

На правах рукописи



Кузнецова Елизавета Александровна

**ИМИДАЗОЛИН-2-ОНЫ КАК НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ И ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ
РЕАГЕНТЫ В СИНТЕЗЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ И ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ МОЧЕВИН**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2024

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».

Научный руководитель: **Газизов Альмир Сабирович**,
доктор химических наук, профессор АН РТ.

Официальные оппоненты: **Аксенов Николай Александрович**,
доктор химических наук, профессор,
Северо-Кавказский федеральный университет,
заведующий кафедрой органической химии, г.
Ставрополь.

Якимова Людмила Сергеевна,
кандидат химических наук, доцент,
Казанский (Приволжский) федеральный университет,
кафедра органической и медицинской химии, доцент,
г. Казань.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)**, г. Москва.

Защита диссертации состоится **23 октября 2024 года в 14 часов** на заседании диссертационного совета 24.1.225.01 при Федеральном исследовательском центре «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: г. Казань, ул. Ак. Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте <http://www.iopc.ru>.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420088, Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, учёному секретарю диссертационного совета.

Автореферат разослан «28» августа 2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.1.225.01, к.х.н.



А.В. Торопчина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Химия гетероциклических соединений – одно из ведущих направлений современной органической химии, что обусловлено их широким практическим применением во многих отраслях промышленности и медицины – от лекарственных препаратов до новых материалов. Обширным классом гетероциклических соединений являются циклические мочевины, также представляющие значительный интерес; в первую очередь, с точки зрения их биологической активности. Значительное количество природных соединений, таких, как биотин, алкалоиды ряда эгеластатина, алкалоид спиролейцетатин и множество других, представляют собой циклические мочевины. Многие представители этого класса соединений нашли практическое применение в качестве лекарственных средств. Среди последних можно отметить антибиотик «Азлоциллин», психотропный препарат «Мебикар», противорвотное средство «Домперидон», антигипертензивный препарат «Имидаприл», а также психотропный препарат «Эмисерфонт» и т.д. При этом обращает на себя внимание явная тенденция к усложнению структуры применяемых соединений – от сравнительно простых рацемических моноциклических мочевины до энантимерно чистых полифункциональных соединений, содержащих несколько циклов и/или хиральных центров.

На настоящий момент существует целый ряд подходов к синтезу циклических мочевины. Среди наиболее широко распространённых способов синтеза этих соединений следует отметить в первую очередь методы, основанные на конденсации различных диаминов с изоцианатами, а также фосгеном и его более безопасными и менее токсичными аналогами (трифосгеном, карбонилдимидазолом). Этот подход является наиболее простым в исполнении (реакции протекают в мягких условиях, с высоким скоростями и хорошими выходами) и часто используется, несмотря на токсичность реагентов и необходимость предварительного синтеза соответствующих диаминов. Активно исследуются реакции диаминов с оксидами углерода, что обусловлено как доступностью оксидов углерода, так и появлением новых катализаторов, обеспечивающих хороший выход целевых продуктов. Тем не менее, использование дорогостоящих металлокомплексных катализаторов и, зачастую, применение высокого давления служат серьёзными препятствиями для масштабирования этих технологий в промышленных условиях.

Ещё один часто используемый подход к синтезу циклических мочевины базируется на циклизации соединений, содержащих ациклический мочевиновый фрагмент, причём данный процесс может реализоваться как внутри-, так и межмолекулярно. Для межмолекулярной конденсации с мочевиной в большинстве случаев необходимо, чтобы реагирующая молекула была, по меньшей мере, бифункциональна. В качестве таких соединений выступают диамины, α - и β -дикетоны, нингидрин и т.д. Поскольку нуклеофильность атома азота в мочевины невелика, для протекания этих реакций необходимы либо жёсткие условия, либо использование основного катализа. Внутримолекулярная циклизация характерна для мочевины, представляющих собой или непредельные системы, или соединения, способные образовывать кратные связи в ходе реакции.

Следует отметить, что основная часть известных методов синтеза циклических мочевины направлена на получение моноциклических соединений. Синтез более сложных, би-, три- и полициклических мочевины, как правило, является многостадийным процессом и отличается невысокими выходами конечных продуктов. Неудивительно, что на разработку

новых и оптимизацию уже известных синтетических подходов, позволяющих получать подобные соединения, в последнее время направлены значительные усилия.

Весьма многообещающим является подход, основанный на использовании циклических мочевины, обладающих двойственной реакционной способностью и способных выступать в качестве как электрофилов, так и нуклеофилов. Введение в реакцию с такими мочевины бифункциональных реагентов, имеющих в своём составе и нуклеофильный, и электрофильный центры, делает возможным синтез сложных полициклических соединений в одну стадию, без необходимости выделения промежуточных продуктов. С этой точки зрения, перспективными исходными соединениями для синтеза производных циклических и полициклических мочевины являются пятичленные гетероциклы – имидазолин-2-оны, имеющие в своём составе как эндоциклический мочевиновый фрагмент, так и реакционноспособную кратную связь, предполагающую широкие возможности их функционализации. Тем не менее, несмотря на всю привлекательность такого подхода, он на настоящий момент не получил существенного развития.

С учетом вышесказанного, создание новых подходов к синтезу циклических и полициклических мочевины на основе реакций имидазолин-2-онов с нуклеофильными, электрофильными и бифункциональными реагентами является весьма перспективным направлением исследований, и представляет интерес как для получения фундаментальных знаний о реакционной способности кратных связей в циклических мочевины, так и для синтеза важного с практической точки зрения класса соединений.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на то, что имидазолин-2-оны как класс гетероциклических соединений известны уже длительное время, их реакции в литературе представлены довольно скудно. В частности, 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 выступать в качестве электрофильных реагентов в реакциях с некоторыми фенолами. Кроме того, описано взаимодействие родоначальника гомологического ряда – незамещенного имидазолин-2-она – с 6,7-дигидропирроло[2,3-с]азепин-8-оном, известен ряд реакций [4+2] циклоприсоединения, в которых имидазолин-2-оны выступают в качестве диенофилов либо диенов, а также пример циклизации Мэллори с участием 1,3-диметил-4,5-дифенилимидазолин-2-она.

Отметим, что имидазолин-2-оны могут рассматриваться в качестве аналогов циклических енамидов благодаря наличию в их структуре кратной связи, сопряженной с амидным фрагментом. Енамиды, в том числе и циклические, широко используются в органическом синтезе в качестве нуклеофильных реагентов – синтетических эквивалентов енаминов. Тем не менее, несмотря на явную структурную аналогию, реакции с использованием имидазолин-2-онов в качестве нуклеофилов практически неизвестны. Имеется единственный пример подобной реакции – ацилирование имидазолин-2-онов ацилхлоридами в присутствии хлорида алюминия, причем круг получаемых при этом кетонов ограничен лишь двумя их представителями.

Таким образом, имеющиеся литературные данные, с одной стороны, указывают на перспективность и возможность использования имидазолин-2-онов в качестве амбифильных исходных соединений для получения (поли)циклических мочевины, с другой – свидетельствуют о явной недооценке их синтетических возможностей и необходимости дополнительных исследований в этой области. Совокупность этих факторов обусловила выбор темы диссертационной работы.

Целью настоящей работы является разработка новых подходов к синтезу циклических и полициклических мочеви́н на основе реакций *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочеви́н с нуклеофильными (производными пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина, 2-гидроксиафтохинона, производными кислот Р (III)) и электрофильными (производными 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола, 2-(дихлорсульфуранилиден)тетрагидропиримидина, имидазолин-2-онами) реагентами.

Реализация поставленной цели складывалась из решения следующих взаимосвязанных задач:

1. Синтез исходных соединений – *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочеви́н.
2. Изучение взаимодействия *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочеви́н с ароматическими (производные 2-гидроксиафтохинона) и гетероциклическими (производные пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина) нуклеофильными реагентами в присутствии кислот. Синтез производных имидазолидин-2-она, имеющих ароматические и гетероциклические заместители в имидазольном цикле.
3. Изучение взаимодействия *N*-замещённых имидазолин-2-онов с производными кислот Р (III). Синтез имидазолидин-2-онов, имеющих фосфорсодержащие заместители в имидазольном цикле.
4. Изучение взаимодействия *N*-замещённых имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами (производными 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола, 2-(дихлорсульфуранилиден)тетрагидропиримидина). Синтез серусодержащих производных имидазолин-2-она.
5. Изучение взаимодействия производных 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола с ароматическими (фенолы), гетероароматическими (производные пиразол-5-она, пиридин-2-она, пиримидин-2-она, 4-гидроксипиран-2-она) нуклеофилами и 1,3-дикарбонильными соединениями. Синтез (имидазол-2-ил)сульфидов.
6. Изучение кислотно-катализируемой циклизации *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочеви́н. Синтез производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-дио́на и 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-она.

Научная новизна. В ходе проведенного исследования впервые изучены реакции *N*-замещённых имидазолин-2-онов с широким кругом нуклеофильных (фенолы, производные пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, соединения Р (III)) и электрофильных (производные дихлор(сульфуранилиден)имидазола, дихлор(сульфуранилиден)тетрагидропиримидина, имидазолин-2-оны) реагентов.

Впервые показано, что реакция *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочеви́н с гетероциклическими соединениями региоселективно приводит к производным имидазолидин-2-она, имеющим в 4 положении имидазольного цикла гетероциклический заместитель, при этом заместители у атомов азота в исходных *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочеви́нах не оказывают значительного влияния на синтетический результат реакции и выход конечных продуктов.

Впервые изучено взаимодействие 1-арилимидазолин-2-онов с производными трёхвалентного трёхкоординированного фосфора и показано, что эта реакция с высоким выходом приводит к образованию 4-фосфорилимидазолидин-2-онов. Установлено, что природа заместителя в арильном фрагменте исходных имидазолин-2-онов оказывает слабое

влияние на протекание этой реакции и выход целевых соединений. Предложен возможный механизм реакции, включающий в себя первоначальное образование смешанного ангидрида кислоты P (III) и его последующее взаимодействие с образующимся в результате протонирования имидазолин-2-она катионом 2-оксоимидазолия по схеме реакции Арбузова. Выявлено, что наличие в структуре имидазолин-2-онов *NH*-группы является ключевым фактором, обеспечивающим исключительно высокую региоселективность реакции. При помощи данных квантово-химических расчетов установлено, что вероятной причиной этого является образование предреакционного комплекса за счет формирования водородной связи между *NH*-группой имидазолин-2-она и атомом кислорода промежуточного ацилоксипроизводного P (III).

Обнаружена ранее не описанная реакция *N*-замещённых имидазолин-2-онов с производными дихлор(сульфуранилиден)имидазола и дихлор(сульфуранилиден)тетрагидропиримидина, в которой имидазолин-2-оны выступают в качестве нуклеофильных реагентов. Установлено, что продуктами этих реакций являются ранее неизвестные хлориды 2-((2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)имидазолия и производные имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она. На основе данных механистических экспериментов установлено, что реакция носит свободнорадикальный характер и инициируется при облучении дневным светом при комнатной температуре. При помощи данных квантово-химических расчетов продемонстрировано, что вероятной причиной легкого протекания реакции является необычно низкая энергия гомолитической диссоциации связи S-Cl в дихлоросульфуранах. Продемонстрировано, реакция носит общий характер, и кроме имидазолин-2-онов в неё могут быть вовлечены ароматические, гетероциклические соединения, что позволяет осуществить синтез новых (имидазол-2-ил)сульфидов.

Впервые изучена циклизация *N*-(2,2-диэтоксиалкил)-*N*-метил-*N'*-арилмочевин и *N,N'*-дизамещённых имидазолин-2-онов в присутствии трифторметансульфо кислоты в качестве катализатора и установлено, что эта реакция с высокой степенью регио- и диастереоселективности приводит к образованию ранее неизвестного класса полициклических мочевинов – производных гексагидродиимидазохиолин-2,6-диона. Обнаружено, что при наличии в исходных имидазолин-2-онах незамещённого атома азота реакция с высокой степенью региоселективности приводит к образованию новых 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-онов. Предложен возможный механизм реакции, включающий в себя в качестве ключевой стадии взаимодействие образующегося путём протонирования имидазолин-2-она катиона 2-оксоимидазолия со второй молекулой имидазолин-2-она с последующей внутримолекулярной реакцией Фриделя-Крафтса. Предложенный механизм согласуется с данными модельных экспериментов и квантово-химических расчетов.

Кроме того, была протестирована цитотоксичность некоторых синтезированных соединений в отношении опухолевых (M-HeLa, HuTu 80) и нормальных (Chang liver, Wi38) клеточных линий. На основании полученных данных были выявлены соединения-лидеры, активность которых в отношении опухолевых клеточных линий сопоставима с активностью препаратов сравнения (Тамоксифен, Арглабин, Доксорубин), а токсичность для нормальных клеток существенно ниже, чем у препаратов сравнения.

Теоретическая и практическая значимость работы. Важные с фундаментальной точки зрения результаты работы состоят в установлении принципиальной возможности взаимодействия непредельных циклических мочевинов – имидазолин-2-онов – как с

электрофильными, так и с нуклеофильными реагентами; выявлении структурных особенностей имидазолин-2-онов, в частности, способности к образованию водородных связей, на региоселективность этих реакций. Кроме этого, в ходе исследований была обнаружена принципиально новая фотоиницируемая реакция малоизученного класса гипервалентных соединений серы – дихлоросульфуранов, протекающая по радикальному механизму и приводящая к образованию (гетеро)арилсульфидов.

Разработаны методы синтеза 4-гетероарил и 4-фосфорилимидазолидин-2-онов, основанные на взаимодействии *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с гетероциклическими соединениями и производными Р (III), соответственно. Разработан метод синтеза производных 4-(имидазол-2-илтио)-имидазолин-2-она и имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она, (имидазол-2-ил)сульфидов, основанный на взаимодействии производных гипервалентной серы с *N*-замещёнными имидазолин-2-онами, ароматическими, гетероароматическими и 1,3-дикарбонильными соединениями. Разработан метод синтеза производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-диона и 4-(2-оксоимидазидин-4-ил)-имидазолин-2-она путём кислотно-катализируемой циклизации *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин. В совокупности, разработан новый подход к синтезу ранее неизвестных типов циклических и полициклических мочевин, основанный на реакции *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с нуклеофильными и электрофильными реагентами.

Синтезировано 135 новых соединений, изучена их цитотоксичность по отношению к опухолевым и нормальным клеточным линиям. Обнаружено, что некоторые из полученных циклических и полициклических мочевин обладают цитотоксичностью в отношении клеточных линий M-Hela, HuTu 80, сопоставимой с цитотоксичностью препарата сравнения Тамоксифена и Арглабина, являясь при этом гораздо менее токсичными по отношению к нормальным клеткам Chang liver. Последнее открывает возможности для дальнейшего целенаправленного поиска эффективных и селективных противоопухолевых агентов в ряду этих соединений.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Метод синтеза производных имидазолидин-2-она, имеющих ароматические и гетероциклические заместители в 4 положении имидазольного ядра, основанный на кислотно-катализируемой реакции *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими соединениями.
2. Метод синтеза производных имидазолидин-2-она, имеющих фосфорсодержащие заместители в 4 положении имидазольного ядра, базирующийся на реакции *N*-замещённых имидазолин-2-онов с производными Р(III).
3. Метод синтеза производных 4-(имидазол-2-илтио)-имидазолин-2-она и имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она, основанный на взаимодействии 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола, 2-(дихлорсульфуранилиден)тетрагидропиримидина с *N*-замещёнными имидазолин-2-онами.
4. Синтез (имидазол-2-ил)сульфидов путём взаимодействия 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола с ароматическими, гетероароматическими соединениями и 1,3-дикарбонильными соединениями.

5. Метод синтеза производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-диона и 4-(2-оксоимидазалидин-4-ил)-имидазолин-2-она, базирующийся на кислотно-катализируемой циклизации *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на российских и международных конференциях: Современные проблемы органической химии (Новосибирск, 2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений KOST (Сочи, 2021), Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней (Сочи, 2021, 2022), VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium (Ставрополь, 2022), Динамические процессы в химии элементоорганических соединений (Казань, 2022), Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней (Карачаево-Черкессия, п. Домбай, 2023), Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (Иркутск, 2023), Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты (Казань, 2023).

Публикации. Диссертант является соавтором 11 публикаций по теме диссертационной работы, в том числе 4 статей, в отечественных и международных научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и включённых в международные системы цитирования Scopus, Chemical Abstracts и Web of Science.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведённых исследований обеспечена использованием большого набора физических методов исследования: ^1H , ^{13}C , ^{31}P 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». Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 21-73-20020).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 180 страницах машинописного текста, включает 19 рисунков, 65 схемы и 5 таблиц. Работа состоит из введения, 3 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы, включающего 98 библиографических ссылок и приложения. Первая глава посвящена литературному обзору по известным реакциям имидазолин-2-она, а также одностадийному синтезу полициклических мочеви́н на основе енамидов. Вторая глава посвящена обсуждению полученных результатов. В третьей главе приведено описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений. Приложение содержит копии двумерных ЯМР-спектров синтезированных соединений.

Личный вклад соискателя. Автором диссертационной работы самостоятельно проведён 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 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 к.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 зав. кафедрой технологии основного органического и нефтехимического синтеза Казанского национального исследовательского технологического университета, д.х.н., проф. С.В. Бухарова и всех её сотрудников за помощь при подготовке диссертационной работы. Автор выражает глубокую признательность сотрудникам лаборатории электрохимического синтеза, 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Синтез исходных производных *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин

Синтез исходных 1-(2,2-диметоксиэтил)-3-арилмочевин осуществляли несколькими способами по ранее разработанным методикам^{1,2}. Первый способ заключается во взаимодействии 2,2-диметоксиэтан-1-амина или 2,2-диметокси-*N*-метилэтан-1-амина с соответствующими изоцианатами. Второй способ основывается на взаимодействии аминов с 1,1'-карбонилдимидазолом и последующей обработке образующихся *1H*-имидазол-1-карбоксамидов 2,2-диметокси-*N*-метилэтан-1-амином.

Реакция *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами

Как уже отмечалось, ранее в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика было показано, что *N*-(2,2-диалкоксиэтил)-*N'*-(арил)мочевины подвергаются внутримолекулярной циклизации в кислой среде в присутствии некоторых фенолов с образованием 4-замещённых имидазолидин-2-онов. В ходе этих исследований было установлено, что интермедиатами этой реакции являются неопределённые гетероциклические соединения – имидазолин-2-оны, взаимодействие которых с фенолами в присутствии кислотного катализатора приводит к образованию конечных продуктов – имидазолидин-2-онов. Опираясь на эти данные, мы предположили, что в реакциях с функционализированными *N*-(2,2-диалкоксиэтил)-*N'*-(арил)мочевинами могут быть использованы не только фенолы, но и другие нуклеофильные реагенты, в частности, гетероциклические соединения. Наш интерес к этим соединениям был вызван как хорошо известной биологической активностью производных циклических мочевины, так и малой степенью изученности реакций имидазолин-2-онов с нуклеофильными реагентами.

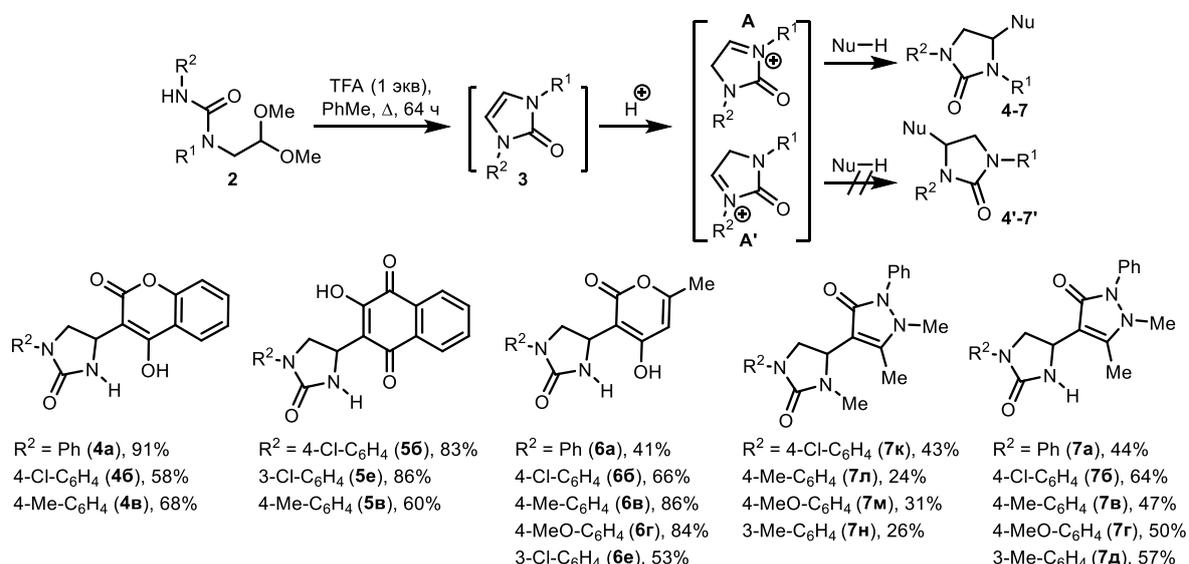
Действительно, оказалось, что взаимодействие мочевины 2 с целым рядом как гетероциклических (производные пиразол-5-она, 4-гидроксипирин-2-она, 4-

¹ 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. *Mendeleev Commun.*, 18, 54–55 (2008).

² Smolobochkin, A. V. Nucleophilic Cyclization/Electrophilic Substitution of (2,2-Dialkoxyethyl)Ureas: Highly Regioselective Access to Novel 4-(Het)Arylimidazolidinones and Benzo[d][1,3]Diazepinones. *Synth.* 52, 3263–3271 (2020).

гидроксикумарина, 2-гидроксинафтохинона), так и ароматических (2-гидроксинафтохинон) нуклеофилов приводит к образованию соответствующих замещенных имидазолидин-2-онов (схема 1). Реакцию проводили по ранее описанной методике: кипячение реагентов в толуоле с избытком трифторуксусной кислоты в качестве катализатора. Отдельно стоит сказать, что в предварительных экспериментах использовался 15-кратный избыток кислоты. Однако дальнейшая оптимизация условий реакции позволила существенно уменьшить количество катализатора – с 15 эквивалентов до одного – без потери выхода целевых соединений. Следует отметить высокую региоселективность реакции – образования изомерных 5-замещенных продуктов **4'-7'** не наблюдалось ни в одном случае. Выходы целевых соединений варьировались в пределах 24-91%, при этом какой-либо зависимости выхода продукта от заместителей в исходной мочеvine выявить не удалось. Любопытно, что продукты с незамещенным атомом азота **4-6** и **7а-д** были получены с несколько большими выходами (схема 2.5).

Схема 1



Реакция 1-арилимидазолин-2-онов с производными кислот фосфора (III).

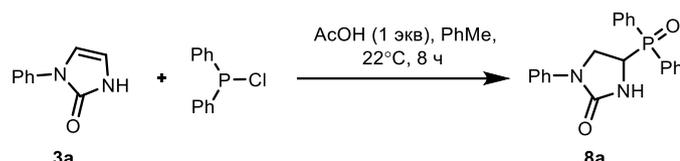
В литературе прослеживается тенденция к синтезу гетероциклических соединений, содержащих фосфорорганический фрагмент, так как многие их представители находят практическое применение в качестве лекарственных препаратов. В качестве примера можно привести антибиотик широкого спектра действия «Фосфомицин», препарат для лечения остеопороза «Золендронат», препарат «Фосазепам», обладающий седативным и анксиолитическим действием.

В то же время, в литературе имеется весьма немного информации о методах синтеза фосфорсодержащих циклических мочевины. Синтез же фосфорилированных производных имидазолидин-2-она описан всего лишь в трех публикациях. Отметим, что все известные методы имеют целый ряд существенных недостатков: отсутствие возможности варьировать заместители в гетероциклическом кольце, склонность фосфорорганических реагентов к гидролизу и полимеризации, а также невысокие выходы целевых соединений.

Опираясь на результаты, полученные в ходе изучения реакции имидазолинонов с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами, а также хорошо известную способность соединений P(III) выступать в качестве нуклеофильных реагентов, мы

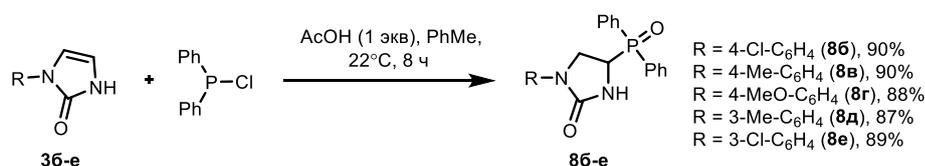
предположили, что взаимодействие имидазолин-2-онов с производными кислот Р(III) может привести к образованию имидазолидин-2-онов, содержащих фосфорорганический фрагмент. С целью синтеза этих соединений нами было изучено взаимодействие имидазолин-2-она **3a** с дифенилхлорфосфином в присутствии уксусной кислоты. Оказалось, что эта реакция приводит к образованию 4-(дифенилфосфорил)-1-фенилимидазолидин-2-она **8a** (схема 2). Согласно данным ^{31}P ЯМР-спектроскопии, в спектре реакционной смеси присутствовал только один сигнал с химическим сдвигом 28 м.д., соответствующий соединению **8a**, что свидетельствует о полноте протекания реакции и её высокой региоселективности.

Схема 2



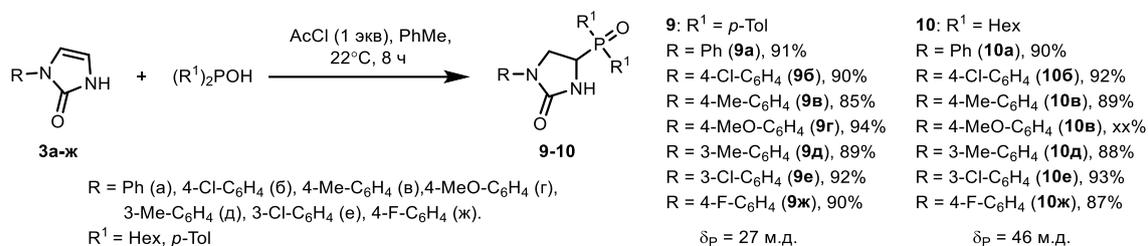
На следующем этапе исследований нами был расширен круг имидазолин-2-онов, вступающих в эту реакцию. Имидазолин-2-оны, содержащие как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном фрагменте, вступали в реакцию с образованием целевых соединений **8б-е** с выходами близкими к 90% (схема 3). Заметим, что в целом природа заместителя довольно слабо влияла на протекание реакции: как соединение **8б**, содержащее акцепторный атом хлора, так и соединение **8г**, содержащее электронодонорную метоксильную группу, были получены с близкими выходами (88-90%).

Схема 3



Далее нами была изучена возможность использования в реакции с имидазолин-2-онами других фосфорорганических субстратов, в частности, фосфинистых кислот. Реакцию проводили в толуоле, при комнатной температуре, в присутствии ацетилхлорида. Как и в случае использования дифенилхлорфосфина, реакция протекала с образованием 4-замещённых имидазолидин-2-онов с хорошими выходами (схема 4). Согласно данным ^{31}P ЯМР-спектроскопии реакционных смесей, во всех случаях целевые соединения были получены в виде единственного региоизомера.

Схема 4



Таким образом, в результате проведенных исследований, нами было показано, что *N*-замещённые имидазолин-2-оны способны выступать в качестве электрофильных реагентов в реакциях с гетероциклическими (производными пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-

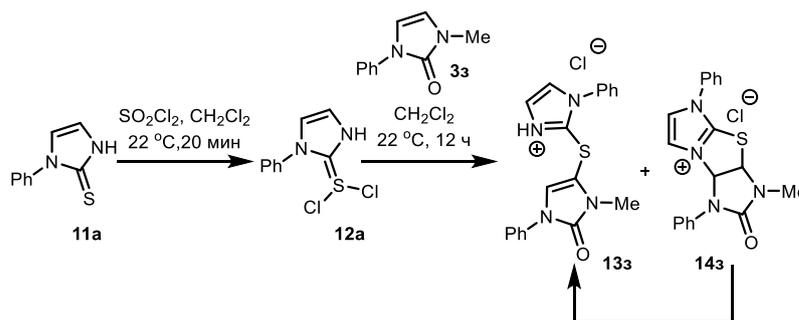
гидроксикумарина, 2-гидроксиафтохинона), ароматическими (производные 2-гидроксиафтохинона) соединениями, а также с производными трёхвалентного трёхкоординированного фосфора. Были разработаны новые методы синтеза ранее не описанных циклических мочевины – производных имидазолидин-2-она, имеющих гетероциклический или фосфорорганический заместитель в 4 положении имидазольного цикла. К основным преимуществам разработанных методов можно отнести высокую региоселективность, хорошие выходы целевых соединений, а также использование легкодоступных исходных соединений и катализаторов.

Взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами (производными 2-(дихлорсульфуранилиден)-имидазола, 2-(дихлорсульфуранилиден)тетрагидропиримидина)

К моменту начала нашего исследования, в литературе практически отсутствовали сведения об использовании имидазолин-2-онов в качестве нуклеофильных реагентов. В то же время, имидазолин-2-оны представляют собой своеобразные циклические енамиды. Отметим, что третичные енамиды широко используются в качестве нуклеофильных реагентов, выступая в качестве синтетических эквивалентов енаминов. С учетом этого, мы предположили, что имидазолин-2-оны могут подвергаться атаке не только нуклеофильных, но и электрофильных реагентов.

Поскольку реакции имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами являются малоизученной областью, исследование решено было начать с хорошо известной и описанной реакции – взаимодействия сульфенилхлоридов с алкенами (хлорсульфенилирование кратных связей). С учетом ранее опубликованных данных о возможности генерирования гетероароматических сульфенилхлоридов *in situ* взаимодействием сульфурилхлорида с хинолин-2-тионами, в качестве модельной реакции нами было выбрано взаимодействие имидазолин-2-она **3з** со структурно родственным имидазолин-2-тионом **11а** (схема 5).

Схема 5



Первоначально, раствор соединения **11а** в хлороформе обрабатывали 1 эквивалентом сульфурилхлорида. Через 20 минут к реакционной смеси добавляли имидазолин-2-он **3з** и выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Оказалось, что, согласно данным ЯМР-спектроскопии, реакция приводит к образованию смеси двух основных продуктов, из которой был выделен сульфид **13з** в виде единственного региоизомера с выходом 45%. Наряду с этим соединением методом ЯМР ¹H спектроскопии было обнаружено образование изомерного циклического сульфида **14з**. Выделить это соединение в индивидуальном виде нам не удалось из-за легкого разрыва связи C-N,

приводящего к образованию сульфида **13ж**. Структура соединения **13з** (рисунок 1, А) была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

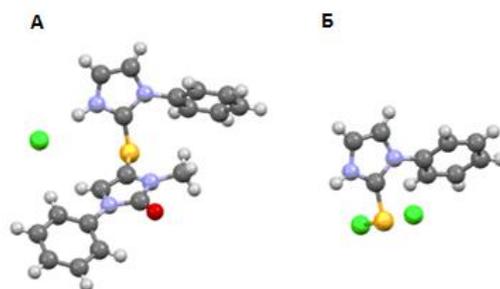
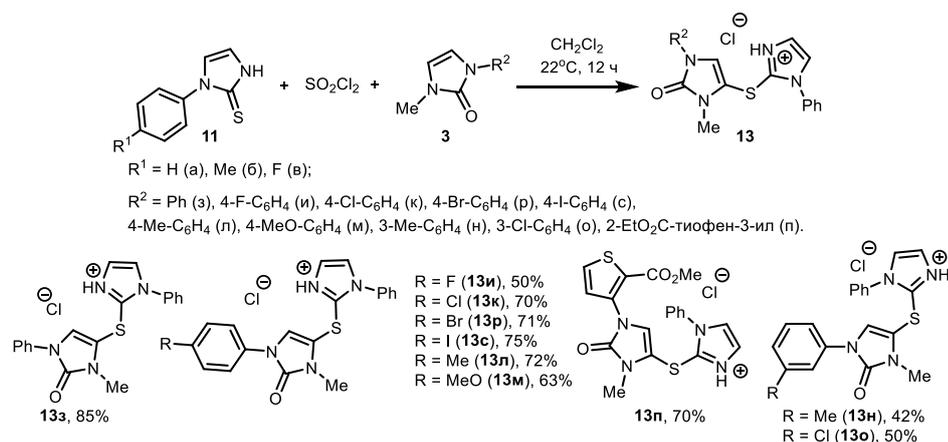


Рисунок 1. Структура соединения **12а** и **13ж** в кристалле согласно данным РСА

Кроме того, нам удалось выделить интермедиат этой реакции **12а**. Неожиданно оказалось, что, согласно данным рентгеноструктурного анализа (рисунок 1, Б), это соединение является не ожидаемым сульфенилхлоридом, а производным трёхкоординированной гипервалентной серы – 2-(дихлорсульфуранилиден)-имидазолом. К сожалению, его низкая растворимость в апротонных растворителях и высокая реакционная способность не позволили нам полностью охарактеризовать его методом ЯМР-спектроскопии, в частности, нам не удалось зарегистрировать спектр ЯМР ^{13}C этого соединения.

Имидазолин-2-оны, имеющие как электронодонорные заместители, так и галогены в *para*-положении ароматического фрагмента, реагируют с имидазолин-2-тионом **11а**, образуя целевые хлориды 2-((2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1*H*-имидазолия **13** (схема 6). В случае галогензамещенных соединений **13и, к, р, с** наблюдалась отчетливая тенденция к увеличению выхода при уменьшении электроотрицательности заместителя. Надо отметить, однако, что в случае других заместителей такой явно выраженной зависимости выхода продукта от их электронных свойств не наблюдалось. Так, соединение **13м**, содержащее сильный электронодонорный заместитель – метоксигруппу – было получено с выходом 63%; в то время как наличие в структуре исходного имидазолинона **3л** значительно менее электронодонорной метильной группы привело к образованию соединения **13л** с выходом 72%. Наличие *m*-заместителя в ароматическом фрагменте исходных соединений **3о** и **3н** снижает выходы продуктов **13о** и **13н** независимо от его электронных свойств. Замена фенильного заместителя на гетероароматический тиофен также позволила получить целевой гетероциклический сульфид **13п** с довольно высоким выходом (70%).

Схема 6



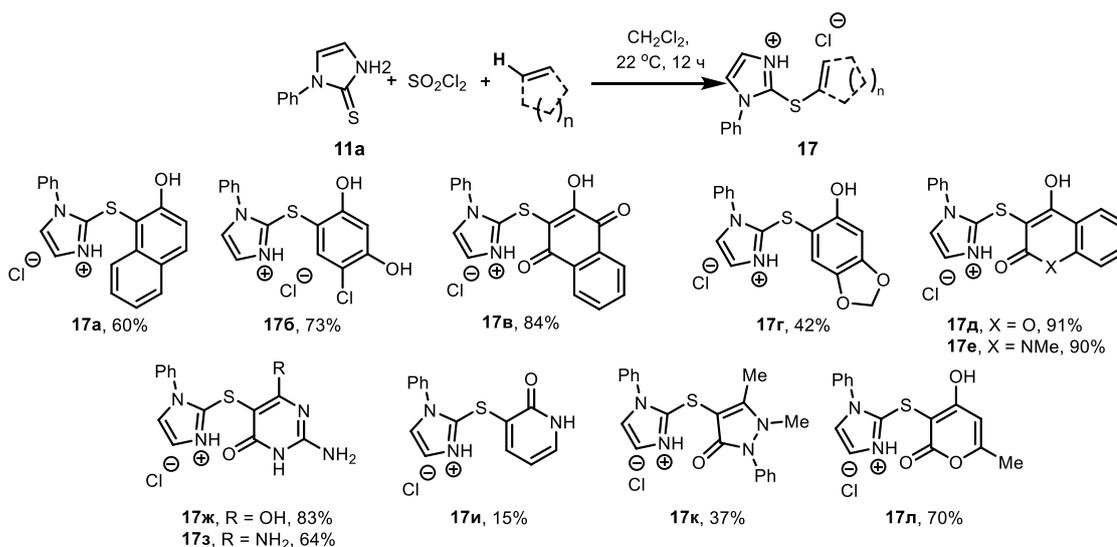
Имидазолин-2-тионы **11б,в**, имеющие электронодонорную метильную группу и электроноакцепторный атом фтора в *n*-положении ароматического кольца, соответственно, также вступают в реакцию с имидазолин-2-онами, хотя выходы целевых соединений при этом заметно ниже (схема 7). Особенно это касается фторзамещенных сульфидов **16з** и **16л**. С учетом данных ЯМР ^1H -спектроскопии реакционных смесей, невысокие выходы этих соединений скорее обусловлены их лучшей растворимостью в органических растворителях, и, как следствие, высокими потерями в ходе выделения и очистки, нежели с электронными эффектами заместителей.

Схема 7



На следующем этапе исследований нами был расширен круг субстратов, содержащих кратную связь (схема 8). Электронодефицитные малеимид и малеиновый ангидрид оказались инертными и не вступали в реакцию с имидазолин-2-тионами. Напротив, электроноизбыточные фенолы давали целевые сульфиды **17а,б,г** с хорошими выходами. 2-Гидроксинафтохинон также прореагировал с образованием соединения **17в** с выходом 84%. Кислородосодержащие гетероциклы, а именно, 4-гидроксикумарин и 4-гидрокси-6-метилпиран-2-он, также дают желаемые бис(гетероциклические) сульфиды **17д,л**. Реакция пиримидинов приводит к образованию соответствующих гетероциклических сульфидов **17ж-з** с выходами 64–83%. Менее нуклеофильный антипирин также вступал в реакцию, хотя целевое соединение **17к** было выделено лишь с выходом 37%. Наконец, в качестве субстрата мы использовали 2-гидроксипиридин, который позволил получить соединение **17и** с выходом 72% по данным ЯМР ^1H спектроскопии. Однако выход этого соединения в индивидуальном виде составил всего 15%, что связано с трудностями при его очистке.

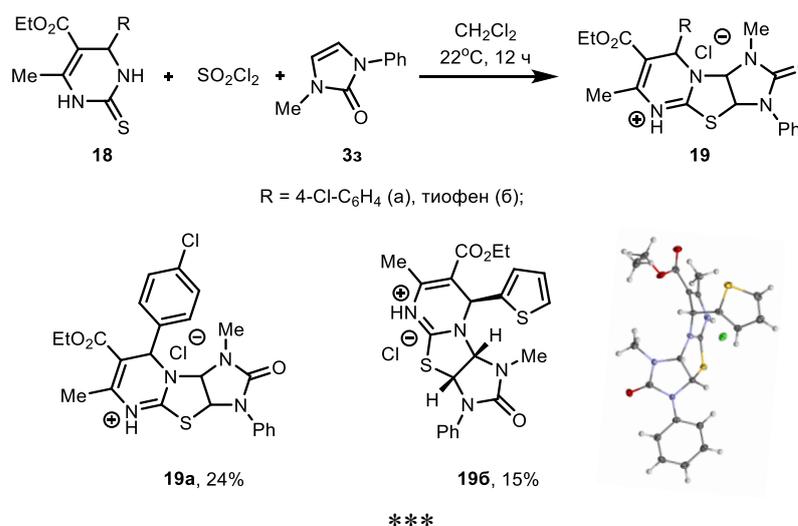
Схема 8



Учитывая структурное сходство дигидропиримидин-2-тионов **18** с имидазолин-2-тионами **11**, мы предположили, что они также могут служить предшественниками дихлорсульфуранов. Отметим, что дигидропиримидин-2-тионы являются весьма доступными соединениями и легко могут быть синтезированы посредством известной

реакции Бижинелли. Кроме того, они представляют значительный интерес для медицинской химии благодаря своей биологической активности. Действительно, оказалось, что эти соединения способны взаимодействовать с имидазолин-2-онами аналогично имидазолин-2-тионам, приводя к образованию ранее неизвестных полициклических продуктов – производных имидазотиазолопиримидина **19а,б** (схема 9). Надо отметить, что реакция протекала с низкой стереоселективностью, и, согласно данным ЯМР-спектроскопии, приводила к образованию целевых соединений в виде диастереомерных смесей. Тем не менее, нам удалось выделить индивидуальные диастереомеры **19а** и **19б** с выходами 24% и 15%, соответственно. Относительная конфигурация стереоцентров для соединения **19б** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

Схема 9



На данном этапе исследования было впервые изучено взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов, электроноизбыточных ароматических и гетероциклических соединений с 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолами, генерируемыми *in situ*, путём взаимодействия имидазолин-2-тионов с сульфурилхлоридом. В результате проведенных исследований был разработан региоселективный метод синтеза ранее неизвестных сульфидов, имеющих в своем составе фрагменты имидазола, в частности, 4-((имидазол-2-ил)тио)-имидазолин-2-онов, (имидазол-2-ил)арил- и (имидазол-2-ил)гетероарилсульфидов, и получен широкий ряд этих соединений. Установлено, что реакция носит, свободнорадикальный характер и протекает при облучении видимым светом. Впервые показано, что использование в этой реакции 3,4-дигидропиримидин-2-тионов вместо имидазолин-2-тионов региоселективно приводит к образованию ранее не описанного класса полициклических мочевины – производных имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она. Метод отличается широким спектром субстратов, мягкими условиями реакции и может служить удобным доступом к новым бис(гетероарил)сульфидам и солям имидазотиазолия, а также к неизвестным ранее имидазотиазолопиримидиновым каркасам.

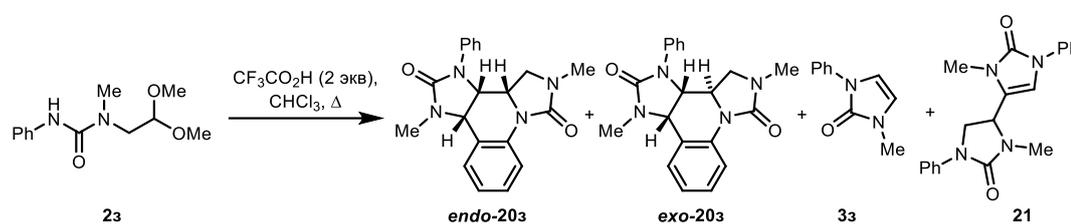
Производные имидазолин-2-она в качестве амбифильных реагентов. Синтез производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-диона

В предыдущих разделах нами было показано, что имидазолин-2-он может выступать как в роли нуклеофила, так и в качестве предшественника электрофильного катиона иминия. С учетом этого, мы предположили, что в кислой среде возможна димеризация двух молекул

имидазолин-2-она с образованием полициклических соединений. В пользу этого предположения также свидетельствовала описанная ранее димеризация структурных аналогов имидазолин-2-онов – *N*-замещенных оксазолин-2-онов – в присутствии эфирата трехфтористого бора.

Поскольку на предыдущих этапах работы нами было показано, что имидазолин-2-оны могут быть получены *in situ* в присутствии кислотного катализатора из ациклических мочевины **2а-о**, в качестве модельного соединения для изучения возможности получения полициклических соединений нами была выбрана наиболее легкодоступная 1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метил-3-фенилмочевина **2з**. Оказалось, что длительное, до месяца, кипячение этого соединения в избытке трифторуксусной кислоты приводит к образованию смеси *экзо*- и *эндо*-изомеров соединения **20з** с общим выходом 5-10% наряду со следовыми количествами соединения **21**. Основным продуктом реакции при этом является имидазолин-2-он **3з** (схема 10).

Схема 10



Установив в ходе предварительных экспериментов принципиальную возможность образования целевых полициклических мочевины **20з**, мы приступили к оптимизации условий реакции, направленной на увеличение выхода целевого соединения и сокращение времени реакции.

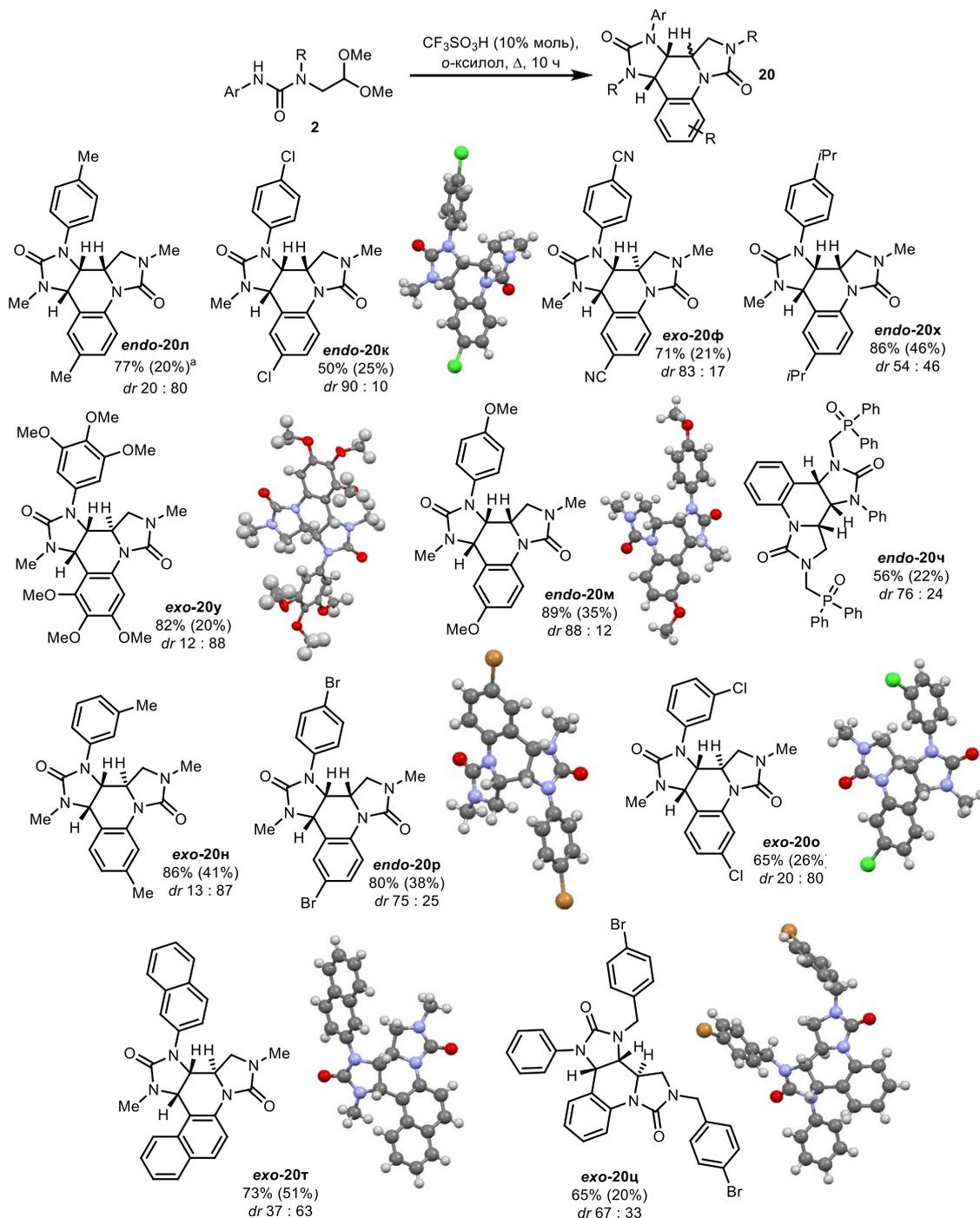
Наиболее оптимальным как с точки зрения выхода целевого соединения, так и с точки зрения диастереоселективности оказалось проведение реакции в кипящем *o*-ксилоле в присутствии трифторметансульфо кислоты. Отдельным модельным экспериментом было показано, что к таким же результатам приводит использование в качестве исходного соединения не мочевины **2з**, а продукта её внутримолекулярной циклизации – имидазолин-2-она **3з**, что подтверждает его образование в ходе реакции в качестве интермедиата.

Выявив наиболее оптимальные условия реакции, мы приступили к расширению круга вовлекаемых в неё *N*-(2,2-диметоксиэтил)-*N'*-(арил)мочевины (схема 11). Мочевина, содержащие как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном фрагменте, вступали в реакцию с образованием целевых соединений **20** с выходами 50-89% (согласно данным ^1H ЯМР-спектроскопии). Примечательно, что как соединение *exo*-**20ф**, содержащее электроноакцепторную цианогруппу, так и соединение *exo*-**20у**, содержащее три электронодонорных метоксигруппы, были получены с близкими выходами (71-82%) и, в целом, природа заместителя довольно слабо влияла на протекание реакции. Наличие сравнительно объемного *изо*-пропильного заместителя в *para*-положении фенильного фрагмента также не препятствовало образованию целевого соединения *endo*-**20х**, выход которого составил 86%. С несколько меньшим выходом (50-65%) были получены соединения *endo*-**20к** и *endo*-**20о**, имеющие в своем составе *n*- и *m*-хлорфенильный фрагмент, соответственно. Замена метильного заместителя атома азота на метилфосфорильный позволила получить фосфорсодержащий диимидазохинолиндион *endo*-**20ч** с выходом 56%.

Во всех случаях целевые соединения были получены в виде смеси *exo*- и *endo*-диастереомеров с преобладанием одного из них, диастереомерное соотношение при этом

достигало 90 : 10. В большинстве случаев нам удалось выделить преобладающие диастереомеры путем дробной перекристаллизации с выходами 20-46%. Структура выделенных соединений и конфигурация стереоцентров были подтверждены данными двумерной ЯМР-спектроскопии (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HMBC, NOESY) либо рентгеноструктурным анализом (соединения **endo-20к** CCDC 2161405, **exo-20у** CCDC 2161406, **endo-20м** CCDC 2161407, **exo-20о** CCDC 2164571, **exo-20г** CCDC 2164573, **exo-20ц** CCDC 2165308, **endo-20р** CCDC 2164572).

Схема 11

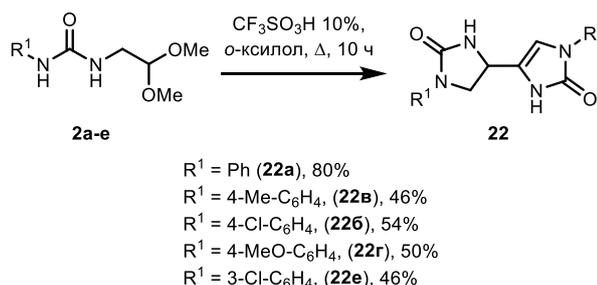


^a приведены структуры выделенных в индивидуальном виде диастереомеров, указан суммарный выход диастереомеров и диастереомерное соотношение (*endo* : *exo*) согласно данным ^1H ЯМР, выход индивидуального диастереомера приведен в скобках.

Интересно, что при наличии в исходном имидазолин-2-оне *para*-замещённых арильных групп преобладающим является *эндо*-диастереомер, независимо от природы заместителя. В тоже время, наличие заместителя в *мета*-положении приводит к полному обращению диастереоселективности. Она остаётся столь же высокой, но преобладающим в этом случае является уже *exo*-диастереомер. И так же, как и в случае *para*-замещённых соединений, природа заместителя не влияет на диастереоселективность – наличие как электронодонорной метоксильной группы, так и дезактивирующего ароматическое ядро галогенов приводит к одному и тому же стереохимическому результату. Исключением из этого ряда является соединение **endo-20л**, содержащее *n*-метилфенильный заместитель, в случае которого преобладающим являлся *exo*-диастереомер. Причины столь необычно высокой диастереоселективности реакции на настоящий момент не вполне ясны и являются предметом дальнейших исследований.

В ходе варьирования структуры исходных мочевины нами было установлено, что замена метильного заместителя на водород приводит к производным бис(имидазолин-2-она) **22** (схема 12). Наличие как электронодонорных заместителей, так и дезактивирующего ароматическое ядро галогенов практически не влияло на выход целевых соединений. Реакция протекала с весьма высокой степенью региоселективности, приводя к образованию единственного региоизомера.

Схема 12



Отметим, что до настоящего момента получение таких соединений было ограничено радикальной реакцией ксантогенатов на основе имидазолидин-2-она с Вос-защищенными имидазол-2-онами, восстановительным сочетанием производных гидантоина с диарилкетонами и Pd-катализируемым диаминированием окта-1,7-диена ди-трет-бутилдиазиридином. Таким образом, в результате реализации этого этапа исследований нами был разработан эффективный и региоселективный подход к синтезу малоизученного и труднодоступного класса бициклических мочевины.

Таким образом, в результате реализации этого этапа исследований нами был разработан диа- и региоселективный подход к синтезу ранее неизвестного класса тетрациклических производных мочевины – димидазохинолиндионов, основанный на последовательной внутримолекулярной циклизации и последующей реакции Поварова *N*-(2,2-диметоксиэтил)-*N'*-(арил)мочевины в присутствии трифторметансульфокислоты. Обнаружено, что при наличии в исходных имидазолин-2-онах незамещённого атома азота реакция с высокой степенью региоселективности приводит к образованию новых 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-онов. Предлагаемый подход отличается доступностью исходных реагентов, не требует использования сложных хиральных катализаторов и позволяет получать целевые димидазохинолиндионы и 4-(2-

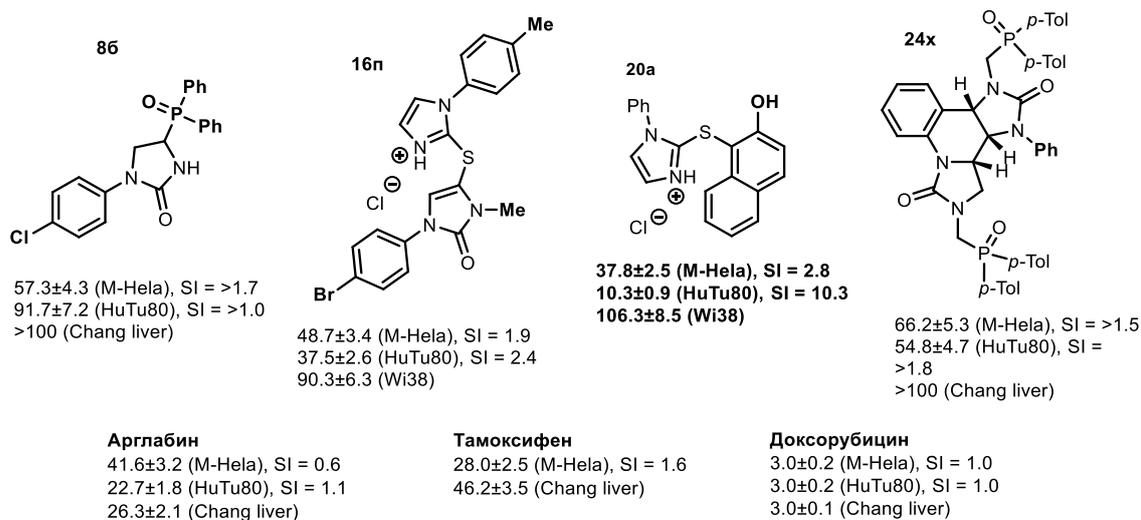
оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-оны в одну стадию из ациклических предшественников.

Изучение цитотоксичности некоторых полученных соединений

Исследования цитотоксичности синтезированных соединений проведены сотрудниками лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Оценку цитотоксического действия проводили путём подсчёта жизнеспособных клеток с помощью многофункциональной системы CytellCellImaging (GE HealthcareLifeScience, Швеция), используя приложение CellViabilityBioApp, которое позволяет точно подсчитать количество клеток, оценить их жизнеспособность на основании интенсивности флуоресценции. Индекс селективности (SI) рассчитывали как соотношение значения IC_{50} для нормальных клеток и значения IC_{50} для раковых клеток.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что ранее неизвестные 4-((имидазол-2-ил)тио)-имидазолин-2-оны **13** и **15**, (имидазол-2-ил)гетероарилсульфиды **17** целом оказались более активными по сравнению с производными имидазолидин-2-она, имеющими в своём составе гетероциклический (соединения **4**, **6-7**) или фосфорорганический (соединения **8-9**) заместитель, а также активнее чем диимидазохинолиндионы **20**, при этом являясь нетоксичными, либо малотоксичными, в отношении нормальной клеточной линии.

Схема 13



Наиболее перспективным с точки зрения дальнейшего изучения является хлорид 2-((2-гидроксинафтален-1-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия **20a**, цитотоксичность которого в отношении раковых линий M-HeLa и HuTu80 превышает цитотоксичность препарата сравнения 5-фторурацила, хотя и не достигает цитотоксичности Тамоксифена (SI = 10.3). В тоже время, цитотоксичность в отношении нормальных клеток WI38 у этого соединения заметно ниже. Отметим, что ранее неизвестные полициклические мочевины – диимидазохинолиндионы **20** – в целом оказались более активными по сравнению с их моноциклическими аналогами **6** и **7** в отношении раковых клеточных линий, при этом являясь нетоксичными, либо малотоксичными, в отношении нормальной клеточной линии. Полученные данные свидетельствуют, что усложнение структуры циклических мочевины (введение в структуру дополнительных циклов и асимметрических центров) способствует увеличению их цитотоксичности в отношении опухолевых клеточных линий, а также повышает селективность их действия. Таким образом, полученные структуры представляют

интерес с точки зрения создания противораковых препаратов, обладающих малыми побочными эффектами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые изучено взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов с широким кругом нуклеофильных (фенолы, производные пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, соединения Р(III)) и электрофильных (производные дихлорсульфуранилиденимидазола, дихлорсульфуранилидентетрагидропиримидина, имидазолин-2-оны) реагентов и разработаны подходы к синтезу новых циклических и полициклических мочевины, в том числе ранее неизвестных типов.

2. Впервые показано, что взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевины с гетероциклическими (производными пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина, 2-гидроксиафтохинона) и ароматическими (производные 2-гидроксиафтохинона) соединениями в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к образованию новых циклических мочевины – производных имидазолидин-2-она. На основе обнаруженного превращения разработан новый метод синтеза ранее не описанных имидазолидин-2-онов, имеющих гетероциклический или ароматический заместитель в 4 положении имидазольного цикла. Установлено, что на региоселективность реакции существенное влияние оказывает наличие либо отсутствие заместителей у атомов азота в имидазолин-2-онах и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевины. При наличии в имидазолин-2-оне незамещённого атома азота продуктами реакции являются исключительно 4-замещённые имидазолидин-2-оны, в то время как при наличии заместителей у обоих атомов азота реакция приводит к образованию смеси региоизомерных 5- и 4-замещённых имидазолидин-2-онов с преобладанием последних.

3. Впервые изучена трёхкомпонентная реакция *N*-замещённых имидазолин-2-онов с дифенилхлорфосфином и уксусной кислотой и установлено, что её продуктами являются ранее неизвестные производные имидазолидин-2-она, имеющие фосфорильный заместитель в 4 положении гетероциклического кольца. Установлено, что реакция *N*-замещённых имидазолин-2-онов с дигексил- и ди-*n*-толилфосфинистыми кислотами и ацетилхлоридом протекает аналогичным образом, с образованием 4-фосфорилимидазолидин-2-онов. На основе полученных данных разработан новый региоселективный метод синтеза фосфиноксидов, содержащих фрагмент циклической мочевины – имидазолидин-2-она – в качестве заместителя у атома фосфора.

4. Впервые изучено взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов с 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолами, генерируемыми *in situ* путём взаимодействия имидазолин-2-тионов с сульфурилхлоридом. Показано, что продуктами этой реакции являются ранее неизвестные сульфиды, содержащие два имидазольных фрагмента – 4-((имидазил-2-ил)тио)-имидазолин-2-оны, и разработан региоселективный метод синтеза этих соединений. Установлено, что реакция носит свободнорадикальный характер и протекает при облучении видимым светом. Впервые показано, что использование в этой реакции 3,4-дигидропиримидин-2-тионов вместо имидазолин-2-тионов региоселективно приводит к образованию ранее не описанного класса полициклических мочевины – производных имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она.

5. Впервые изучено взаимодействие 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолов с ароматическими (фенолы), гетероароматическими (производные пиразол-5-она, пиридин-2-она, пиримидин-2-она, 4-гидроксипиран-2-она) соединениями, а также 1,3-

дикарбонильными соединениями. Установлено, что продуктами этих реакций являются ранее не описанные имидазол-2-илсульфиды, и получен широкий круг этих соединений.

6. Впервые изучена циклизация *N*-(2,2-диэтоксиалкил)-*N*-метил-*N'*-арилмочевин и *N,N'*-дизамещённых имидазолин-2-онов в присутствии трифторметансульфокислоты в качестве катализатора и установлено, что продуктами этой реакции является ранее неизвестный класс полициклических мочевинов – производных гексагидродиимидазохиолин-2,6-диона. Обнаружено, что при наличии в исходных имидазолин-2-онах незамещённого атома азота реакция с высокой степенью региоселективности приводит к образованию новых 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-онов. На основе обнаруженных реакций разработан новый регио- и диастереоселективный метод синтеза гексагидродиимидазохиолин-2,6-дионов и 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-онов.

7. Впервые изучена цитотоксичность некоторых полученных соединений в отношении опухолевых (M-HeLa, HuTu 80) и нормальных (Chang liver) клеточных линий. Показано, что цитотоксичность соединения-лидера – хлорида 2-((2-гидроксинафтален-1-ил)тио)-1-фенилимидазолия – в отношении опухолевой клеточной линии HuTu 80 в два раза превышает цитотоксичность препарата сравнения арглабина (концентрация полумаксимального ингибирования, IC₅₀ = 10.9±0.9 мкМ), при этом его цитотоксичность в отношении нормальной клеточной линии на порядок ниже (концентрация полумаксимального ингибирования, IC₅₀ = 106.3±8.5 мкМ).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения материалов диссертаций:

1. 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, **Kuznetsova E.A.**, 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. 4432–4449.
2. **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 – P. 5515-5519.
3. Smolobochkin, A.V. Synthesis of New Imidazolidin-2-ones Based on the Reaction of 1-(2,2-Dimethoxyethyl)urea with C-Nucleophiles / A.V. Smolobochkin, **E.A. Kuznetsova**, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Russ. J. Org. Chem.* – 2023. – V. 93 – № 6 – P.1322–1326.
4. **Kuznetsova, E.A.** Hypervalent sulfur derivatives as versatile sulfenylating reagents: visible light-mediated direct thiolation of activated Csp²-H bonds with dihalo sulfuranes / **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.

Тезисы докладов:

1. **Кузнецова, Е.А.** Реакции 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин с C- и P-нуклеофилами: региоселективный метод синтеза новых имидазолидин-2-онов / Е.А. Кузнецова, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *Современные проблемы органической химии (СПОХ – 2021): сб. тезисов докладов.* – Новосибирск, 2020. – С.83.

2. **Кузнецова, Е.А.** Реакции 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин с С- и Р-нуклеофилами: регеоселективный метод синтеза новых имидазодин-2-онов / Е.А. Кузнецова, А.А. Маврин, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (KOST – 2021): сб. тезисов докладов. – Сочи, 2021. – С.225.
3. **Кузнецова, Е.А.** Кислотно-катализируемые реакции α -уреидоацеталей – новые методы синтеза полициклических мочевинов / Е.А. Кузнецова, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней: сб. тезисов докладов. – Сочи, 2021. – С.50.
4. **Kuznetsova, E.A.** Acid-catalysis reaction of 1-(2,2-dimethoxyethyl)ureas – a new method for the synthesis of cyclic and polycyclic ureas / Kuznetsova E.A., Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. // VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium: сб. тезисов докладов. – Ставрополь, 2022. – С.102.
5. **Кузнецова, Е.А.** Кислотно-катализируемые реакции α -уреидоацеталей – новый метод синтеза циклических и полициклических мочевинов / Е.А. Кузнецова, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Динамические процессы в химии элементорганических соединений. – Казань, 2022. – С.132.
6. **Кузнецова, Е.А.** Сульфенилирование активированных алкенов производными гипервалентной серы / Е.А. Кузнецова, Р.Р. Рысаева, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023». – Иркутск, 2023. – С.109.
7. **Кузнецова, Е.А.** Гипервалентные соединения серы, как универсальные агенты сульфенилирования активированных алкенов / Е.А. Кузнецова, Р.Р. Рысаева, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты – Казань, 2023. – С.85.