2, циклооксигеназа-2.

CPCM – Conductor-like Polarizable Continuum Model, модель поляризуемого континуума.

DASyd – Diaryl-Sydnone, диарилсиднон.

DBTD – dibenzo(b, f)thiadiazepine, дибензо(b, f)тиадиазепин.

DBU – 1,8-diazabicycloundec-7-ene, 1,8-диазабициклоундец-7-ен.

DCE – 1,2-dichloroethane, 1,2-дихлорэтан.

DCM – dichloromethane, дихлорметан.

DFT – Density Functional Theory, теория функционала плотности.

DIB (PIDA) – (diacetoxiodo)benzene, (диацетоксиод)бензол.

DIC – diisopropylcarbodiimide, диизопропилкарбодиимид.

DIPEA – N,N-diisopropylethylamine, N,N-диизопропилэтиламин.

DMC – dimethyl carbonate, диметилкарбонат.

DTBMP – 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин.

ELF – Electron Localization Function, функция локализации электронов.

ENAC – eliminative nitrile imine-alkene 1,3-dipolar cycloaddition, 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилиминов к алкенам с элиминированием.

FEDF – forward electron density flux, прямой поток электронной плотности.

FVP – Flash Vacuum Pyrolysis, флеш-вакуумный пиролиз.

GEDT – Global Electron Density Transfer, глобальный перенос электронной плотности.

GI₅₀ – 50% growth inhibition concentration, концентрация соединения, вызывающая 50%-е торможение роста клеток.

HMBC – Heteronuclear Multiple Bond Correlation, гетеоядерная корреляция через несколько связей.

HSQC – Heteronuclear Single Quantum Coherence, гетеоядерная одноквантовая когерентность.

IED – inverse electron demand, обратный электронный спрос.

MCR – multicomponent reaction, многокомпонентная реакция.

MEDT – Molecular Electron Density Theory, теория молекулярной электронной плотности.

MS – molecular sieves, молекулярные сита.

NBO анализ – Natural Bond Orbital анализ, анализ натуральных (естественных) орбиталей.

NCI – non-covalent interactions analysis, анализ нековалентных взаимодействий.

NCS – N-chlorosuccinimide, N-хлорсукцинимид.

NED – normal electron demand, нормальный электронный спрос.

NEB – nudged elastic band method, метод натянутой резинки.

NITEC – nitrile imine mediated tetrazole-ene cycloaddition, нитрилимин-опосредованное тетразол-еновое циклоприсоединение.

NOESY – Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy, спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера.

NPA – natural population analysis, анализ естественных заселенностей.

NRT – Natural Resonance Theory, теория естественного резонанса.

One-pot – One-pot synthesis, однореакторный синтез.

Oxone – Potassium peroxymonosulfate triple salt, Оксон (пероксомоносульфат калия).

PB – phosphate buffer, фосфатный буфер.

SDS – sodium dodecyl sulfate, додецилсульфат натрия.

SMD – solvation model based on density, универсальная модель сольватации, основанная на плотности.

TAC – three-atom component, трехатомный компонент.

TACD – tetraazacycloundeca-1,4-dien-2-ium-3-ide, тетраазациклоундека-1,4-диен-2-иум-3-ид.

TDDFT – Time-Dependent Density Functional Theory, нестационарный метод/теория функционала плотности (в приближении линейного отклика).

TEMPO – (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl, (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил.

TOCSY – total correlation spectroscopy, полная корреляционная спектроскопия.

TS – transition state, переходное состояние.

ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь.

НСМО – низшая свободная молекулярная орбиталь.

7. Список литературы

1. Huisgen R., Seidel M., Sauer J., McFarland J., Wallbillich G. Communications: The Formation of Nitrile Imines in the Thermal Breakdown of 2,5-Disubstituted Tetrazoles // *J. Org. Chem.* 1959. – Т. 24. – № 6. – С. 892–893.
2. Хьюсген Р. Синтезы через 1,3-дипольное циклоприсоединение. 1966.
3. Matiadis D. Strategies and Methods for the Synthesis of 2-Pyrazolines: Recent Developments (2012–2022) // *Advanced Synthesis and Catalysis*. John Wiley and Sons Inc, 2023. – Т. 365. – № 12. – С. 1934–1969.
4. Houk K.N., Sims Joyner., Duke R.E., Strozier R.W., George J.K. Frontier molecular orbitals of 1,3 dipoles and dipolarophiles // *J. Am. Chem. Soc.* 1973. – Т. 95. – № 22. – С. 7287–7301.
5. Huisgen R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future // *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1963. – Т. 2. – № 10. – С. 565–598.
6. Caramella P., Houk K.N. Geometries of nitrilium betaines. The clarification of apparently anomalous reactions of 1,3-dipoles // *J. Am. Chem. Soc.* D. Reidel Publishing Co, 1976. – Т. 98. – № 20. – С. 6397–6399.
7. Bertrand G., Wentrup C. Nitrile Imines : From Matrix Characterization to Stable Compounds // *Angewandte Chemie - International Edition*. 1994. – Т. 33. – С. 527–545.
8. Bégué D., Qiao G.G., Wentrup C. Nitrile Imines: Matrix Isolation, IR Spectra, Structures, and Rearrangement to Carbodiimides // *J. Am. Chem. Soc.* 2012. – Т. 134. – № 11. – С. 5339–5350.
9. Livingstone K., Little G., Jamieson C. Recent Advances in the Generation of Nitrilium Betaine 1,3-Dipoles // *Synthesis (Germany)*. 2021. – Т. 53. – № 14. – С. 2399–2407.
10. Nunes C.M., Reva I., Fausto R., Bégué D., Wentrup C. Bond-shift isomers: the co-existence of allenic and propargylic phenylnitrile imines // *Chemical Communications*. Royal Society of Chemistry, 2015. – Т. 51. – № 79. – С. 14712–14715.
11. Ferreira G.A., Nunes C.M., Lopes Jesus A.J., Fausto R. The meta and para OH Substitution Effect on C-Phenyl-Nitrilimine Bond-Shift Isomers // *European J. Org. Chem.* John Wiley and Sons Inc, 2023. – Т. 26. – № 27.
12. Bégué D., Wentrup C. Carbenic Nitrile Imines: Properties and Reactivity // *J. Org. Chem.* 2014. – Т. 79. – № 3. – С. 1418–1426.

13. Baskir E.G., Platonov D.N., Tomilov Y. V., Nefedov O.M. Infrared-spectroscopic study of amino-substituted nitrilimines and their photochemical transformations in an argon matrix // *Mendeleev Communications*. 2014. – T. 24. – № 4. – C. 197–200.
14. Nunes C.M., Reva I., Rosado M.T.S., Fausto R. The Quest for Carbenic Nitrile Imines: Experimental and Computational Characterization of C-Amino Nitrile Imine // *European J. Org. Chem. Wiley-VCH Verlag*, 2015. – T. 2015. – № 34. – C. 7484–7493.
15. Domingo L.R., Ríos-Gutierrez M. The carbenoid-type reactivity of simplest nitrile imine from a molecular electron density theory perspective // *Tetrahedron*. 2019. – T. 75. – C. 1961–1967.
16. Flesch S., Vöhringer P. Ultrafast Dynamics of Photochemical Nitrile Imine Formation // *Angewandte Chemie - International Edition. John Wiley and Sons Inc*, 2022. – T. 61. – № 30.
17. Lopes Jesus A.J., Nunes C.M., Ferreira G.A., Keyvan K., Fausto R. Photochemical Generation and Characterization of C-Aminophenyl-Nitrilimines: Insights on Their Bond-Shift Isomers by Matrix-Isolation IR Spectroscopy and Density Functional Theory Calculations // *Molecules. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*, 2024. – T. 29. – № 15. – C. 3497.
18. Kumar G.S., Lin Q. Light-Triggered Click Chemistry // *Chem. Rev. American Chemical Society*, 2021. – T. 121. – № 12. – C. 6991–7031.
19. Fairbanks B.D., Macdougall L.J., Mavila S., Sinha J., Kirkpatrick B.E., Anseth K.S., Bowman C.N. Photoclick Chemistry: A Bright Idea // *Chemical Reviews. American Chemical Society*, 2021. – T. 121. – № 12. – C. 6915–6990.
20. Yi H. Bin, Lee S., Seo K., Kim H., Kim M., Lee H.S. Cellular and Biophysical Applications of Genetic Code Expansion // *Chemical Reviews. American Chemical Society*, 2024. – T. 124. – № 11. – C. 7465–7530.
21. Bednarek C., Schepers U., Thomas F., Bräse S. Bioconjugation in Materials Science // *Adv. Funct. Mater. John Wiley and Sons Inc*, 2024. – T. 34. – № 20.
22. Ostrovskii V.A., Chernova E.N., Zhakovskaya Z.A., Pavlyukova Yu.N., Ilyushin M.A., Trifonov R.E. Decomposition products of tetrazoles as starting reagents of secondary chemical and biochemical reactions // *Russian Chemical Reviews. Autonomous Non-profit Organization Editorial Board of the journal Uspekhi Khimii*, 2024. – T. 93. – № 8. – C. RCR5118.
23. Lesnikovich A.I., Levchik S. V, Balabanovich A.I., Ivashkevich O.A., Gaponik P.N. The thermal decomposition of tetrazoles // *Thermochimica Acta*. 1992. – T. 200.

24. Huisgen R., Sauer J., Seidel M. Ringöffnungen der Azole, VII. Zur Thermolyse des 5-Phenyl-tetrazols // Justus Liebigs Ann. Chem. 1962. – T. 654. – № 1. – C. 146–160.
25. Markgraf J.H., Brown S.H., Kaplinsky M.W., Peterson R.G. The Thermolysis of 5-Aryltetrazoles // J. Org. Chem. 1964. – T. 29. – № 9. – C. 2629–2632.
26. Doan V., Noble B.B., Coote M.L. Electrostatic Activation of Tetrazoles // Journal of Organic Chemistry. American Chemical Society, 2020. – T. 85. – № 15. – C. 10091–10097.
27. Sustmann H., Clovis J.S., Eckell A., Huisgen R. Der Nachweis des freien Diphenylnitrilimins als Zwischenstufe bei Cycloadditionen // Chem. Ber. 1967. – T. 100. – C. 60–70.
28. Wentrup C. Flash-Vakuumpyrolyse – Techniken und Reaktionen // Angewandte Chemie. Wiley, 2017. – T. 129. – № 47. – C. 15002–15031.
29. Wentrup C. Flash Vacuum Pyrolysis of Azides, Triazoles, and Tetrazoles // Chemical Reviews. American Chemical Society, 2017. – T. 117. – № 5. – C. 4562–4623.
30. Aitken R.A., Boubalouta Y. Recent Advances in the Synthesis of Heterocyclic Compounds Using Flash Vacuum Pyrolysis // Adv. Heterocycl. Chem. Academic Press Inc., 2015. – T. 115. – C. 93–150.
31. Bégué D., Dargelos A., Wentrup C. Rearrangements of Nitrile Imines: Ring Expansion of Benzonitrile Imines to Cycloheptatetraenes and Ring Closure to 3-Phenyl-3 H-diazirines // Journal of Organic Chemistry. American Chemical Society, 2019. – T. 84. – № 13. – C. 8668–8673.
32. Miri M., Taherpour A.A., Wentrup C. Nitrile Imine Cyclizations and Rearrangements: N-Phenyl-C-styrylnitrile Imine and N-Phenyl-C-phenylethynynitrile Imine // Journal of Organic Chemistry. American Chemical Society, 2024. – T. 89. – № 13. – C. 9360–9370.
33. Zhao X., Liu Q., Feng R., Zeng X., Wentrup C. Photolysis and Pyrolysis of Phenyltetrazoles: Formation of Phenylcarbodiimide, N-Phenylnitrile Imine, Phenylnitrene, Indazole, and Fulvenallene // European J. Org. Chem. Wiley-VCH Verlag, 2019. – T. 2019. – № 41. – C. 6945–6950.
34. Lucero P.L., Peláez W.J., Riedl Z., Hajós G., Moyano E.L., Yranzo G.I. Flash vacuum pyrolysis of azolyacroleins and azolybutadienes // Tetrahedron. 2012. – T. 68. – № 4. – C. 1299–1305.

35. Bégué D., Dargelos A., Wentrup C. Aryl Nitrile Imines and Diazo Compounds. Formation of Indazole, Pyridine *N*-Imine, and 2-Pyridyldiazomethane from Tetrazoles // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 2020. – T. 85. – № 12. – C. 7952–7958.
36. Smedley C.J., Li G., Barrow A.S., Gialelis T.L., Giel M.C., Ottonello A., Cheng Y., Kitamura S., Wolan D.W., Sharpless K.B., Moses J.E. Diversity Oriented Clicking (DOC): Divergent Synthesis of SuFExable Pharmacophores from 2-Substituted-Alkynyl-1-Sulfonyl Fluoride (SASF) Hubs // *Angewandte Chemie - International Edition*. 2020. – T. 59. – № 30. – C. 12460–12469.
37. Kolb H.C., Sharpless K.B. The growing impact of click chemistry on drug discovery // *Drug Discov. Today*. 2003. – T. 8. – № 24. – C. 1128–1137.
38. Bertozzi C.R. A decade of bioorthogonal chemistry // *Accounts of Chemical Research*. 2011. – T. 44. – № 9. – C. 651–653.
39. Bird R.E., Lemmel S.A., Yu X., Zhou Q.A. Bioorthogonal Chemistry and Its Applications // *Bioconjugate Chemistry. American Chemical Society*, 2021. – T. 32. – № 12. – C. 2457–2479.
40. Song W., Wang Y., Qu J., Madden M.M., Lin Q. A Photoinducible 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction for Rapid, Selective Modification of Tetrazole-Containing Proteins // *Angewandte Chemie. Wiley*, 2008. – T. 120. – № 15. – C. 2874–2877.
41. Pirota V., Benassi A., Doria F. Lights on 2,5-diaryl tetrazoles: applications and limits of a versatile photoclick reaction // *Photochemical & Photobiological Sciences. Springer Nature*, 2022. – T. 21. – № 5. – C. 879–898.
42. Lim R.K.V., Lin Q. Photoinducible bioorthogonal chemistry: A spatiotemporally controllable tool to visualize and perturb proteins in live cells // *Acc. Chem. Res.* 2011. – T. 44. – № 9. – C. 828–830.
43. Dietrich M., Delaittre G., Blinco J.P., Inglis A.J., Bruns M., Barner-Kowollik C. Photoclickable surfaces for profluorescent covalent polymer coatings // *Adv. Funct. Mater.* 2012. – T. 22. – № 2. – C. 304–312.
44. Delaittre G., Goldmann A.S., Mueller J.O., Barner-Kowollik C. Efficient Photochemical Approaches for Spatially Resolved Surface Functionalization // *Angewandte Chemie - International Edition*. 2015. – T. 54. – № 39. – C. 11388–11403.

45. Blasco E., Sugawara Y., Lederhose P., Blinco J.P., Kelterer A.M., Barner-Kowollik C. Understanding Reactivity Patterns in Light-Induced Nitrile Imine Mediated Tetrazole–Ene Cycloadditions // *ChemPhotoChem*. Wiley-VCH Verlag, 2017. – T. 1. – № 5. – C. 159–163.
46. Guerra C., Ayarde-Henríquez L., Rodríguez-Núñez Y.A., Ensuncho A., Chamorro E. Elucidating the N–N and C–N Bond-breaking Mechanism in the Photoinduced Formation of Nitrile Imine // *ChemPhysChem*. John Wiley and Sons Inc, 2023. – T. 24. – № 11.
47. Zheng S., Wang Y., Yu Z., Lin Q., Coppens P. Direct Observation of a Photoinduced Nonstabilized Nitrile Imine Structure in the Solid State // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. – T. 131. – C. 18036–18037.
48. Clovis J.S., Eckell A., Huisgen R., Sustmann R. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXV. Der Nachweis des freien Diphenylnitrilimins als Zwischenstufe bei Cycloadditionen // *Chem. Ber.* 1967. – T. 100. – № 1. – C. 60–70.
49. Lohse V., Leihkauf P., Csongar Ch., Tomaschewski G. Photochemie diarylsubstituierter 2H-Tetrazole. VI. Quantenausbeuten der Photolyse diarylsubstituierter 2H-Tetrazole // *Journal für Praktische Chemie*. Wiley, 1988. – T. 330. – № 3. – C. 406–414.
50. Abe M., Bégué D., Silva H.S., Dargelos A., Wentrup C. Triplet States of Tetrazoles, Nitrenes, and Carbenes from Matrix Photolysis of Tetrazoles, and Phenylecyanamide as a Source of Phenylnitrene // *J. Phys. Chem. A. NLM (Medline)*, 2018. – T. 122. – № 37. – C. 7276–7283.
51. Wang Y., Rivera Vera C.I., Lin Q. Convenient synthesis of highly functionalized pyrazolines via mild, photoactivated 1,3-dipolar cycloaddition // *Org. Lett.* 2007. – T. 9. – № 21. – C. 4155–4158.
52. Wang Y., Song W., Hu W.J., Lin Q. Fast Alkene Functionalization In Vivo by Photoclick Chemistry: HOMO Lifting of Nitrile Imine Dipoles // *Angewandte Chemie International Edition*. 2009. – T. 48. – № 29. – C. 5330–5333.
53. An P., Lin Q. Sterically shielded tetrazoles for a fluorogenic photoclick reaction: tuning cycloaddition rate and product fluorescence // *Org. Biomol. Chem. Royal Society of Chemistry*, 2018. – T. 16. – № 29. – C. 5241–5244.
54. Green L., Livingstone K., Bertrand S., Peace S., Jamieson C. UV-Induced 1,3,4-Oxadiazole Formation from 5-Substituted Tetrazoles and Carboxylic Acids in Flow // *Chemistry - A European Journal*. Wiley-VCH Verlag, 2020. – T. 26. – № 65. – C. 14866–14870.
55. Burke A., Spiccio S., Di Filippo M., Baumann M. Photochemical Synthesis of Pyrazolines from Tetrazoles in Flow // *SynOpen*. Georg Thieme Verlag, 2023. – T. 7. – № 1. – C. 69–75.

56. Cronly D., Smyth M., Moody T.S., Wharry S., Bruno-Colmenarez J., Twamley B., Baumann M. Structurally Diverse Nitrogen-Rich Scaffolds via Continuous Photo-Click Reactions // *Org. Lett. American Chemical Society*, 2024. – T. 26. – № 49. – C. 10559–10563.
57. Alfano A.I., García-Lacuna J., Griffiths O.M., Ley S. V., Baumann M. Continuous flow synthesis enabling reaction discovery // *Chemical Science. Royal Society of Chemistry*, 2024.
58. Pascual-Escudero A., Ortiz-Rojano L., Simón-Fuente S., Adrio J., Ribagorda M. Aldehydes as Photoremovable Directing Groups: Synthesis of Pyrazoles by a Photocatalyzed [3+2] Cycloaddition/Norrish Type Fragmentation Sequence // *Org. Lett. American Chemical Society*, 2021. – T. 23. – № 12. – C. 4903–4908.
59. Matsuoka T., Takasaki R., Akiba H., Ogata K., Hattori A., Arichi N., Kakeya H., Yamasaki S., Ishihama Y., Ohno H., Inuki S. Visible light-mediated photocatalytic coupling between tetrazoles and carboxylic acids for biomolecule labelling // *Chemical Communications*. 2025. – T. 61. – № 34. – C. 6320–6323.
60. Shawali A.S., Mosselhi M.A.N. Hydrazonoyl Halides : Useful Building Blocks for the Synthesis of Arylazoheterocycles // *J. Heterocycl. Chem.* 2003. – T. 40. – C. 725–745.
61. Huisgen R. The formation of nitrile imines in the thermal breakdown of 2,5-disubstituted tetrazoles // *Communications*. 1954. – T. 24. – № 3. – C. 1954–1955.
62. Shawali A.S., Elwan N.M., Awad A.M. Kinetics and Mechanism of Dehydrochlorination of N-Aryl 2-Oxo-2-phenylaminoethanehydrazonoyl Chlorides and their Mass Spectra // *J. Chem. Res.* 1997. № 8. – C. 268–269.
63. Wang S., Lee Y.-J., Liu W.R. The nitrilimine-alkene cycloaddition is an ultra rapid click reaction // *The Royal Society of Chemistry*. 2014. – T. 3. – C. 10715–10722.
64. Lee Y.J., Wu B., Raymond J.E., Zeng Y., Fang X., Wooley K.L., Liu W.R. A genetically encoded acrylamide functionality // *ACS Chem. Biol.* 2013. – T. 8. – № 8. – C. 1664–1670.
65. Hegarty A.F., Cashman M.P., Scott F.L. The kinetics of nitrilimine formation in base-catalysed hydrolysis of hydrazonoyl halides // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. 1972. № 1. – C. 44.
66. Saleh T.S., Narasimharao K., Ahmed N.S., Basahel S.N., Al-Thabaiti S.A., Mokhtar M. Mg-Al hydrotalcite as an efficient catalyst for microwave assisted regioselective 1,3-dipolar cycloaddition of nitrilimines with the enamino derivatives: A green protocol // *J. Mol. Catal. A Chem.* 2013. – T. 367. – C. 12–22.

67. Dadiboyena S., Hamme A.T. Environmentally benign lewis acid promoted [2+3] dipolar cycloaddition reactions of nitrile imines with alkenes in water // *European J. Org. Chem.* 2013. № 33. – C. 7567–7574.
68. Shawali A.S., Farghaly T.A. Reactions of hydrazoneyl halides with heterocyclic thiones. Convenient methodology for heteroannulation, synthesis of spiroheterocycles and heterocyclic ring transformation // *Arkivoc* / ed. Zhdankin V. V. 2008. – T. 2008. – № 1. – C. 18–64.
69. Shawali A.S., Mosselhi M.A.N. Hydrazoneyl Halides : Useful Building Blocks for the Synthesis of Arylazoheterocycles // *J. Heterocycl. Chem.* 2003. – T. 40. – C. 725–745.
70. Yamaletdinova N.R., Gataullin R.R. Advances in the Synthesis of Heterocycles with Two and Three Heteroatoms using Hydrazoneyl Halides // *Helvetica Chimica Acta*. John Wiley and Sons Inc, 2024. – T. 107. – № 7.
71. Wolkoff P. A New Method of Preparing Hydrazoneyl Halides // *Can. J. Chem.* 1975. – T. 53. – C. 1333–1335.
72. Giustiniano M., Meneghetti F., Mercalli V., Varese M., Giustiniano F., Novellino E., Tron G.C. Synthesis of Aminocarbonyl *N*-Acylhydrazones by a Three-Component Reaction of Isocyanides, Hydrazoneyl Chlorides, and Carboxylic Acids // *Org. Lett.* 2014. – T. 16. – № 20. – C. 5332–5335.
73. Ribeiro C.J.A., Nunes R.C., Amaral J.D., Gonçalves L.M., Rodrigues C.M.P., Moreira R., Santos M.M.M. Spirotriazoline oxindoles: A novel chemical scaffold with in vitro anticancer properties // *Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS*, 2017. – T. 140. – C. 494–509.
74. Tian Y., Li J., Zhang F., Ma J. Regioselective Decarboxylative Cycloaddition Route to Fully Substituted 3-CF₃-Pyrazoles from Nitrilimines and Isoxazolidinediones // *Adv. Synth. Catal.* John Wiley and Sons Inc, 2021. – T. 363. – № 8. – C. 2093–2097.
75. Baudet J., Lesur E., Ribéraud M., Chevalier A., D’Anfray T., Thuéry P., Audisio D., Taran F. Synthesis of sydnominines from sydnones and their use for bioorthogonal release of isocyanates in cells // *Chemical Communications. Royal Society of Chemistry*, 2024. – T. 60. – № 27. – C. 3657–3660.
76. Browne D.L., Harrity J.P.A. Recent developments in the chemistry of sydnones // *Tetrahedron*. 2010. – T. 66. – № 3. – C. 553–568.
77. Huisgen R., Gotthardt H., Grashey R. Reactions of Sydnones with Alkenes // *Angewandte Chemie - International Edition*. 1962. – T. 1. – № 1. – C. 1962.

78. Browne D.L., Helm M.D., Plant A., Harrity J.P.A. A sydnone cycloaddition route to pyrazole boronic esters // *Angewandte Chemie - International Edition*. 2007. – T. 46. – № 45. – C. 8656–8658.
79. Krauch C.H., Kuhls J., Piek H.-J. 4-Phenyl- Δ^2 -1,3,4-oxadiazolin-5-on aus N-Phenylsydnon. Eine photochemische reaktion mit CO₂. // *Tetrahedron Lett.* Pergmon Press Ltd, 1966. – T. 7. – № 34. – C. 4043–4048.
80. Claus P., Doppler T., Gakis N., Georgarakis M., Giezendanner H., Gilgen P., Heimgartner H., Jackson B., Märky M., Narasimhan N.S., Rosenkranz H.J., Wunderli A., Hansen H.J., Schmid H. Photochemistry of some heterocyclic systems // *Pure and Applied Chemistry*. 1973. – T. 33. – № 2–3. – C. 339–362.
81. Butković K., Vuk D., Marinić Ž., Penić J., Šindler-Kulyk M. Synthesis and photochemistry of 3-(o-stilbeneyl)-4-H/Me/Ph-sydnone; Intramolecular cyclization to 1,2-benzodiazepines and/or quinolines // *Tetrahedron*. 2010. – T. 66. – № 48. – C. 9356–9362.
82. Porte K., Riomet M., Figliola C., Audisio D., Taran F. Click and Bio-Orthogonal Reactions with Mesoionic Compounds // *Chemical Reviews*. American Chemical Society, 2021. – T. 121. – № 12. – C. 6718–6743.
83. Zhang L., Zhang X., Yao Z., Jiang S., Deng J., Li B., Yu Z. Discovery of Fluorogenic Diarylsydnone-Alkene Photoligation: Conversion of ortho-Dual-Twisted Diarylsydnone into Planar Pyrazolines // *J. Am. Chem. Soc.* American Chemical Society, 2018. – T. 140. – № 24. – C. 7390–7394.
84. Deng J., Wu X., Guo G., Zhao X., Yu Z. Photoisomerization-enhanced 1,3-dipolar cycloaddition of carbon-bridged octocyclic azobenzene with photo-released nitrile imine for peptide stapling and imaging in live cells // *Org. Biomol. Chem.* Royal Society of Chemistry, 2020. – T. 18. – № 29. – C. 5602–5607.
85. Gao J., Xiong Q., Wu X., Deng J., Zhang X., Zhao X., Deng P., Yu Z. Direct ring-strain loading for visible-light accelerated bioorthogonal ligation via diarylsydnone-dibenzo[b,f][1,4,5]thiadiazepine photo-click reactions // *Commun. Chem.* Nature Research, 2020. – T. 3. – № 1.
86. Li B.L., Li S., Zhang C., Zhou Y., Zhao X., Yu Z. Photoclick and Release for Spatiotemporally Localized Theranostics of Single Cells via In Situ Generation of 1,3-Diaryl-1H-benzo[f]indazole-4,9-dione // *Angewandte Chemie - International Edition*. John Wiley and Sons Inc, 2025. – T. 64. – № 4.

87. Fang M., Kumar G.S., Racioppi S., Zhang H., Rabb J.D., Zurek E., Lin Q. Hydrazonyl Sultones as Stable Tautomers of Highly Reactive Nitrile Imines for Fast Bioorthogonal Ligation Reaction // *J. Am. Chem. Soc. American Chemical Society*, 2023. – T. 145. – № 18. – C. 9959–9964.
88. Fang M., Srikanth Kumar G., Lin Q. Systematic Structural Tuning Yields Hydrazonyl Sultones for Faster Bioorthogonal Protein Modification** // *ChemBioChem. John Wiley and Sons Inc*, 2023. – T. 24. – № 14.
89. Borade B.R., Fang M., Lin Q. Synthesis of Hydrazonyl Sultones via Phosphine-Mediated Cyclodehydration of Vicinal Sulfo-acyl Hydrazides // *Org. Lett.* 2024. – T. 26. – № 39. – C. 8239–8243.
90. Wamhoff H., Zahran M. Dihalogentriphenylphosphoranes in Heterocyclic Synthesis; 15. ¹ A Simple One-Pot-Procedure for the Generation of Nitrilimines with the Aid of Dihalogentriphenylphosphoranes: 1,3-Dipolar Cycloadditions and 1,5-Electrocyclizations // *Synthesis (Stuttg)*. 1987. – T. 1987. – № 10. – C. 876–879.
91. Potent 1,3,4-trisubstituted pyrrolidine CCR5 receptor antagonists: Effects of fused heterocycles on antiviral activity and pharmacokinetic properties // *Bioorg. Med. Chem. Lett. Elsevier Ltd*, 2005. – T. 15. – № 8. – C. 2129–2134.
92. Lokanatha Rai K.M., Hassner A. Chloramine-T In Heterocyclic Synthesis; 1A Simple Procedure for the Generation of Nitrilimines and Its Application to the Synthesis of Pyrazolines // *Synth. Commun.* 1989. – T. 19. – № 16. – C. 2799–2807.
93. Bhaskar Reddy D., Somasekhar Reddy A., Padmaja A. Synthesis of novel spiro tetrahydrothiapyranoisoxazolines and pyrazolines // *Synth. Commun. Marcel Dekker Inc.*, 1999. – T. 29. – № 24. – C. 4433–4442.
94. Umesha K.B., Rai K.M.L., Harish Nayaka M.A. Antioxidant and Antimicrobial Activity of 5-methyl-2-(5-methyl-1,3-diphenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-one. // *Int. J. Biomed. Sci.* 2009. – T. 5. – № 4. – C. 359–368.
95. Gladstone W.A.F., Aylward J.B., Norman R.O.C. Reactions of Lead Tetra-acetate. Part XVIII. Oxidation of Aldehyde Hydrazones: A New Method for the Generation of Nitrilimines // *J. Chem. Soc.* 1969. – C. 2587–2598.
96. Sowmya D. V., Lakshmi Teja G., Padmaja A., Kamala Prasad V., Padmavathi V. Green approach for the synthesis of thiophenyl pyrazoles and isoxazoles by adopting 1,3-dipolar cycloaddition

- methodology and their antimicrobial activity // *Eur. J. Med. Chem.* Elsevier Masson SAS, 2018. – T. 143. – C. 891–898.
97. Pal G., Paul S., Ghosh P.P., Das A.R. PhIO promoted synthesis of nitrile imines and nitrile oxides within a micellar core in aqueous media: A regiocontrolled approach to synthesizing densely functionalized pyrazole and isoxazoline derivatives // *RSC Adv.* 2014. – T. 4. – № 16. – C. 8300–8307.
 98. Kobayashi E., Togo H. Facile One-Pot Transformation of Primary Alcohols into 3-Aryl- and 3-Alkyl-isoxazoles and -pyrazoles // *Synthesis (Germany)*. Georg Thieme Verlag, 2019. – T. 51. – № 19. – C. 3723–3735.
 99. De Mico A., Margarita R., Parlanti L., Vescovi A., Piancatelli G. A Versatile and Highly Selective Hypervalent Iodine (III)/ 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy-Mediated Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds. 1997.
 100. Song L., Lai Y., Li H., Ding J., Yao H., Su Q., Huang B., Ouyang M.A., Tong R. Environmentally Benign and User-Friendly in Situ Generation of Nitrile Imines from Hydrazones for 1,3-Dipolar Cycloaddition // *Journal of Organic Chemistry*. American Chemical Society, 2022. – T. 87. – № 15. – C. 10550–10554.
 101. Linden M., Hofmann S., Herman A., Ehler N., Bär R.M., Waldvogel S.R. Electrochemical Synthesis of Pyrazolines and Pyrazoles via [3+2] Dipolar Cycloaddition // *Angewandte Chemie - International Edition*. John Wiley and Sons Inc, 2023. – T. 62. – № 9.
 102. Miura T., Hagiwara K., Nakamuro T., Nagata Y., Oku N., Murakami M. Regioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitriles with Nitrile Imines Generated from Tetrazoles // *Chem. Lett.* Chemical Society of Japan, 2021. – T. 50. – № 1. – C. 131–135.
 103. Jamieson C., Livingstone K. The Nitrile Imine 1,3-Dipole. Cham: Springer International Publishing, 2020.
 104. The chemistry of heterocycles in the 21st century // *Russian Chemical Reviews*. Russian Academy of Sciences, Department of Chemistry and Materials Science, 2024. – T. 93. – № 7. – C. RCR5125.
 105. Monteiro Â., Gonçalves L.M., Santos M.M.M. Synthesis of novel spiropyrazoline oxindoles and evaluation of cytotoxicity in cancer cell lines // *Eur. J. Med. Chem.* Elsevier Masson SAS, 2014. – T. 79. – C. 266–272.

106. Dadiboyena S. Cycloadditions and condensations as essential tools in spiropyrazoline synthesis // Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS, 2013. – T. 63. – C. 347–377.
107. Hiesinger K., Dar'in D., Proschak E., Krasavin M. Spirocyclic Scaffolds in Medicinal Chemistry // J. Med. Chem. 2021. – T. 64. – № 1. – C. 150–183.
108. Huisgen R., Grashey R., Seidel M., Knupfer H., Schmidt R. 1,3-Dipolare Additionen, III. Umsetzungen des Diphenylnitrilimins mit Carbonyl und Thiocarbonyl-Verbindungen // Justus Liebigs Ann. Chem. 1962. – T. 658. – № 1. – C. 169–180.
109. Huisgen R., Sauer J., Seidel M. Ringöffnungen der Azole, VI. Die Thermolyse 2,5-disubstituierter Tetrazole zu Nitrilimininen // Chem. Ber. 1961. – T. 94. – № 9. – C. 2503–2509.
110. Jia P., Lin Z., Luo C., Liang J., Lai R., Guo L., Yao Y., Wu Y. Synthesis of spirotriazolines and spirooxadiazolines via light-induced 1,3-dipolar [3+2] cycloadditions // New Journal of Chemistry. Royal Society of Chemistry, 2023. – T. 47. – № 44. – C. 20248–20252.
111. Sami Shawali A., Osman Abdelhamid A. Synthesis of Spiro-heterocycles via 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrilimines to Exoheterocyclic Enones. Site-, Regio- and Stereo-Selectivities Overview // Curr. Org. Chem. 2012. – T. 16. – № 22. – C. 2673–2689.
112. Huisgen R., Sustmann R., Wallbillich G. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, XXIX. Orientierungsphänomene bei der Anlagerung von Nitrilimininen an α,β -ungesättigte Carbonester, Vinyläther und Enamine // Chem. Ber. 1967. – T. 100. – № 6. – C. 1786–1801.
113. Tanaka K., Maeno S., Mitsunashi K. Cycloadditions of *N*-Aryl-*C*-(trifluoromethyl)nitrilimines with dimethyl fumarate and maleate // J. Heterocycl. Chem. 1985. – T. 22. – № 2. – C. 565–568.
114. Oh L.M. Synthesis of celecoxib via 1,3-dipolar cycloaddition // Tetrahedron Lett. 2006. – T. 47. – № 45. – C. 7943–7946.
115. Utecht G., Fruziński A., Jasiński M. Polysubstituted 3-trifluoromethylpyrazoles: regioselective (3 + 2)-cycloaddition of trifluoroacetonitrile imines with enol ethers and functional group transformations // Org. Biomol. Chem. The Royal Society of Chemistry, 2018. – T. 16. – № 8. – C. 1252–1257.
116. Kowalczyk A., Utecht-Jarzyńska G., Mlostoń G., Jasiński M. Trifluoromethylated Pyrazoles via Sequential (3 + 2)-Cycloaddition of Fluorinated Nitrile Imines with Chalcones and Solvent-Dependent Deacylative Oxidation Reactions // Org. Lett. American Chemical Society, 2022. – T. 24. – № 13. – C. 2499–2503.

117. Zhang Y., Zeng J.L., Chen Z., Wang R. Base-Promoted (3 + 2) Cycloaddition of Trifluoroacetohydrazonoyl Chlorides with Imidates en Route to Trifluoromethyl-1,2,4-Triazoles // *Journal of Organic Chemistry*. American Chemical Society, 2022. – T. 87. – № 21. – C. 14514–14522.
118. Han T., Wang K.H., Yang M., Zhao P., Wang F., Wang J., Huang D., Hu Y. Synthesis of Difluoromethylated Pyrazoles by the [3 + 2] Cycloaddition Reaction of Difluoroacetohydrazonoyl Bromides // *Journal of Organic Chemistry*. American Chemical Society, 2022. – T. 87. – № 1. – C. 498–511.
119. Ren Y., Ma R., Feng Y., Wang K.H., Wang J., Huang D., Lv X., Hu Y. Synthesis of Difluoromethyl Pyrazolines and Pyrazoles by [3+2] Cycloaddition Reaction of Difluoroacetohydrazonoyl Bromides with Electron-deficient Olefins // *Asian J. Org. Chem.* John Wiley and Sons Inc, 2022. – T. 11. – № 11.
120. Zhang N., Ma H., Cheung C.W., Zhang F.G., Jasiński M., Ma J.A., Nie J. Regioselective [3 + 2] cycloaddition of di/trifluoromethylated hydrazonoyl chlorides with fluorinated nitroalkenes: a facile access to 3-di/trifluoroalkyl-5-fluoropyrazoles // *Org. Biomol. Chem.* Royal Society of Chemistry, 2023. – T. 21. – № 24. – C. 5040–5045.
121. Gao L., Shi R., Tian Y., Luo X., Zheng Y., Wang Q. Synthesis of Pyrazoles through [3+2] Cyclization of Nitrile Imines with Cinnamaldehydes Followed by Air Oxidation // *ChemistrySelect*. John Wiley and Sons Inc, 2021. – T. 6. – № 45. – C. 12838–12842.
122. Li M.M., Huang H., Tian W., Pu Y., Zhang C., Yang J., Ren Q., Tao F., Deng Y., Lu J. Construction of multi-substituted pyrazoles via potassium carbonate-mediated [3 + 2] cycloaddition of in situ generated nitrile imines with cinnamic aldehydes // *RSC Adv.* Royal Society of Chemistry, 2022. – T. 12. – № 21. – C. 13087–13092.
123. Zeng H., Fang X., Yang Z., Zhu C., Jiang H. Regioselective Synthesis of 5-Trifluoromethylpyrazoles by [3 + 2] Cycloaddition of Nitrile Imines and 2-Bromo-3,3,3-trifluoropropene // *Journal of Organic Chemistry*. American Chemical Society, 2021. – T. 86. – № 3. – C. 2810–2819.
124. Zhou Y., Gao C.F., Ma H., Nie J., Ma J.A., Zhang F.G. Quadruple Functionalized Pyrazole Pharmacophores by One-pot Regioselective [3+2] Cycloaddition of Fluorinated Nitrile Imines and Dicyanoalkenes // *Chem. Asian J.* John Wiley and Sons Ltd, 2022. – T. 17. – № 15.
125. Algieri V., Algieri C., Costanzo P., Fiorani G., Jiritano A., Olivito F., Tallarida M.A., Trombetti F., Maiuolo L., De Nino A., Nesci S. Novel Regioselective Synthesis of 1,3,4,5-Tetrasubstituted

- Pyrazoles and Biochemical Valuation on F1FO-ATPase and Mitochondrial Permeability Transition Pore Formation // *Pharmaceutics*. MDPI, 2023. – T. 15. – № 2.
126. Bonini B.F., Franchini M.C., Gentili D., Locatelli E., Ricci A. 1,3-Dipolar cycloaddition of nitrile imines with functionalized acetylenes: Regiocontrolled Sc(OTf)₃-catalyzed synthesis of 4- and 5-substituted pyrazoles // *Synlett*. 2009. № 14. – C. 2328–2332.
 127. Molteni G. When hydrazonoyl chlorides meet terminal alkynes: Regioselective copper(I)-catalysed “click” sequential reactions to 5-substituted pyrazoles // *Heterocycles*. Japan Institute of Heterocyclic Chemistry, 2020. – T. 100. – № 8. – C. 1249–1259.
 128. Silvani A., Manenti M., Molteni G. Copper(I)-Catalysed Reaction of Hydrazonoyl Chlorides with Homopropargylic Alcohols: Regioselective Synthesis of 5-Substituted Pyrazoles // *Synthesis* (Stuttg). Georg Thieme Verlag, 2023. – T. 55. – № 07. – C. 1150–1158.
 129. Weeks K.N., Zhu L. Copper-Catalyzed Conjugation between Nitrile Imines and Terminal Alkynes // *Journal of Organic Chemistry*. American Chemical Society, 2025. – T. 90. – № 24. – C. 8329–8339.
 130. Sibi M.P., Stanley L.M., Soeta T. Enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile imines to α -substituted and α,β -disubstituted α,β -unsaturated carbonyl substrates: A method for synthesizing dihydropyrazoles bearing a chiral quaternary center // *Adv. Synth. Catal.* 2006. – T. 348. – № 16–17. – C. 2371–2375.
 131. Gerten A.L., Slade M.C., Pugh K.M., Stanley L.M. Catalytic, enantioselective 1,3-dipolar cycloadditions of nitrile imines with methyleneindolinones // *Org. Biomol. Chem.* 2013. – T. 11. – № 45. – C. 7834–7837.
 132. Wang G., Liu X., Huang T., Kuang Y., Lin L., Feng X. Asymmetric Catalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Imines for the Synthesis of Chiral. 2013. № c. – C. 61–64.
 133. Hashimoto T., Maruoka K. Recent Advances of Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions // *Chemical Reviews*. American Chemical Society, 2015. – T. 115. – № 11. – C. 5366–5412.
 134. Domingo L.R., José Aurell M., Jalal R., Esseffar M. A DFT study of the role of Lewis acid catalysts in the mechanism of the 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile imines towards electron-deficient acryloyl derivatives // *Comput. Theor. Chem.* 2012. – T. 986. – C. 6–13.

135. Fukui K. A Simple Quantum-Theoretical Interpretation of the Chemical Reactivity of Organic Compounds // *Frontier Orbitals And Reaction Paths: Selected Papers of Kenichi Fukui*. World Scientific, 1997. – T. 7. – C. 125–149.
136. Houk K.N., Sims Joyner., Watts C.R., Luskus L.J. Origin of reactivity, regioselectivity, and periselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions // *J. Am. Chem. Soc.* 1973. – T. 95. – № 22. – C. 7301–7315.
137. Sustmann R. A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. I. 1,3-dipolar cycloadditions // *Tetrahedron Lett.* Pergamon Press, 1971. – T. 12. – № 29. – C. 2717–2720.
138. Domingo L.R. Molecular electron density theory: A modern view of reactivity in organic chemistry // *Molecules*. MDPI AG, 2016. – T. 21. – № 10.
139. Geerlings P., De Proft F., Langenaeker W. Conceptual density functional theory // *Chem. Rev.* American Chemical Society, 2003. – T. 103. – № 5. – C. 1793–1873.
140. Domingo L.R., Ríos-Gutiérrez M., Pérez P. Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity // *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2016. – T. 21. – № 6. – C. 748.
141. Becke A.D., Edgecombe K.E. A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems // *J. Chem. Phys.* 1990. – T. 92. – № 9. – C. 5397–5403.
142. Savin A., Silvi B., Colonna F. Topological analysis of the electron localization function applied to delocalized bonds // *Can. J. Chem.* 1996. – T. 74. – № 6. – C. 1088–1096.
143. Savin A., Nesper R., Wengert S., Fässler T.F. ELF: The electron localization function // *Angewandte Chemie (International Edition in English)*. Wiley-VCH Verlag, 1997. – T. 36. – № 17. – C. 1808–1832.
144. Johnson E.R., Keinan S., Mori-Sánchez P., Contreras-García J., Cohen A.J., Yang W. Revealing noncovalent interactions // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. – T. 132. – № 18. – C. 6498–6506.
145. Molteni G., Ponti A. The Nitrilimine-Alkene Cycloaddition Regioselectivity Rationalized by Density Functional Theory Reactivity Indices // *Molecules*. 2017. – T. 22. – № 2. – C. 202.
146. Molteni G., Ponti A. Arylazide cycloaddition to methyl propiolate: DFT-based quantitative prediction of regioselectivity // *Chemistry - A European Journal*. 2003. – T. 9. – № 12. – C. 2770–2774.

147. Ponti A., Molteni G. DFT-HSAB prediction of regioselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions: Behavior of (4-substituted)benzonitrile oxides towards methyl propiolate // *Chemistry - A European Journal*. 2006. – T. 12. – № 4. – C. 1156–1161.
148. Ponti A., Molteni G. DFT-based quantitative prediction of regioselectivity: Cycloaddition of nitrilimines to methyl propiolate // *Journal of Organic Chemistry*. 2001. – T. 66. – № 15. – C. 5252–5255.
149. Molteni G., Ponti A. Assessment of mechanistic hypotheses of 1,3-dipolar cycloaddition of (arylsulfonyl)allene to nitrilimines by DFT reactivity indices // *Tetrahedron*. Elsevier Ltd, 2003. – T. 59. – № 28. – C. 5225–5229.
150. Mondal B., Domingo L.R., Mohammad-Salim H.A., Acharjee N. Unveiling the mechanism, regiochemistry and substituent effects of the [3 + 2] cycloaddition reactions of C, N-diaryl nitrile imine to ethylene derivatives from the molecular electron density theory perspective // *Comput. Theor. Chem.* Elsevier B.V., 2023. – T. 1230.
151. Domingo L.R., Ríos-Gutiérrez M. A Useful Classification of Organic Reactions Based on the Flux of the Electron Density // *Scientiae Radices*. Radomskie Towarzystwo Naukowe, 2023. – T. 2. – № 1. – C. 1–24.
152. Domingo L.R., Ghodsi F., Ríos-Gutiérrez M. A molecular electron density theory study of the synthesis of spirobipyrazolines through the domino reaction of nitrilimines with allenates // *Molecules*. 2019. – T. 24. – № 22. – C. 4159.
153. Ríos-Gutiérrez M., Domingo L.R., Esseffar M., Oubella A., Ait Itto M.Y. Unveiling the different chemical reactivity of diphenyl nitrilimine and phenyl nitrile oxide in [3+2] cycloaddition reactions with (R)-carvone through the molecular electron density theory // *Molecules*. MDPI AG, 2020. – T. 25. – № 5.
154. Asserne F., Ouahdi Z., Hakmaoui Y., Eşme A., Abouricha S., El Alaoui Abdellaoui H., Syed A., Zeroual A. Molecular Docking, Regio, Chemo and Stereoselectivity Study of the [3 + 2] Cycloaddition Reaction Between Pyridazi-3-one and Nitrilimine // *Chemistry Africa*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2024. – T. 7. – № 1. – C. 53–62.
155. Ouahdi Z., Ourhriss N., Aitouna A.O., Barhoumi A., Belghiti M.E., Moubarik A., El Alaoui Abdallaoui H., El Idrissi M., Zeroual A. Exploration of the mechanism, chemospecificity, regiospecificity and stereoselectivity of the cycloaddition reaction between 9 α -hydroxypartenolide and nitrilimine: MEDT study // *Theor. Chem. Acc.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2022. – T. 141. – № 10.

156. Aurell M.J., Domingo L.R., Pérez P., Contreras R. A theoretical study on the regioselectivity of 1,3-dipolar cycloadditions using DFT-based reactivity indexes // *Tetrahedron*. 2004. – T. 60. – № 50. – C. 11503–11509.
157. Eckell A., Huisgen R., Sustmann R., Wallbillich G., Grashey D., Spindler E. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXI. Dipolarophilen-Aktivitäten gegenüber Diphenylnitrilimin und zahlenmäßige Ermittlung der Substituenteneinflüsse // *Chem. Ber.* 1967. – T. 100. – № 7. – C. 2192–2213.
158. Leihkauf P., Lohse V., Csongr Ch., Tomaschewski G. Photochemie diarylsubstituierter 2H-Tetrazole. XI [1] Sydnone V [2]. Blitzlichtphotolytische Untersuchungen an 2,5-Diaryl-2H-tetrazolen und 3,4-Diarylsydnonen Absolute Cycloadditionsgeschwindigkeitskonstanten von Diarylnitrilimininen an Dipolarophile // *Journal für Praktische Chemie*. Wiley, 1989. – T. 331. – № 5. – C. 789–798.
159. Remy R., Bochet C.G. Application of Photoclick Chemistry for the Synthesis of Pyrazoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition between Alkynes and Nitrilimines Generated In Situ // *European J. Org. Chem.* 2018. – T. 2018. – № 3. – C. 316–328.
160. Debets M.F., Van Berkel S.S., Dommerholt J., Dirks A.J., Rutjes F.P.J.T., Van Delft F.L. Bioconjugation with strained alkenes and alkynes // *Acc. Chem. Res.* 2011. – T. 44. – № 9. – C. 805–815.
161. Luo W.J., Liang X., Chen M., Wang K.H., Huang D., Wang J., Chen D.P., Hu Y. [3 + 2] Cycloaddition Reaction of Vinylsulfonium Salts with Hydrazonoyl Halides: Synthesis of Pyrazoles // *Journal of Organic Chemistry*. American Chemical Society, 2024. – T. 89. – № 14. – C. 10066–10076.
162. Huisgen R., Knupfer H., Sustmann R., Wallbillich G., Weberndörfer V. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXVII. Zur Anlagerung des Diphenylnitrilimins an nichtkonjugierte Alkene und Alkine; Sterischer Ablauf, Orientierung und Substituenteneinfluß // *Chem. Ber.* 1967. – T. 100. – № 5. – C. 1580–1592.
163. Huisgen R., Seidel M., Wallbillich G., Knupfer H. Diphenyl-nitrilimin und seine 1.3-dipolaren additionen an alkene und alkine // *Tetrahedron*. 1962. – T. 17. – № 1–2. – C. 3–29.
164. Clovis J.S., Eckell A., Huisgen R., Sustmann R., Wallbillich G., Weberndörfer V. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXVIII. Diphenylnitrilimin und arylkonjugierte Alkene // *Chem. Ber.* 1967. – T. 100. – № 5. – C. 1593–1601.

165. Wang K.K., Li Y.L., Jing J., Chen R., Zhao N.N., Li Z.H., Wang M.Y., Ji S.K. Synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles via 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile imines with ninhydrin-derived Morita-Baylis-Hillman carbonates // *Org. Biomol. Chem. Royal Society of Chemistry*, 2022. – T. 20. – № 34. – C. 6923–6930.
166. Padwa A., Pearson W.H. Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products // *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* / ed. Taylor E.C., Wipf P. New York: John Wiley and Sons Inc, 2002. – T. 59.
167. Štverková S., Žák Z., Jonas J. 1,3-dipolar cycloaddition of diphenylnitrilimine to substituted dihydro-3-methylene-2(3 *H*)-furanones // *Liebigs Annalen*. 1995. – T. 1995. – № 3. – C. 477–480.
168. Dunstan J.B.F., Elsey G.M., Russell R.A., Savage G.P., Simpson G.W., Tiekink E.R.T. Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrilimines // *Aust. J. Chem.* 1998. – T. 51. – № 6. – C. 499–510.
169. Papadopoulos S., Stephanidou-Stephanatou J. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of nitrilimines with 1-aroyle-4,5-dihydro-3,4,4-trimethyl-5-methylene-1 *H*-pyrazoles. Synthesis of 6-aroyle-8,9,9-trimethyl-1,2,6,7-tetrazaspiro[4.4]nona-2,7-dienes // *J. Heterocycl. Chem.* 1987. – T. 24. – № 2. – C. 309–312.
170. Huisgen R., Grashey R., Seidel M., Knupfer H., Schmidt R. 1.3-Dipolare Additionen, III. Umsetzungen des Diphenylnitrilimins mit Carbonyl und Thiocarbonyl-Verbindungen // *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1962. – T. 658. – № 1. – C. 169–180.
171. Su Y., Zhao Y., Chang B., Zhao X., Zhang R., Liu X., Huang D., Wang K.-H., Huo C., Hu Y. [3 + 2] Cycloaddition of *para*-Quinone Methides with Nitrile Imines: Approach to Spiro-pyrazoline-cyclohexadienones // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 2019. – T. 84. – № 11. – C. 6719–6728.
172. Soleymani M., Jahanparvar S. A computational study on the [3+2] cycloaddition of para-quinone methides with nitrile imines: a two-stage one-step mechanism // *Monatsh. Chem. Springer*, 2020. – T. 151. – № 1. – C. 51–61.
173. Su Y., Ma C., Zhao Y., Yang C., Feng Y., Wang K.H., Huang D., Huo C., Hu Y. Regioselective synthesis of spiro naphthofuranone-pyrazoline via a [3+2] cycloaddition of benzoaurones with nitrile imines // *Tetrahedron. Elsevier Ltd*, 2020. – T. 76. – № 31–32.

174. Yuan C., Ning X., Gao T., Zeng Z., Lee K., Xing Y., Sun S., Wang G. [3+2] Cycloaddition of Nitrile Imines with 3-Benzylidene Succinimides: A Facile Access to Functionalized Spiropyrazolines // *Asian J. Org. Chem.* John Wiley and Sons Inc, 2022. – T. 11. – № 2.
175. Girgis A.S., Farag H., Ismail N.S.M., George R.F. Synthesis, hypnotic properties and molecular modeling studies of 1,2,7,9-tetraaza-spiro[4.5]dec-2-ene-6,8,10-triones // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. – T. 46. – № 10. – C. 4964–4969.
176. Strauss, A., Otto H. 1,3-Cycloadditions to Highly Substituted, Strained Double Bonds: Spiro-fl-lactams from α -Methylidene-fl-lactams by Reactions with Diphenylnitrilimine, Acetonitrile Oxide, Nitrones, and Diazomethane. 1997. – T. 80. – C. 1823–1830.
177. Pla D., Tan D.S., Gin D.Y. 5-(Methylthio)tetrazoles as versatile synthons in the stereoselective synthesis of polycyclic pyrazolines via photoinduced intramolecular nitrile imine-alkene 1,3-dipolar cycloaddition // *Chem. Sci.* 2014. – T. 5. – № 6. – C. 2407–2415.
178. Basolo L., Beccalli E.M., Borsini E., Broggini G., Khansaa M., Rigamonti M. Access to a novel class of tetracyclic 1,4-benzodiazepin-5-ones starting from α -amino acids by Pd-catalyzed amination/1,3-dipolar cycloaddition as the key steps // *European J. Org. Chem.* 2010. № 9. – C. 1694–1703.
179. Kurra Y., Odoi K.A., Lee Y.J., Yang Y., Lu T., Wheeler S.E., Torres-Kolbus J., Deiters A., Liu W.R. Two Rapid Catalyst-Free Click Reactions for in Vivo Protein Labeling of Genetically Encoded Strained Alkene/Alkyne Functionalities // *Bioconjug. Chem.* American Chemical Society, 2014. – T. 25. – № 9. – C. 1730–1738.
180. Yu Z., Lin Q. Design of spiro[2.3]hex-1-ene, a genetically encodable double-strained alkene for superfast photoclick chemistry // *J. Am. Chem. Soc.* American Chemical Society, 2014. – T. 136. – № 11. – C. 4153–4156.
181. An P., Lewandowski T.M., Erbay T.G., Liu P., Lin Q. Sterically Shielded, Stabilized Nitrile Imine for Rapid Bioorthogonal Protein Labeling in Live Cells // *J. Am. Chem. Soc.* American Chemical Society, 2018. – T. 140. – № 14. – C. 4860–4868.
182. Boitsov V.M., Vyazmin S.Y., Stepanov A. V. 1,3-Dipolar cycloadditions to cyclopropenes: Convenient way for the synthesis of heterocyclic systems // *Targets in Heterocyclic Systems.* Societa Chimica Italiana, 2019. – T. 23. – C. 261–282.

183. Jiang S., Wu X., Liu H., Deng J., Zhang X., Yao Z., Zheng Y., Li B., Yu Z. Ring-Strain-Promoted Ultrafast Diaryltetrazole–Alkyne Photoclick Reactions Triggered by Visible Light // *ChemPhotoChem*. Wiley-VCH Verlag, 2020. – T. 4. – № 5. – C. 327–331.
184. Nguyen S.S., Prescher J.A. Developing bioorthogonal probes to span a spectrum of reactivities // *Nature Reviews Chemistry*. Nature Research, 2020. – T. 4. – № 9. – C. 476–489.
185. An P., Wu H.Y., Lewandowski T.M., Lin Q. Hydrophilic azaspiroalkenes as robust bioorthogonal reporters // *Chemical Communications*. Royal Society of Chemistry, 2018. – T. 54. – № 99. – C. 14005–14008.
186. Kumar G.S., Racioppi S., Zurek E., Lin Q. Superfast Tetrazole-BCN Cycloaddition Reaction for Bioorthogonal Protein Labeling on Live Cells // *J. Am. Chem. Soc.* American Chemical Society, 2022. – T. 144. – № 1. – C. 57–62.
187. Scinto S.L., Bilodeau D.A., Hincapie R., Lee W., Nguyen S.S., Xu M., am Ende C.W., Finn M.G., Lang K., Lin Q., Pezacki J.P., Prescher J.A., Robillard M.S., Fox J.M. Bioorthogonal chemistry // *Nature Reviews Methods Primers*. 2021. – T. 1. – № 1. – C. 30.
188. Tanaka K., Masuda H., Mitsuhashi K. Exo/Endo Stereoselectivity in 1,3-Dipolar Cycloaddition of Trifluoroacetonitrile Oxide and -nitrilimine with Bicyclic Olefins // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1986. – T. 59. – № 12. – C. 3901–3904.
189. Kawai H., Yuan Z., Tokunaga E., Shibata N. Regioselective synthesis of pyrazole triflones based on triflyl alkyne cycloadditions // *Org. Lett.* 2012. – T. 14. – № 20. – C. 5330–5333.
190. Fusco R., Garanti L., Zecchi G. Intramolecular cycloadditions of nitrilimines on acetylenic groups // *Tetrahedron Lett.* 1974. – T. 15. – № 3. – C. 269–272.
191. Winters M.P., Teleha C.A., Sui Z. Synthesis of substituted 2,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazoles and 2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazoles by intramolecular nitrilimine cycloaddition // *Tetrahedron Lett.* Elsevier Ltd, 2014. – T. 55. – № 13. – C. 2150–2153.
192. Voronin V. V., Ledovskaya M.S., Gordeev E.G., Rodygin K.S., Ananikov V.P. [3+2]-Cycloaddition of in Situ Generated Nitrile Imines and Acetylene for Assembling of 1,3-Disubstituted Pyrazoles With Quantitative Deuterium Labeling // *Journal of Organic Chemistry*. 2018. – T. 83. – № 7. – C. 3819–3828.

193. Spiteri C., Keeling S., Moses J.E. New synthesis of 1-substituted-1 H-indazoles via 1,3-dipolar cycloaddition of in situ generated nitrile imines and benzyne // *Org. Lett.* 2010. – T. 12. – № 15. – C. 3368–3371.
194. Morrocchi S., Ricca A., Zanarotti A. New features of the reaction between nitrilimines and arylacetylenes // *Tetrahedron Lett.* 1970. – T. 11. – № 37. – C. 3215–3218.
195. Bonini B.F., Franchini M.C., Gentili D., Locatelli E., Ricci A. 1,3-Dipolar cycloaddition of nitrile imines with functionalized acetylenes: Regiocontrolled Sc(OTf)₃-catalyzed synthesis of 4- and 5-substituted pyrazoles // *Synlett.* © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, 2009. – T. 2009. – № 14. – C. 2328–2332.
196. Molteni G. When hydrazonoyl chlorides meet terminal alkynes: Regioselective copper(I)-catalysed “click” sequential reactions to 5-substituted pyrazoles // *Heterocycles. Japan Institute of Heterocyclic Chemistry*, 2020. – T. 100. – № 8. – C. 1249–1259.
197. Elwan N.M., Awad E.M., Hassaneen H.M. Synthesis of 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyrimidine Derivatives by Cyclocondensation of a 2-Thioxopyrimidin-4(3H)-one with Hydrazonoyl Halides // *Helv. Chim. Acta.* 2003. – T. 86. – C. 739–749.
198. Shou W.G., Yang Y.Y., Wang Y.G. Parallel synthesis of strongly fluorescent tetraaryl-4,5-dihydro-1,2,4- triazoles via 1,3-dipolar cycloaddition on soluble polymer support // *Synthesis (Stuttg.)*. 2005. № 20. – C. 3535–3540.
199. Petrova J. V., Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines and Nitrile Oxides to Exocyclic C=N Bonds—An Approach to Spiro-N-Heterocycles // *Int. J. Mol. Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*, 2025. – T. 26. – № 17. – C. 8673.
200. Aversa M.C., Ferlazzo A., Giannetto P., Kohnke F.H. A Convenient Synthesis of Novel [1,2,4]Triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepine Derivatives // *Communications*. 1986.
201. Molteni G., Broggin G., Pilati T. Diastereoselective nitrilimine cycloaddition to the C=N bond of enantiopure 1,4-benzodiazepinones // *Tetrahedron Asymmetry*. 2002. – T. 13. – № 22. – C. 2491–2495.
202. Tseng W.C., Wang L.Y., Wu T.S., Wong F.F. “One-flask” synthesis to 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles from aldehydes with hydrazonoyl hydrochlorides via 1,3-dipolar cycloaddition // *Tetrahedron. Elsevier Ltd*, 2011. – T. 67. – № 29. – C. 5339–5345.
203. Ferwanah A.R.S., Awadallah A.M. Reaction of nitrilimines and nitrile oxides with hydrazines, hydrazones and oximes // *Molecules*. 2005. – T. 10. – № 2. – C. 492–507.

204. Huisgen R., Grashey R., Knupfer H., Kunz R., Seidel M. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, VI. Anlagerung der Nitrilimine an Azomethine und Isocyanate // Chem. Ber. 1964. – T. 97. – № 4. – C. 1085–1095.
205. Neidlein R., Sui Z. The 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrile Oxides and Nitrile Imines to Alkyl Dicyanoacetates // Helv. Chim. Acta. 1991. – T. 74. – № 3. – C. 501–507.
206. Garanti L., Scandroglio A., Zecchi G. Synthesis of fused ring 1,2,4-triazoles by intramolecular cycloaddition of nitrile imines to the nitrile function // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1976. – T. 13. – № 6. – C. 1339–1341.
207. Miura T., Hagiwara K., Nakamuro T., Nagata Y., Oku N., Murakami M. Regioselective 1,3-dipolar cycloaddition of nitriles with nitrile imines generated from tetrazoles // Chem. Lett. Chemical Society of Japan, 2021. – T. 50. – № 1. – C. 131–135.
208. Katada T., Eguchi S., Sasaki T. Thermal Cycloaddition Reactions of Thiocarbonyl Compounds. Part 2. 1,3- Dipolar Cycloaddition Reactions of Adamantanethione with Nitrile Oxides, Nitrilimines, and Diazoalkanes // J. Chem. Soc. Perkin 1. 1984. – C. 2641–2647.
209. Utecht G., Sioma J., Jasiński M., Mlostoń G. Expected and unexpected results in reactions of fluorinated nitrile imines with (cyclo)aliphatic thioketones // J. Fluor. Chem. 2017. – T. 201. – № July. – C. 68–75.
210. Grubert L., Pätzelt M., Jugelt W., Riemer B., Liebscher J. Reaktionen von 1,3-Dipolen mit Heterocyclen, 9. Umsetzungen von Nitrilimininen mit Pyrazinen, Pyrimidinen und 1H-Pyrimidinthionen // Liebigs Ann. Chem. 1994. – T. 1994. – № 10. – C. 1005–1011.
211. Barriga S., Fuertes P., Marcos C.F., Miguel D., Rakitin O.A., Rees C.W., Torroba T. Synthesis of thiadiazole, dithietane, and imine derivatives of the [1,2]dithiolo[1,4]thiazine ring system // Journal of Organic Chemistry. 2001. – T. 66. – № 17. – C. 5766–5771.
212. Bohrisch J., Patzelt M., Grubert L., Liebscher J. Syntheses Of S,N-Heterocycles From N-Thioacyllactamimines // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 1993. – T. 84. – № 1–4. – C. 253–256.
213. Bonini B.F., Mazzanti G., Sarti S., Zanirato P., Maccagnani G. Silyl thioketones and silylated thiirans // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1981. – T. 1. – № 16. – C. 822–823.
214. Greig D.J., McPherson M., Paton M.R. Cycloaddition Reactions of 1,4,2-Dithiazole-5-thiones // J. Chem. Soc. Perkin 1. 1985. – C. 1205–1208.

215. Huisgen R., Langhals E. Thiones as superdipolarophiles // *Tetrahedron Lett.* Elsevier, 1989. – T. 30. – № 39. – C. 5369–5372.
216. Sayiner H.S., Yilmazer M.I., Abdelsalam Aisha.T., Ganim M.A., Baloglu C., Altunoglu Y.C., Gür M., Saracoglu M., Attia M.S., Mahmoud S.A., Mohamed E.H., Boukherroub R., Al-Shaalan N.H., Alharthi S., Kandemirli F., Amin M.A. Synthesis and characterization of new 1,3,4-thiadiazole derivatives: study of their antibacterial activity and CT-DNA binding // *RSC Adv.* 2022. – T. 12. – № 46. – C. 29627–29639.
217. Jain A.K., Sharma S., Vaidya A., Ravichandran V., Agrawal R.K. 1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities // *Chem. Biol. Drug Des.* 2013. – T. 81. – № 5. – C. 557–576.
218. Abouricha S., Rakib E.M., Benchat N., Alaoui M., Allouchi H., El Bali B. Facile Synthesis of New Spirothiadiazolopyridazines by 1,3-Dipolar Cycloaddition // *Synth. Commun.* 2005. – T. 35. – № 16. – C. 2213–2221.
219. Hassaneen H.M., Shawali A.S., Farag D.S., Ahmed E.M. REACTION OF HYDRAZONOYL HALIDES WITH 5-ARYLMETHYLENE-3-PHENYL-2-THIOXOTHAZOLIDIN-4-ONE. SYNTHESIS OF 4,9-DITHIA-1,2,6-TRIAZASPIRO[4,4]NONAN-2-EN-7-ONE // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1996. – T. 113. – № 1–4. – C. 53–58.
220. Grzelak P., Utecht G., Jasiński M., Mlostoń G. First (3+2)-Cycloadditions of Thiochalcones as C=S Dipolarophiles: Efficient Synthesis of 1,3,4-Thiadiazoles via Reactions with Fluorinated Nitrile Imines // *Synthesis (Stuttg.)*. Georg Thieme Verlag, 2017. – T. 49. – № 10. – C. 2129–2137.
221. Grubert L., Pätzelt M., Jugelt W., Riemer B., Liebscher J. Reaktionen von 1,3-Dipolen mit Heterocyclen, 9. Umsetzungen von Nitrilimininen mit Pyrazinen, Pyrimidinen und 1 H - Pyrimidinthionen // *Liebigs Ann. Chem.* 1994. – T. 1994. – № 10. – C. 1005–1011.
222. Linden A., Awad E.M.A.H., Heimgartner H. A rhodanine derivative and its cycloadduct with diphenyl nitrile imine // *Acta Crystallogr. C.* 1999. – T. 55. – № 11. – C. 1877–1881.
223. Cen K., Wei J., Feng Y., Liu Y., Wang X., Liu Y., Yin Y., Yu J., Wang D., Cai J. Synthesis of fused 3-trifluoromethyl-1,2,4-triazoles via base-promoted [3 + 2] cycloaddition of nitrile imines and 1H-benzo[d]imidazole-2-thiols // *Org. Biomol. Chem.* Royal Society of Chemistry, 2023. – T. 21. – № 35. – C. 7095–7099.

224. Hassaneen H.M., Shetta A., Shawali A.S. Hydrazidoyl halides in synthesis of Δ^2 -1,3,4-selenadiazolin-5-ones // *J. Heterocycl. Chem.* 1980. – T. 17. – № 6. – C. 1185–1187.
225. Petrov M.L., Abramov M.A. Reactions of Thioamides and Selenoamides with Hydrazonoyl Chlorides Under Phase-Transfer Conditions. A Convenient Method of Preparation of δ^2 -1,3,4-Thiadiazolines and δ^2 -1,3,4-Selenadiazolines // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1998. – T. 134. – № 1. – C. 331–343.
226. Moussa Z., Perez Paz A., Khalaf M.A., Judeh Z.M.A., Alzamly A., Samadi A., Al-Fahemi J.H., Tatina M.B., Al-Masri H.T., Jassas R.S., Ahmed S.A. First Exclusive Stereo- and Regioselective Preparation of 5-Arylimino-1,3,4-Selenadiazole Derivatives: Synthesis, NMR analysis, and Computational Studies // *Chem. Asian J.* John Wiley and Sons Ltd, 2023. – T. 18. – № 17.
227. Yavari I., Askarian-Amiri M., Taheri Z. A convenient synthesis of spiroindolo[2,1-b]quinazoline-6,2'-[1,3,4]oxadiazoles from tryptanthrin and nitrile imines // *Monatsh. Chem.* Springer-Verlag Wien, 2019. – T. 150. – № 6. – C. 1093–1099.
228. Lopes E.A., Mestre R., Fontinha D., Legac J., Pei J. V., Sanches-Vaz M., Mori M., Lehane A.M., Rosenthal P.J., Prudêncio M., Santos M.M.M. Discovery of spirooxadiazoline oxindoles with dual-stage antimalarial activity // *Eur. J. Med. Chem.* Elsevier Masson s.r.l., 2022. – T. 236.
229. Mashal N., Azizian J., Larijani K., Nematollahi F., Azizian H. Baker's Yeast Promoted One-Pot Synthesis of New 1,2,4-Triazolpyrimido-1,3,4-Oxadiazoles: Investigation of Antioxidant and Antimicrobial Activity // *Polycycl. Aromat. Compd.* Taylor and Francis Ltd., 2023. – T. 43. – № 5. – C. 4478–4495.
230. Saleh L.Y., Altıntaş B., Filiciotto L., Zorlu Y., Luque R., Ülger M., Döndaş H.A., Altug C. Structural assessment of novel spiro-naphthalene-1,2'-[1,3,4]oxadiazol-4-ones prepared under batch and flow chemistry with a concise antifungal and anti(myco)bacterial activity // *Tetrahedron.* Elsevier Ltd, 2023. – T. 131.
231. Ezzatzadeh E., Mohammadi M., Ghambarian M., Hossaini Z. Green synthesis and theoretical study of new 1,3,4-oxadiazoles: Application of Cu/Fe₃O₄@MWCNT magnetic nanocomposites // *Appl. Organomet. Chem.* John Wiley and Sons Ltd, 2023. – T. 37. – № 11.
232. Jia P., Lin Z., Luo C., Liang J., Lai R., Guo L., Yao Y., Wu Y. Synthesis of spirotriazolines and spirooxadiazolines via light-induced 1,3-dipolar [3+2] cycloadditions // *New Journal of Chemistry.* Royal Society of Chemistry, 2023. – T. 47. – № 44. – C. 20248–20252.

233. Guo C.X., Zhang W.Z., Zhang N., Lu X.B. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imine with Carbon Dioxide: Access to 1,3,4-Oxadiazole-2(3H)-ones // *Journal of Organic Chemistry*. 2017. – T. 82. – № 14. – C. 7637–7642.
234. Pfoertner K., Foricher J. Photoreaktionen des 3-Methyl-4-phenylsydnons // *Helv. Chim. Acta*. 1980. – T. 63. – № 3. – C. 653–657.
235. Matsubara Y., Adachi K., Tada H., Kitano K. Synthesis of 1, 3, 4-oxadiazolin-2-ones by 1, 3-dipolar addition of carbon dioxide with nitrile imine // *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan-Yakugaku Zasshi*. 1996. № 116(3). – C. 225.
236. Arnold D.W., Bradforth S.E., Kim E.H., Neumark D.M. Study of halogen-carbon dioxide clusters and the fluoroformyloxyl radical by photodetachment of X-(CO₂) (X=I,Cl,Br) and FCO⁻ 2- // *J. Chem. Phys.* 1995. – T. 102. – № 9. – C. 3493–3509.
237. Murillo F., Barroso J., De Los Santos M.G., Ávila G., Pan S., Fernández-Herrera M.A., Merino G. Revisiting the Formation Mechanism of 1,3,4-Oxadiazole-2(3 H)-ones from Hydrazonyl Chloride and Carbon Dioxide // *Journal of Organic Chemistry*. American Chemical Society, 2018. – T. 83. – № 21. – C. 13045–13050.
238. Svatoněk D., Hansen T., Houk K.N., Hamlin T.A. How the Lewis Base F-Catalyzes the 1,3-Dipolar Cycloaddition between Carbon Dioxide and Nitrilimines // *Journal of Organic Chemistry*. American Chemical Society, 2021. – T. 86. – № 5. – C. 4320–4325.
239. Wang B., Wang Q., Liu H., Liao J., Huang J., Guo H. Synthesis of Dihydropyrano[3,2-c]pyrazolone through 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrilimines with Methyl Coumalate // *Chinese Journal of Organic Chemistry*. 2019. – T. 39. – № 5. – C. 1354–1361.
240. S. Shawali A. Chemoselectivity in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrilimines with Multifunctionalized Dipolarophiles // *Curr. Org. Chem.* 2014. – T. 18. – № 5. – C. 598–614.
241. Baba N., Soufiaoui M. Cycloaddition dipolaire 1,3 des 4-arylidene oxazol-5- ones avec la diphenylnitrilimine // *Tetrahedron Lett.* 1990. – T. 31. – № 12. – C. 1709–1712.
242. Farghaly T.A., Abbas I.M., Hassan W.M.I., Lotfy M.S., Al-Qurashi N.T., Hadda T. Ben. Structure Determination and Quantum Chemical Analysis of 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines and New Dipolarophiles and POM Analyses of the Products as Potential Breast Cancer Inhibitors // *Russian Journal of Organic Chemistry. Pleiades journals*, 2020. – T. 56. – № 7. – C. 1258–1271.

243. Liu X., Liu H., Li A., Yu G., Yi X. Unexpected 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Thiazolo[3,2-a]pyrimidine Derivatives and Nitrilimine // *Chin. J. Chem.* 2011. – T. 29.
244. Jamieson C., Livingstone K. The Nitrile Imine 1,3-Dipole. Cham: Springer International Publishing, 2020.
245. Farag A.M., Dawood K.M., Khedr N.A. Regioselective synthesis of novel 4,4'-and 5,5'-bi-(1,2,4-triazole) derivatives // *J. Chem. Res. Scientific Reviews Ltd.*, 2007. № 8. – C. 472–474.
246. Hassaneen H.M., Shawali A.S. Regioselective synthesis of some functionalized 3,4'-bis-(pyrazolyl)ketones and chemoselectivity in their reaction with hydrazine hydrate // *European Journal of Chemistry. European Journal of Chemistry*, 2013. – T. 4. – № 2. – C. 102–109.
247. Miqdad O.A., Abunada N.M., Hassaneen H.M. Regioselectivity of nitrilimines 1,3-dipolar cycloaddition: Novel synthesis of spiro[4,4]nona-2,8-dien-6-one derivatives // *Heteroatom Chemistry*. 2011. – T. 22. – № 2. – C. 131–136.
248. Abdel Hafez N.A., Hassaneen H.M.E., Farghaly T.A., Riyadh S.M., Elzahabi H.S.A. Synthesis of New Bis-Spiropyrazoles as Antitumor Agents under Ultrasound Irradiation // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. Bentham Science Publishers*, 2018. – T. 18. – № 7. – C. 631–637.
249. Abouricha S., Rakib E.M., Benchat N., Alaoui M., Allouchi H. Facile Synthesis of New Spirothiadiazolopyridazines by 1,3-Dipolar Cycloaddition // *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*. 2005. – T. 35:16. – C. 2213–2221.
250. Linden A., Awad E.M.A.H., Heimgartner H. A rhodanine derivative and its cycloadduct with diphenyl nitrile imine // *Acta Crystallogr. C*. 1999. – T. 55. – № 11. – C. 1877–1881.
251. Elwan N.M., Abdelhadi H.A. Site selectivity in reaction of nitrilimines with 1-phenyl-5-phenylmethylene-2-thioxothiazoliden-4-one // *Zagazig J. Pharm. Sci.* 1995. – T. 4. – C. 205–208.
252. Hassaneen H.M., Daboun H.A., Abdelhadi H.A., Abdel-reheim N.A. SITE SELECTIVITY AND REGIOCHEMISTRY OF NITRILIMINES. CYCLOADDITIONS TO 1,3-DIPHENYL-2-THIONO-4-IMIDAZOLIDINONE AND ITS 5-PHENYLMETHYLENE DERIVATIVES // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1995. – T. 107. – № 1–4. – C. 269–273.
253. Yavari I., Taheri Z., Sheikhi S., Bahemmat S., Halvagar M.R. Synthesis of thia- and thioxo-tetraazaspiro[4.4]nonenones from nitrile imines and arylidenethiohydantoins // *Mol. Divers. Springer International Publishing*, 2021. – T. 25. – № 2. – C. 777–785.

254. Dickoré K., Wegler R. Formation of 1,3,4-Thiadiazoles and 1,4,2-Oxathiazoles from Thioketenes // *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1966. – T. 5. – № 11. – C. 970–970.
255. Huisgen R., Sturm H.J., Seidel M. Ringöffnungen der Azole, V. Weitere Reaktionen der Tetrazole mit elektrophilen Agenzien // *Chem. Ber.* 1961. – T. 94. – № 6. – C. 1555–1562.
256. Sharma P., Bhat S. V., Prabhath M.R.R., Molino A., Nauha E., Wilson D.J.D., Moses J.E. Synthesis of 1,2,4-Triazol-3-imines via Selective Stepwise Cycloaddition of Nitrile Imines with Organo-cyanamides // *Org. Lett. American Chemical Society*, 2018. – T. 20. – № 14. – C. 4263–4266.
257. Shams N.A. Synthesis of new nitrile imines with Pyridazin-3(2H)-one moiety and their addition to some dipoles. I // *Journal für Praktische Chemie. Wiley*, 1984. – T. 326. – № 4. – C. 599–604.
258. Sun A., Ye J.H., Yu H., Zhang W., Wang X. A new efficient synthesis of pyrazoles from hydrazonoyl halides and β -oxophosphonates // *Tetrahedron Lett.* 2014. – T. 55. – № 4. – C. 889–892.
259. Stille J.K., Harris F.W. Polymers from 1,3-dipole addition reactions: The nitrilimine dipole from acid hydrazide chlorides // *J. Polym. Sci. A1*. 1968. – T. 6. – № 8. – C. 2317–2330.
260. Liu H., Wei Y. Novel synthesis of 3,6-disubstituted-1,2,4,5-tetrazine derivatives from hydrazones by using [hydroxyl(tosyloxy)iodo]benzene // *Tetrahedron Lett.* 2013. – T. 54. – № 35. – C. 4645–4648.
261. Wawzonek S., Kellen J.N. Reaction of triethylamine with N-p-toluenesulfonylarylhydrazidoyl chlorides // *J. Org. Chem.* 1973. – T. 38. – № 20. – C. 3627–3630.
262. Curtin D.Y., Alexandrou N.E. Reassignment of structures of the dihydro-v-tetrazines // *Tetrahedron*. 1963. – T. 19. – № 11. – C. 1697–1703.
263. Markgraf J.H., Brown S.H., Kaplinsky M.W. The Thermolysis of 5-Aryltetrazoles // *J. Org. Chem.* 1964. – T. 29. – № 9. – C. 2629–2632.
264. Stewart S., Harris R., Jamieson C. Tetrazoles via Photochemically Generated Nitrile Imine Intermediates // *Synlett*. 2014. – T. 25. – C. 2480–2484.
265. Stephan Fischer B., Wentrup C. Nitrile Imide-Imidoylnitrene-Carbodi-imide Rearrangement. 1980.
266. Markyz M., Meieg H., Wunderli4 A., Heimgartner H., Schmidt H., Hansen H.-J. 48. Zum photochemischen Verhalten von Sydnonen und 1,3,4-Oxadiazolin-2-onen 56. Mitteilung über

- Photoreaktionen'j On the Photochemistry of Sydnones and 1,3,4-Oxadiazolin-2-ones // *HELVETICA CHIMICA ACTA*. 1978. – T. 61. – № 4.
267. Maier G., Eckwert J., Bothur A., Reisenauer H.P., Schmidt C. Photochemical Fragmentation of Unsubstituted Tetrazole, 1,2,3-Triazole, and 1,2,4-Triazole: First Matrix-Spectroscopic Identification of Nitrilimine HCNH // *Liebigs Ann. Chem.* 1996. – C. 1041–1053.
268. Nunes C.M., Araujo-Andrade C., Fausto R., Reva I. Generation and characterization of a 4π -electron three-membered ring 1 H -diazirine: An elusive intermediate in nitrile imine-carbodiimide isomerization // *Journal of Organic Chemistry*. 2014. – T. 79. – № 8. – C. 3641–3646.
269. Stille J.K., Gotter L.D. 1,3-Dipolar Addition Polymerizations. The Synthesis and 1,3-Dipolar Addition Polymerization of Dipole-Dipolarophile (A-B) Monomers Containing Tetrazole and Vinyl or Ethynyl Moieties // *Macromolecules*. 1969. – T. 2. – № 5. – C. 465–468.
270. Taylor E.C., Hinkle J.S. New Routes to 1,2-Diazetidins-3-ones // *Journal of Organic Chemistry*. American Chemical Society, 1987. – T. 52. – № 18. – C. 4107–4110.
271. Taydakov I., Krasnoselskiy S. An efficient synthesis of isomeric 1-(1-Alkyl-1H-pyrazolyl) ethanones // *J. Heterocycl. Chem.* 2012. – T. 49. – № 6. – C. 1422–1424.
272. Fujisaki F., Shoji K., Sumoto K. Preparation and chemical properties of 5-dialkylaminomethylhydantoins and 2-thio-analogues // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 2009. – T. 57. – № 12. – C. 1415–1420.
273. Huisgen R., Aufderhaar E., Wallbillich G. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, XVI: Zur Bildung von 1,4-Dihydro-tetrazinen aus Nitrilimininen; 1,4-Diphenyl-1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazin und isomere Verbindungen // *Chem. Ber.* John Wiley & Sons, Ltd, 1965. – T. 98. – № 5. – C. 1476–1486.
274. Yavari I., Taheri Z., Naeimabadi M., Bahemmat S., Halvagar M.R. A Convenient Synthesis of Tetrasubstituted Pyrazoles from Nitrile Imines and 2-(Thioxothiazolidin-5-ylidene)acetates // *Synlett*. 2018. – T. 29. – № 7. – C. 918–921.
275. Ghasempour L., Asghari S., Tajbakhsh M., Mohseni M. Preparation of New Spiropyrazole, Pyrazole and Hydantoin Derivatives and Investigation of Their Antioxidant and Antibacterial Activities. // *Chem. Biodivers.* 2021. – T. 18. – № 9.
276. Neese F. Software update: The ORCA program system—Version 5.0 // *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* John Wiley and Sons Inc, 2022. – T. 12. – № 5.

277. Weigend F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *J. Phys. Chem.* 1992. – T. 96. – № 24. – C. 9768–9774.
278. Fischer T.H. General Methods for Geometry and Wave Function Optimization // *J. Phys. Chem.* 1992. – T. 96. – № 24. – C. 9768–9774.
279. Méndez F., Gazquez J.L. Chemical Reactivity of Enolate Ions: The Local Hard and Soft Acids and Bases Principle Viewpoint // *Journal of American Chemical Society*. 1994. – T. 116. – C. 9298–9301.
280. Hirshfeld F.L. THEORETICA CHIMICA ACTA Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities // *Theoret. Claim. Acta (Berl.)*. 1977. – T. 44. – C. 129–138.
281. Henkelman G., Uberuaga B.P., Jónsson H. A climbing image nudged elastic band method for finding saddle points and minimum energy paths // *J. Chem. Phys.* 2000. – T. 113. – C. 9901–9904.
282. Jaramillo P., Domingo L.R., Chamorro E., Pérez P. A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials // *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 2008. – T. 865. – № 1–3. – C. 68–72.
283. Geerlings P., De Proft F., Langenaeker W. Conceptual density functional theory // *Chem. Rev. American Chemical Society*, 2003. – T. 103. – № 5. – C. 1793–1873.
284. Domingo L.R., Aurell M.J., Pérez P., Contreras R. Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions // *Tetrahedron*. 2002. – T. 58. – № 22. – C. 4417–4423.
285. Domingo L.R., Ríos-Gutiérrez M., Pérez P. Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity // *Molecules* 2016, Vol. 21, Page 748. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2016. – T. 21. – № 6. – C. 748.
286. Sustmann R., Trill H. Substituent Effects in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Phenyl Azide // *Angewandte Chemie - International Edition*. 1972. – T. 11. – № 9. – C. 838–840.
287. Conti P., Pinto A., Tamborini L., Rizzo V., De Micheli C. A regioselective route to 5-substituted pyrazole- and pyrazoline-3-phosphonic acids and esters // *Tetrahedron*. 2007. – T. 63. – № 25. – C. 5554–5560.
288. Fukui K. Role of frontier orbitals in chemical reactions // *Science* (1979). American Association for the Advancement of Science, 1982. – T. 218. – № 4574. – C. 747–754.

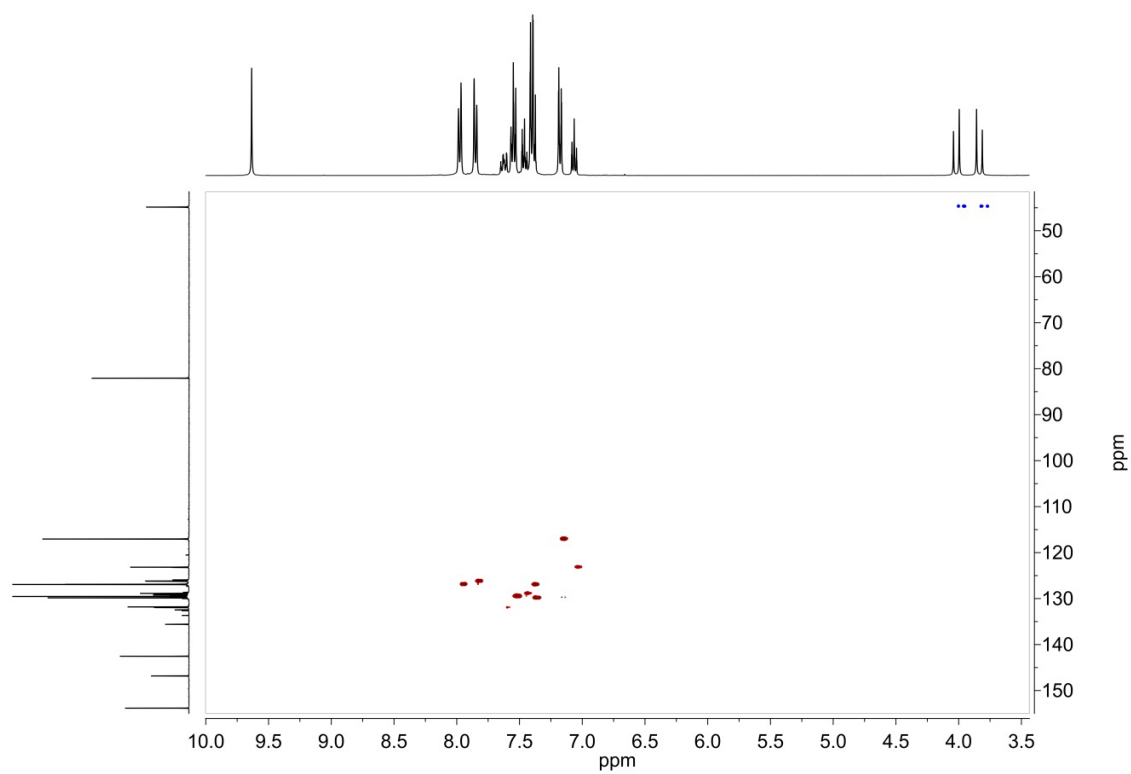
289. Domingo L.R., Pérez P., Sáez J.A. Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions³. 2013. – T. 3. – С. 1486.
290. Eckell A., Huisgen R., Sustmann R., Wallbillich G., Grashey D., Spindler E. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, XXXI. Dipolarophilen-Aktivitäten gegenüber Diphenylnitrilimin und zahlenmäßige Ermittlung der Substituenteneinflüsse // Chem. Ber. 1967. – T. 100. – № 7. – С. 2192–2213.
291. Molteni G., Ponti A. Regioselectivity Rationalized by Density Functional Theory Reactivity Indices. 2017.
292. Kukushkin M.E., Karpov N.A., Shybanov D.E., Zyk N. V., Beloglazkina E.K. A convenient synthesis of 3-aryl-5-methylidene-2-thiohydantoin // Mendeleev Communications. Elsevier Ltd, 2022. – T. 32. – № 1. – С. 126–128.
293. Shybanov D.E., Filkina M.E., Kukushkin M.E., Grishin Y.K., Roznyatovsky V.A., Zyk N. V., Beloglazkina E.K. Diffusion mixing with a volatile tertiary amine as a very efficient technique for 1,3-dipolar cycloaddition reactions proceeding *via* dehydrohalogenation of stable precursors of reactive dipoles // New Journal of Chemistry. 2022. – T. 46. – № 38. – С. 18575–18586.
294. Shybanov D.E., Kukushkin M.E., Tafeenko V.A., Zyk N. V., Grishin Y.K., Roznyatovsky V.A., Beloglazkina E.K. Different addition modes of cyclopentadiene and furan at methylidene(thio)hydantoins // Mendeleev Communications. Elsevier, 2021. – T. 31. – № 2. – С. 246–247.
295. Новоторцев Владимир Константинович. диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук “Синтез спиропроизводных селеногидантоинов.” Москва: Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, 2023.
296. Kuznetsova O.Y., Antipin R.L., Udina A. V., Krasnovskaya O.O., Beloglazkina E.K., Terenin V.I., Koteliansky V.E., Zyk N. V., Majouga A.G. An Improved Protocol for Synthesis of 3-Substituted 5-Arylidene-2-thiohydantoins: Two-step Procedure Alternative to Classical Methods // J. Heterocycl. Chem. HeteroCorporation, 2016. – T. 53. – № 5. – С. 1570–1577.
297. 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. – T. 28. – № 3.

298. Yavari I., Taheri Z., Sheikhi S., Bahemmat S., Halvagar M.R. Synthesis of thia- and thioxo-tetraazaspiro[4.4]nonenones from nitrile imines and arylidenethiohydantoins // *Mol. Divers.* Springer International Publishing, 2020. – T. 25. – № 2. – C. 777–785.
299. Jakse R., Groselj U., Sorsak G. Synthesis of thioaplysinsin analogs derived from 5-dimethylaminomethylidene-2-thioxo-1,3-thiazol-4-ones // *Heterocycles*. 2007. – T. 73. – C. 743–750.
300. Beloglazkina A., Barashkin A., Polyakov V., Kotovsky G., Karpov N., Mefedova S., Zagribelny B., Ivanenkov Y., Kalinina M., Skvortsov D., Tafenko V., Zyk N., Majouga A., Beloglazkina E. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Dispiro Compounds based on 5-Arylidenehydantoins and Isatins as Inhibitors of p53–MDM2 Protein–Protein Interaction // *Chem. Heterocycl. Compd.* (N Y). Springer, 2020. – T. 56. – № 6. – C. 747–755.
301. Ding M.W., Sun Y., Liu Z.J. An efficient synthesis of 2-Alkylthio-5-phenylmethylidene-4H-imidazolin-4-ones // *Synth. Commun.* 2003. – T. 33. – № 8. – C. 1267–1274.
302. Sun Y., Ding M.W. Synthesis and fungicidal activities of 2-alkylthio-5-phenylmethylene-4H-imidazol-4-ones // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* Taylor and Francis Ltd., 2003. – T. 178. – № 10. – C. 2137–2145.
303. 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. – T. 26. – № 24.
304. Liu B., Li X.F., Liu H.C., Yu X.Y. Unexpected Nitrilimine Cycloaddition of Thiazolo[3,2-a]pyrimidine Derivatives // *Tetrahedron Lett.* Elsevier Ltd, 2013. – T. 54. – № 50. – C. 6952–6954.
305. Tietze L.F., Eicher T. *Reaktionen und Synthesen Im Organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium* (2. Auflage). 117th ed. Thieme Verlag, Stuttgart, Germany; New York, NY, USA: Wiley, 1991.
306. Zhang C.Y., Liu X.H., Wang B.L., Wang S.H., Li Z.M. Synthesis and antifungal activities of New pyrazole derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *Chem. Biol. Drug Des.* 2010. – T. 75. – № 5. – C. 489–493.
307. Garve L.K.B., Petzold M., Jones P.G., Werz D.B. [3+3]-cycloaddition of donor-acceptor cyclopropanes with nitrile imines generated in situ: Access to tetrahydropyridazines // *Org. Lett.* American Chemical Society, 2016. – T. 18. – № 3. – C. 564–567.

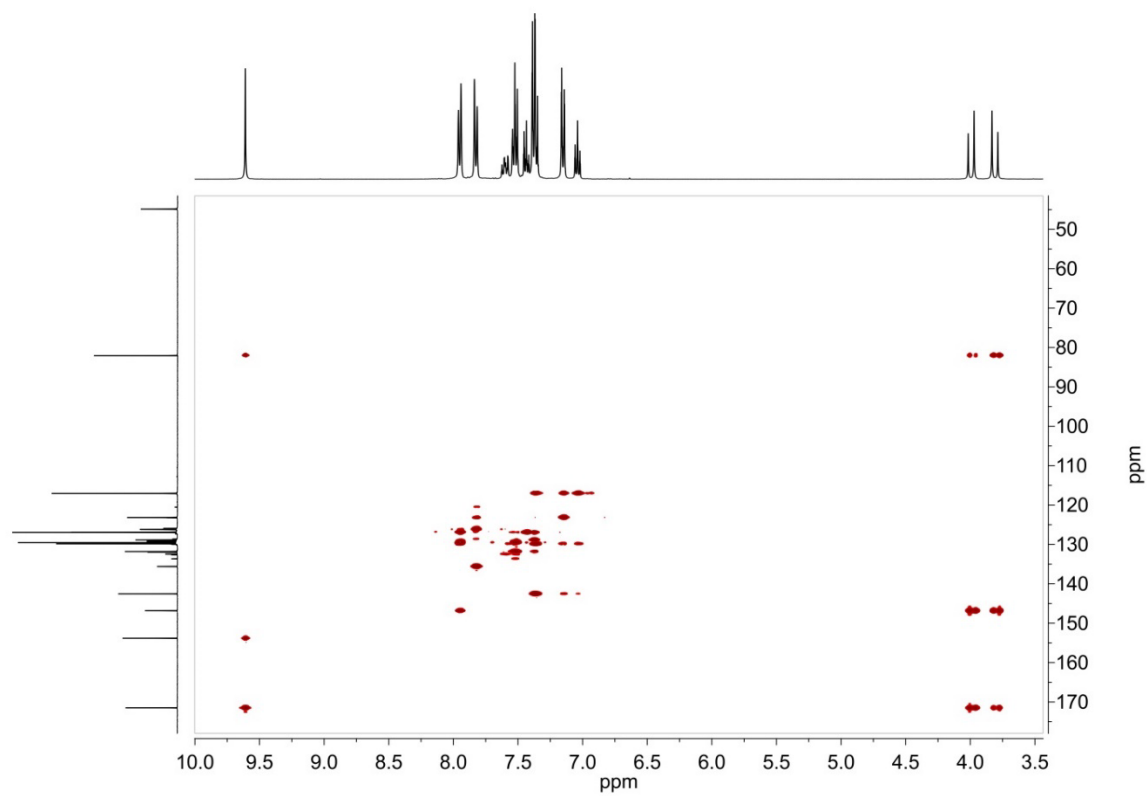
308. Guo Z., Jia H., Liu H., Wang Q., Huang J., Guo H. A [4 + 3] Annulation Reaction of aza- o-Quinone Methides with Arylcarbohydrazonoyl Chlorides for Synthesis of 2,3-Dihydro-1 H-benzo[e][1,2,4]triazepines // *Org. Lett. American Chemical Society*, 2018. – T. 20. – № 10. – C. 2939–2943.
309. Shu S., Yu M., Yu W., Wang T., Zhang Z. Selective N-functionalization of Arylhydrazines with Primary Alcohols and Acids under PPh₃/DDQ System // *Journal of Organic Chemistry. American Chemical Society*, 2024. – T. 89. – № 14. – C. 10054–10065.
310. Wang X., Luo H., Yang B., Li M., Ma Y.J., Wang X.C., Quan Z.J. Synthesis of 1,2,4-diazaphospholes via base-promoted cyclization reaction of hydrazonoyl chlorides and [Bu₄N][P(SiCl₃)₂] // *Org. Biomol. Chem. Royal Society of Chemistry*, 2024. – T. 22. – № 35. – C. 7138–7142.
311. Liu R., Li Z., Liu S., Zheng J., Zhu P.P., Cheng B., Yu R., Geng H. Synthesis, Structure-Activity Relationship, and Mechanism of a Series of Diarylhydrazide Compounds as Potential Antifungal Agents // *J. Agric. Food Chem. American Chemical Society*, 2023. – T. 71. – № 18. – C. 6803–6817.
312. Petrova J. V., Filkina M.E., Grishin Y.K., Roznyatovsky V.A., Tafeenko V.A., Nechaev M.S., Ugrak B.I., Dutova T.Ya., Savin A.M., Boldyrikhin A.Y., Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines to 2-Imino-thiazolo[3,2- a]pyrimidin-3-ones: Dipole-Initiated Thiazolone-Imidazolone Rearrangement // *J. Org. Chem.* 2025. – T. 90. – № 42. – C. 14861–14870.
313. Borsari C., Rageot D., Dall'Asen A., Bohnacker T., Melone A., Sele A.M., Jackson E., Langlois J.B., Beaufils F., Hebeisen P., Fabbro D., Hillmann P., Wymann M.P. A Conformational Restriction Strategy for the Identification of a Highly Selective Pyrimido-pyrrolo-oxazine mTOR Inhibitor // *J. Med. Chem. American Chemical Society*, 2019. – T. 62. – № 18. – C. 8609–8630.
314. Brown G.R., Foubister A.J., Wright B. Chiral Synthesis of 3-Substituted Morpholines via Serine Enantiomers and Reductions of 5-Oxomorpholine-3-carboxylates // *J. Chem. Soc. Perkin 1*. 1985. – C. 2577–2580.

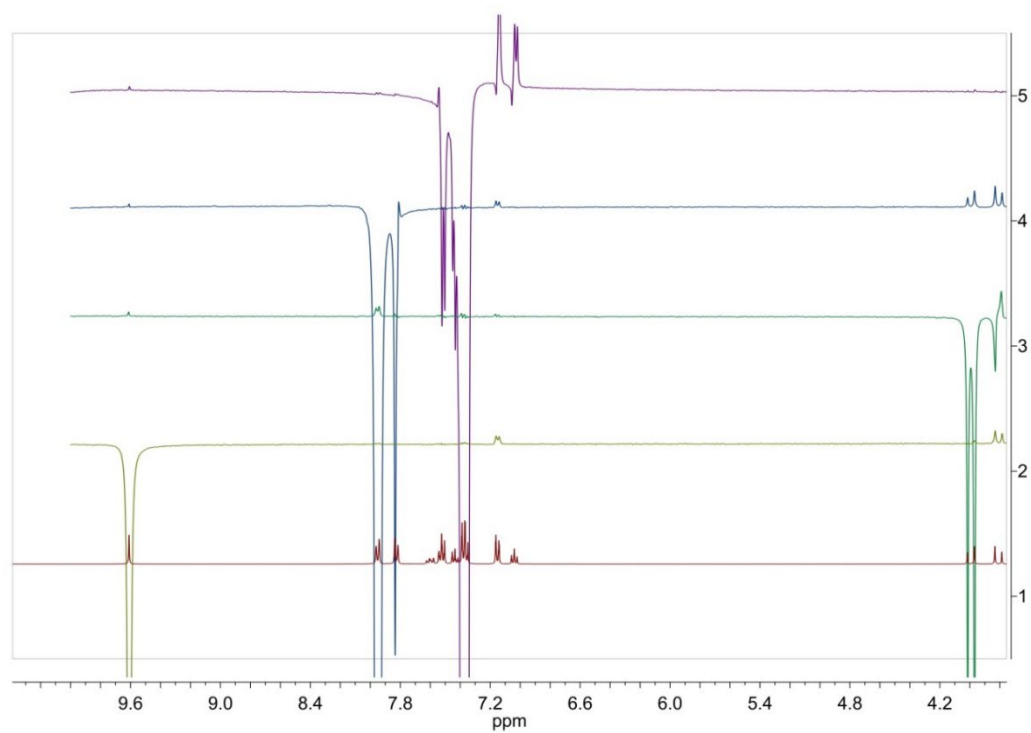
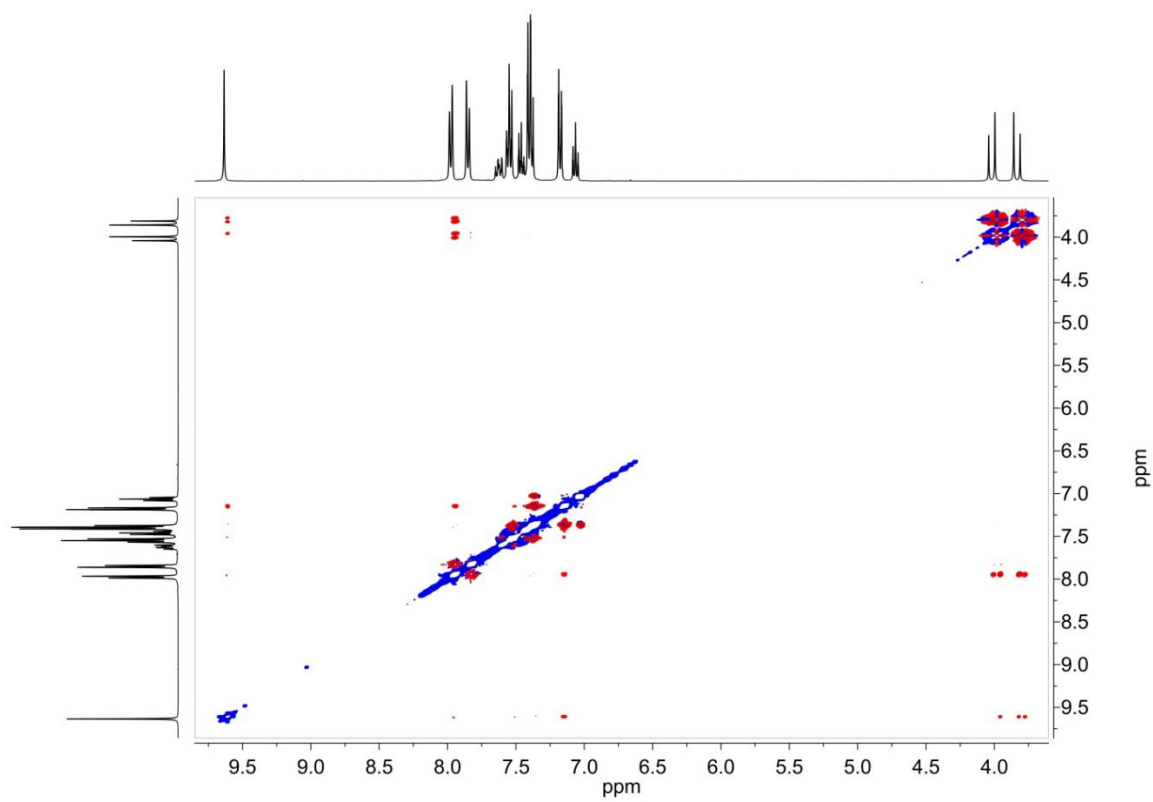
8. Приложение

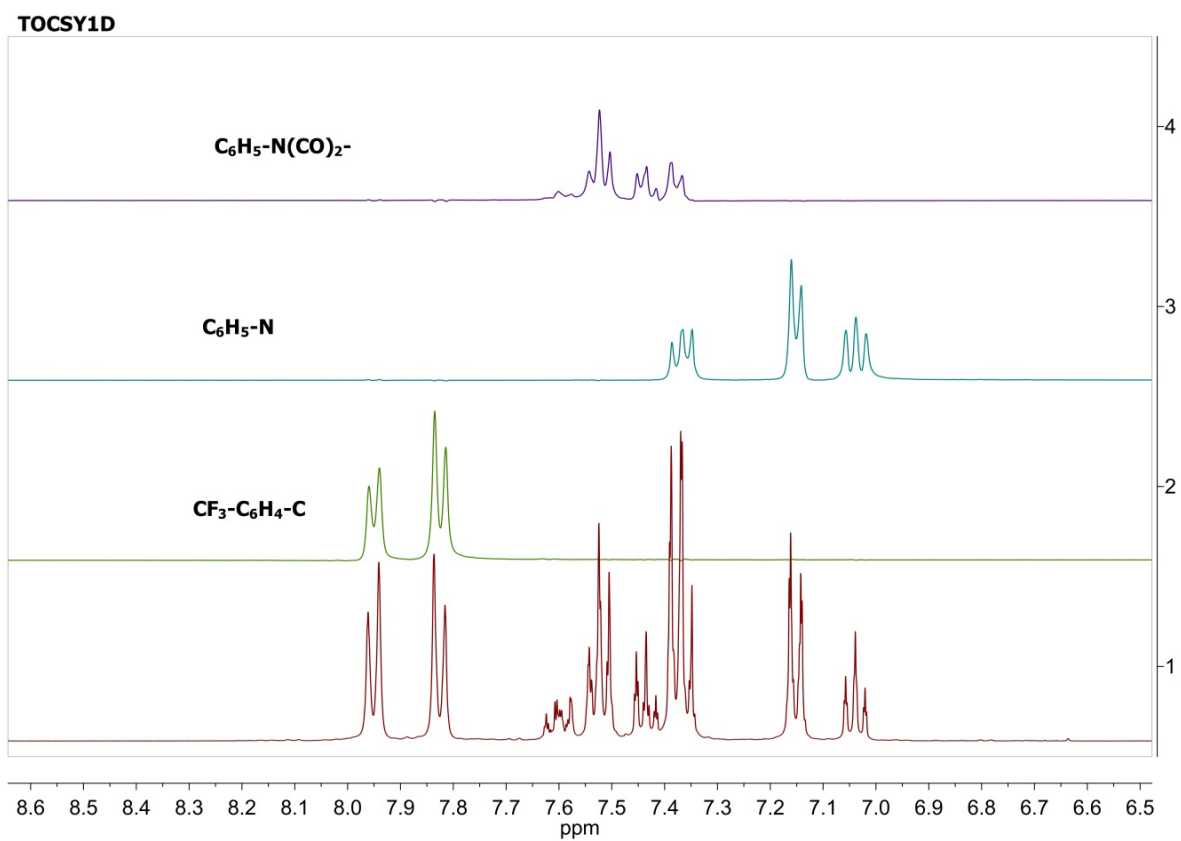
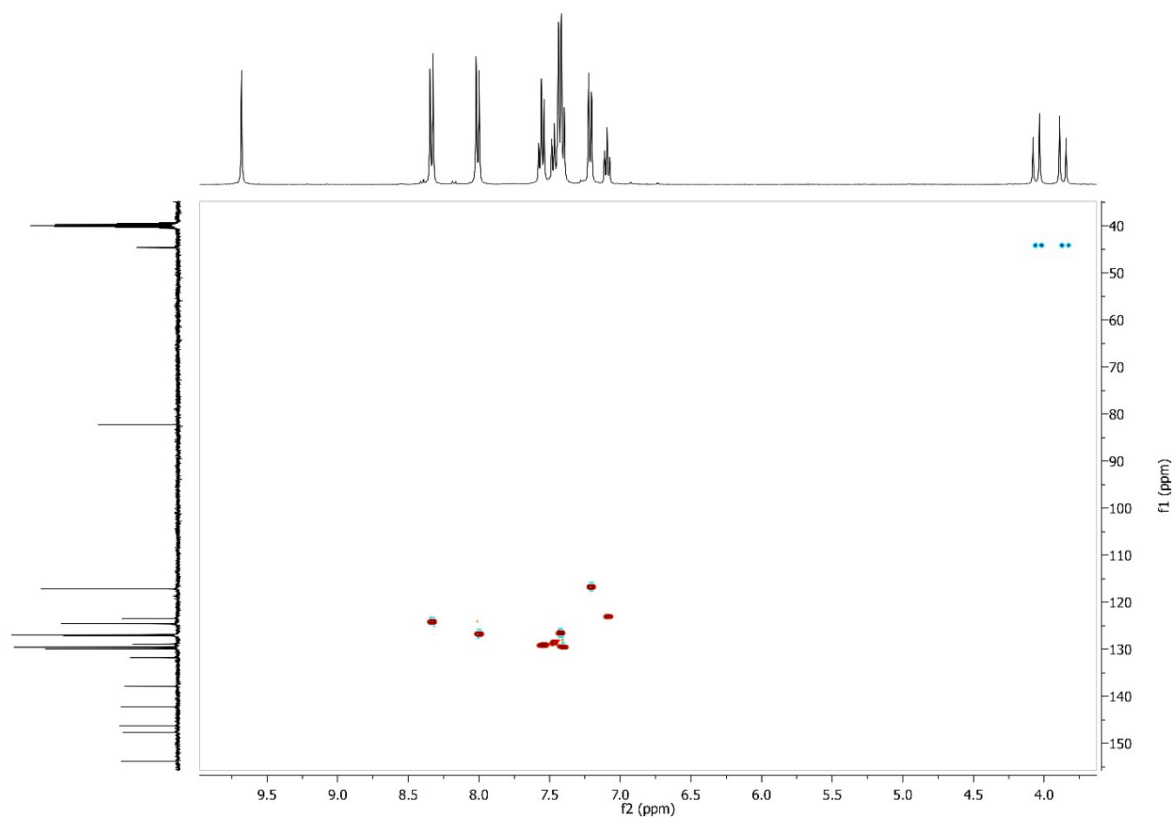
HSQC ^1H - ^{13}C спектр ЯМР соединения **4k**

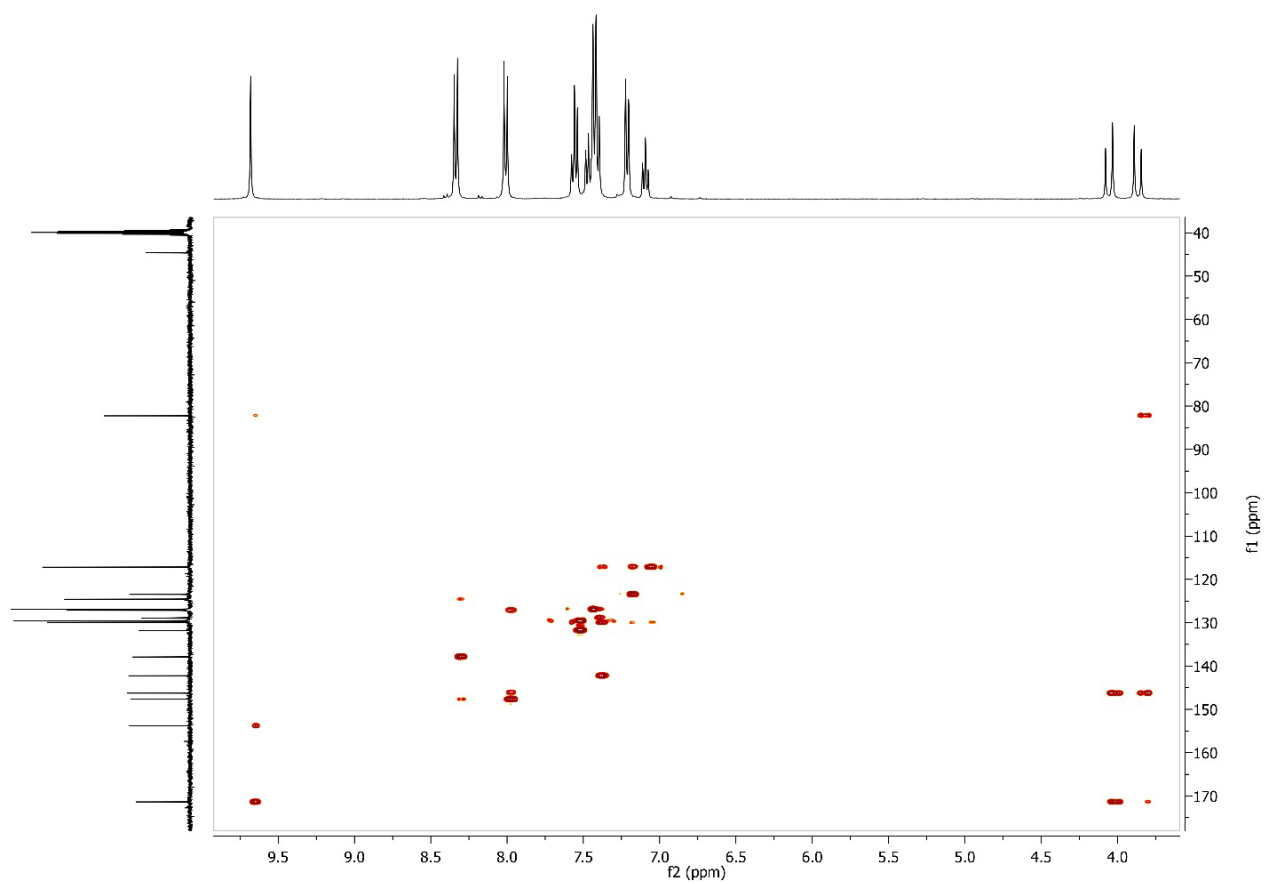
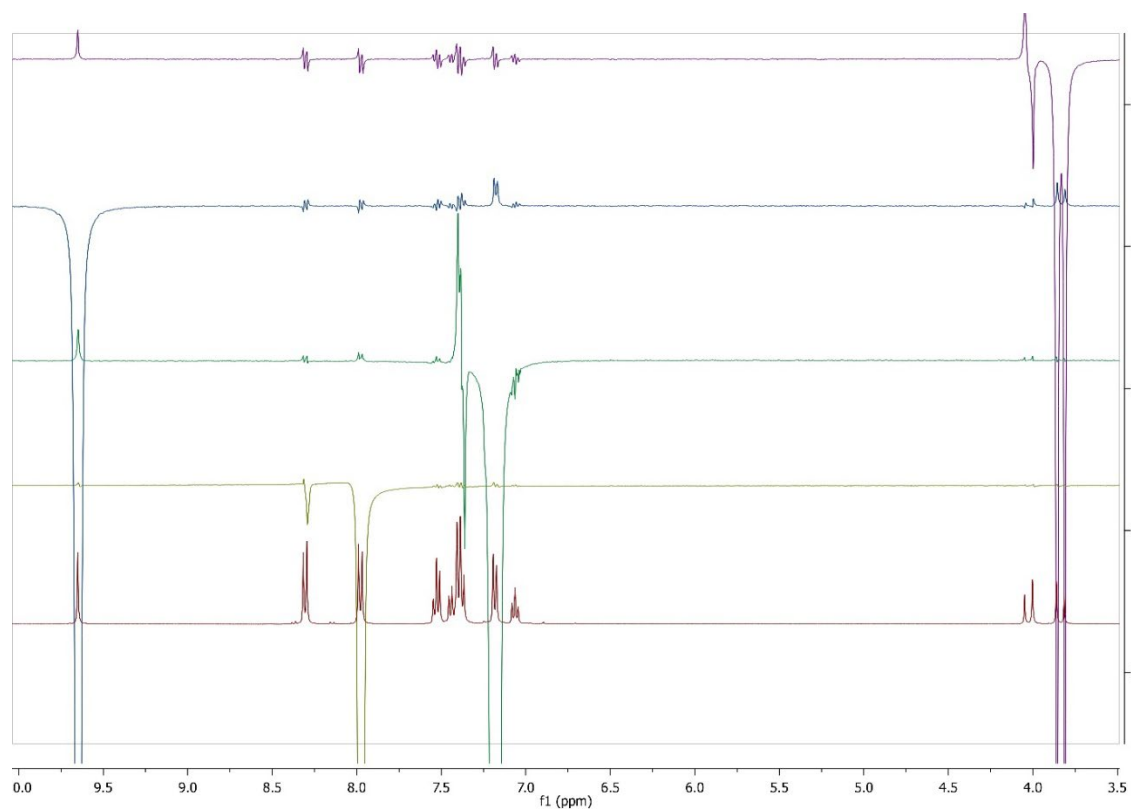


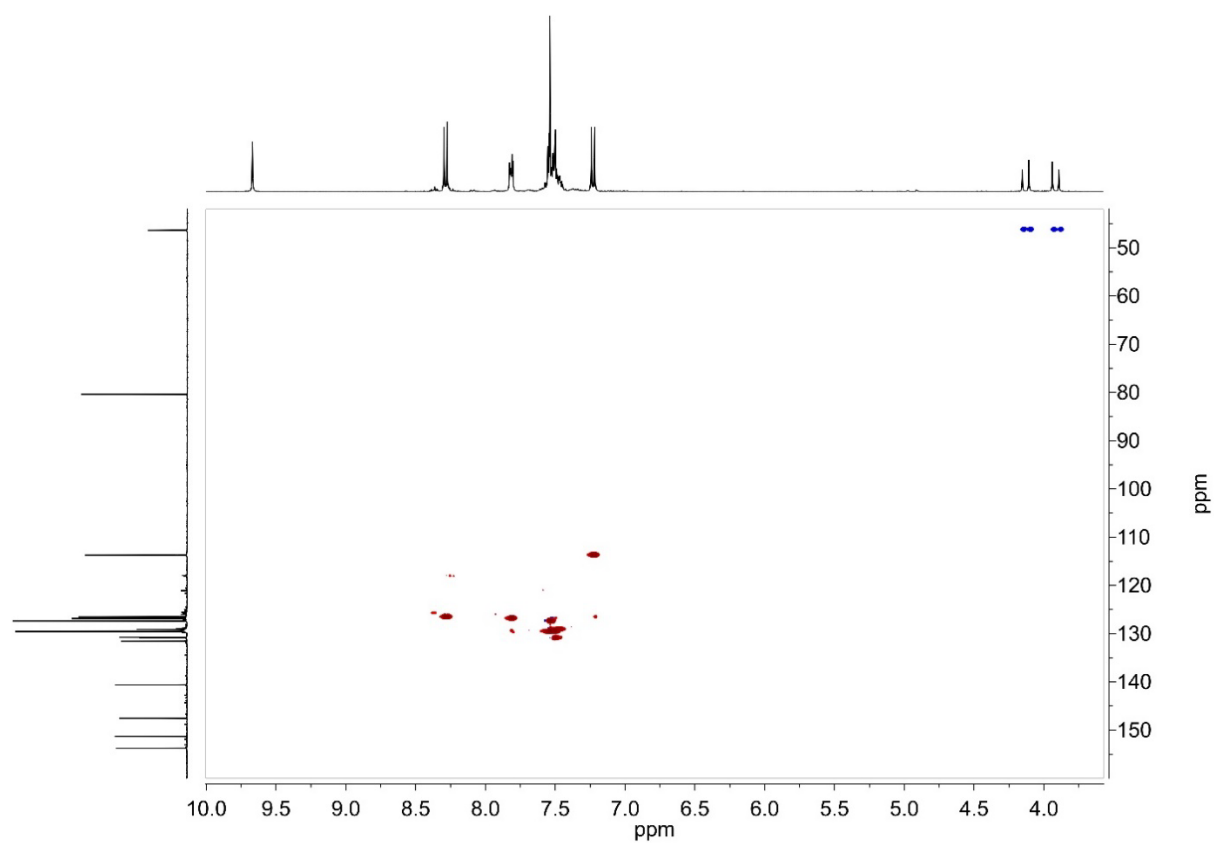
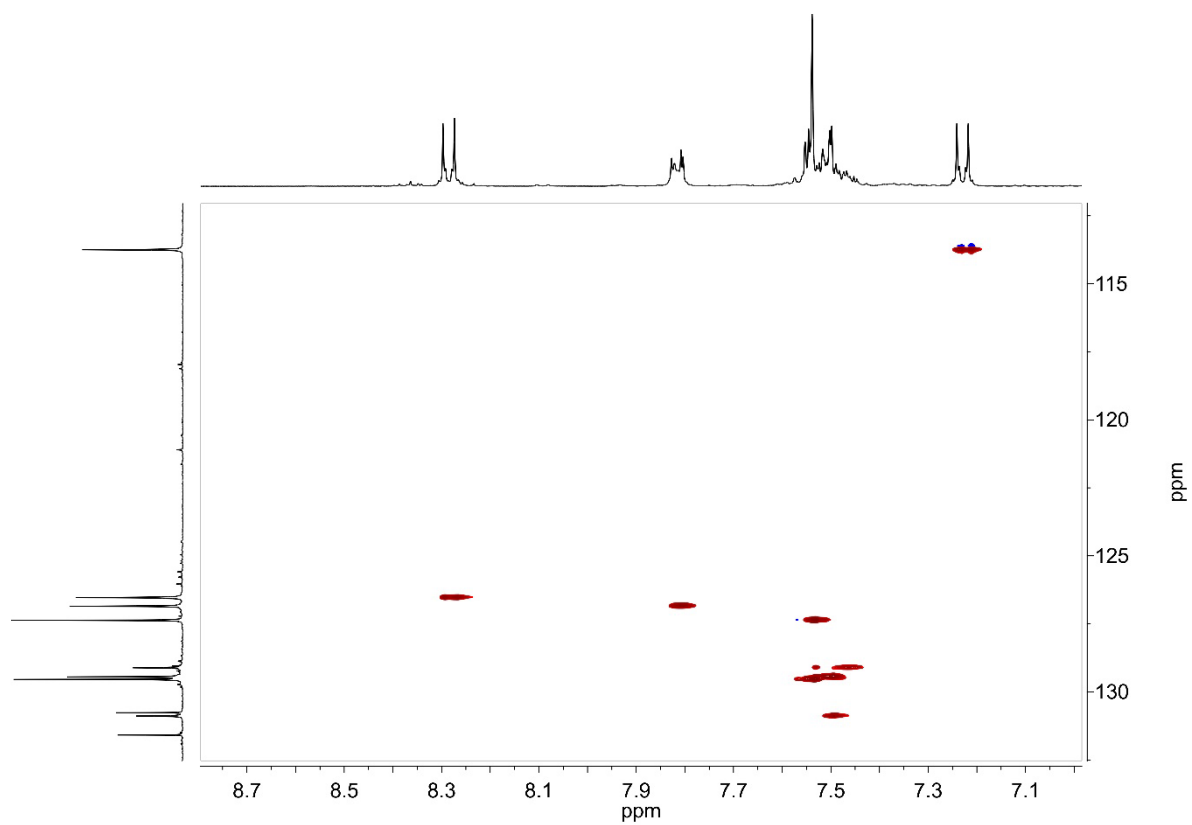
HMBC ^1H - ^{13}C спектр ЯМР соединения **4k**

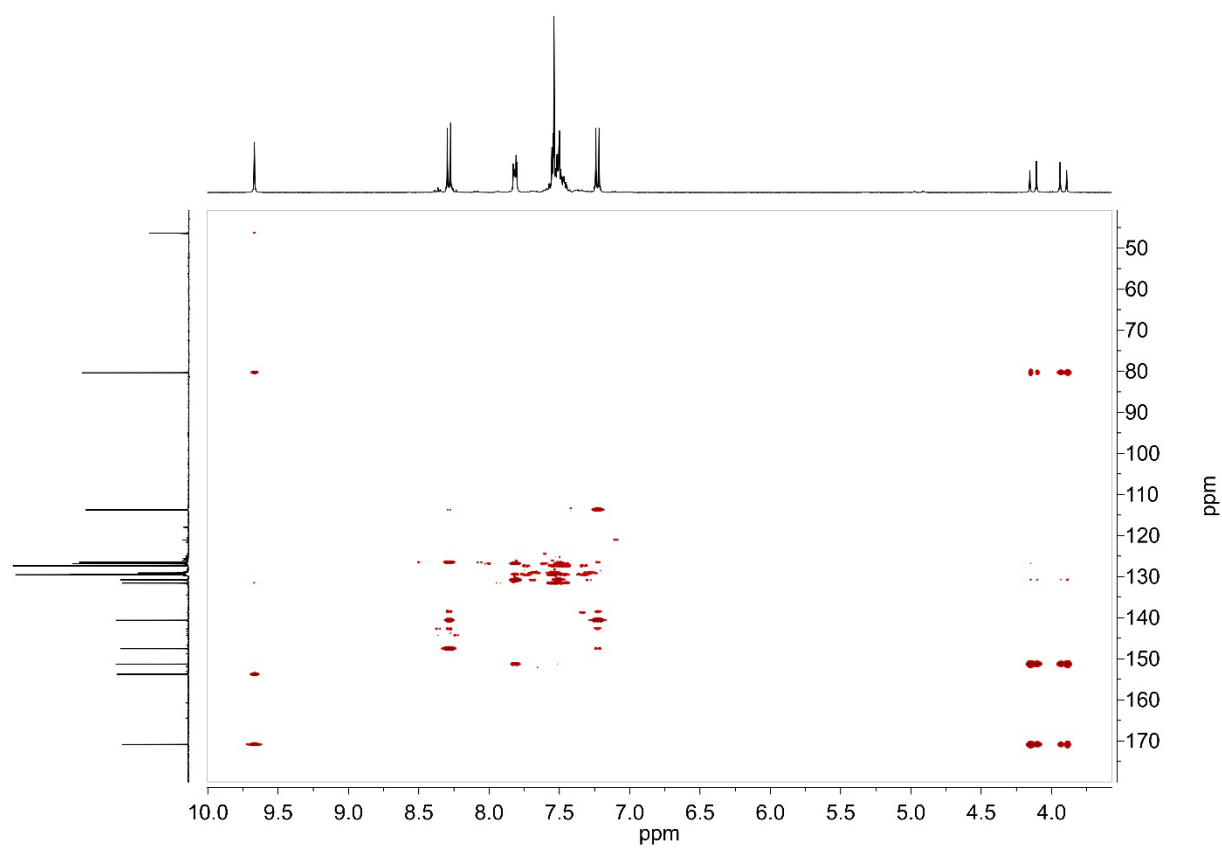
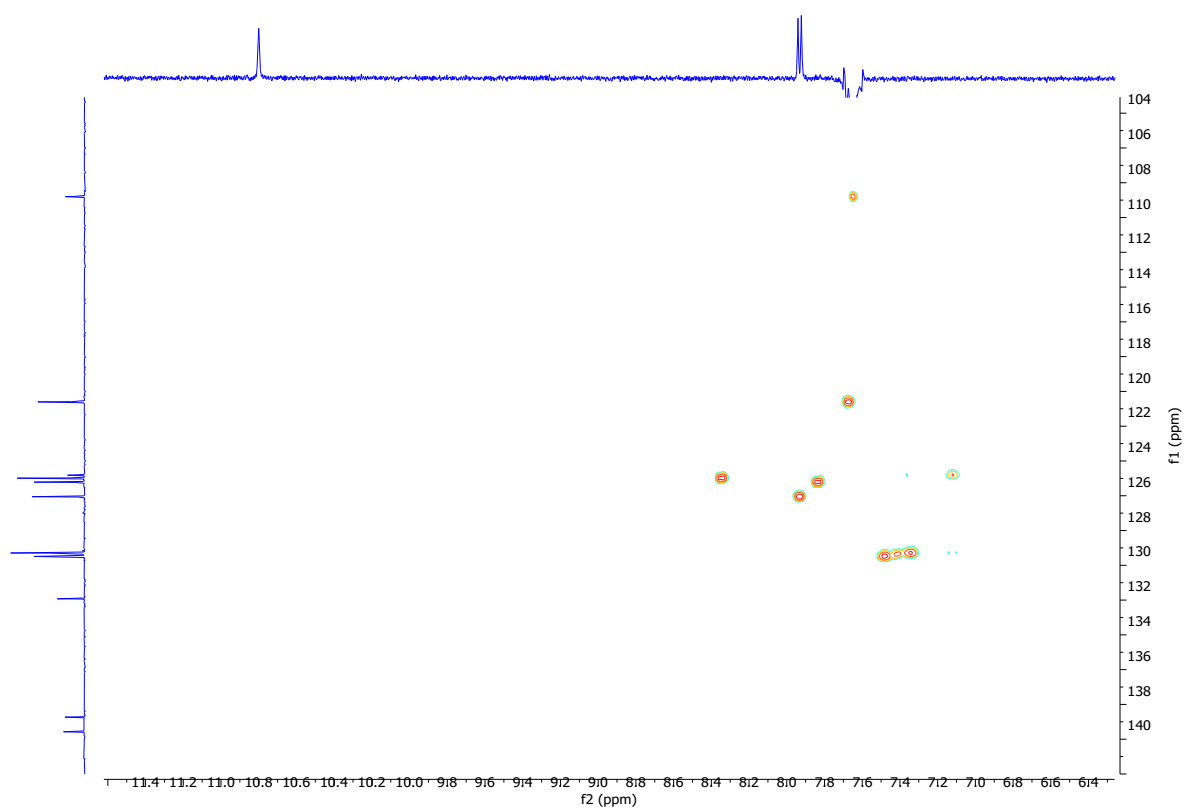


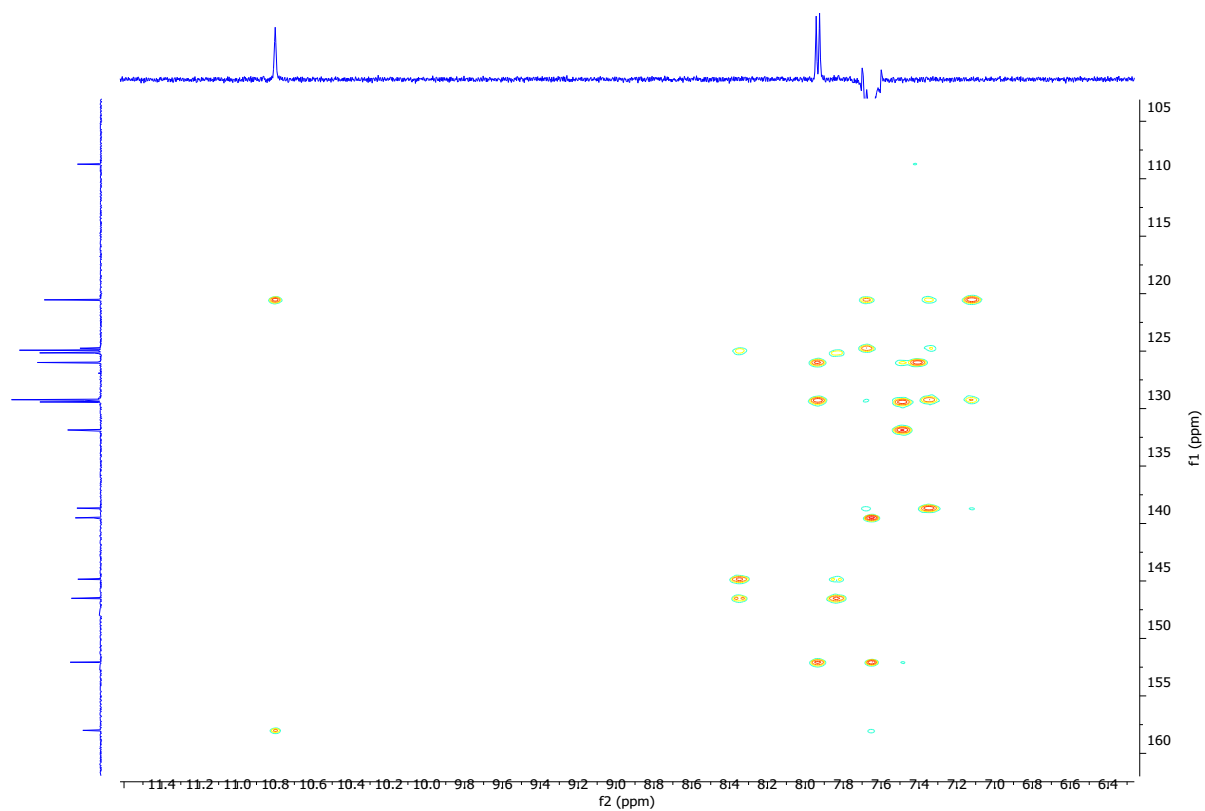
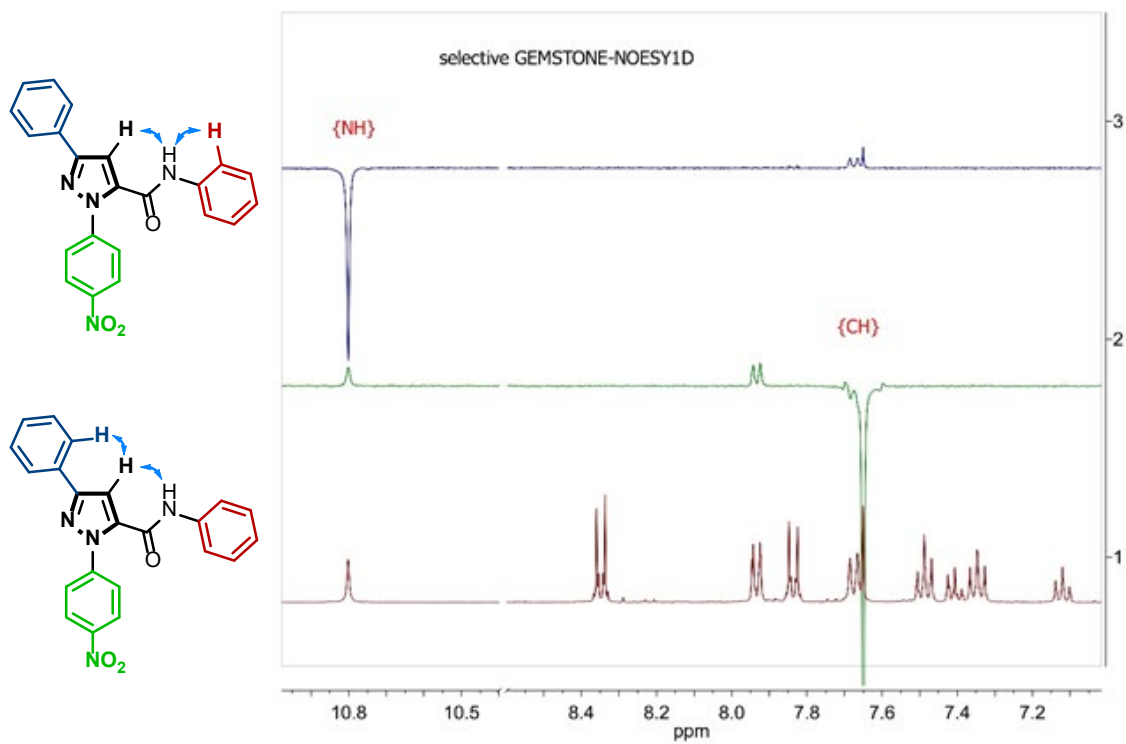
NOESY 1D спектр ЯМР соединения **4k**ROESY спектр ЯМР соединения **4k**

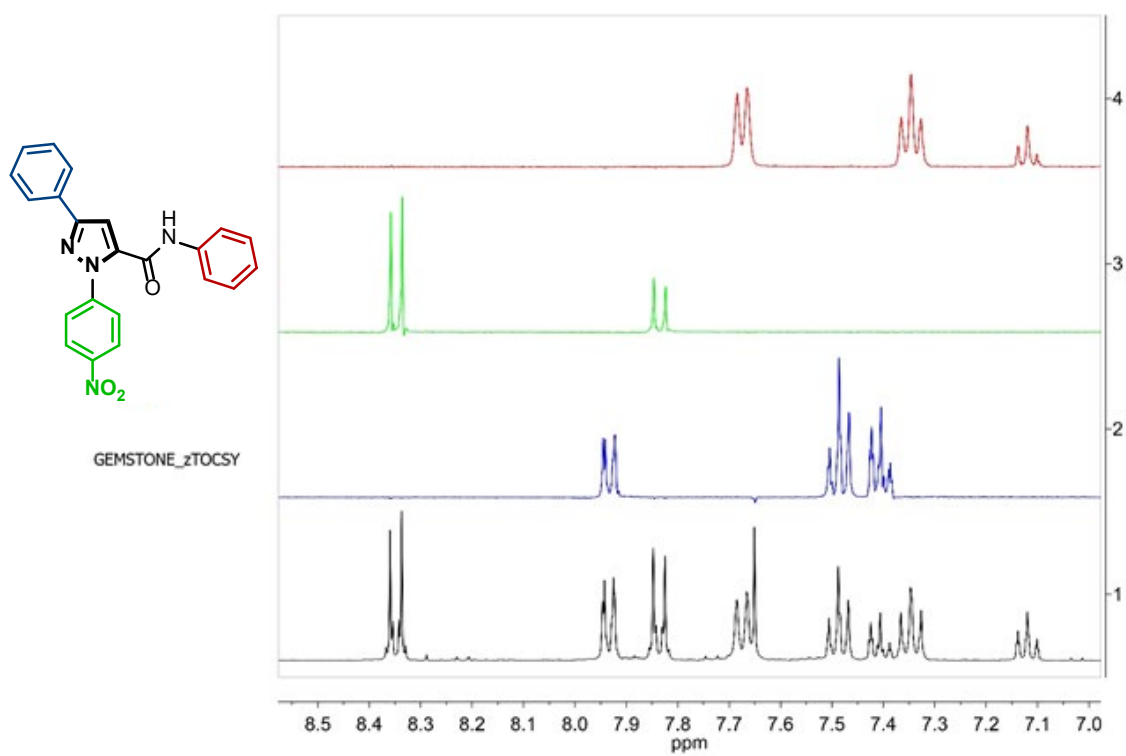
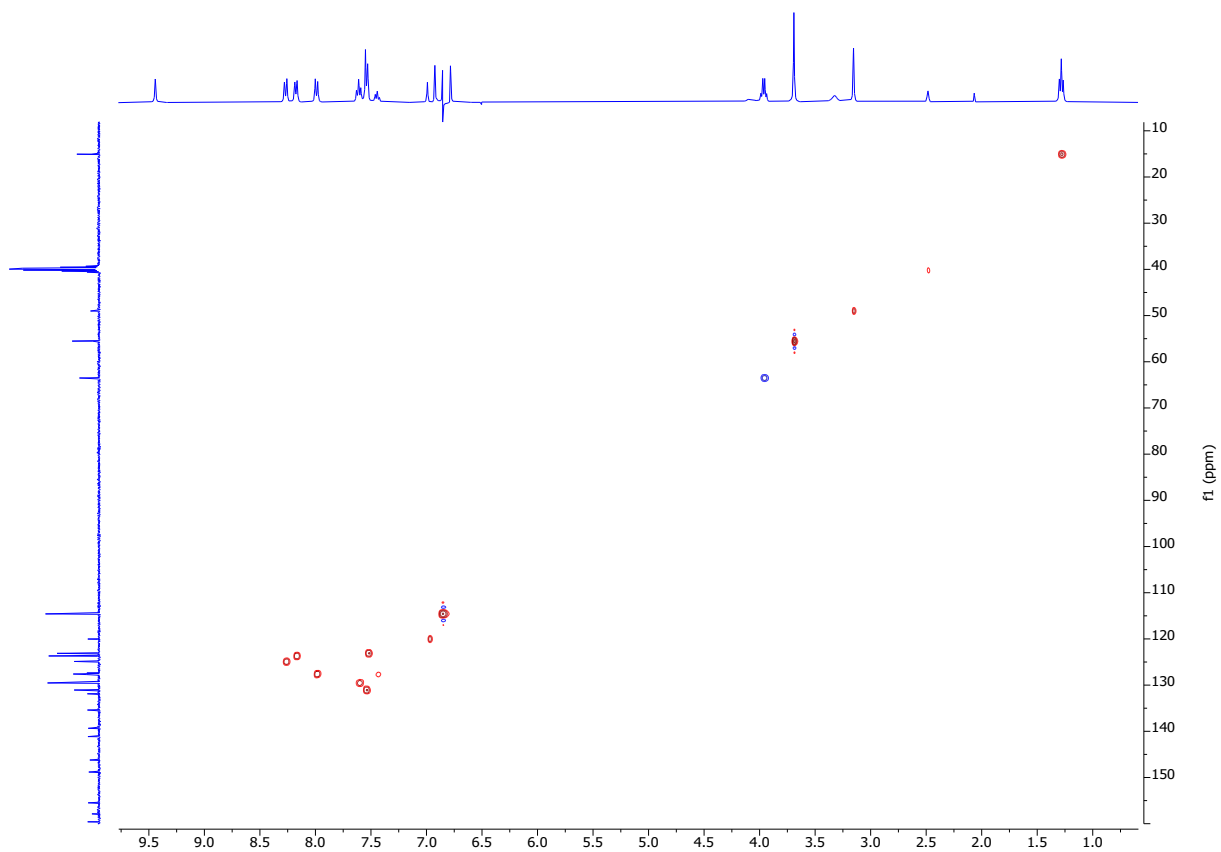
TOSCY 1D спектр ЯМР соединения **4k**HSQC ^1H - ^{13}C спектр ЯМР соединения **4n**

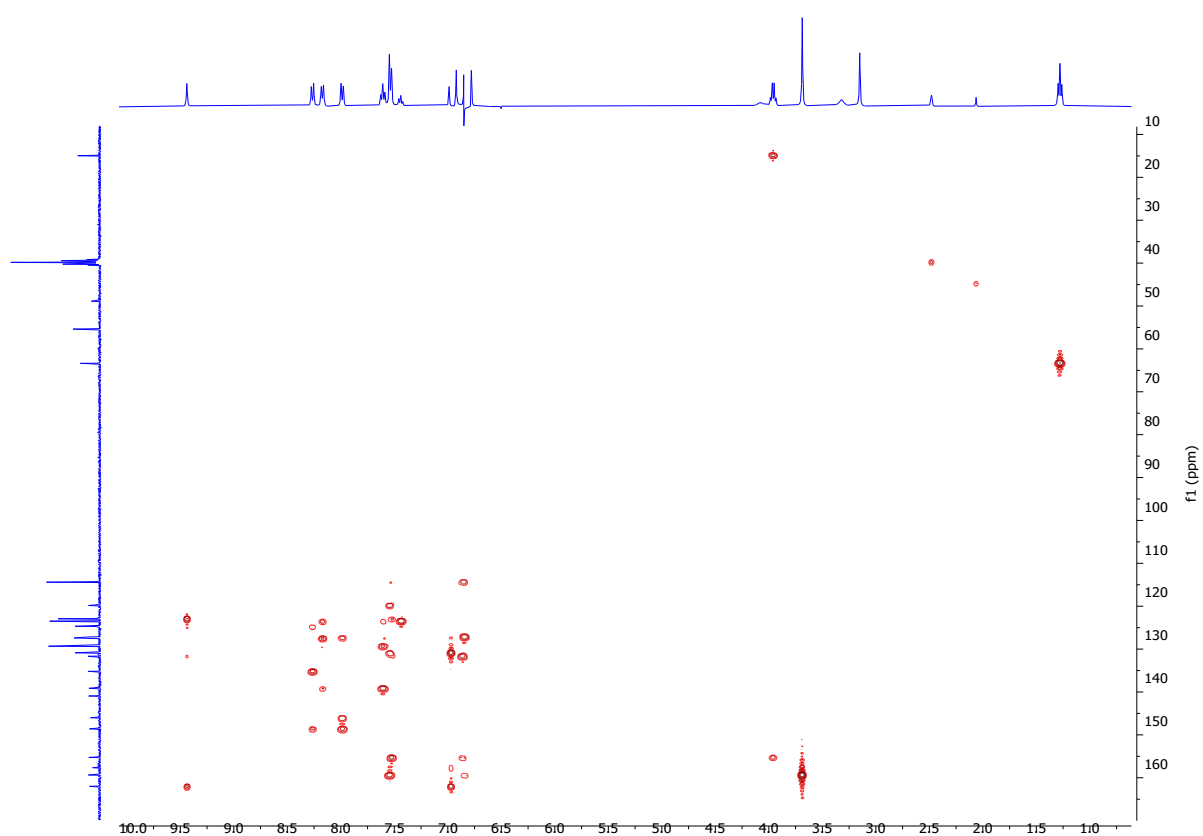
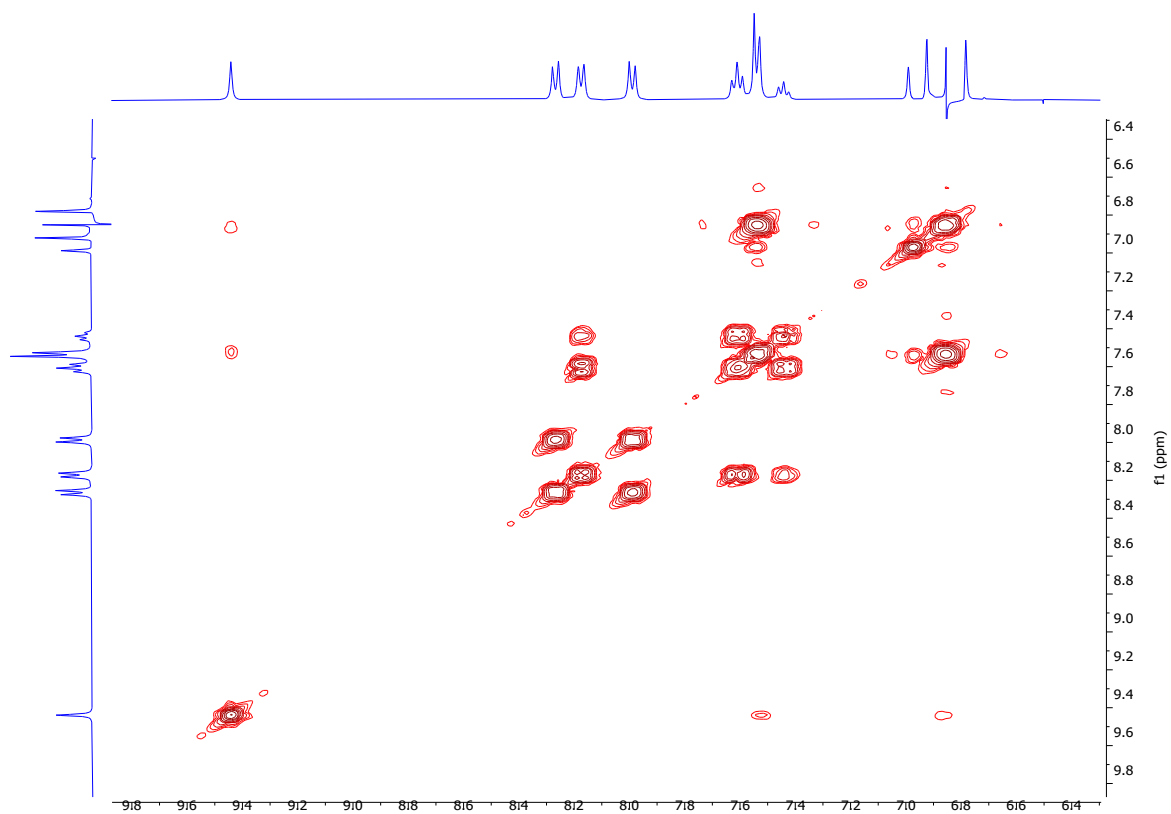
HMBC ^1H - ^{13}C спектр ЯМР соединения **4n**NOESY 1D спектр ЯМР соединения **4n**

HSQC ^1H - ^{13}C спектр ЯМР соединения **4o**HSQC ^1H - ^{13}C спектр ЯМР соединения **4o**

HMBC ^1H - ^{13}C спектр ЯМР соединения **4o**HSQC ^1H - ^{13}C спектр ЯМР соединения **5**

HMBC ^1H - ^{13}C спектр ЯМР соединения **5**NOESY 1D спектр ЯМР соединения **5**

TOCSY спектр ЯМР соединения **5**HSQC ^1H - ^{13}C спектр ЯМР соединения **7j**

HMBC ^1H - ^{13}C спектр ЯМР соединения **7j**COSY спектр ЯМР соединения **7j**

NOESY 1D спектр ЯМР соединения 7j

