Стрельцов Андрей Андреевич

Синтез ди- и триспироаннелированных производных пирролидина

Шифр специальности – 1.4.3 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института http://zioc.ru/

31 августа 2026 года

Дата приема к защите

8 сентября 2026 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК https://vak.gisnauka.ru/

9 сентября 2026 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Стрельцов
Андрей Андреевич

СИНТЕЗ ДИ- И ТРИСПИРОАННЕЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИНА

(1.4.3 — Органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва — 2026

Работа выполнена в лаборатории азотсодержащих соединений №19
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
(ИОХ РАН)

Научный руководитель	кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук **Изместьев Алексей Николаевич**
Официальные оппоненты	доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы **Зубков Фёдор Иванович**
	кандидат химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории биологически активных органических соединений Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова **Кукушкин Максим Евгеньевич**
Ведущая организация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение профессионального образования Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

Защита диссертации состоится 18 ноября 2026 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте *http://zioc.ru*.
Автореферат разослан «.....» ..... 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
Д 24.1.092.01 ИОХ РАН,
доктор химических наук Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Вещества, содержащие в своей структуре отдельные гетероциклы и гетероциклические системы широко представлены в живой природе и играют важную роль во многих биологических процессах. А потому вполне закономерно, что они привлекли особое внимание химиков-синтетиков, поскольку исторически такие соединения выделялись именно из природных источников. Вместе с тем постепенно разрабатывались и совершенствовались синтетические методы сборки гетероциклических соединений. По тому же пути прошло и изучение спиропирролидиноксиндолов, многие представители которых были вначале выделены из различных организмов, а в дальнейшем получены в лаборатории. В некоторых случаях этот путь от экстракционного выделения из природного сырья до синтеза в пробирке мог занимать целые столетия.

Начиная с 60-х годов XX-го века, библиотека известных спиропирролидиноксиндольных алкалоидов стала стремительно расширяться. Многие из них демонстрировали весьма интересные биологические свойства. Например, выделенный в 1996 году из грибов *Aspergillus fumigatus* алкалоид, названный в последствии спиротрипростатином B, проявил заметную активность в отношении ряда клеточных линий рака млекопитающих. Огромный интерес к данному алкалоиду со стороны химиков синтетиков, вызванный необходимостью его наработки для дальнейших клинических испытаний, привёл к появлению целой плеяды полных синтезов, выполненных ведущими научными группами Данишевского, Фуджи, Карейры и других. Дальнейшие исследования биологической активности спиротрипростатина B позволили выявить его ингибирующие свойства в отношении MDM2 рецепторов и далее осуществить синтез усовершенствованных структур спиропирролидиноксиндольного ряда, ставших перспективными противоопухолевыми препаратами.

Часто применяемым и весьма удобным методом в полных синтезах спиротрипростатина B, а также других спиропирролидиноксиндолов является реакция [3+2]-циклоприсоединения с участием азометиновых илидов. Она позволяет за одну стадию в сравнительно мягких условиях осуществлять конвергентную сборку сложных молекул с большим количеством стереоцентров. Число работ с применением реакции [3+2]-циклоприсоединения с каждым годом

только росло, и в настоящее время её можно считать одним из самых удобных методов построения спироциклических производных пирролидина. Дальнейшее развитие этого метода открывает возможности для направленного синтеза новых моно-, ди- и полиспирогетероциклических соединений, обладающих улучшенными фармакологическими свойствами.

В связи с этим разработка синтетических путей получения и дополнительной функционализации производных пирролидина, спиросочленённого с оксиндольным и другими гетероциклическими фрагментами, является **актуальной задачей**.

Целью работы стал синтез новых ди- и триспироаннелированных производных пирролидина на основе реакции [3+2]-циклоприсоединения азометиновых илидов с функционализированными тиазолидин-4-онами.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

1) Разработать методы получения различных серий функционализированных тиазолидин-4-онов, в том числе их аннелированных производных, содержащих три и тетразамещённые экзоциклические кратные связи.
2) Изучить регио- и диастереоселективность реакций [3+2]-циклоприсоединения азометиновых илидов с электронодефицитными кратными связями полученных тиазолидин-4-онов и синтезировать диспиро(тиазолидин-пирролидин-оксиндолы) с различным типом сочленения спиропирролидиноксиндольной системы.
3) Изучить возможность направленной модификации функциональных групп в диспироциклических продуктах, в том числе формирования дополнительного сукцинимидного фрагмента в составе триспирополигетероциклических структур, пирролидиновый цикл в которых сочленён с тремя различными гетероциклическими фрагментами.
4) Исследовать противоопухолевую активность полученных соединений на ряде клеточных линий рака.

Научная новизна

1. Изучена региоселективность реакции 1,4-дизамещённых тиосемикарбазидов с галогенуксусными кислотами и их эфирами. Обнаружено, что структура образующихся тиазолидин-4-онов определяется в первую очередь стерическими, а

не электронными свойствами заместителей при атоме азота в 4-м положении тиосемикарбазида.

2. Обнаружен общий характер реакции функционализированных тиазолидин-4-онов и селеназолидин-4-онов с пиридиниевыми илидами, протекающей через замещение винильного атома водорода на дополнительную функциональную группу.

3. Продемонстрирована высокая регио- и диастереоселективность реакции [3+2]-циклоприсоединения азометиновых илидов, генерируемых из аминокислот и различных карбонильных соединений, с электронодефицитными три- и тетразамещёнными кратными связями трёх серий 5-метилиденпроизводных тиазолидин-4-она (в том числе его 5-(2-оксоиндолин-3-илиден)- и 5-арилметилиден-производных, а также функционализированных 5-метилиденпроизводных в составе полигетероциклической системы имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина).

4. Обнаружена возможность селективной функционализации одной из сложноэфирных групп в составе диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3′-пирролидин-2′,3″-индолинов], в том числе с осуществлением основно-индуцируемой циклизации, позволившей осуществить синтез первых примеров стерически-затрудненных триспирополигетероциклических пирролидинов с нелинейным расположением спироузлов.

Практическая значимость работы

1. Разработаны общие методы синтеза новых 2-амино-3-иминотиазолидин-4-онов и 2-алкил-4-гидразонотиазолидин-4-онов на основе реакции 1,4-дизамещённых тиосемикарбазидов с галогенуксусными кислотами и их эфирами.

2. Разработаны методики синтеза разнообразно функционализированных 5-(2-оксоиндолин-3-илиден)тиазолидин-4-онов и 5-бензилилидентиазолидин-4-онов на основе альдольной конденсации тиазолидин-4-онов с изатинами или ароматическими альдегидами соответственно.

3. Разработан универсальный метод сборки 2-(4-оксотиазолидин-5-илиден)сукцинатов, содержащих тетразамещённую экзоциклическую кратную связь, на основе последовательной конденсации тиомочевин или их производных с эфирами ацетилендикарбновой кислоты и дальнейшего алкилирования экзоциклической кратной связи в ходе реакции с пиридиниевыми илидами.

4. Разработан регио- и диастереселективный метод синтеза новых диспироциклических производных тиазолидина, содержащих фрагменты как *α*,*β*′- так и *β*,*β*′-спиропирролидиноксиндола на основе реакции [3+2]-циклоприсоединения азометиновых илидов с 5-илидензамещёными тиазолидин-4-онами. В аналогичной реакции с хиральной аминокислотой продемонстрирована возможность получения вместо рацемата смеси двух диастереомеров, разделение которой приводит к диспиро(индолин-3,3′-пирролидин-3′,5″-тиазолидинам) в энантиомерно чистом виде.

5. Разработана методика синтеза триспиро(имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3′-пирролидин-2′,3″-индолин-4′,3‴-пирролидинов) из соответствующих диспиро(имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3′-пирролидин-2′,3″-индолинов) посредством функционализации алкоксиэтильных заместителей в пирролидиновом цикле.

6. Синтезирован широкий круг новых производных тиазолидин-4-она, в том числе ди- и триспирополигетероциклических соединений, содержащих спиропирролидиноксиндольный фрагмент, среди которых найдены соединения, проявившие высокую цитотоксическую активность в отношении ряда клеточных линий рака человека.

Структура и объём диссертационной работы. Диссертация состоит из введения; литературного обзора, посвящённого методам построения пирролидинового цикла в составе гетероциклической системы спиропирролидиноксиндола; обсуждения результатов; экспериментальной части; выводов и списка цитируемой литературы. Материал диссертации изложен на 179 страницах и включает 164 библиографических источника.

Апробация. Основные результаты работы докладывались на 8 различных международных и российских конференциях.

Публикации по теме диссертации. Результаты исследований опубликованы в 7 статьях в отечественных и зарубежных журналах, рецензируемых ВАК, а также представлены в виде тезисов докладов на 8 конференциях.

Личный вклад автора состоял в аналитической работе с литературными источниками, проведении экспериментальных работ, систематизации и интерпретации полученных опытных данных.

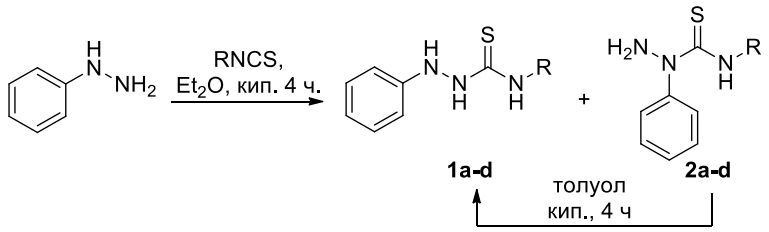
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В соответствии с поставленными в работе задачами для построения целевых ди- и триспироциклических производных пирролидина на первом этапе были получены различные серии функционализированных тиазолидин-4-онов, в том числе их аннелированные производные, содержащие три и тетразамещённые экзоциклические кратные связи. Изучена регио- и диастереоселективность реакций [3+2]-циклоприсоединения азометиновых илидов с электронодефицитными кратными связями полученных тиазолидин-4-онов. Разработан метод сборки первых примеров триспироциклических структур с нелинейным расположением спироузлов в пирролидиновом цикле. Заключительная часть работы посвящена изучению противораковой активности ряда полученных соединений.

1 Синтез 1,4-дизамещённых тиосемикарбазидов

Для получения новых тиазолидин-4-онов на первом этапе были синтезированы 1,4-дизамещенные тиосемикарбазиды. Реакция фенилгидразина с органическими изотиоцианатами шла неселективно и приводила к двум изомерным 1,4- и 2,4-дизамещенным продуктам **1a-d** и **2a-d** (Схема 1) приблизительно в равных количествах с общими выходами 73–92%. При этом 2,4-дизамещенные продукты **2** полностью и необратимо переходили в тиосемикарбазиды **1** при кипячении соответствующих смесей в толуоле. Таким образом были получены чистые 1,4-дизамещенные тиосемикарбазиды **1a-d** с выходами 68–87%.

Схема 1



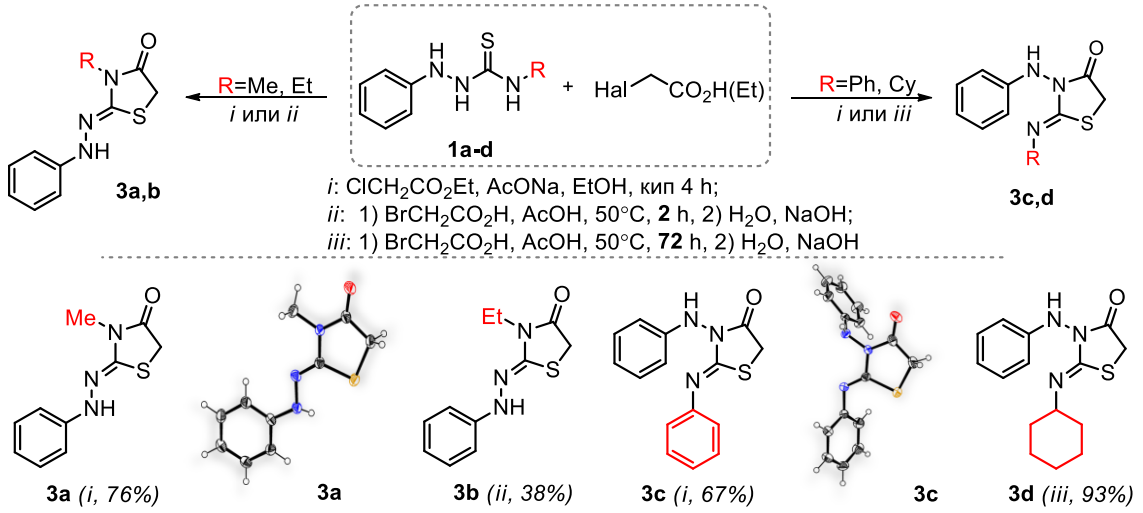
1: R=Me (**a**, 70%), Et (**b**, 87%), Ph (**c**, 80%), R=Cy (**d**, 68%)

2 Синтез замещённых тиазолидин-4-онов

Полученные 1,4-дизамещённые тиосемикарбазиды вводились в реакцию с этилхлорацетатом при кипячении в этаноле (**1a** и **1c**) или с бромуксусной кислотой при нагревании в уксусной кислоте (**1b** и **1d**). Во втором случае целевые тиазолидин-4-оны выделялись в виде гидробромидов и далее обрабатывались раствором щелочи для получения свободных оснований. При этом в зависимости от

природы заместителя при атоме азота в четвертом положении тиосемикарбазида наблюдалась различная региоселективность циклизации. Атака по второму атому азота происходила в случае объёмных фенильного или циклогексильного заместителей, а по четвёртому атому азота — в случае метильной и этильной групп.

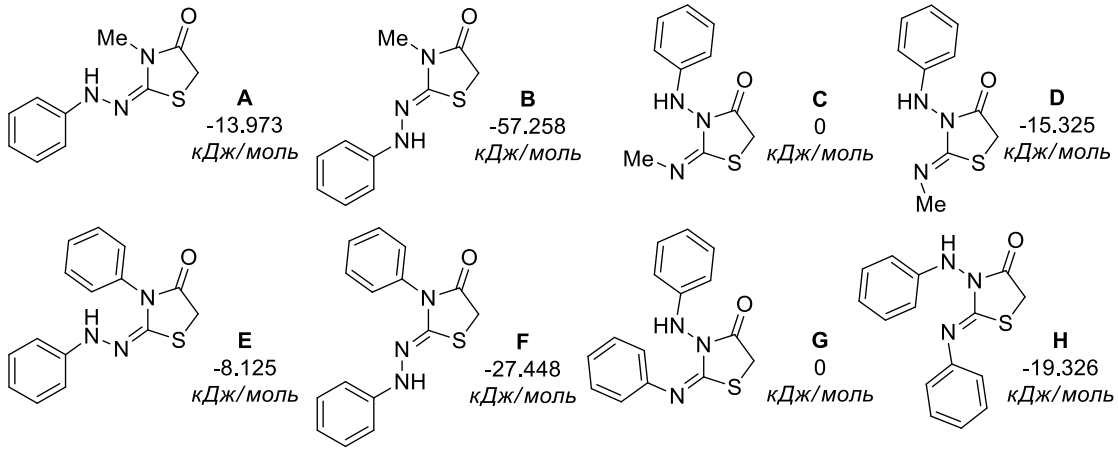
Схема 2



Вследствие возможности протекания атаки по атомам азота N-2 и N-4, могли образовываться соединения с различной конфигурацией. В литературе имеются противоречивые данные, свидетельствующие о получении как тиазолидин-4-она **3c**, так и его региоизомерной структуры. Однако схожие температуры плавления и спектральные характеристики, а также отсутствие убедительных доказательств их строения требуют осторожности при отнесении выделенных соединений к конкретному региоизомеру. Поэтому для выявления региоселективности реакции и первичной оценки стабильности возможных продуктов был проведён квантово-химический расчёт энергии каждого из четырех возможных изомеров в программе *Gaussian 09W*. Проводилась структурная оптимизация геометрии молекул и поиск конформационного состояния, при котором энергия оказывалась минимальной. Для удобства сравнения энергий изомеров соединение с наибольшим абсолютным значением приравнивалась к нулю, а энергии остальных структур приведены относительно неё (Рис. 1). Расчёты показали, что продукт **3a** вероятно должен был иметь конфигурацию **B**, а продукт **3c** конфигурацию **F**.

Рентгеноструктурный анализ подтвердил расчётные данные о структуре продукта **3a**, однако в случае продукта **4a** вместо ожидаемой структуры **F** произошло образование структуры **H**, что, вероятно, объясняется кинетическим, а не термодинамическим контролем реакции циклоконденсации.

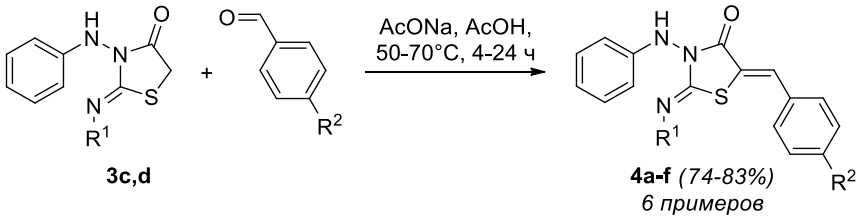
Рис. 1. Данные квантово-химического расчёта энергий четырех изомеров для соединений **3a,c** (B3LYP/6-31G*).



3 Синтез арилметилиденпроизводных тиазолидин-4-онов и диспиро(тиазолидин-5,3′-пирролидин-2′,3′′-оксиндолов)

Тиазолидиноны **3** содержали активные метиленовые группы, благодаря которым было возможно их введение в альдольно-кротоновую конденсацию с карбонильными соединениями. Тиазолидиноны **3c,d** вводились в альдольную реакцию с различными ароматическими альдегидами (Схема 3). Реакция проводилась при нагревании в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия и приводила к образованию бензилиденпроизводных **4a-f**.

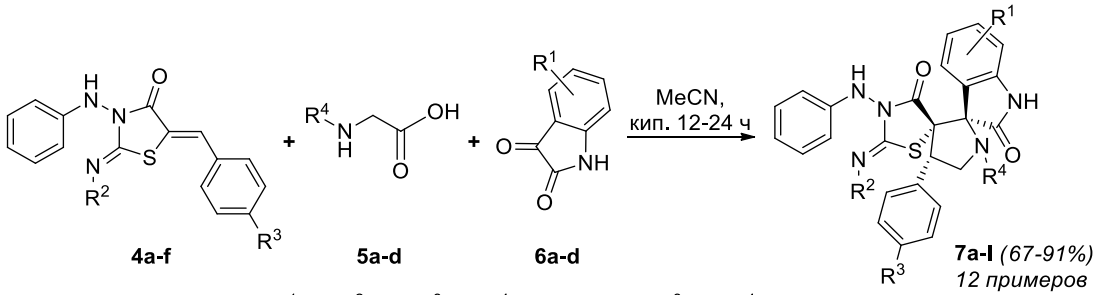
Схема 3



4: R^1=Ph, R^2=H (**a**, *76*%); R^2=Br (**b**, *76*%); R^2=NO_2 (**c**, *74*%);
R^1=Cy, R^2=H (**d**, *75*%); R^2=Br (**e**, *83*%); R^2=NO_2 (**f**, *82*%);

Далее соединения **4a-f**, которые содержали активированные электроноакцепторными группами кратные C-C связи, вводились в трёхкомпонентную реакцию с N-алкиламинокислотами **5a-d** и различными замещенными изатинами **6a-d**, протекаюшую при кипячении исходных соединений в ацетонитриле и приводящую к диспиросочлененным тиазолидин-5,3′-пирролидин-2′,3′′-оксиндолам **7a-l** с хорошими выходами (Схема 4).

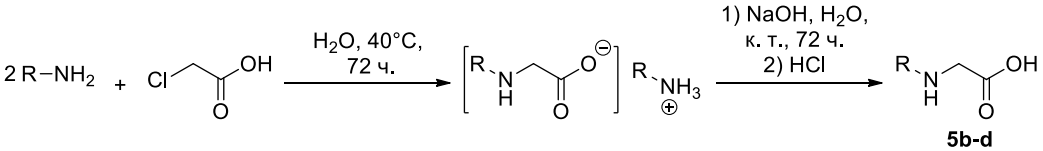
Схема 4



7: R^1=H, R^2=Ph, R^3=H, R^4=Me (**a**, *73%*); R^3=Br, R^4=Me (**b**, *79%*);
R^3=NO_2, R^4=Me (**c**, *67%*); R^4=Et (**d**, *73%*); R^4=*i*-Pr (**e**, *76%*); R^4=Cy (**f**, *72%*);
R^2=Cy, R^3=H, R^4=Me (**g**, *91%*); R^3=Br, R^4=Me (**h**, *74%*);
R^1=H, R^2=Cy, R^3=NO_2, R^4=Me (**i**, *76%*); R^1=6-Cl, R^2=Cy, R^3=NO_2, R^4=Me (**j**, *78%*);
R^1=5-Br, R^2=Cy, R^3=NO_2, R^4=Me (**k**, *70%*); R^1=7-Me, R^2=Cy, R^3=NO_2, R^4=Me (**l**, *90%*);

Для реакции использовался коммерчески доступный саркозин **5a** (N-метилглицин), а также другие N-алкиламинокислоты **5b-d**, синтез которых осуществлялся по разработанной нами методике (Схема 5). Для подавления побочных реакций ди- и полиалкилирования исходных аминов в реакцию вводился их пятикратный избыток. Промежуточно образующиеся аммонийные соли разлагались щелочами, а сами кислоты выделялись после подкисления.

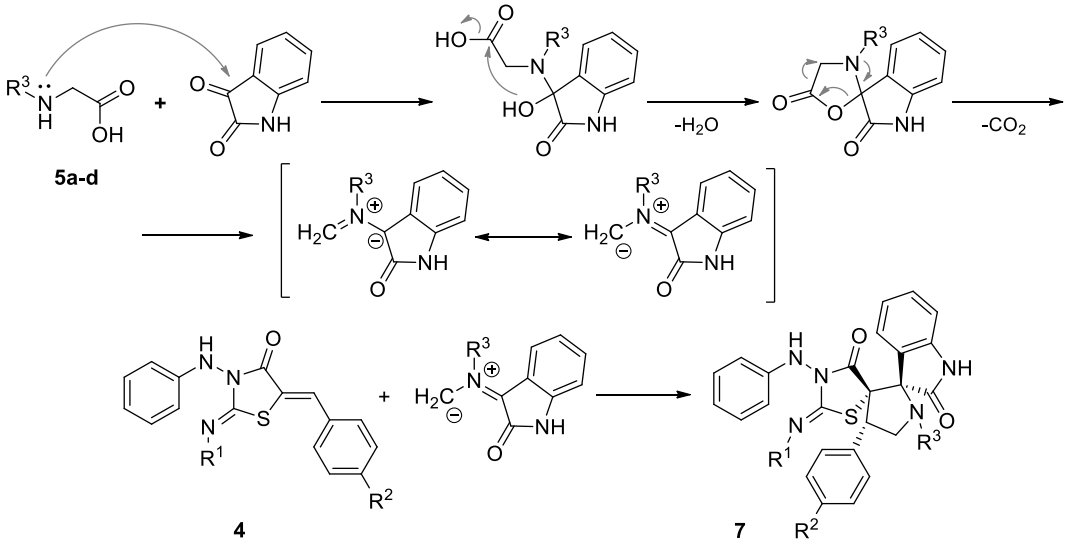
Схема 5



5: R=Et (**b**, *96%*); R=*i*Pr (**c**, *49%*); R=Cy (**d**, *91%*);

Процесс циклоконденсации протекал в две стадии. На первой стадии происходило нуклеофильное присоединение NH-группы аминокислоты к изатину и дальнейшее образование лактона, который под действием температуры распадался с выделением углекислого газа и азометинилида, представляющего собой диполь (Схема 6). Такая структура позволяла частице вступать в перициклическую реакцию с участием двойной связи бензилиденового фрагмента диполярофилов **4**. Образование новых связей и разрушение старых происходило синхронно. Реакция протекала с высокой региоселективностью с образованием соединений **7a-l** с вицинальным расположением спироузлов.

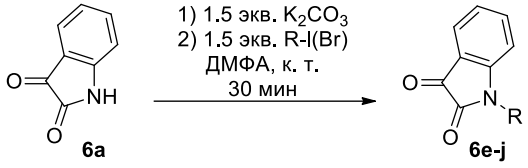
Схема 6



4 Синтез оксиндолилиденпроизводных тиазолидин-4-онов и диспиро[индолин-3,4′-пирролидин-3′,5′′-тиазолидинов]

Далее мы сосредоточились на получении структур с другим типом сочленения спиропирролидиноксиндольного фрагмента, изменив стратегию сборки конечных соединений. Для осуществления дальнейших превращений нами предварительно по реакции алкилирования изатина **6a** различными алкилгалогенидами в присутствии основания в ДМФА была получена серия N-замещённых изатинов **6e-j** (Схема 7).

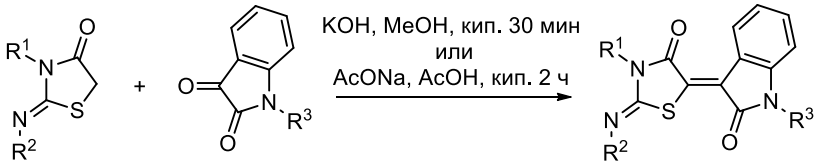
Схема 7



R= Me, Et, *n*-Pr; *i*-Pt; Bn; CH_2COOEt;

Полученные изатины **6** вводились в реакцию с тиазолидин-4-онами **3**. Серия опытов показала, что наиболее подходящими условиями для образования оксиндолилиденпроизводных **8a-f** является кипячение исходных соединений в метаноле в присутствии 5 мол% водного раствора гидроксида калия. В то же время наилучшие результаты в синтезе структур **8g-o** дало применение катализирующей системы уксусная кислота — ацетат натрия (Схема 8).

Схема 8

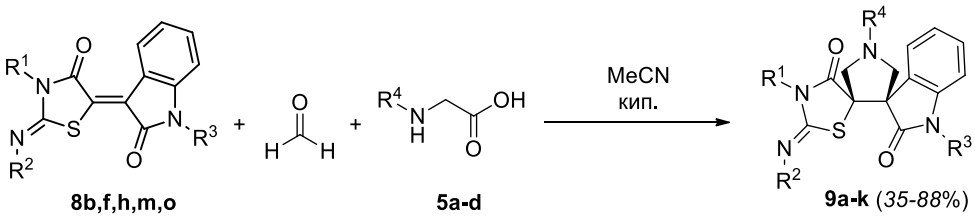


3a-d **6a,e-j** **8a-o** (*46-96%*)
15 примеров

8: R^1=Me, R^2=NHPh, R^3=H (**a**, *87%*); R^3=Me (**b**, *94%*); R^3=Et (**c**, *91%*); R^3=Pr (**d**, *84%*); R^1=Et, R^2=NHPh, R^3=H (**e**, *94%*); R^3=Me (**f**, *83%*); R^1=NHPh, R^2=Ph, R^3=H (**g**, *72%*); R^3=Me (**h**, *89%*); R^3=Et (**i**, *71%*); R^3=Pr (**j**, *68%*); R^3=*i*-Pt (**k**, *70%*); R^3=Bn (**l**, *96%*); R^3=CH_2CO_2Et (**m**, *65%*); R^2=Cy, R^3=H (**n**, *46%*); R^3=Me (**o**, *75%*);

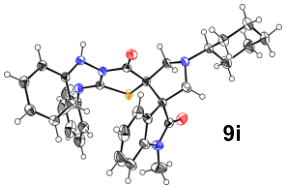
Ряд диполярофилов **8** сочетали с избытком параформа и различных аминокислот **5**. В результате реакции [3+2]-циклоприсоединения образовывались соответствующие диспиропроизводные пирролидина **9** с иным типом сочленения спироксиндольной системы (Схемы 9)

Схема 9



8b,f,h,m,o **5a-d** **9a-k** (*35-88%*)
5 примеров

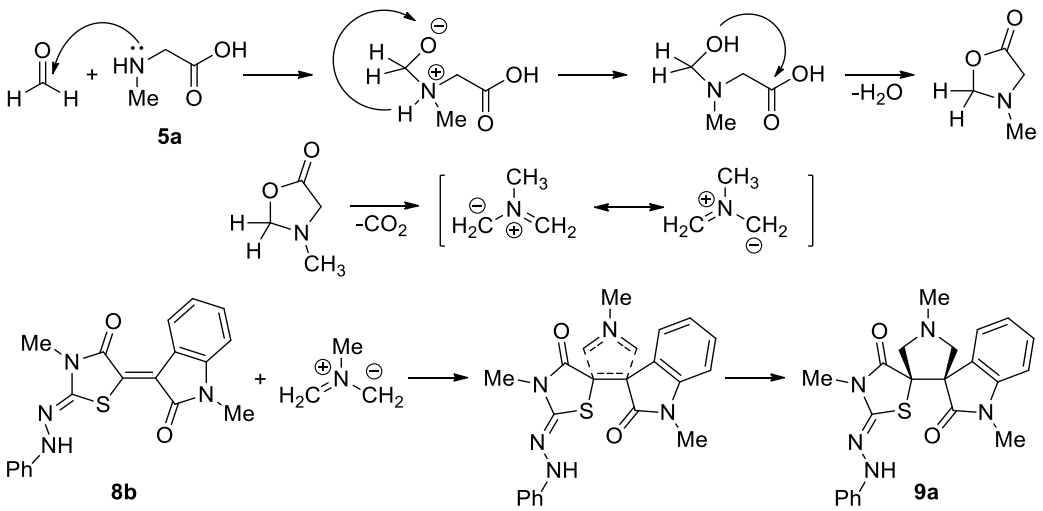
9: R^1=Me, R^2=NHPh, R^3=Me, R^4=Me (**a**, *56%*); R^4=Et (**b**, *35%*); R^4=*i*-Pr (**c**, *41%*); R^4=Cy (**d**, *73%*); R^1=Et, R^2=NHPh, R^3=Me, R^4=Me (**e**, *88%*); R^1=NHPh, R^2=Ph, R^3=Me. R^4=Me (**f**, *79%*); R^4=Et (**g**, *79%*); R^4=*i*-Pr (**h**, *77%*); R^4=Cy (**i**, *82%*); R^3=CH_2COOEt, R^4=Me (**j**, *88%*); R^2=Cy, R^3=Me, R^4=Me (**k**, *51%*);



9i

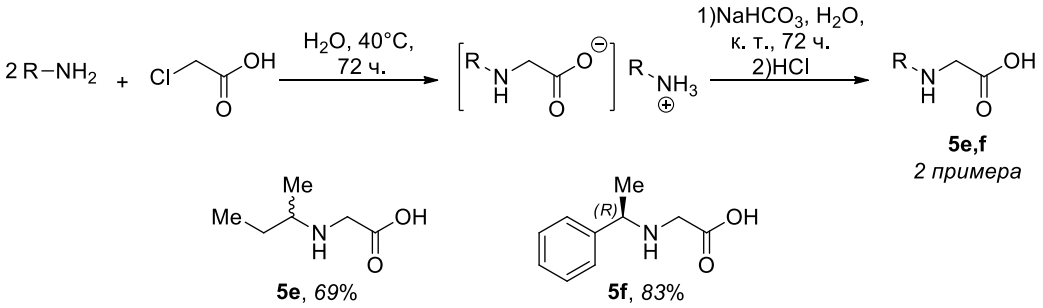
По аналогии с бензилилиденпроизводными реакция циклоконденсации соединений **8** представляла собой двухстадийный процесс. На первой стадии происходило нуклеофильное присоединение атома азота аминокислоты к параформу с последующим отщеплением воды и образованием лактона. Термический распад лактона приводил к образовыванию реакционоспособного азометинилида, который на второй стадии участвовал в реакции [3+2]-циклоприсоединения (Схема 10). Взаимодействие диполя происходило равновероятно по обеим энантиотопным сторонам кратной связи диполярофилов **8**, поэтому конечные диспироциклические соединения **9** образовывались в виде рацематов.

Схема 10



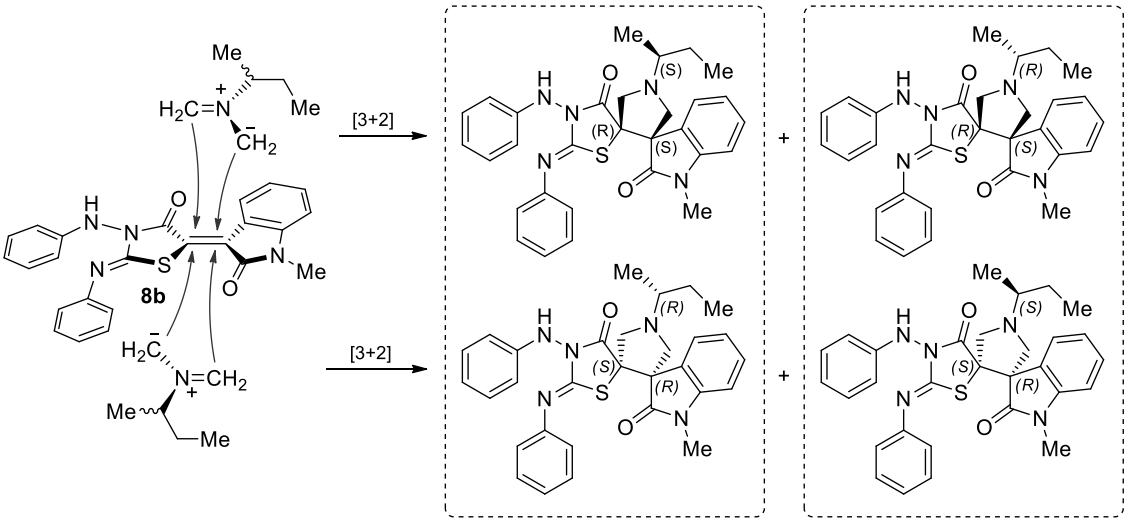
Также нами были синтезированы рацемический N-*втор*-бутилглицин **5e** и оптически чистый N-(1-фенилэтил)глицин **5f** (Схема 11) по ранее упомянутой методике из соответствующих хиральных аминов и хлоруксуной кислоты. Эти аминокислоты далее использовались для направленного получения энантиомерно чистых диспироциклических производных пирролидина.

Схема 11



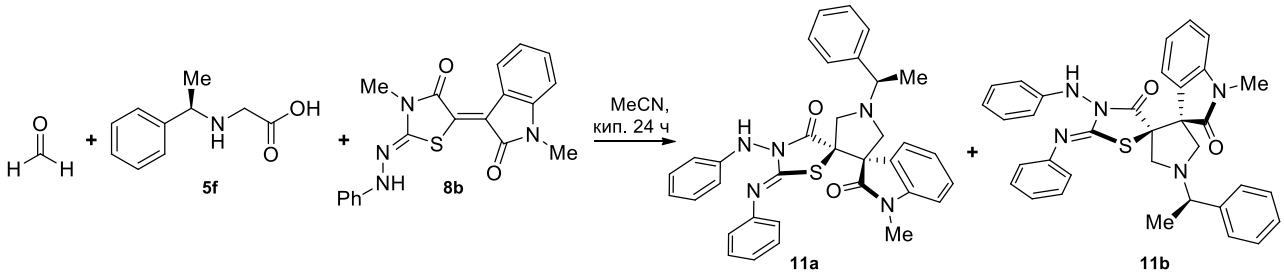
Введение в реакцию диполярного циклоприсоединения рацемата N-*втор*-бутилглицина **5e** и параформа с илиденпроизводным **8b** сопровождалось образованием смеси диастеремеров **10** и **10′** в соотношении 1:1 вследствие равновероятной атаки диполя по обеим энантиотопным сторонам молекулы диполярофила (Схема 12). При этом каждый из диастереомеров **10** и **10′** был представлен смесью энантиомеров.

Схема 12



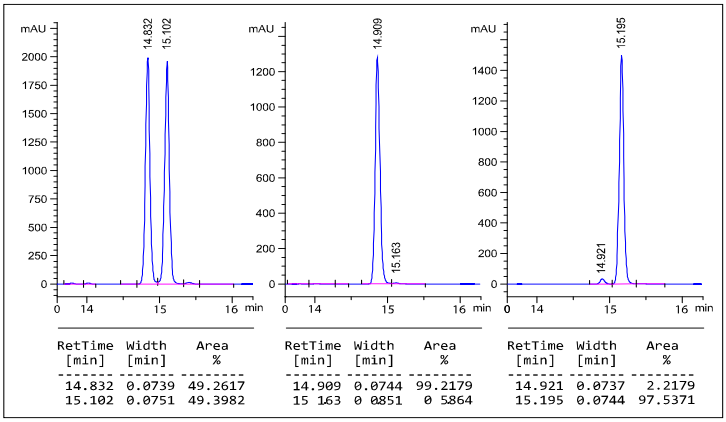
Трехкомпонентная реакция диполярофила **8b**, параформа и (*R*)-N-(1-фенилэтил)глицина **8f** привела к образованию двух диастереомеров **11a** и **11b**, каждый из которых был представлен в виде единственного энантиомера (Схема 13). Это давало возможность применить к данной смеси классические методы разделения.

Схема 13



Индивидуальные диастереомеры **11a** и **11b** были разделены методом ВЭЖХ и выделены в индивидуальном виде с диастереомерной чистотой 99.2% и 97.5% (Рис. 2) и полностью охарактеризованы. По данным анализа на хиральной колонке для одного из диастереомеров значение энантиомерного избытка составило 95.5%. Таким образом, данный метод может быть эффективен при получении оптически чистых производных спиропирролидиноксиндола.

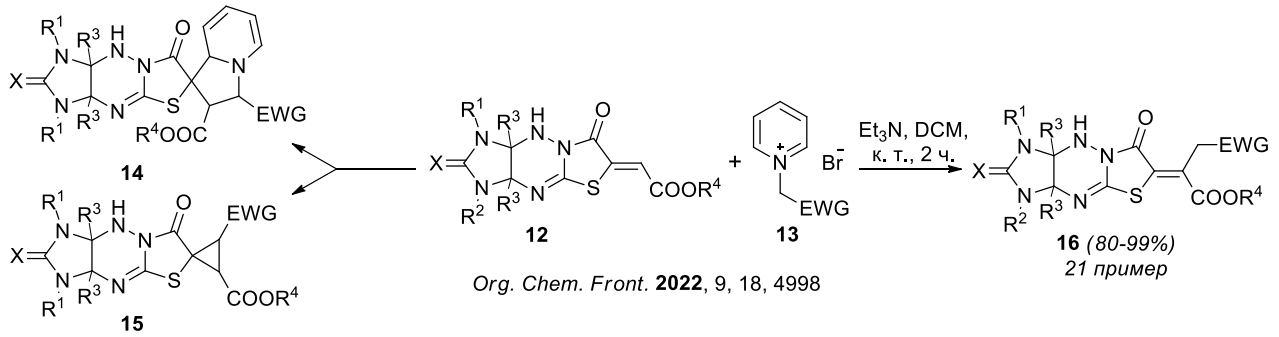
Рис. 2. Хроматограмма смеси 1:1 и индивидуальных диастереомеров **11a** и **11b**.



5 Синтез тетразамещённых алкенов на основе С-Н функционализации 5-илидензамещённых тиазолидин-4-онов

Ранее было обнаружено, что реакция имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]триазинов **12** с пиридиниевыми илидами, генерируемыми из солей пиридиния **13** в присутствие триэтиламина, протекала по нетипичному пути с образованием вместо ожидаемых продуктов циклопропанирования **14** или [3+2]-циклоприсоединения **15** соответствующих тетразамещённых алкенов **16** (Схема 14).

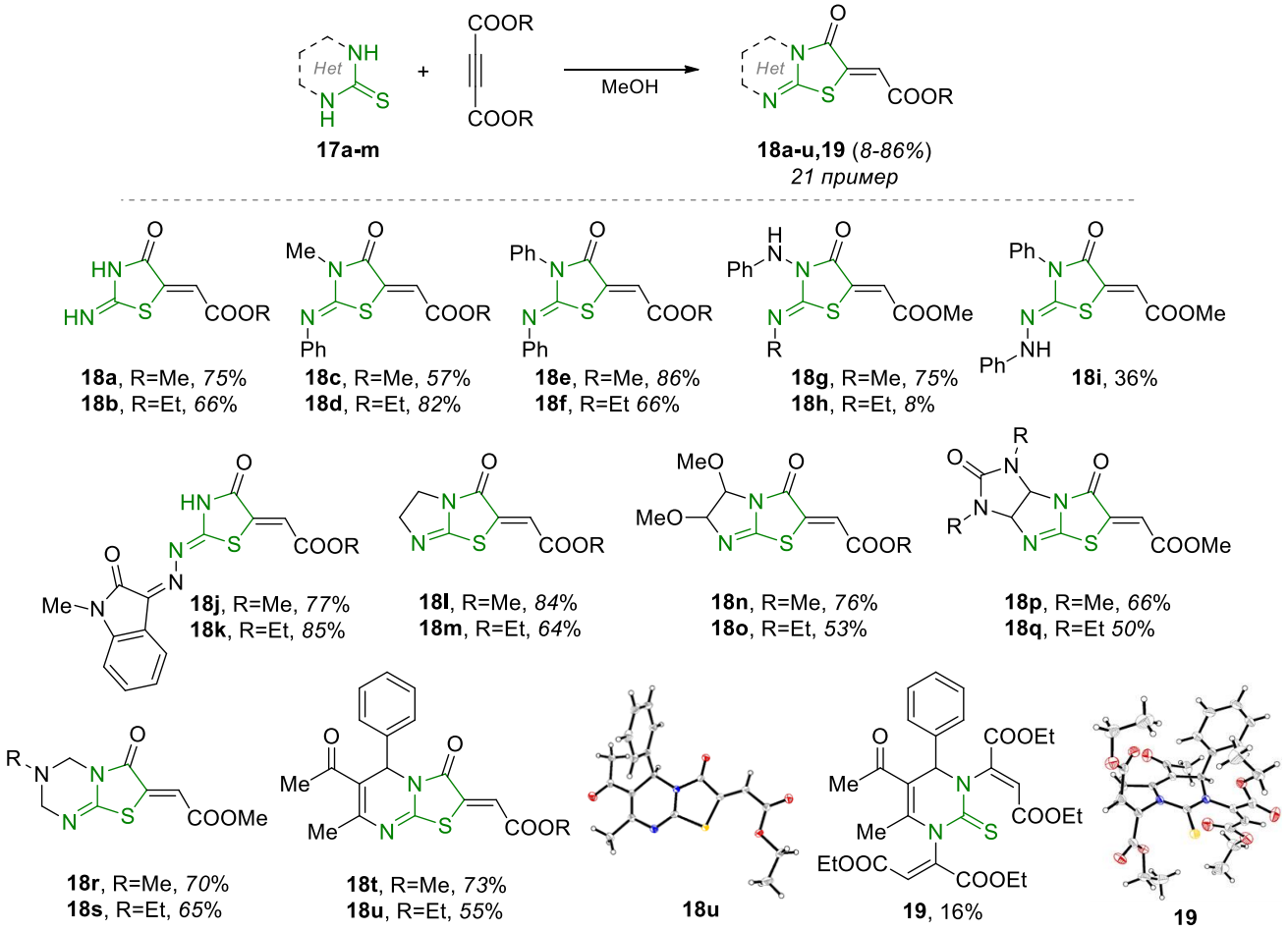
Схема 14



Поскольку данные соединения содержат электронодефицитные кратные связи, они также могут представлять интерес в качестве диполярофилов для реакции [3+2]-циклоприсоединения. С другой стороны наличие двух функциональных групп позволяет получать на их основе различные конденсированные гетероциклические системы, что открывает возможности дополнительной модификации собираемых полигетероциклических структур. Поэтому далее было решено проверить общность метода С-Н функционализации 5-илидензамещённых тиазолидин-4-онов с помощью пиридиниевых илидов.

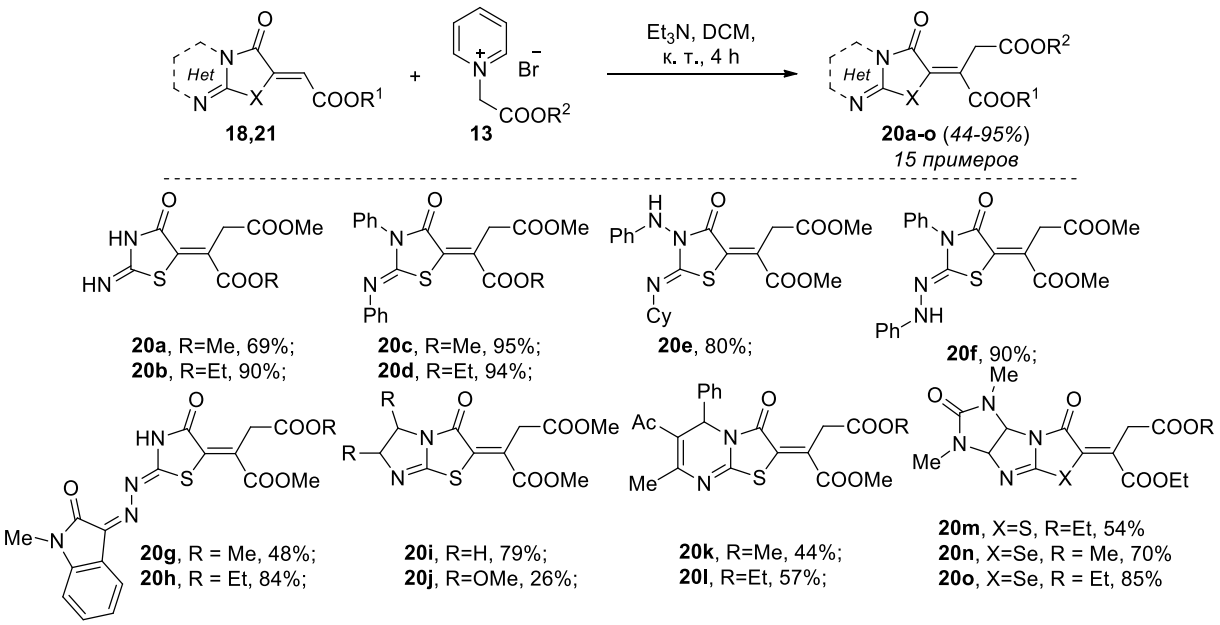
Для этого вначале была получена серия различных тризамещённых алкенов реакцией тиомочевины и её производных с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты. В реакцию вводились как простая тиомочевина, так и её 1,3-дизамещённые, а также моно- и полигетероциклические производные (Схема 15). Гетероциклические соединения **17g-k**, содержащие в своей структуре тиомочевинный фрагмент реагировали с диалкилацетилендикарбоксилатами аналогично ациклическим структурам, однако приводили к формированию тиазолидинового цикла в составе би- и трициклических гетероциклических систем **18l-u**. При этом в ходе реакции пиримидин-2-тиона, полученного по реакции Биджинелли, с диэтилацетилендикарбоксилатом, наряду с тиазоло[3,2-*a*]пиримидином **18u** образовывался побочный продукт двойного присоединения **19**.

Схема 15



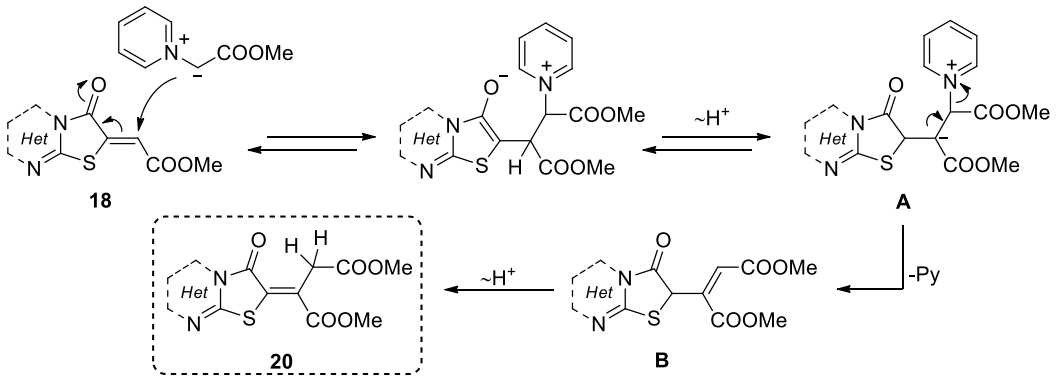
Полученные тиазолидин-4-оны **18**, содержащие экзоциклические кратные связи в пятом положении тиазольного цикла, по аналогии с имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинами **12** вводились в реакцию с солями пиридиния **13** в присутствие основания. Во всех случаях наблюдалась идентичная реакционная способность по отношению к генерируемым пиридиниевым илидам – происходила функционализация экзоциклической кратной связи тиазольного цикла с образованием аддуктов **20**. В реакцию были введены как различные замещённые тиазолидин-4-оны, так и их би- и полигетероциклические производные, а также полученный ранее селеназол **21**, проявивший аналогичную реакционоспособность и давший соответствующие продукты **20n,o** (Схема 16).

Схема 16



Для данного превращения был предложен следующий механизм. Генерируемый из соли пиридиния под действием основания пиридиниевый илид присоединялся к алкену **18**, образуя аддукт **A**. Далее происходило отщепление молекулы пиридина с образованием производного малеиновой кислоты **B**, которое претерпевало итоговую таутомеризацию в более стабильную систему **20** (Схема 17).

Схема 17

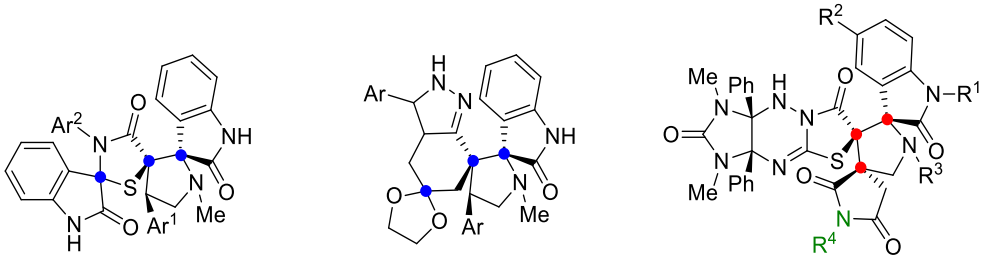


6 Синтез ди- и триспироциклических производных имидазотиазолотриазин-пирролидин-оксиндолов

Как отмечалось выше, сочетание нескольких фармакофорных систем в одной молекуле может быть реализовано, в том числе, за счёт формирования спирополигетероциклических систем. Такие структуры обладают более жёсткой пространственной ориентацией, что влияет на селективность связывания с биологическими мишнями. На предыдущем этапе работы уже был продемонстрирован вариант сочетания тиазольного, пирролидинового и

оксиндольного фрагментов в единой диспироциклической системе с возможностью получения итоговых соединений в энантиомерно чистом виде. Однако диспироциклические производные пирролидина хорошо известны в литературе, поэтому далее мы решили сосредоточиться на получении принципиально новых триспироциклических производных пирролидина, поскольку синтез таких структур ограничен всего несколькими примерами и только с линейным расположением спироузлов (Рис. 3).

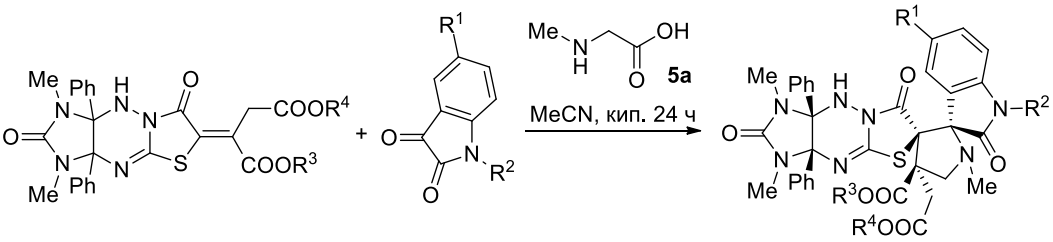
Рис. 3. Представители триспироцикличсеких производных пирролидина.



Synth. Commun. **2015**, 45, 2159; *Synth. Commun.* **2021**, 51, 1066; В данной работе

В качестве отправной точки нами были взяты упомянутые выше имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазины **12**, являющиеся продуктами конденсации соответствующих тризамещённых алкенов с пиридиниевыми илидами. Несмотря на значительную пространственную нагруженность тетразамещённых двойных связей в соединениях **12a-d**, нам удалось осуществить реакцию циклоконденсации с объёмными азометиновыми илидами, генерируемыми из саркозина **5a** и изатинов **6a,c,e**. В итоге была получена серия диспироциклических аддуктов **21**, которые образовывались хоть и с небольшими выходами, зато при формировании сразу трёх стереоцентров в виде единственных диастереомеров (Схема 18).

Схема 18



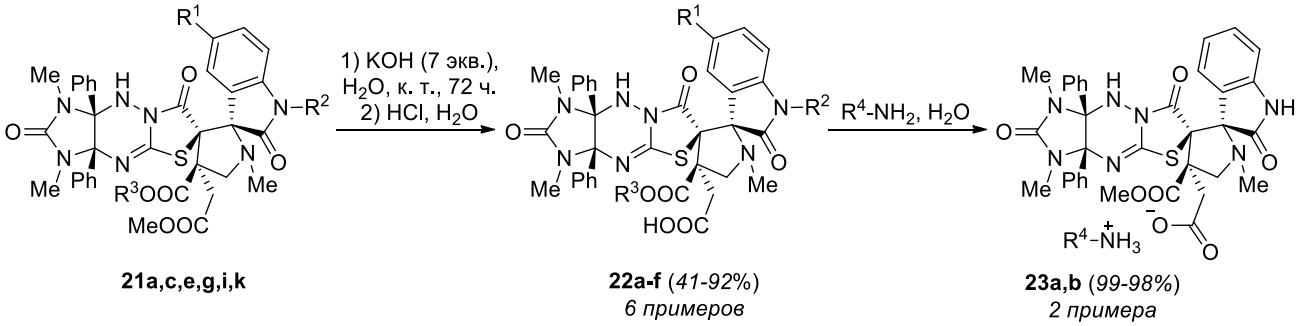
12a-d **6a,c,e** **21a-l** (*25-62%*) *12 примеров*

21: R^1=H, R^2=H, R^3=Me, R^4=Me (**a**, 62%); R^4=Et (**b**, 45%); R^3=Et, R^4=Me (**c**, 53%); R^4=Et (**d**, 62%); R^2=Me, R^3=Me, R^4=Me (**e**, 25%); R^4=Et (**f**, 29%); R^3=Et, R^4=Me (**g**, 35%); R^4=Et (**h**, 38%); R^1=Br, R^2=H, R^3=Me, R^4=Me (**i**, 32%); R^4=Et (**j**, 25%); R^3=Et, R^4=Me (**k**, 33%); R^4=Et (**l**, 25%);

В структуре полученных диспироциклических продуктов имелись пространственно сближенные сложноэфирные группы, модификацией которых мы

планировали сформировать ещё один спиросочленённый с пирролидином гетероцикл. Для этого было решено осуществить первоначальный гидролиз сложноэфирных групп в составе диспироциклических аддуктов **21**. Суспензирование в воде с избытком щёлочи приводило к селективному гидролизу только одной из двух сложноэфирных групп. После подкисления из реакционной массы выделены соответствующие кислоты **22** с различными заместители во второй сложноэфирной группе и оксиндольной системе (Схема 19). Для кислоты **22a** были получены аммонийные соли **23a,b**, для которых предполагалась возможность переведения в амидные структуры при термообработке. Однако данный процесс не наблюдался.

Схема 19



22: R^1=H, R^2=H, R^3=Me (**a**, 92%); R^3=Et (**b**, 77%); R^2=Me, R^3=Me (**c**, 41%); R^3=Me (**d**, 57%); R^1=Br, R^2=H, R^3=Me (**e**, 90%); R^3=Et (**f**, 49%);
23: R^4=Et (**a**, 99%); R^4=Pr (**b**, 98%);

Для получения амидов было решено использовать реакцию кислот **22a,b** с различными аминами в присутствии карбонилдиимидазола (CDI). В реакцию вводили как обычные алифатические амины, так и амины, содержащие кратные связи, различные функциональные группы, а также карбо- и гетероциклические системы. В итоге была получена серия разнообразно функционализированных амидов **24** (Схема 20). Введение же в реакцию двух эквивалентов кислоты **22a** с гексаметилендиамином позволило получить структуру **24o**. На примере соединения **24h** структура полученных соединений была подтверждено в ходе рентгено-структурного исследования (Рис. 4).

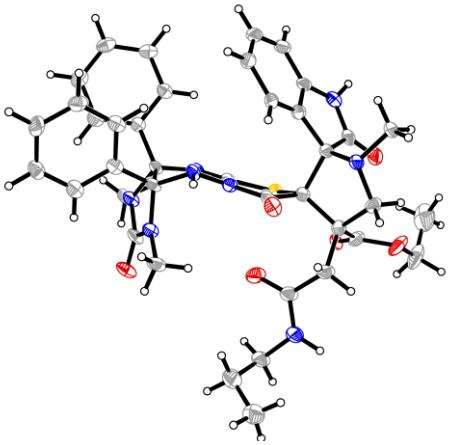
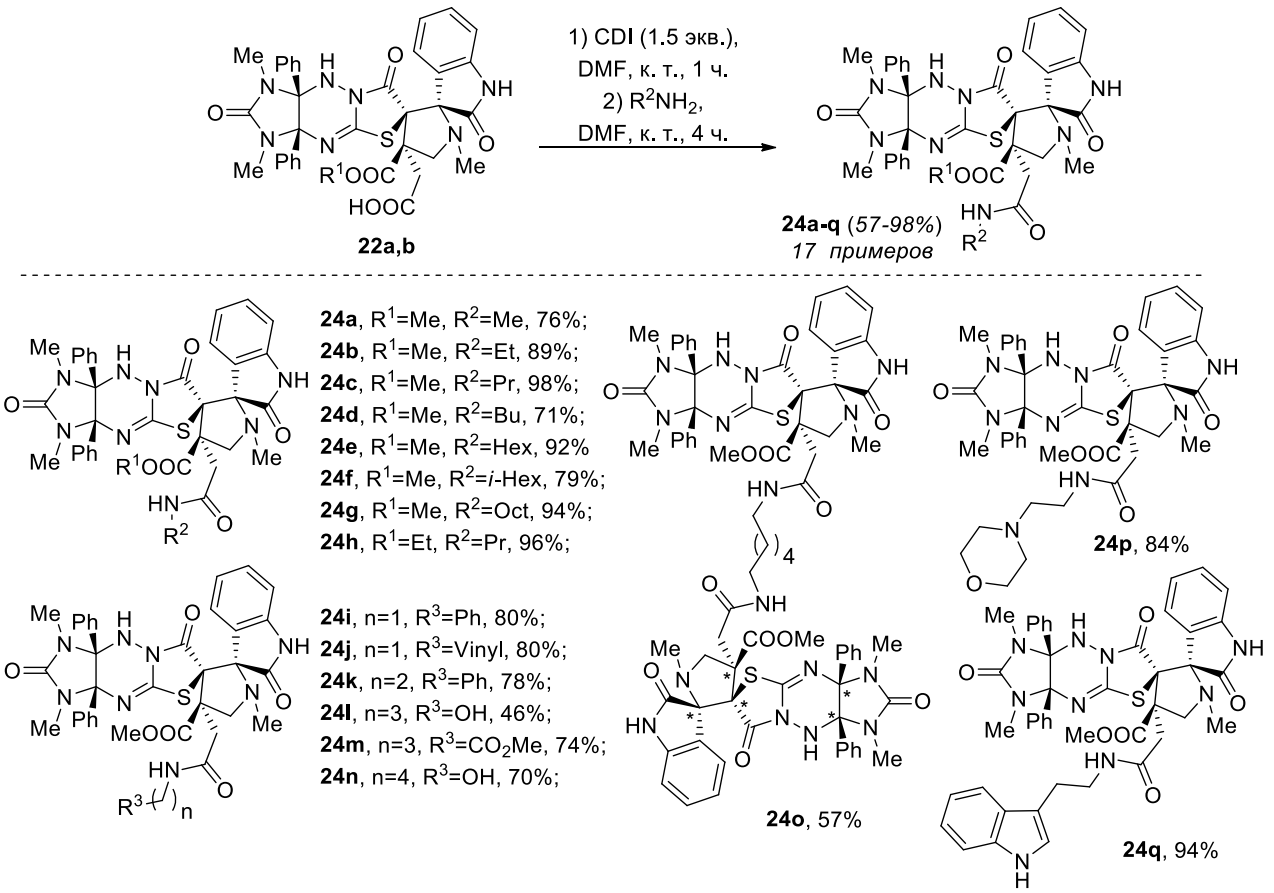


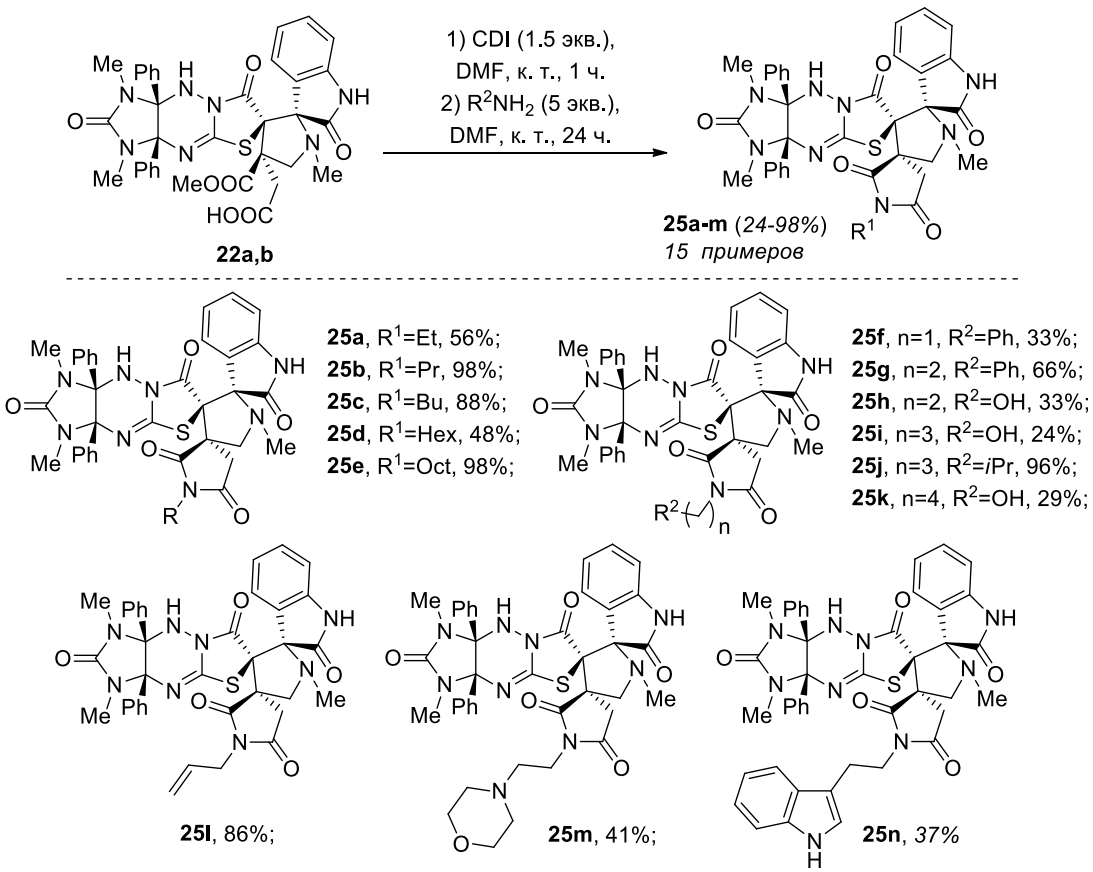
Рис. 4. Данные РСА для соединения **24h**.

Схема 20



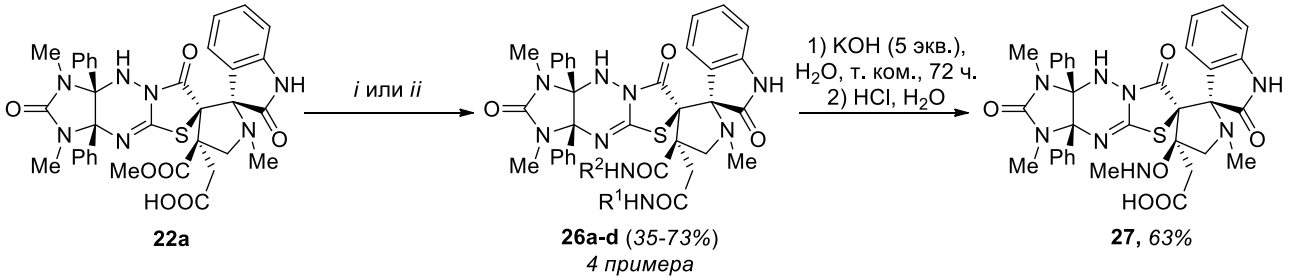
При введении в реакцию избытка амина, который, вероятно, выступал и в роли основного катализатора, и более продолжительном перемешивании реакционной массы нам удалось получить серию соответствующих триспироциклических продуктов **25** (Схема 21). В случае особо ценных или малорастворимых в воде аминов реакцию можно было проводить также в избытке триэтиламина. Таким образом были получены структуры **25g** и **25n**.

Схема 21



Было обнаружено, что в случае пропускания значительного избытка газообразных метил- и этиламина через раствор кислоты **22a** в ДМФА в присутствии CDI вместо ожидаемых триспироциклических продуктов образовывались соединения **26a,b**, содержащие две амидные группы. Также удалось получить несимметричные диамидные структуры **26c,d** за счёт прибавления избытка второго амина, который участвовал в заключительном раскрытии сукцинимидного фрагмента (Схема 22). На примере амида **26a** был осуществлён гидролиз таких соединений избытком щёлочи, в результате чего удалось получить продукт селективного гидролиза одной из амидных групп **27**.

Схема 22



i (для **26a,b**): 1) CDI (1.5 экв.), DMF, т. ком., 1 ч. 2) RNH_2 (изб.), 1 ч., т. ком., 3 ч.

ii (для **27c,d**): 1) CDI (1.5 экв.), DMF, т. ком., 1 ч. 2) RNH_2, 3 ч. 3) $PrNH_2$ (изб.), 1 ч., т. ком., 20 ч.

26: R^1=R^2=Me (**a**, 73%); R^1=R^2=Et (**b**, 36%); R^1=Pr, R^2=Me (**c**, 50%); R^2=CH_2CH_2Ph (**d**, 35%);

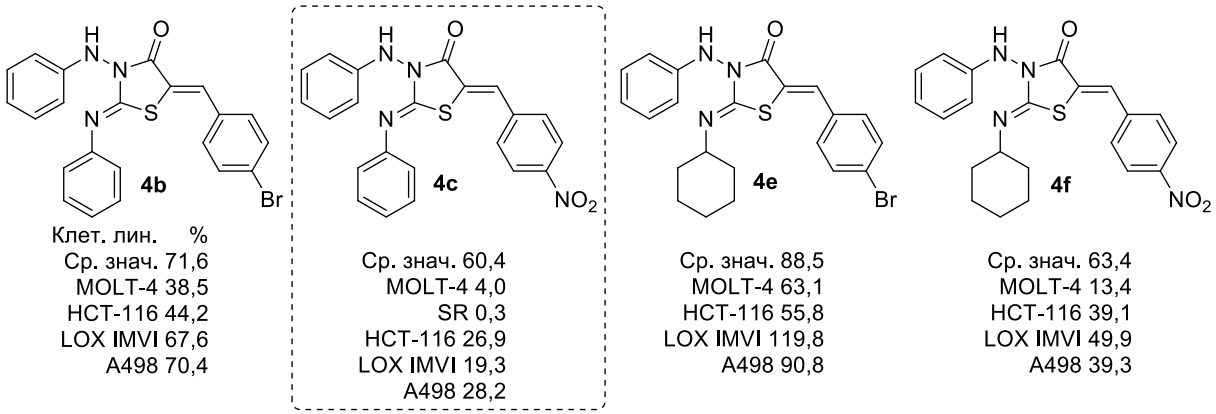
Таким образом, было показано, что возможно осуществление селективной функционализации отдельных карбоксильных групп в составе диспироциклических имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3′-пирролидин-2′,3″-индолинов. На основе этого был предложен метод сборки первых примеров триспирополигетероциклических производных пирролидина, связанных с тремя различными гетероциклическими фрагментами.

7 Исследование противоопухолевой активности синтезированных соединений

Ряд соединений был отправлен на испытания противоопухолевой активности в Национальный институт рака США. Испытания проводились на 60 различных клеточных линиях рака, относящихся к группам лейкемии, рака лёгких, колоректального рака, рака ЦНС, меланомы, рака яичников, рака почек, рака простаты и рака молочной железы. В качестве оценочной величины использовали процент роста раковых клеток, обработанных раствором испытуемого вещества в концентрации 10 μM. Значение близкое к 100% означало отсутствие активности, а близкое к нулю — полную остановку цитогенеза.

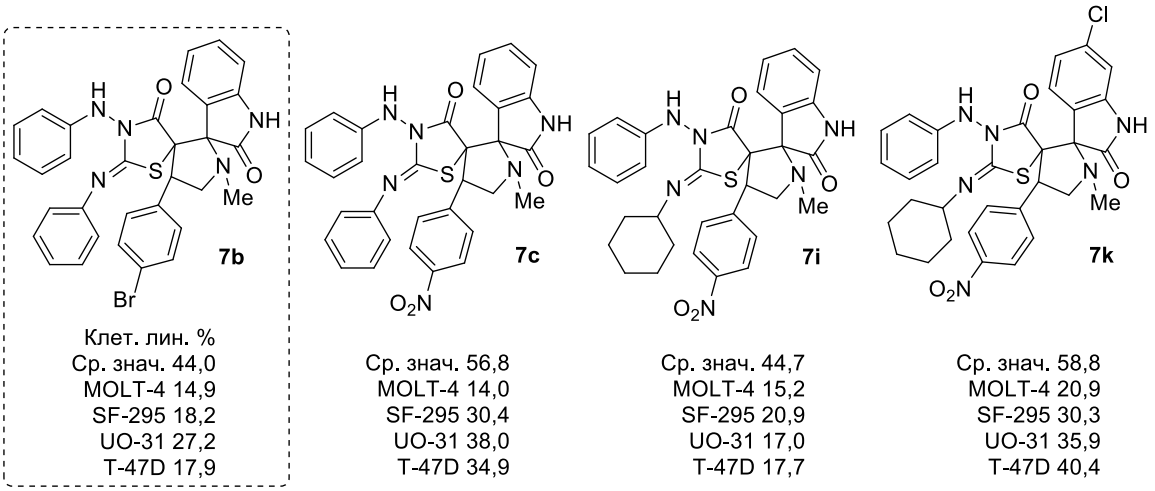
Среди отправленных на испытания соединений бензилиденпроизводные тиазолидин-4-она **4b,c,e,f** проявили умеренную активность. При этом по ряду клеточных линий в том числе лейкемии (SR), колоректального рака (HCT-116), меланомы (LOX IMVI) и рака почек (A498) наблюдалось значительное снижение процента роста (Рис. 5). Наибольшую активность в данной группе проявило соединение **4c**. В случае клеточной линии лейкемии SR процент роста составил 0.3%, т.е. фактически происходила полная остановка роста и деления раковых клеток. Можно также отметить, что наличие нитрогруппы заметно повышало общую активность соединений.

Рис. 5. Проценты роста культур клеточных линий, обработанными соединениями **4** (10 μM).



Диспироциклические продукты **7b,c,i,k** часто проявляли большую активность. Можно отметить высокую активность в отношении клеточных линий лейкемии (MOLT-4). Также низкие проценты роста (до 14%) наблюдались для клеточных линий рака ЦНС (SF-295), рака почек (UO-31) и рака молочной железы (T-47D) (Рис. 6).

Рис. 6. Проценты роста культур клеточных линий, обработанными соединениями **7** (10 μM).



Таксол: Ср. знач. 14,6; MOLT-4 22,8%; SF-295 9,9%; UO-31 9,2%; T-47D 48,7%;
Доксорубицин: Ср. знач. -20,4%; MOLT-4 -8,7%; SF-295 -22,4%; UO-31 -40,7%; T-47D -0,2%;

Наибольшую общую активность проявило соединение **7b**, которое продемонстрировало самое низкое среднее значение процента роста раковых клеток по всем 60 клеточным линиям (средний процент роста 44). В ряде случаев результаты оказались сопоставимы с таковыми для препаратов сравнения (таксола и доксорубицина).

5 ВЫВОДЫ

1. Изучены закономерности протекания реакции 1,4-дизамещённых тиосемикарбазидов с галогенуксусными кислотами и их производными. Установлено, что региоселективность циклизации определяется свойствами заместителя при четвёртом атоме азота тиосемикарбазида.
2. Получены функционализированные оксиндолилиден- и арилметилиден производные тиазолидинов в результате альдольной конденсации изатинов или ароматических альдегидов с различными тиазолидин-4-онами.
3. Продемонстрирована общность реакционной способности пиридиниевых илидов по отношению к 5-(алкоксикарбонилмтилиден) производным тиазолидин-4-онов и селеназолидин-4-онов. Показано, что реакция протекает через формальное замещение винильного атома водорода на функционализированную метильную группу. Получена серия разнообразно функционализированных тиазолидин-4-онов и селеназолидин-4-онов, в том числе моно-, ди- и тригетероциклических, содержащих сразу две, алкоксикарбонильную и алкоксиоксоэтильную, группы при экзоциклической кратной связи.
4. Осуществлён синтез двух серий диспиро(индолин-пирролидин-тиазолидинов) с различным расположением спироузлов, а также серии диспиро(имидазотиазолотриазин-пирролидин-оксиндолов) реакцией азометиновых илидов, генерируемых *in situ* из различных карбонильных соединений и аминоксилот, с экзоциклическими электронодефицитными кратными связями в составе разнообразных тиазолидин-4-онов.
5. Продемонстрирована возможность выделения таких диспироциклических соединений в энантиомерно чистом виде.
6. Осуществлена направленная функционализация заместителей пирролидинового цикла в составе диспиро(имидазотиазолотриазин-пирролидин-оксиндолов). С её помощью получены серии соответствующих кислот и амидов, а также серия принципиально новых триспиро(имидазотиазолотриазин-пирролидин-оксиндол-пирролидинов), содержащих сразу три спироузла в пирролидиновом цикле.
7. Изучена цитотоксическая активность полученных соединений в отношении ряда клеточных линий рака человека. Выявлены некоторые закономерности структура-свойство. Также обнаружено несколько наиболее перспективных представителей данной группы соединений.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

Публикации в статьях

1. Izmest'ev A. N., Streltsov A. A., Karnoukhova V. A., Kolotyrkina N. G., Strelenko Yu. A., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. 5-Indolylidene-2-iminothiazolidin-4-ones – Convenient Starting Compounds for Stereoselective Synthesis of Novel Dispirooxindole Derivatives // *ChemistrySelect* **2022**, 7 (2), e202104128.
2. Изместьев А. Н., Стрельцов А. А., Кравченко А. Н., Газиева Г. А. Хемо- и региоселективность циклизаций тиосемикарбазидов с галогенуксусными кислотами и их производными // *Хим. Гетероцикл. Соед.* **2022**, 58 (10), 483–492. [Izmest'ev A. N., Streltsov A. A., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. // *Chem. Heterocycl. Compd*. **2022**, 58 (10), 483–492].
3. Изместьев А. Н., Стрельцов А. А., Кравченко А. Н., Газиева Г. А. 5-Арилметилиден-2-иминотиазолидин-4-оны в синтезе новых дипиросочленённых оксиндолпирролидиниминотиазолидинов // *Хим. Гетероцикл. Соед.* **2023**, 59 (4/5), 309–316. [Izmest'ev A. N., Streltsov A. A., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. // *Chem. Heterocycl. Compd*. **2023**, 59 (4/5), 309–316].
4. Streltsov A. A. Izmest'ev, A. N., Strelenko, Y. A., Kravchenko, A. N., Gazieva, G. A. Synthesis of new functionalized thiazolidin-4-ones by the condensation of thioureas with dialkyl acetylenedicarboxylates // *Mendeleev Commun*. **2024**, 34 (4), 563–565.
5. Streltsov A. A., Izmest'ev A. N., Kolotyrkina N. G., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. Metal-free CH-functionalization of trisubstituted alkenes with pyridinium ylides: Development of the concept // *Synth. Commun*. **2025**, 55 (15), 1178–1184.
6. Стрельцов А. А., Изместьев А. Н., Виноградов Д. Б., Кравченко А. Н., Газиева Г. А. Диастереоселективный синтез функционализированных диспиро[имидазотиазолотриазин-пирролидин-оксиндолов] на основе реакции азометиновых илидов с тетразамещенными алкенами // *Известия АН. Сер. хим*. **2025**, 74 (10), 3130–3137. [Streltsov A. A., Izmest´ev A. N., Vinogradov D. B., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. // *Russ. Chem. Bull*. **2025**, 74 (10), 3130–3137].
7. Streltsov A. A., Izmest'ev A. N., Kolotyrkina N. G., Gazieva, G. A. An Approach to a New Type of Spiroheterocyclic Framework: Sterically Hindered Pyrrolidines with Three Spiro-Fused Oxindole, Imidazothiazolotriazine, and Succinimide Moieties // *Eur. J. Org. Chem*. **2026**, e70640.

Тезисы докладов конференций

8. Стрельцов А. А., Изместьев А. Н. «Синтез новых бис-β,β′-спиропирролидиноксиндолов, содержащих тиазолидиноновый фрагмент». Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней». **WSOC-2020**. Пансионат МГУ Красновидово, 17–20 января 2020.
9. Стрельцов А. А. «Региоселективный синтез новых тиазолидин-4-онов и их диспироциклических производных». Материалы Международного молодежного научного форума **«ЛОМОНОСОВ-2020»**, Москва, 10–27 ноября 2020.
10. Стрельцов А. А., Изместьев А. Н. «Региоселективный синтез новых тиазолидин-4-онов и их диспироциклических производных». **IX Молодежная конференция ИОХ РАН**, Москва, 11–12 ноября 2021.
11. Стрельцов А. А., Изместьев А. Н. «Тандемное присоединие/элиминирование по Михаэлю – новая реакционная способность пиридиниевых илидов с электронодефицитными алкенами». Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней». **WSOC-2024**. Пансионат МГУ Красновидово, 19–22 января 2024.
12. Стрельцов А. А., Изместьев А. Н. «Тандемное присоединение/элиминирование пиридиниевых илидов — новый метод функционализации алкенов». Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых **«Ломоносов-2024»**, Москва, 15–19 апреля 2024.
13. Стрельцов А. А., Изместьев А. Н., Газиева Г. А. «Синтез первых представителей триспирополигетероциклических производных пирролидина». Международная конференция **«XXII Менделеевский съезд»**, Сириус, 7–12 октября 2024.
14. Стрельцов А. А., Изместьев А. Н. «Синтез первых представителей триспироаннелированных пирролидинов». Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых **«Ломоносов-2025»**, Москва, 11–25 апреля 2025.
15. Стрельцов А. А., Изместьев А. Н. «Синтез новых функционализированных имидазотиазолотриазинов и имидазотиазинотриазинов с амидными группами». **Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней»**. СОГУ им. К. Л. Хетагурова, Владикавказ, Северная Осетия, 12–14 сентября 2025.