

Синтез спиро[имидазол-4,3'-тиохроман]онов из [2-(бензилсульфанил)бензилиден]имидазолонов

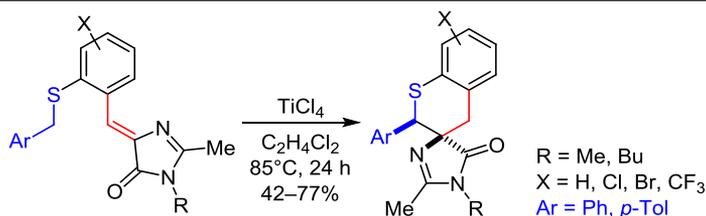
Эльвира Р. Зайцева¹, Анатолий И. Соколов^{1,2}, Андрей А. Михайлов¹, Надежда С. Балеева^{1,2}, Михаил С. Баранов^{1,2}, Александр Ю. Смирнов^{1,2*}

¹ Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, ГСП-7, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: alexmsu@yandex.ru

Поступило 6.06.2022

Принято после доработки 7.07.2022



Разработана методика синтеза фенилспиро[имидазол-4,3'-тиохроман]онов обработкой тетрахлоридом титана [2-(бензилсульфанил)бензилиден]имидазолонов. Реакция протекает по механизму [1,5]-гидридного сдвига с последующим замыканием тioxроманового цикла.

Ключевые слова: бензилиденимидазолы, тетрахлорид титана, тioxроманы, [1,5]-гидридный сдвиг, C–H-активация.

Важным направлением развития современной медицинской химии является отказ от плоских ароматических структур в пользу более характерных для живых объектов насыщенных циклов.^{1,2} Особый интерес при этом представляют спироциклические соединения.³ До последнего времени синтез подобных соединений был затруднен и требовал большого количества превращений. Однако с разработкой новых подходов к внутримолекулярной активации малоактивной связи C(sp³)–H⁴ появилась возможность синтезировать спироциклические производные в результате простого одностадийного процесса.⁵ Важное место среди подобных превращений занимают реакции [1,5]-гидридного сдвига.^{6,7}

Тioxроманы – родственные хроманам производные серы, которые, так же как и сами хроманы, нередко обладают заметной биологической активностью, например проявляют антибактериальные⁸ и противоэпилептические свойства,⁹ ингибируют тирозинкиназу¹⁰ и так далее^{11–13} (рис. 1). Ранее мы впервые показали, что 2-[2-(бензилсульфанил)бензилиден]малонаты способны в результате [1,5]-гидридного сдвига превращаться в тioxроманоны под действием такой кислоты Льюиса, как BF₃·Et₂O.¹⁴ В данной работе мы решили использовать этот подход для синтеза спироциклических тioxромановых производных, взяв за основу хорошо знакомые нам бензилиденимидазолы.¹⁵

Синтез исходных [2-(бензилсульфанил)бензилиден]-имидазолонов проводился по классической методике.¹⁶ По аналогии с нашей прошлой работой мы попытались обработать полученное соединение **1a** 1.5 экв. BF₃·Et₂O при нагревании в дихлорэтано в инертной атмосфере.¹⁴ Оказалось, что в этих условиях никаких превращений соединения **1a** не происходит. Вероятно, это обусловлено невозможностью образования хелатного комплекса, содержащего мостиковую дифторборильную группу, формирование которого мы обнаружили ранее для аналогичных бензилиденмалоновых производных.¹⁴ Последующее изучение производного **1a** показало, что для его превращения в тioxроман **2a** необходимо действие более сильной кислоты Льюиса – TiCl₄ (схема 1). Для успешного протекания реакции требовался нагрев при 85°C в течение 1 сут в инертной атмосфере. Затем мы успешно применили данную методику для бензилсульфанилимидазолонов с различными заместителями как в имидазолоновом цикле, так и в бензилиденном фрагменте.

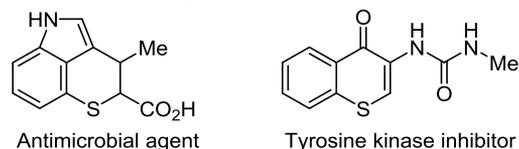
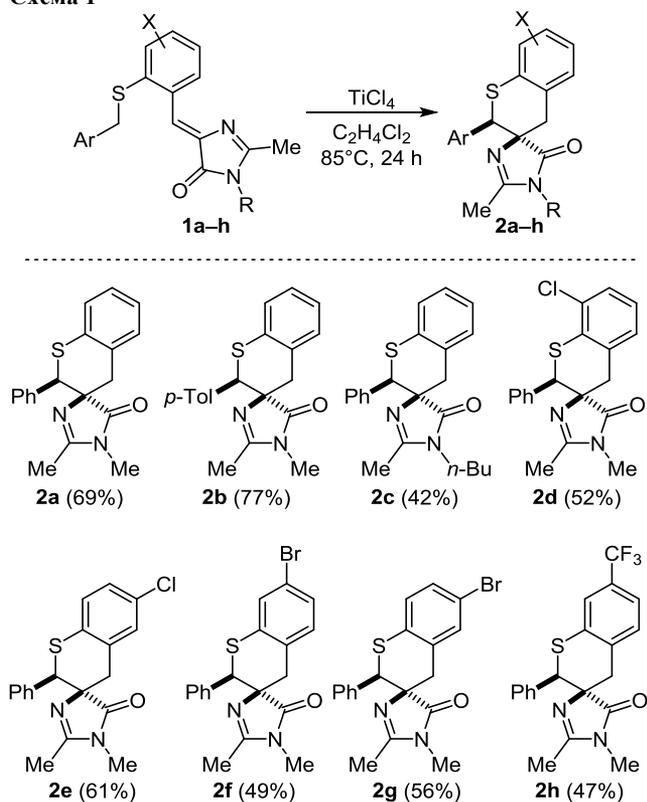


Рисунок 1. Биологически активные тioxроман и тioxромен.

Схема 1



Строение синтезированных соединений было подтверждено спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрией высокого разрешения. Стоит отметить, что во всех случаях нами был выделен только один диастереомер из двух возможных, второй диастереомер даже не наблюдался в спектрах ЯМР ^1H реакционной смеси. Ранее нами уже были синтезированы и охарактеризованы родственные тетрагидрохинолоновые производные имидазолонов, для которых, напротив, были получены оба диастереомера. Их строение было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа, а также двумерной спектроскопии ЯМР.^{17,18} Существенные различия между спектральными характеристиками диастереомеров тетрагидрохинолоновых производных имидазолонов, полученных нами ранее, и полная аналогия спектров ЯМР ^1H и ^{13}C производных 2a-h со спектрами только одного из них позволило установить относительную структуру соединений 2a-h – 2'R*,4S*. Мы полагаем, что в процессе реакции могут образовываться оба возможных диастереомера, однако, как и в случае с азотными производными, (2'R*,4R*)-диастереомер образуется с меньшим выходом и является менее устойчивым, разлагаясь либо под действием TiCl_4 , либо при добавлении воды в реакционную смесь, из-за чего выделить его не удается.

Таким образом, нами была разработана методика синтеза фенилспиро[имидазол-4,3'-тиохроман]онов из [2-(бензилсульфанил)бензилиден]имидазолонов реакцией [1,5]-гидридного сдвига с последующей циклизацией. Было синтезировано 8 новых соединений, которые в дальнейшем планируется исследовать на наличие биологической активности.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Avance III 800 с криодатчиком (800 и 201 МГц соответственно), Bruker Avance III 700 (700 и 176 МГц соответственно) и Bruker Fourier 300 (300 и 75 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС или остаточный сигнал растворителя (для ядер ^1H – 2.50 м. д., для ядер ^{13}C – 39.5 м. д.). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Sciex TripleTOF 5600+, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены на приборе SMP 30.

Реагенты фирмы Acros Organics применены без дополнительной очистки, для проведения реакций использованы свежеперегнанные растворители. 2-(Бензилсульфанил)бензальдегид,¹⁹ 2-(бензилсульфанил)-5-бромбензальдегид,²⁰ 2-[(4-метилбензил)сульфанил]бензальдегид, 2-(бензилсульфанил)-3-хлорбензальдегид, 2-(бензилсульфанил)-4-бромбензальдегид, 2-(бензилсульфанил)-5-хлорбензальдегид¹⁴ получены в соответствии с литературными методиками.

2-(Бензилсульфанил)-4-(трифторметил)бензальдегид.

Смесь 1.92 г (10 ммоль) 4-трифторметил-2-фторбензальдегида, 1.49 г (12 ммоль) бензилмеркаптана и 2.07 г (15 ммоль) K_2CO_3 в 50 мл *i*-PrOH кипятят в течение 24 ч в атмосфере аргона. Добавляют 300 мл EtOAc, полученный раствор промывают насыщенным водным раствором NaCl (3 × 70 мл). Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , упаривают насухо, остаток очищают методом колоночной хроматографии, элюент гексан–EtOAc, 10:1. Выход 2.07 г (70%), желтое густое масло. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 4.41 (2H, с, CH_2); 7.25–7.28 (1H, м, H Ar); 7.32 (2H, т, *J* = 7.5, H Ar); 7.38–7.42 (2H, м, H Ar); 7.72 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.81 (1H, с, H Ar); 8.08 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 10.20 (1H, с, COH). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 35.9; 121.7 (к, *J* = 3.7); 123.4 (к, *J* = 273.7); 124.2 (к, *J* = 3.7); 127.3; 128.5; 129.0; 133.1 (к, *J* = 31.8); 134.2; 135.5; 136.0; 142.1; 191.5. Найдено, *m/z*: 297.0560 [M+H]⁺. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{OS}$. Вычислено, *m/z*: 297.0555.

Синтез соединений 1a-h (общая методика). В 20 мл CHCl_3 растворяют 5 ммоль арилальдегида, добавляют первичный амин (20 ммоль *n*-бутиламина для соединения 1c и 35% раствор MeNH_2 в *i*-PrOH для остальных соединений) и 5 г безводного Na_2SO_4 , интенсивно перемешивают в течение ночи. Полученный раствор фильтруют, упаривают, добавляют 10 мл MeOH и 1.03 г (6.5 ммоль) этил-2-[(1-метоксиэтилиден)амино]ацетата. Полученный раствор перемешивают в течение 24 ч, упаривают, продукт очищают методом флеш-хроматографии, элюент CHCl_3 .

(5Z)-5-[2-(Бензилсульфанил)бензилиден]-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (1a). Выход 1.11 г (69%), желтый порошок, т. пл. 152–154°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.35 (3H, с, CH_3); 3.10 (3H, с, CH_3); 4.24 (2H, с, CH_2); 7.21–7.24 (1H, м, CH); 7.26–7.34 (6H, м, H Ar); 7.35 (1H, с, H Ar); 7.51 (1H, д, д, *J* = 7.7, *J* = 1.2, H Ar); 8.63 (1H, д, д, *J* = 7.6, *J* = 1.7, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 15.4; 26.3; 37.6; 120.0; 126.4; 127.2; 128.4; 128.9; 129.9; 130.0; 132.1; 133.2; 136.9; 137.9; 139.5; 165.4; 169.8. Найдено, *m/z*: 323.1214 [M+H]⁺. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, *m/z*: 323.1213.

(5Z)-2,3-Диметил-5-[2-[(4-метилбензил)сульфанил]-бензилиден]-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (1b). Выход 1.51 г (90%), желтый порошок, т. пл. 156–158°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.24 (3H, с, CH₃); 2.35 (3H, с, CH₃); 3.10 (3H, с, CH₃); 4.19 (2H, с, CH₂); 7.08 (2H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.20 (2H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.28–7.32 (1H, м, CH); 7.32–7.35 (2H, м, H Ar); 7.51 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.0, H Ar); 8.62 (1H, д, д, *J* = 7.7, *J* = 1.4, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 15.4; 20.6; 26.3; 37.4; 120.1; 126.3; 128.8; 129.0; 129.9; 130.0; 132.1; 133.1; 133.7; 136.3; 138.1; 139.5; 165.3; 169.8. Найдено, *m/z*: 337.1374 [M+H]⁺. C₂₀H₂₁N₂O₂S. Вычислено, *m/z*: 337.1369.

(5Z)-5-[2-(Бензилсульфанил)бензилиден]-3-бутил-2-метил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (1c). Выход 1.54 г (85%), желтый порошок, т. пл. 120–122°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.91 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 1.29 (2H, д, к, *J* = 15.0, *J* = 7.4, CH₂); 1.53 (2H, пентет, *J* = 7.4, CH₂); 2.37 (3H, с, CH₃); 3.56 (2H, т, *J* = 7.3, CH₂); 4.24 (2H, с, CH₂); 7.22 (1H, д, *J* = 7.2, H Ar); 7.25–7.35 (7H, м, H Ar, CH); 7.51 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.2, H Ar); 8.63 (1H, д, д, *J* = 7.7, *J* = 1.6, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.5; 15.4; 19.4; 30.6; 37.7; 39.7; 120.2; 126.4; 127.2; 128.4; 128.9; 130.0; 130.1; 132.1; 133.2; 136.9; 138.0; 139.2; 164.9; 169.9. Найдено, *m/z*: 365.1680 [M+H]⁺. C₂₂H₂₅N₂O₂S. Вычислено, *m/z*: 365.1682.

(5Z)-5-[2-(Бензилсульфанил)-3-хлорбензилиден]-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (1d). Выход 1.62 г (91%), желтый порошок, т. пл. 133–135°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.34 (3H, с, CH₃); 3.10 (3H, с, CH₃); 4.04 (2H, с, CH₂); 7.05–7.08 (2H, м, H Ar, CH); 7.11–7.18 (3H, м, H Ar); 7.43–7.48 (2H, м, H Ar); 7.58 (1H, д, д, *J* = 7.8, *J* = 1.1, H Ar); 8.59 (1H, д, д, *J* = 7.6, *J* = 1.1, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 15.4; 26.3; 39.6; 121.7; 127.0; 128.2; 128.7; 130.0; 130.4; 130.9; 133.5; 136.8; 140.0; 140.2; 140.2; 140.2; 165.9; 169.7. Найдено, *m/z*: 357.0821 [M+H]⁺. C₁₉H₁₈ClN₂O₂S. Вычислено, *m/z*: 357.0823.

(5Z)-5-[2-(Бензилсульфанил)-5-хлорбензилиден]-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (1e). Выход 1.58 г (89%), желтый порошок, т. пл. 138–140°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.34 (3H, с, CH₃); 3.10 (3H, с, CH₃); 4.03 (2H, с, CH₂); 7.04–7.09 (2H, м, H Ar, CH); 7.11–7.18 (3H, м, H Ar); 7.43–7.48 (2H, м, H Ar); 7.58 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.2, H Ar); 8.59 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.2, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 15.4; 26.3; 39.0 (перекрывается сигналом ДМСО); 121.7; 127.1; 128.2; 128.7; 130.1; 130.5; 130.9; 133.5; 136.9; 140.0; 140.2 (2C); 166.0; 169.7. Найдено, *m/z*: 357.0820 [M+H]⁺. C₁₉H₁₈ClN₂O₂S. Вычислено, *m/z*: 357.0823.

(5Z)-5-[2-(Бензилсульфанил)-4-бромбензилиден]-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (1f). Выход 1.44 г (72%), желтый порошок, т. пл. 173–175°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.35 (3H, с, CH₃); 3.09 (3H, с, CH₃); 4.33 (2H, с, CH₂); 7.21 (1H, с, CH); 7.23–7.26 (1H, м, H Ar); 7.30 (2H, т, *J* = 7.5, H Ar); 7.33–7.36 (2H, м, H Ar); 7.51 (1H, д, д, *J* = 8.6, *J* = 1.9, H Ar); 7.65 (1H, д, *J* = 2.1, H Ar); 8.55 (1H, д, *J* = 8.6, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 15.4; 26.3; 37.2; 118.5; 123.4; 127.3; 128.5; 129.0; 129.2; 131.4; 131.9; 133.4; 136.4; 139.9; 140.3; 166.0; 169.7. Найдено, *m/z*: 401.0314 [M+H]⁺. C₁₉H₁₈BrN₂O₂S. Вычислено, *m/z*: 401.0318.

(5Z)-5-[2-(Бензилсульфанил)-5-бромбензилиден]-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (1g). Выход 1.32 г (66%), желтый порошок, т. пл. 147–149°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.37 (3H, с, CH₃); 3.10 (3H, с, CH₃); 4.25 (2H, с, CH₂); 7.20–7.24 (2H, м, H Ar, CH); 7.27–7.32 (4H, м, H Ar); 7.45 (1H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.51 (1H, д, д, *J* = 8.4, *J* = 2.3, H Ar); 8.81 (1H, д, *J* = 2.3, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 15.5; 26.3; 37.6; 118.1; 119.4; 127.3; 128.4; 128.9; 131.9; 132.4; 133.9; 135.1; 136.6; 137.3; 140.3; 166.6; 169.6. Найдено, *m/z*: 401.0319 [M+H]⁺. C₁₉H₁₈BrN₂O₂S. Вычислено, *m/z*: 401.0318.

(5Z)-5-[2-(Бензилсульфанил)-4-(трифторметил)-бензилиден]-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (1h). Выход 1.48 г (76%), желтый порошок, т. пл. 115–117°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.37 (3H, с, CH₃); 3.11 (3H, с, CH₃); 4.36 (2H, с, CH₂); 7.23 (1H, т, *J* = 7.2, H Ar); 7.26–7.30 (3H, м, H Ar, CH); 7.31–7.35 (2H, м, H Ar); 7.65 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.71 (1H, с, H Ar); 8.73 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 15.4; 26.3; 37.3; 117.9; 122.7 (к, *J* = 3.3); 123.6 (к, *J* = 272.7); 126.0 (к, *J* = 3.7); 127.3; 128.4; 128.9; 129.3 (к, *J* = 32.1); 132.5; 136.3; 136.8; 139.0; 141.2; 167.0; 169.6. Найдено, *m/z*: 391.1084 [M+H]⁺. C₂₀H₁₈F₃N₂O₂S. Вычислено, *m/z*: 391.1086.

Синтез соединений 2a–h (общая методика). В 3 мл безводного C₂H₄Cl₂ в атмосфере аргона растворяют 0.5 ммоль соединения **1a–h**, при перемешивании добавляют 190 мг (1 ммоль) свежеперегнанного TiCl₄, полученный раствор нагревают при 85°C в течение 24 ч и охлаждают до комнатной температуры. При перемешивании добавляют 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, полученную смесь экстрагируют EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат над безводным Na₂SO₄ и упаривают насухо. Продукт очищают методом колоночной хроматографии, элюент EtOAc.

(2'R*,4S*)-1,2-Диметил-2'-фенилспиро[имидазол-4,3'-тиохроман]-5(1H)-он (2a). Выход 111 мг (69%), белый порошок, т. пл. 129–131°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.99 (3H, с, CH₃); 2.58 (3H, с, CH₃); 2.68 (1H, д, *J* = 16.0, CH₂); 3.29 (1H, д, *J* = 16.0, CH₂); 4.84 (1H, с, CH); 7.00–7.03 (1H, м, H Ar); 7.09–7.17 (3H, м, H Ar); 7.25–7.31 (5H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 14.8; 25.9; 38.1; 49.5; 69.1; 123.8; 124.6; 126.5; 127.7; 128.5; 129.0; 130.2; 130.5; 133.3; 135.1; 162.0; 182.1. Найдено, *m/z*: 323.1217 [M+H]⁺. C₁₉H₁₉N₂O₂S. Вычислено, *m/z*: 323.1213.

(2'R*,4S*)-1,2-Диметил-2'-(*n*-голил)спиро[имидазол-4,3'-тиохроман]-5(1H)-он (2b). Выход 129 мг (77%), белый порошок, т. пл. 172–174°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.01 (3H, с, CH₃); 2.25 (3H, с, CH₃); 2.61 (3H, с, CH₃); 2.66 (1H, д, *J* = 16.4, CH₂); 3.27 (1H, д, *J* = 16.4, CH₂); 4.79 (1H, с, CH); 7.01 (1H, т, д, *J* = 7.4, *J* = 1.2, H Ar); 7.07 (2H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.08–7.11 (2H, м, H Ar); 7.13 (1H, т, *J* = 7.5, H Ar); 7.17 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 14.8; 20.7; 26.0; 38.3; 49.2; 69.2; 123.7; 124.5; 126.5; 128.3; 128.9; 130.2; 130.5; 132.1; 133.5; 137.7; 161.9; 182.2. Найдено, *m/z*: 337.1374 [M+H]⁺. C₂₀H₂₁N₂O₂S. Вычислено, *m/z*: 337.1369.

(2'R*,4S*)-1-Бутил-2-метил-2'-фенилспиро[имидазол-4,3'-тиохроман]-5(1H)-он (2c). Выход 76 мг (42%), бежевый порошок, т. пл. 127–129°C. Спектр ЯМР ¹H (700 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.63–0.67 (3H, м, CH₃); 0.68–0.74 (2H, м, CH₂); 0.78–0.87 (2H, м, CH₂); 2.03 (3H, с, CH₃); 2.65 (1H, д, J = 16.4, CH₂); 3.05 (1H, д, д, д, J = 14.2, J = 7.0, J = 6.9, CH₂); 3.18 (1H, д, д, д, J = 14.2, J = 7.9, J = 6.1, CH₂); 3.28 (1H, д, J = 16.4, CH₂); 4.85 (1H, с, CH); 7.01 (1H, т, д, J = 7.3, J = 1.2, H Ar); 7.10–7.15 (3H, м, H Ar); 7.25–7.29 (3H, м, H Ar); 7.29–7.32 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 13.6; 14.9; 18.8; 30.0; 38.2; 39.4; 49.4; 68.7; 123.8; 124.5; 126.5; 127.8; 128.5; 129.2; 130.3; 130.4; 133.3; 135.0; 161.9; 182.2. Найдено, m/z: 365.1677 [M+H]⁺. C₂₂H₂₅N₂O₂S. Вычислено, m/z: 365.1682.

(2'R*,4S*)-1,2-Диметил-2'-фенил-8'-хлорспиро[имидазол-4,3'-тиохроман]-5(1H)-он (2d). Выход 92 мг (52%), белый порошок, т. пл. 211–213°C. Спектр ЯМР ¹H (700 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 2.02 (3H, с, CH₃); 2.59 (3H, с, CH₃); 2.77 (1H, д, J = 16.4, CH₂); 3.37 (1H, д, J = 16.4, CH₂); 4.90 (1H, с, CH); 7.06 (1H, т, J = 7.8, H Ar); 7.13 (1H, д, J = 7.6, H Ar); 7.27–7.32 (5H, м, H Ar); 7.33 (1H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 14.8; 26.0; 38.6; 49.8; 68.6; 124.5; 127.2; 127.9; 128.2; 128.7; 128.8; 129.0; 132.6; 133.2; 134.7; 162.4; 181.9. Найдено, m/z: 357.0817 [M+H]⁺. C₁₉H₁₈ClN₂O₂S. Вычислено, m/z: 357.0823.

(2'R*,4S*)-1,2-Диметил-2'-фенил-6'-хлорспиро[имидазол-4,3'-тиохроман]-5(1H)-он (2e). Выход 109 мг (61%), белый порошок, т. пл. 221–223°C. Спектр ЯМР ¹H (700 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 2.02 (3H, с, CH₃); 2.59 (3H, с, CH₃); 2.77 (1H, д, J = 16.5, CH₂); 3.37 (1H, д, J = 16.5, CH₂); 4.90 (1H, с, CH); 7.06 (1H, т, J = 7.8, H Ar); 7.13 (1H, д, J = 7.8, H Ar); 7.26–7.32 (5H, м, H Ar); 7.33 (1H, д, J = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 26.0; 29.0; 38.6; 49.8; 68.6; 124.5; 127.2; 127.9; 128.2; 128.7; 128.8; 129.0; 132.6; 133.2; 134.7; 162.4; 181.9. Найдено, m/z: 357.0828 [M+H]⁺. C₁₉H₁₈ClN₂O₂S. Вычислено, m/z: 357.0823.

(2'R*,4S*)-7'-Бром-1,2-диметил-2'-фенилспиро[имидазол-4,3'-тиохроман]-5(1H)-он (2f). Выход 98 мг (49%), белый порошок, т. пл. 218–220°C. Спектр ЯМР ¹H (700 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.99 (3H, с, CH₃); 2.58 (3H, с, CH₃); 2.69 (1H, д, J = 16.6, CH₂); 3.23 (1H, д, J = 16.6, CH₂); 4.87 (1H, с, CH); 7.08 (1H, д, J = 8.1, H Ar); 7.19 (1H, д, д, J = 8.1, J = 2.1, H Ar); 7.25–7.30 (5H, м, H Ar); 7.36 (1H, д, J = 2.1, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 14.8; 26.0; 37.6; 49.3; 68.8; 119.2; 126.5; 127.8; 128.6; 129.0; 130.0; 132.0; 134.7; 136.2; 162.2; 181.9. Найдено, m/z: 401.0323 [M+H]⁺. C₁₉H₁₈BrN₂O₂S. Вычислено, m/z: 401.0318.

(2'R*,4S*)-6'-Бром-1,2-диметил-2'-фенилспиро[имидазол-4,3'-тиохроман]-5(1H)-он (2g). Выход 112 мг (56%), белый порошок, т. пл. 132–134°C. Спектр ЯМР ¹H (700 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.99 (3H, с, CH₃); 2.58 (3H, с, CH₃); 2.71 (1H, д, J = 16.4, CH₂); 3.28–3.30 (1H, м, CH₂); 4.86 (1H, с, CH); 7.10 (1H, д, J = 8.6, H Ar); 7.26–7.29 (5H, м, H Ar); 7.32 (1H, д, д, J = 8.5, J = 2.0, H Ar); 7.36 (1H, д, J = 1.7, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (201 МГц), δ, м. д.: 14.7; 26.0; 37.6; 49.4; 68.7; 116.0; 126.5; 127.7; 128.6; 128.9; 129.2; 132.4; 133.1; 133.2; 134.8; 162.2; 181.9. Найдено, m/z: 401.0323 [M+H]⁺. C₁₉H₁₈BrN₂O₂S. Вычислено, m/z: 401.0318.

(2'R*,4S*)-1,2-Диметил-7'-(трифторметил)-2'-фенилспиро[имидазол-4,3'-тиохроман]-5(1H)-он (2h). Выход 92 мг (47%), белый порошок, т. пл. 154–156°C. Спектр ЯМР ¹H (700 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 2.00 (3H, с, CH₃); 2.59 (3H, с, CH₃); 2.81 (1H, д, J = 16.6, CH₂); 3.36 (1H, д, J = 16.6, CH₂); 4.94 (1H, с, CH); 7.27–7.31 (5H, м, H Ar); 7.34–7.36 (2H, м, H Ar); 7.50 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (201 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 14.8; 26.0; 37.9; 49.4; 68.6; 120.2 (к, J = 2.9); 121.2 (к, J = 3.7); 124.0 (к, J = 272.2); 127.5 (к, J = 31.5); 127.8; 128.7; 129.0; 131.0; 134.5; 135.3; 135.4; 162.7; 181.8. Найдено, m/z: 391.1084 [M+H]⁺. C₂₀H₁₈F₃N₂O₂S. Вычислено, m/z: 391.1086.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектры высокого разрешения всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ (проект № 20-73-10195).

Список литературы

- Burkhard, J. A.; Wagner, B.; Fischer, H.; Schuler, F.; Müller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3524.
- Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752.
- Lovering, F. *MedChemComm* **2013**, *4*, 515.
- Peng, B.; Maulide, N. *Chem.–Eur. J.* **2013**, *19*, 13274.
- Mahoney, S. J.; Moon, D. T.; Hollinger, J.; Fillion, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4706.
- Kataoka, M.; Otawa, Y.; Ido, N.; Mori, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9334.
- Haibach, M. C.; Seidel, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5010.
- Brown, M. J.; Carter, P. S.; Fenwick, A. E.; Fosberry, A. P.; Hamprecht, D. W.; Hibbs, M. J.; Jarvest, R. L.; Mensah, L.; Milner, P. H.; O'Hanlon, P. J.; Pope, A. J.; Richardson, C. M.; West, A.; Witty, D. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3171.
- Arnoldi, A.; Bonsignori, A.; Melloni, P.; Merlini, L.; Quadri, M. L.; Rossi, A. C.; Valsecchi, M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2865.
- Geissler, J. F.; Roesel, J. L.; Meyer, T.; Trinks, U. P.; Traxler, P.; Lydon, N. B. *Cancer Res.* **1992**, *52*, 4492.
- Ramalingam, K.; Thyvelikakath, G. X.; Berlin, K. D.; Chesnut, R. W.; Brown, R. A.; Durham, N. N.; Ealick, S. E.; Van der Helm, D. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 847.
- Kim, S.; Wu, J. Y.; Birzin, E. T.; Frisch, K.; Chan, W.; Pai, L.-Y.; Yang, Y. T.; Mosley, R. T.; Fitzgerald, P. M. D.; Sharma, N.; Dahllund, J.; Thorsell, A.-G.; DiNinno, F.; Rohrer, S. P.; Schaeffer, J. M.; Hammond, M. L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2171.
- Razdan, R. K.; Bruni, R. J.; Mehta, A. C.; Weinhardt, K. K.; Papanastassiou, Z. B. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 643.
- Zaitseva, E. R.; Smimov, A. Yu.; Timashev, V. I.; Malyshev, V. I.; Zhigileva, E. A.; Mikhaylov, A. A.; Medvedev, M. G.; Baleeva, N. S.; Baranov, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200547.
- Baleeva, N. S.; Baranov, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 444.
- Baldrige, A.; Kowalik, J.; Tolbert, L. M. *Synthesis* **2010**, 2424.
- Ivanov, D. S.; Zaitseva, E. R.; Smimov, A. Yu.; Rustamova, D. A.; Mikhaylov, A. A.; Sycheva, M. A.; Gluschenko, D. A.; Baleeva, N. S.; Baranov, M. S. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1587.
- Zaitseva, E. R.; Smimov, A. Yu.; Myasnyanko, I. N.; Mineev, K. S.; Sokolov, A. I.; Volkhina, T. N.; Mikhaylov, A. A.; Baleeva, N. S.; Baranov, M. S. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 1805.
- Halbach, D. P.; Hamaker, C. G. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3349.
- Molino, B. F.; Liu, S.; Berkowitz, B. A.; Guzzo, P. R.; Beck, J. P.; Cohen, M. WO Patent 2006020049A2.