

УДК 547

## НОВЫЕ *S*-АРИЛИРОВАННЫЕ ДИСПИРОПРОИЗВОДНЫЕ 2-ТИОГИДАНТОИНА

© 2020 г. А. В. Финько<sup>а, \*</sup>, С. П. Степанова<sup>а</sup>, М. Е. Кукушкин<sup>а</sup>, С. В. Ковалев<sup>а</sup>,  
Б. Н. Тарасевич<sup>а</sup>, В. А. Чертков<sup>а</sup>, Н. В. Зык<sup>а</sup>, А. Г. Мажуга<sup>а, b, c</sup>, Е. К. Белоглазкина<sup>а</sup>

<sup>а</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,  
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы 1  
\*e-mail: finko.alexander@gmail.com

<sup>b</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»,  
119049, Россия, г. Москва, Ленинский пр. 4

<sup>c</sup> ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,  
125047, Россия, г. Москва, Миусская пл. 9, стр. 1

Поступила в редакцию 02 декабря 2019 г.  
После доработки 14 февраля 2020 г.  
Принята к публикации 15 февраля 2020 г.

Разработан метод получения нового типа диспиропроизводного 5"-бром-2-[(4-хлорфенил)тио]-1'-метил-1,4'-дифенилдиспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3"-индолин]-2",5(1*H*)-диона на основе 2-тиогидантоина с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. На основе комплекса физико-химических исследований однозначно определена конфигурация и структура целевого диспиропроизводного.

**Ключевые слова:** 1,3-диполярное циклоприсоединение, спирооксиндолы, азометинилиды, 2-тиогидантоин, реакция Ульмана, реакция Чана–Лама–Эванса.

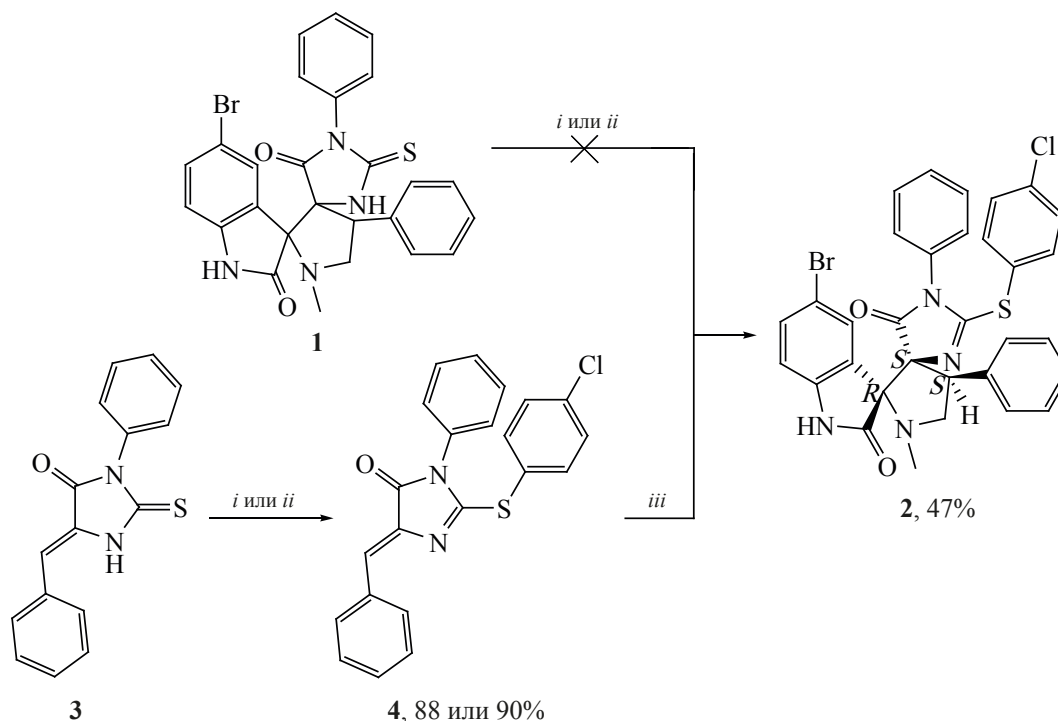
**DOI:** 10.31857/S0514749220050213

Одной из важнейших задач современной химии является поиск новых препаратов для терапии онкологических заболеваний [1]. Известно, что активация функционального белка p53 предотвращает рост раковых клеток [2], уровень его концентрации в клетках контролируется белком MDM2. Такой процесс приводит к повышенной экспрессии его регулятора – MDM2 [3]. Чрезмерная экспрессия MDM2 была обнаружена при нескольких видах рака, в том числе молочной железы, головного мозга, опухолей мягких тканей [4] и лейкемии [5].

Ранее в нашей лаборатории был разработан метод синтеза из производных 2-тиогидантоина низкомолекулярных ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53–MDM2 диспироиндо-

линонового ряда, в структуре которых имеется жесткий каркас из 3-спиро-сочлененных гетероциклов [6]. Кроме того, была оптимизирована методика *S*-арилирования 5-арил-3-*N*-арил-2-тиоксоимидазолин-4-онов с помощью арилборных кислот [7], которые являются аналогами энзалутамида – нестероидного антиандрогена [8]. В настоящей работе использовали комбинацию этих двух направлений, а именно синтез арилированных по атому серы диспиропроизводных 2-тиогидантоина (схема 1). Для *S*-арилирования ранее полученных в нашей лаборатории диспиропроизводных **1** применили два подхода: реакцию Чана–Эванса–Лама и реакцию Ульмана. Однако было обнаружено, что реакция не идет даже в условиях длительного термостатирования и микроволново-

Схема 1.



**Реагенты и условия:** *i.* 4-хлорфенилборная кислота,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , 1,10-фенантролин, DCE, 12 ч, rt, MW, 80°C, 30 мин; *ii.* 1-хлор-4-иодбензол,  $\text{CuI}$ , *t*-BuONa, 1,10-фенантролин, ДМФА, MW, 100°C, 30 мин; *iii.* 5-бромизатин, саркозин, этанол, 79°C.

го облучения. Возможно, причиной являются стерические затруднения, возникающие при подходе арилборной кислоты или арилиодида к диспиро-соединению **1**.

В связи с этим было принято решение модифицировать 2-тиогидантоин **3** по атому серы и уже затем вводить его в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинилидом, генерированным из 5-бромизатина и саркозина. Применение ранее изученной нами реакции с арилборными кислотами [7, 9] привело к получению продукта **4** с выходом до 88%. Использование реакции Ульмана [10] позволило синтезировать **4** с выходом до 90%. Этот метод имеет ряд достоинств: позволяет расширить круг заместителей в присоединяемом к атому серы ароматическом фрагменте; арилиодиды – более доступные реагенты, чем борные кислоты. 5-Арилиден-3-*N*-арил-2-тиоарилимидазолин-4-он (**2**) получали, используя оптимизированную методику 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к гидантоинам и 2-тиогидантоинам [6, 11].

Региоселективность реакции и структура синтезированного диспиропроизводного **2** подтверждены двумерными ЯМР спектрами COSY, HSQC и HMBC (схема 1). Полученные данные дают возможность судить об относительной стереохимии хиральных атомов углерода, которая в соответствии с номенклатурой Кана–Ингольда–Прелога может быть описана как *R(S)*, *S(R)*, *S(R)*. Таким образом, нам удалось реализовать 1,3-диполярное циклоприсоединение и выделить один диастереомер **2** из четырех возможных в данной реакции.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборах «Bruker DPX-300, Германия» и «Agilent 400 MR, США» с рабочими частотами 300, 75.47 МГц и 400, 100 МГц соответственно. Масс-спектры высокого разрешения ESI-HRMS получены на спектрометре ThermoScientific OrbitrapElite, Германия. ИК спектры регистрировали на ИК-спектрометре с преобразованием Фурье «IR200» («TermoNicolet», США) с разрешением  $4\text{ см}^{-1}$ . Температуру плавления определяли с помощью автоматизированной измерительной системы «SRS, OptiMelt, США».

Анализ методом ТСХ проводили на пластинках Merck TLC Silicagel 60 F<sub>254</sub> в системе растворителей дихлорметан–метанол. В работе использовали коммерческие реактивы без дополнительной очистки. Соединения **3** и **4** синтезировали в соответствии с методиками [7, 12].

**5''-Бром-2-[(4-хлорфенил)тио]-1-бензил-5'-бензил-1'-метилдиспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-дион (2)**. Тривалентный тиогидантоин **4** (1 экв) и саркозин (2 экв) растворяли в этаноле и кипятили 30 мин, затем добавляли соответствующий изатин (2 экв) и кипятили в течение 6–8 ч, контроль осуществляли с помощью ТСХ. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывали и очищали с использованием колоночной хроматографии (элюент метанол–хлороформ, 1:100). Выход составил 47%, белые кристаллы, т.пл. 174–175°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 514, 538, 578, 615, 638, 673, 699, 718, 744, 763, 813, 825, 935, 995, 1011, 1090, 1111, 1121, 1146, 1176, 1199, 1261, 1292, 1349, 1390, 1455, 1467, 1475, 1497, 1564, 1583, 1617, 1739, 2953, 3110. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$ , м.д.: 2.28 с (3H, NMe), 3.46–3.50 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.9, 8.6 Гц), 4.11–4.15 д.д (1H, CH, *J* 7.9, 10.2 Гц), 4.22–4.26 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 8.6, 10.2 Гц), 6.73 м (2H<sub>аром</sub>), 6.80 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.6 Гц), 6.98–7.01 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.5 Гц), 7.23–7.26 м (3H<sub>аром</sub>), 7.27–7.30 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.3 Гц), 7.38–7.42 м (5H<sub>аром</sub>), 7.48–7.50 м (2H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 36.9, 47.5, 65.3, 74.9, 80.3, 112.2, 115.4, 125.7, 128.1, 128.3, 128.7 (2C), 128.9 (2C), 130.2, 130.6 (2C), 130.7, 131.0, 131.7 (2C), 133.1, 134.0, 136.7, 136.9 (2C), 136.9, 137.7, 144.1, 157.3, 172.4, 178.1. Масс-спектр (FTMS + с ESI), *m/z*: 643.0394 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. [*M* + H]<sup>+</sup> 643.0565.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность фирмам Thermo Fisher Scientific Inc., МС Аналитика (г. Москва) и персонально профессору А.А. Макарову за предоставленное масс-спектрометрическое оборудование, использованное при выполнении настоящей работы.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Государственного задания МГУ им. М. В. Ломоносова.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Cancer Institute. Center for Cancer Research. Clinical Trials, США, **2019**.
2. Sun Yu., Sun Yi, Wenger L., Rutter J.L., Brinckerhoff C.E., Cheung H.S. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 11535–11540. doi 10.1074/jbc.274.17.11535
3. Cummins J.M., Rago C., Kohli M., Kinzler K.W., Lengauer C., Vogelstein B. *Nature*. **2004**, *428*, 6982. doi 10.1038/nature02501
4. Bartel F., Meye A., Würfl P., Kappler M., Bache M., Lautenschläger C., Grünbaum U., Schmidt H., Taubert H. *Int. J. Cancer*. **2001**, *95*, 168–175. doi 10.1002/1097-0215(20010520)95:3<168::aid-ijc1029>3.0.co;2-a
5. Bueso-Ramos C.E., Yang Y., McCown P., Stass S., Albitar M. *Blood*. **1993**, *82*, 2617–2623. doi 10.1182/blood.V82.9.2617.bloodjournal8292617
6. Ivanenkov Y.A., Vasilevski S.V., Beloglazkina E.K., Kukushkin M.E., Machulkin A.E., Veselov M.S., Chufarova N.V., Chernyagina E.S., Vanzcoola A.S., Zyk N.V., Skvortsov D.A., Khutornenko A.A., Rusanov A.L., Tonevitsky A.G., Dontsova O.A., Majouga A.G. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 404–409. doi 10.1016/j.bmcl.2014.09.070
7. Dlin E.A., Averochkin G.M., Finko A.V., Vorobyeva N.S., Beloglazkina E.K., Zyk N.V., Ivanenkov Y.A., Skvortsov D.A., Koteliansky V.E., Majouga A.G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5501–5504. doi 10.1016/j.tetlet.2016.10.102
8. Jung M.E., Ouk S., Yoo D., Sawyers C.L., Chen C., Tran C., Wongvipat J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2779–2796. doi 10.1021/jm901488g
9. Carreaux F. Пат. 2010216855 A1 (**2010**). США. <https://patents.google.com/patent/US20100216855A1/en>
10. Cheng S.-W., Tseng M.-C., Lii K.-H., Lee C.-R., Shyu S.-G. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5599–5601. doi 10.1039/C1CC11067E
11. He J., Ouyang G., Yuan Z., Tong R., Shi J., Ouyang L. *Molecules*. **2013**, *18*, 5142–5154. doi 10.3390/molecules18055142
12. Kuznetsova O.Y., Antipin R.L., Udina A.V., Krasnovskaya O.O., Beloglazkina E.K., Terenin V.I., Koteliansky V.E., Zyk N.V., Majouga A.G. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 1570–1577. doi 10.1002/jhet.2464

## New S-Arylated 2-Thiogidantoin Dispiro-Derivatives

A. V. Finko<sup>a, \*</sup>, S. P. Stepanova<sup>a</sup>, M. E. Kukushkin<sup>a</sup>, S. V. Kovalev<sup>a</sup>, B. N. Tarasevich<sup>a</sup>,  
V. A. Chertkov<sup>a</sup>, N. V. Zyk<sup>a</sup>, A. G. Majouga<sup>a, b, c</sup>, and E. K. Beloglazkina<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Lomonosov Moscow State University, 119991, Russia, Moscow, Leninskie gory 1

\*e-mail: finko.alexander@gmail.com

<sup>b</sup> National University of Science and Technology, 119049, Russia, Moscow, Leninskiy pr. 9

<sup>c</sup> Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology, 125047, Russia, Moscow, Miusskaya pl. 9

Received December 2, 2019; revised February 14, 2020; accepted February 15, 2020

A method has been developed for the preparation of a new type of 5"-dispiro-derivative-bromo-2-[(4-chlorophenyl)thio]-1'-methyl-1,4'-diphenyldispiro[imidazole-4,3'-pyrrolidin-2',3''-indolin]-2'',5(1*H*)-dione based on 2-thiohydantoin using the 1,3-dipolar cycloaddition reaction. Based on the complex of physical and chemical studies, the configuration and structure of the target dispersion derivative are uniquely determined.

**Keywords:** 1,3-dipolar cycloaddition, spir-oxindole, azomethine ylide, 2-thiohydantoin, Ullmann reaction, Chan–Lam–Evans reaction