

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАЗАНСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. А.Е. АРБУЗОВА –
ОБОСОБЛЕННОЕ СТРУКТУРНОЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КАЗАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи



КАМАЛЕТДИНОВ АЙДАР ЗИНУРОВИЧ

**РЕАКЦИИ ИМИДАЗОЛИН-2-ОНОВ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ В
СИНТЕЗЕ (ПОЛИ)ЦИКЛИЧЕСКИХ МОЧЕВИН**

1.4.3. Органическая химия

**Диссертация
на соискание ученой степени кандидата химических наук**

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор АН РТ, профессор РАН А.С. Газизов

КАЗАНЬ – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 Циклические енамиды в синтезе полициклических гетероциклов (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	11
1.1 [1+2]-Циклоприсоединение с участием циклических енамидов: формирование циклопропановых и оксирановых систем	11
1.2 Реакции [4+2]-циклоприсоединения с участием циклических енамидов	13
1.2.1 Циклические енамиды как диенофилы в реакции Дильса-Альдера	13
1.2.2 Циклические енамиды как диены в реакциях Дильса-Альдера	15
1.2.3 Реакции гетеро-Дильса-Альдера с участием циклических енамидов.....	17
1.3 Реакция Поварова с участием циклических енамидов.....	20
1.4 [3+2]-циклоприсоединение с участием циклических енамидов	23
1.4.1 Диполярное [3+2]-циклоприсоединение с участием циклических енамидов.....	23
1.4.2 Свободнорадикальное [3+2]-циклоприсоединение с участием циклических енамидов	27
1.5 [2+2]-Циклоприсоединение с участием циклических енамидов	28
1.6 Фотохимическая и свободнорадикальная циклизация с участием циклических енамидов	29
1.7 Прочие реакции циклизации с участием циклических енамидов.....	37
ГЛАВА 2 Реакции <i>N</i> -замещенных имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	42
2.1 Изучение влияния заместителей на реакционную способность (нуклеофильность) имидазолин-2-онов в присутствии кислотных катализаторов	42
2.2 Взаимодействие имидазолин-2-онов с <i>o</i> -метилехинонами	54
2.3 Фотохимическая трехкомпонентная реакция имидазолин-2-онов с альдегидами и кислотой Мельдрума	62
2.4 Изучение механизма трехкомпонентной реакции имидазолин-2-онов с альдегидами и кислотой Мельдрума.....	72
2.5 Изучение биологической активности полученных соединений	84

ГЛАВА 3 Экспериментальная часть.....	88
3.1 Физико-химические методы исследования.....	88
3.2 Используемые вещества и материалы.....	88
3.3 Экспериментальная часть к главе 2	89
3.4 Биологическая активность	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	106
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	108
Приложение А.....	119
Приложение Б	121
Приложение В.....	122
Приложение Г	125
Приложение Д.....	129
Приложение Е	132
Приложение Ж.....	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Химия гетероциклических соединений занимает одно из центральных мест в современной органической химии благодаря востребованности гетероциклов в самых разных сферах: от фармацевтики до создания инновационных материалов. Весьма пристальное внимание исследователей вызывает особый класс гетероциклических соединений – циклические мочевины, что обусловлено их выраженной биологической активностью. Мочевинный фрагмент характерен для многих природных соединений - от биотина до специфических алкалоидов (например, спиролейцетадина и алкалоидов группы эгеластатина). В фармацевтике препараты на их основе занимают весомую нишу. Яркими примерами последних лет служат «Цедазуридин» (одобрен в 2020 г.), применяемый вместе с децитабином при лечении лейкозов, а также ингибиторы β -лактамазы: «Авибактам» (одобрен в 2015 г.), «Релебактам» (2019 г.), «Дурлобактам» (2023 г.) и проходящие испытания «Зидебактам» и «Нактобактам», которые используются в комбинации с антибиотиками, защищая их от разрушения ферментами бактерий.

подавляющее большинство методов синтеза циклических мочевины подразумевают их сборку из ациклических предшественников. Среди наиболее распространенных подходов можно назвать конденсацию диаминов с изоцианатами или карбонилирующими агентами, такими как фосген, трифосген и карбонилдидимидазол. Развитием этого подхода является взаимодействие диаминов с оксидами углерода в присутствии металлокомплексных катализаторов. Широкое распространение получили методы циклизации соединений, содержащих ациклический мочевиный фрагмент, включающие в себя межмолекулярные реакции с бифункциональными соединениями (диаминами, α - и β -дикетонами, нингидрином и т.д.); возможна также внутримолекулярная циклизация при наличии в структуре исходной мочевины кратных связей или групп, способных их образовывать в ходе реакции. В то же время, модификация уже готового каркаса циклической мочевины распространена гораздо меньше. С этой точки зрения, перспективными исходными соединениями для синтеза производных циклических и полициклических мочевины являются пятичленные гетероциклы – имидазолин-2-оны, имеющие в своем составе как эндоциклический мочевиный фрагмент, так и реакционноспособную кратную связь, предполагающую широкие возможности их функционализации.

С учетом изложенного, поиск и разработка новых синтетических подходов к циклическим и полициклическим мочевинам с использованием реакций имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами является перспективным направлением исследований, имеющим значение как для развития фундаментальных представлений о реакционной способности кратных связей в ряду циклических мочевины, так и для практического применения в синтезе практически значимых соединений данного класса.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на то, что сами имидазолин-2-оны известны уже длительное время, химия этих соединений изучена весьма недостаточно. Известные реакции имидазолин-2-онов включают в себя преимущественно их использование в качестве предшественников электрофильных частиц. Так, ранее в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им А.Е. Арбузова было показано, что имидазолин-2-оны в присутствии кислотных катализаторов способны вступать в реакции с фенолами и некоторыми гетероциклическими соединениями по схеме электрофильного ароматического замещения [1–3]. Имеются сведения о взаимодействии незамещенного имидазолин-2-она с 6,7-дигидропирроло[2,3-*c*]азепин-8-оном [4], описаны некоторые реакции [4+2] циклоприсоединения, в которых имидазолин-2-оны выступают в качестве диенофилов или диенов [5,6]. Примечательно, что аналоги имидазолин-2-онов – енамиды – весьма широко используются в качестве синтетических эквивалентов нуклеофильных енаминов. Однако, несмотря на явную структурную аналогию, имидазолин-2-оны в качестве нуклеофильных реагентов используются весьма редко. К немногочисленным примерам подобных реакций можно отнести ацилирование имидазолин-2-онов ацилхлоридами в присутствии хлорида алюминия [7,8], их взаимодействие с динитродихлорбензофуросаном [9], а также обнаруженную недавно реакцию имидазолин-2-онов с гипервалентными соединениями серы – дихлорилиденсульфуранами [10].

Совокупность этих данных позволяет заключить, что имидазолин-2-оны являются многообещающими амбифильными реагентами для синтеза (поли)циклических мочевин, однако их синтетические возможности, в особенности касающиеся их использования в качестве нуклеофильных реагентов, явно недооценены и требуют углубленного изучения. Вышеизложенное определило актуальность и предопределило выбор темы диссертационной работы.

Целью настоящей работы является разработка новых подходов к синтезу циклических и полициклических мочевин на основе реакций *N*-замещенных имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами (арилиденмалонатами, *o*-метиленихинонами), а также выявление особенностей электронного строения имидазолин-2-онов, влияющих на их взаимодействие с электрофилами.

Реализация поставленной цели складывалась из решения следующих взаимосвязанных задач:

1. Изучение особенностей электронного строения имидазолин-2-онов и влияния заместителей у атомов азота на их реакционную способность (нуклеофильность) при помощи квантово-химических расчетов и валидация полученных теоретических данных с использованием модельных экспериментов.

2. Изучение взаимодействия *N*-замещенных имидазолин-2-онов с формируемыми *in situ* *o*-метилехинонами; синтез полициклических производных имидазолин-2-она – тетрагидрохромено[2,3-*d*]имидазолидин-2-онов и 3*H*-спиро[бензофуран-2,4'-имидазолидин]-2'-онов.

3. Изучение взаимодействия *N*-замещенных имидазолин-2-онов с формируемыми *in situ* арилиденмалонатами на примере трехкомпонентной реакции имидазолин-2-онов с кислотой Мельдрума и карбонильными соединениями. Синтез 2-(2-оксоимидазолин-4-ил)(арил)метилмалоновых и 3-(2-оксоимидазолин-4-ил)(арил)метил-3-арилпропановых кислот.

4. Изучение цитотоксичности полученных производных имидазолин-2-она в отношении нормальных (WI38, Chang liver) и опухолевых (M-Hela, HuTu 80) клеточных линий человека.

Научная новизна. В ходе проведенного исследования впервые изучено влияние заместителей у атома азота на реакционную способность *N*-замещенных имидазолин-2-онов в реакциях с электрофильными реагентами. Впервые обнаружено, что введение к атомам азота имидазолин-2-онов *электронодонорных* заместителей, либо заместителей, способных к стабилизации (делокализации) положительного заряда, вопреки ожиданиям, приводит не к повышению, а к *понижению* реакционной способности имидазолинонов в кислотно-катализируемых реакциях с электрофилами. Установлено, что этот необычный и контринтуитивный эффект объясняется бóльшим влиянием донорных заместителей на кратную связь C=O, нежели на связь C=C. Следствием этого является увеличение электронной плотности на атоме кислорода, так что преимущественным направлением реакции в присутствии сильных кислот становится образование ранее не описанных солей 2-гидроксиимидазолия. В то же время, оптимизация условий реакции с учетом силы кислоты, ее склонности к образованию молекулярных комплексов и основности растворителя все же позволяет осуществить желаемые превращения, при этом наиболее оптимальной с точки зрения выхода продуктов оказалась пара *n*-толуолсульфокислота/хлороформ.

Впервые показано, что реакция имидазолин-2-онов с генерируемыми *in situ* из бензилового спирта на основе пирокатехина *o*-метилехинонами (реакция окса-Дильса-Альдера) в присутствии кислот Бренстеда приводит к образованию ранее не описанных полициклических соединений – производных имидазохроманона. Установлено, что региоселективность этой реакции существенно повышается при фотохимическом генерировании *o*-метилехинона из бензилового спирта. Обнаружено, что использование в качестве катализатора этой реакции кислоты Льюиса (трехфтористого бора) приводит к образованию новых спиро-производных имидазолин-2-она – спиро[бензофуран-2,4'-имидазолидин]-2'-онов. Таким образом, выявлена

возможность регулирования направления реакции путем подбора соответствующего катализатора.

Обнаружена новая трехкомпонентная региоселективная реакция имидазолин-2-онов, кислоты Мельдрума и ароматических и алициклических альдегидов, протекающая под действием света с длиной волны 420 нм. На основе обнаруженного превращения разработан метод синтеза ранее не описанных циклических мочевины, имеющих в своем составе карбоксильные группы – 2-((2-оксо-2,3-имидазолидин-4-ил)(арил)метил)малоновых и 3-(2-оксо-2,3-имидазолидин-4-ил)(арил)метил)-3-арилпропановых кислот. Продемонстрирован радикальный характер реакции и на основе модельных экспериментов, данных УФ-, динамической ЯМР-спектроскопии, циклической вольтамперометрии и результатов квантово-химических расчетов предположен ее возможный механизм, включающий в себя первоначальное образование арилиденмалоната и его последующее взаимодействие с имидазолин-2-оном. Обнаружено, что введение в реакцию с имидазолин-2-оном кислоты Мельдрума и 1,2-дикарбонильного соединения (диацетила) позволяет осуществить синтез новой полициклической мочевины на основе имидазолиндин-2-она – гексагидро-2*H*-фуоро[3',2':4,5]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6(4*aH*)-диона.

Кроме того, была протестирована цитотоксичность некоторых синтезированных соединений в отношении опухолевых (M-HeLa, HuTu 80) и нормальных (WI38, Chang liver) клеточных линий. Установлено, что протестированные соединения обладают умеренной цитотоксичностью в отношении опухолевой клеточной линии M-HeLa, сравнимой с цитотоксичностью 5-фторурацила. При этом некоторые из (имидазолил)малоновых кислот проявляют селективную цитотоксичность в отношении линии M-HeLa, являясь нетоксичными в отношении линии HuTu 80 в изученном диапазоне концентраций.

Теоретическая и практическая значимость работы. Важные с фундаментальной точки зрения результаты работы состоят в выявлении особенностей электронного строения непредельных циклических мочевины – имидазолин-2-онов, оказывающих кардинальное влияние на их нуклеофильность. Вопреки общепринятым представлениям, введение к атомам азота имидазолин-2-онов *электронодонорных* заместителей, либо заместителей, способных к стабилизации (делокализации) положительного заряда, приводит не к повышению, а к *понижению* реакционной способности имидазолинонов в реакциях с электрофилами. С применением квантово-химических расчетов и модельных экспериментов было установлено, что этот эффект объясняется бóльшим влиянием донорных заместителей на кратную связь C=O, нежели на связь C=C. Следствием этого является увеличение электронной плотности на атоме кислорода. В силу этого, преимущественным направлением реакции в присутствии кислот становится образование ранее не описанных солей 2-гидроксиимидазолия.

Кроме того, в ходе исследований была обнаружена новая фотохимическая трехкомпонентная реакция имидазолин-2-онов, альдегидов и кислоты Мельдрума. Обнаруженное превращение представляет собой принципиально новый пример многокомпонентной реакции с участием кислоты Мельдрума, протекающей по свободнорадикальному механизму с инверсией реакционной способности промежуточных арилиденмалонатов. На основе обнаруженной реакции разработан метод синтеза ранее неизвестных 2-((2-оксо-2,3-имидазолидин-4-ил)(арил)метил)малоновых и 3-(2-оксо-2,3-имидазолидин-4-ил)(арил)метил)-3-арилпропановых кислот. Отдельно продемонстрирована возможность синтеза полициклического производного имидазолидин-2-она – гексагидро-2*H*-фуоро[3',2':4,5]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6(4*aH*)-диона при использовании в этой реакции диацетила. Впервые осуществлен синтез ранее неизвестных производных тетрагидрохромено[2,3-*d*]имидазолин-2-она и новых спиро-производных имидазолин-2-она – спиро[бензофуран-2,4'-имидазолидин]-2'-онов путем взаимодействия имидазолин-2-она с генерируемым *in situ* *o*-метиленихиноном.

Синтезировано 21 новое соединение, изучена их цитотоксичность по отношению к опухолевым и нормальным клеточным линиям. Обнаружено, что некоторые из полученных циклических мочевины обладают селективной цитотоксичностью в отношении клеточной линии М-Нела, являясь при этом нетоксичными по отношению к нормальным клеткам. Последнее открывает возможности для дальнейшего целенаправленного поиска эффективных и селективных противоопухолевых агентов в ряду этих соединений.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Теоретическое и экспериментальное установление особенностей электронного строения *N*-замещенных имидазолин-2-онов и выявление влияния заместителей у атома азота на их реакционную способность в реакциях с электрофильными реагентами в присутствии кислотных катализаторов.
2. Метод синтеза производных имидазолидин-2-она, имеющих карбоксильные заместители в 4 положении имидазольного ядра – 2-((2-оксо-2,3-имидазолидин-4-ил)(арил)метил)малоновых и 3-(2-оксо-2,3-имидазолидин-4-ил)(арил)метил)-3-арилпропановых кислот, основанный на фотохимической трехкомпонентной реакции *N*-замещенных имидазолин-2-онов с ароматическими и алифатическими альдегидами и кислотой Мельдрума.
3. Синтез полициклических производных имидазолидин-2-она – тетрагидрохромено[2,3-*d*]имидазолин-2-онов и 3*H*-спиро[бензофуран-2,4'-имидазилидин]-2'-онов, основанный на взаимодействии имидазолин-2-онов с *o*-метиленихинонами в присутствии кислотного катализатора.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на российских и международных конференциях: Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (Иркутск, 2023), I Междисциплинарная всероссийская молодежная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2023), II Междисциплинарная всероссийская молодежная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2024).

Публикации. Диссертант является соавтором 6 публикаций по теме диссертационной работы, в том числе 3 статей в отечественных и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и включенных в международные системы цитирования Scopus, Chemical Abstracts и Web of Science.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведенных исследований обеспечена использованием большого набора физических методов исследования: ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, и подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных.

Работа выполнена на кафедре технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А. Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда № 21-73-20020, а также государственного задания Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН «Создание лекарственных препаратов нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний и средств для их доставки в очаги поражения» (№ 125031303660-0).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на **134** страницах машинописного текста, включает **32** рисунка, **64** схемы и **11** таблиц. Работа состоит из введения, 3 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка использованной литературы, включающего **120** библиографических ссылок, приложений А-Ж. Первая глава посвящена литературному обзору по известным реакциям имидазолин-2-она, а также одностадийному синтезу полициклических мочевины на основе енамидов. Вторая глава

посвящена обсуждению полученных результатов. В третьей главе приведено описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений.

Личный вклад соискателя. Автором диссертационной работы самостоятельно проведен анализ литературных данных, экспериментальная часть работы, анализ и обработка данных физико-химических методов исследования. Также соискатель принимал участие в постановке цели работы и разработке плана исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов по теме диссертационной работы.

Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю, проф. РАН, д.х.н., в.н.с. А.С. Газизову за всестороннюю поддержку, ценные рекомендации и помощь в обсуждении полученных результатов. Автор также считает своим долгом выразить искреннюю благодарность д.х.н., с.н.с. А.В. Смолобочкину за повседневное внимание, полезные советы и помощь при проведении исследований. Отдельную благодарность автор выражает зав. лабораторией Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, д.х.н., проф. А.Р. Бурилову и всем сотрудникам лаборатории за поддержку и помощь при выполнении данной диссертационной работы. Автор благодарит и.о. зав. кафедрой технологии основного органического и нефтехимического синтеза им. Г.Х. Камая Казанского национального исследовательского технологического университета, к.х.н., доц. Р.Г. Тагашеву, а также д.х.н., проф. С.В. Бухарова и всех сотрудников данной кафедры за помощь при подготовке диссертационной работы. Автор выражает глубокую признательность сотрудникам лаборатории физико-химического анализа и лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН; к.б.н., зав. лабораторией микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН А.Д. Волошиной за проведение биологических исследований; к.х.н., м.н.с Д.П. Герасимовой и м.н.с. Л.В. Францужовой лаборатории дифракционных методов исследований за проведение рентгеноструктурного анализа. Также автор выражает благодарность старшему научному сотруднику лаборатории фотополимеризации и полимерных материалов Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, к.х.н. Арсеньеву М.В. за предоставление 4,6-ди-*трет*-бутил-3-метоксибензол-1,2-диола и старшему научному сотруднику Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ РАН, к.х.н. Хризанфорову М.Н. за проведение электрохимических экспериментов.

ГЛАВА 1

Циклические енамиды в синтезе полициклических гетероциклов (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Енамиды представляют собой весьма интересный класс органических соединений. С одной стороны, они характеризуются значительной стабильностью по сравнению с енаминами благодаря наличию электроноакцепторной ацильной группы, с другой – сохраняют присущий енаминам нуклеофильный характер. Эти особенности делают производные енамидов перспективными субстратами для различных превращений в органическом синтезе. Циклические енамиды, содержащие эндоциклическую двойную связь, представляют собой особый класс енамидов. Обладая всей реакционной способностью, присущей енамидам, эти соединения, по сути, представляют собой подкласс азотистых гетероциклов. Как таковые, они могут служить ценными предшественниками различных гетероциклических соединений, обеспечивая удобный подход к построению сложных полициклических фрагментов. Отдельно необходимо подчеркнуть, что имидазолин-2-оны, реакциям которых посвящена диссертационная работа, также можно рассматривать как представителей этого класса соединений.

В настоящем обзоре обобщены сведения об использовании циклических енамидов в одnoreакторном / одностадийном синтезе полициклических соединений, при этом особое внимание уделялось стереоселективным процессам. В полном соответствии со своей природой, в большинстве представленных реакций енамиды выступают в качестве нуклеофилов. Обзор структурирован в соответствии с типом реакции, приводящей к целевым соединениям: А) реакции циклоприсоединения, включая [1+2]-, [2+2]-, [3+2]-циклоприсоединения, а также реакцию Дильса–Альдера и родственные реакции; Б) фотохимические и свободнорадикальные реакции циклизации. Отдельно рассмотрены примеры реакций, не подпадающих под эту классификацию. Цель данного обзора — предоставить читателю общее представление о существующих подходах к синтезу полициклических гетероциклов на основе циклических енамидов и выделить недостаточно изученные из них, а не дать исчерпывающий обзор всех опубликованных данных. Таким образом, для иллюстрации каждого подхода были отобраны наиболее типичные и показательные реакции.

1.1 [1+2]-Циклоприсоединение с участием циклических енамидов: формирование циклопропановых и оксирановых систем

Синтез бициклических гетероциклов часто базируется на реакциях эпоксицирования и циклопропанирования енамидов циклического строения. Высокая востребованность получаемых

продуктов в органическом синтезе обусловлена значительным угловым напряжением трехчленных циклов, что позволяет легко проводить их последующее раскрытие и модификацию. Стоит отметить, что в данных превращениях реакционная способность енамидов во многом идентична поведению классических алкенов, в связи с чем ниже представлен лишь краткий обзор ключевых примеров.

В работе [11] описан характерный пример взаимодействия *N*-Boc-защищенного тетрагидропиридина **1a** с разнообразными арилдиазоацетатами. Процесс, протекающий при катализе комплексами родия, приводит к производным **3** с выходами, достигающими 93%, и демонстрирует выдающийся уровень стереоселективности (*dr* > 30:1, энантиомерный избыток до 95%). Схожим образом была реализована функционализация дигидро-1,4-оксазина **16** с применением 2-дiazотрифторэтана, результатом которой стало получение аддуктов **4** (Схема 1) [12]. Группой Харрити представлены данные по окислению двойной связи в подобных системах: стереоселективное получение эпоксида **5** было достигнуто путем воздействия на *N*-Cbz-тетрагидропиридин **1c** диметилдиоксираном (DMDO), генерируемым непосредственно в реакционной смеси [13].

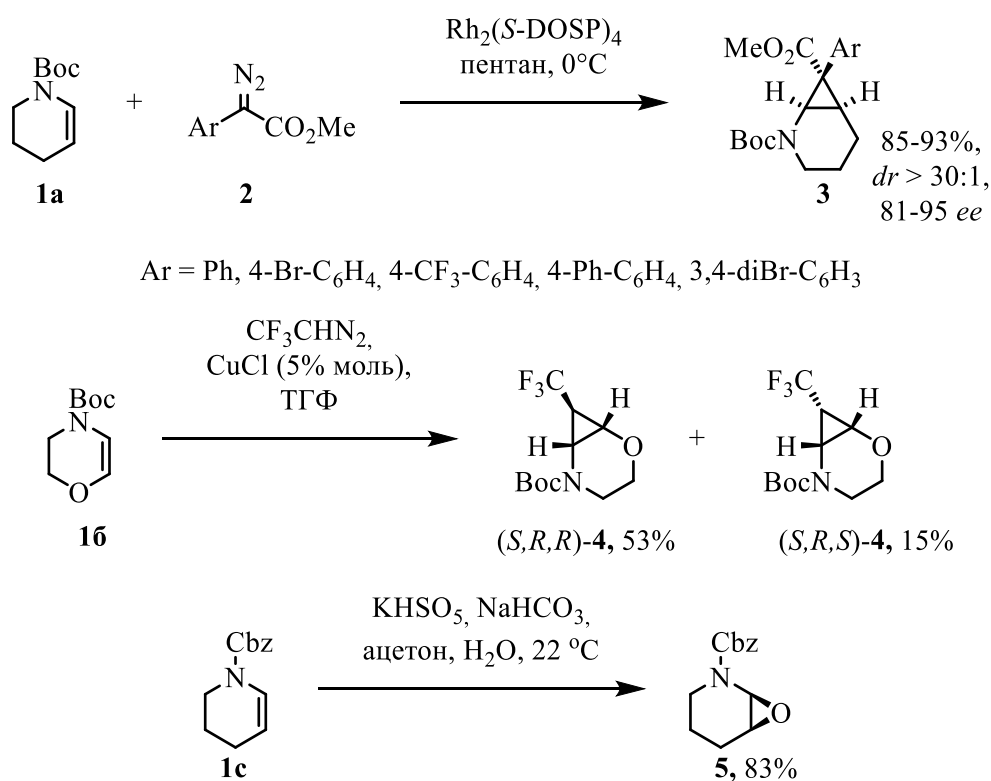
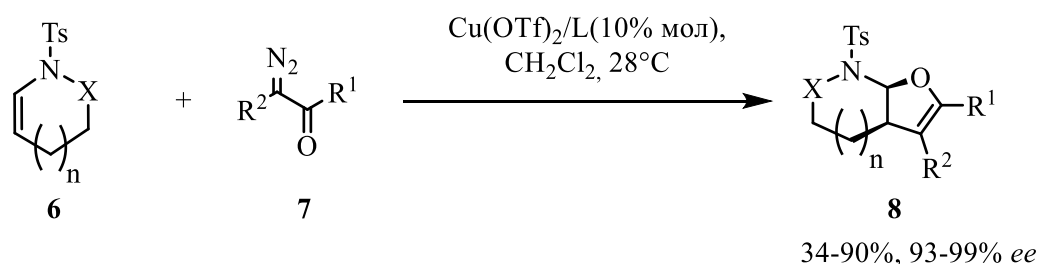


Схема 1

На схеме 2 отражены результаты исследований Ванга и коллег, разработавших энантиоселективный метод получения дигидрофуранов **8** из енамидов **6** и диазокетонов **7** в присутствии трифлата меди (II) [14]. Механизм данного каскадного превращения включает первичную стадию циклопропанирования с последующей изомеризацией трехчленного

фрагмента. Последняя может протекать либо как синхронный процесс (типа SN_2), либо через стадию образования открытого цвиттер-ионного интермедиата. На основании серии проверочных опытов сделан вывод, что именно начальный этап внедрения карбена определяет оптическую чистоту конечного продукта. Примечательно, что данный метод является уникальным примером прямого построения гетероцикла из циклического енамида через промежуточное циклопропановое производное.



$R^1 = \text{Me, Ph, 2-фурил}; R^2 = \text{Ph, PhCH=CH}; n = 0, 1, 2; X = \text{CH}_2, \text{C=O}$

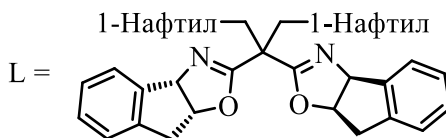


Схема 2

1.2 Реакции [4+2]-циклоприсоединения с участием циклических енамидов

Классическая реакция Дильса-Альдера и ее гетеро-аналоги являются одними из наиболее надежных способов формирования шестичленных карбо- и гетероциклов с возможностью контроля пространственной структуры. Циклические енамиды нашли широкое применение в данном типе реакций. Чаще всего они выступают в роли электронообогащенных диенофилов, однако наличие в молекуле сопряженной системы двойных связей позволяет им также эффективно выполнять функции диенового компонента.

1.2.1 Циклические енамиды как диенофилы в реакции Дильса-Альдера

Взаимодействие циклических енамидов с диенами открывает эффективный путь к синтезу полициклических структур на основе более простых моноциклов. Поскольку число примеров подобных реакций весьма велико, в настоящем разделе мы ограничимся лишь наиболее типичными примерами.

Наглядной демонстрацией этой стратегии является внутримолекулярная циклизация *N*-гептадиенилоксазолонов **9**, протекающая без использования катализаторов (Схема 3). В данном процессе трициклические соединения **10** образуются с высокой эндо-селективностью,

что согласуется с классическими закономерностями реакции Дильса-Альдера. Эти соединения могут применяться в синтезе декагидрохинолиновых алкалоидов [15].

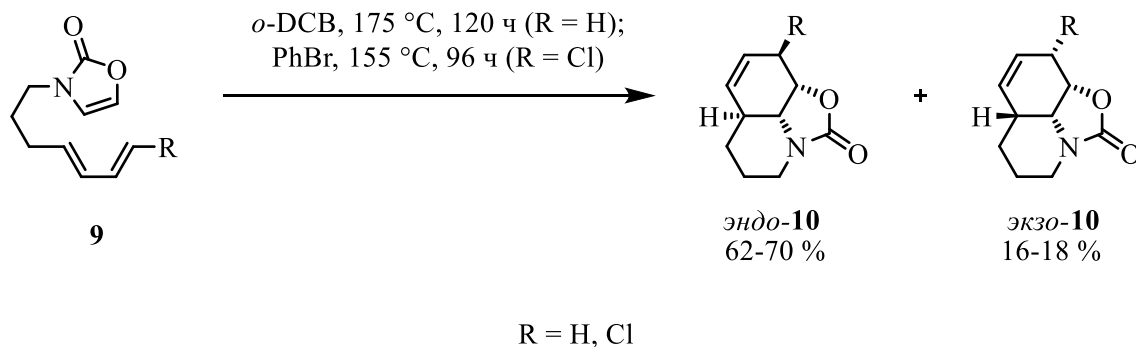


Схема 3

Группой Цзяна был успешно реализован асимметрический синтез ряда алкалоидов семейства *Aspidosperma*, известных своей цитотоксичностью. Важнейшим этапом данной работы стало [4+2]-циклоприсоединение с обращенными электронными требованиями (IEDDA) соединения **12** и циклического диена **11**. Процесс проводился при кипячении в толуоле, при этом наблюдался необычный стереохимический результат: преимущественное образование *экзо*-изомера (Схема 4). По мнению исследователей, доминирование *экзо*-конфигурации продиктовано пространственным отталкиванием между объемным трет-бутоксикарбонильным заместителем в положении C² структуры (*S*)-**13** и атомом брома у атома C⁵ диена **11** [16]. Также Цзян и коллеги провели реакцию с *N*-Вос-замещенным циклическим амином **14** в тех же условиях. При этом диастереоселективность, как и выход продуктов **15**, остались примерно на том же уровне [17].

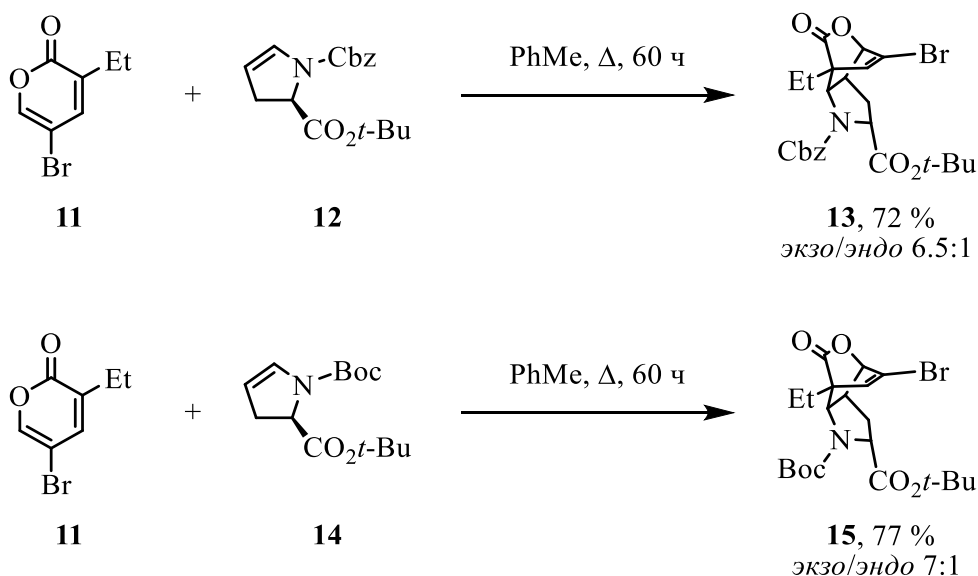


Схема 4

В кинетическом исследовании Филиппова с соавторами анализировалась реакционная способность *N*-ацилалкенов в реакциях Дильса-Альдера с обратными электронными

требованиями (IEDDA-реакциях) с тетразолом **17** [18]. Экспериментальные данные показали, что наибольшую активность проявляют четырехчленные циклы – *N*-ацилазетины **16** (Схема 5). Скорость превращения для них в 15 раз превышала показатели аналогичного незамкнутого *N*-виниламида. Это подтверждает, что напряжение четырехчленного кольца вносит определяющий вклад в ускорение IEDDA-реакции.

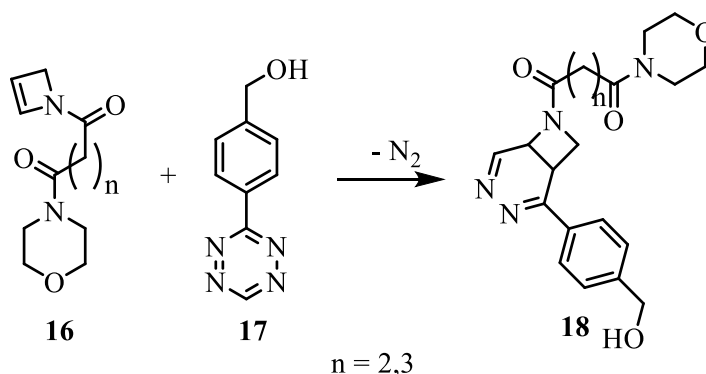


Схема 5

Оригинальный подход к синтезу спироциклических систем был предложен Фуркертом с соавторами (Схема 6) [19]. Метод основан на взаимодействии енкарбамата **19** с электронообогащенными диенами **21**. На первой стадии под действием кислоты Льюиса из исходного субстрата генерируется катион иминия **20**, содержащий экзоциклическую связь C=C. Последующее циклоприсоединение и элиминирование протона приводят к спироаддуктам **22**. Конфигурация хиральных центров в полученных соединениях была подтверждена с помощью двумерной ЯМР-спектроскопии.

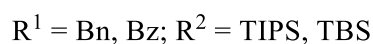
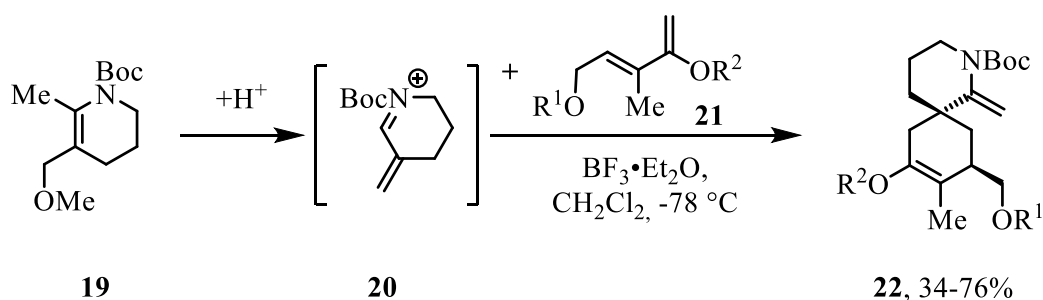


Схема 6

1.2.2 Циклические енамиды как диены в реакциях Дильса-Альдера

Енамиды, обладающие системой сопряженных двойных связей, способны выступать в качестве диенов в процессах циклоприсоединения. Хотя подобные превращения описываются в литературе реже, чем реакции с енамидами, в которых последние выступают в качестве

диенофилов, они открывают удобный одностадийный доступ к сложным трициклическим каркасам. Важно подчеркнуть, что описанные в настоящий момент примеры ограничиваются системами с сочетанием экзо- и эндоциклических C=C связей; данные об использовании диенов с двумя эндоциклическими связями отсутствуют. Как правило, такие процессы подчиняются классическим стереохимическим принципам, демонстрируя преимущественную *эндо*-селективность.

Примером такой реакции является взаимодействие имидазолинона **23** с 1-фенил-1*H*-пиррол-2,5-дионом **24**, исследованное Тамаризом с коллегами (Схема 7) [20]. Процесс характеризуется высокой степенью стереоселективности: соотношение *эндо*- и *экзо*-продуктов превышает 98:2. Проведенные квантово-химические расчеты указывают на синхронный механизм реакции без образования стабильных промежуточных соединений. Пространственное строение соединения **25** было определено с помощью ядерного эффекта Оверхаузера, что экспериментально подтвердило преимущественное образование *эндо*-изомера.

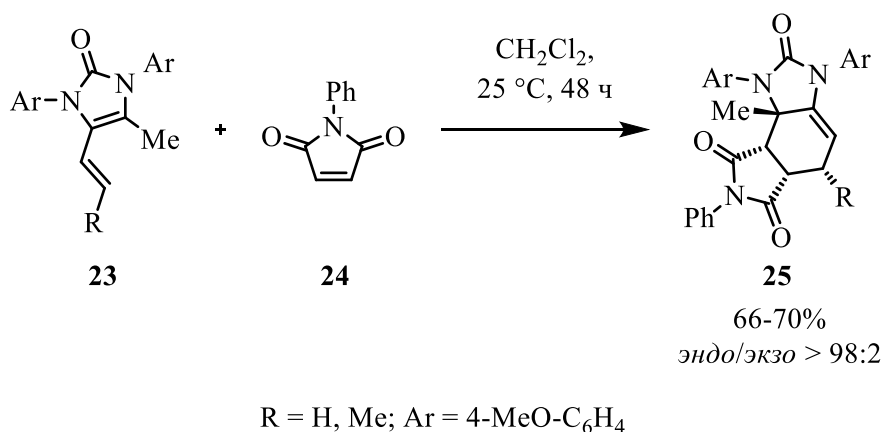


Схема 7

В работе [21] продемонстрировано, что алкинил-енформаиды **26** в условиях фосфин-катализируемого восстановления превращаются в *N*-формилдиеновые производные. Данный процесс протекает хемо- и стереоспецифично. Дальнейшее [4+2]-циклоприсоединение с тетрацианоэтиленом (диенофилом) приводит к формированию пиперидиновых или азепановых циклов, аннелированных к пиперидиновому фрагменту **27** (Схема 8). Продукты синтезируются с отличными выходами и высокой диастереоселективностью. Этот пример примечателен также тем, что в нем задействован редкий для реакций Дильса-Альдера семичленный цикл. Ранее Бенг и соавторы описывали аналогичную каскадную последовательность, включающую циклоприсоединение и бензилирование *N*-формил-2-винилтетрагидроазепинов [22].

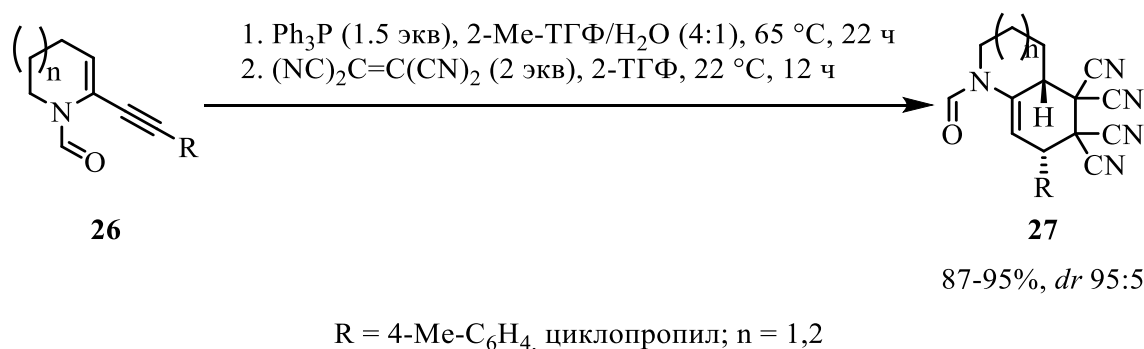


Схема 8

На основе производного сибиромидина **28** был синтезирован пентациклический аналог пирролобензодиазепина - соединение **29** (SG3225), обладающее выраженной цитотоксичностью (Схема 9). Преимущественное формирование эндо-изомера в данном синтезе было доказано с применением двумерной ЯМР-спектроскопии [23].

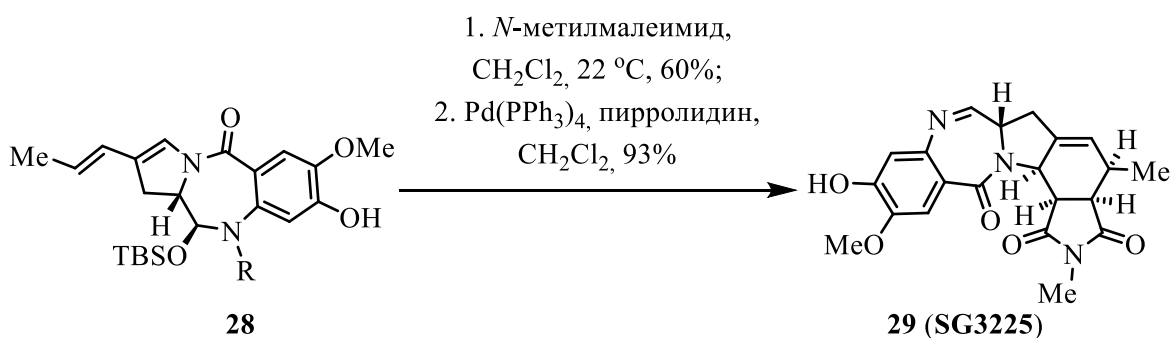


Схема 9

1.2.3 Реакции гетеро-Дильса-Альдера с участием циклических енамидов

Как и другие электроноизбыточные алкены, циклические енамиды могут выступать в качестве субстратов в реакции гетеро-Дильса-Альдера. Необходимо отметить, однако, что реакции окса-Дильса-Альдера с участием циклических енамидов освещены фрагментарно и встречаются значительно реже классического варианта.

В работе Массона с соавторами описано применение пирролинового енамида **31a** в качестве компонента реакции аза-Дильса-Альдера с 1-азадиеном **30**, протекающей в присутствии хиральной фосфорной кислоты (Схема 10) [24]. Синтез гексагидропирроло[2,3-*b*]пиридина **32** характеризовался невысокой эффективностью: выход составил 36%, а энантиомерный избыток (*ee*) не превышал 45%. При этом эндо-селективность составила > 95:5. Такие результаты заметно уступают показателям других енамидов, использованных в аналогичных условиях, где выходы варьировались от 60 % до 85 %, а оптическая чистота достигала 95 % *ee*. Исследователи связывают столь выраженную разницу с критической важностью атома водорода при NH-группе

енамида. При использовании других субстратов этот атом участвует в координации с атомом кислорода фосфорильной группы катализатора. Отсутствие подобного взаимодействия в случае енамида **31a** приводит к уменьшению скорости реакции и падению энантиоселективности.

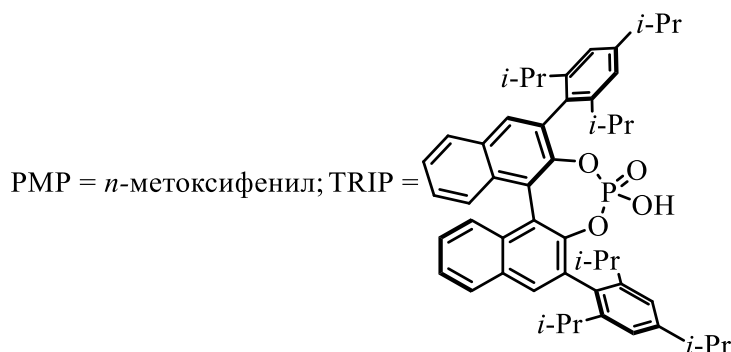
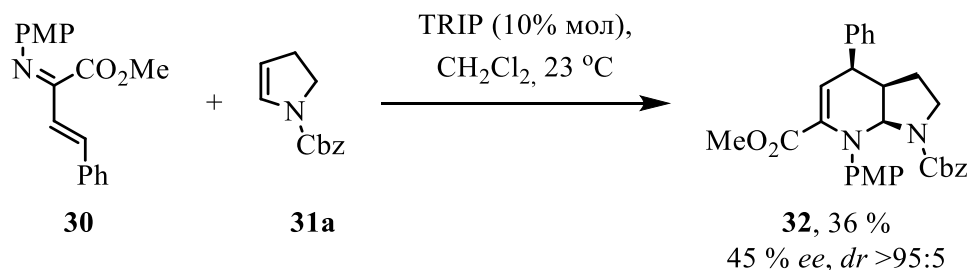
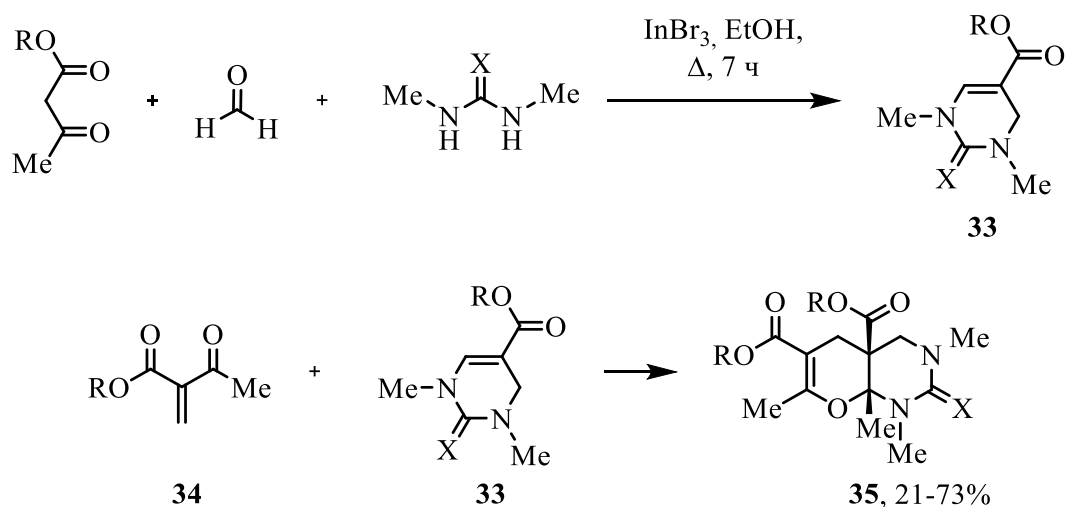


Схема 10

В частности, в публикации Випфа и соавторов описан пятикомпонентный синтез гексагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2-тионов **35**, реализуемый в рамках одной стадии (Схема 11) [25]. Данный процесс представляет собой каскад, объединяющий реакцию Биджинелли и последующее оксо-аннелирование по Дильсу-Альдеру. Согласно предложенному механизму, на начальном этапе из формальдегида, этилацетоацетата и *N,N'*-диметил(тио)мочевины генерируется интермедиат – 3,4-дигидропиримидин-2-он **33**. Далее соединение **33** вступает во взаимодействие с 2-метилтен-3-оксобутаноатом **34**, выполняя функцию диенофила, что приводит к образованию конечных аддуктов **35**. *Цис*-конфигурация образующихся стереоцентров была подтверждена с помощью ядерного эффекта Оверхаузера.

Еще один из примеров – реакция оксо-Дильса-Альдера с участием 4-оксазолин-2-онов **36**, подробно изученная Тамаризом и коллегами (Схема 12) [26]. В данной работе роль гетеродиенов выполняли метилвинилкетон и акролеин, что позволило синтезировать искомые аддукты **37** с выходами в диапазоне 14–92%. Процесс характеризовался высокой диастереоселективностью (соотношение изомеров достигало <1:99). Было установлено, что пространственное строение доминирующего диастереомера жестко детерминировано конфигурацией 1-фенилэтильного фрагмента при азотном центре. Так, использование 3-((*S*)-1-фенилэтил)-4-оксазолин-2-она приводило к формированию *RSS*-изомера, в то время как *R*-конфигурация заместителя способствовала получению *SRR*-продукта. Квантово-химические расчеты указывают на

синхронный (согласованный) механизм циклизации, что подтверждается экспериментально наблюдаемым распределением диастереомеров.



X = O, S; R = Me, Et, аллил

Схема 11

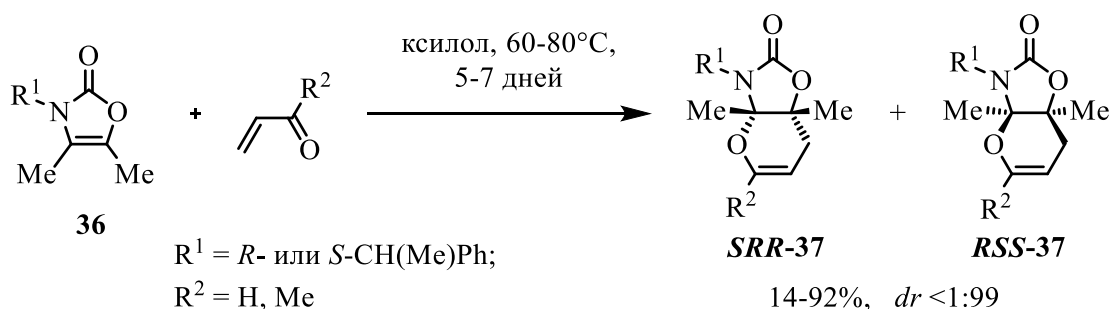
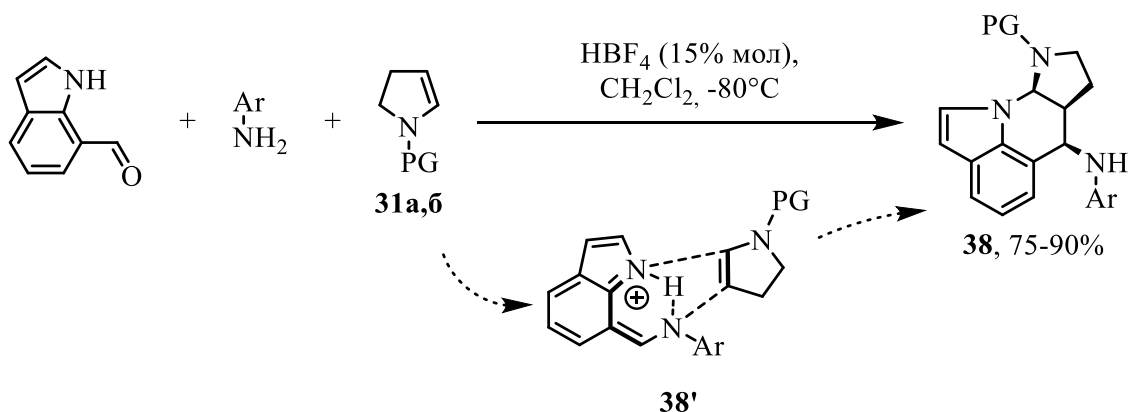


Схема 12

Фаньянас и Родригес представили пример [4+2]-циклоприсоединения с участием производных 2-пирролина **31a,б** и иминов, генерируемых *in situ* из индол-7-карбальдегида (Схема 13) [27]. Реакция характеризуется высокой степенью диастереоселективности и позволяет получать соединения **38** с выходами в интервале 75–90%. Авторы полагают, что процесс протекает через стадию протонирования ими́на с образованием ази́диенового интермедиата **38'**, который затем реагирует с алкеном, приводя исключительно к *экзо*-диастереомеру. Важной особенностью данной системы является возможность протекания конкурирующей реакции Поварова с вовлечением ароматического ядра анилина. Для минимизации этого побочного процесса авторы указывают на необходимость использования анилинов, содержащих электроноакцепторные заместители.



PG = Cbz (**31a**), Boc (**31b**);

Ar = 4-Cl-C₆H₄, 3,5-CF₃-C₆H₃

Схема 13

1.3 Реакция Поварова с участием циклических енамидов

Реакция Поварова – трехкомпонентная реакция анилинов, альдегидов и алкенов, катализируемая кислотами и открывающая прямой путь к получению производных хинолина (Схема 14). Процесс начинается с конденсации амина и карбонильного соединения с последующим взаимодействием образующегося имина с алкеном. В современной химической литературе данное превращение зачастую интерпретируют как специфическую форму азареакции Дильса-Альдера, в которой иминиевый фрагмент выполняет роль аза-диена, а алкен – диенофила. Несмотря на фундаментальные механистические различия, подобная аналогия удобна для описания стереохимических результатов реакции через термины *экзо*- и *эндо*-присоединения. Тем не менее, в отличие от классического синхронного [4+2]-циклоприсоединения, формирование новых углерод-углеродных связей в реакции Поварова протекает постадийно, что объясняет низкую стереоселективность процесса. Поэтому для достижения высокого диа- и энантиомерного контроля критически важным становится подбор каталитической системы.

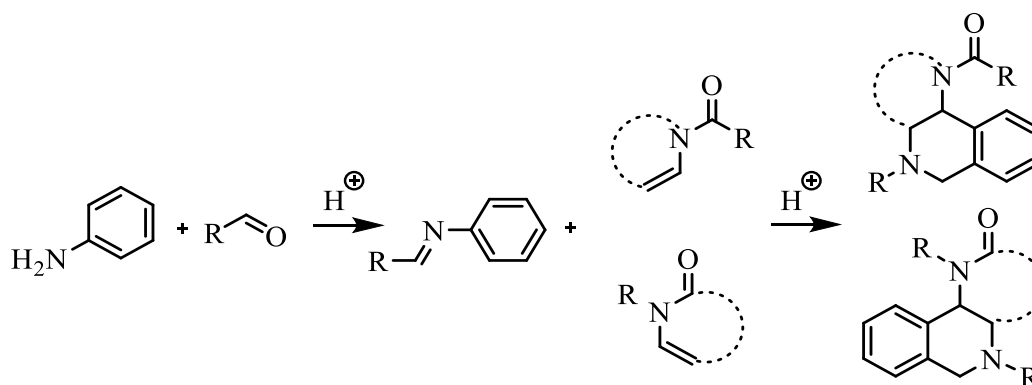
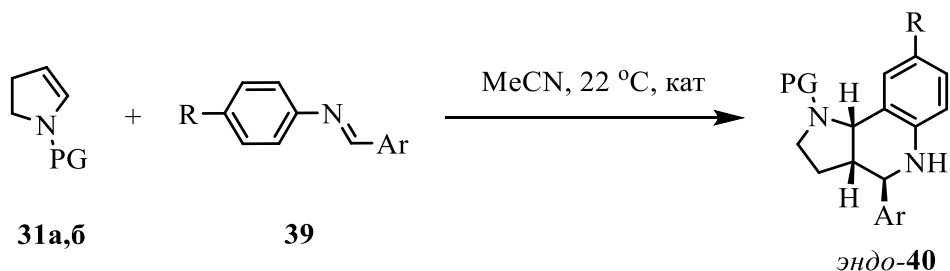


Схема 14

Типичным примером, иллюстрирующим сложность контроля стереохимии, является взаимодействие *N*-защищенных 2-пирролинов **31** с имидами **39** (Схема 15) [28]. При использовании спирального дикатиона **A** в качестве катализатора аддукт **40** образуется в виде эквимольной смеси диастереомеров (*dr* = 53:47). Аналогичная картина наблюдалась при применении катализатора **Б**: хотя выход гексагидропирроло[3,2-с]хинолинов **40** несколько возрос, преобладание *эндо*-изомера осталось незначительным (*dr* = 58:42) [29]. Кардинальное повышение селективности процесса было достигнуто при переходе к хиральному комплексу кобальта (III) **В**, синтезированному на основе *L*-лейцина и замещенного салицилового альдегида. В этом случае реакция протекала с высокой эффективностью, обеспечивая превосходный контроль пространственной конфигурации и выход целевых *эндо*-продуктов **40** (*dr* > 20:1, *er* > 90:10) [30].



кат = **A** (10% мол); Ar = Ph, R = MeO; PG = Boc (**316**); 86%, *dr* 53:47

кат = **Б** (1% мол); Ar = Ph, 4-Cl-C₆H₄, Me-C₆H₄, R = H; PG = Cbz (**31a**) 82-95%, *dr* 58:42

кат = **В** (10% мол); Ar = Ph, 4-NO₂-C₆H₄, R = H, Me; PG = Cbz (**31a**) 94-99%, *dr* 20:1, *er* 93:7

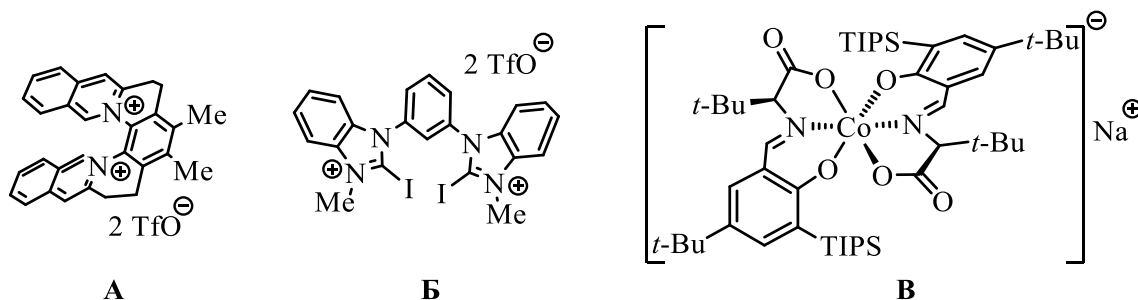


Схема 15

В работе Джойелло с соавторами [31] продемонстрирован синтез хинолонов **41** и **42** на основе *N*-Вос-защищенных енамидов **31b** и **1a** в проточном реакторе (Схема 16). Примечательно, что процесс протекал с высокой диастереоселективностью (до 78:22), несмотря на отсутствие хиральных катализаторов. При этом наблюдалась инверсия селективности в зависимости от размера цикла исходного субстрата: для пятичленного производного 2-пирролина **31b** преобладающим стал *экзо*-изомер, тогда как переход к шестичленному аналогу **1a** приводил к преимущественному образованию *эндо*-продукта. Подобный уровень стереоселективности нехарактерен для классической реакции Поварова; так, в аналогичных окислительных превращениях енамидов с *N*-фенилтетрагидроизохинолином изомеры образуются в равных долях. Теоретического обоснования обнаруженному эффекту авторы в своей публикации не приводят [32].

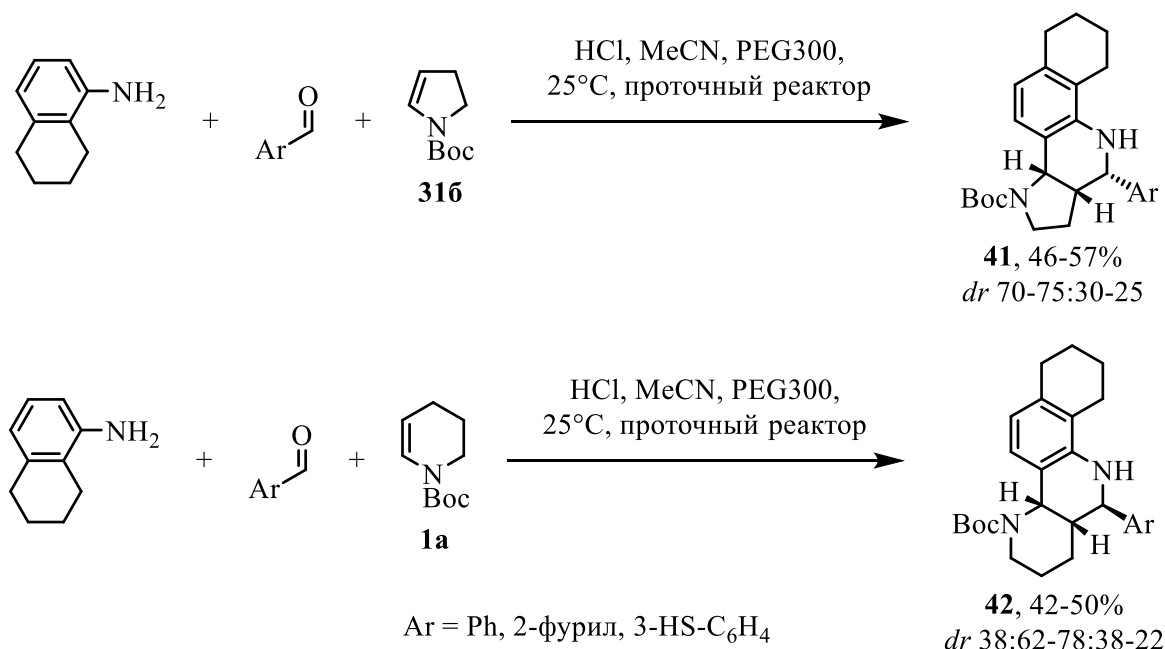


Схема 16

Производные оксазолин-2-она, тиазолин-2-она и имидазолин-2-она (**43**) также способны вступать в реакцию Поварова, приводя к структурам типа **44** [33] (Схема 17). В обычных условиях, без добавления хиральных каталитических систем, стереоселективность в таких превращениях остается на низком уровне. Тем не менее, использование тиазолин-2-она **45**, в структуре которого сочетаются карбонильный фрагмент и енамидная двойная связь, позволило при взаимодействии с 2-броманилином достичь высокой селективности. В данном случае процесс протекал с преимущественным формированием единственного *эндо*-изомера **46**.

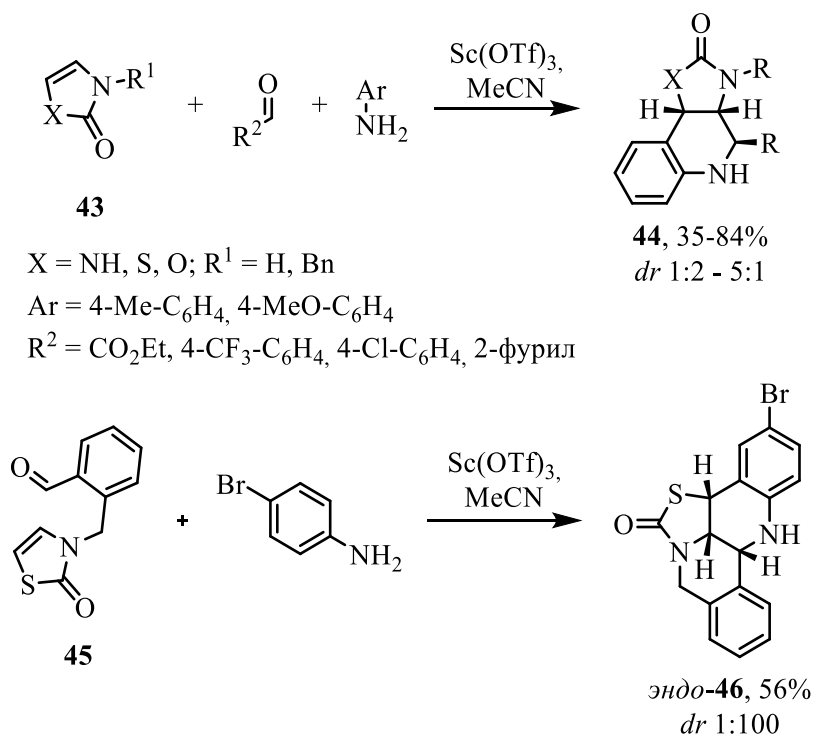


Схема 17

1.4 [3+2]-циклоприсоединение с участием циклических енамидов

Реакции [3+2] циклоприсоединения с участием циклических енамидов встречаются гораздо реже, нежели хорошо изученная реакция Дильса-Альдера и родственные ей процессы. Любопытно отметить, что в этом случае, в отличие от [4+2]-циклоприсоединения, довольно заметная часть известных реакций носит свободнорадикальный характер. Несмотря на то, что свободнорадикальным циклизациям в настоящем обзоре посвящен отдельный раздел, мы сочли возможным пожертвовать этим разделением ради целостности изложения.

1.4.1 Диполярное [3+2]-циклоприсоединение с участием циклических енамидов

В работе Ромо и соавторов предложен эффективный метод прямого аннулирования циклического гуанидина к алкенам через формальное [3+2]-циклоприсоединение [34]. Процесс основан на окислительном генерировании 2-амидо-1,3-диаминоаллильного катиона, выступающего в роли реакционноспособного 1,3-диполя, под действием диацетоксийодбензола и основания. Для получения пиперидин-конденсированного гуанидина **48** в качестве субстрата использовался *N*-Вос-тетрагидропиридин **1a**, что позволило выделить целевой продукт с выходом 54% (Схема 18). Реакция протекает в мягких условиях в смеси ацетонитрила и дихлорметана, демонстрируя совместимость с защитными группами аминного типа. Данный

подход открывает возможность одностадийного синтеза производных 2-аминоимидазолина, широко представленных в структуре природных алкалоидов, таких как факеллин.

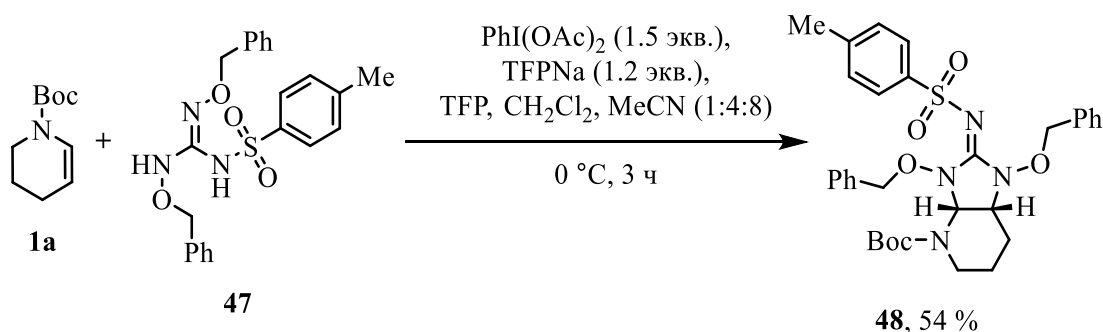
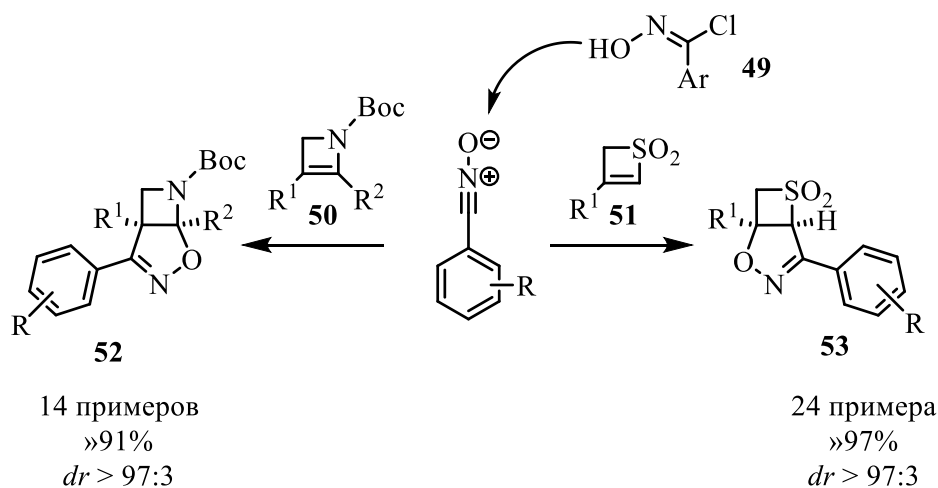


Схема 18

В работе Бауманна, Райнерса и Дидье представлен метод получения новых типов конденсированных изоксазолинов **52** и **53**, аннелированных с тиетановыми или азетидиновыми фрагментами (Схема 19) [35]. Ключевым этапом является циклоприсоединение генерируемых *in situ* нитрилоксидов к напряженным четырехчленным гетероциклам (азетинам и тиетам). Реакция, протекающая в условиях микроволнового облучения, обеспечивает превосходную диастерео- и региоселективность, позволяя получить целевые структуры с высокими выходами (до 97%). Этот метод позволяет эффективно трансформировать коммерчески доступные исходные соединения в библиотеку сложнофункционализированных четырех- и пятичленных гетероциклов.



$\text{R} = \text{H}, 4\text{-MeO}, 4\text{-NO}_2, 4\text{-F}, 2,6\text{-Cl}_2$;
 $\text{R}^1 = \text{арил}, \text{алкил}, \text{H}$;
 $\text{R}^2 = \text{арил}, \text{H}$.

Схема 19

Китайскими исследователями был разработан метод получения циклического аддукта **56** посредством прямого [3+2]-циклоприсоединения между нитроном **54** и замещенным 2-азетином

55 (Схема 20) [36]. Процесс протекает при умеренном нагревании до 40 °С в толуоле, обеспечивая высокую конверсию. В данных условиях соединение **56** было выделено с выходом 92 %. В дальнейшем авторы описывают получение замещенных хинолинов из соединения **56** в присутствии трифлата серебра (AgOTf), инициирующего разрыв связи C–N в четырехчленном кольце с последующей внутримолекулярной перегруппировкой.

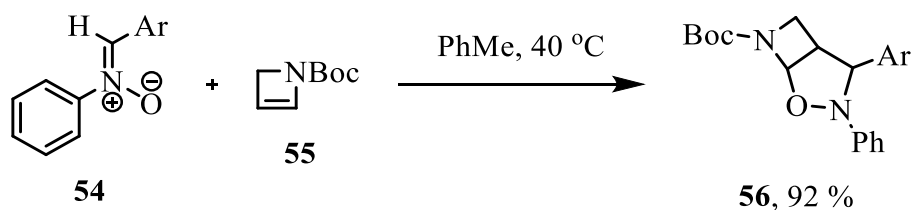


Схема 20

Другими китайскими исследователями был осуществлен синтез замещенного 1,2-диоксолана **58** путем взаимодействия силилпероксикетала **57** с Boc-защищенным 1-метил-2,3-дигидропирролом **316** (Схема 21) [37]. Реакция проводится добавлением тетрахлорида титана к раствору реагентов в дихлорметане при температуре -78 °С. Процесс протекает с превосходной диастереоселективностью, образование продукта **58** происходит в виде единственного диастереомера с выходом 61%. Согласно авторам, высокая селективность обусловлена двойной ролью *N*-Boc группы, которая способствует стабилизации интермедиата и подавлению нежелательной перегруппировки, типичной для таких пероксидных систем.

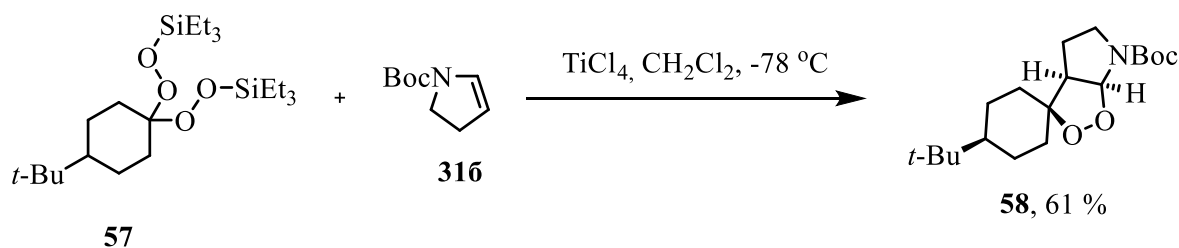


Схема 21

Взаимодействие *N*-бензил-3-пирролина **60** с нитроном **59**, полученным на основе хирального ментона, позволяет синтезировать энантиомерно чистые спироаннелированные гетероциклические системы **61** (Схема 22) [38]. Группа исследователей под руководством Жана-Пьера Прали установила, что процесс характеризуется высокой энантио- и диастереоселективностью. Атака диенофила происходит со стороны нитрона, обладающей наименьшими стерическими препятствиями. При этом *N*-бензильный фрагмент пирролина принимает внешнюю ориентацию, что обеспечивает точную конфигурацию трех вновь возникающих хиральных центров.

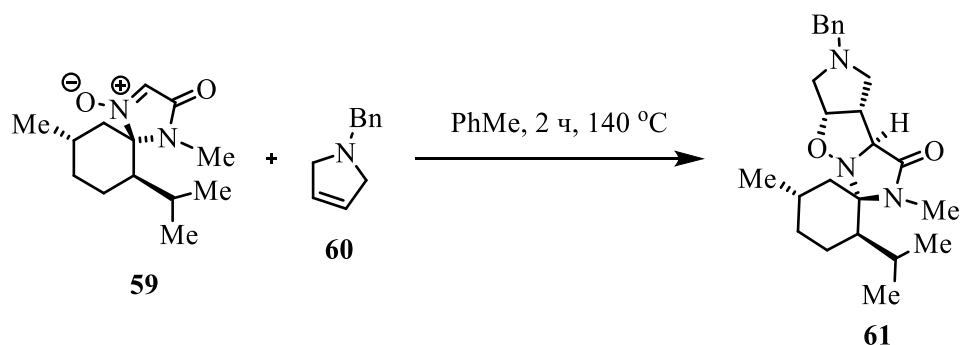


Схема 22

Заслуживает внимания работа Родригеза и коллег, посвященная трехкомпонентной конденсации анилинов, индол-2-карбоксальдегидов и электронообогащенных алкенов, приводящей к цикlopента[*b*]индолам (Схема 23) [39]. Несмотря на то, что индолы лишь весьма условно можно рассматривать как циклические енамиды, это реакция представляет интерес с точки зрения ее синтетического результата. В целом, описанный авторами процесс представляет альтернативу общеизвестной реакции Поварова – формальному [4+2]-циклоприсоединению тех же исходных компонентов, итогом которого являются тетрагидрохинолины **63**. Исследователи установили, что варьирование природы кислоты Бренстеда позволяет селективно управлять направлением реакции. В зависимости от типа катализатора реакция протекает либо по традиционному пути с образованием тетрагидрохинолинов **63**, либо по новому направлению («анти-Поваров», согласно авторам), приводящему к соединениям **62**. Механистически этот аномальный путь описывается как каскадная реакция Манниха / Фриделя-Крафтса, протекающая через образование промежуточного оксокарбениевого иона.

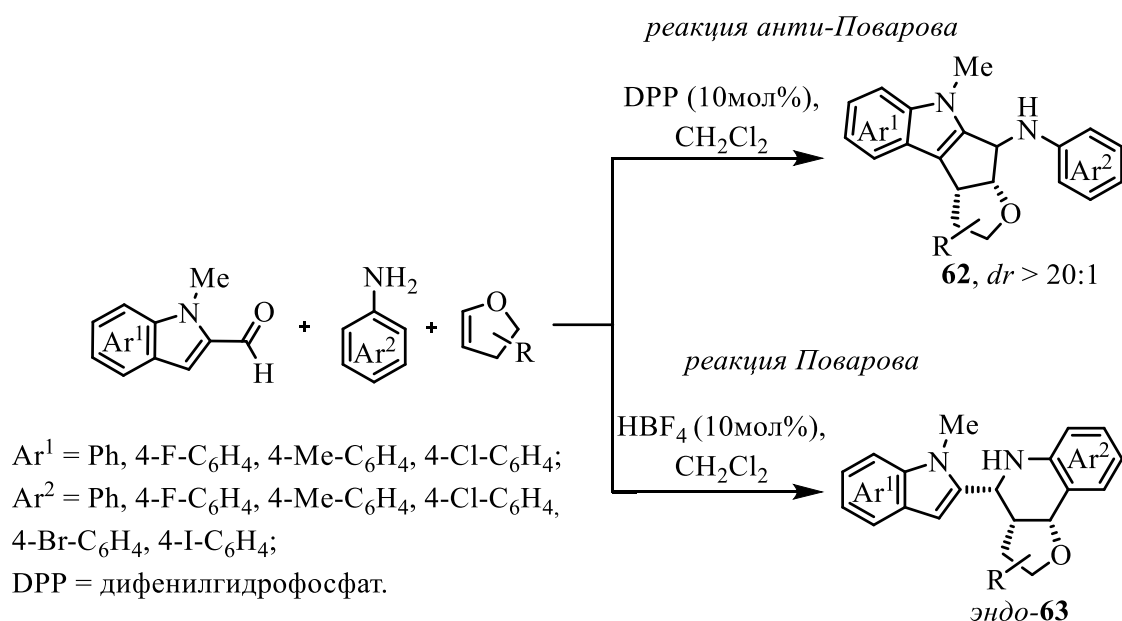


Схема 23

1.4.2 Свободнорадикальное [3+2]-циклоприсоединение с участием циклических енамидов

В работе Хашимото и соавторов представлен эффективный метод получения замещенных пирролидинов через катализируемое тиольными радикалами [3+2]-циклоприсоединение (Схема 24) [40]. Отличительной особенностью данных реакций является использование стерически загруженного дисульфида в качестве катализатора, что позволило избежать его деградации и расширить спектр субстратов до электронно-избыточных алкенов. Так, взаимодействие *N*-Бос-защищенного тетрагидропиридина **1a** с *N*-тозилвинилазиридином **64** привело к образованию бициклического продукта **65** с выходом 65%. Эта реакция продемонстрировала отличную *цис*-селективность (*dr* <5:95), что отличает ее от синтеза других продуктов и подчеркивает влияние стерических факторов на соотношение диастереомеров.

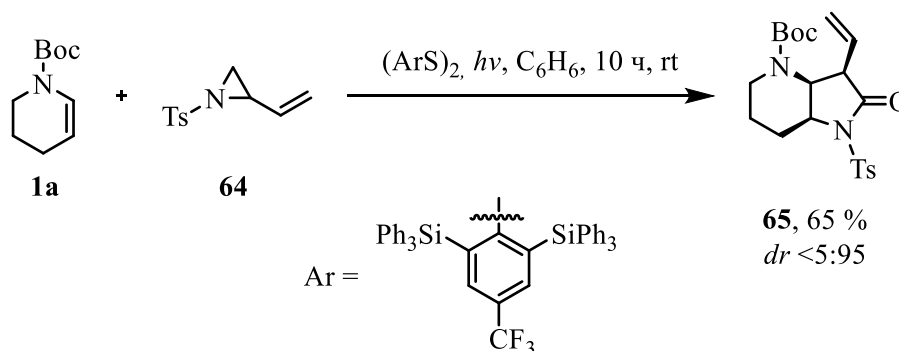


Схема 24

В работе Ли и соавторов предложен метод йодид-катализируемого межмолекулярного аминоксигенирования олефинов через формальное [3+2]-циклоприсоединение производных мочевины (Схема 25) [41]. Данный подход позволил эффективно вовлекать в реакцию электроноизбыточные гетероциклические олефины, включая производные дигидропиррола. В частности, при взаимодействии 1,1-диметилмочевины **66** с *N*-Бос-2,3-дигидропирролом **316** в присутствии LiI и Selectfluor был синтезирован бициклический аддукт **67**. Соединение было выделено с выходом 73% и исключительно высокой регио- и диастереоселективностью (*rr* >95:5, *dr* >95:5).

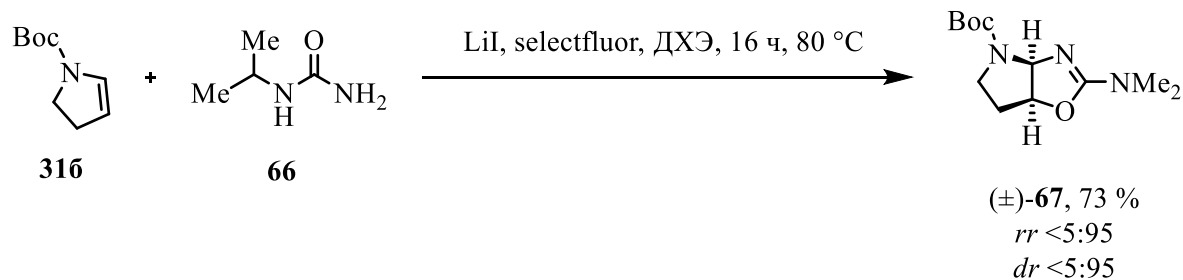


Схема 25

1.5 [2+2]-Циклоприсоединение с участием циклических енамидов

Реакции [2+2]-циклоприсоединения для циклических енамидов являются наименее изученными, и число подобных весьма невелико. Так, в работе Хука и Фузии описан метод синтеза новых гетероциклических соединений **70** с использованием микроволнового облучения (Схема 26) [42]. Процесс основан на реакции [2+2]-циклоприсоединения хлорокетена **69** или дихлорокетена **71** к двойной C=C связи в 3,4-дигидропиримидонах **68**. Синтез проводился при микроволновом облучении с мощностью 180 Вт в течение 1 минуты и позволил получить целевые соединения с выходами до 91%. Отметим, что синтезированные бициклы **70** и **72** проявили антимикробную и цитотоксическую активность в тестах *in vitro*, и, таким образом, представляют интерес для медицины.

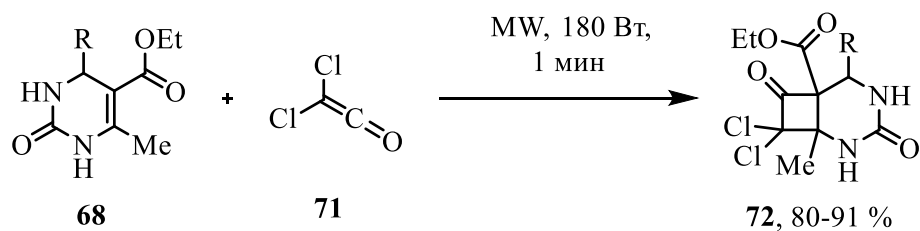
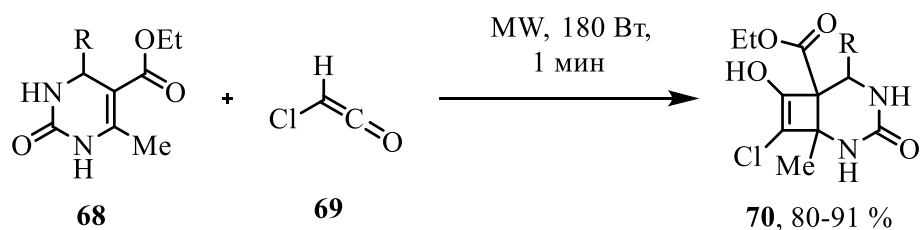


Схема 26

В статье Чжана и Се описан оригинальный подход к синтезу карборан-аннелированных циклобутанов через ступенчатое [2+2]-циклоприсоединение *o*-карборинов с виниловыми эфирами и енаминами (Схема 27) [43]. Авторы продемонстрировали широкую применимость метода, в том числе для функционализации азотсодержащих гетероциклов: так, реакция 1-OTf-*o*-C₂B₁₀H₁₀ с *N*-бензилоксикарбонил-2-пирролином **31a** в циклогексане при комнатной температуре позволила получить соответствующий аддукт **74** с выходом 58%. Соединение было выделено в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:2.3, а его структура была однозначно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа.

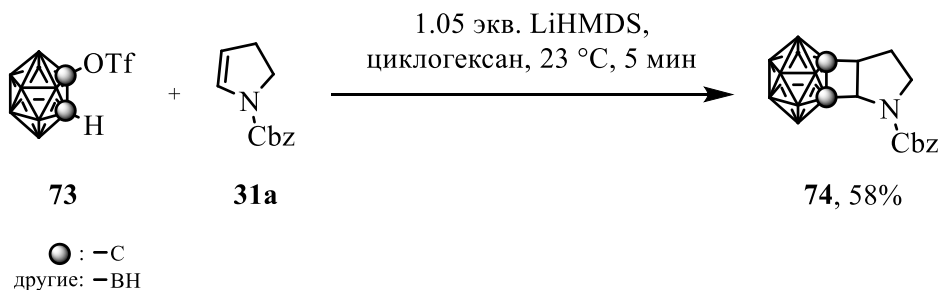


Схема 27

В этом же разделе стоит упомянуть синтез азабициклического соединения **76**, осуществленный китайскими исследователями [44]. Отметим, что с механистической точки зрения эта реакция не является [2+2]-циклоприсоединением, а представляет собой асимметричный вариант реакции Хека. В ходе подбора оптимальных параметров взаимодействия *N*-Бос-2,3-дигидропиррола **316** и 2-метил-4-фенилбут-3-ин-2-ил ацетата **75** авторам удалось добиться 48%-го выхода искомого продукта. При этом показатель энантиомерного избытка составил 90% *ee* (Схема 28). Столь значительная стереоселективность процесса объясняется применением специфического хирального лиганда, который способствует направленному формированию связи при палладиевом катализе.

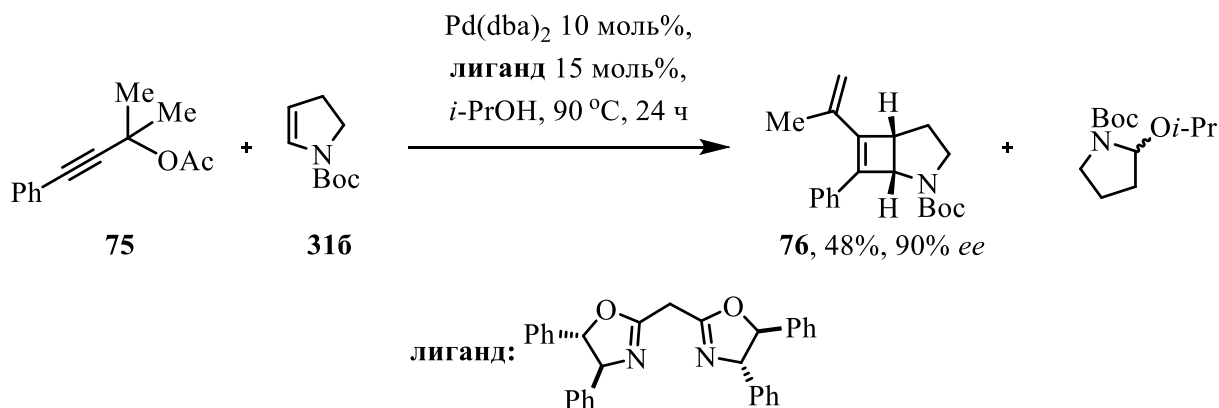


Схема 28

1.6 Фотохимическая и свободнорадикальная циклизация с участием циклических енамидов

Фотохимические и свободнорадикальные реакции, особенно с применением видимого света, предоставляют принципиально новые возможности для активации химических связей, которые остаются инертными при «традиционных» термических процессах. С учетом этого, весьма перспективным представляется использование этих подходов в химии циклических енамидов. Это позволяет не только осуществлять новые превращения, но открывает доступ к принципиально новым гетероциклическим каркасам, недоступным в рамках «ионной» химии.

Яркой демонстрацией возможностей фотохимического синтеза является описанный в серии работ [45–49] подход к синтезу индольных алкалоидов, базирующийся на трех типах фотокаталитических радикальных каскадов, каждый из которых направлен на формирование специфических гетероциклических ядер. Ключевым этапом этих процессов является генерация азотцентрированного радикала из енамида **77** под действием видимого света, который инициирует серию последовательных присоединений по кратным связям (Схема 29).

Путь А (каскад I типа) описывает интра-интрамолекулярный процесс, предназначенный для сборки ядер алкалоидов семейства аспидоспермы. В этой последовательности радикал, генерируемый из енамидного предшественника, вступает в каскадную циклизацию, последовательно атакуя две внутренние кратные связи. Это приводит к быстрому наращиванию структурной сложности и формированию пентациклического остова.

Путь Б (каскад II типа) представляет собой интра-интермолекулярный каскад, который стал основой для синтеза тетрагидрокарболиноновых систем и, в частности, акуаммилиновых алкалоидов стриктамина и разинолина. В этом сценарии радикальный центр, образованный после первичной внутримолекулярной атаки на двойную связь, перехватывается внешним акцептором Михаэля (например, акролеином). Такое межмолекулярное присоединение по кратной связи внешнего реагента позволяет эффективно вводить необходимые функциональные группы и формировать трициклический фрагмент с высоким стереоконтролем.

Путь В (каскад III типа) реализует интра-интер-интрамолекулярную последовательность для конструирования ядер типа коринанте. Здесь радикальный каскад включает еще более сложную серию взаимодействий с кратными связями, сочетая внутренние циклизации и межмолекулярные захваты. Данный подход успешно применен авторами для синтеза алкалоидов групп йохимбина, цинхоны и эбурнамина, демонстрируя высокую эффективность радикального присоединения как метода сборки сложных природных молекул.

Реакции с переносом атома водорода (Hydrogen Atom Transfer, HAT) прочно утвердились в качестве фундаментального инструмента в современном органическом синтезе, позволяя проводить прямую функционализацию C–H связей в обход предварительной активации субстрата. Ключевое преимущество HAT-процессов заключается в их способности обеспечивать высокую региоселективность, определяемую совокупностью термодинамических факторов и полярных эффектов переходного состояния. Использование радикалов открывает доступ к трансформации инертных алканов и сложных молекул в мягких условиях, что делает HAT незаменимым этапом в разработке методов фоторедокс-катализа и синтеза фармацевтически значимых структур.

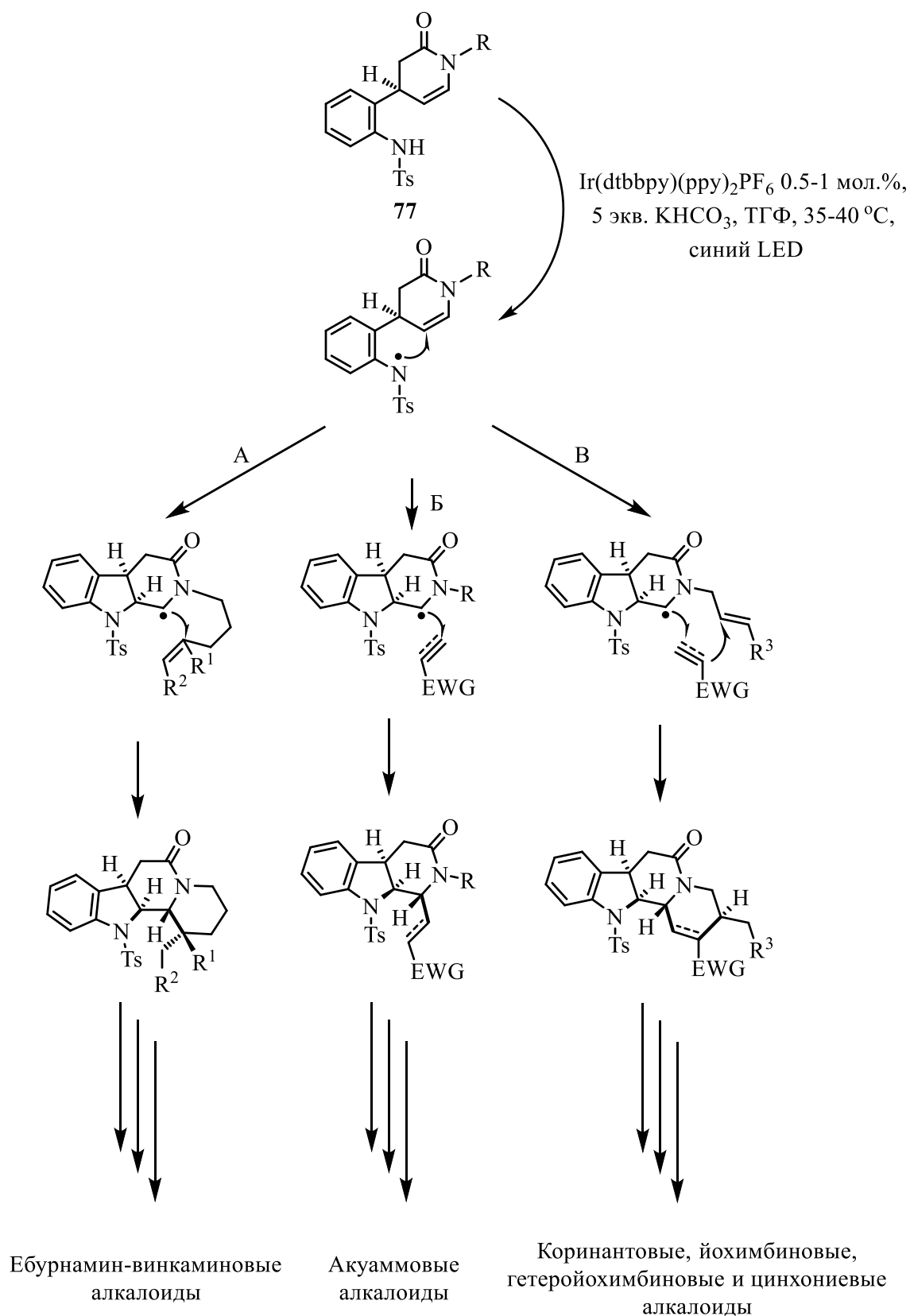


Схема 29

В работе Ванга и Боде продемонстрирован синтез сложных насыщенных структур, в частности, мостикового пиперазина **80**, который был получен с выходом 82% в виде единственного диастереомера (Схема 30) [50]. Формирование этого каркаса из пирролина **78** и 4-

фторбензальдегида **79** основано на механизме каталитического переноса атома водорода металл-гидридным комплексом, инициируемым в атмосфере воздуха. Процесс протекает через стадию образования C-центрированного радикала за счет первого переноса атома водорода (НАТ-переноса) от гидрида марганца к енамиду, после чего следует радикальная внутримолекулярная циклизация с участием иминного фрагмента и второй НАТ-перенос от силана или гидрида металла для восстановления промежуточного азотцентрированного радикала. Такой подход с двойным переносом водорода позволяет превращать простые предшественники в бициклические системы, востребованные в создании жестких молекулярных каркасов.

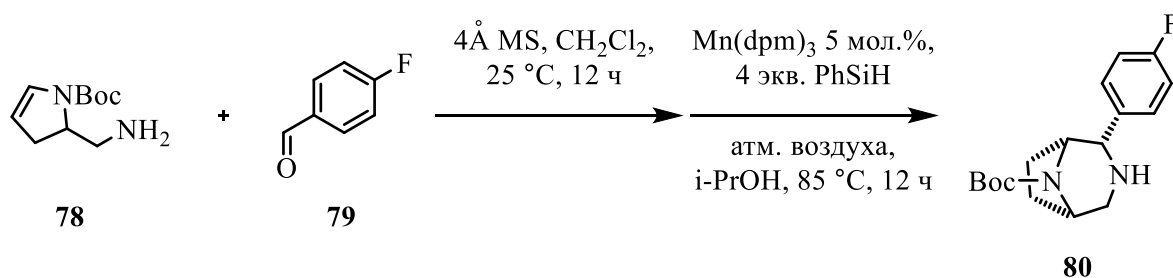


Схема 30

Для получения соединения **82**, представляющего собой 5,5-бициклический пирролидин, используется реакция каскадного раскрытия кольца винилциклопропана **81** с последующим циклоприсоединением к внутренней двойной связи циклического винилкарбамата **316** (Схема 31) [51]. Процесс протекает под действием УФ-излучения (ртутная лампа мощностью 100 Вт) в смеси гексана и тетрагидрофурана (ТГФ) (2:1) при участии 5 мол. % пептидного катализатора. Авторы отмечают, что генерация активных алкилтиильных радикалов из цистеиновых димеров (таких, как катализатор этой реакции) в данной системе осуществляется напрямую путем гомолиза дисульфидной связи под действием света. Такой подход был выбран как альтернатива генерации радикалов через перенос атома водорода (НАТ) от тиолов. Использование НАТ-механизма в данном контексте было сочтено менее предпочтительным, так как оно требует введения внешних инициаторов, окислителей или оснований, что может спровоцировать нежелательные побочные реакции. Несмотря на умеренный выход продукта (47%), пептидный катализатор способен влиять на стереоселективность процесса, обеспечивая получение *транс*-изомера с энантиомерным соотношением *er* = 83:17.

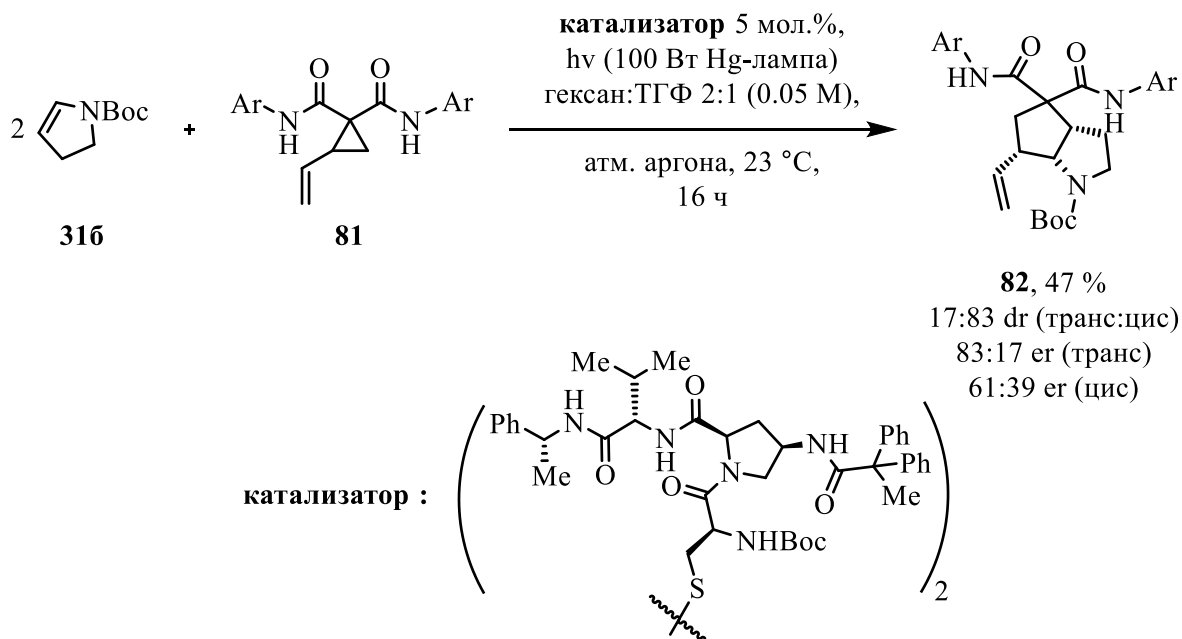


Схема 31

В работе Медебиеля и соавторов [52] предложен эффективный метод синтеза новых циклических гем-дифторацильных каркасов, основанный на радикальной тандемной циклизации гетероарилхлордиформетилкетонов с различными олефиновыми субстратами, в том числе енамидами. В частности, был осуществлен синтез циклического соединения **84** взаимодействием индола **83** с циклическим енамидом **1a** (Схема 32). Реакция протекала в условиях фотокатализа видимым светом с использованием Ir(ppy)_3 в качестве катализатора в среде N,N' -диметилформамида (ДМФА). Выход целевого продукта **84** составил 33%. Важной особенностью данной системы является подавление побочных процессов: так, продукт гидронолиза **85**, образующийся в результате переноса атома водорода к промежуточному радикалу вместо протекания каскадной циклизации, фиксируется лишь в незначительных количествах. Это подтверждает высокую хемоселективность фотокаталитического метода и эффективность 6-эндоциклизации даже для субстратов с умеренной реакционной способностью.

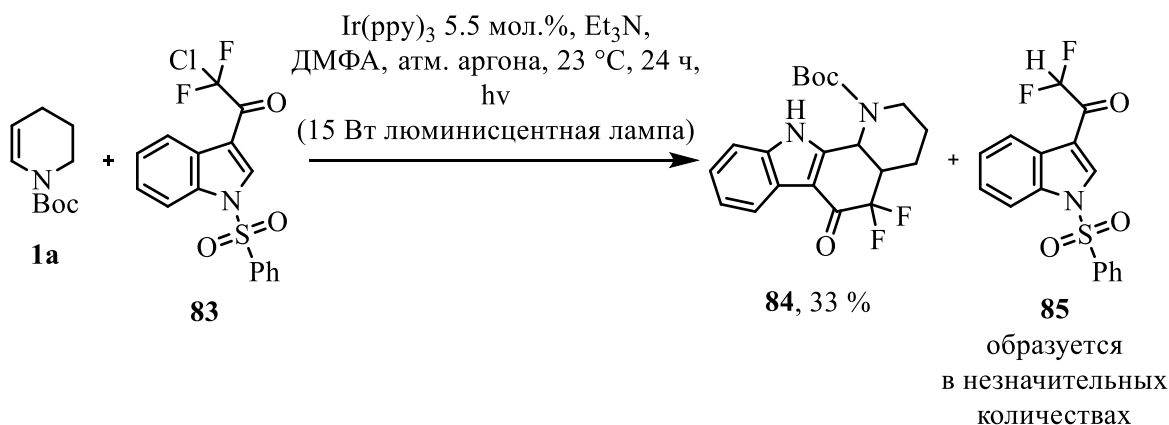


Схема 32

В работе [53] авторы описывают синтез 3-замещенных тетрагидропиразиноизохинолинов **87**, реализованный через внутримолекулярную свободнорадикальную циклизацию производных 3,4-дигидропиразина **86** (Схема 33). Свободнорадикальная стадия протекала в среде дегазированного толуола под аргоновой подушкой при участии гидрида трибутилолова (Bu_3SnH) и азобисизобутиронитрила (АИБН) в качестве катализатора. Целевые продукты были выделены в виде индивидуальных энантиомеров. Это обусловлено тем, что относительная конфигурация вновь сформированного стереоцентра жестко определяется конфигурацией исходной природной аминокислоты.

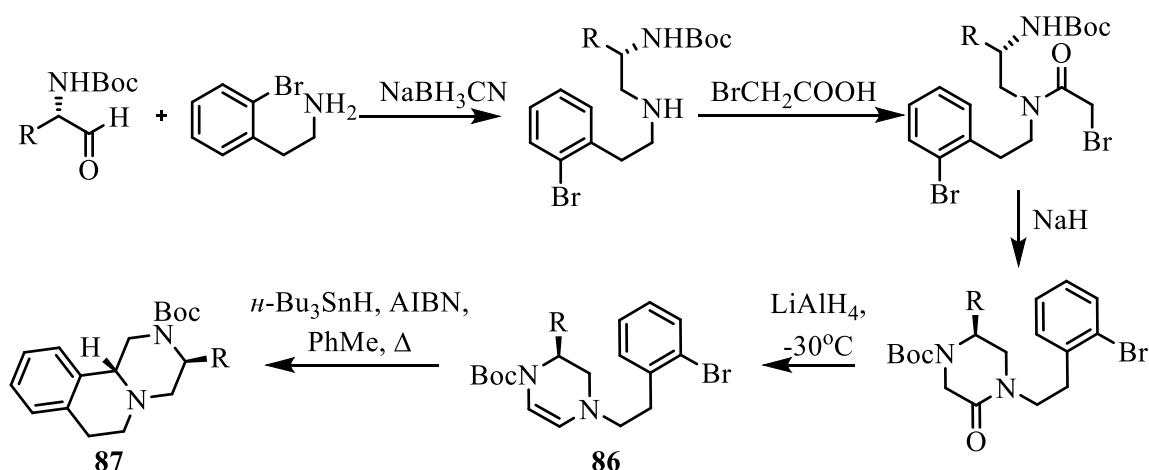


Схема 33

Группе исследователей под руководством Ренье удалось продемонстрировать, что бифенилдигидропиридоны **88** выступают в роли эффективных прекурсоров для получения замещенных дигидрофенантронов **89** (Схема 34) [54]. Было установлено, что региоселективность процесса электроциклизации напрямую определяется электронными эффектами функциональных групп. При наличии электроноакцепторных заместителей в ароматическом цикле наблюдалось образование исключительно одного изомера – дигидрофенантрена **90**. Напротив, использование субстратов с электронодонорными группами приводило к получению смеси продуктов **89** и **90** практически в равном соотношении.

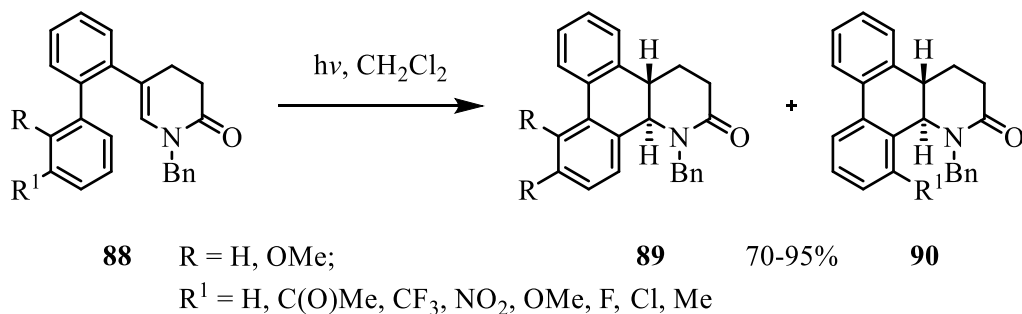


Схема 34

При изучении процессов фотоокисления 1,3-диметил-4,5-дифенил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-она **91** под действием УФ-облучения в диметилсульфоксиде (ДМСО) Кравченко и коллегами [55] было установлено преимущественное образование смеси изомерных 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов **92** и **92'** с общим выходом 72% (Схема 35). Согласно данным ЯМР-спектроскопии, в этих условиях продукты формируются в соотношении 5:2 в пользу мезо-формы **92**. Кроме того, побочным продуктом реакции в данной среде является фенантроимидазолон **93**, выход которого составляет 9%. Авторы отмечают, что состав и соотношение продуктов фотореакции существенно зависят от природы используемого растворителя, при этом доступ кислорода воздуха является обязательным условием для протекания этих реакций.

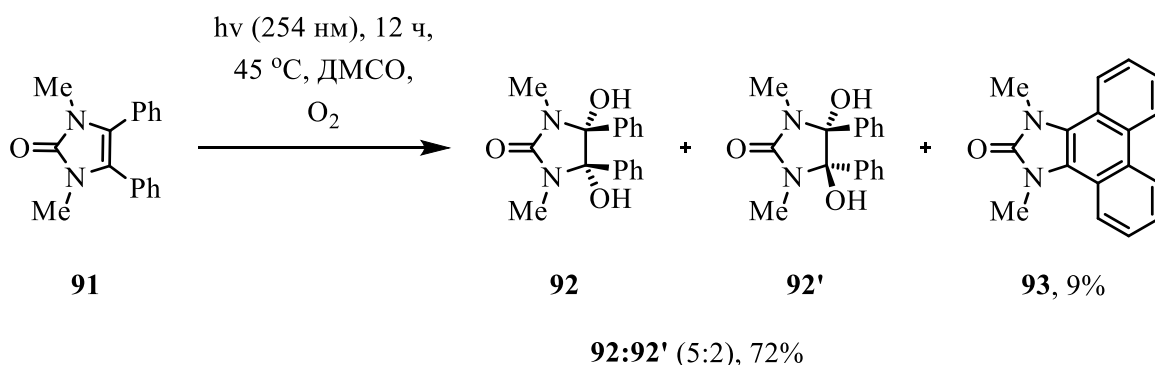


Схема 35

Для синтеза фотоциклизованного продукта **95** авторы использовали облучение раствора имидазолин-2-она **94** в ацетонитриле УФ-светом с длиной волны 280 нм (Схема 36) [56]. Процесс сопровождался появлением ярко-оранжевой окраски и возникновением новой полосы поглощения при 476 нм в УФ-спектре, что указывало на формирование расширенной π -сопряженной системы. После достижения фотостационарного состояния, в котором содержание целевого продукта составляло 75%, соединение **95** было выделено методом колоночной хроматографии с выходом 62%. Структура полученного продукта, в котором метильные группы у четвертичных атомов углерода находятся в *транс*-конфигурации, была однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа и ЯМР-спектроскопии.

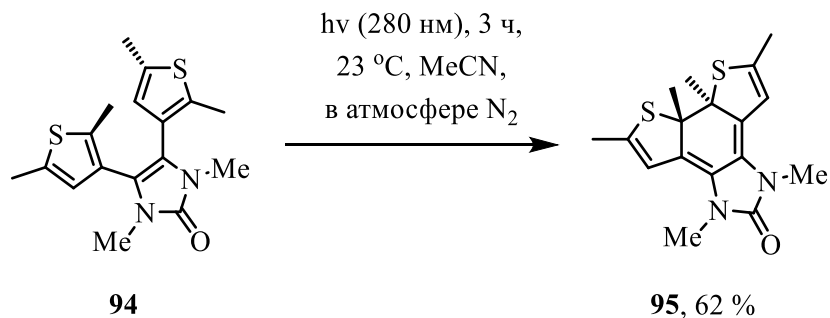


Схема 36

В работе немецких исследователей предложено применение хиральных сенсibilизаторов для проведения энантиоселективных фотохимических превращений. В частности, путем межмолекулярного [2+2]-фотоциклоприсоединения ацетилендикарбоксилатов к 2-пиридону **96** были синтезированы бициклические аддукты **97** (Схема 37) [57]. Ключевым достоинством данного подхода является крайне малый расход катализатора: так, использование всего 2,5 мол.% обеспечивает энантиоселективность на уровне 88% *ee*, а при увеличении загрузки до 5 мол.% этот показатель возрастает до 92% *ee*. Столь впечатляющий результат обусловлен совокупностью нескольких факторов, ведущим из которых авторы считают эффективную координацию субстрата **96** с каталитическим центром посредством водородных связей, что способствует последующему быстрому взаимодействию алкина с субстратом в возбужденном состоянии.

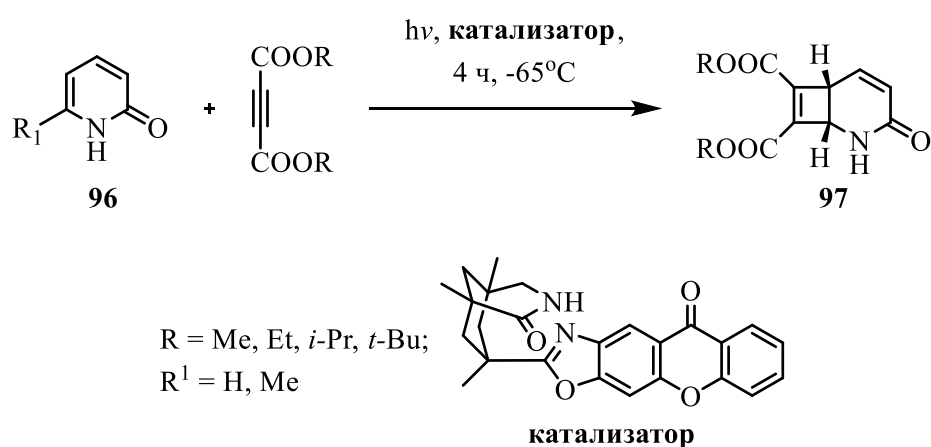


Схема 37

В работе Ринер и Найсевича представлен метод фотокаталитического [2+2]-циклоприсоединения, успешно примененный к гомодимеризации циклического енамина – Cbz-защищенного 3,4-дигидропиридина **98** (Схема 38) [58]. Реакция протекает в присутствии 3 мол.% фотоокислителя 4-ОМетРТ при облучении видимым светом с длиной волны 450 нм. Ключевым элементом системы является использование нафталина в качестве вспомогательного вещества, который сначала сам окисляется фотокатализатором, а затем передает этот заряд молекуле алкена для запуска реакции. Таким образом происходит защита образовавшегося циклобутана от непосредственного окисления катализатором. Это позволяет проводить синтез направленно, избегая побочной полимеризации и обратных реакций, повышая выход целевого аддукта с 14% до 78%. Полученный бициклический продукт **99** выделен в виде единственного региоизомера, что подтверждает применимость данной методологии для синтеза сложных азотсодержащих гетероциклов.

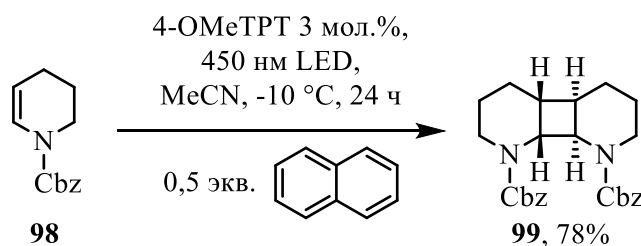


Схема 38

1.7 Прочие реакции циклизации с участием циклических енамидов

В настоящем разделе представлены реакции циклических енамидов, не относящиеся к реакциям циклоприсоединения, но приводящие к замыканию того или иного цикла, при этом енамиды в этих процессах выступают в качестве нуклеофильных частиц. Большинство из представленных реакций являются внутримолекулярными и носят «ионный» характер.

В работе Василикоганнакиса и соавторов [59] предложен универсальный метод синтеза разнообразных γ -лактамных структур, в котором ключевую роль играют ионы *N*-ацилиминия. Процесс основан на каскадных превращениях производных фурана **100**, инициируемых синглетным кислородом в проточном фотореакторе (Схема 39). Механизм циклизации протекает через стадию образования циклических енамидов **101**, которые в присутствии кислоты подвергаются протонированию. В этом процессе протон выступает в роли электрофила, атакуя двойную связь енамина и генерируя высокореакционноспособный катион **101'**, который затем подвергается внутримолекулярной атаке со стороны нуклеофильного заместителя. Предложенный подход позволяет эффективно наращивать молекулярную сложность в мягких условиях, что было продемонстрировано авторами на примере полного синтеза природного алкалоида глохидина **103** с общим выходом 58%.

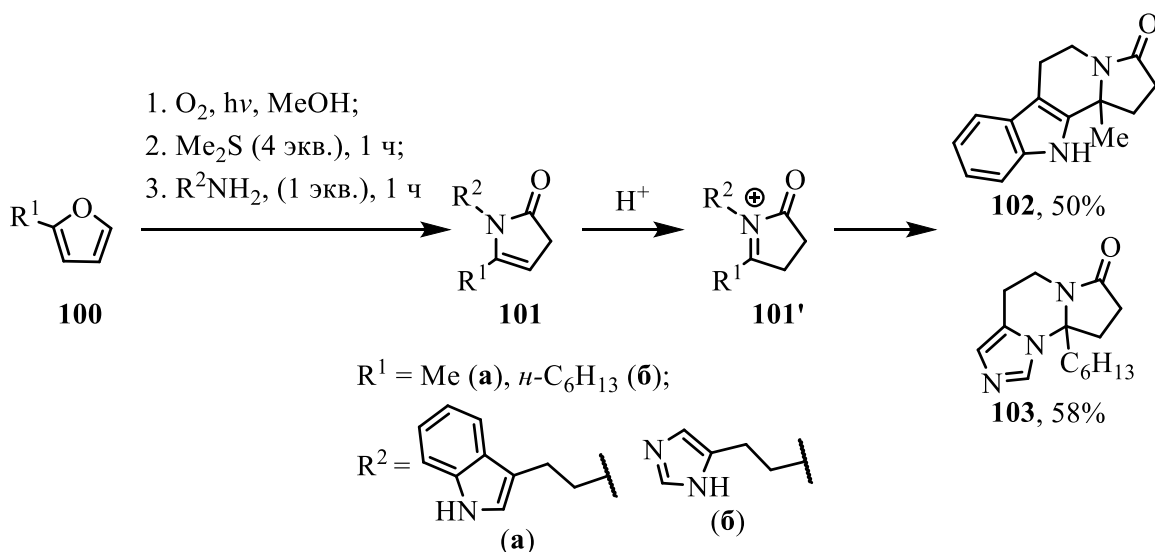


Схема 39

В работе Вюста и соавторов [60] показано, что природный метаболит промисалин **104** проявляет нестабильность в умеренно кислых средах, претерпевая внутримолекулярную циклизацию с образованием продуктов **105** и **105'** (Схема 40). Механизм данного превращения инициируется атакой протона, выступающего в роли электрофила, на двойную связь енамидного фрагмента, что приводит к образованию иминиевого катиона. Последующая внутримолекулярная атака гидроксильной группы по катионному центру завершает замыкание цикла.

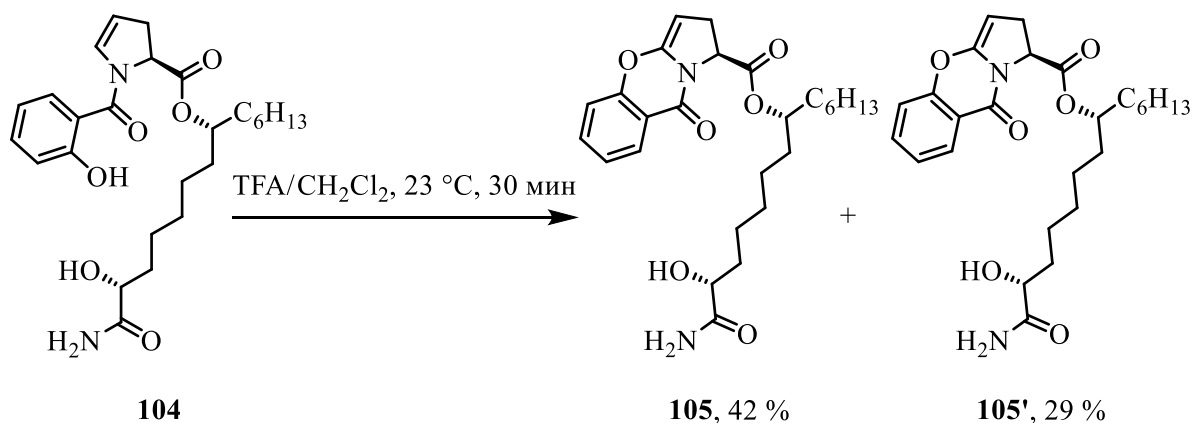
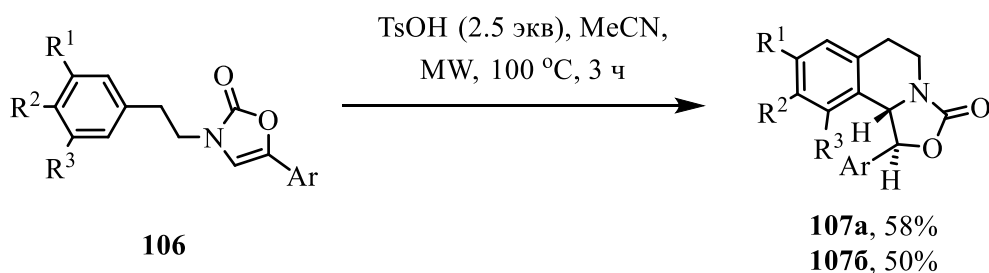


Схема 40

В работе Иавсувана и Ручиравата [61] описан метод синтеза тетрагидроизохинолиноксазолидонов **107** из оксазол-2-онов **106** путем кислотно-катализируемой циклизации Пикте-Шпенглера с использованием 2.5 эквивалентов TsOH·H₂O в ацетонитриле под микроволновым облучением (100 °C, 3 часа). В результате реакции были получены целевые тетрагидроизохинолин-оксазолидоны **107a** и **107b** с умеренными выходами 58% и 50% соответственно, причем в обоих случаях продукты образовались исключительно в виде *транс*-изомеров (Схема 41).



107a: R¹, R² = OCH₂O, R³ = H; Ar = Ph

107b: R¹, R², R³ = MeO; Ar = Ph

Схема 41

В статье Мовассаги и коллег описывается синтез и оценка биологической активности производных алкалоида агеластатина как модуляторов метастазирования рака молочной железы

[62]. Особое внимание уделено получению производных агеластина А **111**, синтез которых отражен на Схеме 42. Выход целевых продуктов **111** варьировался от низкого до умеренного (3–36%), при этом для короткого тетраметиленового спейсера наблюдался самый низкий выход (3%) из-за конкурентной внутримолекулярной циклизации с образованием побочного продукта.

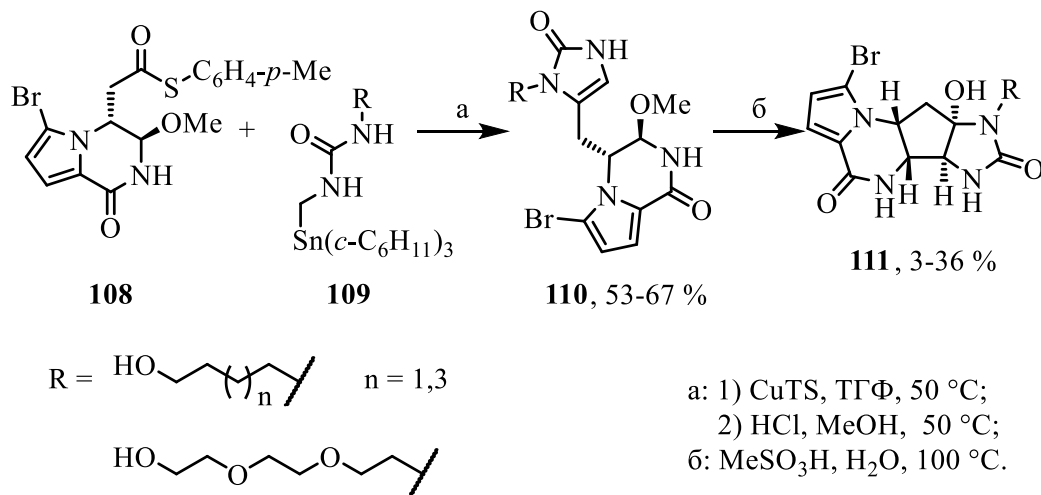
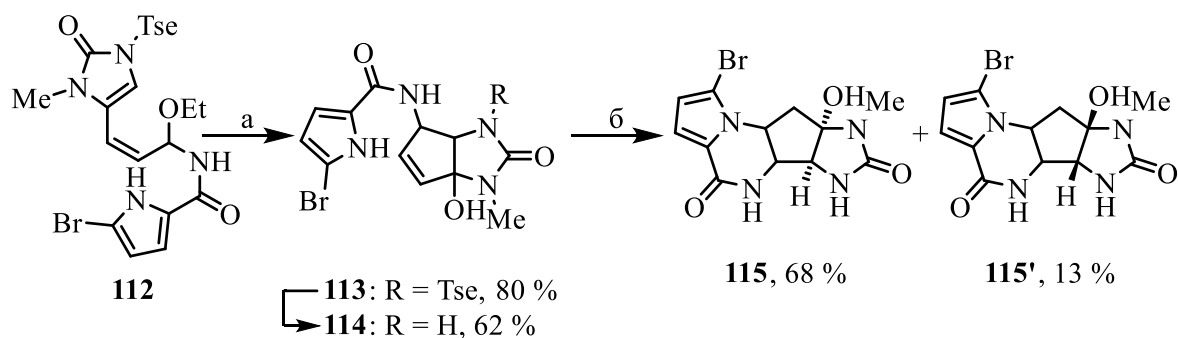


Схема 42

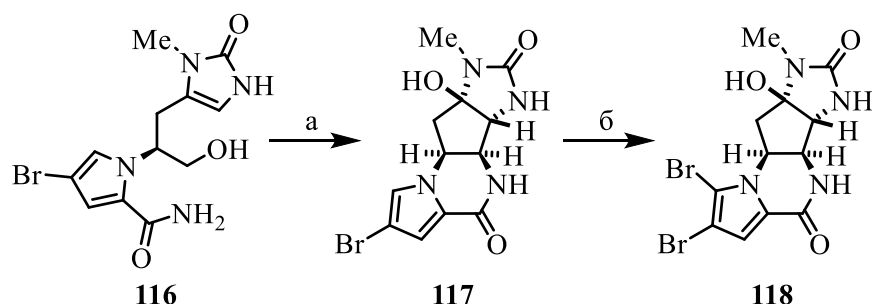
Ромо и Рейесом был представлен синтез агеластина А **115** и его эпимера **115'** из тозилата **112** (Схема 43) [63]. На первом этапе соединение **112** подвергается кислотно-катализируемой циклизации (с использованием TFA), которая протекает через образование промежуточного *N*-ацилиминиевого интермедиата. Последующая гидратация приводит к образованию бициклического карибиноламина **113** с высокой диастереоселективностью. Дальнейшее снятие защитной группы и внутримолекулярная циклизация соединения **114** приводит к целевому агеластину А **115** с выходом 68%, при этом в качестве побочного продукта (13%) образуется 4,5-бис-эпи-агеластин А **115'**.



a: 1) TFA (30 экв.), CH₂Cl₂, от -78 °C да -30 °C, 5 мин
2) KHMDS, ТГФ, 60 °C, 30 мин
б: Селикагель, 45 °C

Схема 43

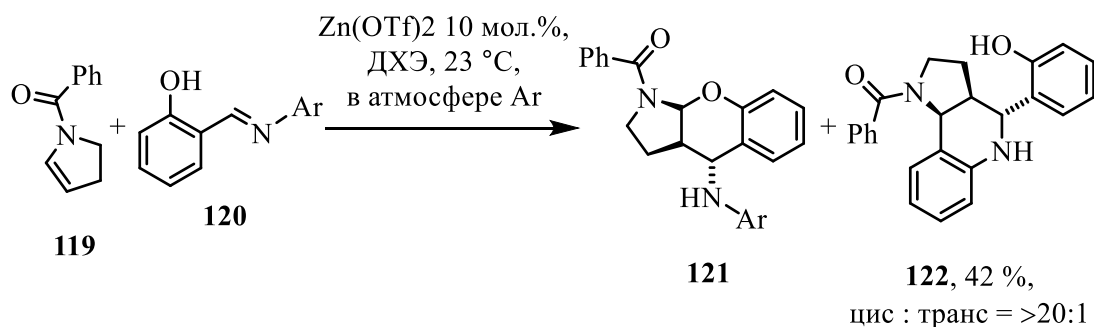
В работе Яо и соавторов показан синтез (+)-агеластатина В **118** из амидного предшественника **116** через последовательность катионных циклизаций (Схема 44) [64]. На первом этапе соединение **116** подвергается окислению по Сверну, в результате чего образуется реакционноспособный полуаминаль, который при последующей обработке 0.1 н. соляной кислотой в условиях дефлегмации вступает в катионную циклизацию с образованием трициклического интермедиата **117** с выходом 29%. Финальная стадия получения целевого алкалоида включает региоселективное бромирование пиррольного кольца в соединении **117** под действием *N*-бромсукцинимидом (NBS) в метаноле, что обеспечивает выход (+)-агеластатина В **118**, равный 90%.



а: 1) COCl_2 , ДМСО, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, затем $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, от $-78\text{ }^\circ\text{C}$ до $23\text{ }^\circ\text{C}$, 85 %;
 2) 0.1N HCl (вод.), кипячение, 29 %;
 б: NBS, MeOH, $23\text{ }^\circ\text{C}$, 90 %.

Схема 44

В работе Вана и соавторов представлен эффективный метод синтеза производных 4-хроманамина путем катализируемого кислотой Льюиса взаимодействия третичных енамидов с имидами салициловых альдегидов [65]. Процесс протекает по тандемному механизму, включающему кислотно-катализируемое присоединение енамида к имину с последующей внутримолекулярной атакой неподеленной электронной пары атома кислорода гидроксильной группы на катион иминия. Реакция проводилась в присутствии 10 мол. % $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ в дихлорэтаноле при комнатной температуре, при этом выход целевого продукта составил 57% с преимущественным образованием *цис*-изомера (3:1) (Схема 45). Примечательно, что в случае иминов на основе незамещенного анилина процесс сопровождается конкурентной реакцией Поварова, приводящей к образованию тетрагидрохинолина **122**. Отметим, что введение электроноакцепторных групп в анилиновое кольцо полностью подавляет реакцию Поварова и способствует образованию исключительно хроманаминов **121**.



121: Ar = Ph (а), 57 %, цис : транс = 3:1;
 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ (б), 95 %, цис : транс = 2:1.

Схема 45

Таким образом, проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что циклические енамиды являются привлекательными исходными соединениями, позволяющими эффективно конструировать разнообразные полициклические гетероциклические системы. Наиболее детально в настоящее время изучены реакции [4+2]-циклоприсоединения, в которых циклические енамиды успешно выступают как в роли диенофилов, так и диенов, обеспечивая стереоконтролируемый доступ к шестичленным каркасам, включая сложные природные алкалоиды. Значительный объем накопленных данных также имеется для реакций [1+2]-циклоприсоединения (циклопропанирования и эпексидирования).

В то же время, реакции имидазолин-2-онов и родственных гетероциклов (оксазол-2-онов, тиазол-2-онов), как важного подкласса циклических енамидов, изучены весьма слабо и фрагментарно. Отметим, что весьма перспективным направлением дальнейших исследований представляется развитие фотохимических и свободнорадикальных подходов к синтезу гетероциклических соединений с использованием циклических енамидов. С учетом этого, сочетание фотохимических процессов с химией имидазолин-2-онов представляется наиболее многообещающим путем как для заполнения имеющихся пробелов, так и для создания новых типов гетероциклических каркасов.

ГЛАВА 2

**Реакции *N*-замещенных имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами
(ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)**

**2.1 Изучение влияния заместителей на реакционную способность (нуклеофильность)
имидазолин-2-онов в присутствии кислотных катализаторов**

Поскольку взаимодействие имидазолинонов с электрофильными реагентами является ключевой реакцией в настоящем исследовании, представлялось важным выявить влияние заместителей у атомов азота на способность имидазолин-2-онов вступать в реакции с электрофилами, а также их способность к образованию комплексов с кислотными катализаторами [66].

Мы начали свои исследования со сравнения особенностей распределения электронной плотности в незамещенном имидазолин-2-оне **1a***, 1-метил и 1,3-диметилимидазолин-2-онах **1б** и **1в**, а также 1-фенил и 1-метил-3-фенил имидазолин-2-онах **1г** и **1д**. Для имидазолин-2-онов возможны несколько резонансных форм, представленных на Рисунке 1. Относительный вклад цвиттер-ионных резонансных структур **Б**, **В** и нейтральной «енамидной» структуры **А** отражает степень сопряжения неподеленных электронных пар (НЭП) атомов азота с кратной связью C=O. Любопытно, что структуры **Б** и **В** представляют собой ароматические «имидазолиевые соли», причем электронная плотность в имидазольном цикле в этом случае снижена. Аналогичным образом, сопряжение НЭП атомов азота с кратной связью C=C определяется относительным вкладом резонансных структур **Г**, **Д**.

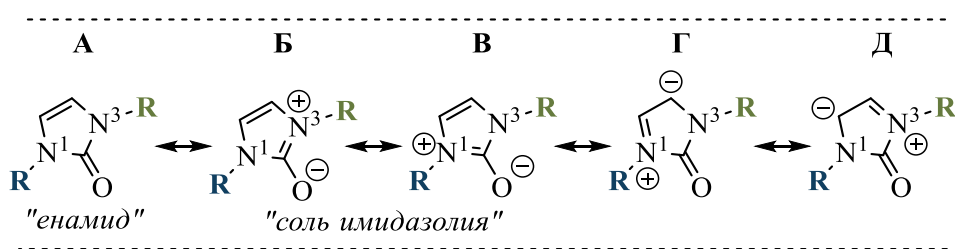


Рисунок 1 – Некоторые возможные резонансные структуры имидазолин-2-онов

Можно предположить, что подверженность связи C=C электрофильной атаке будет возрастать с увеличением относительного вклада резонансных форм **Г**, **Д** в общее распределение электронной плотности. Увеличение же относительного вклада резонансных форм **Б** и **В** будет приводить к противоположному эффекту – снижению нуклеофильной реакционной способности. Из этого предположения следует весьма интересный вывод: с одной стороны, факторы,

* Нумерация соединений в данной главе начата заново.

увеличивающие электронную плотность на кратной связи C=C (к примеру, электронодонорные заместители), должны *увеличивать* ее нуклеофильность. С другой стороны, эти же факторы будут способствовать стабилизации «имидазольевых» резонансных форм **Б**, **В**, приводя, таким образом, к *снижению* реакционной способности.

С целью установить, какой из этих двух противоположных эффектов преобладает, мы провели анализ натуральных молекулярных орбиталей (NBO) для изучаемых соединений (Рисунок 2, приведены данные для основного состояния).[†] Для имидазолин-2-онов **1a**, **1б** и **1г** дополнительно было проведено моделирование их таутомерных форм – 2-гидроксиимидазолов. Энергия этих таутомеров, однако, оказалась значительно выше энергий соответствующих кето-форм (на ≈ 11 -12 ккал/моль, Рисунок 3). Поскольку вклад этих высокоэнергетических таутомеров в электронные свойства имидазолин-2-онов весьма мал, в дальнейшем анализе они не учитывались.

Энергия во втором порядке теории возмущений				
1a	1б	1в	1г	1д
Электронная заселенность орбиталей $p_{C=C} + p^*_{C=C}$				
1.982 + 0.259 (2.241)	1.980 + 0.262 (2.242)	1.977 + 0.267 (2.244)	1.943 + 0.254 (2.197)	1.941 + 0.256 (2.197)
Частичный заряд на атоме O				
-0.629	-0.641	-0.652	-0.621	-0.633

Рисунок 2 – Энергии взаимодействий $n_N \rightarrow \pi^*_{C=O}$, $n_N \rightarrow \pi^*_{C=C}$ (ккал/моль), электронные заселенности орбиталей $\pi_{C=C}$ и $\pi^*_{C=C}$ и заряд атома кислорода для имидазолин-2-онов **1a-д** согласно данным квантово-химических расчетов (B3PW91/def2-TZVPD // PBE/def2-TZVPD, Orca 5.0.3)

[†] Все квантово-химические расчеты проводились в программном пакете ORCA 5.0.3 [119]. Оптимизация геометрии проводилась с использованием комбинации функционал плотности/базисный набор PBE/def2-TZVPD с дисперсионной поправкой (D3BJ). Расчет термодинамических параметров проводился с использованием функционала плотности B3PW91 и базисного набора def2-TZVPD с дисперсионной поправкой (D3BJ). Наличие минимума на поверхности потенциальной энергии подтверждалось отсутствием отрицательных частот колебаний для оптимизированной геометрии соединений. Анализ натуральных орбиталей проводился с использованием программы JANPA 2.02 [120].

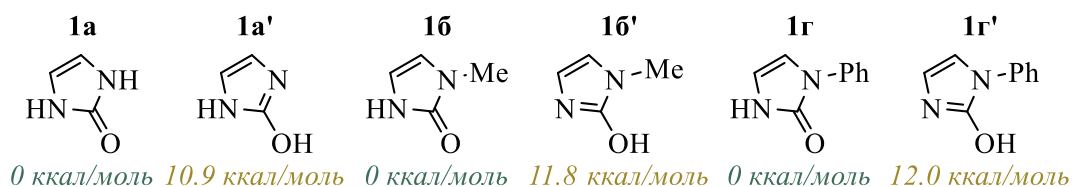


Рисунок 3 – Относительные энергии таутомеров имидазолин-2-онов **1a**, **1b** и **1g** согласно данным квантово-химических расчетов (B3PW91/def2-TZVPD // PBE/def2-TZVPD, Orca 5.0.3)

Для всех изученных имидазолин-2-онов энергия взаимодействия НЭП атомов азота с разрыхляющей π -орбиталью связи $C=O$ ($n_N \rightarrow \pi^*_{C=O}$, 57.8-62.5 ккал/моль) в 1.5-2 раза выше, чем энергия взаимодействия с разрыхляющей π -орбиталью связи $C=C$ ($n_N \rightarrow \pi^*_{C=C}$, 34.5-36.4 ккал/моль). В ряду соединений **1a-1b** энергия сопряжения возрастает с увеличением количества донорных метильных заместителей от 34.5 ($n_N \rightarrow \pi^*_{C=C}$) и 57.8 ($n_N \rightarrow \pi^*_{C=O}$) ккал/моль для незамещенного имидазолин-2-она **1a** до 36.4 и 62.1 ккал/моль для 1,3-диметилимидазолин-2-она **1b**. Надо отметить, что изменение энергии больше для взаимодействия НЭП атомов азота со связью $C=O$, нежели для взаимодействия со связью $C=C$ (4.3 ккал/моль и 1.9 ккал/моль, соответственно). Интересно, что при этом также падает электронная заселенность связывающей π -орбитали связи $C=C$, однако это падение компенсируется увеличением заселенности разрыхляющей π -орбитали, так что суммарная электронная заселенность связывающей и разрыхляющей π -орбиталей остается практически неизменной (2.241-2.244 e). В то же время, при переходе от соединения **1a** к соединению **1b** заметно увеличивается частичный отрицательный заряд на атоме кислорода (от -0.629 до -0.652). Совокупность этих данных свидетельствует, что заместители у атома азота оказывают большее влияние на $C=O$ -группу, чем на связь $C=C$.

При замене метильной группы в имидазолин-2-оне **1b** фенильной (соединение **1g**) энергия взаимодействия со связью $C=O$ ($n_N \rightarrow \pi^*_{C=O}$) падает на 5.6 ккал/моль для атома азота N^3 и становится даже меньше, чем энергия аналогичного взаимодействия в незамещенном соединении **1a**. Такое же, хотя и меньшее по значению (3 ккал/моль), уменьшение энергии наблюдается для взаимодействия со связью $C=C$. Одновременно происходит снижение электронной заселенности кратной связи $C=C$ и уменьшение частичного отрицательного заряда на атоме кислорода. Эти изменения в электронном распределении хорошо согласуются со взаимодействием НЭП атома N^3 и ароматического цикла ($E(n_N \rightarrow \pi^*_{C=C(Ar)}) = 29.0$ ккал/моль). Отметим, что энергии взаимодействия НЭП атома азота N^1 с группами $C=O$ и $C=C$ при этом меняются весьма незначительно (≈ 0.2 -0.4 ккал/моль). Введение к этому атому метильного заместителя (соединение **1d**) приводит к увеличению энергий взаимодействия $n_N \rightarrow \pi^*_{C=C}$ и $n_N \rightarrow \pi^*_{C=O}$, так же, как и в случае соединений **1a-в**. И так же, как и в случае соединений **1a-в**, это увеличение энергии более явно выражено для взаимодействия НЭП атома азота со связью $C=O$ (3.6 ккал/моль и 1.7 ккал/моль для взаимодействий $n_N \rightarrow \pi^*_{C=O}$ и $n_N \rightarrow \pi^*_{C=C}$, соответственно).

Одновременно происходит увеличение частичного отрицательного заряда на атоме кислорода, в то время как электронная заселенность связи C=C остается неизменной. Эти изменения тоже подтверждают, что влияние заместителей у атома азота на кратную связь C=O выражено сильнее, чем на связь C=C.

В сравнительно недавней работе отмечается [67], что на нуклеофильность соединений оказывает влияние не только распределение электронной плотности, но и стабильность образующихся в результате электрофильной атаки катионных частиц, при этом наблюдается хорошая корреляция между нуклеофильностью соединения и его сродством к протону. С учетом этого, нами были рассчитаны сродство к протону и основность в газовой фазе для имидазолин-2-онов **1а-д** (т.е., изменение энтальпии и энергии Гиббса для реакции протонирования кратной связи C=C в газовой фазе). В случае несимметричных имидазолин-2-онов **1б**, **1г** и **1д** рассматривались оба возможных изомерных катиона (Рисунок 4). Сродство к протону возрастает с увеличением количества донорных метильных заместителей у атома азота – от -198.6 ккал/моль (**1а**) до -209.5 ккал/моль (**1в**). Донорный характер метильной группы хорошо виден при сравнении сродства к протону атомов C⁵ и C⁴ в несимметричном имидазолиноне **1б** (-206.7 и -201.6 ккал/моль, соответственно). Сродство к протону атома C⁵ в имидазолиноне **1г**, имеющем фенильный заместитель у атома азота N³, заметно выше, чем у его метилзамещенного аналога **1б** (на 2.6 ккал/моль) и сравнимо со сродством к протону соединения **1в** (209.3 и 209.5 ккал/моль). Безусловно, это связано со способностью ароматического кольца к делокализации положительного заряда, что дополнительно стабилизирует катионную частицу. Аналогичные изменения наблюдаются и для рассчитанных величин основности в газовой фазе. В целом, согласно полученным результатам, наибольшую склонность к взаимодействию с электрофилами проявляет соединение **1д**, наименьшую – соединение **1а**.

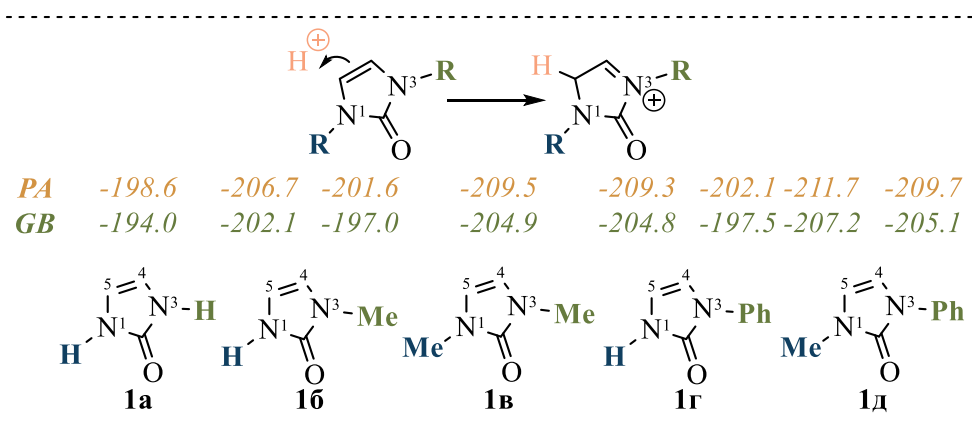


Рисунок 4 – Сродство к протону (PA) и основность в газовой фазе (GB) в ккал/моль связи C=C в имидазолин-2-онах **1а-д** согласно данным квантово-химических расчетов (B3PW91/def2-TZVPD // PBE/def2-TZVPD, Orca 5.0.3)

На следующем этапе мы провели экспериментальную проверку теоретических данных, используя ранее обнаруженную димеризацию имидазолин-2-онов [68] как тестовую реакцию (Схема 46). В соответствии с ее предполагаемым механизмом, первой стадией является протонирование кратной связи C=C. Последующее взаимодействие катиона иминия **A** со второй молекулой имидазолинона приводит к продукту **2**. На обеих стадиях имидазолин-2-он выступает в качестве нуклеофильной частицы. Поскольку в реакционной смеси присутствует единственный реагент, отсутствует возможность конкурентных реакций катиона иминия **A** с другими нуклеофилами. С учетом этого, выход конечного продукта за определенный период времени должен коррелировать с нуклеофильностью имидазолин-2-она. В качестве модельных соединений были выбраны имидазолиноны **1a** и **1д**, как имеющие наибольшую предсказанную разницу в реакционной способности.

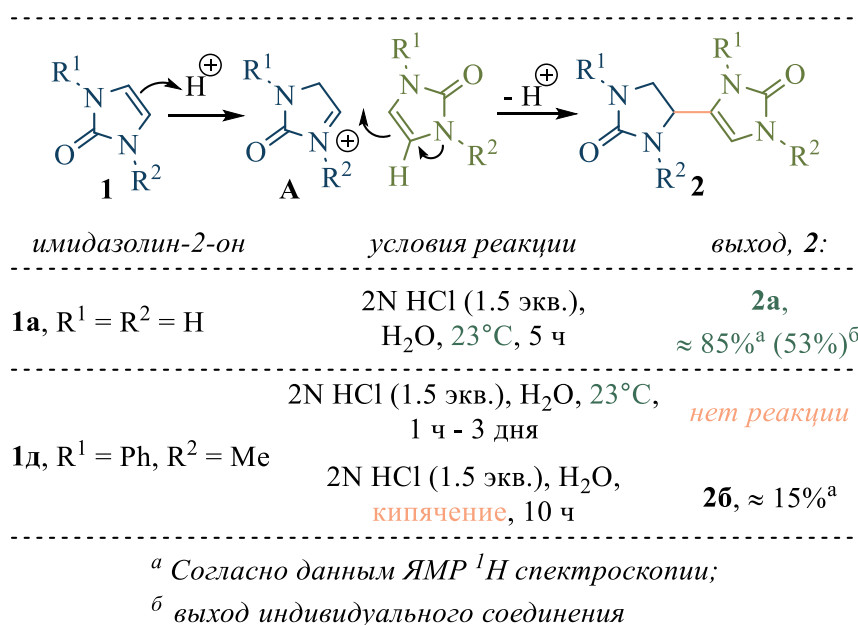


Схема 46 – Попытки димеризации имидазолин-2-онов **1a,д** в кислой среде

Обработка водного раствора имидазолин-2-она **1a** раствором соляной кислоты (2N, 1.5 экв.) привела к образованию продукта **2a** с выходом 85% за 5 часов согласно данным ЯМР ¹H-спектроскопии. К нашему удивлению, имидазолин-2-он **1д** оказался инертным и в этих условиях в реакцию не вступал даже по истечении нескольких дней. Лишь длительное кипячение привело к образованию незначительных количеств продукта **2б** (15% согласно данным ЯМР ¹H-спектроскопии).

Таким образом, экспериментально наблюдаемая реакционная способность имидазолин-2-онов **1a** и **1д** оказалась *прямо противоположной* теоретически предсказанной. Отметим, что весьма жесткие условия, требуемые для ранее описанной димеризации имидазолинона **1г** [68] также согласуются с этим наблюдением. Мы предположили, что это противоречие может объясняться протонированием атома кислорода имидазолин-2-онов в кислой среде и провели

расчет сродства к протону и основности в газовой фазе атома кислорода для соединений **1a-d** (Рисунок 5). Кроме того, для сравнения были рассчитаны эти же величины для мочевины и пиридина. Отметим, что для двух последних рассчитанные значения находятся в отличном соответствии с экспериментальными (-209.13 и -208.6±1.2 ккал/моль для мочевины [69], -222.9 и 223.8±2.0 ккал/моль для пиридина [70,71]).

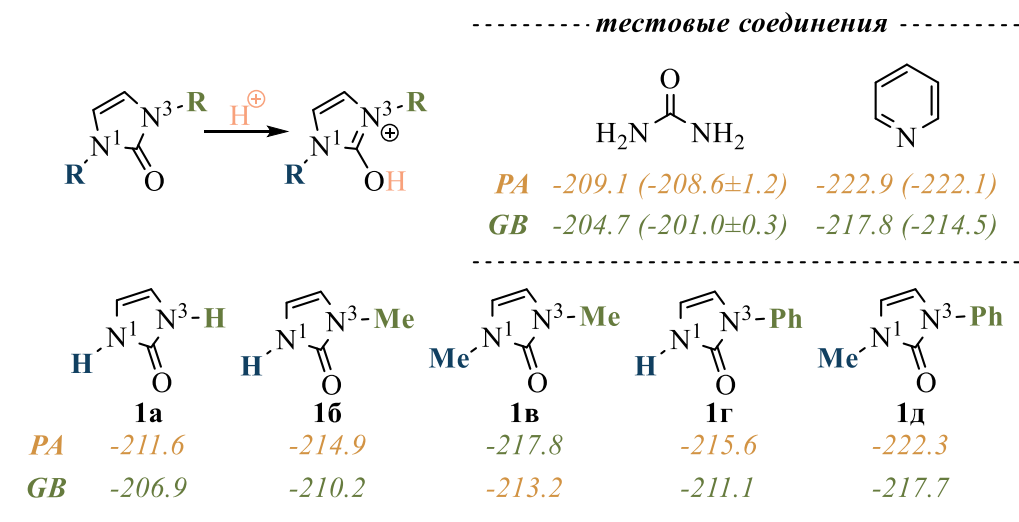
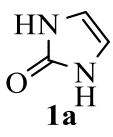
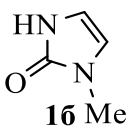
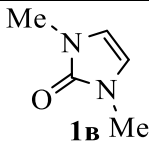
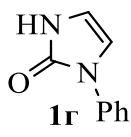
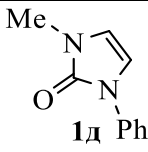


Рисунок 5 – Сродство к протону (PA) и основность в газовой фазе (GB) в ккал/моль атома кислорода в имидазолин-2-онах **1a-d** согласно данным квантово-химических расчетов (B3PW91/def2-TZVPD // PBE/def2-TZVPD, Orca 5.0.3); экспериментальные значения приведены в скобках (мочевина [69,72], пиридин [70], для пиридина также приводится значение 223.8±2.0 ккал/моль [71])

Сродство к протону (здесь и далее речь идет об атоме кислорода) незамещенного имидазолин-2-она **1a** близко к таковому мочевины (-211.6 и -209.1 ккал/моль, соответственно). По мере введения метильных заместителей сродство к протону последовательно увеличивается ($\approx +3$ ккал/моль для каждой метильной группы). Введение фенильной группы также приводит к увеличению сродства к протону для соединения **1г**. Наибольшим сродством к протону обладает соединение **1д**. Удивительно, но сродство к протону этого соединения практически такое же, как и сродство к протону пиридина – хорошо известного органического основания (-222.3 ккал/моль и -222.9 ккал/моль, соответственно).

В литературе имеются сведения о том, что для многих молекул энергия высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) хорошо коррелирует с нуклеофильностью по Майру [73]. С учетом этого, мы проанализировали энергии неподеленной электронной пары (НЭП) атома кислорода ($E_{LP(O)}$) и связывающей π -орбитали связи C=C ($E_{\pi(C=C)}$), полученные из анализа NBO (Таблица 1).

Таблица 1 – Энергии НЭП атома кислорода и связывающей π -орбитали связи C=C для имидазолин-2-онов **1a-d** согласно данным квантовохимических расчетов

					
$E_{LP(O)}$, эВ	-0.213	-0.208	-0.203	-0.212	-0.208
$E_{\pi(C=C)}$, эВ	-0.342	-0.338	-0.334	-0.356	-0.354

Во всех случаях НЭП атома кислорода является высшей занятой молекулярной орбиталью, тогда как π -орбиталь связи C=C имеет более низкую энергию (ВЗМО-3 и ВЗМО-6 для соединений **1a-v** и **1г,д** соответственно). Для соединений **1a-v** наблюдается четкая тенденция: при введении дополнительных метильных заместителей как $E_{LP(O)}$, так и $E_{\pi(C=C)}$ постепенно увеличиваются. Эти данные хорошо коррелируют с основностью в газовой фазе и сродством к протону соединений **1a-v** и свидетельствуют об увеличении нуклеофильности с увеличением числа донорных заместителей. Введение к атому азота фенильного заместителя, однако, существенно меняет картину. Энергия НЭП атома кислорода для соединений **1г,д** остается в том же диапазоне, что и для соединений **1a-v** (-0.213...-0.203 эВ). В то же время, энергия связывающей π -орбитали связи C=C заметно снижается (-0.342 эВ и -0.354 эВ для соединений **1a** и **1д**, соответственно). Эти изменения отражают более низкую склонность связи C=C к взаимодействию с электрофильными реагентами (по сравнению с атомом кислорода) в случае соединений **1г,д**, что также хорошо коррелирует с данными по основности в газовой фазе и сродству к протону этих соединений.

В относительно недавней работе Майр с коллегами использовал рассчитанные энергетические барьеры реакций фенолят-анионов с катионами бензгидрилия для количественной оценки конкурентной атаки по атому кислорода и углерода [74]. Опираясь на эти данные, мы дополнительно рассчитали энергетические барьеры для C- и O-атаки имидазолинонов **1a,д** катионом бензгидрилия (ди-*n*-толилметилия) **BHD** (Рисунок 6).[‡]

[‡] Расчет проводился с использованием комбинации функционал плотности/базисный набор ω B97X-V/def2-TZVPD с дисперсионной поправкой (D3BJ) в программном пакете Orca 5.0.3. Эффекты растворителя учитывались при помощи модели PCM (Polarised Continuum Model) с использованием хлороформа в качестве растворителя.

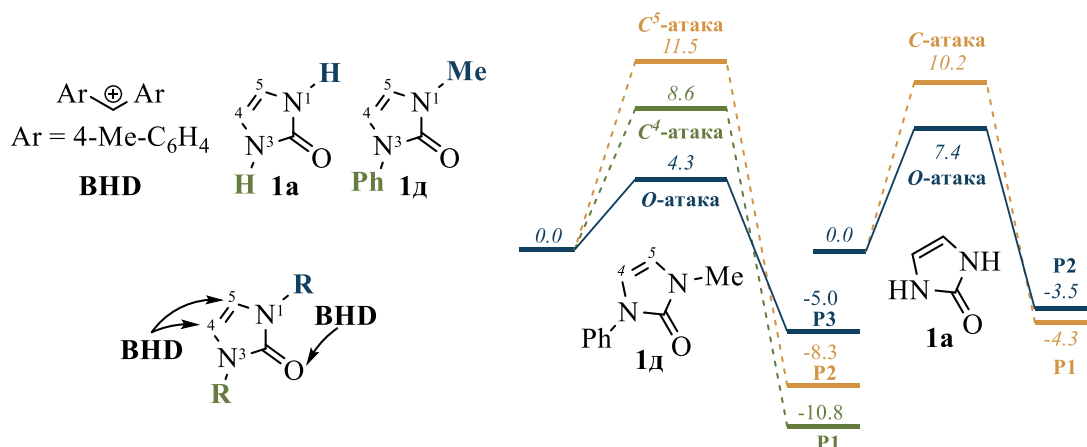


Рисунок 6 – Энергетический профиль реакций имидазолин-2-онов **1a,д** с катионом бензгидрилия ($\omega\text{B97X-V/def2-TZVPD}$, PCM (хлороформ), $\text{Ogса } 5.0.3$)

Барьер для атаки по атому кислорода в случае имидазолинона **1a** приблизительно в 1.7 раза выше, чем в случае имидазолинона **1д** (7.4 и 4.3 ккал/моль, соответственно). Это согласуется с нашей гипотезой о том, что электрофильная атака по атому кислорода является предпочтительной в случае дизамещенного имидазолинона **1д**.

В случае атаки по атому углерода картина несколько более сложная. Для имидазолинона **1д** энергетический барьер для атаки по атому C^4 значительно ниже, чем энергетический барьер для атаки по атому C^5 (8.6 и 11.5 ккал/моль, соответственно). Напротив, основность в газовой фазе выше для атома C^5 (-205.1 и -207.2 ккал/моль, соответственно). Энергетический барьер для атаки по атому углерода в случае имидазолинона **1a** составляет 10.2 ккал/моль. Это на 1.3 ккал/моль ниже, чем энергетический барьер для атаки по атому C^5 , но при этом на 1.6 ккал/моль выше, чем энергетический барьер для атаки по атому C^4 для соединения **1д**. Мы объясняем эти расхождения стерическими затруднениями, которые пренебрежимо малы при использовании протона в качестве электрофила, однако становятся существенными в случае гораздо более объемного катиона бензгидрилия (особенно в случае N,N' -дизамещенного соединения **1д**). Тем не менее, энергетический барьер для атаки по атому кислорода в случае соединения **1д** составляет лишь 50% от энергетического барьера для атаки по атому C^4 (4.3 и 8.6 ккал/моль). Для соединения **1a** это значение составляет около 72% (7.4 и 10.2 ккал/моль). Это также указывает на то, что соединение **1д** более склонно к электрофильной атаке по атому кислорода, чем имидазолин **1a**.

Таким образом, приведенные выше теоретические данные позволяют предположить, что имидазолин-2-он **1д** в кислой среде может вести себя как основание, и преимущественным направлением реакции может оказаться образование соли 2-гидроксиимидазолия.

Для экспериментальной проверки этого предположения мы зарегистрировали спектры ЯМР ^1H и ^{13}C имидазолинона **1д** в хлороформе в присутствии и отсутствии кислот. Добавление 1 эквивалента трифторметансульфокислоты привело к резким изменениям в и в спектре ЯМР ^1H ,

и в спектре ЯМР ^{13}C (Рисунок 7 и Приложение А, Таблица А1). Наибольшее изменение претерпели сигналы винильных атомов водорода и атомов водорода метильной группы, для которых наблюдался существенный слабопольный сдвиг (0.36-0.57 м.д.). В спектре ЯМР ^{13}C наблюдался слабопольный сдвиг сигналов атомов углерода винильного фрагмента (+7.8 и +2.6 м.д.), а также атома углерода метильной группы (+2.4 м.д.), что хорошо согласуется с увеличением положительного заряда на гетероциклическом ядре. В то же время, сигнал атома углерода карбонильной группы сместился в сильнопольную область (с 152.6 до 148.2 м.д.). Примечательно, что аналогичный сильнопольный сдвиг наблюдается при переходе от 1,3,4,5-тетраметилимидазолин-2-она к тетрафторборату 2-этоксид-1,3,4,5-тетраметилимидазолия ($\delta_{\text{C=O}}(^{13}\text{C}) = 153.3$ [75] и 146.6 м.д. [76], соответственно). Схожие изменения в спектрах, хотя и меньшие по величине (+0.04...+0.07 м.д. для спектров ЯМР ^1H и +0.0...+1.0 м.д. для спектров ЯМР ^{13}C), наблюдаются при замене трифторметансульфокислоты трифторуксусной кислотой (TFA). Опираясь на эти данные, мы сделали вывод, что в присутствии трифторметансульфокислоты имидазолин-2-он **1д** действительно протонируется с образованием соли 2-гидроксимидазолия **3а**. Предположительно, менее сильная трифторуксусная кислота может образовывать с соединением **1д** молекулярный комплекс **1д•TFA**, что также должно приводить к наблюдаемым изменениям в спектрах ЯМР.

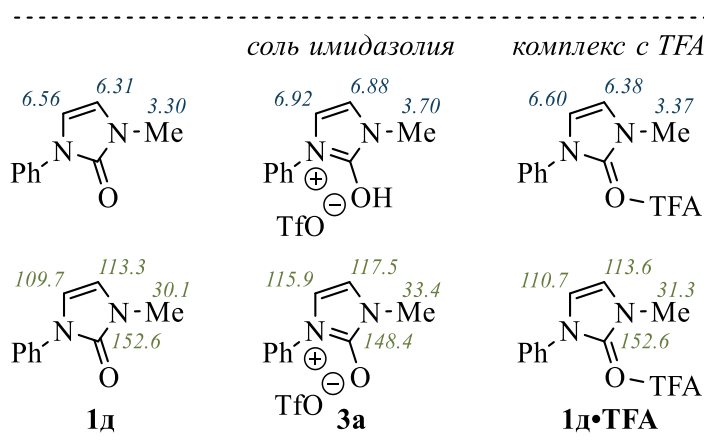


Рисунок 7 – Ключевые химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H (вверху) и ^{13}C (внизу) для имидазолин-2-она **1д** в нейтральной и кислой средах (CDCl_3 , 400 МГц, 303 К)

Соль 2-гидроксимидазолия **3а** была выделена в индивидуальном виде путем упаривания раствора соединения **1д** и трифторметансульфокислоты в хлороформе (Схема 47). Аналогичная процедура с использованием трифторуксусной кислоты привела к образованию гигроскопичного твердого соединения, резко отличающегося по своим характеристикам от исходного имидазолин-2-она **1д**, элементный состав которого соответствовал формуле **1д•TFA**. Любопытно, что растворение незамещенного имидазолинона **1а** в трифторуксусной кислоте и последующее упаривание избытка кислоты также привело к образованию соли

2-гидроксимидазолия **3в**, которая, однако, оказалась нестабильной и в растворе быстро подвергалась димеризации с образованием бис(имидазолинона) **2а**. Тем не менее, нам удалось вырастить кристаллы этого соединения и доказать его солевую структуру в твердом виде при помощи рентгеноструктурного анализа. Опираясь на эти данные, мы предположили, что имидазолинон **1д** также образует соль **3б** в твердом виде, которая при растворении переходит в комплекс **1д•TFA**. Примечательно, что до настоящего момента сведения о солях 2-гидроксимидазолия ограничивались единственной публикацией [77], авторы которой, однако, не приводят никаких доказательств в пользу их образования. Таким образом, соли **3а-в** можно считать первыми представителями соединений этого ряда с однозначно подтвержденной структурой.

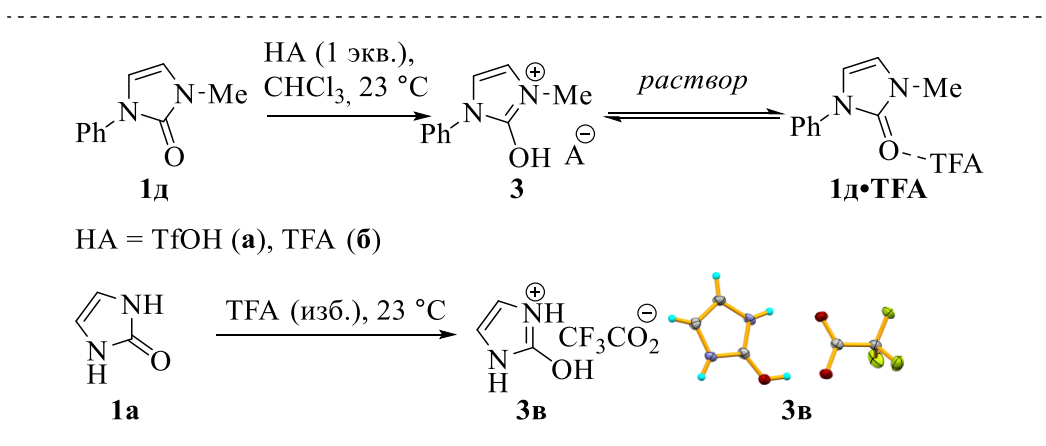


Схема 47 – Preparative synthesis of salts **3а-в** and structure of compound **3в** in the crystal according to the data of PCA, ellipsoids are given with 50% probability

Экспериментальные данные, представленные выше, хорошо согласуются с высоким сродством к протону атома кислорода в имидазолин-2-оне **1д**, которое было предсказано с использованием квантово-химических расчетов. Отметим, что образование солей 2-гидроксимидазолия либо молекулярных комплексов с кислотами не только снижает нуклеофильность имидазолин-2-онов в реакциях с электрофильными частицами, но и дезактивирует кислотный катализатор, дополнительно препятствуя протеканию реакции. Обнаруженный феномен хорошо объясняет отмеченную в литературе необходимость использования либо большого избытка катализатора [33], либо жестких условий [68], либо и того и другого для протекания этих реакций [62,64,78,79].

Поскольку взаимодействие имидазолинонов с электрофильными реагентами играет центральную роль в настоящей работе, мы задались целью подобрать условия, обеспечивающие возможность протекания такой реакции в присутствии кислот. Отправной точкой для дальнейших исследований послужило соображение о том, что на кислотно-основное равновесие, помимо природы кислоты, сильное влияние оказывает и основность растворителя [80]. Мы

предположили, что тщательным образом подобранная пара катализатор/растворитель позволит нам осуществить желаемые реакции.

Первоначально, нами были зарегистрированы спектры ЯМР ^1H соединения **1д** в присутствии 1 эквивалента трифторуксусной кислоты в различных растворителях. Для оценки степени протонирования имидазолинона **1д** использовалась разница в химических сдвигах сигналов протонов винильной (C^4H , C^5H) и метильной групп (C^6H) в кислой и нейтральной среде (Приложение А, Таблица А2). Основность растворителей оценивалась с использованием шкалы, описанной Каталеном с сотрудниками [81,82]. Для наименее основного растворителя – хлороформа – наблюдался слабополюсный сдвиг на $+0.04\dots+0.07$ м.д., в то время как для наиболее основного – ДМСО – сильнополюсный ($-0.03\dots-0.04$ м.д.), изменения химических сдвигов в остальных растворителях занимали промежуточное положение.

Убедившись, что природа (основность) растворителя действительно влияет на равновесие имидазолин-2-она **1д** и соли имидазолия **3б** ожидаемым образом, мы приступили к поиску наиболее оптимальной пары растворитель/катализатор с использованием модельной реакции, приведенной на Схеме 48 (Таблица 2). Трифторуксусная кислота оказалась неприменимой независимо от ее количества, что, скорее всего, связано с ее склонностью к образованию молекулярных комплексов как с имидазолиноном **1д** (как было показано выше), так и с использованными растворителями [83–85]. Использование сильной трифторметансульфокислоты также не позволило получить желаемый продукт **2б**, что, вероятно, объясняется конкурентным образованием соли имидазолия **3а**.

n-Толуолсульфокислота оказалась наилучшим компромиссом между сильной ($\text{pK}_a = -14.7\pm 2.0$ [86]) и слабо координирующей трифторметансульфокислотой и слабой ($\text{pK}_a = 0.52$ [87]), но склонной к комплексообразованию трифторуксусной кислотой. Проведение реакции в наиболее основном растворителе – ДМСО – в присутствии 10% *n*-толуолсульфокислоты привело к образованию продукта **2б** с выходом 5% (здесь и далее выход приведен согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии). Замена растворителя на наименее основной – хлороформ, и увеличение количества катализатора до 100% позволило получить ранее описанный диимидазохинолинон **4** [68] с выходом 92%, а уменьшение количества катализатора до 20% привело к образованию смеси продуктов **2б** и **4** с выходами 64% и 16%, соответственно, хотя время реакции при этом заметно увеличилось. В тех же условиях в реакцию вступают имидазолин-2-оны **1е** и **1ж**, имеющие в ароматическом фрагменте метоксигруппу, а также атом хлора в качестве заместителей. Интересно отметить, что выход соединения **2г** оказался заметно ниже, чем выход продукта **2в**. В соответствии с обсуждаемым феноменом, это можно объяснить большей основностью атома кислорода в соединении **1ж** благодаря наличию донорной метоксигруппы, что способствует его протонированию и препятствует протеканию реакции.

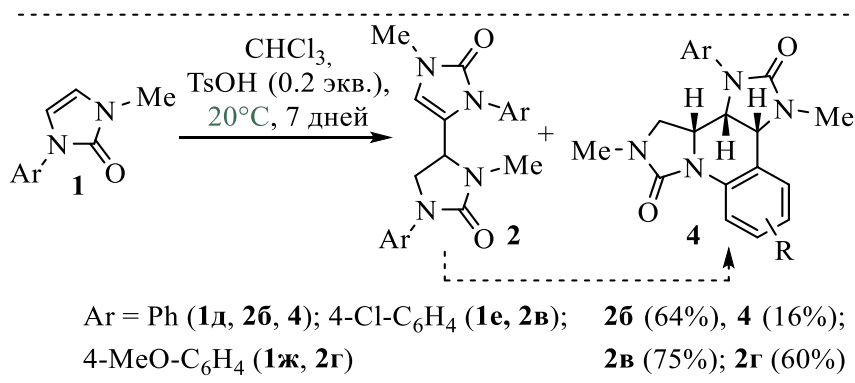


Схема 48 - Синтез бис(имидазолинонов) **2б-г**
(приведен выход согласно данным ЯМР ¹H-спектроскопии)

Таблица 2 – Оптимизация условий реакции для синтеза соединения **2б**^a

№	Растворитель	Катализатор	Выход 2б , % ^б	Выход 4 , % ^б
1	CDCl ₃	TFA (0.1 экв.)	0	0
2	CD ₃ OD	TFA (0.1 экв.)	0	0
3	(CD ₃) ₂ CO	TFA (0.1 экв.)	0	0
4	(CD ₃) ₂ SO	TFA (0.1 экв.)	0	0
5	CDCl ₃	TfOH (0.1 экв.)	0	0
6	(CD ₃) ₂ SO	TfOH (0.1 экв.)	0	0
7	(CD ₃) ₂ SO	TsOH (0.1 экв.)	5	0
8	CDCl ₃	TsOH (1.0 экв.)	0	92
9	CDCl ₃	TsOH (0.2 экв.)	21	5
10^в	CDCl ₃	TsOH (0.2 экв.)	64	16

^a Условия реакции: имидазолин-2-он **1д** (1 экв.), катализатор, растворитель, комн. темп., 2 дня; ^б согласно данным ЯМР ¹H-спектроскопии; ^в выход после 7 дней

Таким образом, в ходе изучения особенностей электронного строения *N*-замещенных имидазолин-2-онов нами было обнаружено, что введение к атомам азота имидазолин-2-онов электронодонорных заместителей, либо заместителей, способных к стабилизации (делокализации) положительного заряда, вопреки ожиданиям, приводит не к повышению, а к понижению реакционной способности имидазолинонов в кислотно-катализируемых реакциях с электрофилами. Этот необычный эффект объясняется бóльшим влиянием донорных заместителей на кратную связь C=O, нежели на связь C=C. Следствием этого является увеличение электронной плотности на атоме кислорода, так что преимущественным направлением реакции в присутствии сильных кислот становится образование ранее не описанных солей 2-гидроксиимидазолия. В то же время, оптимизация условий реакции с учетом силы кислоты, ее склонности к образованию молекулярных комплексов и основности

растворителя все же позволяет осуществить желаемые превращения, при этом наиболее оптимальной с точки зрения выхода продуктов оказалась пара *n*-толуолсульфокислота/хлороформ.

2.2 Взаимодействие имидазолин-2-онов с *o*-метилехинонами

На следующем этапе наших исследований мы сосредоточились на поиске электрофильных реагентов, способных вступать во взаимодействие с имидазолин-2-онами. В ходе анализа литературы мы обратили внимание на реакции с участием *o*-метилехинонов. Несмотря на то, что эти соединения являются весьма реакционноспособными, и, за исключением лишь некоторых представителей, не могут быть выделены в индивидуальном виде, реакции с их участием представлены весьма широко [88–90]. Их отличительной особенностью является ярко выраженный электрофильный характер и способность вступать во взаимодействие с различными нуклеофилами с образованием замещенных фенолов. Кроме этого, весьма распространенной реакцией *o*-метилехинонов с непредельными соединениями является $[4 + 2]$ циклоприсоединение (реакция окса-Дильса-Альдера) [91], которая и привлекла наше внимание.

Мы предположили, что взаимодействие генерируемых *in situ* *o*-метилехинонов с имидазолин-2-онами может приводить к образованию производных имидазохроманона. Для проверки этого предположения в качестве модельного соединения нами был выбран имидазолин-2-он **1д**. В качестве второго компонента реакции нами был использован бензиловый спирт **5**[§] [92], который в присутствии кислот легко элиминирует молекулу метанола с образованием *o*-метилехинона (Схема 49). Оказалось, что взаимодействие этого соединения с гетероциклом **1д** в присутствии трифторуксусной кислоты при кипячении гладко и с весьма хорошим общим выходом приводит к региоизомерным продуктам циклоприсоединения **6а** и **6б** в соотношении 3.5 : 1 (Таблица 3, № 1). Основной изомер **6а** был выделен из реакционной смеси колоночной хроматографией с выходом 27%, его структура и конфигурация хиральных центров были подтверждены данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 8) [93]. Отметим, что соединение **6б** могло быть как регио-, так и диастереомером продукта **6а**. Тем не менее, учитывая, что реакция Дильса-Альдера, как правило, отличается весьма высокой диастереоселективностью, а также принимая во внимание данные, появившиеся у нас в ходе дальнейших экспериментов (см. ниже), мы приписали этому соединению именно региоизомерную структуру.

[§] Автор выражает благодарность старшему научному сотруднику лаборатории фотополимеризации и полимерных материалов Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, к.х.н. Арсеньеву М.В. за предоставленное соединение **5**.

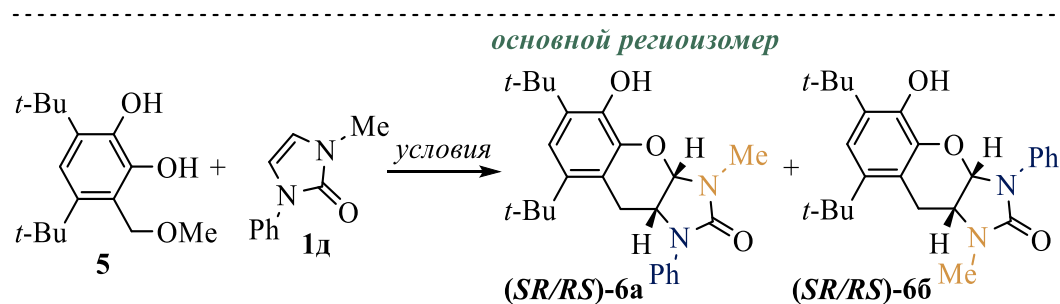


Схема 19 – Взаимодействие бензилового спирта **5** с имидазолин-2-оном **1д**

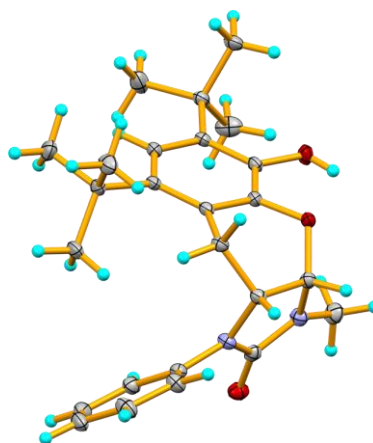


Рисунок 8 – Структура соединения **(SR/RS)-6a** в кристалле согласно данным РСА, эллипсоиды приведены с 50% вероятностью

В спектре ЯМР ^1H полученного соединения **6a** (Рисунок 9) присутствуют сигналы протонов двух трет-бутильных групп в виде синглетов (1.01 м.д., 1.42 м.д.), метиленовой группы в виде двух дублетов дублетов (2.83 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 15.2, 4.3$ Гц; 3.57 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 15.2, 2.9$ Гц), метильной группы, связанной с атомом азота, в виде синглета (3.01 м.д.), двух метиновых групп имидазольного цикла в виде мультиплета (5.01-5.05 м.д.) и дублета (5.81 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), и протона ароматического цикла в виде синглета (6.94 м.д.), протона гидроксильной группы в виде синглета (5.74 м.д.), протонов фенильной группы в виде триплета триплетов (7.08 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 6.9, 1.5$ Гц) и мультиплета (7.32-7.40 м.д.). При сравнении спектра данного продукта реакции со спектром исходного имидазолин-2-она выяснилось, что все сигналы протонов имидазольного фрагмента сместились в сильнополюсную область, особенно это заметно для двух метиновых групп имидазольного цикла (с 6.31 м.д. до 5.81 м.д. и с 6.56 м.д. до 5.01-5.05 м.д.) и метильной группы, связанной с атомом азота (с 3.30 м.д. до 3.01 м.д.).

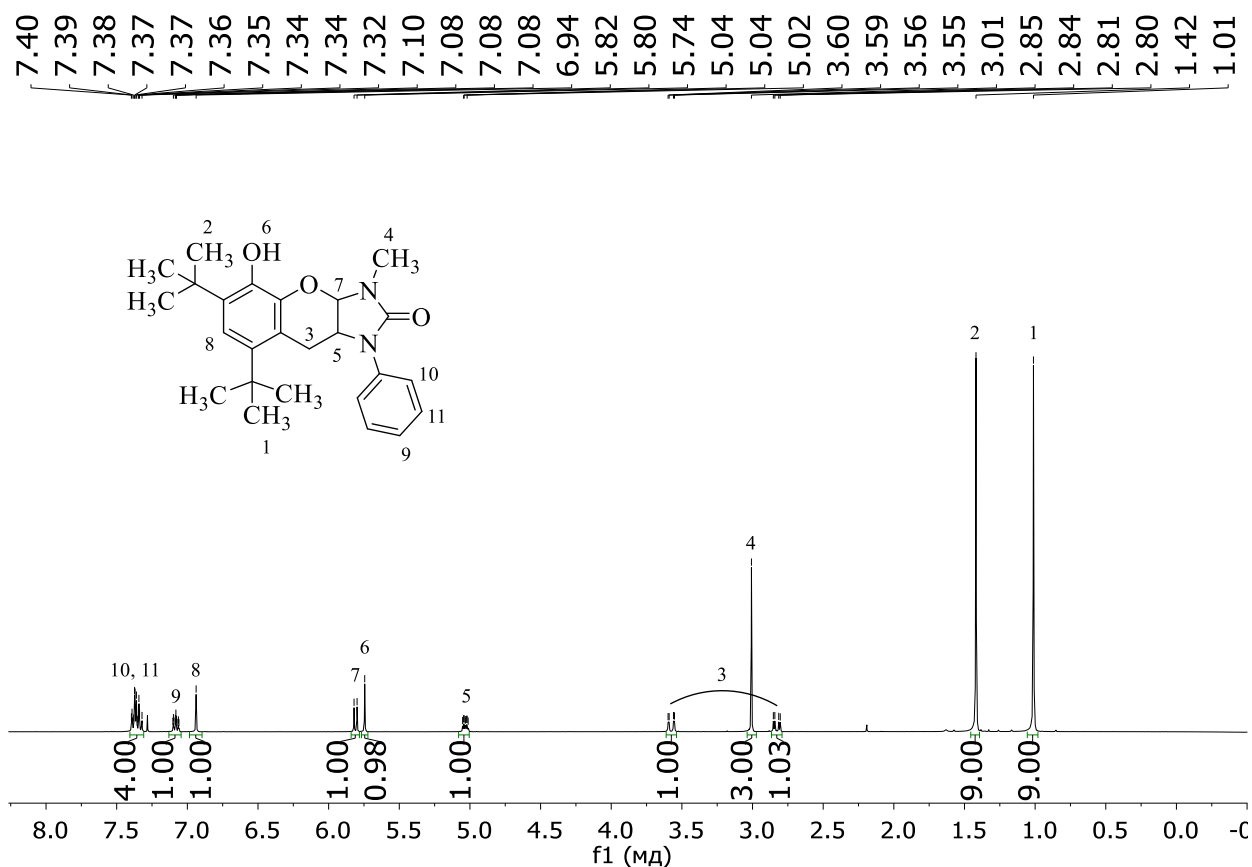


Рисунок 9 – Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) соединения **6a**

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **6a** (рисунок 10) наблюдаются сигналы атомов углерода метиленовой группы (24.94 м.д.), метильной группы (27.89 м.д.), шести метильных групп трет-бутильных фрагментов (29.49 м.д. и 31.12 м.д.), двух четвертичных атомов углерода трет-бутильных фрагментов (34.94 м.д. и 34.98 м.д.), трех метиновых групп (54.21 м.д., 85.43 м.д., 118.61 м.д.), фенильного фрагмента, связанного с атомом азота (120.17 м.д., 123.57 м.д., 128.94 м.д., 137.51 м.д.). Четвертичные атомы углерода 11, 14, 16, 17 и 18 кумаринового фрагмента имеют химический сдвиг 120.83, 133.22, 138.91, 139.56 и 142.95 м.д., соответственно. Атом углерода карбонильной группы наблюдается в спектре в виде синглета с химическим сдвигом 156.35 м.д. В сравнении со спектром имидазолин-2-она **1d** наиболее заметны смещения сигналов атомов углерода метиновых групп 7 и 8 (с 109.7 м.д. до 54.21 м.д. и с 113.3 м.д. до 85.43 м.д.), метильной группы (с 31.0 м.д. до 27.89 м.д.) и карбонильной группы (с 152.6 м.д. до 156.4 м.д.).

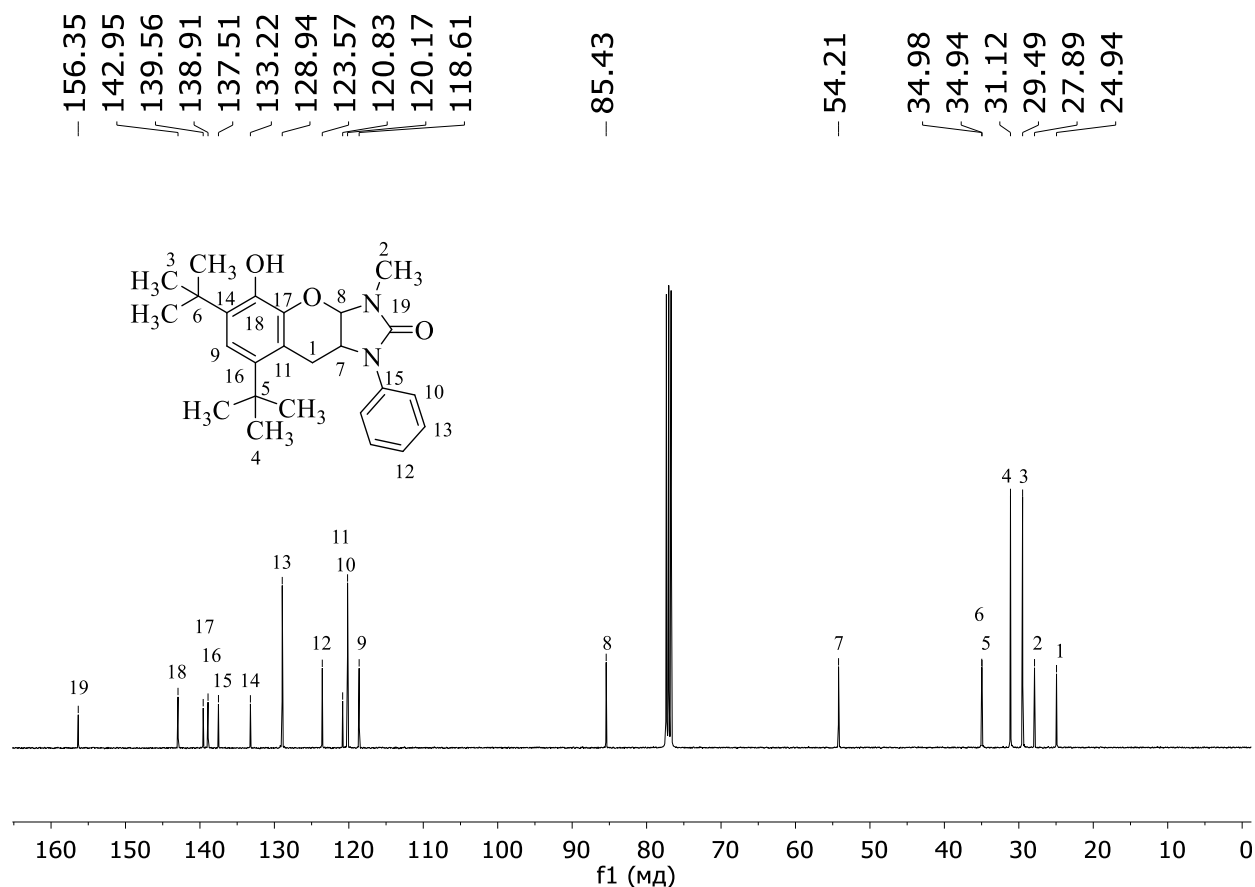


Рисунок 10 – Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) соединения **6a**

Дальнейшие наши усилия были направлены на увеличение региоселективности этой реакции. Понижение температуры до комнатной привело к полному отсутствию продуктов в реакционной смеси (Таблица 3, № 2). Замена растворителя на этанол резко снизила выход целевых соединений до 38%, что, по-видимому, связано с протеканием в протонодонорном растворителе побочных процессов с участием промежуточного *o*-метилехинона (Таблица 3, № 3). Использование хиральных катализаторов – *D*-и *L*-камфора-10-сульфокислот, а также фосфорной кислоты на основе BINOL-а, также не позволило повысить региоселективность (Таблица 3, № 5-7). Несмотря на то, что общий выход региоизомеров во всех случаях был высоким (89-95%), их соотношение менялось слабо, и в лучшем случае составило лишь 4.3 : 1 (Таблица 3, № 6).

Таблица 3 - Оптимизация условий реакции имидазолинона **1d** с бензиловым эфиром **5^a**

№	Растворитель/Катализатор	Выход 6a + 6b , % ^б	Соотношение 6a : 6b ^б
кислотно-катализируемая реакция			
1	CHCl_3/TFA	92 (27 ^б)	3.5 : 1
2	CHCl_3/TFA	0 ^г	—
3	EtOH/TFA	38	3.2 : 1
4	$\text{CHCl}_3/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}^{\text{д}}$	—	—

Продолжение таблицы 3

№	Растворитель/Катализатор	Выход 6a + 6b , % ^б	Соотношение 6a : 6b ^б
5	CHCl ₃ /L-CSA	89	3.8 : 1
6	CHCl ₃ /D-CSA	95	4.3 : 1
7	CHCl ₃ /R-PA	90	3.3 : 1
фотокаталитическая реакция			
8	MeCN/–	38	2.7 : 1
9	EtOH/–	62 (49 ^в)	9.1 : 1
10	CHCl ₃ /–	42	3.5 : 1
11	MeCN/BP	54, 63 ^с , 63 ^ж	3.2 : 1

^а Условия кислотно-катализируемой реакции: имидазолинон **1d** (1 экв.), соединение **5** (1 экв.), катализатор (10% мольн.), кипячение, 12 ч.; Условия фотокаталитической реакции: имидазолинон **1d** (1 экв.), соединение **5** (1 экв.), катализатор (5% мольн.), 20°C, УФ-облучение (365 нм), 4 ч.; TFA – трифторуксусная кислота, L-CSA – L-камфора-10-сульфокислота, D-CSA – D-камфора-10-сульфокислота, R-PA – (R)-(-)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилфосфат, BP – бензофенон; ^б согласно данным ЯМР ¹H-спектроскопии; ^с выход соединения **6a** в индивидуальном виде; ^с реакция при комнатной температуре; ^д наблюдалось образование соединений **7**, см. обсуждение в тексте; ^е время реакции 12 ч.; ^ж время реакции 24 ч.

Согласно литературным данным, генерирование *o*-метилехинонов из бензиловых спиртов возможно не только под действием кислотных катализаторов, но и фотохимически [88,90]. С учетом этого, мы также проверили возможность протекания реакции соединений **1d** и **5** под действием УФ-излучения с длиной волны 365 нм. Оказалось, что и в этом случае реакция приводит к образованию продуктов [4 + 2] циклоприсоединения **6**. Использование в качестве растворителя ацетонитрила позволило получить соединения **6** с общим выходом 38% (Таблица 3, № 8), причем за заметно меньшее время по сравнению с кислотно-катализируемой реакцией (4 и 12 часов, соответственно). Мы предположили, что наличие в реакционной смеси катализатора, способного к отрыву атома водорода от гидроксильной группы производного пирокатехина **5**, позволит облегчить генерирование *o*-метилехинона. Действительно, добавление в реакционную смесь бензофенона, хорошо известного способностью к образованию дирадикала под действием УФ-излучения, повысило выход продукта до 54%, а дополнительное увеличение времени реакции – до 63% (Таблица 3, №8, 11). Любопытно, что дальнейшее увеличение времени реакции выход продукта не меняло, что можно объяснить протеканием ретро-реакции Дильса-Альдера под действием УФ-излучения. В то же время, региоселективность реакции во всех случаях оставалась невысокой. Существенного увеличения региоселективности удалось добиться,

используя в качестве растворителя этанол (Таблица 3, № 9). Примечательно, что и в этом случае выход продукта не превышал 62%, что подтверждает наше предположение об установлении равновесия между прямой и обратной реакциями при облучении.

Отдельно следует обсудить взаимодействие имидазолинона **1д** и бензилового спирта **5** в присутствии кислоты Льюиса – эфирата трехфтористого бора (Таблица 3, № 4). В этом случае в реакционной смеси наряду с имидазохроманонами **6а,б** через 6 часов наблюдалось образование еще двух соединений, которые к окончанию реакции становились ее единственными продуктами. Анализ данных ЯМР ^1H -спектроскопии позволил приписать им спироциклические структуры **7а** и **7б** (Схема 50). Ключевым фактом при этом явилось наличие двух групп дублетов с одинаковой интегральной интенсивностью и химическими сдвигами 3.90 и 3.64 м.д. ($^2J_{\text{HH}} = 10.9$ Гц, $N\text{-CH}_2$) и 3.61 и 3.65 м.д. ($^2J_{\text{HH}} = 16.3$ Гц, $Ar\text{-CH}_2$) для соединения **7а** и таких же сигналов (4.24 и 3.97 м.д., $^2J_{\text{HH}} = 10.6$ Гц, $N\text{-CH}_2$; 3.76 и 3.55 м.д., $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ Гц) для соединения **7б**. Величина наблюдаемых констант спин-спинового взаимодействия, а также отсутствие спин-спиновой связи между двумя группами дублетов однозначно указывает на наличие двух изолированных метиленовых групп с магнитно-неэквивалентными протонами (Рисунки 11, 12). Необходимо отметить, что в индивидуальном виде удалось выделить лишь соединение **7а** с достаточно умеренным выходом (37%), что было связано с трудностями при хроматографическом разделении региоизомеров.

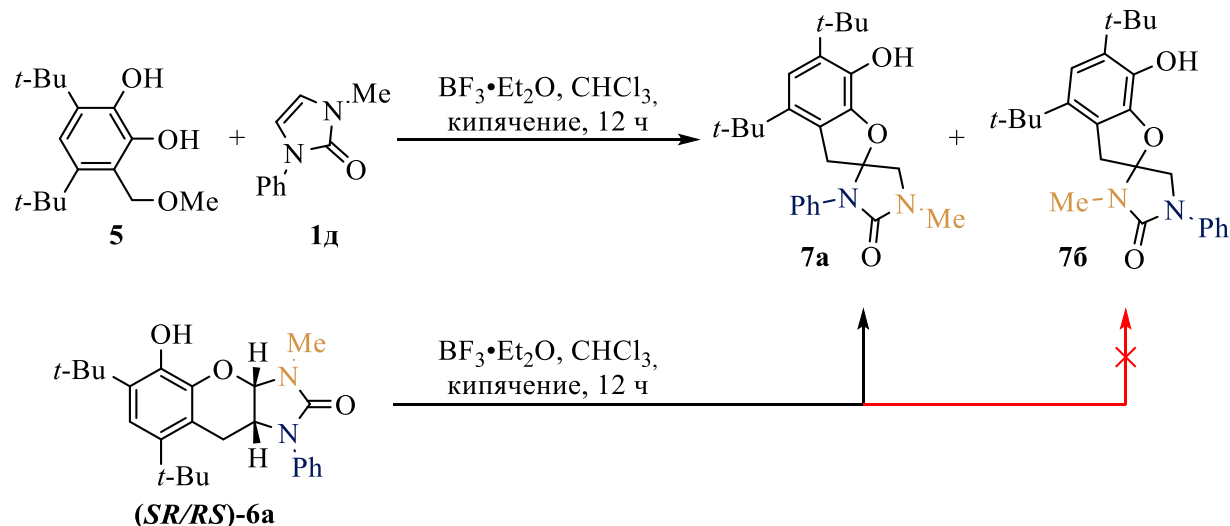


Схема 50 – Взаимодействие имидазолинона **1д** с бензиловым спиртом **5** в присутствии кислоты Льюиса

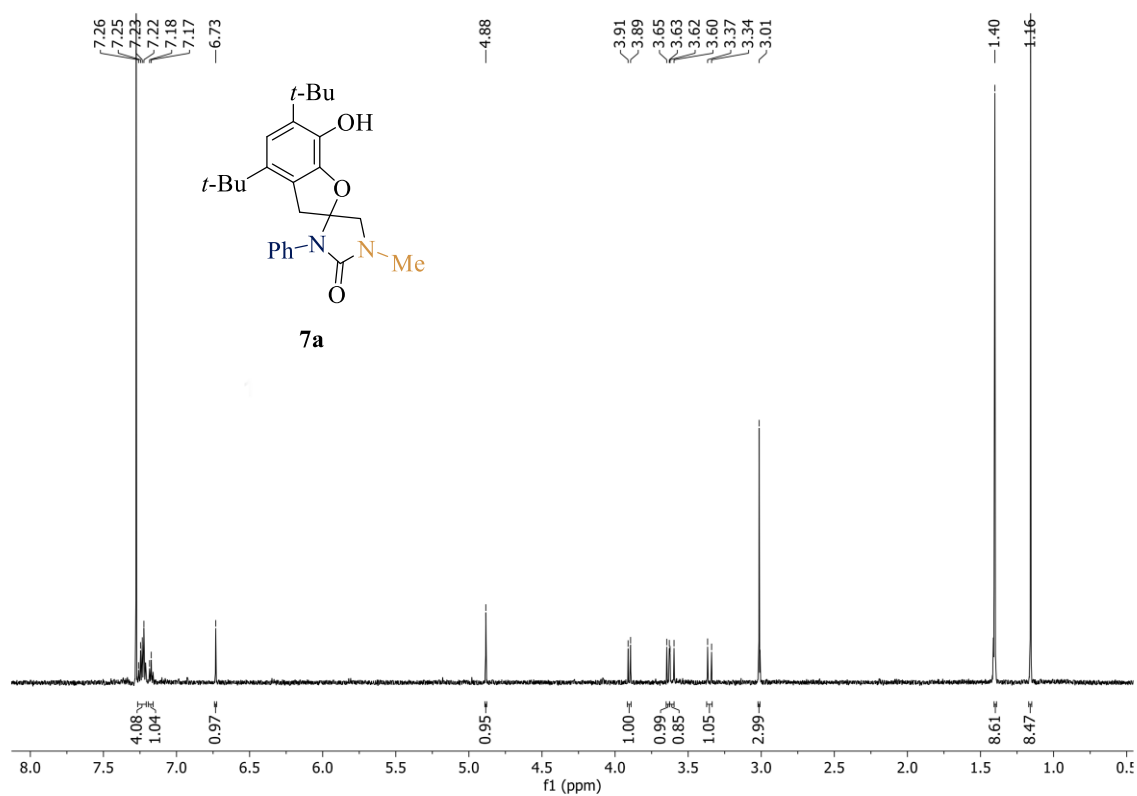


Рисунок 11 – Спектр ЯМР ¹H соединения **7a** (CDCl₃, 400 МГц)

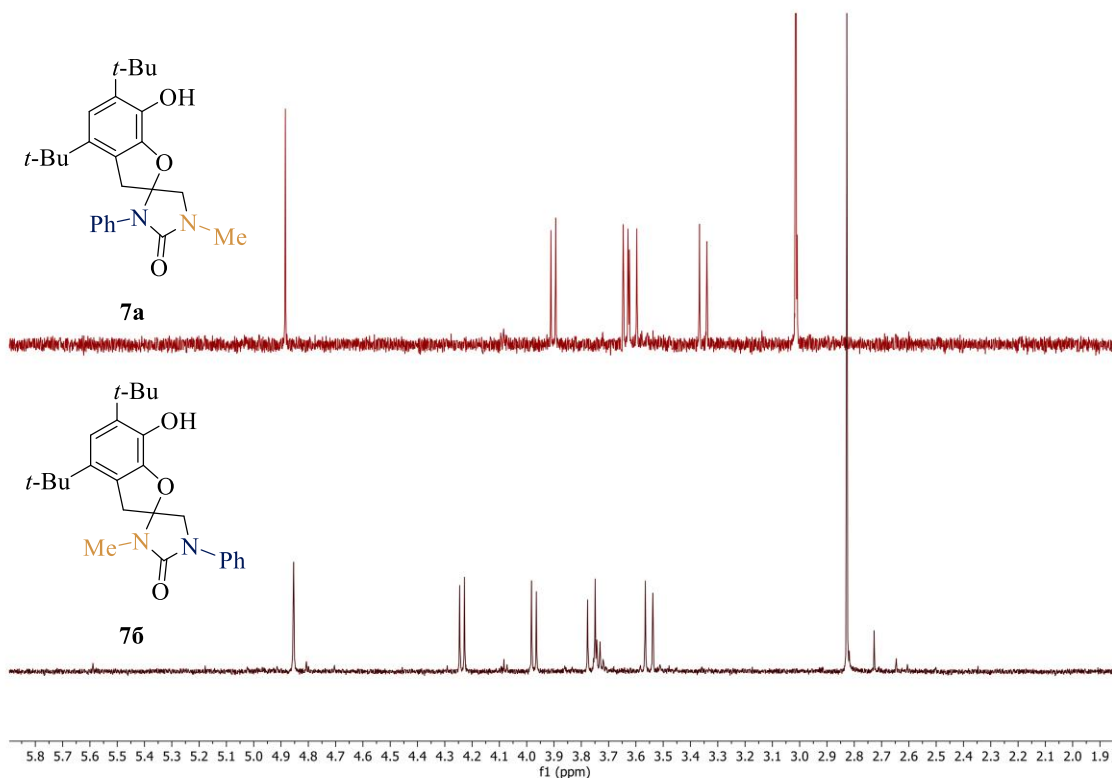


Рисунок 12 – Фрагменты спектров ЯМР ¹H соединения **7a** (вверху) и одной из хроматографических фракций с имеющимся в ней соединением **7b** (внизу) (CDCl₃, 400 МГц)

Предполагаемый механизм изомеризации соединений **6** представлен на Схеме 51 на примере соединения **6a**. Согласно этому механизму, реакция начинается с координации

трехфтористого бора по эндоциклическому атому кислорода и последующего разрыва связи С-О с образованием катиона иминия **A**. Последующие стадии элиминирования протона и повторного протонирования приводят к изомерному катиону **B**. Внутримолекулярная атака нуклеофильного атома кислорода на катионный центр приводит к замыканию пятичленного цикла и формированию спиро-соединения **7a**. Необратимость процесса и невозможность обратной перегруппировки обеспечивается, вероятно, дополнительной стабилизацией катиона иминия **B** по сравнению с катионом **A** за счет наличия донорной метиленовой группы.

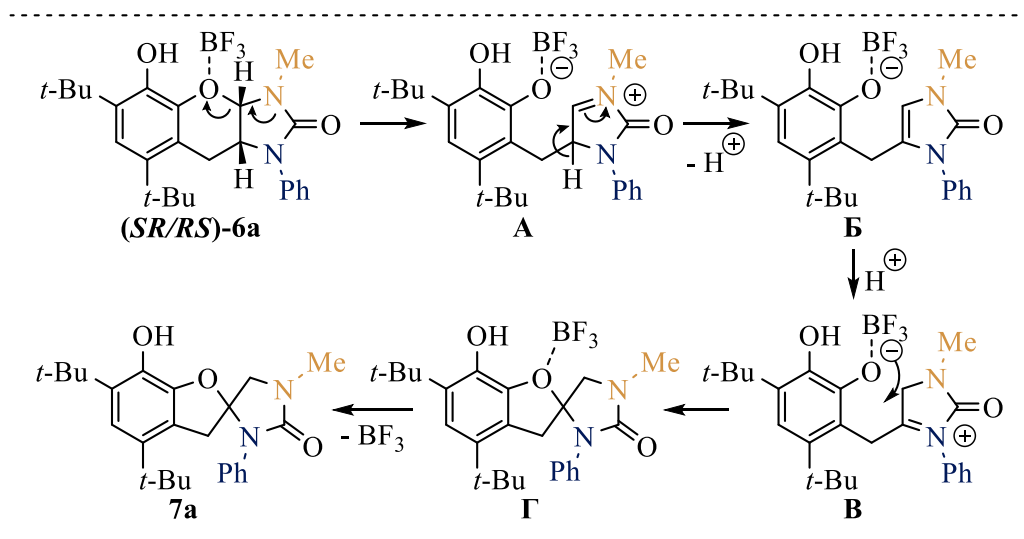


Схема 51 – Предполагаемый механизм изомеризации соединений **6** в присутствии BF_3

Интересно, что соотношение продуктов **7a,б** в реакционной смеси, согласно данным ЯМР-спектроскопии, точно соответствует соотношению первоначально образующихся соединений **6a,б**. Кроме того, модельный эксперимент показал, что выдерживание соединения **6a** в условиях реакции приводит к образованию исключительно соединения **7a**, изомерного продукта **7б** в реакционной смеси при этом не наблюдается (Схема 50). Это полностью согласуется с предполагаемым механизмом изомеризации соединений **6** и позволяет сделать вывод о том, что соединение **6a** является единственным предшественником спироимидазолинона **7a**, в то время как продукт **7б** образуется только из имидазохроманона **6б**. Здесь необходимо отметить, что совокупность этих данных однозначно указывает на то, что имидазохроманоны **6a,б** являются именно региоизомерами, а не диастереомерами.

Таким образом, нами было продемонстрировано, что имидазолин-2-оны способны вступать во взаимодействие с активными электрофилами, в частности, генерируемыми *in situ* *o*-метиленихинонами, с образованием ранее неизвестных полициклических производных имидазолин-2-она – имидазохроманонов и 3*H*-спиро[бензофуран-2,4'-имидазолидин]-2'-онов. Кроме того, нами было показано, что эта реакция также может быть проведена фотохимически, при этом существенно повышается ее региоселективность.

2.3 Фотохимическая трехкомпонентная реакция имидазолин-2-онов с альдегидами и кислотой Мельдрума

Еще одним интересным классом электрофильных соединений, структурно схожим с *o*-метиленихинонами и используемым в качестве прекурсоров для синтеза гетероциклических соединений, являются арилиденмалонаты [94]. Помимо очевидной способности к взаимодействию с нуклеофильными реагентами (к примеру, описано их трифторметилирование реагентом Рупперта-Пракаша [95]), арилиденмалонаты могут вступать во взаимодействие с электрофилами в восстановительных условиях [96,97], хотя эти реакции и представлены буквально несколькими примерами. Отметим, что большая часть этих примеров относится к фотокаталитическим процессам [98,99]. Имеется также публикация, посвященная синтезу арилиденмалонатов на основе кислоты Мельдрума при облучении видимым светом [100]. Опираясь на эти данные, а также результаты, полученные нами в ходе настоящих исследований, мы предположили, что фотохимическая трехкомпонентная реакция соединений **1**, кислоты Мельдрума и замещенных бензальдегидов может представлять интерес с точки зрения синтеза циклических мочевины, имеющих в своем составе скелет имидазолидин-2-она [101].

В качестве модельной реакции нами было использовано взаимодействие имидазолинона **1д**, кислоты Мельдрума и 4-хлорбензальдегида (Схема 52). Сначала мы попытались запустить реакцию путем прямого возбуждения предполагаемого промежуточного соединения, а именно 4-хлорбензилиденмалоната **16а**. Поскольку его УФ/видимый спектр содержит интенсивную полосу при 326 нм, реакционную смесь облучали УФ-светодиодами с длиной волны 365 нм. К нашему удивлению, это позволило получить желаемый продукт **9а**, хотя и с выходом всего 18% (Таблица 4, № 1). Структура соединения **9а** была подтверждена рентгеноструктурным анализом. Наряду с этим наблюдалось также образование небольших количеств изомерного соединения **9а'** (примерно в соотношении 4 : 1). Добавление бензофенона, известного фотокатализатора, не повлияло ни на выход продукта, ни на соотношение изомеров (Таблица 4, № 2). Далее мы предположили, что реакция может протекать через комплекс с переносом заряда промежуточного 4-хлорбензилиденмалоната с подходящим донором. С учетом этого мы провели реакцию в присутствии 3 эквивалентов триэтиламина, который часто используется в качестве восстановителя в фотохимических процессах. После 4 часов облучения светодиодами с длиной волны 420 нм исходных соединений не наблюдалось (Таблица 4, № 3). Хотя это подтвердило нашу идею о возможности образования комплекса с переносом заряда, реакция привела к образованию сложной смеси продуктов, которые нам не удалось идентифицировать. Напротив, при использовании ацетата натрия (0.1 экв.) вместо триэтиламина реакция дала целевое производное малоновой кислоты с выходом 41% по данным ЯМР и соотношением изомеров

2.5 : 1 (Таблица 4, № 4). К нашему большому удивлению, при исключении ацетата натрия из реакции значительно улучшились как конверсия исходных соединений, так и выход продуктов (Таблица 4, № 5), хотя при этом также наблюдалось образование соединений **10a** и **10a'**. Предположительно, образование соединений **10a** и **10a'** обусловлено декарбоксилированием производных малоновой кислоты **9a** и **9a'**. Это подтверждается увеличением количества продуктов декарбоксилирования **10a** и **10a'** при увеличении времени реакции (Таблица 4, № 8, 9). Примечательно, что региоизомерное соотношение оставалось одинаковым во всех случаях (3.5 : 1). Мы также протестировали хлороформ и ацетонитрил в качестве растворителей, что привело к образованию большого количества осадка (Таблица 4, № 6, 7). Согласно данным ЯМР, это оказался 4-хлорбензилиденмалонат **16a** который образовался с почти количественным выходом. В то же время имидазолинон **1д** остался неизменным. Наконец, мы протестировали флуоресцеин в качестве фотокатализатора, что, однако, снизило как выход, так и региоселективность реакции (Таблица 4, № 10). Таким образом, оптимальными условиями реакции были признаны облучение реагентов в ДМСО светодиодами с длиной волны 420 нм без каких-либо добавок.

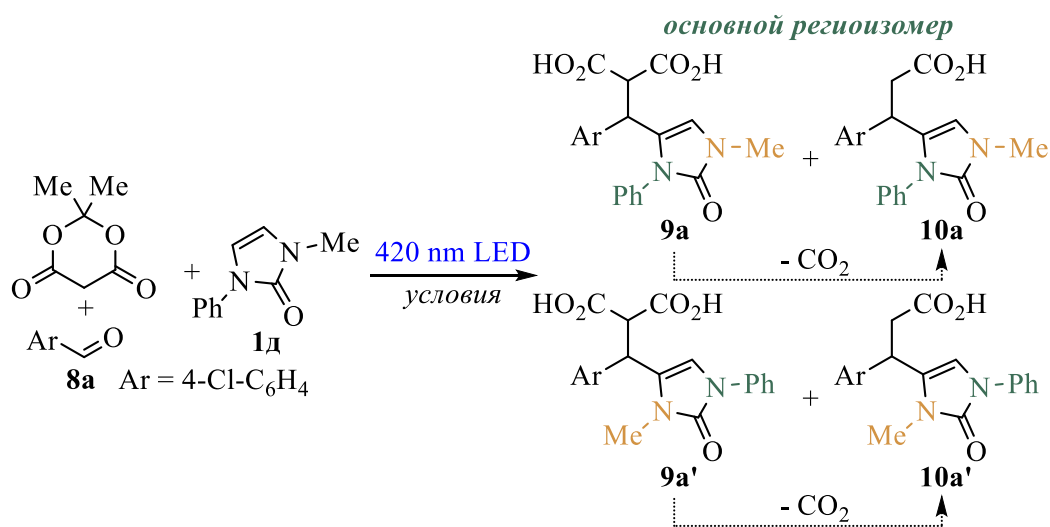


Схема 52 – Взаимодействие имидазолин-2-она **1д** с кислотой Мельдрума и 4-хлорбензальдегидом

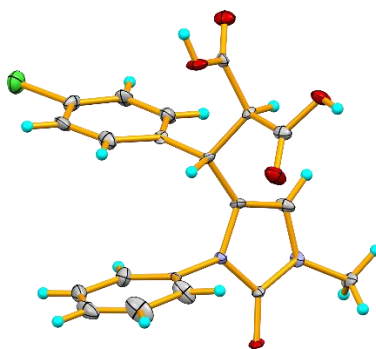


Рисунок 13 – Структура соединения **9a** в кристалле согласно данным РСА, эллипсоиды приведены с 50% вероятностью

Таблица 4 – Оптимизация условий реакции имидазолинона **1д** с кислотой Мельдрума и 4-хлорбензальдегидом^а

№	Растворитель	Время реакции, ч	Выход 9a , % ^б	Выход 10a , % ^б
1	ДМСО ^{в,г}	4	18 (4 : 1)	— ^д
2	ДМСО/ВР ^{в,г}	4	16 (4 : 1)	— ^д
3	ДМСО/NEt ₃ (3 экв.)	4	— ^е	— ^е
4	ДМСО/AcONa (0.1 экв.)	4	41 (2.5 : 1)	—
5	ДМСО	4	52 (3.5 : 1)	27 (3.5 : 1)
6	CHCl ₃ ^ж	4	—	—
7	MeCN ^ж	4	—	—
8	ДМСО	18	22 (3.5 : 1)	56 (3.5 : 1)
9	ДМСО	24	8 (3.5 : 1)	73 (3.5 : 1)
10	ДМСО/FL	4	20 (1.4 : 1)	32 (1.4 : 1)

^а Условия реакции: имидазолинон **1д** (1 экв., 1.72 ммоль), кислота Мельдрума (1 экв., 1.72 ммоль), 4-хлорбензальдегид (1 экв., 1.72 ммоль), облучение светом (420 нм), растворитель (1 мл); ВР – бензофенон, FL – флуоресцеин; ^б согласно данным ЯМР ¹H-спектроскопии, в скобках приведено соотношение региоизомеров; ^в облучение УФ-светом (365 нм); ^г реакция привела к смеси неидентифицированных соединений; ^д соотношение определить не удалось из-за низкой интенсивности сигналов в спектре ЯМР ¹H или их перекрывания; ^е в результате реакции образовалась сложная смесь; ^ж реакция не протекала;

На следующем этапе исследований мы приступили к изучению границ применимости этой реакции. В реакцию удалось вовлечь достаточно широкий ряд замещенных бензальдегидов, содержащих как донорные, так и акцепторные группы (Схема 53, А). Во всех случаях основными продуктами являлись соединения **9** и **10**, суммарный выход которых составлял 63-96% согласно данным ЯМР ¹H-спектроскопии, при этом какой-либо однозначной зависимости выхода от

заместителя не наблюдалось. Тем не менее, выходы индивидуальных соединений оказались заметно ниже. Основной причиной этого являются трудности, связанные с выделением целевых соединений в индивидуальном виде. К сожалению, хроматографические способы очистки оказались в данном случае неприменимыми (надо сказать, что препаративное хроматографическое разделение карбоновых кислот, особенно структурно близких, зачастую является достаточно нетривиальной задачей [102–104]). Единственным возможным способом выделения продуктов оказалась дробная перекристаллизация, что не могло не сказаться на их конечном выходе.

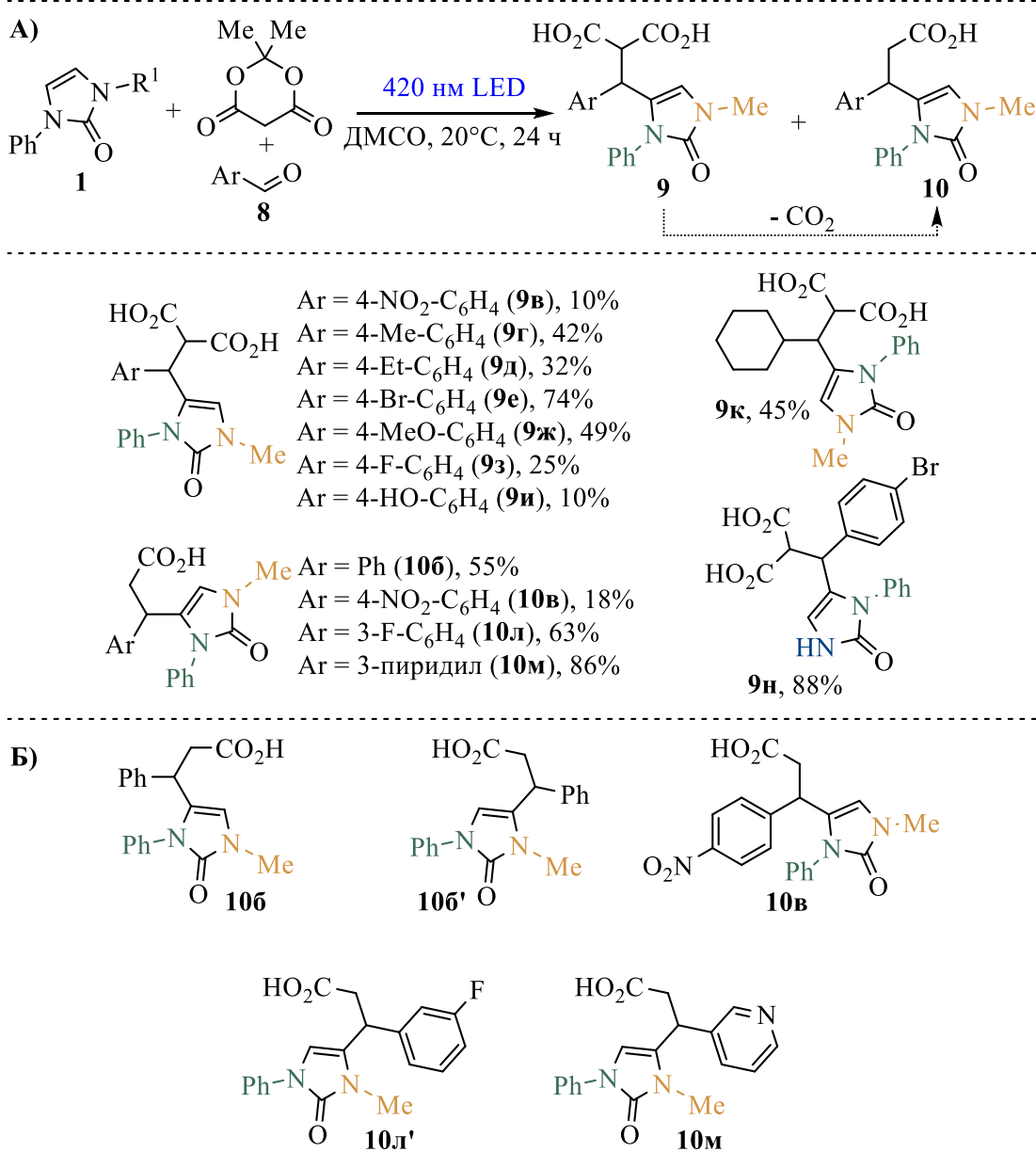


Схема 53 – А) Синтез 2-((имидазолил)(арил)метил)малоновых и 3-арил-3-имидазолилпропановых кислот **9** и **10**; Б) Минорные продукты, структура которых была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа

Интересно, что в случае *пара*-замещенных бензальдегидов преобладающими продуктами являлись дикарбоновые кислоты **9в-н**. В то же время, использование *мета*-фторбензальдегида в тех же условиях привело к образованию продукта декарбоксилирования **10л**. Аналогичный результат был получен и в случае пиридин-3-карбальдегида – основным продуктом являлось соединение **10м**. Влияние положения заместителя на структуру основного продукта хорошо видно из сравнения *пара*- и *мета*-фторбензальдегидов – в первом случае в реакционной смеси преобладает дикарбоновая кислота **9з**, во втором – соединение **10л**. Причины такого влияния *мета*-заместителя на легкость декарбоксилирования на настоящий момент не вполне ясны. Циклогексанкарбальдегид также достаточно гладко вступает в реакцию с образованием дикислоты **9к**, хотя другие алифатические альдегиды (уксусный альдегид, пропаналь, бутаналь) привели к образованию неидентифицируемой смеси соединений.

Отдельно следует подчеркнуть, что помимо основных продуктов **9** и **10**, приведенных на Схеме 53, во всех случаях наблюдалось и образование небольших (до 15%) количеств их региоизомеров – соединений **9'** и **10'** (не указаны на Схеме 53).

Структура соединений **9д,е,ж,з,к**, выделенных в качестве основных продуктов, была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Приложение Б, Таблица Б1). Кроме того, в ряде случаев нам удалось получить данные рентгеноструктурного анализа и для продуктов декарбоксилирования, в частности соединений **10б, 10в, 10м**, а также минорных соединений **10б'** и **10л'** (Схема 53, Б и Приложение Б, Таблица Б1). Отметим, что именно эти сведения, наряду со сравнительным анализом данных ЯМР-спектроскопии, позволили нам установить структуру образующихся изомерных продуктов и корректно соотнести сигналы в спектрах ЯМР ^1H реакционных смесей.

В качестве примера на Рисунке 14 приведен спектр ЯМР ^1H соединения **9е** в котором присутствуют сигналы протонов метильной группы в виде синглета 3.16 м.д., метиновых групп 2 и 3 в виде дублетов (4.04 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц; 4.20 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц), метиновых групп 4 и 7 *n*-бромфенильного фрагмента в виде дублетов (6.78 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц; 7.34 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), метиновой группы имидазольного кольца 5 в виде синглета (6.89 м.д.), а также фенильной группы в виде дублета и мультиплета (7.06 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц; 7.42-7.48 м.д.). Сигнал протона метиновой группы 5 сместился в слабopольную область относительно сигнала аналогичного протона соединения **1д** на 0.18 м.д., при этом у сигнала протонов *N*-метильной группы наблюдался сильнопольный сдвиг на 0.12 м.д. от 3.28 м.д. до 3.16 м.д.

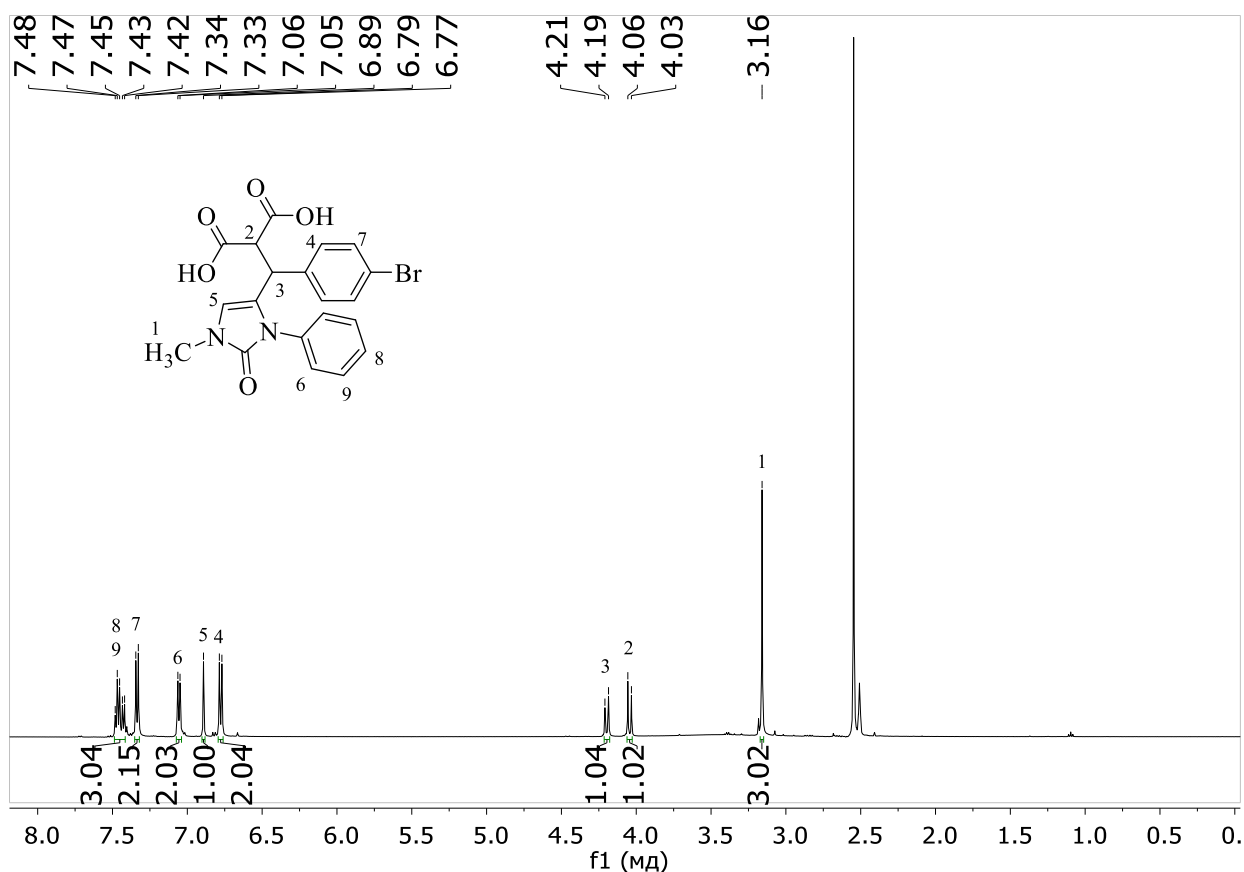


Рисунок 14 – Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) соединения **9e**

В спектре ЯМР ^{13}C (Рисунок 15) того же соединения присутствуют сигналы атомов углерода метильной группы (30.0 м.д.), метиновых групп 2 и 3 (40.4 м.д. и 56.0 м.д.), четвертичного атома углерода 4 имидазольного кольца (109.0 м.д.), метиновой группы имидазольного кольца (120.2 м.д.), *p*-бромфенильной группы (123.2 м.д., 129.0 м.д., 130.9 м.д., 138.2 м.д.), фенильной группы (127.9 м.д., 128.0 м.д., 130.4 м.д., 134.8 м.д.), карбонильной группы имидазольного кольца (152.2 м.д.) и карбоксильных групп (168.3 м.д., 168.7 м.д.). Наибольшему сдвигу подвергся сигнал атома углерода 5 от 114.6 м.д. до 120.2 м.д. (относительно сигнала аналогичного атома углерода имидазолин-2-она **1д**), у остальных сигналов углерода имидазольного фрагмента произошло незначительное смещение в сильнополюсную область.

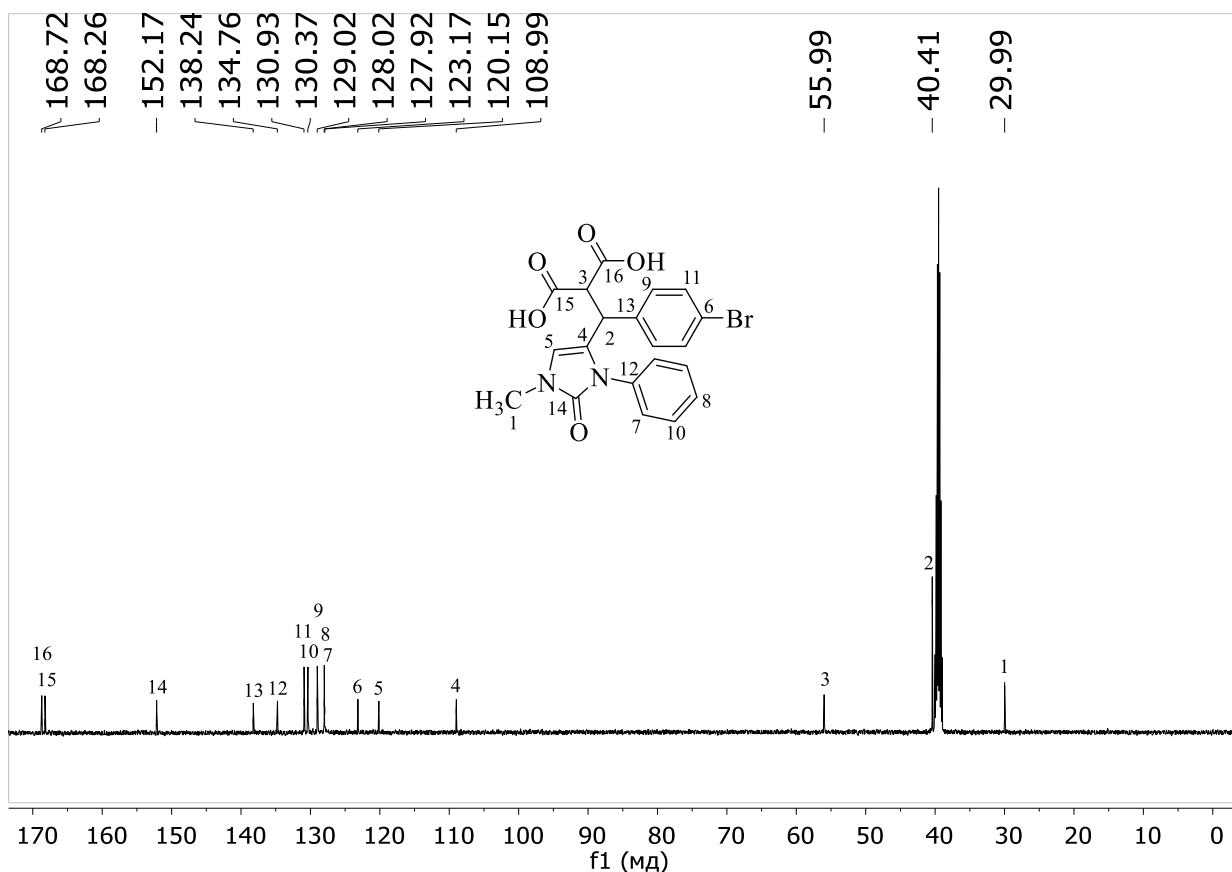


Рисунок 15 – Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) соединения **9e**

4-(диметиламино)бензальдегид при вступлении в реакцию с имидазолином **1д** и кислотой Мельдрума позволил получить соединение **11** с выходом 18% по данным ЯМР и 9% после выделения (Схема 54). Интересно, что данные 2D ЯМР (Рисунок 16 и Приложение В, Рисунки В1-В3) указывают на наличие экзоциклической двойной связи, чего не наблюдалось при использовании других бензальдегидов. Предположительно, столь низкий выход связан с наличием электронодонорных заместителей, снижающих электрофильность альдегида и, таким образом, препятствуя первой стадии реакции — конденсации Кневенагеля с кислотой Мельдрума.

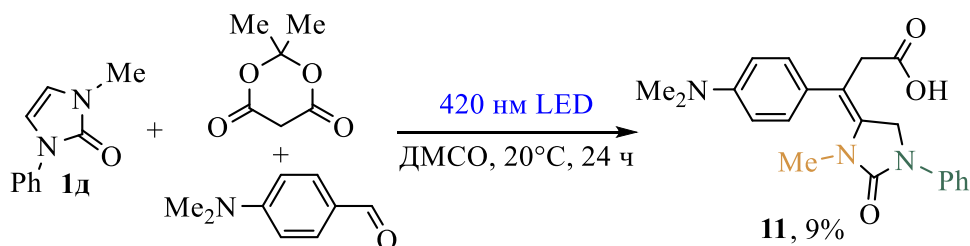


Схема 54 – Взаимодействие имидазолинона **1д**, кислоты Мельдрума и 4-(диметиламино)бензальдегида

Для установления структуры соединения **11** сигналы протонов и атомов углерода были отнесены с помощью набора двухмерных гомо- и гетероядерных корреляционных

экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, Приложение В, Рисунки В1–В3). В спектре ^1H - ^1H COSY наблюдаются два не взаимодействующих друг с другом синглета при 3.58 и 3.63 м.д., которые были отнесены к протонам H^{10} и H^7 соответственно (Рисунок 16, А). Это отнесение дополнительно подтверждается наличием кросс-пики между протонами H^7 и атомом углерода C^8 в спектре ^1H - ^{13}C HMBC (Рисунок 16, Б). Также наблюдаются кросс-пики между атомами H^7/C^6 и H^{10}/C^9 . Наличие кросс-пики между протонами метильной группы (H^{12}) и атомом углерода C^9 , а также отсутствие кросс-пики между атомами $\text{H}^{12}/\text{C}^{10}$ указывает на пространственную близость экзоциклической двойной связи и метильной группы (Рисунок 16, В). Кроме того, наблюдаются кросс-пики между атомами H^{10}/C^6 и H^7/C^9 (не показаны на Рисунке 16). На основании этих данных было сделано предположение, что замещение произошло в 4-м положении имидазолинового кольца. Интересно, что также присутствуют 4- и даже 5-связные корреляции между H^{10}/C^5 и H^{10}/C^4 . Несмотря на то, что такие дальние корреляции встречаются редко, они известны, особенно для систем с сильным сопряжением.

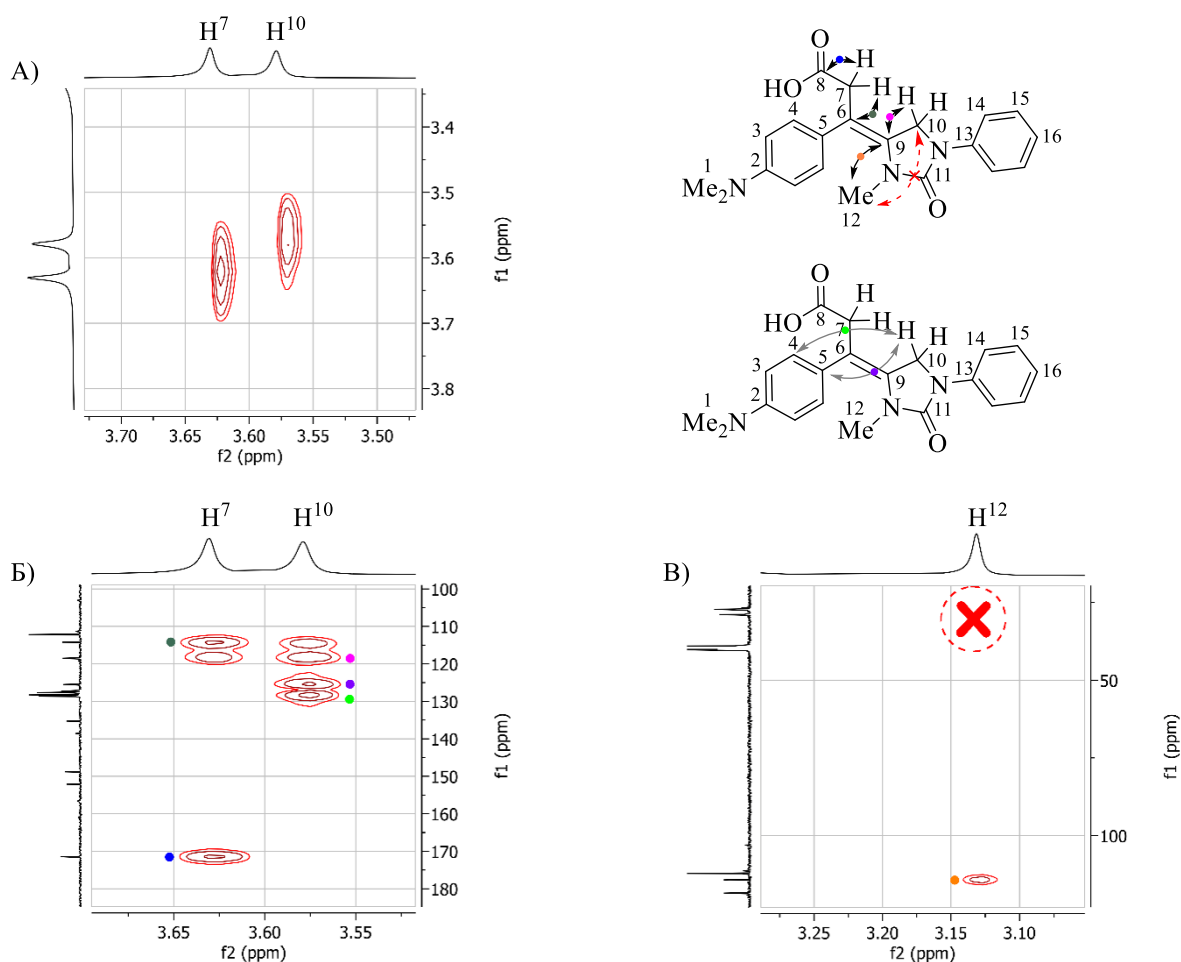


Рисунок 16 – Основные кросс-пики и фрагменты спектров ^1H - ^1H COSY (А) и ^1H - ^{13}C HMBC (Б, В) для соединения **11** ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 500 МГц, 303 К).

Кроме этого, мы осуществили реакцию имидазолинона **1д** с кислотой Мельдрума и 1,2-дикетоном – диацетилом, взятым вместо альдегида (Схема 55). Оказалось, что в этом случае

реакция приводит к образованию трициклического продукта **12**, который был выделен с выходом 23% в виде единственного диастереомера. Примечательно, что содержание этого продукта в реакционной смеси, согласно данным ЯМР-спектроскопии, составляет около 60%. Поскольку в соединении **12** имеется 4 стереоцентра, оно может существовать в виде 4 диастереомеров, для каждого из которых возможно два региоизомера, т.е., суммарно возможно образование 8 изомерных продуктов. С учетом этого, образование соединения **12** является весьма регио- и диастереоселективным процессом.

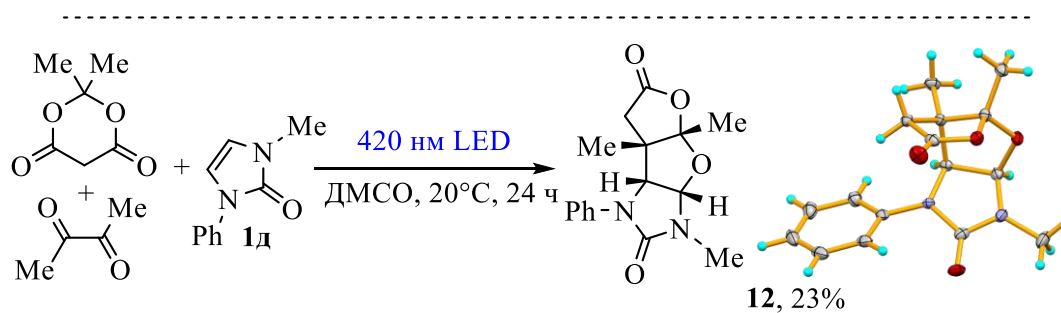


Схема 55 – Взаимодействие имидазолинона **1д**, кислоты Мельдрума и 1,2-дикетона

В спектре ЯМР ^1H соединения **12** (Рисунок 17) присутствуют сигналы протонов трех метильных групп в виде синглетов (1.29 м.д., 1.49 м.д., 2.81 м.д.), метиленовой группы в виде двух дублетов (2.11 м.д., $^2J_{\text{HH}} = 17.5$ Гц; 2.68 м.д., $^2J_{\text{HH}} = 17.5$ Гц), двух метиновых групп 5 и 6 в виде дублетов (4.87 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц; 5.86 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц) и фенильной группы в виде двух триплетов и дублета (7.12 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц; 7.38 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц; 7.47 м.д., $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц). В данном случае сигналы *N*-метильной группы и метиновых групп 5 и 6 смещены в сильнополюсную область относительно сигналов аналогичных фрагментов исходного соединения **1д**.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **12** (рисунок 18) наблюдаются сигналы атомов углерода трех метильных групп (19.65 м.д., 19.81 м.д., 27.89 м.д.), метиленовой группы (37.50 м.д.), четвертичного атома углерода 5 (53.17 м.д.), двух метиновых групп имидазольного кольца (63.73 м.д., 89.56 м.д.), четвертичного атома углерода 8 (118.49 м.д.), фенильной группы (119.44 м.д., 123.44 м.д., 128.88 м.д., 139.49 м.д.), а также атомы углерода карбонильных групп имидазольного кольца (155.22 м.д.) и фуранового цикла (171.01 м.д.). Сигналы атомов углерода *N*-метильной группы и метиновые группы имидазольного кольца смещены в сильнополюсную область, в тоже время у карбонильной группы имидазольного фрагмента происходит смещение в слабополюсную область (относительно сигналов соединения **1д**).

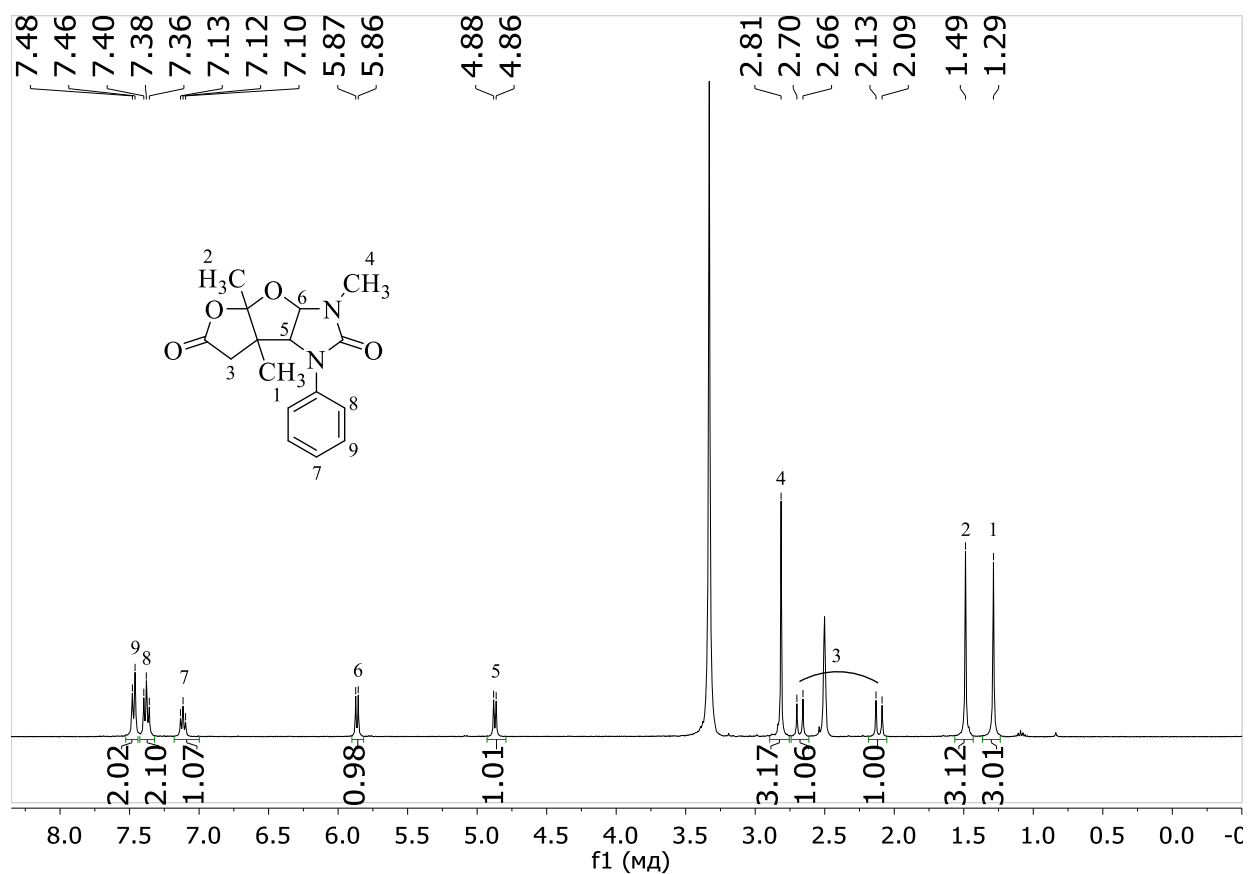


Рисунок 17 – Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, (CD₃)₂SO) соединения **12**

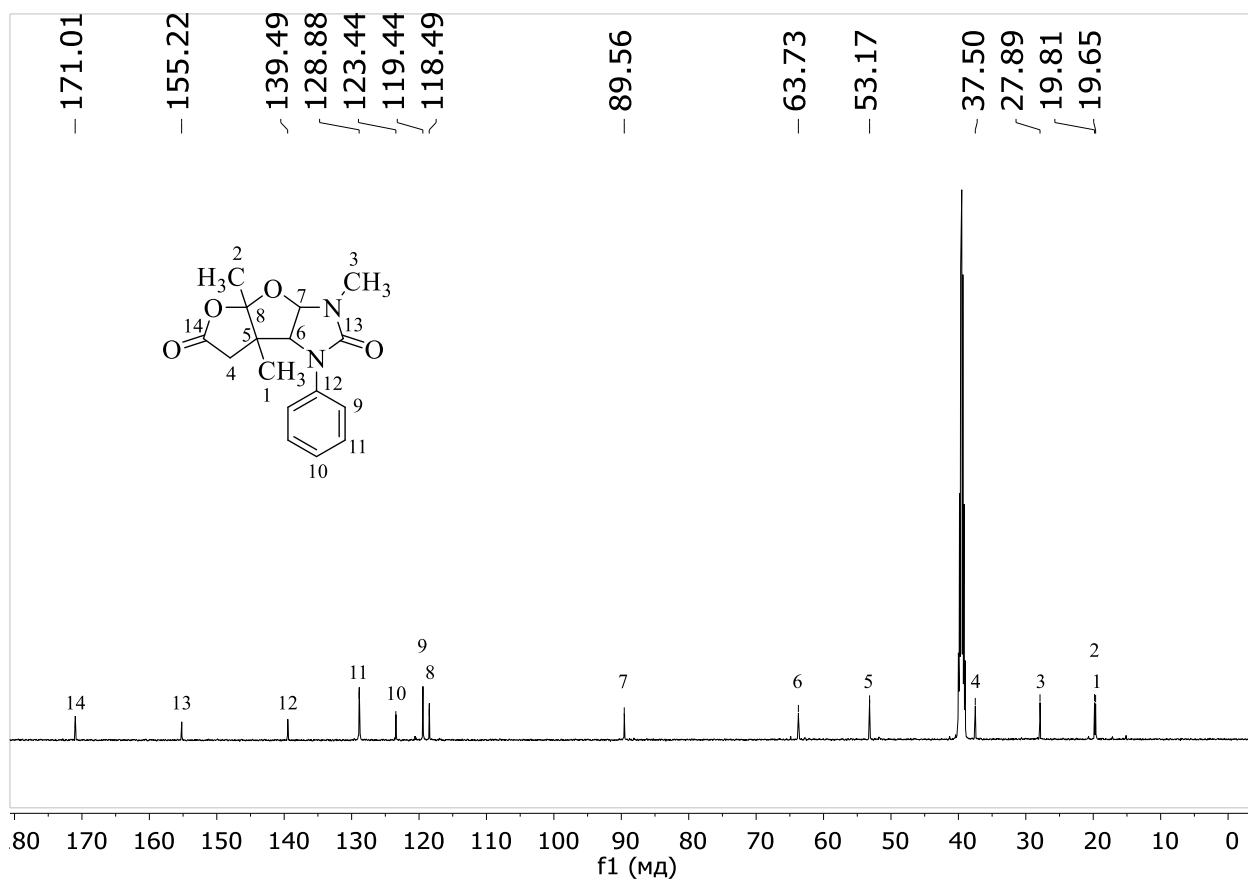


Рисунок 18 – Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, (CD₃)₂SO) соединения **12**

2.4 Изучение механизма трехкомпонентной реакции имидазолин-2-онов с альдегидами и кислотой Мельдрума

Для более глубокого понимания возможного механизма описанного превращения нами была проведена серия модельных экспериментов (Схема 56). Инертная атмосфера не повлияла на результат реакции 4-хлорбензальдегида с кислотой Мельдрума и имидазолином **1a**, а выходы соединений **9a** и **10a** остались практически без изменений. Таким образом, мы исключили участие кислорода в реакции. В темноте реакция не протекала, что подчеркивает необходимость облучения. Следует отметить, что образования промежуточного арилиденмалоната **16** без облучения также не наблюдалось, что указывает на необходимость света и для протекания конденсации Кневенагеля.

Добавление 1 эквивалента (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксида (TEMPO) в качестве свободнорадикальной ловушки снизило выходы соединений **9a** и **10a** до 22% и 8% соответственно. Кроме того, при анализе реакционной смеси при помощи масс-спектрометрии высокого разрешения было установлено наличие в ней соединений **13**, **14** и **15**. Можно предположить, что соединение **14** является продуктом рекомбинации TEMPO с кетильным радикалом, а соединение **13** может образовываться в результате перехвата радикала, образующегося из кислоты Мельдрума. Наличие соединения **15**, вероятнее всего, объясняется рекомбинацией TEMPO и радикала, образующегося при декарбоксилировании соединения **9a**. Увеличение количества TEMPO до 2 эквивалентов полностью останавливало реакцию, равно как и добавление 10 эквивалентов 2,6-дитретбутил-4-метилфенола (BHT).

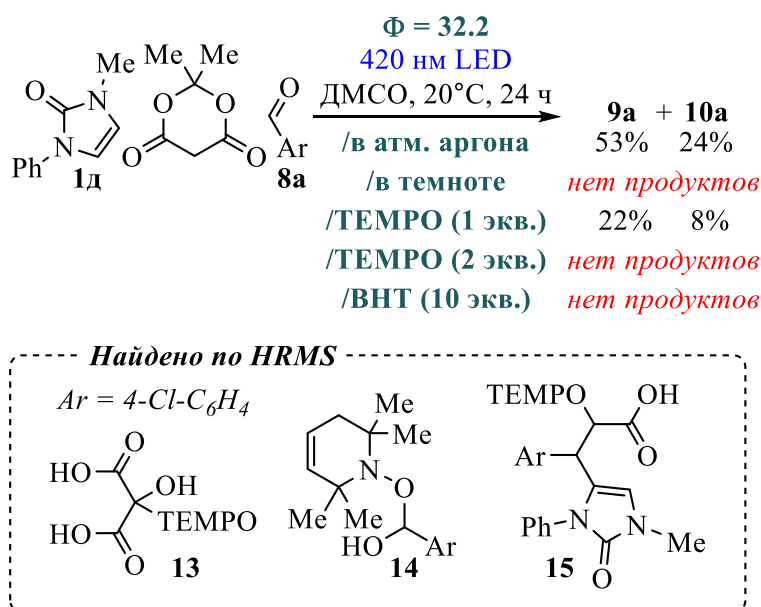


Схема 56 – Модельные эксперименты для установления механизма реакции имидазолин-2-она **1d** с кислотой Мельдрума и альдегидами

Как и ожидалось, взаимодействие имидазолинона **1д** с предварительно полученным арилиденмалонатом **16а** привело к образованию соединений **9а** и **10а** с примерно такими же выходами, что и в случае трехкомпонентной реакции, как в атмосфере аргона, так и на воздухе (Схема 57). Так же, как и в случае трехкомпонентной реакции, облучение являлось необходимым условием для протекания реакции. Добавление 2 эквивалентов ТЕМПО привело к отсутствию продуктов **9а** и **10а** в реакционной смеси, при этом данные масс-спектрометрии высокого разрешения свидетельствуют о наличии соединений **17** и **18**.

Данные динамической ЯМР ^1H спектроскопии однозначно указывают на образование арилиденмалоната **16а** в качестве первой стадии реакции (Приложение Г, рисунок Г1). Кроме того, данные ЯМР ^1H спектроскопии свидетельствуют об образовании интермедиата, который полностью исчезает к концу реакции. Принимая во внимание описанную в разделе «2.2 Взаимодействие имидазолин-2-онов с *о*-метилехинонами» реакцию оксо-Дильса-Альдера имидазолин-2-она **1д** с *о*-метилехиноном, мы предположили, что этим интермедиатом может быть продукт формального $[4 + 2]$ -циклоприсоединения **19а** (Приложение Г, Рисунки Г2 и Г3). Соединение **19а** может далее подвергаться разрыву связи С-О с образованием соединения **9а**. Интересно, что, несмотря на наличие трех стереоцентров, в спектре ЯМР ^1H наблюдался только один набор сигналов, что указывает на образование единственного диастереомера. К сожалению, этот интермедиат оказался довольно нестабильным, и попытки его выделения приводили к соединению **9а**.

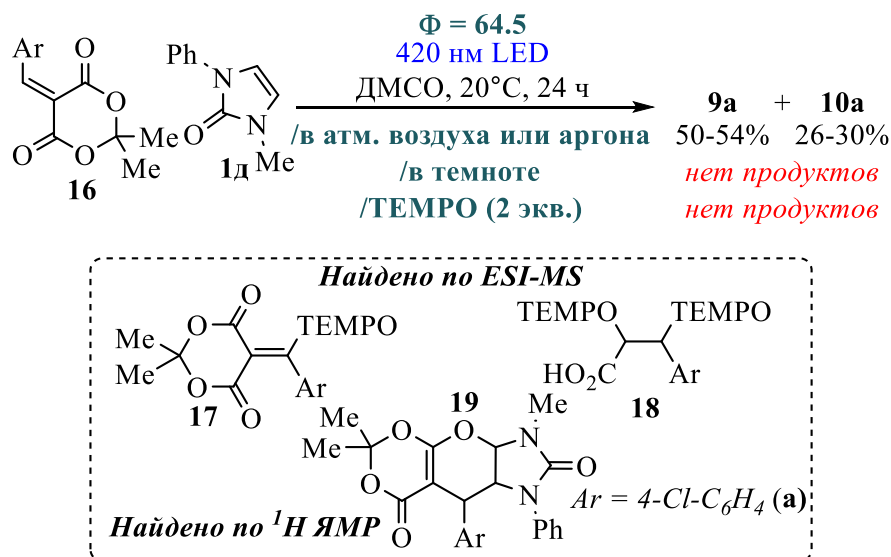


Схема 57 – Модельные эксперименты для установления механизма реакции имидазолин-2-она **1д** с кислотой Мельдрума и альдегидами

Наконец, мы провели попарные реакции всех трех реагентов. При облучении смесей имидазолинона **1д** и кислоты Мельдрума или 4-хлорбензальдегида **8а** никаких изменений не наблюдалось (Схема 58). Аналогично, 4-хлорбензальдегид и кислота Мельдрума не реагировали

ни в темноте, ни при облучении светом с длиной волны 420 нм. Интересно, однако, что при добавлении 1 эквивалента пиридина реакция приводила к арилиденмалонату **16** практически количественно менее чем за 1 час. Продолжительное облучение (24 ч) полученного таким образом арилиденмалоната подтвердило его стабильность в условиях реакции в отсутствие третьего реагента.

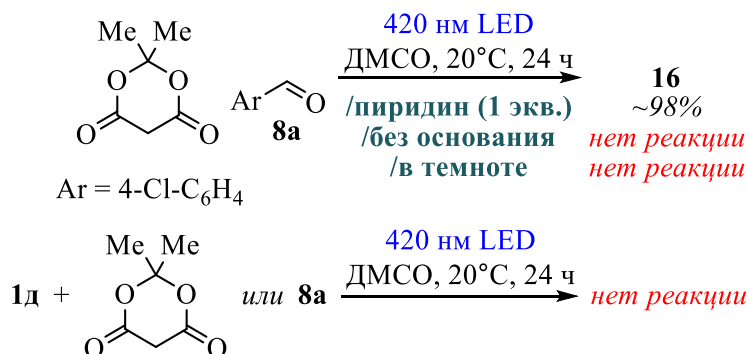


Схема 58 – Модельные эксперименты для установления механизма реакции имидазолин-2-она **1д** с кислотой Мельдрума и альдегидами

Первоначально мы предполагали, что реакция имидазолин-2-она **1д** с арилиденмалонатом **16** протекает через образование комплекса с переносом заряда. Однако в УФ-спектрах смеси этих соединений полосы переноса заряда не наблюдалось, что противоречит нашему предположению (Приложение Г, Рисунок Г4).

Дополнительно нами были изучены электрохимические свойства исходных соединений и продуктов реакции.^{**} Согласно данным циклической вольтамперометрии (ЦВА), соединение **16** имеет потенциал восстановления -0.78 В (Ag/AgCl, ДМСО), в то время как имидазолин-2-он **1д** оказался в этих условиях электрохимически инертным. Циклическая вольтамперограмма арилиденмалоната **16** в присутствии эквимольного количества соединения **1д** не претерпевает изменений, что свидетельствует об отсутствии взаимодействия между компонентами и согласуется с данными УФ-спектроскопии (Рисунок 19, А).

^{**} Автор благодарит старшего научного сотрудника Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ РАН, к.х.н. Хризанфорова М.Н. за проведение электрохимических экспериментов

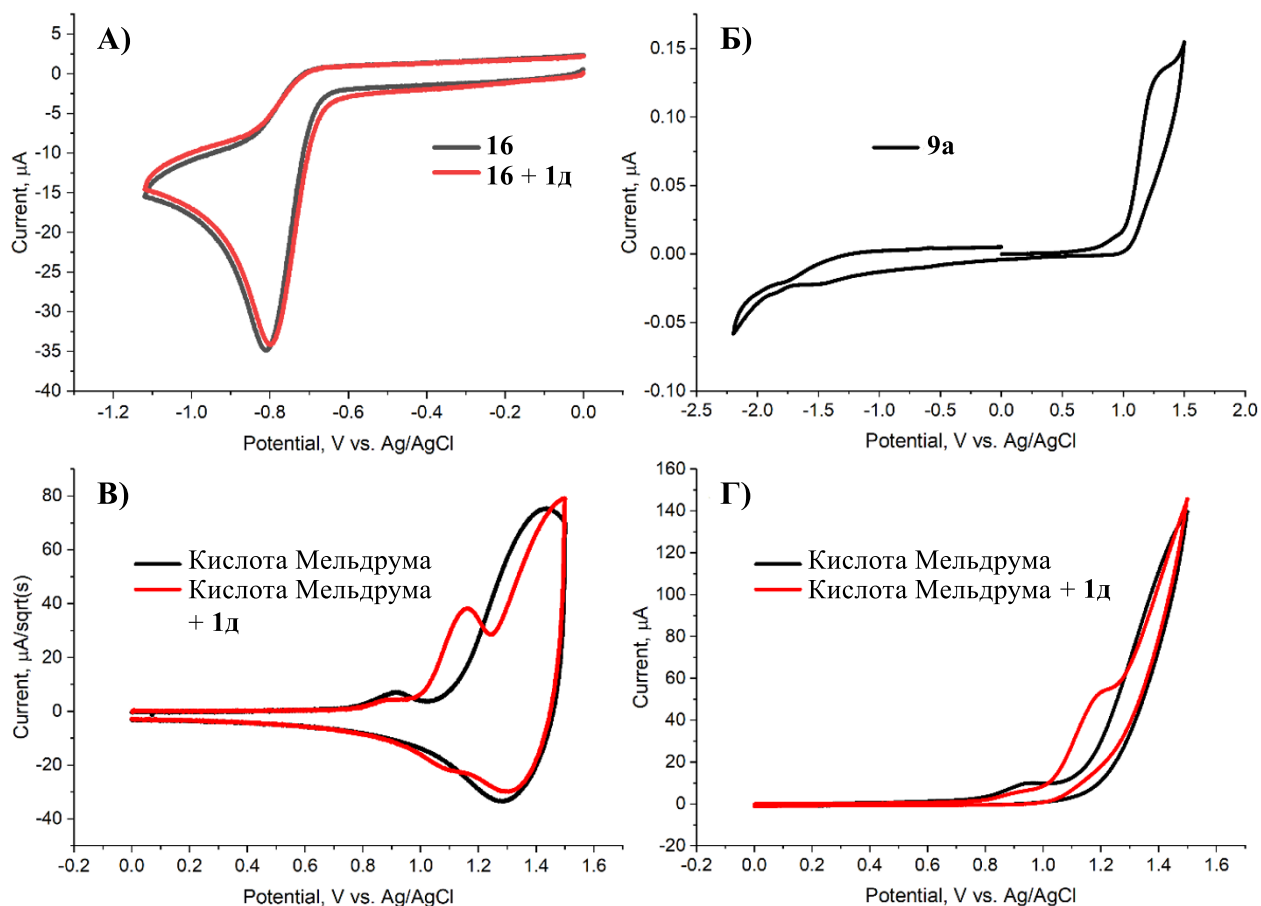


Рисунок 19 – Циклические вольтамперограммы восстановления арилиденмалоната **16** в отсутствие и в присутствии имидазолин-2-она **1д** (А), циклическая вольтамперограмма соединения **9а** (Б), полуцифференциальная циклическая вольтамперограмма (В) и циклическая вольтамперограмма (Г) окисления кислоты Мельдрума в присутствии и отсутствии имидазолин-2-она **1д** (0.5 mM раствор в ДМСО (0.1 М Bu_4NBF_4); потенциалы относительно хлорсеребряного электрода; стеклоуглеродный рабочий электрод; скорость развертки потенциала 0.1 В/с)

Отдельно было изучено электрохимическое поведение продукта реакции **9а** и кислоты Мельдрума в растворе ДМСО. Потенциал окисления соединения **9а** составил 1.34 В (Ag/AgCl, ДМСО) (Рисунок 19, Б). Для кислоты Мельдрума в ДМСО наблюдалось две волны окисления при 0.91 В и 1.42 В относительно хлорсеребряного электрода, предположительно соответствующие окислению енольной и кетонной форм этого соединения. Интересно, что в присутствии эквимольного количества имидазолин-2-она **1д** наблюдалась еще одна волна окисления при потенциале 1.16 В, которая, вероятнее всего, объясняется образованием водородно-связанного комплекса кислоты Мельдрума и соединения **1д** (Рисунок 19, В, Г).

Мы также определили квантовый выход реакции арилиденмалоната **16** с имидазолином **1д**, используя адаптированную методику, описанную Роландо и соавторами [105]. В качестве химического актинометра использовался (Е)-азобензол. При облучении он подвергается

фотохимической изомеризации в (*Z*)-изомер, а изменение соотношения *E/Z* во времени определяется путем периодической регистрации спектров ЯМР. Скорость обратной термической изомеризации достаточно мала, поэтому ей можно пренебречь [105]. Дополнительные спектры регистрируются после длительного облучения для определения соотношения *E/Z* в фотостационарном состоянии (PSS). Затем строится график зависимости $\ln(Z_{PSS} - Z_t)$ от времени *t*, и по наклону графика рассчитывается поток фотонов (*I*) с использованием Уравнения 1:

$$I = -k \frac{Z_{PSS}}{\ln 10 \cdot \Phi_E \epsilon_E} \quad (1)$$

где Z_{PSS} и Z_t — относительные молярные доли *Z*-изомера в фотостационарном состоянии и в момент времени *t* соответственно;

Φ_E и ϵ_E — квантовый выход *E-Z* изомеризации и коэффициент экстинкции (*E*)-изомера на данной длине волны;

k — наклон графика.

Аналогично для изучаемой реакции строится график зависимости $\ln(C_t)$ от времени *t* (C_t — относительная концентрация реагента), и из наклона графика получают константу скорости реакции. Квантовый выход реакции затем рассчитывается по Уравнению 2:

$$\Phi_R = \frac{k}{I} \quad (2)$$

где *k* — наклон графика; *I* — ранее полученное значение потока фотонов.

Раствор (*E*)-азобензола в дейтерированном метаноле в ЯМР-ампуле ($C = 2.0 \times 10^{-2}$ М) и раствор эквимольной смеси арилиденмалоната **16** и имидазолин-2-она **1д** ($C(\mathbf{1}) = C(\mathbf{16}) = 2.3 \times 10^{-2}$ М) в дейтерированном ДМСО облучали светом с длиной волны 420 нм и периодически регистрировали спектры ^1H ЯМР. Для (*E*)-азобензола дополнительные спектры регистрировали через 2 и 4 часа, чтобы убедиться в достижении фотостационарного состояния. Полученные данные приведены на Рисунках 20–22 и в Приложении Д в Таблицах Д1–Д3.

График на Рисунке 20 демонстрирует линейную зависимость с хорошим коэффициентом детерминации ($R^2 = 0.9904$). Наклон графика ($2.8 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$) соответствует значению *k* в Уравнении 1. Значение Z_{PSS} (доля изомера в фотостационарном состоянии) было принято равным 0.275. Поскольку данные по квантовому выходу изомеризации азобензола для длины волны 420 нм отсутствовали, использовались значения для 436 нм. Примечательно, что опубликованные значения квантового выхода при 405 нм и 436 нм практически идентичны (0.20 ± 0.02 и 0.22 ± 0.03) [106], поэтому мы считаем ошибку, вызванную такой заменой, незначительной. Подстановка значений Φ_E (0,22) и ϵ_E в метаноле при 436 нм ($490 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$) дает интенсивность $I = 3.10 \times 10^{-6} \text{ Э} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$.

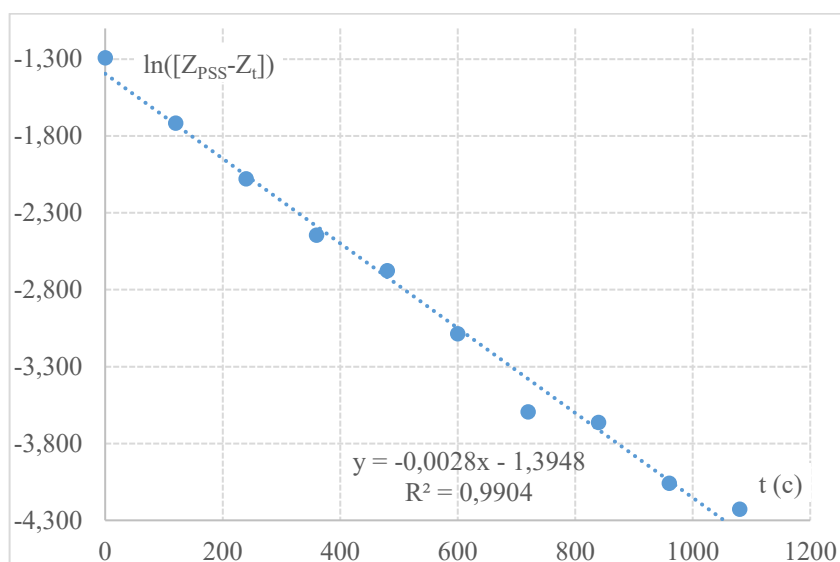


Рисунок 20 – График зависимости $\ln(Z_{PSS} - Z_t)$ от времени t (с) при облучении (E)-азобензола в CD_3OD светом с длиной волны 420 нм

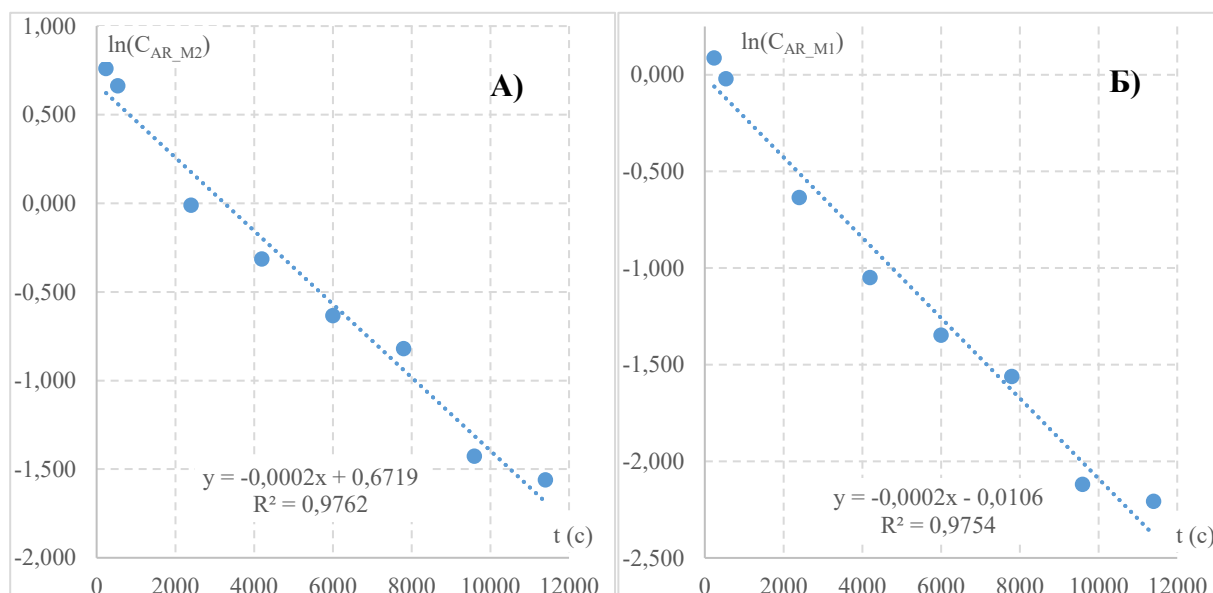


Рисунок 21 – График зависимости $\ln(C_{AR_M1})$ (А) и $\ln(C_{AR_M2})$ (Б) от времени t (с) для реакции имидазолинона **1д** и арилиденмалоната **16**

Интенсивности сигналов имидазолин-2-она **1д** и арилиденмалоната **16** в спектре 1H ЯМР прямо пропорциональны их концентрации в реакционной смеси, поэтому измерение интенсивностей относительно некоего эталонного сигнала дает нам значение концентрации в данный момент времени t . В качестве меры концентрации соединения **1д** мы выбрали относительную интегральную интенсивность сигнала, соответствующего метиновому протону (6.60 м.д., 1H, д, $J = 3.0$ Гц). Для соединения **16** с той же целью были выбраны два сигнала: сигнал метинового протона при 8.38 м.д. (с, 1H) и сигнал протонов ароматического фрагмента при 8.04 м.д. (д, $J = 8.5$ Гц, 2H). Эти сигналы характерны для исходных соединений и не перекрываются с сигналами других компонентов реакции. В качестве внутреннего стандарта использовался сигнал

остаточных протонов дейтерированного ДМСО (2.50 м.д.) (см. Приложение Е, Рисунки Е1, Е2 с примерами спектров).

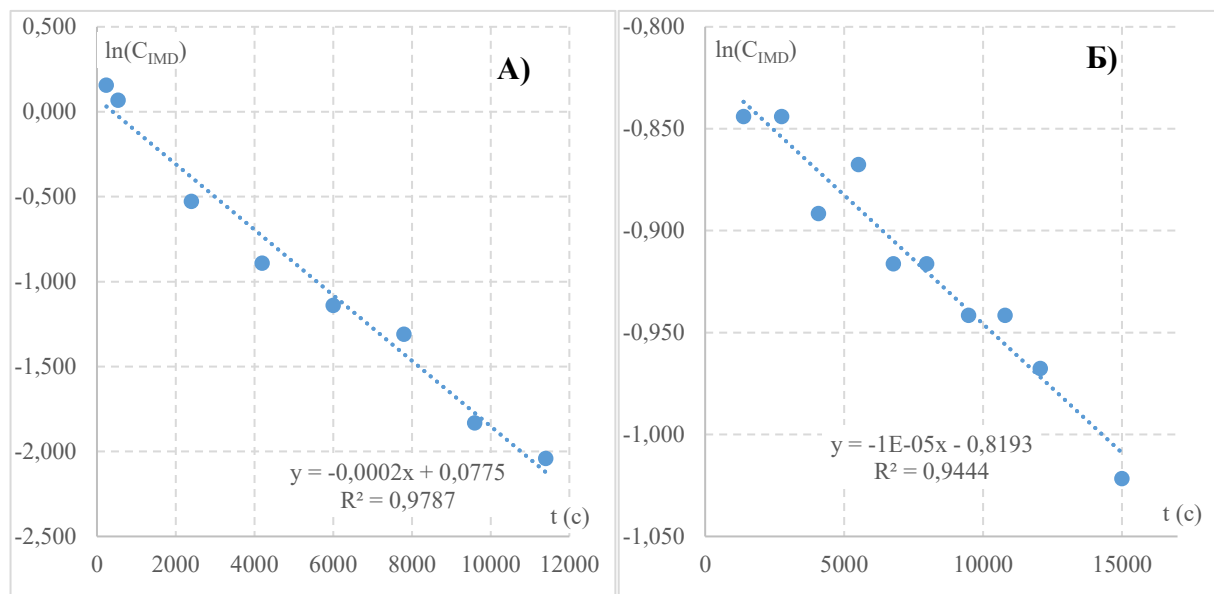


Рисунок 22 – График зависимости $\ln(C_{\text{IMD}})$ от времени t (с) для реакции имидазолинона **1d** и арилиден малоната **16** (А) и реакции 4-хлорбензальдегида, кислоты Мельдрума и имидазолинона **1d** (Б)

Все три графика на Рисунке 21 и Рисунке 22 (А) демонстрируют линейную зависимость с достаточно высокими коэффициентами детерминации ($R^2 = 0.975, 0.976$ и 0.979). Наклон всех графиков одинаков ($k = 2.0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$) и соответствует константе скорости реакции, инициируемой светом. Таким образом, из уравнения (2) мы получаем $\Phi_{2\text{CR}} = 64.5$. Столь высокое значение квантового выхода однозначно свидетельствует, что процесс носит цепной характер. Аналогично, для трехкомпонентной реакции (Рисунок 22 (Б)) мы получаем $k = 1.0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ и $\Phi_{3\text{CR}} = 32.2$.

С учетом всех полученных данных, нами был предположен механизм обнаруженной реакции, включающий в себя фотохимическую конденсацию Кневенагеля в качестве первой стадии (Схема 59). Отметим, что этот процесс был описан ранее [100], однако его механизм до настоящего момента не обсуждался.

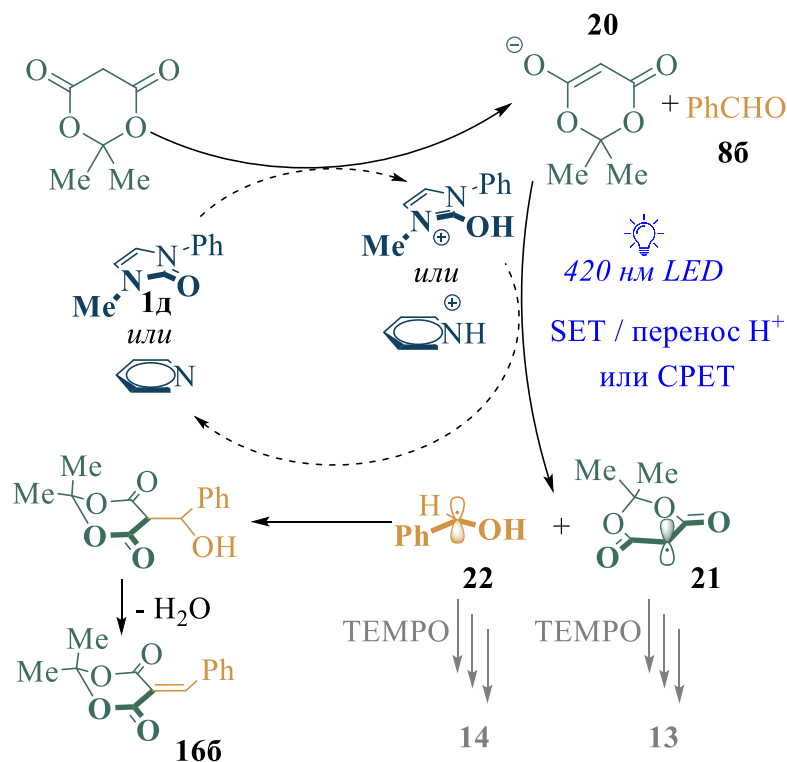


Схема 59 – Предполагаемый механизм фотохимической конденсации Кневенагеля

Учитывая, что контрольные эксперименты продемонстрировали необходимость как основания, так и облучения для протекания реакции, мы предположили, что конденсация Кневенагеля начинается с депротонирования кислоты Мельдрума имидазолин-2-оном **1д**. В пользу этого предположения говорит как обнаруженная нами достаточно высокая основность имидазолин-2-она **1д**, так и приведенные выше данные ЦВА. Образовавшийся таким образом енолят **20** может подвергаться одноэлектронному окислению под действием света с образованием радикала кислоты Мельдрума **21** и кетильного радикала **22**. Отметим, что способность енолов и енолятов выступать в качестве одноэлектронных восстановителей хорошо известна [107–109]. Необходимо также упомянуть возможность образования радикалов **21** и **22** в одну стадию, путем одновременного переноса протона и электрона (механизм CPET, Concerted Proton Electron Transfer). Косвенным свидетельством образования этих радикалов служит наличие в реакционной смеси соединений **13** и **14**, упомянутое выше (см. Схему 56). Наконец, последние стадии реакции включают в себя рекомбинацию этих радикалов и последующее элиминирование молекулы воды с образованием арилиденмалоната **166**.

Ключевой стадией трехкомпонентной реакции является свободнорадикальное присоединение арилиденмалоната **16** к имидазолин-2-ону **1д**. Как уже отмечалось, квантовый выход реакции больше 1 свидетельствует о цепном характере этого процесса. Учитывая, что данные ЦВА и УФ-спектроскопии подтверждают отсутствие комплексов с переносом заряда, мы предположили, что в качестве фотоинициатора радикальной цепи могут выступать сами

соединения **16**, по аналогии с описанными ранее фотокаталитическими реакциями структурно схожих илиденмалонитрилов [110–112]. Отдельно стоит упомянуть недавние работы Барнер-Коволлика, которым было продемонстрировано, что точное совпадение длин волн максимума поглощения фотоактивной частицы и возбуждающего излучения не является обязательным для успешного протекания фотохимической реакции [112, 113]. Таким образом, наше предположение является вполне допустимым, несмотря на слабое поглощение соединения **16** в видимой области.

Поскольку, как уже говорилось выше, имидазолинон **1д** не подвергается окислению или восстановлению в условиях реакции, мы предположили, что в качестве донора протона/электрона могут выступать либо кислота Мельдрума, либо продукты реакции **9** после их накопления в реакционной смеси. В соответствии с предполагаемым механизмом инициирования радикальной цепи (Схема 60), процесс начинается с возбуждения арилиденмалоната **16** под действием видимого света. Его последующее взаимодействие с кислотой Мельдрума или (имидазолил)малоновыми кислотами **9** может протекать двумя путями. Первый путь заключается в одноэлектронном окислении этих соединений с образованием анион-радикала арилиденмалоната **23** и катион-радикала кислоты. Последующая миграция протона может приводить к нейтральному радикалу **24** и радикалу кислоты. Отметим, что образование нейтральных радикальных частиц может также протекать по механизму СРЕТ (синхронный перенос протона и электрона) либо НАТ (перенос атома водорода). Второй путь включает в себя первоначальное депротонирование кислоты имидазолин-2-оном **1д**, основность которого, как было показано ранее, достаточно высока [66]. Анион кислоты может в дальнейшем подвергаться одноэлектронному окислению арилиденмалонатом в возбужденном состоянии с образованием радикала и анион-радикала **23**. Протонирование последнего солью 2-гидроксиимидазолия **1д•H⁺** может приводить к нейтральному радикалу **24**.

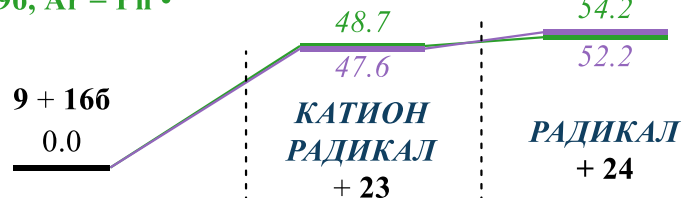


Схема 60 – Предполагаемый механизм инициирования свободнорадикальной цепи и относительные свободные энергии Гиббса интермедиатов (ккал/моль) согласно данным квантово-химических расчетов (M062X/def2-TZVP//PBE/def2-TZVP, C-PCM (DMSO), Orca 5.0.4)

Проведенные квантово-химические расчеты^{††} с использованием в качестве модельных соединений фенилзамещенного арилиденмалоната **16b** и (имидазолил)малоновой кислоты **9b** продемонстрировали, что в случае кислоты Мельдрума энергетически наиболее выгодным является путь II, в то время как для соединения **9b** предпочтительным оказывается путь I. В целях сравнения были также проведены расчеты для соединения **9a**, использовавшегося в модельных экспериментах. Согласно полученным данным, арильный заместитель не оказывает большого влияния на относительную энергию интермедиатов, и данные, полученные для соединения **9b** могут быть экстраполированы на другие (имидазолил)малоновые кислоты **9** без существенных ошибок (см. также Приложение Ж, Рисунок Ж1).

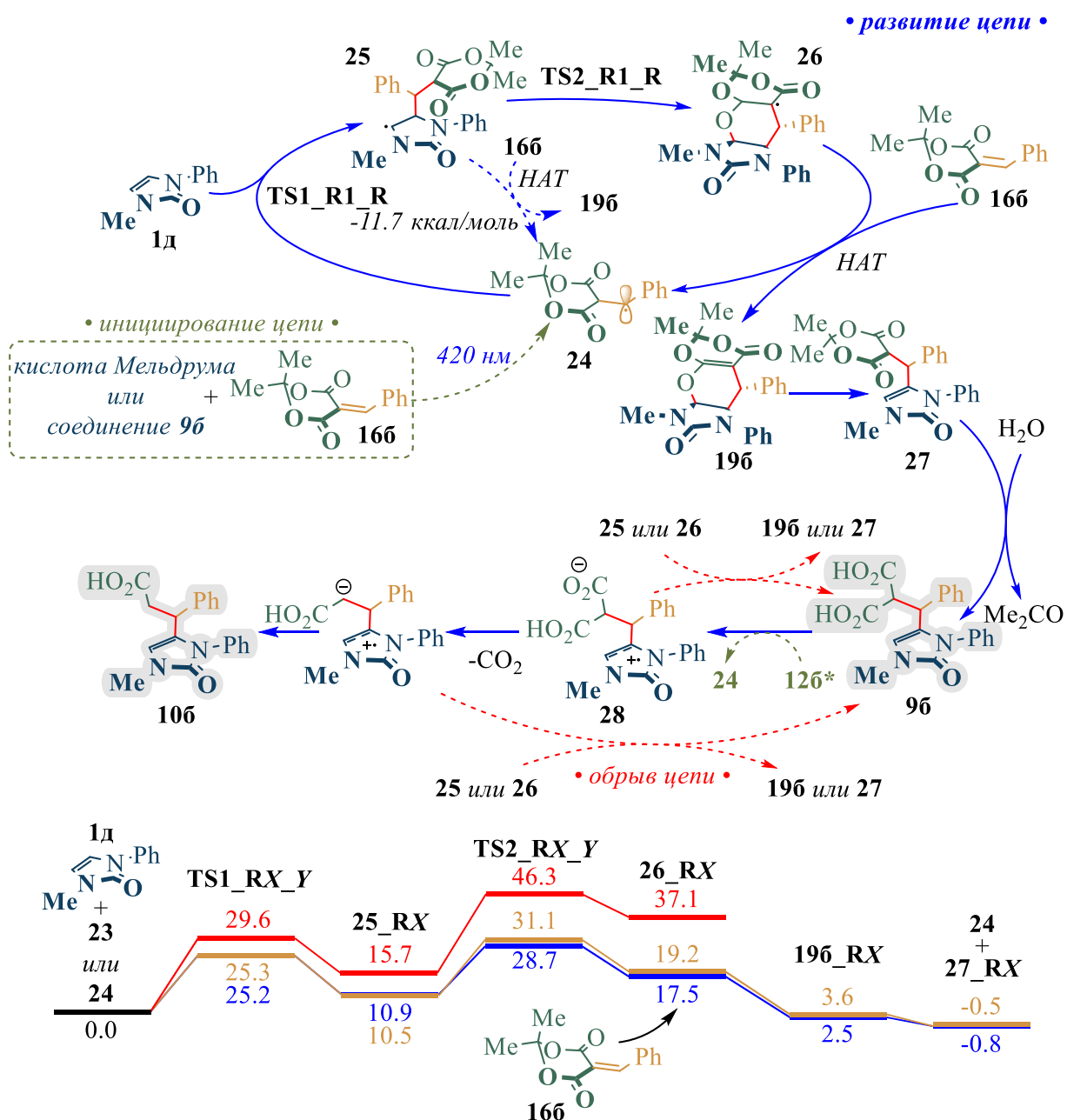
Мы оценили потенциал восстановления арилиденмалоната **16a** в возбужденном состоянии как $E_{red}^* = 2.46$ В, исходя из потенциала восстановления в основном состоянии ($E_{red} = -0.78$ В) и энергии возбужденного состояния E_{0-0} . К сожалению, чрезвычайно слабая эмиссия соединения **16a** не позволила нам определить энергию возбужденного состояния на основе пересечения нормализованных графиков поглощения и эмиссии, в связи с чем была использована величина 3.24 эВ, рассчитанная квантово-химически.^{‡‡} Несмотря на то, что полученное значение является довольно приблизительным, оно все же позволяет сделать вывод о том, что окисление и кислоты Мельдрума, и продуктов реакции **9** арилиденмалонатом **16** в возбужденном состоянии вполне возможно. При этом энергия, необходимая для генерирования радикальных частиц, не превышает 64 ккал/моль, что соответствует длине волны 447 нм. Таким образом, использованного излучения с длиной волны 420 нм также достаточно для инициирования реакции.

Дальнейшие стадии развития цепи могут включать в себя взаимодействие имидазолин-2-она **1d** либо с анион-радикалом **23**, либо с радикалом **24**. Мы провели квантово-химическое моделирование обоих процессов для основного региоизомера **9** (далее обозначается как **R1**, Схема 61). В обоих случаях расчетные данные свидетельствуют в пользу постадийного механизма, а не синхронного $[4 + 2]$ циклоприсоединения. Относительные энергии

^{††} Все квантово-химические расчеты проводились в программном пакете ORCA 5.0.4 [119]. Оптимизация геометрии проводилась с использованием комбинации функционал плотности/базисный набор PBE/def2-TZVP с дисперсионной поправкой (D3BJ). Расчет термодинамических параметров проводился с использованием функционала и базисного набора M062X/def2-TZVP. Для учета влияния растворителя использовалась модель PCM (растворитель – ДМСО). Наличие минимума на поверхности потенциальной энергии подтверждалось отсутствием отрицательных частот колебаний для оптимизированной геометрии соединений.

^{‡‡} Оптимизация геометрии проводилась с использованием комбинации функционал плотности/базисный набор PBE0/def2-TZVPD с дисперсионной поправкой (D3BJ). Расчет термодинамических параметров проводился с использованием того же функционала и базисного набора. Для учета влияния растворителя использовалась модель PCM (растворитель – ДМСО). Для оптимизации геометрии в возбужденном состоянии (S1) использовался метод TD-DFT.

интерmediатов и переходных состояний в случае анион-радикала **23** заметно выше, чем в случае нейтрального радикала **24**. С учетом этого, можно предположить, что процессы с участием анион-радикала вряд ли вносят существенный вклад в формирование продуктов реакции.



анион радикал **23**, основной изомер **R1**

радикал **24**, основной изомер **R1**

радикал **24**, минорный изомер **R2**

Схема 61 – Предполагаемые стадии развития и обрыва цепи (на примере основного региоизомера **R1**) и относительные свободные энергии Гиббса (ккал/моль) переходных состояний и интермедиатов согласно данным квантово-химических расчетов (M062X/def2-TZVP//PBE/def2-TZVP, C-PCM (DMSO), Orca 5.0.4)

Таким образом, возможные стадии развития цепи включают в себя присоединение радикала арилиденмалоната **24** к кратной связи имидазолин-2-она **1д** с образованием

интермедиата **25**, его внутримолекулярную циклизацию, приводящую к трициклическому радикальному интермедиату **26**. Отрыв атома водорода от этого интермедиата молекулой арилиденмалоната **16b** приводит к интермедиату **19b** и регенерирует радикал **24**. Возможность протекания этого процесса дополнительно подтверждается экспериментально наблюдаемым образованием соединения **19a** в ходе реакции (см. Схему 57). Наконец, последующий разрыв связи С-О и гидролиз сложноэфирного фрагмента приводят к конечному продукту **9b**.

Стадии обрыва цепи могут включать в себя отрыв протона от интермедиатов **25** и **26** радикалами кислоты Мельдрума или соединения **9b**, образующимися при инициировании цепи. Этот процесс также объясняет образование продукта декарбоксилирования **10b**, как указано на Схеме 61. Образование минорного региоизомера **R2** включает в себя те же самые стадии инициирования, развития и обрыва цепи. Согласно данным квантово-химических расчетов, образование региоизомера **R2** несколько менее выгодно энергетически, что полностью согласуется с экспериментальными данными.

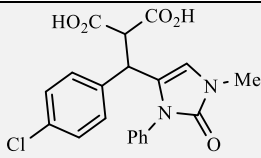
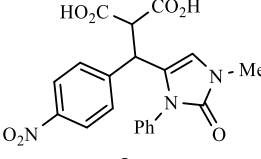
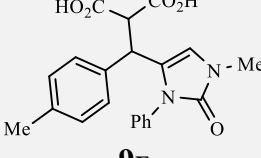
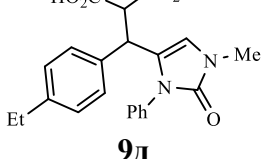
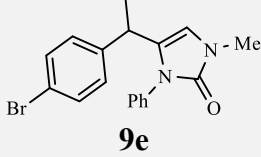
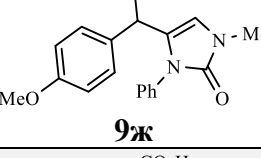
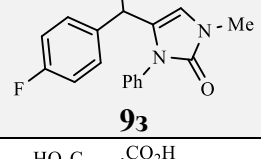
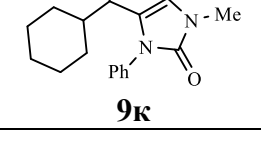
Таким образом, нами был разработан региоселективный метод синтеза новых производных циклических мочевины (имидазолин-2-онов), имеющих в своем составе карбоксильные группы – 2-((2-оксо-2,3-имидазолидин-4-ил)(арил)метил)малоновых и 3-(2-оксо-2,3-имидазолидин-4-ил)(арил)метил)-3-арилпропановых кислот. Разработанный подход базируется на радикальной трехкомпонентной реакции имидазолин-2-онов с ароматическими и алициклическими альдегидами и кислотой Мельдрума при облучении видимым светом. Кроме того, показано, что использование в этой реакции 1,2-дикарбонильного соединения (диацетила) приводит к образованию ранее не описанного трициклического соединения – гексагидро-2*H*-фуоро[3',2':4,5]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6(4*aH*)-диона. Примечательно, что обнаруженное превращение представляет собой принципиально новый пример многокомпонентной реакции с участием кислоты Мельдрума, протекающей по свободнорадикальному механизму с инверсией реакционной способности промежуточных арилиденмалонатов.

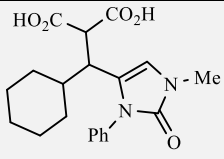
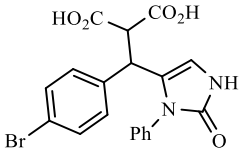
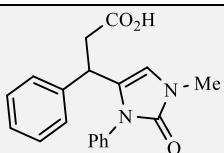
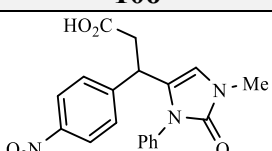
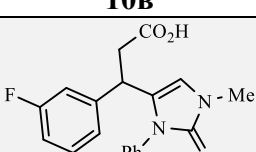
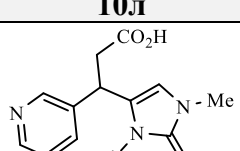
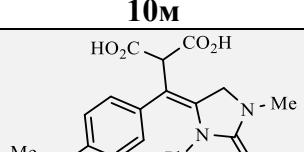
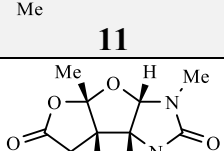
2.5 Изучение биологической активности полученных соединений

В ходе выполнения диссертационной работы нами была изучена цитотоксичность полученных (имидазолил)малоновых кислот **9** и (имидазолил)пропановых кислот **10** в отношении нормальных (WI38, Chang liver) и опухолевых (M-Hela, HuTu 80) клеточных линий человека. Оценку их цитотоксического действия проводили путем подсчета жизнеспособных клеток с помощью многофункциональной системы CytellCellImaging (GE HelthcareLifeScience, Швеция), используя приложение CellViabilityBioApp.

Полученные значения концентраций полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для изученных соединений приведены в Таблице 5. В качестве препаратов сравнения были использованы известный препарат Тамоксифен, а также 5-фторурацил.

Таблица 5 – Концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) (имидазолил)малоновых кислот **9^а**

Соединение	IC_{50} (мкМ)			
	M-HeLa	HuTu80	Chang liver	Wi38
 9a	53.2±3.9	84.1±7.2	78.4±7.7	84.1±7.5
 9b	74.5±6.7	94.6±8.4	84.1±6.8	76.0±6.8
 9г	66.8±5.8	87.1±7.4	96.8±8.2	>100
 9д	54.3±4.5	>100	85.9±7.2	74.2±6.6
 9е	53.5±5.2	112.2±11	85.8±7.7	56.4±4.6
 9ж	>100	95.8±8.7	84.0±8.3	78.4±6.9
 9з	89.5±7.8	>100	77.7±7.3	91.0±8.4
 9к	65.2±5.4	105.7±9.5	61.9±5.4	75.3±6.8

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)			
	M-HeLa	HuTu80	Chang liver	Wi38
 9к	65.2±5.4	105.7±9.5	61.9±5.4	75.3±6.8
 9н	53.6±8.6	>100	62.6±5.8	71.0±6.8
 10б	77.1±8.4	61.1±6.4	66.3±5.5	71.0±7.0
 10в	70.0±6.6	91.9±8.7	69.7±6.5	84.9±8.2
 10л	61.9±6.6	57.1±5.7	74.4±6.9	87.7±7.5
 10м	78.6±6.9	>100	80.5±7.7	77.4±6.8
 11	73.3±6.8	94.0±8.5	81.5±6.7	81.0±7.2
 12	82.9±6.4	>100	77.6±6.8	78.1±7.3
Тамоксифен	28.0±2.5	—	—	46.2±3.5
5-фторурацил	75.6±6.1	65.2±5.5	—	62.0±4.8

^a Проводилось три независимых эксперимента

Большинство (имидазолил)малоновых кислот обладает умеренной цитотоксичностью в отношении опухолевой клеточной линии M-HeLa, сравнимой с цитотоксичностью 5-

фторурацила. Наибольшей активностью обладают соединения **9a,e,n**, имеющие в ароматическом фрагменте атомы хлора или брома в качестве заместителя. Весьма близкую активность имеет также соединение **9д**, имеющее в ароматическом фрагменте этильный заместитель. Любопытно, что фторзамещенное производное **9з** выпадает из ряда галогенпроизводных и обладает заметно меньшей активностью. Интересно также отметить, что, в отличие от всех ранее изученных производных имидазолин-2-она, изученные (имидазолил)малоновые кислоты проявили большую цитотоксичность в отношении клеточной линии М-HeLa по сравнению с линией NuTu 80 [78]. Наиболее перспективными с этой точки зрения следует признать соединения **9д** и **9н**, проявившие селективную цитотоксичность в отношении линии М-HeLa ($IC_{50} \approx 50$ мкМ), и не токсичные в отношении линии NuTu 80 в изученном диапазоне концентраций.

ГЛАВА 3

Экспериментальная часть.

3.1 Физико-химические методы исследования

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометрах Bruker Avance-600 (600 МГц), Bruker Avance-500 (500 МГц) и Bruker MSL 400 (400 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей (D_2O , CDCl_3 , CD_3OD , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$). Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker Avance-600 (150 МГц), Bruker Avance-500 (126 МГц) и Bruker MSL 400 (100 МГц) относительно сигналов ядер углерода дейтерорастворителя (D_2O , CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$). Спектр ЯМР ^{15}N записан на спектрометре Bruker Avance-600 (51 МГц) относительно сигналов ядер азота нитрометана в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. Кристаллические образцы исследовались в таблетках KBr. Масс-спектры ионизации электрораспылением образца (ESI) записаны на приборе AmzonX (Bruker Daltonik GmbH). Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10. Элементный анализ соединений был выполнен на C, H, N-анализаторе фирмы Carlo Erba марки EA 1108. Содержание галогенов определяли по методу Шенигера. Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений **3в**, (**SR/RS**)-**6а**, **9а**, **9д**, **9е**, **9ж**, **9з**, **9к**, **10в**, **10л**, **10м**, **12** выполнено на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST с двумерным детектором PHOTON III и микрофокусной рентгеновской трубкой I μ S DIAMOND ($\lambda(\text{Mo K}\alpha) = 0.71073\text{ \AA}$), w/ ϕ -сканирование с шагом 0.5° . Координаты атомов, геометрические параметры структур депонированы в Кембриджской кристаллоструктурной базе данных (регистрационные номера: **3в** CCDC 2253122, (**SR/RS**)-**6а** CCDC 2299267, **9а** CCDC 2363877, **9д** CCDC 2363880, **9е** CCDC 2363878, **9ж** CCDC 2363879, **9з** CCDC 2363881, **9к** CCDC 2363882, **10в** CCDC 2363883, **10л** CCDC 2363884, **10м** CCDC 2363885, **12** CCDC 2363886).

3.2 Используемые вещества и материалы

Очистка и обезвоживание растворителей осуществлялась по известным методикам [115]. В работе использовались следующие реактивы промышленного производства: триметилсилилизоцианат, 2,2-диметоксиэтан-1-амин, 2,2-диметокси-*N*-метилэтан-1-амин, фенилизоцианат, метилизоцианат, 4-метоксибензальдегид, 3-фторбензальдегид, 4-фторбензальдегид, 4-бромбензальдегид, 4-хлорбензальдегид, 4-нитробензальдегид, 4-метилбензальдегид, 4-этилбензальдегид, 4-гидроксибензальдегид, бензальдегид, диацетил, трифторуксусная кислота, соляная кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, (*R*)-(-)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилфосфат, трифторметансульфоновая кислота, эфират трехфтористого бора, (+)камфора-

10-сульфокислота, (-)камфора-10-сульфокислота, гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, бензофенон, флуоресцеин, 2,2'-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (кислота Мельдрума), пиридин-3-карбальдегид, циклогексанкарбальдегид, уксусный альдегид, пропаналь, бутаналь, (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил, 2,6-дитретбутил-4-метилфенол, пиридин.

3.3 Экспериментальная часть к главе 2

Методика синтеза 1,3-дигидро-2H-имидазол-2-она 1a (Схема 62). К раствору триметилсилилизоцианата (0.54 г, 4.7 ммоль, 1 экв.) в бензоле (10 мл) добавили 2,2-диметоксиэтан-1-амин (0.50 г, 4.7 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали 6 часов при комнатной температуре, и удалили растворитель под вакуумом (20 мм рт.ст.). Остаток растворили в этаноле (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие компоненты удалили в вакууме (20 мм рт.ст.); остаток растворили в хлороформе (5 мл). К полученному раствору добавили трифторуксусную кислоту (7.1 ммоль.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов и промыли насыщенным раствором NaHCO_3 (3x10 мл). Органический слой упарили в вакууме, а остаток перекристаллизовали из небольшого количества дистиллированной воды, получив соединение 1a в виде белых кристаллов.

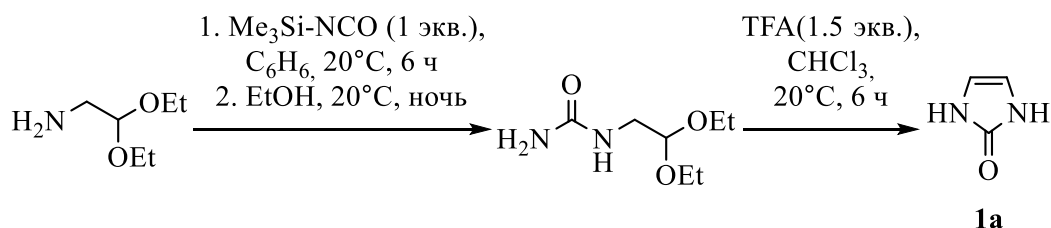
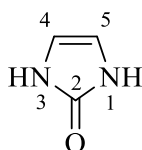


Схема 62



1,3-Дигидро-2H-имидазол-2-он (1a) [116, 117]

Выход 240 мг (60%), белые кристаллы, т.пл. 248-253 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ , м.д.: 6.24 (т, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Гц, 2H, H^4 , H^5), 9.67 (уш с, 2H, H^1 , H^3). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ , м.д.: 155.9 (C^2), 109.0 (C^4 , C^5). Вычислено для $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{O}$, %: С, 42.86; Н, 4.80; N, 33.32. Найдено, %: С, 42.91; Н, 4.88; N, 33.37. Масс-спектр (ESI), m/z : 85.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Методика синтеза 1-метил-3-фенил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-она 1д (Схема 63). В 50 мл колбу добавили 1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метил-3-фенилмочевину (0.50 г, 2.1 ммоль, 1.0 экв.), хлороформ (10 мл) и $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.28 мл, 0.35 г, 3.1 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. К полученному желтому раствору добавили дистиллированную воду (15 мл) и Na_2CO_3 (0.45 г, 4.2 ммоль, 2 экв.) и перемешивали 15 минут при комнатной температуре. Водный слой удалили и промыли органический слой дистиллированной водой (2x10 мл). Органический слой высушили на роторном испарителе, получив соединение **1д** в виде твердого белого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

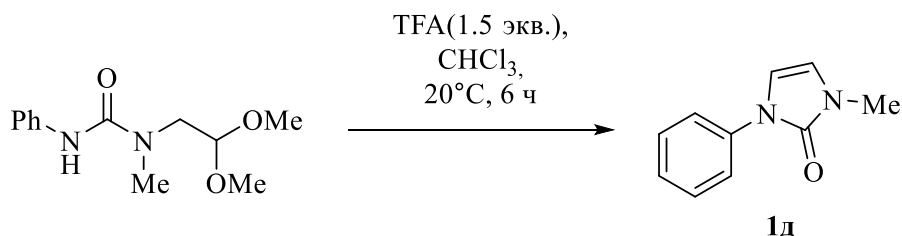
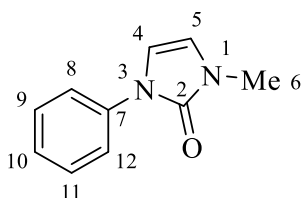


Схема 63



1-Метил-3-фенил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (1д) [68]

Выход 362 мг (98%), белый порошок, т.пл. 105–107 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.30 (с, 3H, H^6), 6.31 (д, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Гц, 1H, H^5), 6.56 (д, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Гц, 1H, H^4), 7.18–7.24 (м, 1H, H^{10}), 7.35–7.43 (м, 2H, H^8 , H^{12}), 7.56–7.62 (м, 2H, H^9 , H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 31.0 (C^6), 109.7 (C^4), 113.3 (C^5), 122.0 (C^8 , C^{12}), 126.2 (C^{10}), 129.7 (C^9 , C^{11}), 138.0 (C^7), 152.6 (C^2).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 3.28 (с, 3H, H^6), 6.71 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Гц, H^5), 7.00 (д, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Гц, 1H, H^4), 7.18–7.24 (м, 1H, H^{10}), 7.39–7.45 (м, 2H, H^8 , H^{12}), 7.68–7.74 (м, 2H, H^9 , H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 31.0 (C^6), 109.7 (C^4), 114.6 (C^5), 121.4 (C^8 , C^{12}), 126.0 (C^{10}), 130.0 (C^9 , C^{11}), 138.5 (C^7), 152.4 (C^2).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 3.31 (с, 3H, H^6), 6.68 (д, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Гц, 1H, H^5), 6.95 (д, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Гц, 1H, H^4), 7.25–7.30 (м, 1H, H^{10}), 7.46–7.50 (м, 2H, H^8 , H^{12}), 7.77–7.84 (м, 2H, H^9 , H^{11}).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 3.32 (с, 3H, H^6), 6.63 (д, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Гц, 1H, H^5), 6.84 (д, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Гц, 1H, H^4), 7.28–7.33 (м, 1H, H^{10}), 7.42–7.49 (м, 2H, H^8 , H^{12}), 7.57–7.62 (м, 2H, H^9 , H^{11}).

Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, %: С 68.95; Н 5.79; N 16.08. Найдено, %: С 68.80; Н 5.63; N 16.13. Масс-спектр (ESI), m/z : 175.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 197.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Методика синтеза 1,1',3,3'-тетрагидро-2*H*,2'*H*-[4,4'-бимимдазол]-2,2'-диона 2а (Схема 64). В круглодонную колбу объемом 25 мл поместили имидазолин-2-он **1а** (0.40 г, 4.7 ммоль), дистиллированную воду (5 мл) и 2 н. раствор HCl (3.56 мл, 7.1 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении, сухой остаток перекристаллизовали из этанола.

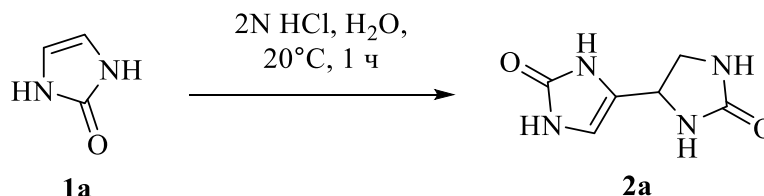
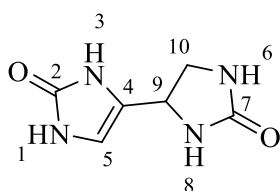


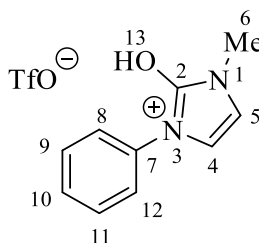
Схема 64



4-(2-Оксоимидазолидин-4-ил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (2а)

Выход 418 мг (53%), бежевый порошок, т. пл. 50–54 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O), δ , м.д.: 3.42 (дд, $^3J_{\text{HH}} = 9.6, 7.1$ Гц, 1H, H^{10}), 3.70–3.79 (м, 1H, H^9), 4.79 (дд, $^3J_{\text{HH}} = 9.4, 7.1$ Гц, 1H, H^{10}), 6.44 (с, 1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, D_2O), δ , м.д.: 46.5 (C^{10}), 48.9 (C^9), 107.9 (C^5), 110.7 (C^4), 155.9 (C^2), 165.9 (C^7). Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$, %: С 42.86; Н 4.80; N 33.32. Найдено, %: С 42.98; Н 4.88; N 33.29. Масс-спектр (ESI), m/z : 192.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

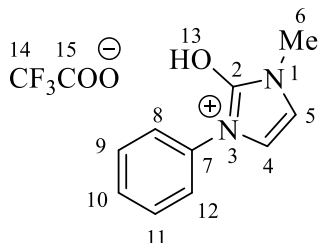
Общая методика синтеза 2-гидроксиимидазолиевых солей 3а,б. В колбу объемом 25 мл помещали имидазолинон **1д** (0.5 г, 2.1 ммоль, 1.0 экв.), хлороформ (5 мл) и соответствующую кислоту (3.1 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении. Остаток тщательно промывали сухим диэтиловым эфиром (3х25 мл) и сушили в вакууме, получая соединение **3**.



Трифлат 2-гидрокси-1-метил-3-фенилимидазолия (3а)

Выход 0.67 г (98%), желтое смолообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.70 (с, 3H, H^6), 6.88 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H^5), 6.92 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, H^4), 7.41–7.45 (м, 2H, $\text{H}^8, \text{H}^{12}$), 7.47–7.55 (м, 3H, $\text{H}^9, \text{H}^{10}, \text{H}^{11}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 33.4 (C^6), 115.9 (C^4), 117.5 (C^5), 124.9 ($\text{C}^8, \text{C}^{12}$), 130.0 (C^{10}), 130.4 ($\text{C}^9, \text{C}^{11}$), 134.2 (C^7), 148.4 (C^2). Вычислено

для $C_{11}H_{11}N_2O_4SF_3$, %: C 40.74; H 3.42; F 17.58; N 8.64; S 9.89. Найдено, %: C 40.68; H 3.51; F 17.40; N 8.60; S 9.81. Масс-спектр (ESI), m/z : 175.0 $[M-CF_3SO_3]^+$.



Трифторацетат 2-гидрокси-1-метил-3-фенилимидазолия (3б)

Выход 0.60 г (~100%), коричневое гигроскопичное смолообразное вещество. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $(CD_3)_2SO$), δ , м.д.: 3.20 (с, 3H, H^6), 6.69 (д, 1H, $^3J_{HH} = 3.1$ Гц, H^5), 6.97 (д, 1H, $^3J_{HH} = 3.1$ Гц, H^4), 7.17–7.24 (м, 1H, H^{10}), 7.38–7.45 (м, 2H, H^8 , H^{12}), 7.67–7.74 (м, 2H, H^9 , H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $(CD_3)_2SO$), δ , м.д.: 30.3 (C^6), 109.1 (C^4), 114.0 (C^5), 115.5 (кв, $^1J_{CF} = 288.2$ Гц, C^{14}), 121.0 (C^8 , C^{12}), 125.5 (C^{10}), 129.4 (C^9 , C^{11}), 137.9 (C^7), 151.8 (C^2), 158.8 (кв, $^2J_{CF} = 38.7$ Гц) (C^{15}).

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 3.37 (с, 3H, H^3), 6.38 (д, 1H, $^3J_{HH} = 3.0$ Гц, H^5), 6.60 (д, 1H, $^3J_{HH} = 3.0$ Гц, H^4), 7.23–7.31 (м, 1H, H^{10}), 7.39–7.47 (м, 2H, H^8 , H^{12}), 7.53–7.59 (м, 2H, H^9 , H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 31.3 (C^6), 110.7 (C^4), 113.6 (C^5), 115.5 (кв, $^1J_{CF} = 286.2$ Гц, C^{14}), 122.8 (C^8 , C^{12}), 127.0 (C^{10}), 129.8 (C^9 , C^{11}), 137.4 (C^7), 152.6 (C^2), 159.2 (кв, $^2J_{CF} = 40.5$ Гц) (C^{15}).

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $(CD_3)_2CO$), δ , м.д.: 4.53 (с, 3H, H^6), 7.90 (д, 1H, $^3J_{HH} = 3.1$ Гц, H^5), 8.16 (д, 1H, $^3J_{HH} = 3.1$ Гц, H^4), 8.43–8.54 (м, 1H, H^{10}), 8.64–8.73 (м, 2H, H^8 , H^{12}), 8.94–9.04 (м, 2H, H^9 , H^{11}).

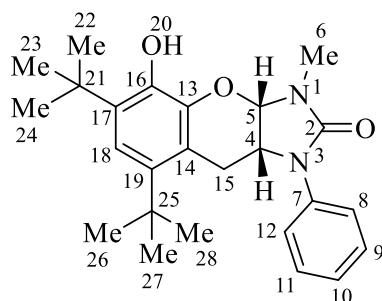
Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 3.31 (с, 3H, H^6), 6.61 (д, 1H, $^3J_{HH} = 3.0$ Гц, H^5), 6.82 (д, 1H, $^3J_{HH} = 3.0$ Гц, H^4), 7.24–7.32 (м, 1H, H^{10}), 7.40–7.48 (м, 2H, H^8 , H^{12}), 7.56–7.61 (м, 2H, H^9 , H^{11}).

Вычислено для $C_{12}H_{11}N_2O_3F_3$, %: C 50.01; H 3.85; F 19.77; N 9.72. Найдено, %: C 49.89; H 3.89; F 19.82; N 9.69. Масс-спектр (ESI), m/z : 175.0 $[M-CF_3COO]^+$.

Синтез 2-гидроксиимидазолиевой соли 3в. В колбу объемом 25 мл поместили имидазолинон **1а** (0.5 г, 2.1 ммоль, 1.0 экв.) и трифторуксусную кислоту (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего концентрировали при пониженном давлении, получив соединение **3в** в виде желтоватого смолообразного вещества, которое затвердевает при хранении в морозильной камере. Спектры ЯМР данного соединения в индивидуальном виде получить не удалось из-за его быстрого превращения в бис(имидазолинон) **2а** в растворе.

Синтез соединения 6а (термический метод). К смеси имидазолин-2-она **1д** (0.3 г, 1.72 ммоль) в 5 мл хлороформа добавляли фенол **5** (0.43 г, 1.72 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0.2 г, 1.72 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром (10 мл), полученный белый порошок перекристаллизовывали из ацетона. Продукт сушили в вакууме.

Синтез соединения 6а (фотохимический метод). К смеси имидазол-2-она **1** (0.3 г, 1.72 ммоль) в 5 мл этанола добавляли фенол **5** (0.43 г, 1.72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и облучали УФ-светом (365 нм) в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром (10 мл), полученный белый порошок перекристаллизовывали из ацетона. Продукт сушили в вакууме.



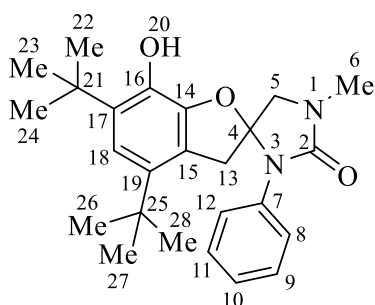
Цис-6,8-ди-*трет*-бутил-5-гидрокси-1-метил-3-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидрохроме-но[2,3-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (6а)

Выход 0.19 г (27% (термический метод)), 0.34 г (49% (фотохимический метод)), белый порошок, т. пл. 225–227 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.01 (с, 9H, H^{26} , H^{27} , H^{28}), 1.42 (с, 9H, H^{22} , H^{23} , H^{24}), 2.83 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.2$, 4.3 Гц, H^{15}), 3.57 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.2$, 2.9 Гц, H^{15}), 3.01 (с, 3H, H^6), 5.01–5.05 (м, 1H, H^4), 5.74 (с, 1H, H^{20}), 5.81 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, H^5), 6.94 (с, 1H, H^{18}), 7.08 (тт, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, 1.5 Гц, H^{10}), 7.32–7.40 (м, 4H, H^8 , H^9 , H^{11} , H^{12}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 24.9 (C^{15}), 27.9 (C^6), 29.5 (C^{22} , C^{23} , C^{24}), 31.1 (C^{26} , C^{27} , C^{28}), 34.9 (C^{25}), 35.0 (C^{21}), 54.2 (C^4), 85.4 (C^5), 118.6 (C^{18}), 120.2 (C^8 , C^{12}), 120.8 (C^{14}), 123.6 (C^{10}), 128.9 (C^9 , C^{11}), 133.2 (C^{17}), 137.5 (C^7), 138.9 (C^{19}), 139.6 (C^{13}), 143.0 (C^{16}), 156.4 (C^2).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 1.00 (с, 9H, H^{26} , H^{27} , H^{28}), 1.40 (с, 9H, H^{22} , H^{23} , H^{24}), 2.81 (дд, 1H, H^{15} , $^3J_{\text{HH}} = 15.2$, 4.2 Гц), 2.99 (с, 3H, H^6), 3.56 (дд, 1H, H^{15} , $^3J_{\text{HH}} = 15.2$, 2.9 Гц), 5.02 (м, 1H, H^4), 5.73 (с, 1H, H^{20}), 5.78 (д, 1H, H^5 , $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 6.92 (с, 1H, H^{18}), 7.06 (т, 1H, H^{10} , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.33 (т, 2H, H^9 , H^{11} , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.36 (д, 2H, H^8 , H^{12} , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 25.1 (C^{15}), 28.1 (C^6), 29.7 (C^{22} , C^{23} , C^{24}), 31.3 (C^{26} , C^{27} , C^{28}), 35.1 (C^{25}), 35.2 (C^{21}), 54.4 (C^4), 85.6 (C^5), 118.8 (C^{18}), 120.3 (C^8 , C^{12}), 121.0 (C^{14}), 123.7 (C^{10}), 129.1 (C^9 , C^{11}), 133.4 (C^{17}), 137.7 (C^7), 139.1 (C^{19}), 139.7 (C^{13}), 143.1 (C^{16}), 156.5 (C^2). Спектр ЯМР ^{15}N (51

МГц, (CD₃)₂SO), δ, м.д.: 92.2 (N¹), 105.4 (N³). Вычислено для C₂₅H₃₂N₂O₃, %: С 73.64; Н 7.98; N 6.71. Найдено, %: С 73.50; Н 7.90; N 6.86.

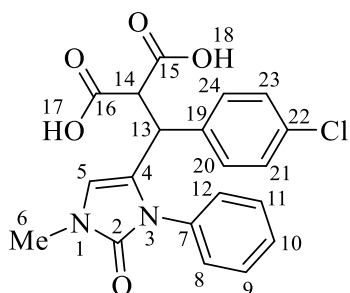
Синтез спиро[бензофуран-2,4'-имидазолидин]-2'-она 7a. К смеси имидазолин-2-она **1д** (0.069 г, 0.396 ммоль) в 5 мл хлороформа добавляли фенол **5** (0.1 г, 0.396 ммоль) и эфират трехфтористого бора (0.056 г, 0.396 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (толуол : этилацетат = 2:1), затем сушили в вакууме.



4,6-Ди-*трет*-бутил-7-гидрокси-1'-метил-3'-фенил-3*H*-спиро[бензофуран-2,4'-имидазолидин]-2'-он (7a)

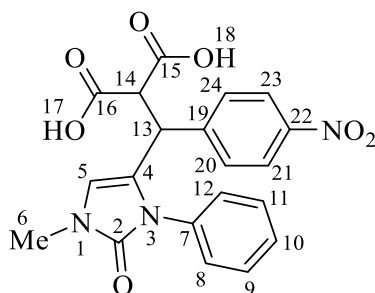
Выход 0.06 г (37%), белый порошок, т. пл. 190–192 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.16 (с, 9H, H²⁶, H²⁷, H²⁸), 1.40 (с, 9H, H²², H²³, H²⁴), 3.01 (с, 3H, H⁶), 3.35 (д, 1H, ³J_{HH} = 16.3 Гц), 3.61 (д, 1H, ³J_{HH} = 16.2 Гц), 3.64 (д, 1H, ³J_{HH} = 10.5 Гц), 3.90 (д, 1H, ³J_{HH} = 10.4 Гц), 4.88 (с, 1H, H²⁰), 6.73 (с, 1H, H¹⁸), 7.16-7.19 (м, 1H, H¹⁰), 7.21-7.26 (м, 4H, H⁸, H⁹, H¹¹, H¹²).

Общая методика синтеза соединений 9, 10, 11, 12. В вials объемом 10 мл к раствору кислоты Мельдрума (248 мг, 1.72 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (1 мл) последовательно добавляли имидазолин-2-он **1** (1.72 ммоль, 1 экв.) и соответствующее карбонильное соединение **8** (1.72 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и облучали светодиодами (420 нм) в течение 24 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Твердый остаток промывали диэтиловым эфиром (10 мл). Полученный белый порошок многократно перекристаллизовывали из ацетона и сушили в вакууме до постоянной массы.



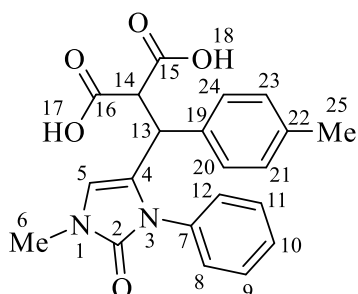
2-((4-Хлорфенил)(1-метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)метил)малоновая кислота (9a)

Выход 67 мг (10%), белое твердое вещество, т. пл. 189–191 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1594, 1630, 1724. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 3.15 (с, 3H, H^6), 4.03 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц, H^{14}), 4.20 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц, H^{13}), 6.82 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц, H^{20} , H^{24}), 6.88 (с, 1H, H^5), 7.04 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, H^{21} , H^{23}), 7.19 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц, H^8 , H^{12}), 7.40–7.47 (м, 3H, H^9 , H^{10} , H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 30.0 (C^6), 40.3 (C^{13}), 56.0 (C^{14}), 108.9 (C^4), 123.2 (C^5), 127.9 (C^{10}), 128.0 (C^8 , C^{12} , C^{20} , C^{24}), 129.0 (C^9 , C^{11}), 130.0 (C^{21} , C^{23}), 131.6 (C^{22}), 134.7 (C^7), 137.7 (C^{19}), 152.1 (C^2), 168.2 (C^{15}), 168.7 (C^{16}). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5$, %: С 59.93; Н 4.28; Cl 8.84; N 6.99. Найдено, %: С 60.01; Н 4.39; Cl 8.90; N 7.06. Масс-спектр (ESI), m/z : 401.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-((1-Метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)(4-нитрофенил)метил)малоновая кислота (9в)

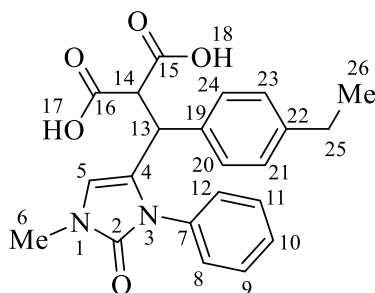
Выход 69 мг (10%), белое твердое вещество, т. пл. 219–221 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 3.16 (с, 3H, H^6), 4.16 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц, H^{14}), 4.33 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц, H^{13}), 6.96 (с, 1H, H^5), 6.97–7.15 (м, 4H, H^8 , H^{12} , H^{20} , H^{24}), 7.41–7.50 (м, 3H, H^9 , H^{10} , H^{11}), 8.00 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, H^{21} , H^{23}), 12.96 (уш. с, 2H, H^{17} , H^{18}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 30.0 (C^6), 40.7 (C^{13}), 55.6 (C^{14}), 109.6 (C^4), 122.3 (C^5), 123.1 (C^{21} , C^{23}), 128.0 (C^8 , C^{12}), 129.1 (C^{10}), 129.5 (C^{20} , C^{24}), 134.6 (C^9 , C^{11}), 146.4 (C^7), 146.6 (C^{19}), 152.1 (C^2), 168.0 (C^{15}), 168.4 (C^{16}). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1521, 1593, 1721. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$, %: С 58.40; Н 4.17; N 10.21. Найдено, %: С 58.43; Н 4.27; N 10.32. Масс-спектр (ESI), m/z : 412.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-((1-Метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)(n-толил)метил)малоновая кислота (9г)

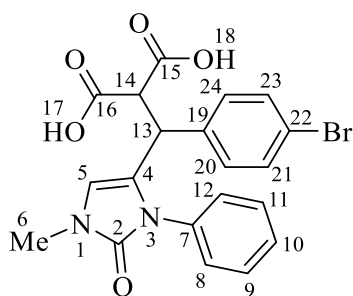
Выход 272 мг (42%), белое твердое вещество, т. пл. 193–195 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 2.19 (с, 3H, H^{25}), 3.15 (с, 3H, H^6), 4.01 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.2$ Гц, H^{14}), 4.18 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.2$ Гц, H^{13}), 6.72 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, H^{21} , H^{23}), 6.85 (с, 1H, H^5), 6.93 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц,

H^{20} , H^{24}), 7.06 (д, 2H, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, H^8 , H^{12}), 7.39–7.48 (м, 3H, H^9 , H^{10} , H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $(CD_3)_2SO$), δ , м.д.: 20.6 (C^{25}), 30.0 (C^6), 40.4 (C^{13}), 56.4 (C^{14}), 108.6 (C^4), 124.0 (C^5), 127.8 (C^{10}), 128.0 (C^8 , C^{12} , C^{20} , C^{24}), 128.6 (C^9 , C^{11}), 128.9 (C^{21} , C^{23}), 134.9 (C^7), 135.8 (C^{22}), 136.0 (C^{19}), 152.2 (C^2), 168.3 (C^{15}), 168.9 (C^{16}). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1595, 1630, 1727. Вычислено для $C_{21}H_{20}N_2O_5$, %: С 66.31; Н 5.30; N 7.36. Найдено, %: С 66.39; Н 5.45; N 7.44. Масс-спектр (ESI), m/z : 381.2 $[M+H]^+$.



2-((4-Этилфенил)(1-метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)метил)малоновая кислота (9д)

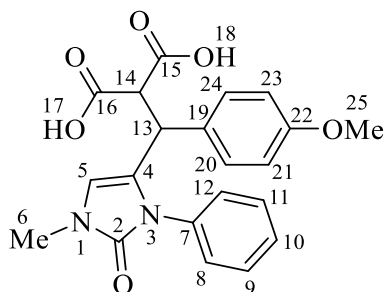
Выход 218 мг (32%), белое твердое вещество, т. пл. 139–141 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $(CD_3)_2SO$), δ , м.д.: 1.11 (т, 3H, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц, H^{26}), 2.47–2.51 (м, 2H, H^{25}), 3.15 (с, 3H, H^6), 4.03 (д, 1H, $^3J_{HH} = 12.2$ Гц, H^{14}), 4.19 (д, 1H, $^3J_{HH} = 12.2$ Гц, H^{13}), 6.75 (д, 2H, $^3J_{HH} = 7.8$ Гц, H^{21} , H^{23}), 6.86 (с, 1H, H^5), 6.97 (д, 2H, $^3J_{HH} = 7.8$ Гц, H^{20} , H^{24}), 7.07 (д, 2H, $^3J_{HH} = 6.8$ Гц, H^8 , H^{12}), 7.40–7.51 (м, 3H, H^9 , H^{10} , H^{11}), 12.75 (уш. с, 2H, H^{17} , H^{18}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $(CD_3)_2SO$), δ , м.д.: 15.3 (C^{26}), 27.6 (C^{25}), 29.9 (C^6), 40.4 (C^{13}), 56.3 (C^{14}), 108.5 (C^4), 124.0 (C^5), 127.3 (C^8 , C^{12}), 127.7 (C^{10}), 128.0 (C^{20} , C^{21} , C^{23} , C^{24}), 128.9 (C^9 , C^{11}), 134.9 (C^7), 136.1 (C^{19}), 142.2 (C^{22}), 152.1 (C^2), 168.3 (C^{15}), 168.9 (C^{16}). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1596, 1645, 1690, 1721. Вычислено для $C_{22}H_{22}N_2O_5$, %: С 66.99; Н 5.62; N 7.10. Найдено, %: С 67.11; Н 5.72; N 7.19. Масс-спектр (ESI), m/z : 395.2 $[M+H]^+$.



2-((4-Бромфенил)(1-метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)метил)малоновая кислота (9е)

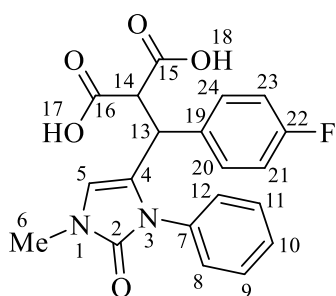
Выход 565 мг (74%), белое твердое вещество, т. пл. 142–144 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $(CD_3)_2SO$), δ , м.д.: 3.16 (с, 3H, H^6), 4.04 (д, 1H, $^3J_{HH} = 12.1$ Гц, H^{14}), 4.20 (д, 1H, $^3J_{HH} = 12.1$ Гц, H^{13}), 6.78 (д, 2H, $^3J_{HH} = 8.5$ Гц, H^{20} , H^{24}), 6.89 (с, 1H, H^5), 7.06 (д, 2H, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, H^8 , H^{12}), 7.34 (д, 2H, $^3J_{HH} = 8.4$ Гц, H^{21} , H^{23}), 7.42–7.48 (м, 3H, H^9 , H^{10} , H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $(CD_3)_2SO$), δ ,

м.д.: 30.0 (C⁶), 40.4 (C¹³), 56.0 (C¹⁴), 109.0 (C⁴), 120.2 (C⁵), 123.2 (C²²), 127.9 (C¹⁰), 128.0 (C⁸, C¹²), 129.0 (C²⁰, C²⁴), 130.4 (C⁹, C¹¹), 130.9 (C²¹, C²³), 134.8 (C⁷), 138.2 (C¹⁹), 152.2 (C²), 168.2 (C¹⁵), 168.7 (C¹⁶). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1596, 1640, 1721. Вычислено для C₂₀H₁₇BrN₂O₅, %: С 53.95; Н 3.85; Br 17.95; N 6.29. Найдено, %: С 54.02; Н 3.93; Br 18.04; N 6.31. Масс-спектр (ESI), m/z: 445.2 [M+H]⁺.



2-((4-Метоксифенил)(1-метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)метил)малоновая кислота (9ж)

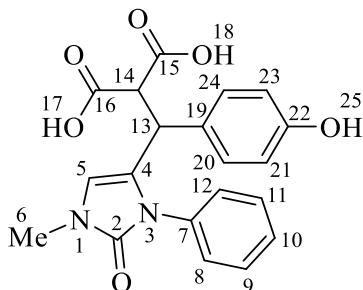
Выход 331 мг (49%), белое твердое вещество, т. пл. 194–196 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, (CD₃)₂SO), δ , м.д.: 3.15 (с, 3H, H⁶), 3.66 (с, 3H, H²⁵), 3.96 (д, 1H, ³J_{HH} = 12.2 Гц, H¹⁴), 4.14 (д, 1H, ³J_{HH} = 12.2 Гц, H¹³), 6.68 (д, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Гц, H²¹, H²³), 6.73 (д, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Гц, H²⁰, H²⁴), 6.83 (с, 1H, H⁵), 7.04 (д, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, H⁸, H¹²), 7.40–7.47 (м, 3H, H⁹, H¹⁰, H¹¹), 12.72 (уш. с, 2H, H¹⁷, H¹⁸). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, (CD₃)₂SO), δ , м.д.: 29.9 (C⁶), 40.1 (C¹³), 54.9 (C¹⁴), 56.4 (C²⁵), 108.4 (C²¹, C²³), 113.4 (C⁴), 124.1 (C⁵), 127.7 (C⁸, C¹²), 128.0 (C¹⁰), 128.9 (C⁹, C¹¹), 129.2 (C²⁰, C²⁴), 130.5 (C¹⁹), 134.9 (C⁷), 152.2 (C²), 158.1 (C²²), 168.3 (C¹⁷), 168.9 (C¹⁸). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1250, 1506, 1610, 1724, 1773. Вычислено для C₂₁H₂₀N₂O₆, %: С 63.63; Н 5.09; N 7.07. Найдено, %: С 63.85; Н 5.21; N 7.16. Масс-спектр (ESI), m/z: 397.2 [M+H]⁺.



2-((4-Фторфенил)(1-метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)метил)малоновая кислота (9з)

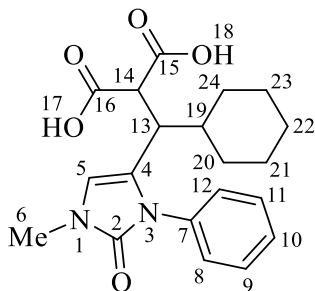
Выход 146 мг (25%), белое твердое вещество, т. пл. 237–239 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO), δ , м.д.: 3.15 (с, 3H, H⁶), 4.01 (д, 1H, ³J_{HH} = 11.8 Гц, H¹⁴), 4.20 (д, 1H, ³J_{HH} = 11.9 Гц, H¹³), 6.76–6.90 (м, 3H, H⁵, H²¹, H²³), 6.91–7.09 (м, 4H, H⁸, H¹², H²⁰, H²⁴), 7.44 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.1 Гц, H⁹, H¹⁰, H¹¹), 12.80 (уш. с, 2H, H¹⁷, H¹⁸). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, (CD₃)₂SO), δ , м.д.: 29.9 (C⁶), 40.1 (C¹³), 56.2 (C¹⁴), 108.7 (C⁴), 114.7 (д, ²J_{CF} = 21.3 Гц, C²¹, C²³), 123.4 (C⁵), 127.8 (C¹⁰), 127.9 (C⁸, C¹²),

128.9 (C⁹, C¹¹), 129.2 (C¹⁹), 130.0 (д, $^3J_{CF} = 8.2$ Гц, C²⁰, C²⁴), 134.78 (C⁷), 152.14 (C²), 161.0 (д, $^1J_{CF} = 243.2$ Гц, C²²), 168.2 (C¹⁵), 168.7 (C¹⁶). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1595, 1631, 1726. Вычислено для C₂₀H₁₇FN₂O₅, %: С 62.50; Н 4.46; N 7.29. Найдено, %: С 62.72; Н 4.58; N 7.37. Масс-спектр (ESI), m/z : 385.2 [M+H]⁺.



2-((4-Гидроксифенил)(1-метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)метил)малоновая кислота (9и)

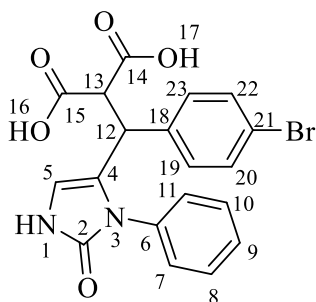
Выход 67 мг (10%), белое твердое вещество, т. пл. 203–205 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, (CD₃)₂SO), δ , м.д.: 3.15 (с, 3H, H⁶), 3.90 (д, 1H, $^3J_{HH} = 12.3$ Гц, H¹⁴), 4.09 (д, 1H, $^3J_{HH} = 12.1$ Гц, H¹³), 6.43–6.71 (м, 4H, H²⁰, H²¹, H²³, H²⁴), 6.78 (с, 1H, H⁵), 6.99–7.04 (м, 2H, H⁸, H¹²), 7.28–7.53 (м, 3H, H⁹, H¹⁰, H¹¹), 9.21 (с, 1H, H²⁵), 12.67 (уш. с, 2H, H¹⁷, H¹⁸). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, (CD₃)₂SO), δ , м.д.: 29.9 (C⁶), 40.4 (C¹³), 56.5 (C¹⁴), 108.2 (C⁴), 114.7 (C²¹, C²³), 114.9 (C⁵), 124.2 (C¹⁰), 128.0 (C⁸, C¹²), 128.7 (C²⁰, C²⁴), 128.8 (C⁹, C¹¹), 129.1 (C¹⁹), 134.9 (C⁷), 152.2 (C²), 156.1 (C²²), 168.3 (C¹⁵), 168.9 (C¹⁶). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1235, 1615, 1724. Вычислено для C₂₀H₁₈N₂O₆, %: С 62.82; Н 4.75; N 7.33. Найдено, %: С 63.04; Н 4.91; N 7.46. Масс-спектр (ESI), m/z : 383.1 [M+H]⁺.



2-(Циклогексил(1-метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)метил)малоновая кислота (9к)

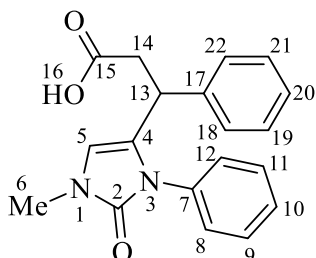
Выход 291 мг (46%), белое твердое вещество, т. пл. 176–178 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, (CD₃)₂SO), δ , м.д.: 0.62–0.69 (м, 1H, H²²), 0.76–1.02 (м, 5H, H²⁰, H²², H²⁴), 1.25 (т.д, 1H, $^3J_{HH} = 11.9$, 3.2 Гц, H¹⁹), 1.47 (т, 2H, $^3J_{HH} = 9.9$ Гц, H²¹, H²³), 1.57–1.65 (м, 2H, H²¹, H²³), 3.14 (с, 3H, H⁶), 3.18 (д, 1H, $^3J_{HH} = 3.9$ Гц, H¹³), 3.66 (д, 1H, $^3J_{HH} = 11.9$ Гц, H¹⁴), 6.50 (с, 1H, H⁵), 7.44–7.50 (м, 4H, H⁸, H⁹, H¹¹, H¹²), 12.86 (уш. с, 2H, H¹⁷, H¹⁸). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, (CD₃)₂SO), δ , м.д.: 25.67 (C²¹), 25.73 (C²³), 26.1 (C²²), 27.1 (C²⁰), 29.9 (C²⁴), 31.3 (C⁶), 38.6 (C¹⁹), 40.4 (C¹³), 54.4 (C¹⁴), 110.2 (C⁴), 121.0 (C⁵), 127.3 (C¹⁰), 128.4 (C⁸, C¹²), 128.7 (C⁹, C¹¹), 135.7 (C⁷), 152.2 (C²), 169.47 (C¹⁵), 169.51

(C¹⁶). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1595, 1726, 2924. Вычислено для C₂₀H₂₄N₂O₅, %: C 64.50; H 6.50; N 7.52. Найдено, %: C 64.57; H 6.59; N 7.55. Масс-спектр (ESI), m/z: 373.3 [M+H]⁺.



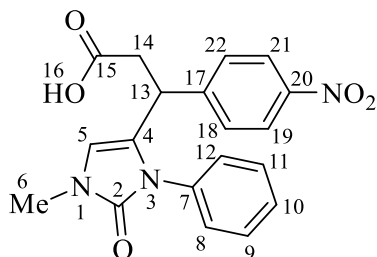
2-((4-Бромфенил)(2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)метил)малоновая кислота (9н)

Выход 652 мг (88%), белое твердое вещество, т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO), δ , м.д.: 4.08 (д, 1H, ³J_{HH} = 12.2 Гц, H¹³), 4.16 (д, 1H, ³J_{HH} = 12.1 Гц, H¹²), 6.73–6.81 (м, 3H, H⁵, H¹⁹, H²³), 7.04 (д, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, H⁷, H¹¹), 7.29–7.35 (м, 2H, H²⁰, H²²), 7.36–7.52 (м, 3H, H⁸, H⁹, H¹⁰), 10.11 (д, 1H, ³J_{HH} = 2.5 Гц, H¹), 12.77 (с, 1H, H¹⁶), 12.93 (с, 1H, H¹⁷). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, (CD₃)₂SO), δ , м.д.: 40.5 (C¹²), 55.9 (C¹³), 104.9 (C⁵), 120.1 (C⁴), 124.4 (C²¹), 127.7 (C⁹), 128.1 (C⁷, C¹¹), 128.9 (C¹⁹, C²³), 130.4 (C⁸, C¹⁰), 130.9 (C²⁰, C²²), 134.8 (C⁶), 138.5 (C¹⁸), 153.0 (C²), 168.3 (C¹⁴), 168.8 (C¹⁵). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1595, 1638, 1716. Вычислено для C₁₉H₁₅BrN₂O₅, %: C 52.92; H 3.51; Br 18.53; N 6.50. Найдено, %: C 52.13; H 3.64; Br 18.60; N 6.58. Масс-спектр (ESI), m/z: 431.1 [M+H]⁺.



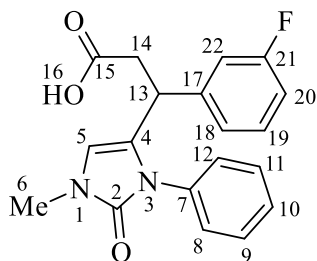
3-(1-Метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)-3-фенилпропановая кислота (10б)

Выход 303 мг (55%), белое твердое вещество, т. пл. 222–224 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, (CD₃)₂SO), δ , м.д.: 2.62–2.67 (м, 1H, H¹⁴), 2.82–2.87 (м, 1H, H¹⁴), 3.18 (с, 3H, H⁶), 4.06 (т, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Гц, H¹³), 6.65 (с, 1H, H⁵), 6.86 (д, 2H, ³J_{HH} = 6.3 Гц, H¹⁸, H²²), 6.99 (д, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Гц, H¹⁹, H²¹), 7.11–7.15 (м, 3H, H⁸, H¹², H²⁰), 7.33–7.37 (м, 3H, H⁹, H¹⁰, H¹¹), 12.23 (уш. с, 1H, H¹⁶). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, (CD₃)₂SO), δ , м.д.: 29.9 (C⁶), 37.5 (C¹⁴), 39.0 (C¹³), 109.2 (C⁴), 124.2 (C⁵), 126.6 (C²⁰), 127.3 (C⁸, C¹²), 127.6 (C¹⁰), 127.9 (C¹⁸, C²²), 128.1 (C¹⁹, C²¹), 128.8 (C⁹, C¹¹), 135.0 (C⁷), 141.0 (C¹⁷), 152.5 (C²), 172.1 (C¹⁵). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1455, 1596, 1633, 1731. Вычислено для C₁₉H₁₈N₂O₃, %: C 70.79; H 5.63; N 8.69. Найдено, %: C 70.86; H 5.71; N 8.73. Масс-спектр (ESI), m/z: 323.2 [M+H]⁺.



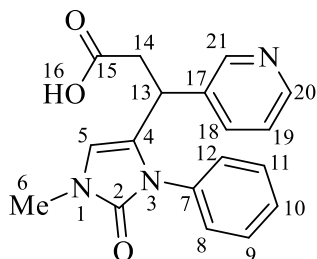
3-(1-Метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-3-(4-нитрофенил)пропановая кислота (10в)

Выход 116 мг (18%), белое твердое вещество, т. пл. 200–202 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 2.73 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.3, 8.0$ Гц, H^{14}), 2.93 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.3, 7.4$ Гц, H^{14}), 3.19 (с, 3H, H^6), 4.23 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, H^{13}), 6.74 (с, 1H, H^5), 6.97–7.04 (м, 2H, $\text{H}^8, \text{H}^{12}$), 7.12 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, $\text{H}^{18}, \text{H}^{22}$), 7.31–7.39 (м, 3H, $\text{H}^9, \text{H}^{10}, \text{H}^{11}$), 7.99 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, $\text{H}^{19}, \text{H}^{21}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 30.0 (C^6), 37.4 (C^{14}), 38.2 (C^{13}), 110.0 (C^4), 123.0 (C^5), 123.2 ($\text{C}^{19}, \text{C}^{21}$), 127.8 (C^{10}), 128.0 ($\text{C}^8, \text{C}^{12}$), 128.9 ($\text{C}^{18}, \text{C}^{22}$), 128.9 ($\text{C}^9, \text{C}^{11}$), 134.8 (C^7), 146.2 (C^{17}), 149.0 (C^{20}), 152.4 (C^2), 171.7 (C^{15}). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1510, 1595, 1718. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$, %: С 62.12; Н 4.66; N 11.44. Найдено, %: С 62.20; Н 4.79; N 11.53. Масс-спектр (ESI), m/z : 368.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



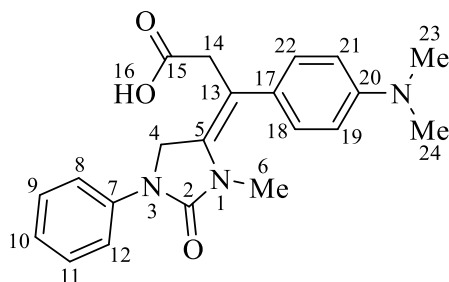
3-(3-Фторфенил)-3-(1-метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)пропановая кислота (10л)

Выход 414 мг (63%), белое твердое вещество, т. пл. 205–207 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 2.67 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.2, 7.8$ Гц, H^{14}), 2.86 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.3, 7.8$ Гц, H^{14}), 3.18 (с, 3H, H^6), 4.08 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, H^{13}), 6.61–6.70 (м, 2H, $\text{H}^{20}, \text{H}^{22}$), 6.67 (с, 1H, H^5), 6.93 (тд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6, 2.6$ Гц, H^{18}), 7.01 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Гц, $\text{H}^8, \text{H}^{12}$), 7.17 (тд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0, 6.1$ Гц, H^{19}), 7.34–7.39 (м, 3H, $\text{H}^9, \text{H}^{10}, \text{H}^{11}$), 12.28 (уш. с, 1H, H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 29.9 (C^6), 37.2 (C^{14}), 38.5 (C^{13}), 109.5 (C^5), 113.5 (C^4), 113.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 93.4$ Гц, C^{20}), 113.8 (д, $^2J_{\text{CF}} = 93.2$ Гц, C^{22}), 127.7 (C^{10}), 127.9 ($\text{C}^8, \text{C}^{12}$), 128.9 ($\text{C}^9, \text{C}^{11}$), 130.0 (C^{19}), 134.9 (C^7), 144.0 (C^{17}), 152.4 (C^2), 161.9 (д, $^1J_{\text{CF}} = 243.2$ Гц, C^{21}), 171.9 (C^{15}). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1460, 1594, 1629, 1728. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$, %: С 67.05; Н 5.03; N 8.23. Найдено, %: С 67.20; Н 5.16; N 8.30. Масс-спектр (ESI), m/z : 341.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



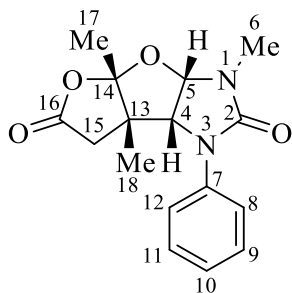
3-(1-Метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-3-(пиридин-3-ил)пропановая кислота (10м)

Выход 478 мг (86%), белое твердое вещество, т. пл. 239–241 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 2.85 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.4$, 8.1 Гц, H^{14}), 2.97 (с, 3H, H^6), 3.08 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.4$, 6.9 Гц, H^{14}), 4.37 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Гц, H^{13}), 7.10–7.28 (м, 2H, H^5 , H^{19}), 7.33–7.53 (м, 3H, H^8 , H^{10} , H^{12}), 7.60–7.94 (м, 3H, H^9 , H^{11} , H^{18}), 8.47 (с, 1H, H^{20}), 8.63 (с, 1H, H^{21}), 12.37 (уш. с, 1H, H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 27.2 (C^6), 35.0 (C^{14}), 38.7 (C^{13}), 105.6 (C^5), 120.3 (C^8 , C^{12}), 123.7 (C^{19}), 125.0 (C^{10}), 125.7 (C^4), 129.0 (C^9 , C^{11}), 135.3 (C^{18}), 136.5 (C^{17}), 137.3 (C^7), 148.3 (C^{21}), 149.5 (C^{20}), 151.3 (C^2), 172.0 (C^{15}). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1596, 1632, 1712. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$, %: С 66.86; Н 5.30; N 13.00. Найдено, %: С 66.91; Н 5.46; N 13.09. Масс-спектр (ESI), m/z : 324.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



(*E*)-3-(4-(Диметиламино)фенил)-3-(3-метил-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-илиден)пропановая кислота (11)

Выход 57 мг (9%), белое твердое вещество, т. пл. 213–215 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 2.78 (с, 6H, H^{23} , H^{24}), 3.13 (с, 3H, H^6), 3.58 (с, 2H, H^4), 3.63 (с, 2H, H^{14}), 6.47 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, H^{19} , H^{21}), 6.62 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, H^{18} , H^{22}), 7.05 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, H^8 , H^{12}), 7.29–7.37 (м, 3H, H^9 , H^{10} , H^{11}), 12.62 (уш. с, 1H, H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 27.22 (C^6), 27.47 (C^4), 28.88 (C^{14}), 40.17 (C^{23} , C^{24}), 112.20 (C^{19} , C^{21}), 114.25 (C^{13}), 118.51 (C^5), 125.52 (C^{17}), 127.27 (C^8 , C^{12}), 127.69 (C^{10}), 128.28 (C^{18} , C^{22}), 128.68 (C^9 , C^{11}), 135.28 (C^7), 148.82 (C^{20}), 152.13 (C^2), 171.47 (C^{15}). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1346, 1594, 1727. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, %: С 69.02; Н 6.34; N 11.50. Найдено, %: С 69.11; Н 6.45; N 11.62. Масс-спектр (ESI), m/z : 366.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



(3a*S*,4a*S*,7a*S*,7b*R*)-3,4a,7a-Триметил-1-фенилгексагидро-2*H*-фуоро[3',2':4,5]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6(4a*H*)-дион (12)

Выход 119 мг (23%), белое твердое вещество, т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 1.29 (с, 3H, H^{18}), 1.49 (с, 3H, H^{17}), 2.11 (д, 1H, $J = 17.5$ Гц, H^{15}), 2.68 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.5$ Гц, H^{15}), 2.81 (с, 3H, H^6), 4.87 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, H^4), 5.86 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, H^5), 7.12 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} J = 7.3$ Гц, H^{10}), 7.38 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, H^8 , H^{12}), 7.47 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, H^9 , H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м.д.: 19.65 (C^{18}), 19.81 (C^{17}), 27.89 (C^6), 37.50 (C^{15}), 53.17 (C^{13}), 63.73 (C^4), 89.56 (C^5), 118.49 (C^{14}), 119.44 (C^8 , C^{12}), 123.44 (C^{10}), 128.88 ($\text{C}^{9,11}$), 139.49 (C^7), 155.22 (C^2), 171.01 (C^{16}). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1596, 1698, 1786. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, %: C 63.56; H 6.00; N 9.27. Найдено, %: C 63.62; H 6.13; N 9.35. Масс-спектр (ESI), m/z : 303.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.4 Биологическая активность

Синтезированные соединения были исследованы на цитотоксичность в отношении нормальных и опухолевых клеточных линий человека. Для проведения экспериментов использовали опухолевые культуры клеток М-HeLa клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния HeLa, клон М-HeLa); HuTu 80 – аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека; Wi-38 – VA 13 subline 2RA – легкое эмбриона человека из коллекции Института цитологии РАН (Санкт-Петербург); клетки печени человека (Chang liver) из коллекции НИИ вирусологии РАМН (Москва). Клеточные линии М-HeLa, HuTu 80, Wi-38 культивировали в стандартной питательной среде Игла, разработанной Институтом полиомиелита и вирусного энцефалита им. Чумакова (компания PanEco), с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки и 1% незаменимых аминокислот.

Цитотоксический анализ

Цитотоксическое действие на клетки определяли с помощью колориметрического анализа пролиферации клеток (МТТ-тест). Клетки высевали на 96-луночный планшет Nunc в концентрации 5×10^3 клеток на лунку в объеме 100 мкл среды и культивировали в CO_2 -инкубаторе при 37°C в течение 24 ч. Затем питательную среду удаляли, и в лунки добавляли растворы исследуемых соединений, приготовленные непосредственно в питательной среде. Для

лучшей растворимости добавляли ДМСО, концентрация которого в экспериментальных лунках не превышала 1%. После 24 часов инкубации клеток с исследуемыми соединениями питательную среду удаляли из планшетов, добавляли 100 мкл бессывороточной питательной среды, содержащей МТТ в концентрации 0,5 мг/мл, и клетки инкубировали в течение 4 часов при 37°C. Для растворения кристаллов формазана в каждую лунку добавляли 100 мкл ДМСО. Абсорбцию регистрировали при 540 нм на микропланшетном ридере Invitrologic (Россия). Расчет IC₅₀, (концентрации тестируемого соединения, вызывающей подавление роста клеток на 50%) производился с помощью программы: MLA - «Quest Graph™ IC₅₀ Calculator». AAT Bioquest, Inc. [118]. Эксперименты для всех соединений повторяли три раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые изучено взаимодействие *N*-замещенных имидазолин-2-онов с рядом электрофильных (*o*-метилехиноны, арилиденмалонаты) реагентов и разработаны подходы к синтезу новых (поли)циклических мочевин, в том числе ранее неизвестных типов, выявлены структурные и электронные факторы, влияющие на направление реакций имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами в присутствии кислот.

2. В ходе изучения электронного строения *N*-замещенных имидазолин-2-онов впервые установлено, что введение электронодонорных заместителей оказывает большее влияние на карбонильную группу, чем на связь C=C, повышая электронную плотность на атоме кислорода. Это приводит к неожиданному эффекту: вопреки теоретическим предсказаниям, реакционная способность имидазолинонов, содержащих донорные и/или способные к стабилизации положительного заряда заместители у атомов азота в кислотно-катализируемых реакциях с электрофилами *снижается* из-за преимущественного протонирования по атому кислорода и образования ранее неизвестных солей 2-гидроксиимидазолия. Установлено, что тщательный подбор растворителя и используемой в качестве катализатора кислоты позволяет изменить направление реакции и осуществить взаимодействие имидазолин-2-она с электрофильным реагентом, при этом наиболее оптимальной с точки зрения выхода продуктов оказалась пара *n*-толуолсульфокислота/хлороформ.

3. Впервые осуществлено взаимодействие имидазолин-2-онов с *o*-метилехинонами, генерируемыми *in situ*, и получены первые представители нового класса полициклических мочевин - тетрагидрохромено[2,3-*d*]имидазолидин-2-оны. Обнаружено, что реакция может протекать как в условиях кислотного катализа, так и фотохимически, причем фотокаталитический вариант (облучение светом с длиной волны 365 нм в этаноле) позволяет существенно повысить региоселективность реакции. Установлено, что использование эфира трифтористого бора в качестве катализатора в реакции имидазолин-2-онов с *o*-метилехинонами меняет ее направление: вместо ожидаемых имидазохроманонов с высоким выходом образуются ранее не описанные 3*H*-спиро[бензофуран-2,4'-имидазолидин]-2'-оны. Предложен механизм этой изомеризации, включающий координацию кислоты Льюиса по атому кислорода, разрыв связи C-O и внутримолекулярную циклизацию.

4. Разработан новый региоселективный метод синтеза 2-((имидазолил)(арил)метил)малоновых и 3-арил-3-имидазолилпропановых кислот на основе трехкомпонентной реакции имидазолин-2-онов, ароматических/алициклических альдегидов и кислоты Мельдрума под действием видимого света (420 нм) и получен ряд представителей этих ранее неизвестных производных циклических мочевин. Установлено, что использование в этой

реакции диацетила (бутан-1,2-диона) вместо альдегида приводит к образованию новой трициклической мочевины – гексагидро-2*H*-фууро[3',2':4,5]фууро[2,3-*d*]имидазол-2,6(4*aH*)-диона.

5. На основе данных комплекса физических методов (УФ-спектроскопия, динамическая ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, циклическая вольтамперометрия), модельных экспериментов и квантово-химических расчетов предложен детальный механизм реакции имидазолин-2-онов, альдегидов и кислоты Мельдрума, включающий стадии фотохимической конденсации Кневенагеля, инициирования радикальной цепи фотовозбужденным арилиденмалонатом, присоединения радикала арилиденмалоната к имидазолин-2-ону и последующей внутримолекулярной циклизации. Установлено, что эта реакция представляет собой первый пример многокомпонентной реакции с участием кислоты Мельдрума, протекающей по свободнорадикальному механизму с инверсией реакционной способности промежуточных арилиденмалонатов.

6. Впервые изучена цитотоксичность некоторых полученных соединений в отношении опухолевых (М-HeLa, NuTu 80) и нормальных (WI38, Chang liver) клеточных линий. Показано, что наиболее активные соединения (2-((4-бромфенил)(2-оксо-3-фенил-2,3-дигидроимидазол-4-ил)метил)малоновая кислота, 2-((4-этилфенил)(1-метил-2-оксо-3-фенил-2,3-дигидроимидазол-4-ил)метил)малоновая кислота) обладают селективной цитотоксичностью в отношении линии клеток М-HeLa (концентрация полумаксимального ингибирования, $IC_{50} \approx 50$ мкМ), сравнимой с цитотоксичностью препарата сравнения 5-фторурацила (концентрация полумаксимального ингибирования, $IC_{50} = 75.6 \pm 6.1$ мкМ).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BHD	бензгидрилий
BHT	2,6-ди- <i>трет</i> -бутил-4-метилфенол
BINOL	1,1'-би-2-нафтол
Bn	бензильная группа
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонильная группа
BP	бензофенон
Cbz	бензилоксикарбонильная группа
CPET	синхронный перенос протона и электрона
dba	дибензилиденацетон
D-CSA	<i>D</i> -камфора-10-сульфо кислота
DMDO	диметилдиоксиран
dpm	дипивалоилметанат
DPP	дифенилгидрофосфат
<i>dr</i>	диастереомерное соотношение
dtbbpy	4,4'-ди- <i>трет</i> -бутил-2,2'-бипиридил
<i>ee</i>	энантиомерный избыток
<i>er</i>	энантиомерное соотношение
ESI-MS	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением в электрическом поле
EWG	электроноакцепторная группа
FL	флуоресцеин
GB	основность в газовой фазе
HAT	перенос атома водорода
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
IEDDA	реакция Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями
KHDMS	гексаметилдисилазид калия
<i>L</i> -CSA	<i>L</i> -камфора-10-сульфо кислота
LED	светодиод
LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
MW	микроволновое излучение
NBO	натуральная молекулярная орбиталь
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
<i>o</i> -DCB	<i>o</i> -дихлорбензол

РА	сродство к протону
PEG300	полиэтиленгликоль-300
PG	защитная группа
Ph ₂ (<i>S</i> -DOSP) ₄	тетракис[(<i>S</i>)- <i>N</i> -(додецилбензолсульфонил)пролинат] дирода
PMP	<i>n</i> -метоксифенильная группа
ppy	2-фенилпиридиновая группа
PSS	фотостационарное состояние
<i>R</i> -РА	(<i>R</i>)-(-)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилфосфат
<i>rr</i>	региоселективное соотношение
TBS	<i>трет</i> -бутил(диметил)силил
TEMPO	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
Tf	трифлильная группа
TFA	трифторуксусная кислота
TFP	2,2,3,3-тетрафтор-1-пропанол
TFPNa	2,2,3,3-тетрафтор-1-пропоксид натрия
TIPS	триизопропилсилил
TPT	2,4,6-трис(4-метоксифенил)пирилий
TRIP	(<i>R</i>)-3,3'-бис(2,4,6-триизопропилфенил)-1,1'-бинафтил-2,2'-диил гидрофосфат
Ts	тозильная группа
Tse	2-(тозил)этильная группа
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	<i>N,N'</i> -диметилформамид
ДХЭ	дихлорэтан
мд	миллионные доли
НЭП	неподеленная электронная пара
ТГФ	тетрагидрофуран
ЦВА	циклическая вольт-амперметрия
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Khakimov, M.S. Reaction of Resorcinol and Its Derivatives with Urea Acetals / M.S. Khakimov, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.I. Konovalov // Russ. J. Gen. Chem. – 2009. – V.79, №6. – P.1163-1166.
- 2 Burilov, A.R. Reaction of 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-1-Methyl-3-Phenylurea with Pyrogallol / A.R. Burilov, A.S. Gazizov, M.S. Khakimov, N.I. Kharitonova, M.A. Pudovik, A.I. Konovalov // Russ. J. Gen. Chem. – 2008. – V.78, №12. – P.2411-2412.
- 3 Burilov, A.R. Reactions of Resorcinol Derivatives with 1-Methyl-3-Phenylimidazol-2-One as a New Method for the Synthesis of 5-Arylimidazolidin-2-Ones / A.R. Burilov, M.S. Khakimov, A.S. Gazizov, M.A. Pudovik, V. V Syakaev, D.B. Krivolapov, A.I. Konovalov // Mendelev Comm. – 2008. – V.18. – P.54-55.
- 4 Barrios Sosa, A.C. Synthesis of Axinohydantoins / A.C. Barrios Sosa, K. Yakushijin, D.A. Horne // J. Org. Chem. – 2002. – V.67, №13. – P.4498-4500.
- 5 Vicente-García, E. Unsaturated Lactams: New Inputs for Povarov-Type Multicomponent Reactions / E. Vicente-García, F. Catti, R. Ramón, R. Lavilla // Org. Lett. – 2010. – V.12, №4. – P.860-863.
- 6 Espinoza-Hicks, C. Synthesis of Exo-Imidazolidin-2-One Dienes, Their Isomerization, and Selectivity in Diels-Alder Cycloadditions / C. Espinoza-Hicks, P. Montoya, R. Bautista, H.A. Jiménez-Vázquez, L.M. Rodríguez-Valdez, A.A. Camacho-Dávila, F.P. Cossío, F. Delgado, J. Tamariz // J. Org. Chem. – 2018. – V.83, №10. – P.5347-5364.
- 7 Richard A. Schnettler, Richard C. Dage, and J.M.G. 4-Aroyl-1,3-Dihydro-2*H*-Imidazol-2-Ones, a New Class of Cardiotonic Agents / and J.M.G. Richard A. Schnettler, Richard C. Dage // J. Med. Chem. – 1982. – V.25, №12. – P.1477-1481.
- 8 Sheppeck, J.E. Hydantoins, Triazolones, and Imidazolones as Selective Non-Hydroxamate Inhibitors of Tumor Necrosis Factor- α Converting Enzyme (TACE) / J.E. Sheppeck, J.L. Gilmore, A. Tebben, C.B. Xue, R.Q. Liu, C.P. Decicco, J.J.W. Duan // Bioorganic Med. Chem. Lett. – 2007. – V.17, №10. – P.2769-2774.
- 9 Chugunova, E.A. Anticancer Activity of New Benzofuroxan–Imidazolone Hybrids / E.A. Chugunova, A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, A.D. Voloshina, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, T.A. Melnikova, A.I. Tulesinova, N.I. Akylbekov, N.A. Akhatayev, V. V. Syakaev // Mendelev Comm. – 2021. – V.31, №11. – P.865-866.
- 10 Kuznetsova, E.A. Hypervalent Sulfur Derivatives as Sulfenylating Reagents: Visible-Light-Mediated Direct Thiolation of Activated C(Sp²)–H Bonds with Dihalosulfuranes / E.A. Kuznetsova, R.R. Rysaeva, A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, T.P. Gerasimova, D.P.

- Gerasimova, O.A. Lodochnikova, V.I. Morozov, S.Z. Vatsadze, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Org. Lett.* – 2024. – V.26, №20. – P.4323-4328.
- 11 Liu, W. Functionalization of Piperidine Derivatives for the Site-Selective and Stereoselective Synthesis of Positional Analogues of Methylphenidate / W. Liu, T. Babl, A. Röther, O. Reiser, H.M.L. Davies // *Chem. – A Eur. J.* – 2020. – V.26, №19. – P.4236-4241.
 - 12 Tereshchenko, O.D. Electrochemical Scaled-up Synthesis of Cyclic Enecarbamates as Starting Materials for Medicinal Chemistry Relevant Building Blocks / O.D. Tereshchenko, M.Y. Perebiynis, I. V. Knysh, O. V. Vasylets, A.A. Sorochenko, E.Y. Slobodyanyuk, E.B. Rusanov, O. V. Borysov, S. V. Kolotilov, S. V. Ryabukhin, D.M. Volochnyuk // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – V.362, №15. – P.3229-3242.
 - 13 Maiden, T.M.M. A Convergent Strategy towards Febrifugine and Related Compounds / T.M.M. Maiden, N. Mbelesi, P.A. Procopiou, S. Swanson, J.P.A. Harrity // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – V.16, №22. – P.4159-4169.
 - 14 Zhou, L. A Versatile Enantioselective Catalytic Cyclopropanation-Rearrangement Approach to the Divergent Construction of Chiral Spiroaminals and Fused Bicyclic Acetals / L. Zhou, W. Yan, X. Sun, L. Wang, Y. Tang // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2020. – V.59, №43. – P.18964-18969.
 - 15 Fearnley, S.P. An Oxazolone Cycloadduct Approach to Cis-Fused Decahydroquinoline Alkaloids: Regio- & Stereocontrolled Installation of a C⁵-Substituent by “Radical Clock” / S.P. Fearnley, M.E. Domaradzki // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V.59, №39. – P.3528-3531.
 - 16 Wang, N. Asymmetric Total Syntheses of (–)-Jerantinines A, C, and E, (–)-16-Methoxytabersonine, (–)-Vindoline, and (+)-Vinblastine / N. Wang, J. Liu, C. Wang, L. Bai, X. Jiang // *Org. Lett.* – 2018. – V.20, №1. – P.292-295.
 - 17 Wang, N. Divergent Asymmetric Total Synthesis of (+)-Vincadifformine, (–)-Quebrachamine, (+)-Aspidospermidine, (–)-Aspidospermine, (–)-Pyrifolidine, and Related Natural Products / N. Wang, S. Du, D. Li, X. Jiang // *Org. Lett.* – 2017. – V.19, №12. – P.3167-3170.
 - 18 Engelsma, S.B. Reaction Rates of Various *N*-Acylenamines in the Inverse-Electron-Demand Diels–Alder Reaction / S.B. Engelsma, T.C. van den Ende, H.S. Overkleeft, G.A. van der Marel, D. V. Filippov // *European J. Org. Chem.* – 2018. – V.2018, №20–21. – P.2587-2591.
 - 19 Wang, Z. Cyclic Enecarbamates as Precursors of α,β -Unsaturated Iminium Ions: Reactivity and Synthesis of 6,6-Spirocyclic Ring Systems / Z. Wang, N. Krogsgaard-Larsen, B. Daniels, D.P. Furkert, M.A. Brimble // *J. Org. Chem.* – 2016. – V.81, №21. – P.10366-10375.
 - 20 Espinoza-Hicks, C. Synthesis of Exo -Imidazolidin-2-One Dienes, Their Isomerization, and Selectivity in Diels–Alder Cycloadditions / C. Espinoza-Hicks, P. Montoya, R. Bautista, H.A. Jiménez-Vázquez, L.M. Rodríguez-Valdez, A.A. Camacho-Dávila, F.P. Cossío, F. Delgado, J. Tamariz // *J. Org. Chem.* – 2018. – V.83, №10. – P.5347-5364.

- 21 Beng, T.K. Iridium-Catalyzed α -Alkynylation of Cyclic Nonaromatic Eneformamides: Application to the Synthesis of Azapolycyclic Architectures / T.K. Beng, F. Wanjiku // *New J. Chem.* – 2019. – V.43, №12. – P.4664-4668.
- 22 Bassler, D.P. Expedient Access to α,β -Difunctionalized Azepenes Using α -Halo Eneformamides: Application to the One-Pot Synthesis of 2-Benzazepanes / D.P. Bassler, L. Spence, A. Alwali, O. Beale, T.K. Beng // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V.13, №8. – P.2285-2292.
- 23 Kemp, G.C. Synthesis and in Vitro Evaluation of SG3227, a Pyrrolobenzodiazepine Dimer Antibody-Drug Conjugate Payload Based on Sibiromycin / G.C. Kemp, A.C. Tiberghien, N. V. Patel, F. D'Hooge, S.M. Nilapwar, L.R. Adams, S. Corbett, D.G. Williams, J.A. Hartley, P.W. Howard // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V.27, №5. – P.1154-1158.
- 24 He, L. Highly Enantioselective Aza-Diels–Alder Reaction of 1-Azadienes with Enecarbamates Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids / L. He, G. Laurent, P. Retailleau, B. Folléas, J. Brayer, G. Masson // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2013. – V.52, №42. – P.11088-11091.
- 25 Maskrey, T.S. A Five-Component Biginelli-Diels-Alder Cascade Reaction / T.S. Maskrey, M.C. Frischling, M.L. Rice, P. Wipf // *Front. Chem.* – 2018. – V.6. – P.376.
- 26 Santoyo, B.M. Enantiopure 4-oxazolin-2-ones and 4-methylene-2-oxazolidinones as Chiral Building Blocks in a Divergent Asymmetric Synthesis of Heterocycles / B.M. Santoyo, C. González-Romero, D. Zárate-Zárate, R.I. Hernández-Benitez, V. Pelayo, E. Barrera, C.H. Escalante, A. Fuentes-Benites, G. Martínez-Morales, J. López, M.A. Vázquez, F. Delgado, H.A. Jiménez-Vázquez, J. Tamariz // *Chirality.* – 2019. – V.31, №9. – P.719-749.
- 27 Galván, A. Stereoselective Synthesis of Pyrroloquinolines by a Brønsted Acid Catalyzed [4+2]-Heterocyclization of Indole-7-Carbaldehydes, Anilines and Electron-Rich Alkenes / A. Galván, R. Fontaneda, F.J. Fañanás, F. Rodríguez // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – V.358, №11. – P.1741-1745.
- 28 Reyes-Gutiérrez, P.E. Helquats as Promoters of the Povarov Reaction: Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Scaffolds Catalyzed by Helicene-Viologen Hybrids / P.E. Reyes-Gutiérrez, T.T. Amatov, P. Švec, I. Císařová, D. Šaman, R. Pohl, F. Teplý, L. Pospíšil // *Chempluschem.* – 2020. – V.85, №10. – P.2212-2218.
- 29 Liu, X. Halogen Bond-Catalyzed Povarov Reactions / X. Liu, P.H. Toy // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – V.362, №16. – P.3437-3441.
- 30 Yu, J. Sodium Salts of Anionic Chiral Cobalt(III) Complexes as Catalysts of the Enantioselective Povarov Reaction / J. Yu, H.-J. Jiang, Y. Zhou, S.-W. Luo, L.-Z. Gong // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2015. – V.54, №38. – P.11209-11213.
- 31 Cerra, B. Exploiting Chemical Toolboxes for the Expedited Generation of Tetracyclic Quinolines as a Novel Class of PXR Agonists / B. Cerra, A. Carotti, D. Passeri, R. Sardella, G. Moroni, A.

- Di Michele, A. Macchiarulo, R. Pellicciari, A. Gioiello // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2019. – V.10, №4. – P.677-681.
- 32 Min, C. Dual C–H Functionalization of *N*-Aryl Amines: Synthesis of Polycyclic Amines *via* an Oxidative Povarov Approach / C. Min, A. Sanchawala, D. Seidel // *Org. Lett.* – 2014. – V.16, №10. – P.2756-2759.
- 33 Vicente-García, E. New Heterocyclic Inputs for the Povarov Multicomponent Reaction / E. Vicente-García, R. Ramón, R. Lavilla // *Synthesis (Stuttg.)*. – 2011. – V.2011, №14. – P.2237-2246.
- 34 Rao Kovvuri, V.R. Generation and Reactivity of 2-Amido-1,3-Diaminoallyl Cations: Cyclic Guanidine Annulations *via* Net (3 + 2) and (4 + 3) Cycloadditions / V.R. Rao Kovvuri, H. Xue, D. Romo // *Org. Lett.* – 2020. – V.22, №4. – P.1407-1413.
- 35 Baumann, A.N. Chemodivergent and Stereoselective Access to Fused Isoxazoline Azetidines and Thietanes through [3 + 2]-Cycloadditions / A.N. Baumann, F. Reiners, T. Juli, D. Didier // *Org. Lett.* – 2018. – V.20, №21. – P.6736-6740.
- 36 Yan, H. Silver-Catalyzed Cyclization of Nitrones with 2-Azetine: A Radical Approach to 2,3-Disubstituted Quinolines / H. Yan, X. Li, C. Wang, B. Wan // *Org. Chem. Front.* – 2017. – V.4, №9. – P.1833-1838.
- 37 Xu, Z. Probing the Peroxycarbenium [3+2] Cycloaddition Reactions with 1,2-Disubstituted Ethylenes: Results and Insights / Z. Xu, S. Wittlin, Y. Wu // *Chem. – A Eur. J.* – 2017. – V.23, №9. – P.2031-2034.
- 38 Cecioni, S. Novel Routes to Either Racemic or Enantiopure α -Amino-(4-Hydroxy-Pyrrolidin-3-yl)Acetic Acid Derivatives and Biological Evaluation of a New Promising Pharmacological Scaffold / S. Cecioni, K. Aouadi, J. Guiard, S. Parrot, N. Strazielle, S. Blondel, J.-F. Gherzi-Egea, C. Chapelle, L. Denoroy, J.-P. Praly // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V.98. – P.237-249.
- 39 Galván, A. Stereoselective [3+2] Carbocyclization of Indole-Derived Imines and Electron-Rich Alkenes: A Divergent Synthesis of Cyclopenta[*b*]Indole or Tetrahydroquinoline Derivatives / A. Galván, J. Calleja, A.B. González-Pérez, R. Álvarez, A.R. de Lera, F.J. Fañanás, F. Rodríguez // *Chem. – A Eur. J.* – 2015. – V.21, №47. – P.16769-16774.
- 40 Hashimoto, T. A Bulky Thiyl-Radical Catalyst for the [3+2] Cyclization of *N*-Tosyl Vinylaziridines and Alkenes / T. Hashimoto, K. Takino, K. Hato, K. Maruoka // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2016. – V.55, №28. – P.8081-8085.
- 41 Wu, F. Regioselective Formal [3+2] Cycloadditions of Urea Substrates with Activated and Unactivated Olefins for Intermolecular Olefin Aminooxygenation / F. Wu, N. Alom, J.P. Ariyaratna, J. Naß, W. Li // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2019. – V.58, №34. – P.11676-11680.
- 42 Huq C. A. M. A., F.S. Microwave Assisted Synthesis of Novel Heterocyclic Compounds and

- Evaluation of Their Biological Activities / F.S. Huq C. A. M. A. // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2013. – V.5. – P.1263-1271.
- 43 Zhang, J. [2 + 2] Cycloaddition of *o*-Carboryne with Vinyl Ethers: Synthesis of Carborane-Fused Cyclobutanes / J. Zhang, Z. Xie // *Organometallics*. – 2020. – V.39, №23. – P.4214–4220.
 - 44 Jiao, Z. Asymmetric Intermolecular Heck Reaction of Propargylic Acetates and Cycloalkenes to Access Fused Cyclobutenes / Z. Jiao, Q. Shi, J.S. Zhou // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2017. – V.56, №46. – P.14567-14571.
 - 45 Li, W. Asymmetric Total Syntheses of the Akuammiline Alkaloids (–)-Strictamine and (–)-Rhazinoline / W. Li, Z. Chen, D. Yu, X. Peng, G. Wen, S. Wang, F. Xue, X. Liu, Y. Qin // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2019. – V.58, №18. – P.6059-6063.
 - 46 Wang, X. A Radical Cascade Enabling Collective Syntheses of Natural Products / X. Wang, D. Xia, W. Qin, R. Zhou, X. Zhou, Q. Zhou, W. Liu, X. Dai, H. Wang, S. Wang, L. Tan, D. Zhang, H. Song, X.-Y. Liu, Y. Qin // *Chem.* – 2017. – V.2, №6. – P.803-816.
 - 47 Liu, W. Bioinspired Synthesis of (+)-Cinchonidine Using Cascade Reactions / W. Liu, W. Qin, X. Wang, F. Xue, X. Liu, Y. Qin // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2018. – V.57, №38. – P.12299-12302.
 - 48 Zhou, Q. Concise Syntheses of Eburnane Indole Alkaloids / Q. Zhou, X. Dai, H. Song, H. He, X. Wang, X.Y. Liu, Y. Qin // *Chem. Commun.* – 2018.
 - 49 He, L. Asymmetric Total Synthesis of (+)-Strychnine / L. He, X. Wang, X. Wu, Z. Meng, X. Peng, X.-Y. Liu, Y. Qin // *Org. Lett.* – 2019. – V.21, №1. – P.252-255.
 - 50 Wang, Y.-Y. Olefin Amine (OLA) Reagents for the Synthesis of Bridged Bicyclic and Spirocyclic Saturated *N*-Heterocycles by Catalytic Hydrogen Atom Transfer (HAT) Reactions / Y.-Y. Wang, J.W. Bode // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V.141, №24. – P.9739-9745.
 - 51 Ryss, J.M. Disulfide-Bridged Peptides That Mediate Enantioselective Cycloadditions through Thiyl Radical Catalysis / J.M. Ryss, A.K. Turek, S.J. Miller // *Org. Lett.* – 2018. – V.20, №6. – P.1621-1625.
 - 52 Adouama, C. Access to Cyclic Gem-Difluoroacyl Scaffolds *via* Electrochemical and Visible Light Photocatalytic Radical Tandem Cyclization of Heteroaryl Chlorodifluoromethyl Ketones / C. Adouama, R. Keyrouz, G. Pilet, C. Monnereau, D. Gueyrard, T. Noël, M. Médebielle // *Chem. Commun.* – 2017. – V.53, №41. – P.5653-5656.
 - 53 Reginato, G. Stereoselective Synthesis of 3-Substituted Tetrahydropyrazinoisoquinolines *via* Intramolecular Cyclization of Enantiomerically Enriched Dihydro-2*H*-Pyrazines / G. Reginato, M.P. Catalani, B. Pezzati, R. Di Fabio, A. Bernardelli, O. Curcuruto, E. Moro, A. Pozzan, A. Mordini // *Org. Lett.* – 2015. – V.17, №3. – P.398-401.
 - 54 Zhao, X. Pyridone Photoelectrocyclizations to Pyridophenanthrenes / X. Zhao, J.D. Rainier //

- Tetrahedron. – 2017. – V.73, №32. – P.4786-4789.
- 55 Kravchenko, A.N. Transformations of *S*-Substituted 5,7-Dimethyl-4a,5a-Diphenyl-3-Thioxoperhydroimidazo[4,5-*e*]-1,2,4-Triazin-2-Ones under Treatment of 1,2-Benzoquinones and Photochemical Properties of Reaction Products / A.N. Kravchenko, S. V. Vasilevskii, G.A. Gazieva, V. V. Baranov, V.A. Barachevsky, O.I. Kobeleva, O. V. Venidiktova, V.A. Karnoukhova // Tetrahedron. – 2018. – V.74, №19. – P.2359-2368.
 - 56 Neilson, B.M. Photoswitchable *N*-Heterocyclic Carbenes: Using Light to Modulate Electron-Donating Properties / B.M. Neilson, V.M. Lynch, C.W. Bielawski // Angew. Chemie Int. Ed. – 2011. – V.50, №44. – P.10322-10326.
 - 57 Maturi, M.M. Enantioselective Catalysis of the Intermolecular [2+2] Photocycloaddition between 2-Pyridones and Acetylenedicarboxylates / M.M. Maturi, T. Bach // Angew. Chemie Int. Ed. – 2014. – V.53, №29. – P.7661-7664.
 - 58 Riener, M. Synthesis of Cyclobutane Lignans *via* an Organic Single Electron Oxidant–Electron Relay System / M. Riener, D.A. Nicewicz // Chem. Sci. – 2013. – V.4, №6. – P.2625.
 - 59 Ioannou, G.I. One-Pot Synthesis of Diverse γ -Lactam Scaffolds Facilitated by a Nebulizer-Based Continuous Flow Photoreactor / G.I. Ioannou, T. Montagnon, D. Kalaitzakis, S.A. Pergantis, G. Vassilikogiannakis // ChemPhotoChem. – 2018. – V.2, №10. – P.860-864.
 - 60 Steele, A.D. Diverted Total Synthesis of Promysalin Analogs Demonstrates That an Iron-Binding Motif Is Responsible for Its Narrow-Spectrum Antibacterial Activity / A.D. Steele, C.E. Keohane, K.W. Knouse, S.E. Rossiter, S.J. Williams, W.M. Wuest // J. Am. Chem. Soc. – 2016. – V.138, №18. – P.5833-5836.
 - 61 Ieawsuwan, W. An Efficient Silver Tetrafluoroborate-Catalyzed Cycloisomerization of Ynamides / W. Ieawsuwan, S. Ruchirawat // Heterocycles. – 2019. – V.99, №1. – P.100.
 - 62 Antropow, A.H. Synthesis and Evaluation of Agelastatin Derivatives as Potent Modulators for Cancer Invasion and Metastasis / A.H. Antropow, K. Xu, R.J. Buchsbaum, M. Movassaghi // J. Org. Chem. – 2017. – V.82, №15. – P.7720-7731.
 - 63 Reyes, J.C.P. Bioinspired Total Synthesis of Agelastatin A / J.C.P. Reyes, D. Romo // Angew. Chemie. – 2012. – V.124, №28. – P.6976-6979.
 - 64 Yao, Y. Total Syntheses of (+)-Agelastatin A and (+)-Agelastatin B through Cationic Cyclizations / Y. Yao, X. Wang, G. Liang // Tetrahedron. – 2017. – V.73, №31. – P.4538-4544.
 - 65 He, L. Lewis Acid-Catalyzed Reaction between Tertiary Enamides and Imines of Salicylaldehydes: Expedient Synthesis of Novel 4-Chromanamine Derivatives / L. He, H.-B. Liu, L. Zhao, D.-X. Wang, M.-X. Wang // Tetrahedron. – 2015. – V.71, №4. – P.523-531.
 - 66 Gazizov, A.S. The “Cobra Effect” in the Imidazolinone Series: How a Donor Can Disable the Nucleophilicity / A.S. Gazizov, E.A. Kuznetsova, A.Z. Kamaletdinov, A. V. Smolobochkin, O.A.

- Lodochnikova, D.P. Gerasimova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Org. Chem. Front.* – 2023. – V.10, №18. – P.4550-4558.
- 67 Orlandi, M. Nucleophilicity Prediction via Multivariate Linear Regression Analysis / M. Orlandi, M. Escudero-Casao, G. Licini // *J. Org. Chem.* – 2021. – V.86, №4. – P.3555-3564.
- 68 Kuznetsova, E.A. Diastereoselective Intramolecular Cyclization/Povarov Reaction Cascade for the One-Pot Synthesis of Polycyclic Quinolines / E.A. Kuznetsova, A. V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, O.A. Lodochnikova, D.P. Gerasimova, A.B. Dobrynin, V. V. Syakaev, D.N. Shurpik, I.I. Stoikov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin // *Org. Biomol. Chem.* – 2022. – V.20, №28. – P.5515-5519.
- 69 Wang, F. Proton Affinity and Gas-Phase Basicity of Urea / F. Wang, S. Ma, D. Zhang, R.G. Cooks // *J. Phys. Chem. A.* – 1998. – V.102, №17. – P.2988-2994.
- 70 Hunter, E.P.L. Evaluated Gas Phase Basicities and Proton Affinities of Molecules: An Update / E.P.L. Hunter, S.G. Lias // *J. Phys. Chem. Ref. Data.* – 1998. – V.27, №3. – P.413-656.
- 71 Wind, J.J. Proton Affinity of β -Oxalylaminoalanine (BOAA): Incorporation of Direct Entropy Correction into the Single-Reference Kinetic Method / J.J. Wind, L. Papp, M. Happel, K. Hahn, E.J. Andriole, J.C. Poutsma // *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* – 2005. – V.16, №7. – P.1151-1161.
- 72 Notario, R. The Intrinsic Basicity of Urea. An Experimental (FT ICR) and Theoretical (G2) Study / R. Notario, O. Castaño, M. Herreros, J.-L.M. Abboud // *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* – 1996. – V.371. – P.21-29.
- 73 Zhuo, L.-G. A Frontier Molecular Orbital Theory Approach to Understanding the Mayr Equation and to Quantifying Nucleophilicity and Electrophilicity by Using HOMO and LUMO Energies / L.-G. Zhuo, W. Liao, Z.-X. Yu // *Asian J. Org. Chem.* – 2012. – V.1, №4. – P.336-345.
- 74 R. J. Mayer, M. Breugst, N. Hampel, A.R.O. and H.M. Ambident Reactivity of Phenolate Anions Revisited: A Quantitative Approach to Phenolate Reactivities / A.R.O. and H.M. R. J. Mayer, M. Breugst, N. Hampel // *J. Org. Chem.* – 2019. – V.84. – P.8837-8858.
- 75 Akester, J. Efficient Synthesis of Diastereomerically Pure Vicinal Diamines: Meso-2,3-Bis(Methylamino)Butane and Cis-1,2-Bis(Methylamino)Cycloalkanes / J. Akester, J. Cui, G. Fraenkel // *J. Org. Chem.* – 1997. – V.62, №2. – P.431-434.
- 76 Kunz, D. Highly Ylidic Imidazoline-Based Fulvenes as Suitable Precursors for the Synthesis of Imidazolium-Substituted Metallocenes / D. Kunz, E.Ø. Johnsen, B. Monsler, F. Rominger // *Chem. – A Eur. J.* – 2008. – V.14, №35. – P.10909-10914.
- 77 Liu, Y. Novel and High Efficient Cycloaddition of CO₂ with Epoxides to Cyclic Carbonates over Reusable Mesoporous KIT-6 Supported Imidazolium Lactate Catalyst / Y. Liu, Y. Lin Hu // *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* – 2022. – V.36, №2. – P.433–450.
- 78 Gazizov, A.S. The Highly Regioselective Synthesis of Novel Imidazolidin-2-Ones via the

- Intramolecular Cyclization/Electrophilic Substitution of Urea Derivatives and the Evaluation of Their Anticancer Activity / A.S. Gazizov, A. V. Smolobochkin, E.A. Kuznetsova, D.S. Abdullaeva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.D. Voloshina, V. V. Syakaev, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, J.K. Voronina // *Molecules*. – 2021. – V.26, №15. – P.4432.
- 79 Movassaghi, M. Total Synthesis of All (–)-Agelastatin Alkaloids / M. Movassaghi, D.S. Siegel, S. Han // *Chem. Sci.* – 2010. – V.1, №5. – P.561.
- 80 Cox, B.G. Acids and Bases: Solvent Effects on Acid-Base Strength. / B.G. Cox. – Oxford: Oxford University Press, 2013.
- 81 Catalán, J. A Generalized Solvent Basicity Scale: The Solvatochromism of 5-Nitroindoline and Its Homomorph 1-Methyl-5-Nitroindoline / J. Catalán, C. Díaz, V. López, P. Pérez, J.-L.G. De Paz, J.G. Rodríguez // *Liebigs Ann.* – 1996. – V.1996, №11. – P.1785-1794.
- 82 Catalán, J. On Solvent Basicity: Analysis of the SB Scale / J. Catalán, J. Palomar, C. Díaz, J.L.G. de Paz // *J. Phys. Chem. A*. – 1997. – V.101, №28. – P.5183-5189.
- 83 Asfin, R.E. IR Spectra of Hydrogen-Bonded Complexes of Trifluoroacetic Acid with Acetone and Diethyl Ether in the Gas Phase. Interaction between CH and OH Stretching Vibrations / R.E. Asfin // *J. Phys. Chem. A*. – 2019. – V.123, №15. – P.3285-3292.
- 84 Gerasimov, I. V. Spectroscopic Determination of the Energy of Trifluoroacetic Acid Complexes Containing Proton Acceptors in the Gas Phase / I. V. Gerasimov, K.G. Tokhadze // *J. Appl. Spectrosc.* – 1977. – V.26, №6. – P.772-775.
- 85 Belarmino, M.K.D.L. Hydrogen-Bonded Complexes between Dimethyl Sulfoxide and Monoprotic Acids: Molecular Properties and IR Spectroscopy / M.K.D.L. Belarmino, V.F. Cruz, N.B.D. Lima // *J. Mol. Model.* – 2014. – V.20, №11. – P.2477.
- 86 Trummal, A. Acidity of Strong Acids in Water and Dimethyl Sulfoxide / A. Trummal, L. Lipping, I. Kaljurand, I.A. Koppel, I. Leito // *J. Phys. Chem. A*. – 2016. – V.120, №20. – P.3663-3669.
- 87 Haynes, W.M. CRC Handbook of Chemistry and Physics: A Ready-Reference Book of Chemical and Physical Data / W.M. Haynes, D.R. Lide, T.J. Bruno. – CRC Press, 2017.
- 88 Singh, M.S. *Ortho*-Quinone Methide (*o*-QM): A Highly Reactive, Ephemeral and Versatile Intermediate in Organic Synthesis / M.S. Singh, A. Nagaraju, N. Anand, S. Chowdhury // *RSC Adv.* – 2014. – V.4, №99. – P.55924-55959.
- 89 Martins, M.T.M. Multicomponent Reactions (MCRs) with *o*-Quinone Methides / M.T.M. Martins, F.R.F. Dias, R.S.M. de Moraes, M.F. V. da Silva, K.R. Lucio, K. D'Oliveira Góes, P.A. do Nascimento, A.S.S. da Silva, V.F. Ferreira, A.C. Cunha // *Chem. Rec.* – 2022. – V.22, №3.
- 90 Van De Water, R.W. *O*-Quinone Methides: Intermediates Underdeveloped and Underutilized in Organic Synthesis. / R.W. Van De Water, T.R.R.R. Pettus // *Tetrahedron*. – 2002. – V.58, №27. – P.5367-5405.

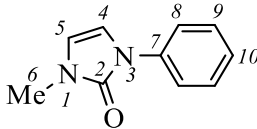
- 91 Osyanin, V.A. Cycloaddition Reactions of *O*-Quinone Methides with Polarized Olefins / V.A. Osyanin, A. V. Lukashenko, D. V. Osipov // Russ. Chem. Rev. – 2021. – V.90, №3. – P.324-373.
- 92 Arsenyev, M. V. New Sterically-Hindered Catechols/*o*-Benzoquinones. Reduction of 4,6-Di-*Tert*-Butyl-2,3-Dihydroxybenzaldehyde / M. V. Arsenyev, E. V. Baranov, M.P. Shurygina, S.A. Chesnokov, G.A. Abakumov // Mendeleev Commun. – 2016. – V.26, №6. – P.552-554.
- 93 Kamaletdinov, A.Z. Synthesis of A New Imidazocoumarin by Reaction of 1-Methyl-3-Phenyl-1,3-Dihydro-2*H*-Imidazol-2-One with 4,6-Di-*Tert*-Butyl-3-(Methoxymethyl)Benzene-1,2-Diol / A.Z. Kamaletdinov, A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, E.A. Chugunova, E.R. Zhiganshina, V. V. Syakaev, A.B. Dobrynin, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Russ. J. Gen. Chem. – 2023. – V.93, №12. – P.S510-S513.
- 94 El-Gohary, N.S. Arylidene Derivatives as Synthons in Heterocyclic Synthesis / N.S. El-Gohary // OALib. – 2014. – V.01, №02. – P.1-47.
- 95 Zemtsov, A.A. Nucleophilic Trifluoromethylation of Arylidene Meldrum's Acids / A.A. Zemtsov, V. V. Levin, A.D. Dilman, M.I. Struchkova, P.A. Belyakov, V.A. Tartakovsky // Tetrahedron Lett. – 2009. – V.50, №25. – P.2998-3000.
- 96 Nicholson, W.I. Ball-Milling-Enabled Reactivity of Manganese Metal** / W.I. Nicholson, J.L. Howard, G. Magri, A.C. Seastram, A. Khan, R.R.A. Bolt, L.C. Morrill, E. Richards, D.L. Browne // Angew. Chemie Int. Ed. – 2021. – V.60, №43. – P.23128-23133.
- 97 Yamashita, M. Reductive Dimerization of Alkylidenemalonates Using Samarium(II) Diiodide and ¹H-NMR Behavior of the Dimers, 2,3-Diaryl-1,1,4,4-Butaneteracarboxylates. / M. Yamashita, K. Okuyama, I. Kawasaki, S. Nakamura, R. Nagamine, T. Tsujita, S. Ohta // Chem. Pharm. Bull. – 2000. – V.48, №11. – P.1799-1802.
- 98 McDonald, B.R. Intermolecular Reductive Couplings of Arylidene Malonates *via* Lewis Acid/Photoredox Cooperative Catalysis / B.R. McDonald, K.A. Scheidt // Org. Lett. – 2018. – V.20, №21. – P.6877-6881.
- 99 Betori, R.C. Reductive Annulations of Arylidene Malonates with Unsaturated Electrophiles Using Photoredox/Lewis Acid Cooperative Catalysis / R.C. Betori, B.R. McDonald, K.A. Scheidt // Chem. Sci. – 2019. – V.10, №11. – P.3353-3359.
- 100 Ghosh, S. A Novel Light Induced Knoevenagel Condensation of Meldrum's Acid with Aromatic Aldehydes in Aqueous Ethanol / S. Ghosh, J. Das, S. Chattopadhyay // Tetrahedron Lett. – 2011. – V.52, №22. – P.2869-2872.
- 101 Kamaletdinov, A.Z. An Umpolung of Transient Arylidene Malonates *via* Photoactivated One-Electron Reduction: The Application to the Catalyst-Free Multicomponent Synthesis of Imidazolinone Malonic Acids / A.Z. Kamaletdinov, E.A. Kuznetsova, A. V Smolobochkin, A.S. Gazizov, T.P. Gerasimova, A.M. Saitova, A.G. Strelnik, V.V. Syakaev, S. V. Efimov, V. V.

- Klochkov, O.B. Babaeva, V.M. Babaev, L. V Frantsuzova, D.P. Gerasimova, M.N. Khrizanforov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Org. Chem. Front.* – 2025. – V.12, №22. – P.6120-6131.
- 102 BROWN, F. Application of Paper Chromatography to the Separation of Non-Volatile Carboxylic Acids / F. BROWN // *Nature*. – 1951. – V.167, №4246. – P.441-441.
- 103 Cassidy, H.G. Chromatography of the Carboxylic Acids / H.G. Cassidy, F.H.M. Nestler // *Discuss. Faraday Soc.* – 1949. – V.7. – P.259.
- 104 Waksmundzka-Hajnos, M. Chromatographic Separations of Aromatic Carboxylic Acids / M. Waksmundzka-Hajnos // *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* – 1998. – V.717, №1–2. – P.93-118.
- 105 Nassim El Achi, Youssef Bakkour, Laëtitia Chausset-Boissarie, M.P. and C.R. In This Study, the Photon Flux inside a Photomicroreactor Was Determined Using Chemical Actinometry via the Photoisomerization of Azobenzene at 365 Nm. For This Purpose, a Differential Equation, in Which the Only External Data Are the Tabulated Absorption / M.P. and C.R. Nassim El Achi, Youssef Bakkour, Laëtitia Chausset-Boissarie // *RSC Adv.* – 2017. – V.7. – P.29815-29820.
- 106 Gauglitz, G.; Hubig, S.C. Chemical Actinometry in the UV by Azobenzene in Concentrated Solution: A Convenient Method / S.C. Gauglitz, G.; Hubig // *J. Photochem.* – 1985. – V.30. – P.121-125.
- 107 Ashby, E.C. Single Electron Transfer in the Reaction of Enolates with Alkyl Halides / E.C. Ashby, J.N. Argyropoulos // *J. Org. Chem.* – 1985. – V.50, №18. – P.3274-3283.
- 108 Ashby, E.C. Evidence for Single Electron Transfer in the Reaction of a Lithium Enolate with a Primary Alkyl Iodide / E.C. Ashby, J.N. Argyropoulos // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – V.25, №1. – P.7-10.
- 109 Park, H.J. Photochemical Reactions of 1,2-Diketones with Silyl Enol Ethers / H.J. Park, U.C. Yoon, S.H. Kim, Y. Sohn, D.W. Cho, P.S. Mariano // *Res. Chem. Intermed.* – 2015. – V.41, №1. – P.419-431.
- 110 Jaiswal, D. A Visible Light-Initiated, One-Pot, Multi-Component Synthesis of 2-Amino-4-(5-Hydroxy-3-Methyl-1*H*-Pyrazol-4-yl)-4*H*-Chromene-3-Carbonitrile Derivatives under Solvent- and Catalyst-Free Conditions / D. Jaiswal, A. Mishra, P. Rai, M. Srivastava, B.P. Tripathi, S. Yadav, J. Singh, J. Singh // *Res. Chem. Intermed.* – 2018. – V.44, №1. – P.231-246.
- 111 Tiwari, J. Visible Light Promoted Synthesis of Dihydropyrano[2,3-*c*]Chromenes *via* a Multicomponent-Tandem Strategy under Solvent and Catalyst Free Conditions / J. Tiwari, M. Saquib, S. Singh, F. Tufail, M. Singh, J. Singh, J. Singh // *Green Chem.* – 2016. – V.18, №11. – P.3221-3231.
- 112 Zhang, M. Visible-Light-Initiated One-Pot, Three-Component Synthesis of 2-Amino-4*H*-Pyran-3,5-Dicarbonitrile Derivatives / M. Zhang, M.-N. Chen, J.-M. Li, N. Liu, Z.-H. Zhang // *ACS*

- Comb. Sci. – 2019. – V.21, №10. – P.685-691.
- 113 Walden, S.L. Photochemical Action Plots Reveal the Fundamental Mismatch Between Absorptivity and Photochemical Reactivity / S.L. Walden, J.A. Carroll, A. Unterreiner, C. Barner-Kowollik // Adv. Sci. – 2024. – V.11, №3.
 - 114 Irshadeen, I.M. Action Plots in Action: In-Depth Insights into Photochemical Reactivity / I.M. Irshadeen, S.L. Walden, M. Wegener, V.X. Truong, H. Frisch, J.P. Blinco, C. Barner-Kowollik // J. Am. Chem. Soc. – 2021. – V.143, №50. – P.21113-21126.
 - 115 Арнольд Гордон; Ричард Форд. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография (справочник). / Арнольд Гордон; Ричард Форд. – Москва: Издательство “Мир,” 1976.
 - 116 Marckwald, W. Ein Beitrag Zur Kenntniss Der Imidazole Und Der Constitution Des Glyoxalins / W. Marckwald // Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft. – 1892. – V.25. – P.2354-2373.
 - 117 R. Duschinsky. L.A. Dolan. Studies in the Imidazolone Series. The Synthesis of a Lower and a Higher Homolog of Desthiobiotin and of Related Substances / R. Duschinsky. L.A. Dolan // J. Am. Chem. Soc. – 1946. – V.68. – P.2350-2355.
 - 118 AAT Bioquest, Inc. Quest Graph™ IC₅₀ Calculator. AAT Bioquest, 2025. URL: <https://www.aatbio.com/tools/ic50-calculator>.
 - 119 Neese, F. The ORCA Quantum Chemistry Program Package / F. Neese, F. Wennmohs, U. Becker, C. Riplinger // J. Chem. Phys. – 2020. – V.152, №22.
 - 120 Nikolaienko, T.Y. JANPA: An Open Source Cross-Platform Implementation of the Natural Population Analysis on the Java Platform / T.Y. Nikolaienko, L.A. Bulavin, D.M. Hovorun // Comput. Theor. Chem. – 2014. – V.1050. – P.15-22.

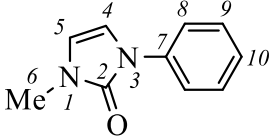
Приложение А

Таблица А1 – Химические сдвиги сигналов атомов углерода и водорода в спектрах ЯМР соединения **1д** в кислой и нейтральной средах

			
Атом	1д, δ , м.д.	1д + НА (1 экв.), δ ($\Delta\delta$), ^a м.д.	
		CF ₃ CO ₂ H	TfOH
¹H ЯМР			
C ⁵ H	6.31	6.38 (+0.07)	6.88 (+0.57)
C ⁴ H	6.56	6.60 (+0.04)	6.92 (+0.36)
C ⁶ H	3.30	3.37 (+0.07)	3.70 (+0.40)
C ⁸ H	7.60	7.57 (-0.03)	7.43 (-0.17)
C ⁹ H	7.40	7.46 (+0.04)	7.52 (+0.12)
C ¹⁰ H	7.23	7.29 (+0.06)	7.51 (+0.28)
¹³C ЯМР			
C ²	152.6	152.6 (+0.0)	148.4 (-4.2)
C ⁴	109.7	110.7 (+1.0)	117.5 (+7.8)
C ⁵	113.3	113.6 (+0.3)	115.9 (+2.6)
C ⁶	31.0	31.3 (+0.3)	33.4 (+2.4)
C ⁷	138.0	137.4 (-0.6)	134.2 (-3.8)
C ⁸	122.0	122.8 (+0.8)	124.9 (+2.9)
C ⁹	129.7	129.8 (+0.1)	130.4 (+0.7)
C ¹⁰	126.2	127.0 (+0.8)	130.0 (+3.8)

$$^a \Delta\delta = \delta_H(1д + НА) - \delta_H(1д)$$

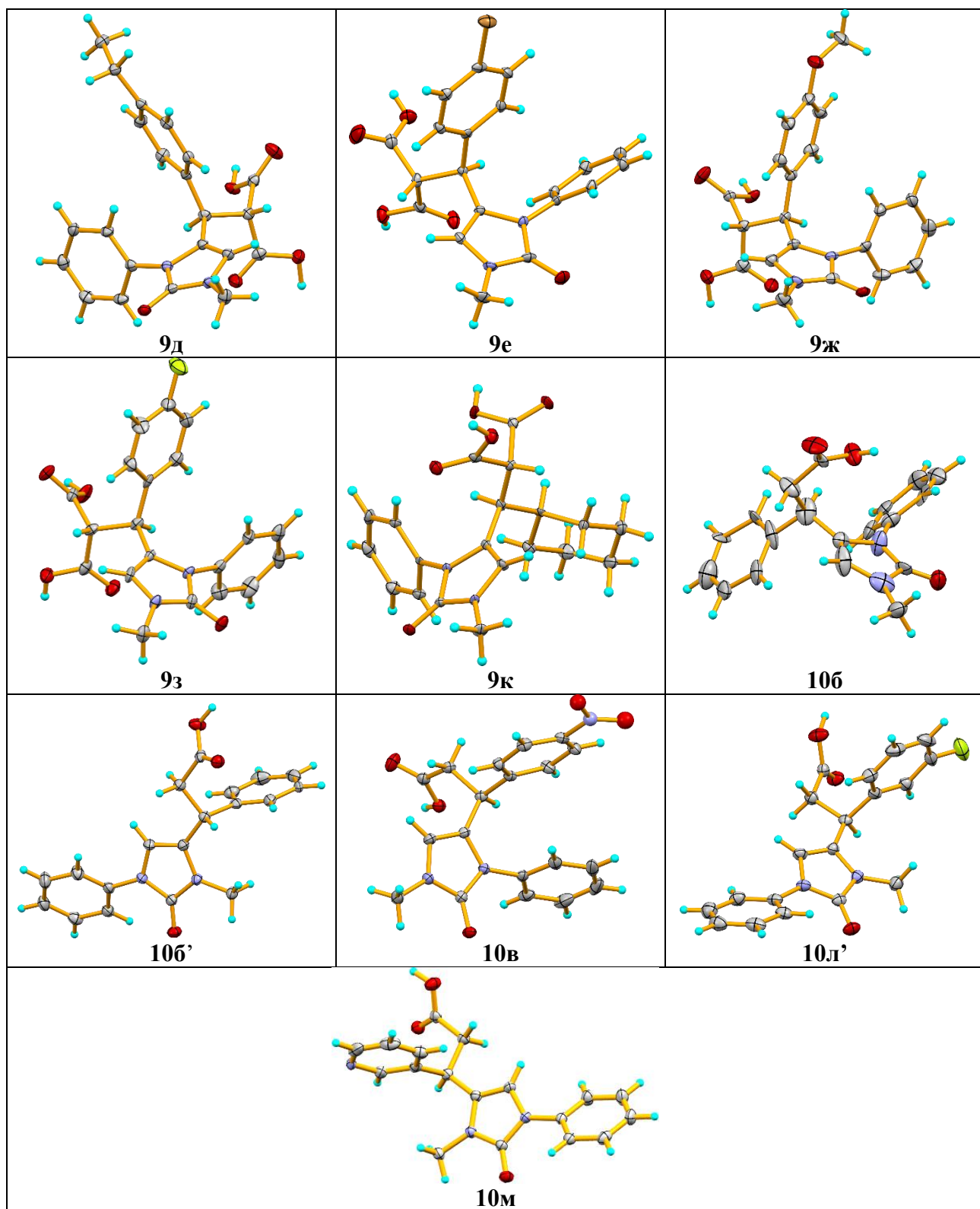
Таблица А2 – Химические сдвиги атомов водорода в спектрах ЯМР ^1H соединения **1д** в различных растворителях в нейтральной среде и в присутствии 1 экв. трифторуксусной кислоты.

								
Атом	1д, δ , м.д.				1д + $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1 экв.), δ ($\Delta\delta$), ^a м.д.			
	CDCl_3	CD_3OD	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	CDCl_3	CD_3OD	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$
C⁵H	6.31	6.63	6.68	6.72	6.38 (+0.07)	6.61 (-0.02)	6.70 (+0.03)	6.68 (-0.04)
C⁴H	6.56	6.84	6.95	7.01	6.60 (+0.04)	6.82 (-0.02)	6.96 (+0.01)	6.96 (-0.03)
C⁶H	3.30	3.32	3.31	3.19	3.37 (+0.07)	3.31 (-0.01)	3.33 (+0.02)	3.19 (0)
C⁸H	7.60	7.59	7.82	7.71	7.57 (-0.03)	7.58 (-0.01)	7.80 (-0.02)	7.69 (-0.02)
C⁹H	7.40	7.46	7.48	7.43	7.44 (+0.04)	7.45 (-0.01)	7.49 (+0.01)	7.41 (-0.02)
C¹⁰H	7.23	7.30	7.28	7.23	7.29 (+0.06)	7.29 (-0.01)	7.30 (+0.02)	7.21 (-0.02)

$$^a \Delta\delta = \delta_{\text{H}}(1\text{д} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}) - \delta_{\text{H}}(1\text{д})$$

Приложение Б

Таблица Б1 – Структуры соединений **9д,е,ж,з,к** и **10б,б',в,л',м** в кристалле согласно данным РСА, эллипсоиды приведены с 50% вероятностью



Приложение В

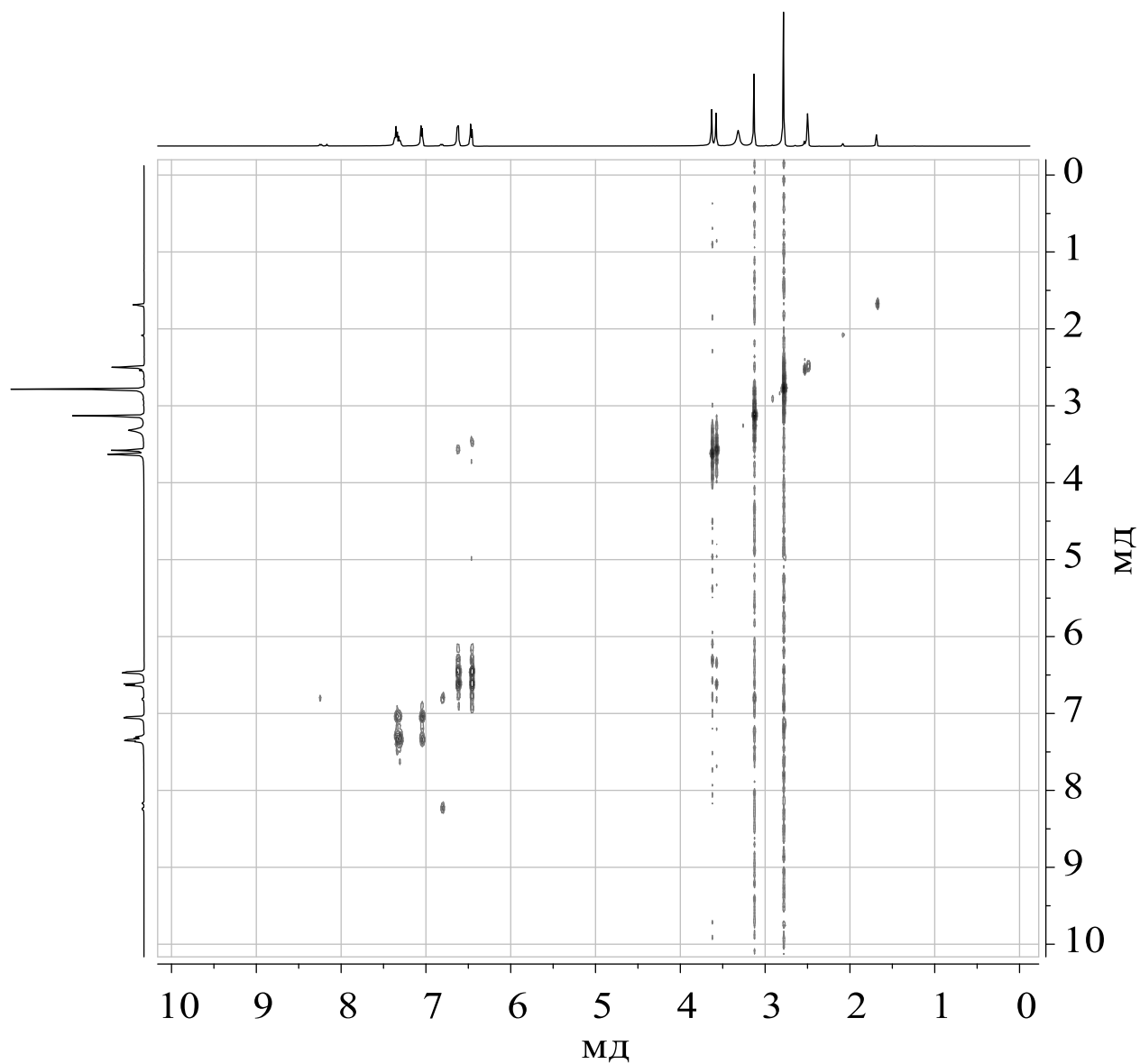
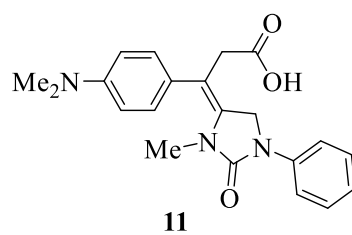


Рисунок В1 – Спектр ^1H - ^1H COSY (500 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) соединения **11**

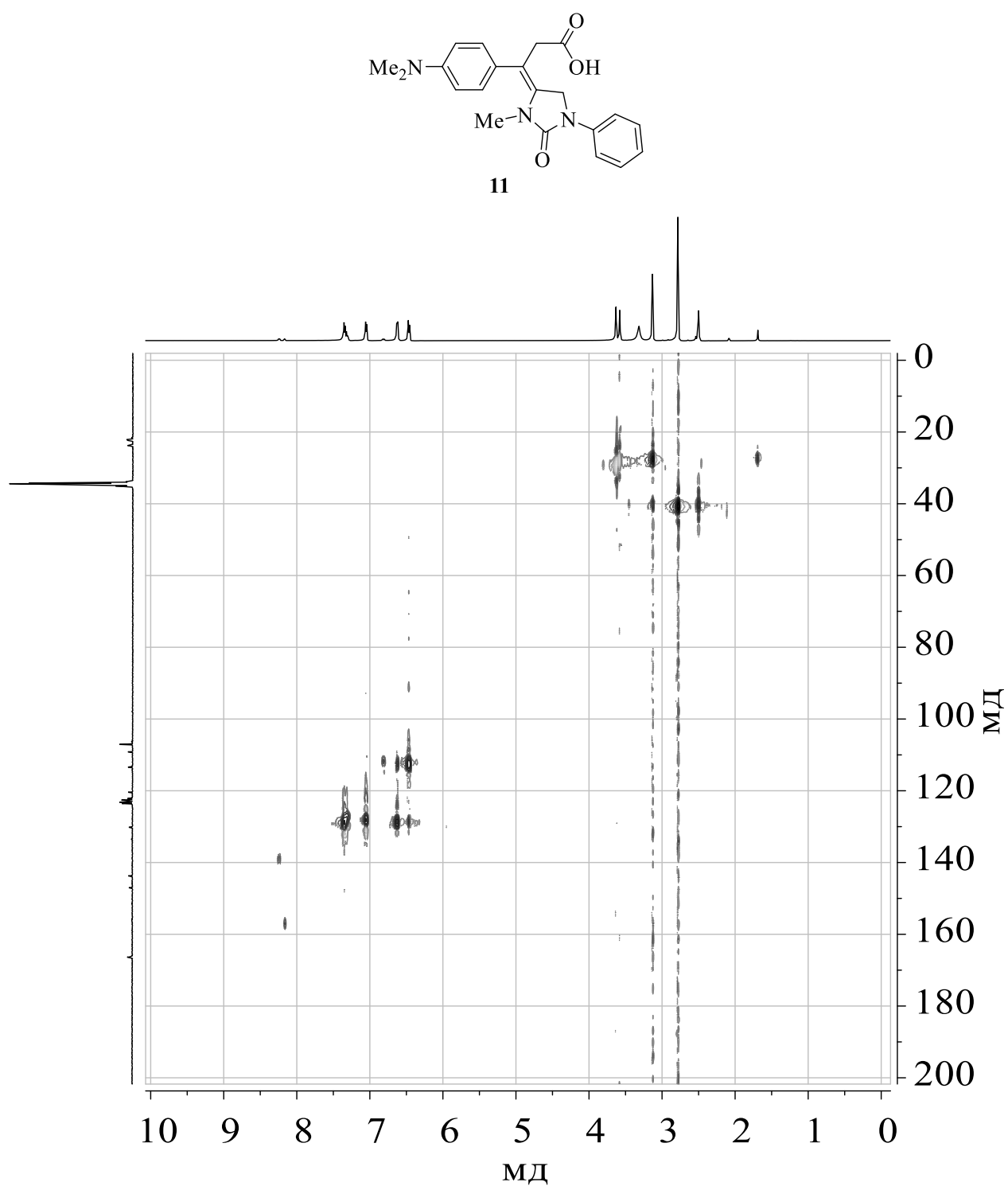


Рисунок В2 – Спектр ^1H - ^{13}C HSQC (500 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) соединения **11**

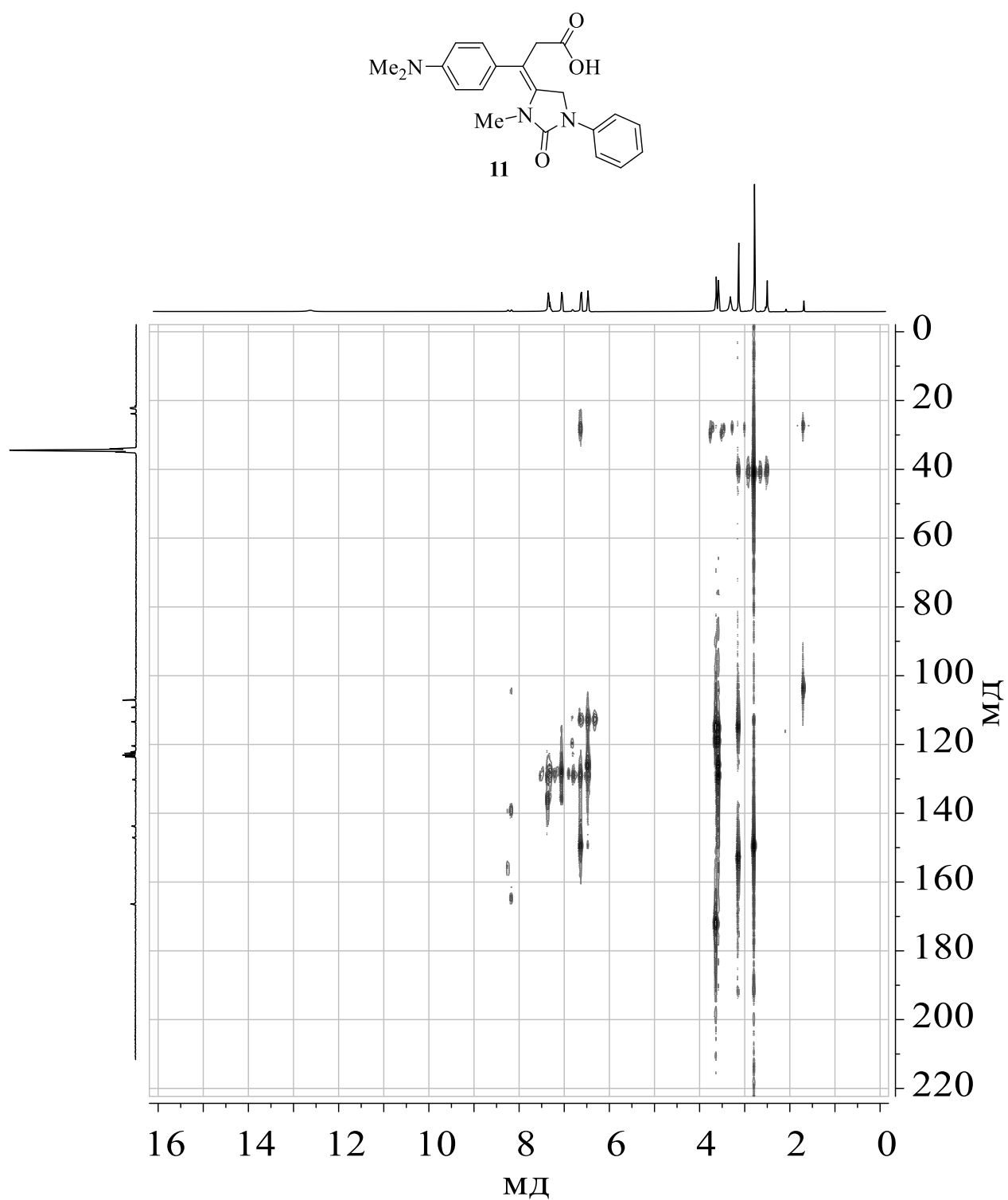


Рисунок В3 – Спектр ^1H - ^{13}C HMBC (500 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) соединения **11**

Приложение Г

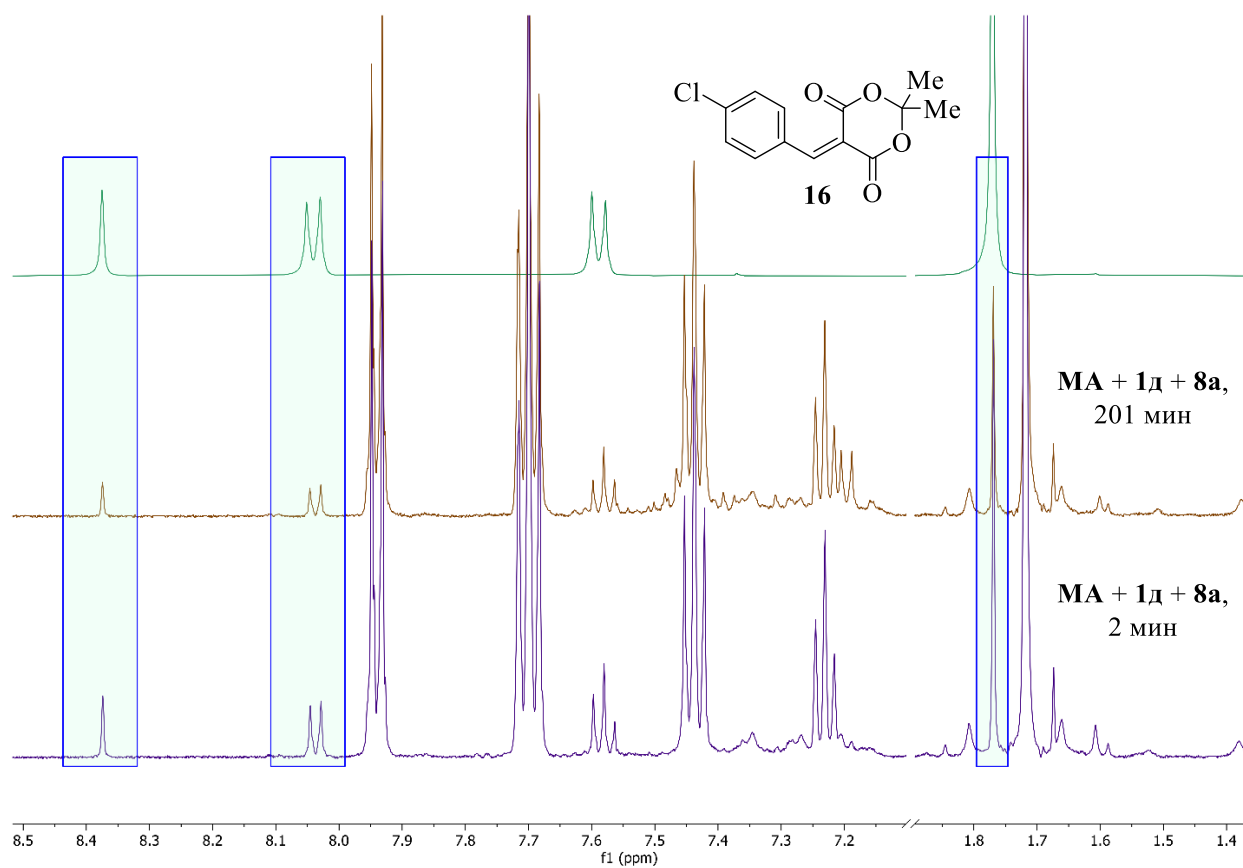


Рисунок Г1 – Фрагменты спектров ЯМР ^1H реакционной смеси для реакции 4-хлорбензальдегида **8a**, кислоты Мельдрума (MA) и имидазолин-2-она **1д** при облучении светом с длиной волны 420 нм ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 600 MHz, 23°C), выделены сигналы арииденмалоната **16**

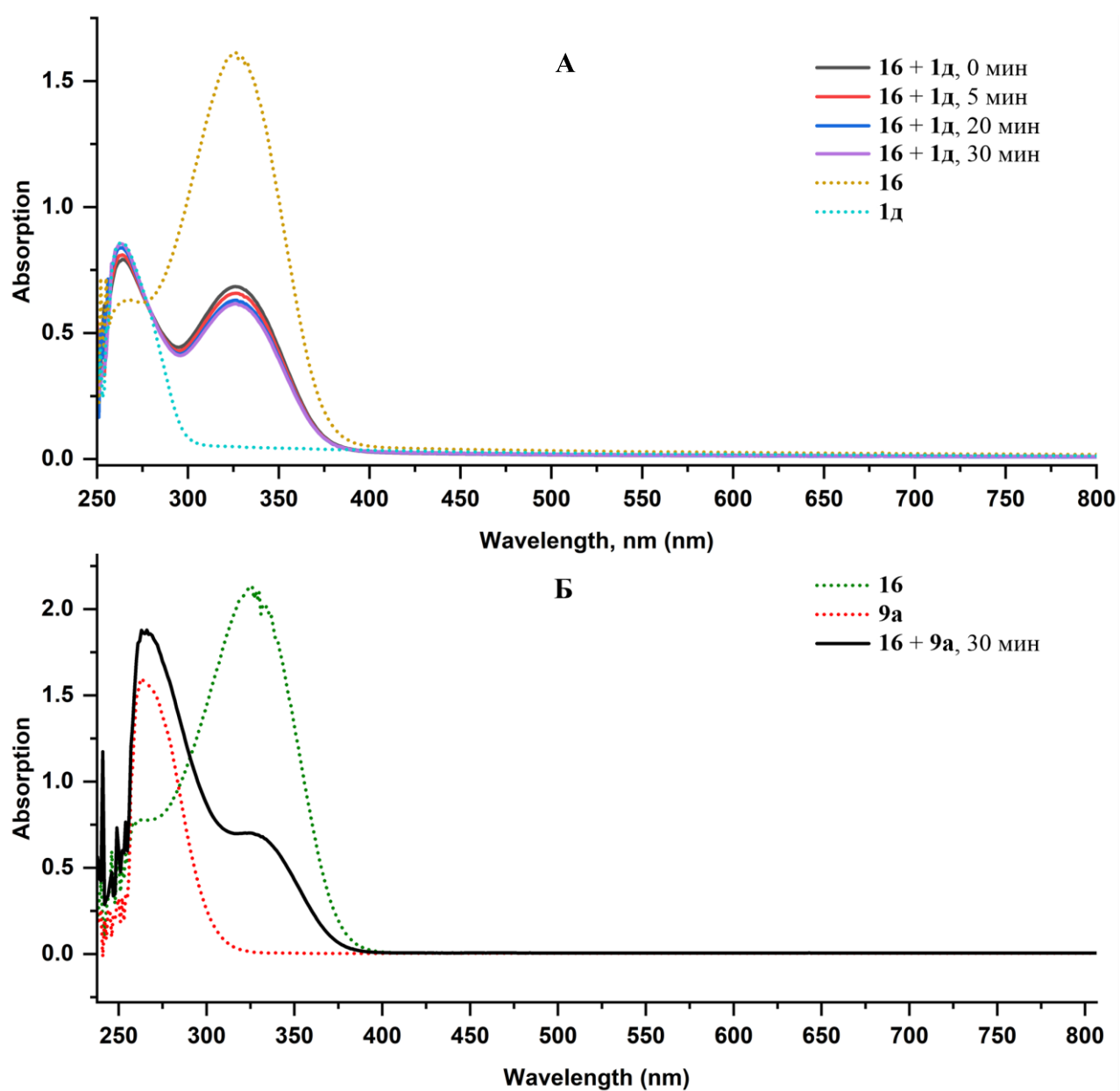


Рисунок Г2 – УФ-спектры смесей арилиденмалоната **16** и имидазолин-2-она **1д** (А) и арилиденмалоната **16** и соединения **9а** (Б) (ДМСО, $C = 1.5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 23°C)

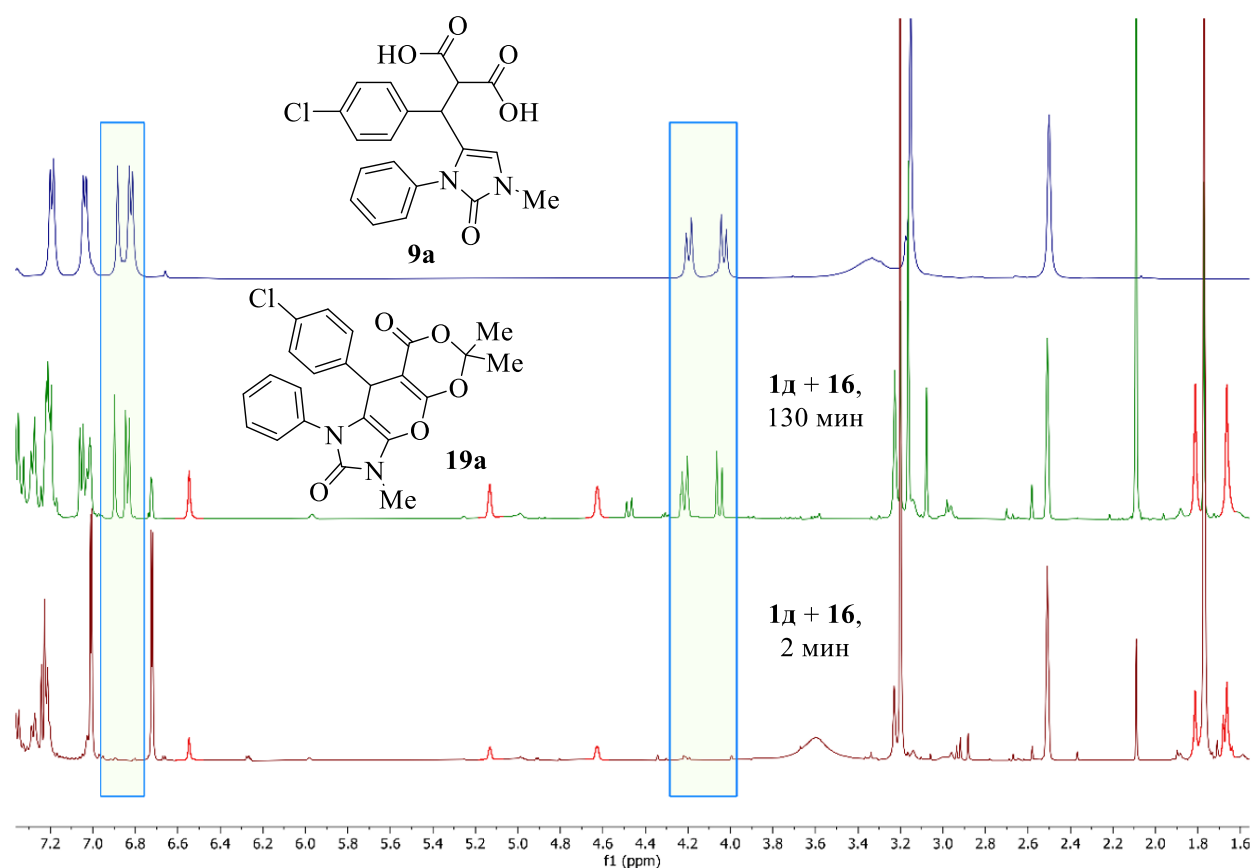


Рисунок Г3 – Фрагменты спектров ЯМР ^1H реакционной смеси для реакции арилиденмалоната **16** и имидазолин-2-она **1д** при облучении светом с длиной волны 420 нм ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 600 MHz, 23°C), сигналы соединения **9a** выделены зелеными прямоугольниками, сигналы предполагаемого интермедиата **19a** выделены красным.

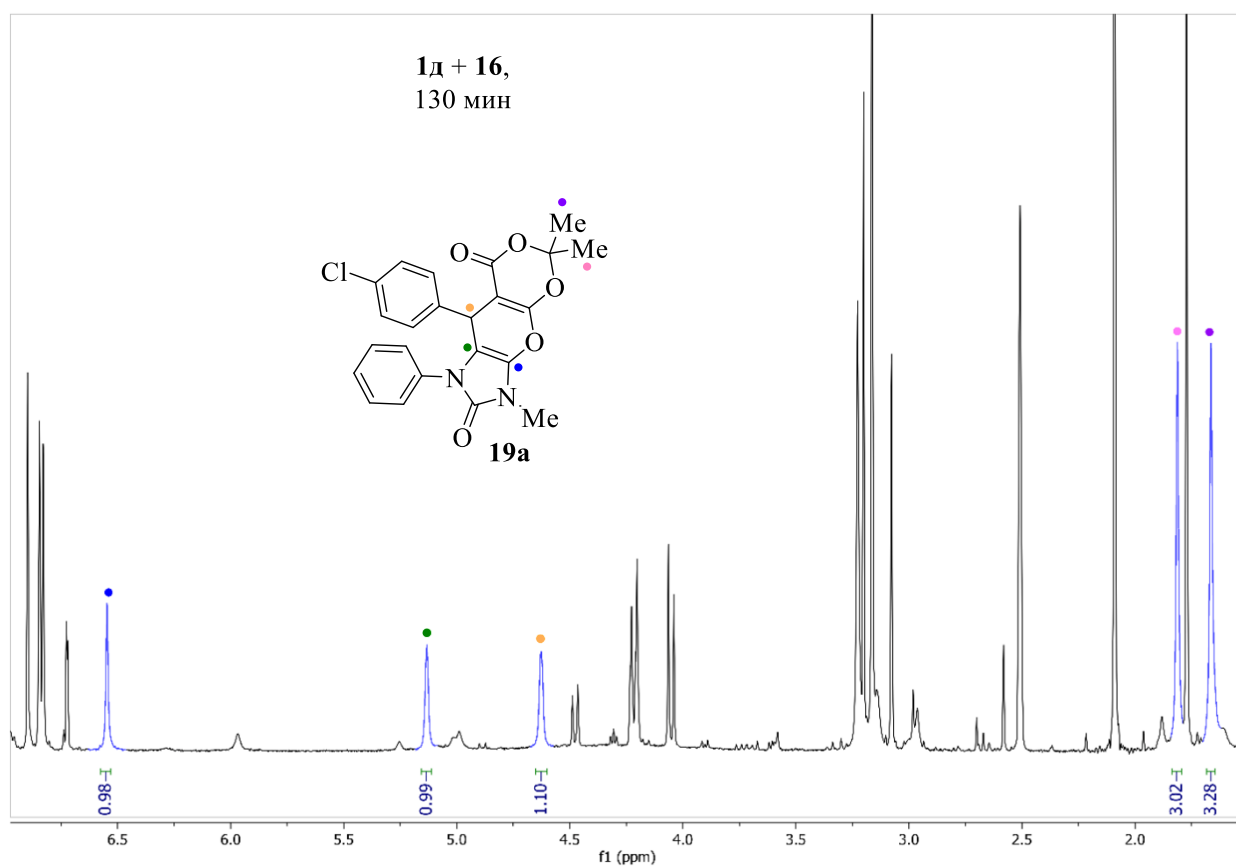


Рисунок Г4 – Фрагмент спектра ЯМР ^1H реакционной смеси для реакции арилиденмалоната **16** и имидазолин-2-она **1д** при облучении светом с длиной волны 420 нм ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 600 MHz, 23°C) с соотношением сигналов предполагаемого интермедиата **19a**

Приложение Д

Таблица Д1 – Доля (Z)-изомера азобензола при облучении раствора (E)-азобензола в CD₃OD светодиодами с длиной волны 420 нм.

Время (мин)	Время (с)	Z_t	$Z_{PSS}-Z_t$	$\ln(Z_{PSS}-Z_t)$
0	0	0.000	0.275	-1.291
2	120	0.095	0.180	-1.717
4	240	0.150	0.125	-2.079
6	360	0.188	0.087	-2.446
8	480	0.206	0.069	-2.676
10	600	0.229	0.046	-3.087
12	720	0.248	0.027	-3.594
14	840	0.249	0.026	-3.664
16	960	0.258	0.017	-4.059
18	1080	0.260	0.015	-4.228
Определение Z_{PSS}				
120	7200	0.275		
240	14400	0.275		

^a Доля образовавшегося (Z)-изомера была определена по уравнению $Z_t = I_z / (I_z + I_E)$, где I_z и I_E — интегралы пиков, соответствующие Z- и E-изомерам

Таблица Д2 – Изменение концентрации имидазолинона **1д** в реакции 4-хлорбензальдегида, кислоты Мельдрума и имидазолинона **1д**

Время (мин)	Время (с)	C _{IMD} ^a	ln(C _{IMD})
0	0	0.160	-0.844
23	1380	0.150	-0.844
46	2760	0.150	-0.892
68	4080	0.145	-0.868
92	5520	0.145	-0.916
113	6780	0.145	-0.916
133	7980	0.140	-0.942
158	9480	0.140	-0.942
180	10800	0.135	-0.968
201	12060	0.130	-1.022
250	15000	0.125	-0.844

^a Концентрация имидазолин-2-она **1д** определялась путем интегрирования сигналов метиновых протонов (6.60 м.д., 1H, д, J = 3.0 Гц; 6.38 м.д., 1H, д, J = 3.0 Гц) относительно остаточных протонов дейтерированного растворителя.

Таблица ДЗ – Изменение концентрации реагентов в реакции имидазолинона **1д** и арилиденмалоната **16**

$\text{1a} + \text{16} \xrightarrow[20^\circ\text{C}, 24 \text{ ч}]{420 \text{ нм LED, ДМСО}}$ $\text{Ar} = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ 9a 10a							
Время (мин)	Время (с)	C _{AR_M1} ^a	C _{AR_M2} ^a	C _{IMD} ^b	ln(C _{IMD})	ln(C _{AR_M1})	ln(C _{AR_M2})
0	0	1.24	2.6	1.31			
4	240	1.09	2.14	1.17	0.157	0.086	0.761
9	540	0.98	1.94	1.07	0.068	-0.020	0.663
40	2400	0.53	0.99	0.59	-0.528	-0.635	-0.010
70	4200	0.35	0.73	0.41	-0.892	-1.050	-0.315
100	6000	0.26	0.53	0.32	-1.139	-1.347	-0.635
130	7800	0.21	0.44	0.27	-1.309	-1.561	-0.821
160	9600	0.12	0.24	0.16	-1.833	-2.120	-1.427
190	11400	0.11	0.21	0.13	-2.040	-2.207	-1.561

^a Концентрация арилиденмалоната **16** определялась путем интегрирования сигнала метинового протона (8.38 м.д., 1H, c) и протонов ароматического фрагмента (8.04 м.д., 2H, d, $J = 8.5$ Гц) относительно остаточных протонов дейтерированного растворителя ^b

Концентрация имидазолин-2-она **1д** определялась путем интегрирования сигнала метинового протона (6.60 м.д., 1H, d, $J = 3.0$ Гц) относительно остаточных протонов дейтерированного растворителя

Приложение Е

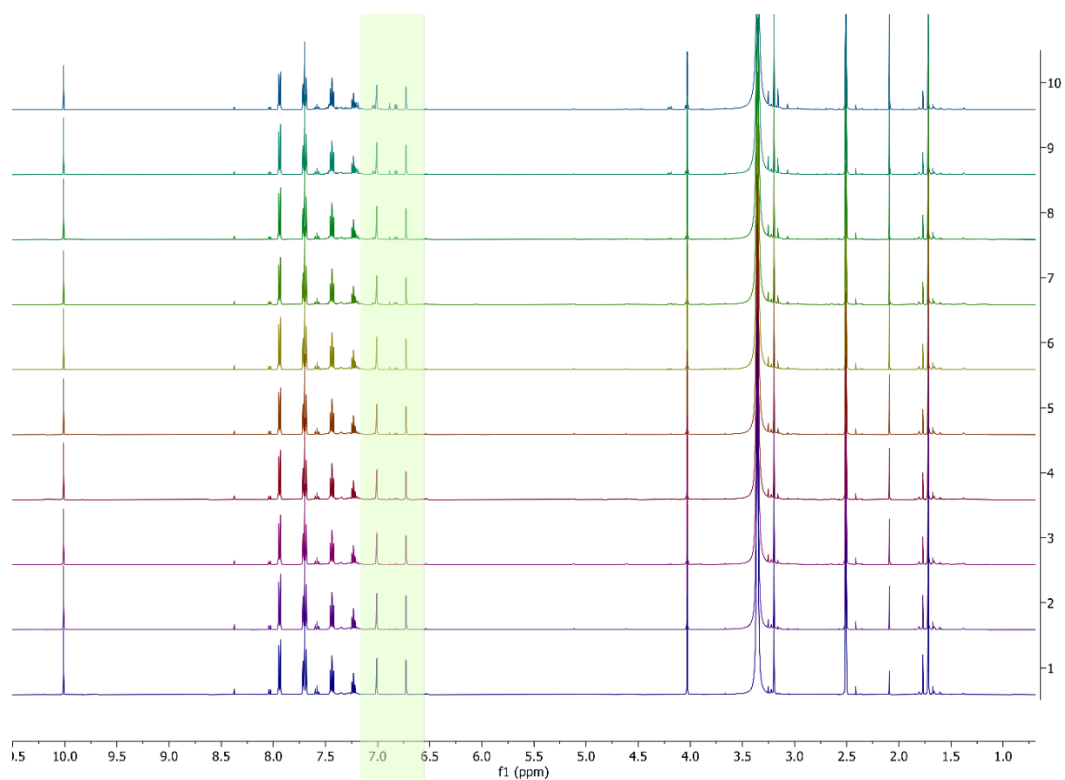


Рисунок Е1 – Спектры ¹H ЯМР для реакции 4-хлорбензальдегида, кислоты Мельдрума и имидазолинона **1д** при облучении светом с длиной волны 420 нм при различных временах реакции ((CD₃)₂SO, 600 МГц, 23°C); сигналы, использованные для интегрирования, выделены светло-зеленым прямоугольником

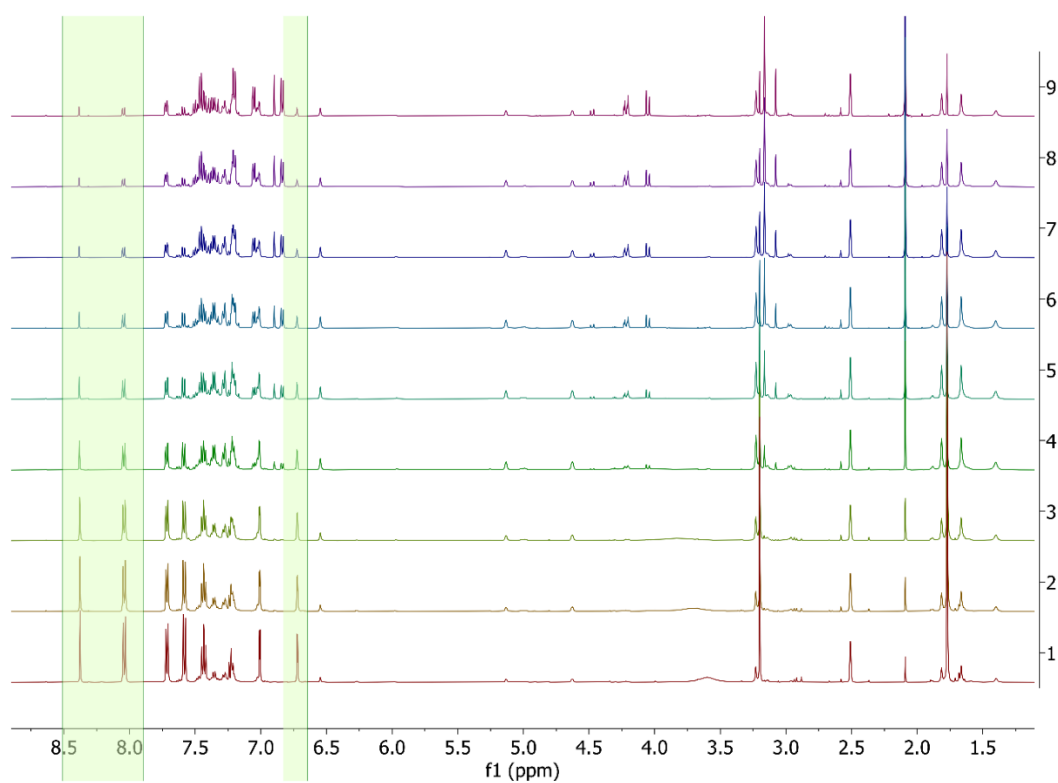


Рисунок E2 – Спектры ^1H ЯМР для реакции имидазолинона **1d** с арилиденмалонатом **16** при облучении светом с длиной волны 420 нм при различных временах реакции ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 600 МГц, 23°C); сигналы, использованные для интегрирования, выделены светло-зелеными прямоугольниками

Приложение Ж

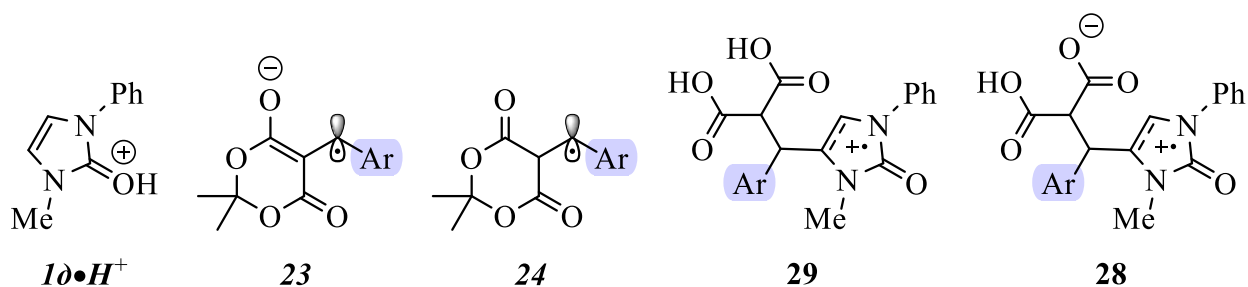
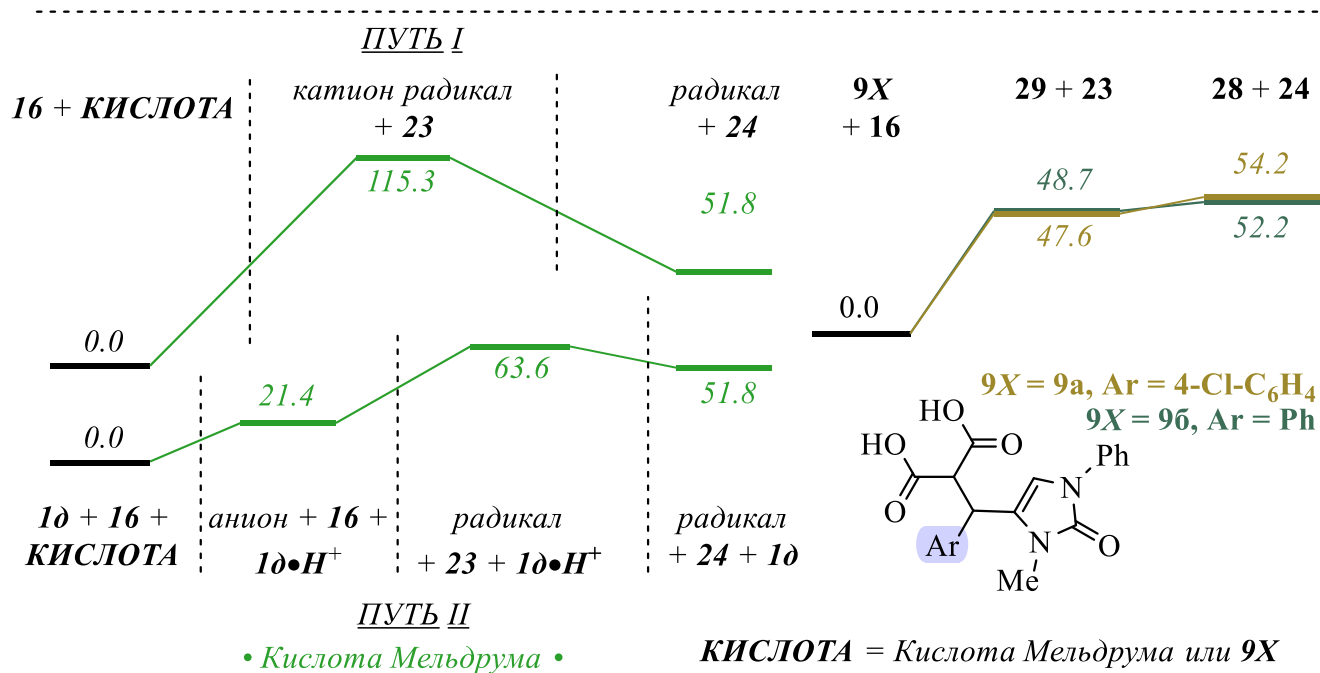


Рисунок Ж1 – Энергетический профиль (свободная энергия Гиббса, ккал/моль) процесса инициирования свободнорадикальной цепи путем одноэлектронного окисления кислоты Мельдрума (слева) и соединений **9a,б** (справа) арилиденмалонатом **16** (M062X/def2-TZVP//PBE/def2-TZVP, PCM(DMSO), Orca 5.0.4)