

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Иванкин Дмитрий Игоревич

Синтез монотерпеноидсодержащих производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности

1.4.3 - органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

Д.Х.Н.

Лузина Ольга Анатольевна

Новосибирск – 2023

Оглавление

Список сокращений	4
1. Введение	5
2. Литературный обзор	11
2.1 Подходы к синтезу замещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов	12
2.1.1 Подходы к синтезу замещенных тиазолидин-2,4-дионов.....	12
2.1.1.1 Синтез тиазолидин-2,4-диона	13
2.1.1.2 Синтез тиазолидин-2,4-дионов, функционализированных по пятому положению	15
2.1.1.3 Синтез тиазолидин-2,4-дионов, с заместителями в пятом положении через сборку гетероциклического фрагмента	21
2.1.1.4 Тиазолидин-2,4-дионы, функционализированные по третьему положению	22
2.1.1.5 Синтез тиазолидин-2,4-дионов с заместителями в третьем положении через сборку гетероциклического фрагмента	24
2.1.1.6 Синтез 3,5-дизамещенных производных тиазолидин-2,4-диона	25
2.1.1.7 Синтезы тиазолидин-2,4-дионов, с использованием перегруппировок одних гетероциклических систем в другие	28
2.1.2 Подходы к синтезу производных тиазолидин-4-она.....	31
2.1.2.1 Синтез тиазолидин-4-онов с заместителями в положении 2	32
2.1.2.2 Синтез тиазолидин-4-онов с заместителями в положении 3	33
2.1.2.3 Синтез тиазолидин-4-онов с заместителями в положениях 2 и 3	33
2.1.2.4 Синтез тиазолидин-4-онов с заместителями в положениях 2, 3 и 5	37
2.2 Биологическая активность тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов	37
2.2.1 Биологическая активность замещенных тиазолидин-2,4-дионов	38
2.2.2 Биологическая активность замещенных тиазолидин-4-онов	39
Заключение	41
3. Обсуждение результатов	42
3.1 Синтез производных тиазолидин-2,4-диона	42
3.1.1 Синтез монотерпеновых бромидов и альдегидов.....	43

3.1.3	Синтез 5-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов.....	46
3.1.4	Синтез 3,5-бис-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов	48
3.2	Синтез тиазолидин-4-онов с некоторыми монотерпеноидными заместителями	49
3.2.1	Синтез монотерпеноидных предшественников	51
3.2.2	Синтез 2-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-4-онов.....	53
3.2.3	Синтез 2-монотерпеноидарилзамещенных тиазолидин-4-онов	55
3.2.4	Синтез 8-монотерпензамещенных 1-тия-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов	58
3.2.5	Синтез 4-монотерпензамещенных 1-тия-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов	60
3.2.6	Синтез 2,3-бис-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-4-онов и 4,8-бис-монотерпеноидзамещенных 1-тия-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов	67
4.	Анализ результатов биологической активности	70
4.1	Анализ данных по противоязвенной активности полученных соединений на индометациновой модели <i>in vivo</i>	70
4.2	Анализ данных по активности полученных соединений по отношению к ферменту репарации ДНК человека TDP1	72
4.3	Анализ результатов оценки активации синтезируемыми соединениями рецептора FFA1 <i>in vitro</i>	78
5.	Экспериментальная часть	81
6.	Заключение	120
	Список литературы	121

Список сокращений

BHQ1 – Black Hole Quencher 1 (гаситель)

CDI – карбонилдиимидазол

DEAD – диэтилазодикарбоксилат

DIAD – диизопропилазодикарбоксилат

DMP – периодинан Десса-Мартина

FAM – флуоресцеина амидит

FFA1r – рецептор свободных жирных кислот 1

JMOD – J-модуляция

IC₅₀ – концентрация полуингибирования

PPAR γ – гамма-рецептор, активаруемый пролифератором пероксисом

p-TSA – *para*-толуолсульфоновая кислота

TDP1 – тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1

TMSCl – триметилхлорсилан

TOP1 – топоизомераза 1

Трс – попотека

TZD – тиазолидин-2,4-дион

ДМАП – 4-диметиламинопиридин

ДМГ – диметилглиоксим

ДМСО – диметилсульфоксид

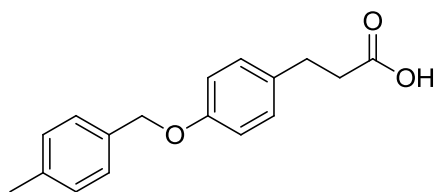
ДМФА – диметилформамид

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЦК – 1,3-дициклогексилкарбодиимид

ИП – индекс Паулса

МБФПК – 3-(4-(4-метилбензилокси)фенил)пропановая кислота:



ПА – противоязвенная активность

РСА – рентгеноструктурный анализ

ТГФ – тетрагидрофуран

ХМС – хромато-масс-спектрометрия

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

1. Введение

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

В последние два десятилетия в медицинской химии получила популярность концепция гибридных молекул. Гибридные молекулы – это такие биологически активные соединения, которые содержат в своем составе фрагменты двух или более фармакофоров [1]. Комбинируя фармакофорные фрагменты в целевой молекуле, можно добиться улучшения её биологической активности.

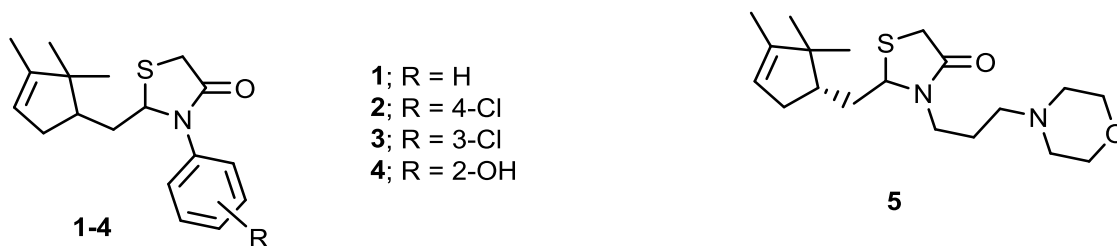
Одной из популярных фармакофорных групп является тиазолидиновое ядро в виде тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она. Широкий спектр биологической активности [2,3] делает производные тиазолидина перспективными фармакологическими агентами, а возможность функционализации двух или более положений приводит к увеличению структурного разнообразия замещённых тиазолидинов.

Модификация популярных фармакофоров биологически активными природными метаболитами также получила большое распространение в медицинской химии. Сложная, зачастую хиральная, структура природных соединений и многообразие их функциональных групп стимулирует поиск их применения в органическом синтезе, в том числе с целью создания новых фармакологических агентов. Одними из таких природных метаболитов являются монотерпеноиды и их производные. Их структурное разнообразие в совокупности с широким спектром фармакологического действия делает соединения монотерпеноидного ряда перспективными для использования их в качестве фармакофоров для новых гибридных молекул [4,5]. Кроме того, природа монотерпеноидов с насыщенными структурными мотивами делает их перспективными для повышения селективности [6]. Также выработанная в процессе эволюции биосовместимость с живыми организмами способствует снижению их токсичности [7].

Таким образом, объединение этих двух фрагментов может привести к новым гибридным молекулам с интересными видами биологических активностей.

В литературе нами найдено крайне мало информации о монотерпеноидзамещённых производных тиазолидинов. Описана серия соединений (**1-4**), содержащих монотерпеноидный камфолоновый заместитель в положении 2 тиазолидин-4-онового ядра (рисунок 1) [8,9], проявляющих противоопухолевую активность. Сходное строение имеет соединение **5**, полученное ранее в Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН, проявляющее противоязвенную активность (*in vivo*), соизмеримую с активностью препарата Омепразол[®] [8,10].

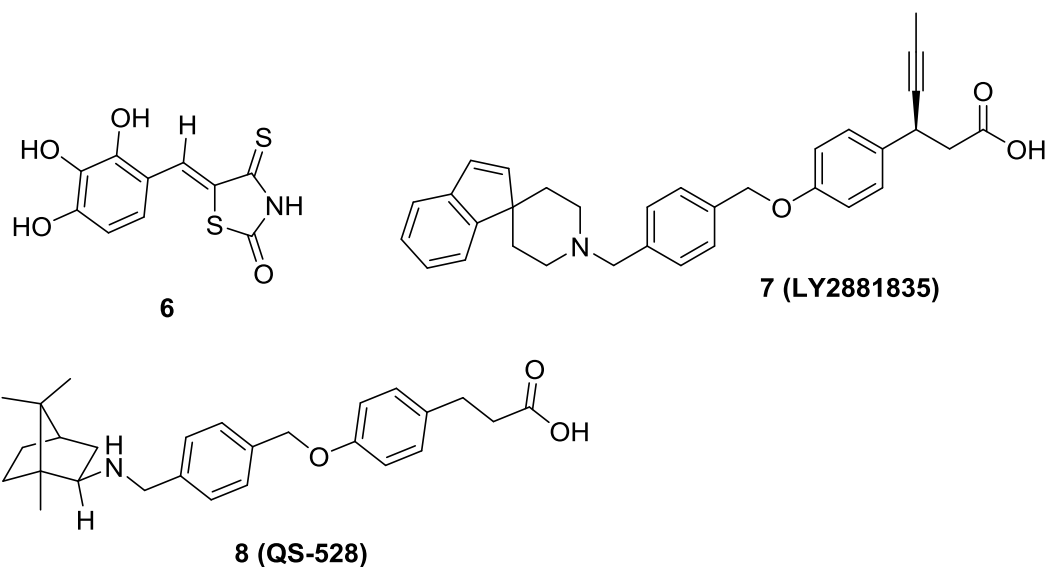
Рисунок 1.



Таким образом, эти данные свидетельствуют, что синтез монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов может стать перспективным для дизайна новых биологически активных молекул. Небольшое число описанных соединений данного класса делает необходимой разработку подходов к синтезу некоторых из них.

Выбор областей потенциальной применимости монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов, описанной для приведённых в данной работе соединений, основывался на литературных данных о биологической активности обоих фармакофоров или соответствующих соединений. Так, нами проводилось исследование противоязвенных свойств новых молекул как структурных аналогов ранее обнаруженного противоязвенного агента **5**. Изучение ингибирующих свойств соединений в отношении репарационного фермента ДНК человека тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1) было предложено, исходя из информации об активности в отношении этого фермента производного тиазолидина – роданина **6** (рис. 2) [11] и роли терпеновых заместителей в усилении ингибирующей TDP1 активности [12]. Осуществить направленный синтез терпеноидзамещенных спиросоединений с фрагментом 3-(4-(4-метилбензилокси)фенил)пропановой кислоты (МБФПК) в качестве агонистов рецептора свободных жирных кислот (FFA1r), и соответственно изучить их гипогликемическую активность было предложено на основании литературных данных о биологической активности производных МБФПК соединения **7** (LY2881835; [13,14]) и соединения **8** (QS-528 [15]) (рис. 2).

Рисунок 2.



Цель исследования заключалась в синтезе монотерпеноидсодержащих тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов и исследовании взаимосвязи «структура - биологическая активность».

Поскольку при синтезе целевых соединений зачастую фрагмент монотерпеноида участвует в создании тиазолидинового ядра, образующийся заместитель уже не является монотерпеновым, теряя при этом один атом углерода. В дальнейшем в работе все заместители, полученные из монотерпеноидов, но отличающиеся от монотерпенов числом атомов углерода, нами названы монотерпеноидными.

Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие задачи:

1. Разработать методики синтеза и осуществить синтез:
 - замещенных тиазолидин-2,4-дионов с монотерпеноидными заместителями в положениях 3 и/или 5.
 - замещенных тиазолидин-4-онов с монотерпеноидными заместителями в положениях 2 и/или 3.
 - замещенных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов (спиротиазолидин-4-онов) с монотерпеновыми заместителями в положениях 8 и/или 4.
2. Провести анализ взаимосвязи «структура - биологическая активность» полученных соединений.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В процессе выполнения работы были впервые синтезированы 5-/3-монотерпеноидзамещенные и 3,5-бис-монотерпеноидзамещенные тиазолидин-2,4-дионы. Были подобраны условия синтеза с использованием в качестве альдегидной компоненты

монотерпеноидов различного строения (ациклические, моноциклические, бициклические, с альдегидной группой при насыщенном и ненасыщенном структурных мотивах).

Предложен дизайн и осуществлен синтез трех серий соединений ряда монотерпеноидзамещенных тиазолидин-4-онов по положениям 2 и/или 3.

Впервые синтезированы монотерпензамещенные 1-тия-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-оны (спиротиазолидин-4-оны) с монотерпеновыми заместителями в положениях 8 и/или 4. Показаны границы применимости одnoreакторного формирования спиротиазолидин-4-онового фрагмента для монотерпеноидов различного строения (ациклические, моноциклические, бициклические галогениды, амины и альдегиды).

Предложен способ синтеза 4-монотерпензамещенных производных 1-тия-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она (спиротиазолидин-4-она) с вторичной аминогруппой в положении 8 спирофрагмента, как возможного билдинг-блока для дальнейших синтезов.

По результатам проведённого сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН исследования в ряду 1-тия-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов выявлены соединения, обладающие антиульцерогенным действием на индометациновой модели язвы желудка у крыс. По результатам изучения ингибирующей TDP1 активности синтезированных соединений в Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН выявлены перспективные для дальнейшего исследования фармакологические агенты группы замещённых тиазолидин-4-онов.

Методология и методы исследования.

В ходе данной работы проводили анализ и обобщение имеющихся и полученных данных по синтезу замещенных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она.

Структуры полученных соединений подтверждали физико-химическими методами анализа: ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ, определение температуры плавления, рентгеноструктурный анализ.

Выделение и очистку осуществляли методами экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Биологические свойства целевых соединений исследовали методами *in vitro* и *in vivo* в соответствии с общепринятыми методическими рекомендациями.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Синтез замещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов с некоторыми монотерпеноидными заместителями различного строения (ациклические, моноциклические и бициклические).

2. Синтез замещенных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов (спиротиазолидин-4-онов) с монотерпеновыми заместителями разного строения (ациклические, моноциклические и бициклические) в положениях 8 и/или 4.
3. Изучение биологической активности полученных соединений как возможных противовоспалительных, противоопухолевых и сахароснижающих агентов.

Личный вклад соискателя заключался в поиске, анализе и обобщении литературных данных по теме диссертации. Автор принимал участие в разработке плана исследования, им или под его руководством осуществлены все химические эксперименты, выделение, очистка и подготовка соединений к физико-химическим методам анализа и биологическим испытаниям. Автор принимал участие в обработке и обсуждении полученных данных, а также осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, представлял доклады и отчеты по теме диссертации.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением физико-химических методов исследования. Строение новых соединений доказано методами ^1H и ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа, а также методами рентгеноструктурного анализа.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 4 статьи в рецензируемых научных журналах, 6 докладов на российских и международных конференциях. Результаты работы докладывались на конференциях в виде устных (3) и стендовых (3) докладов.

Апробация работы.

Результаты диссертационной работы были представлены на 57-й Международной научной студенческой конференции (г. Новосибирск, 2019 г.), 4-й Российской конференции по медицинской химии «МедХим-Россия 2019» (г. Екатеринбург, 2019 г.), V Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (г. Судак, 2019 г.), 7-th International electronic conference on medicinal chemistry (2020 г.), 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (г. Волгоград, 2021 г.), конференции «Современные проблемы органической химии (СПОХ-2022)» (г. Новосибирск, 2022 г.).

Благодарности

Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю д.х.н. Лузине Ольге Анатольевне за постановку задач исследования, помощь в их реализации, а также помощь в написании диссертационной работы и всестороннюю поддержку. Соискатель благодарит всех сотрудников Лаборатории физиологически активных веществ под руководством д.х.н., чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинова Н.Ф. и Лаборатории направленных

трансформаций природных соединений под руководством к.х.н. Сулова Е.В. за предоставление необходимых реактивов и дружественную атмосферу, в частности к.х.н. Куранова С.О. за предоставление *эндо*-борниламина и производного метилового эфира 3-(4-(4-метилбензилокси)фенил)пропановой кислоты.

Автор благодарит сотрудников Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН под руководством д.б.н., проф. Толстиковой Т.Г. за проведение биологических исследований.

Автор благодарит всех сотрудников центра спектральных исследований НИОХ СО РАН за регистрацию и предоставление физико-химических экспериментальных данных. Также особую признательность соискатель хочет выразить сотрудникам Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН, под руководством д.х.н., акад. РАН, проф. Лаврик О. И. за помощь в определении ингибирующей активности синтезированных соединений по отношению к TDP1 и их цитотоксичности.

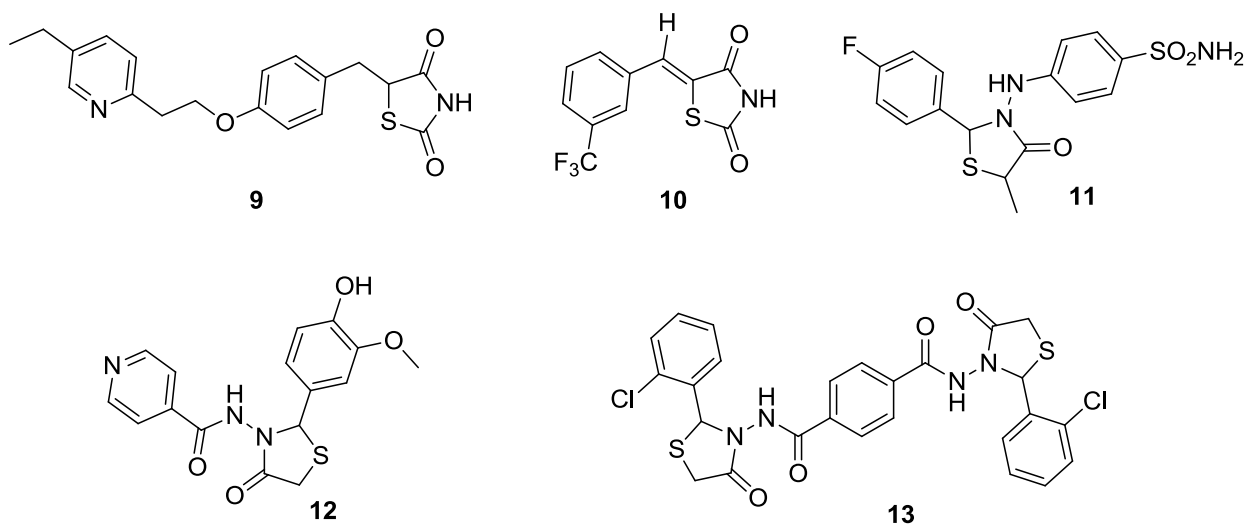
Работа выполнялась при поддержке грантов РФФИ № 19-13-00040-П и № 20-13-00029.

2. Литературный обзор

Гетероциклические соединения всегда привлекали внимание химиков, поскольку они имеют большое прикладное значение. Они используются в качестве полупроводниковых материалов, контрастных веществ для магнитной резонансной томографии, лекарств и т.д. Множество эндогенных биологически активных соединений содержат гетероциклические ядра в своем составе (например, азотистые основания, алкалоиды, гормоны).

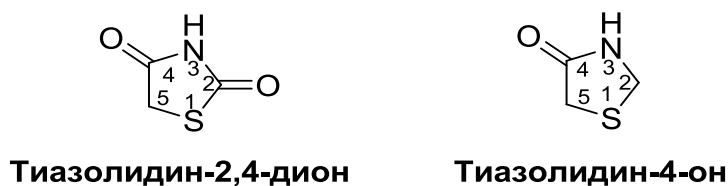
Гетероциклические соединения, содержащие в своем составе 1,3-тиазолидиновое ядро, являются одними из перспективных фармакофоров в медицинской химии. В настоящее время интенсивному изучению производных 1,3-тиазолидин-2,4-диона и 1,3-тиазолидин-4-она способствует их широкий спектр фармакологического действия. Так, некоторые из них обладают сахаропонижающей (соединение **9**), противоопухолевой (соединение **10**), противовоспалительной (соединение **11**), противомикробной (соединения **12**, **13**) и другими видами активностей (рисунок 3) [2,16].

Рисунок 3.



В первой части литературного обзора рассмотрены различные методы синтеза гетероциклических соединений, в основе которых лежит 1,3-тиазолидиновый цикл, а именно производных 1,3-тиазолидин-2,4-диона и 1,3-тиазолидин-4-она (рисунок 4). Далее для соединений будут использоваться общеупотребительные названия, т.е. без локантов 1,3- в названиях. Например, не 1,3-тиазолидин-4-он, а тиазолидин-4-он.

Рисунок 4.



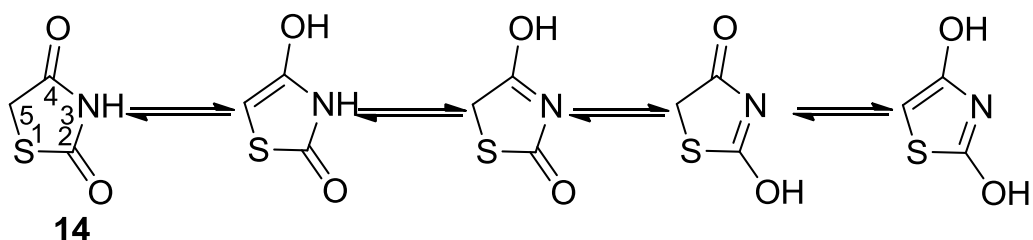
Во второй части обзора рассмотрена биологическая активность соединений на основе этих двух гетероциклических систем.

2.1 Подходы к синтезу замещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов

2.1.1 Подходы к синтезу замещенных тиазолидин-2,4-дионов

Тиазолидин-2,4-дион (**14**) — это серосодержащее гетероциклическое соединение, в основе которого лежит тиазолидиновое ядро с двумя C=O группами в положениях 2 и 4. Взаимное расположение функциональных групп в молекуле способствует амидо-имидольной и кето-енольной таутомерий, которые, в свою очередь, определяют реакционную способность соединения, а именно возможность функционализации по положениям 3 и 5 (рисунок 5) [17].

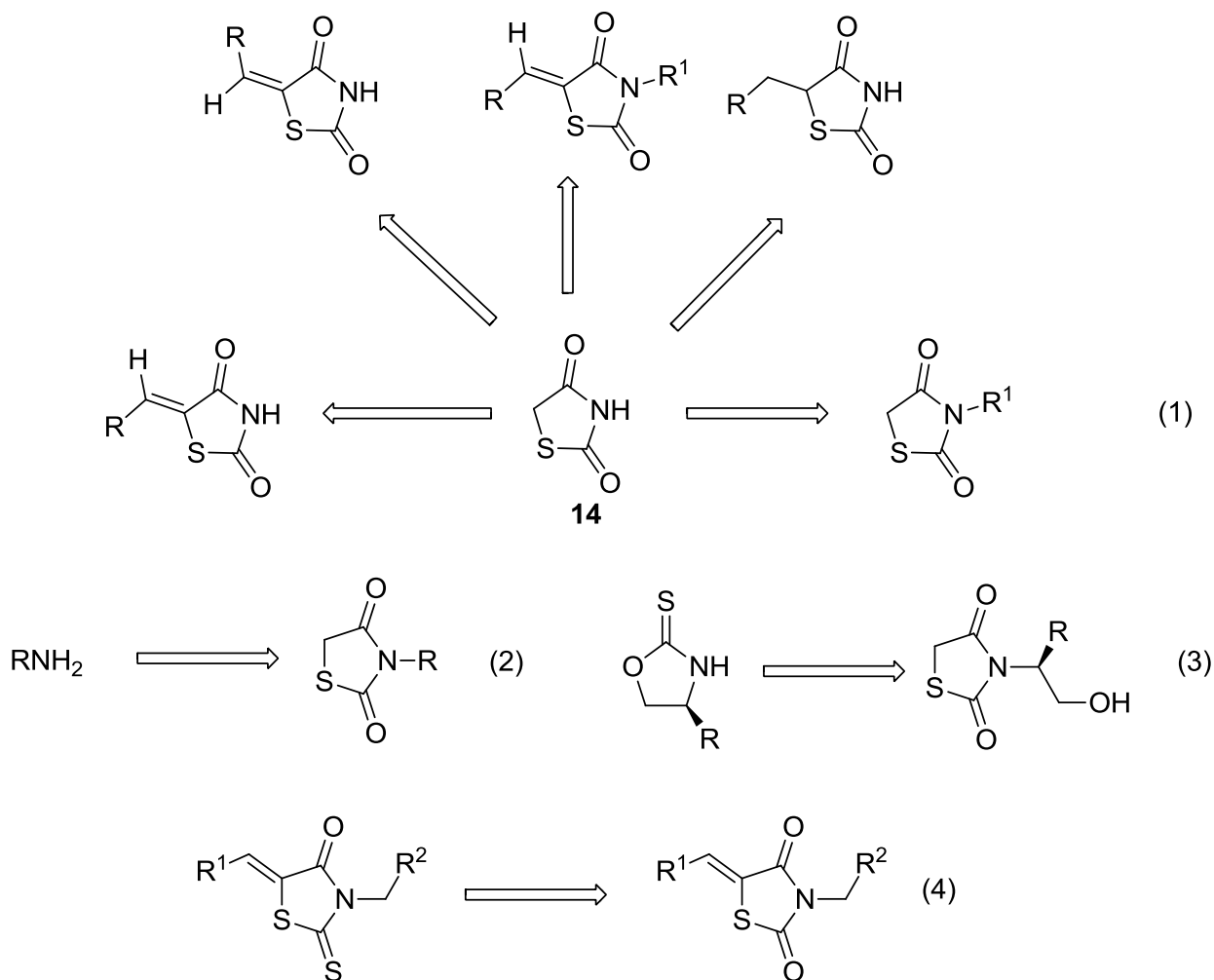
Рисунок 5.



Для синтеза замещенных производных тиазолидин-2,4-диона существует три способа: введение заместителей в гетероциклический остов (схема 1, (1)), создание гетероциклического фрагмента исходя из прекурсоров с гетероатомами (схема 1, (2)) и перегруппировка одной гетероциклической системы в другую (схема 1, (3), (4)).

Далее рассмотрим каждый из способов подробнее.

Схема 1.

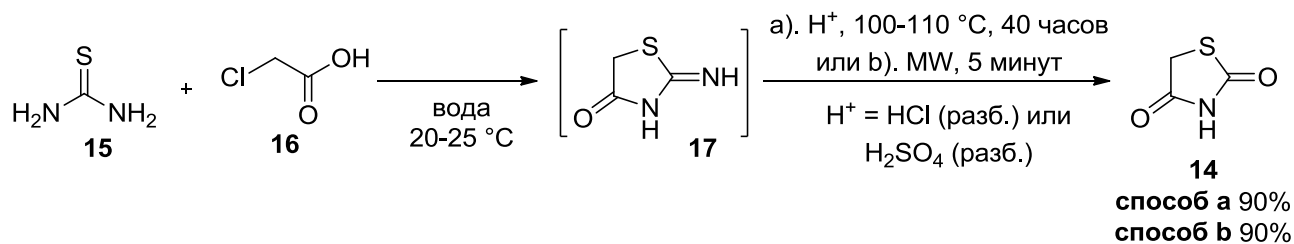


2.1.1.1 Синтез тиазолидин-2,4-диона

Поскольку для получения замещенных тиазолидин-2,4-дионов зачастую необходимо использовать незамещенный тиазолидин-2,4-дион в качестве билдинг-блока, рассмотрим некоторые способы его синтеза.

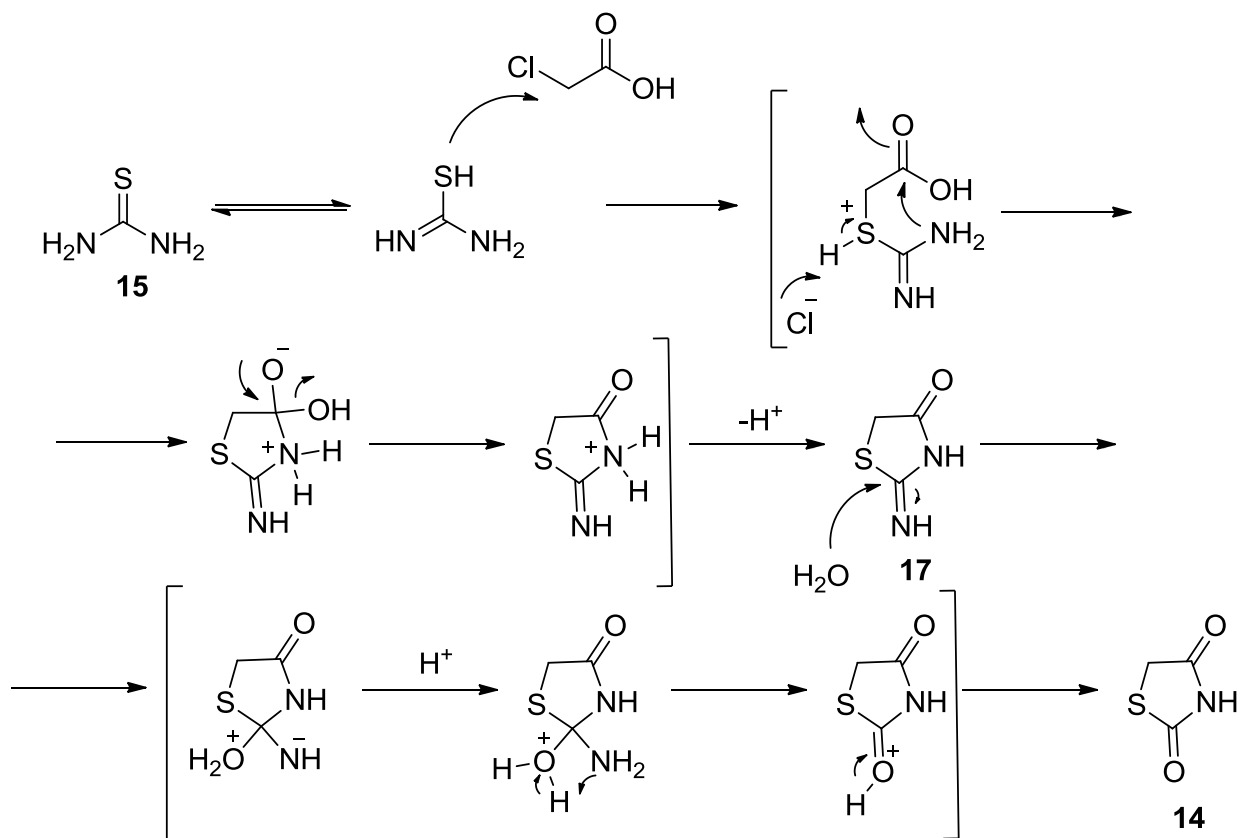
Классический способ синтеза включает в себя взаимодействие между тиомочевинной **15** и α -хлоруксусной кислотой **16**. В результате получается промежуточный продукт **17**, который либо подвергают действию кислотного гидролиза при нагревании (схема 2, условие а) [18], либо нагреванию под действием микроволнового излучения (схема 2, условие б) [19]. В результате удастся получить тиазолидин-2,4-дион с хорошим выходом. Здесь можно упомянуть, что использование микроволнового излучения позволяет значительно сократить время реакции с сохранением выхода.

Схема 2.



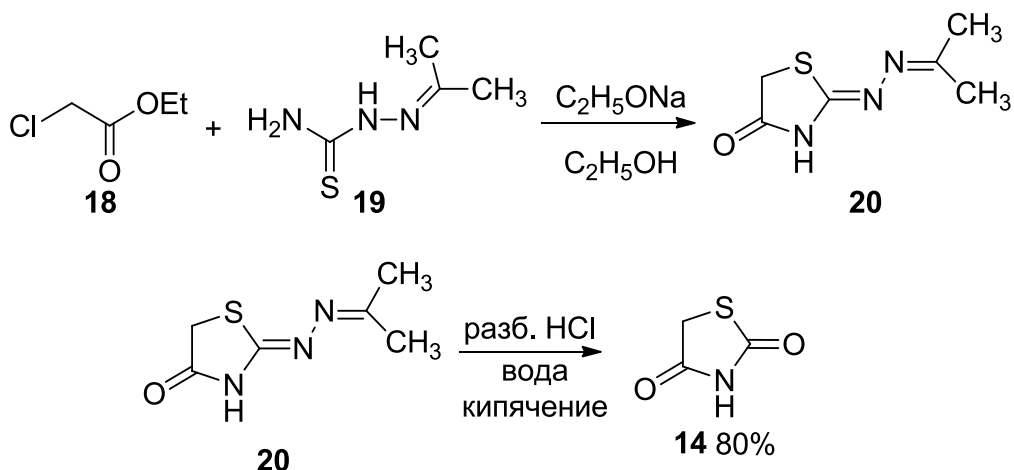
Для представленной реакции предложен механизм. Кратко его можно описать следующим образом. Сначала происходит нуклеофильная атака атома серы тиоамидины по α-хлоруксусной кислоте. Затем атом азота тиоамида атакует карбоксильную группу по электрофильному центру с образованием промежуточного продукта **17**. После этого, каскад реакций кислотного гидролиза приводит к тиазолидин-2,4-диону (**14**) (схема 3).

Схема 3.



Taylor и др. предложили синтез тиазолидин-2,4-диона через реакцию циклизации между этиловым эфиром α-хлоруксусной кислоты **18** и тиосемикарбазоном **19**. На первой стадии в присутствии этилата натрия происходит образование 2-гидразинотиазолидин-4-она **20**, который затем гидролизуют действием соляной кислоты в воде с образованием целевого продукта (схема 4) [20].

Схема 4.



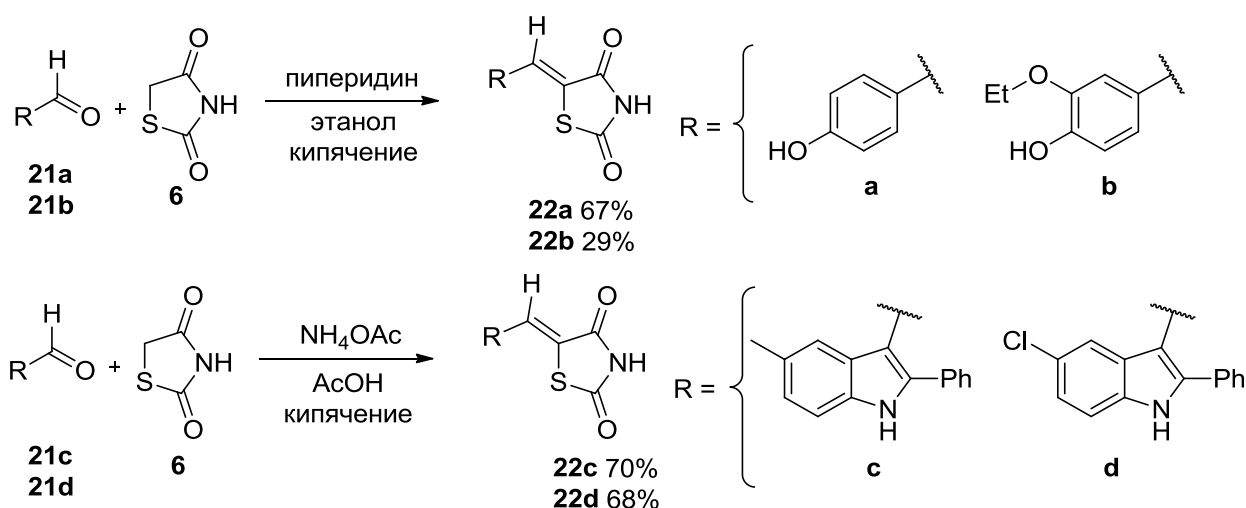
Таким образом, простота синтеза в комбинации с высокими выходами способствуют использованию тиазолидин-2,4-диона в качестве билдинг-блока для получения его замещенных производных.

2.1.1.2 Синтез тиазолидин-2,4-дионов, функционализированных по пятому положению

Поскольку тиазолидин-2,4-дионы с заместителями в пятом положении часто проявляют различные виды биологической активности, то их синтез имеет практическое значение.

Для получения 5-замещенных производных тиазолидин-2,4-диона чаще всего используется конденсация гетероциклического соединения и альдегида/кетона, условия проведения которой в литературных источниках варьируются.

Схема 5.



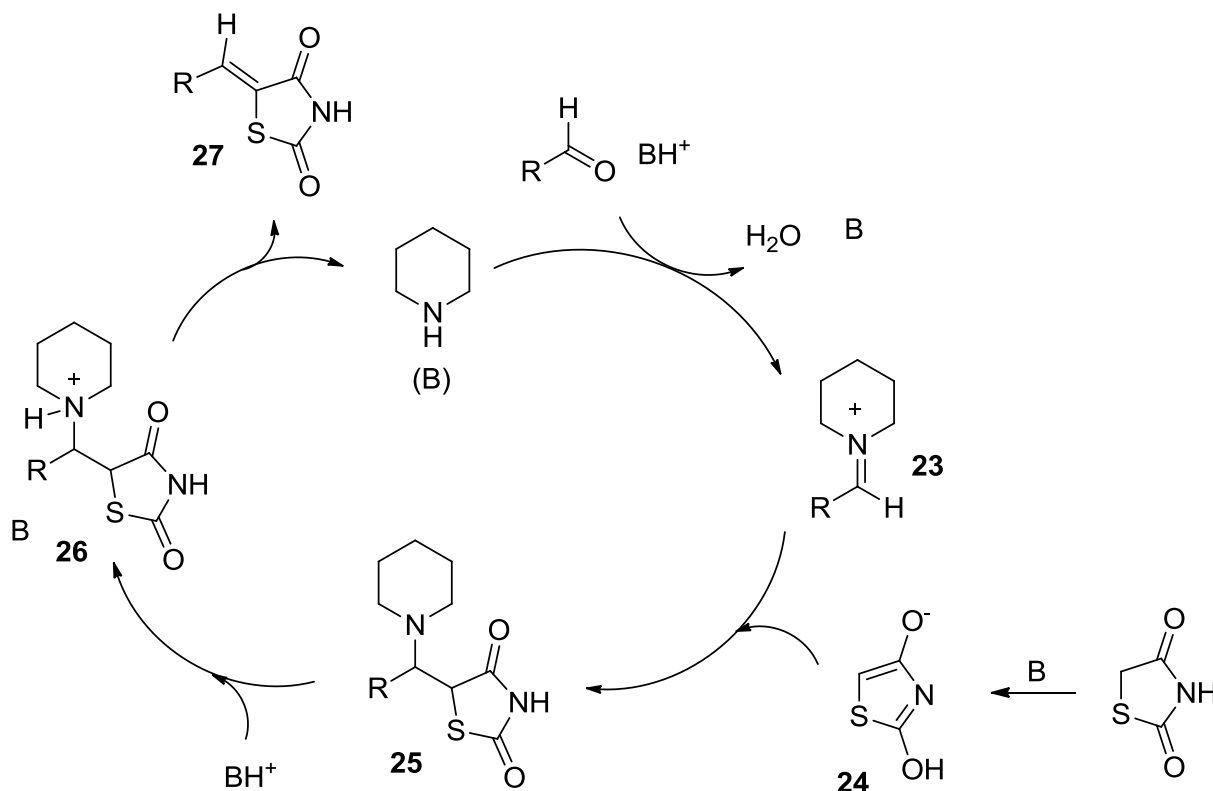
Так, может быть проведено кипячение в этаноле в присутствии пиперидина, как основания [21], или в уксусной кислоте с ацетатом аммония (схема 5) [22]. Как можно заметить,

все 5-замещенные производные тиазолидин-2,4-диона содержат в своем составе экзоциклическую двойную связь *Z*-конфигурации. Считается, что такая селективность связана с тем, что тиазолидин-2,4-дионы с *Z*-конфигурацией двойной связи термодинамически стабильнее *E*-аналогов [23,24].

В литературе для конденсации, с использованием пиперидина, предлагают механизм, включающий в себя каталитический цикл (схема 6). Сначала пиперидин реагирует с альдегидом с образованием иминиевого иона **23**, который затем вступает в реакцию замещения с одной из анионных форм тиазолидин-2,4-диона **24** с образованием промежуточного соединения **25**. Этот интермедиат под действием кислоты Брёнстеда образует катион **26**, способный подвергаться элиминированию с образованием 5-замещенного тиазолидин-2,4-диона **27** [25].

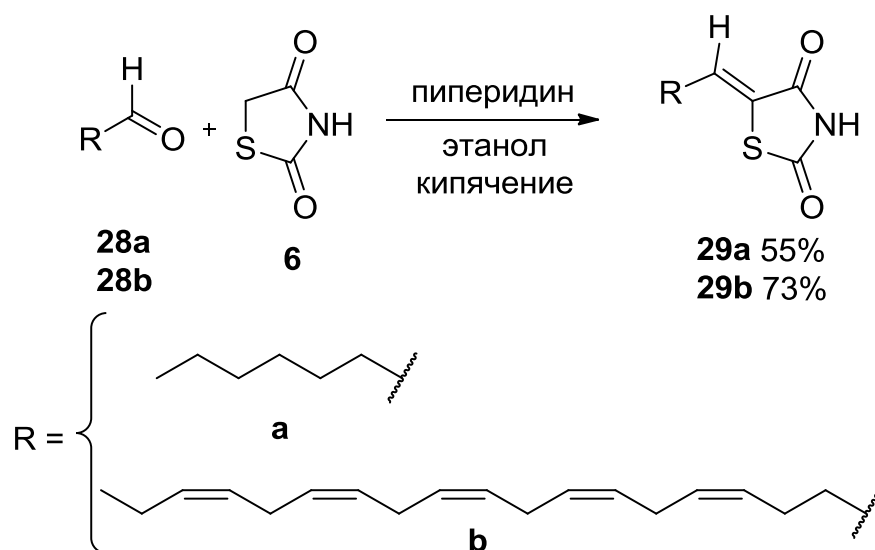
Роль ацетата аммония в реакции заключается в том, что он является источником аммиака, который вступает в реакцию с альдегидом также как и пиперидин. Также следует упомянуть, что ацетат аммония часто используют в конденсациях с некоторыми малоактивными субстратами, поскольку, как правило, этот подход позволяет повысить выход целевых соединений [26].

Схема 6.



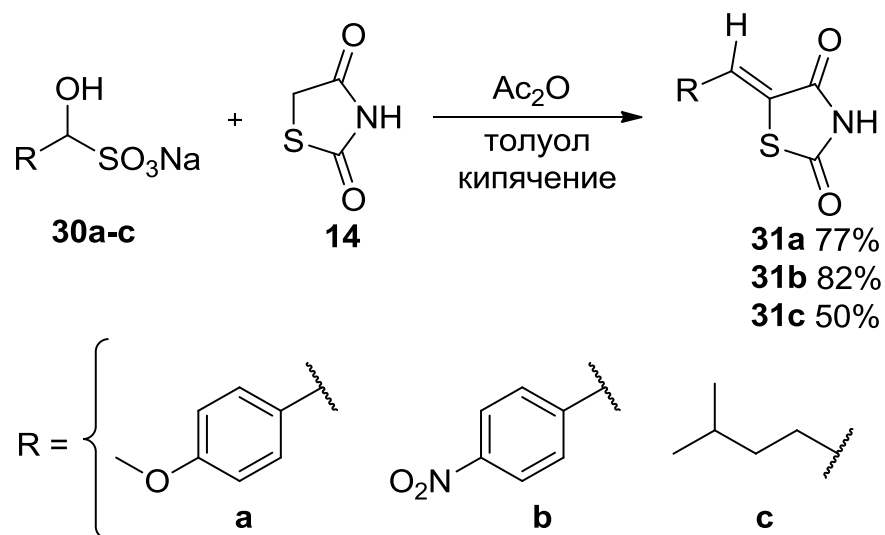
Алифатические альдегиды также способны вступать в конденсацию с тиазолидин-2,4-дионом (схема 7) с образованием продуктов с умеренными или высокими выходами [27,28].

Схема 7.



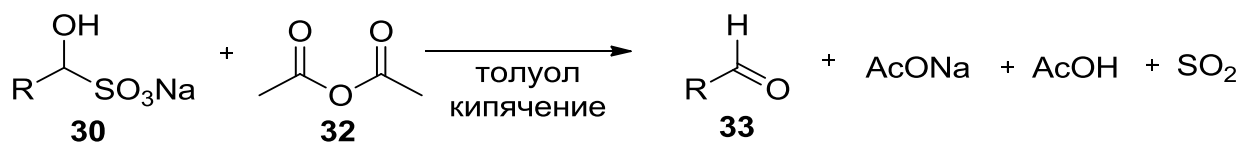
Если альдегид не устойчив по каким-либо причинам, то можно использовать его синтетический эквивалент – гидросульфитное производное альдегида **30a-c**. Под действием ангидрида уксусной кислоты из натриевой соли генерируется *in situ* альдегид, который вступает в конденсацию с субстратом (схема 8).

Схема 8.



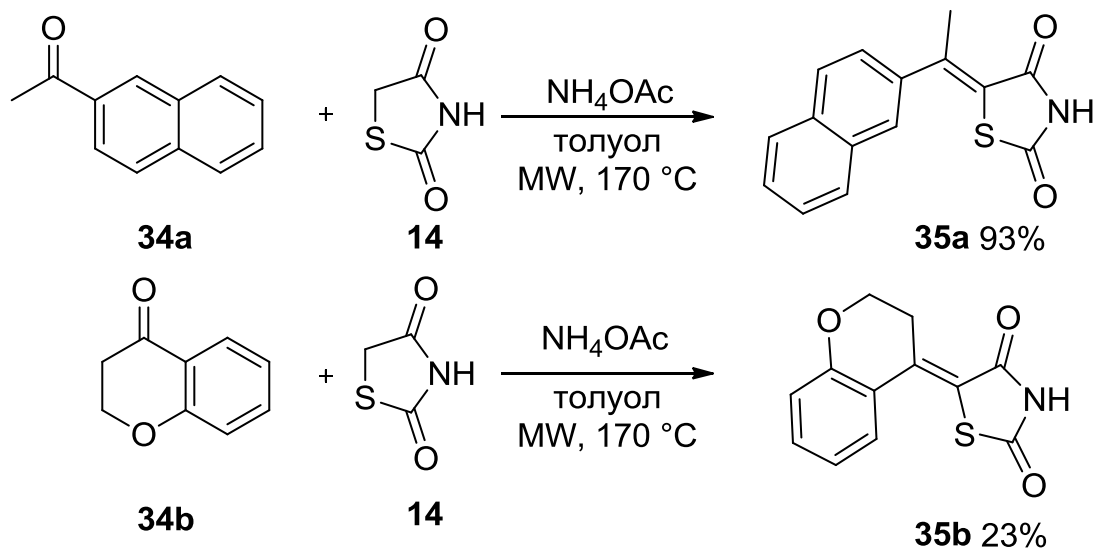
Авторы статьи [29] полагают, что конденсирующим реагентом в данном случае является образующийся ацетат натрия (схема 9).

Схема 9.



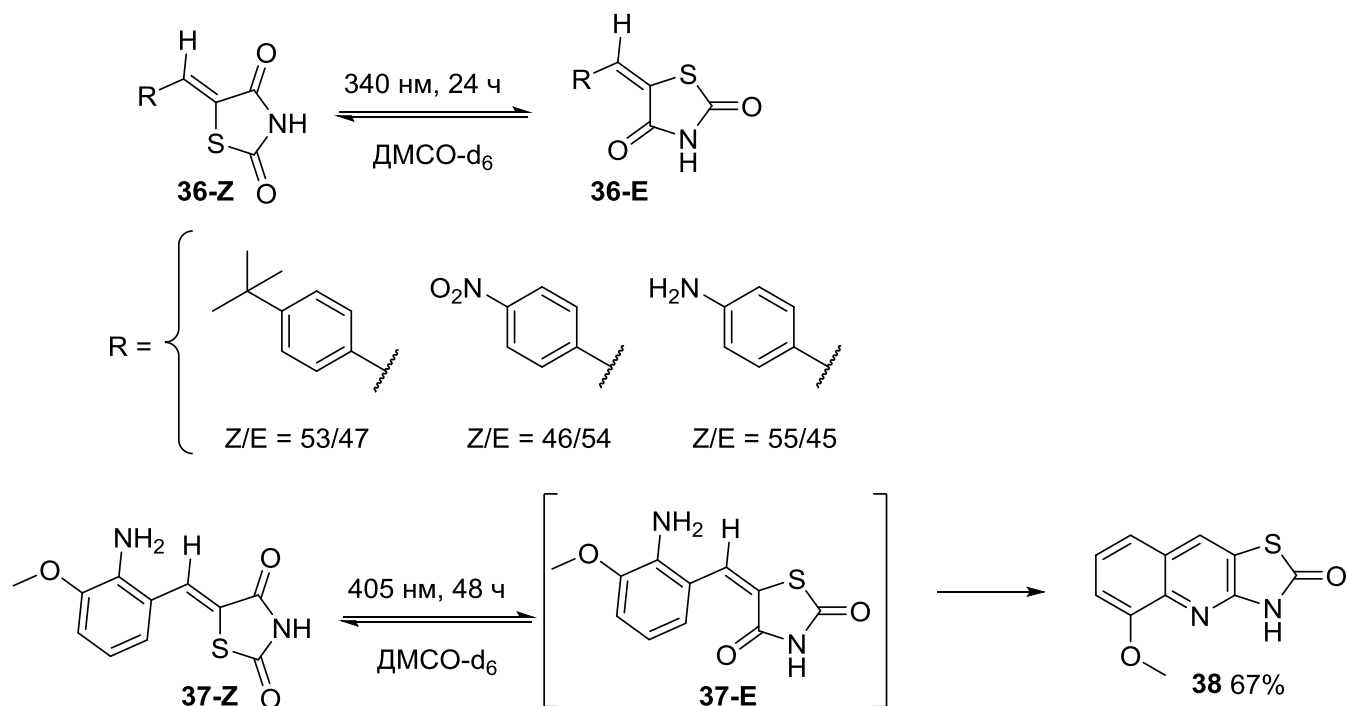
Анализ литературы показал, что кетоны тоже могут вступать в конденсацию. Однако, структурное разнообразие таких кетонов достаточно скудно [30], причем, все известные реакции проходят в толуоле при микроволновом облучении (схема 10). Это свидетельствует о трудностях проведения реакции, что может быть связано либо с низкой активностью кетона, либо со стерическими препятствиями при образовании новой связи.

Схема 10.



Как известно, 5-(*Z*)-замещенные тиазолидин-2,4-дионы могут подвергаться фотоизомеризации в 5-(*E*)-изомеры. Cortelazzo-Polisini с соавторами в работе [31] проводили фотоизомеризацию соединений, в результате которой им удалось получить смесь, состоящую из (*Z*)- и (*E*)-изомеров. Они предполагают, что полной конверсии им получить не удалось, поскольку максимумы поглощения в УФ-спектрах для продуктов и исходных соединений расположены близко. Интересно, однако, что если рядом с гетероциклическим фрагментом расположена аминогруппа, то из-за близкого её расположения с двойной C=O связью имида при изомеризации происходит необратимая циклизация с образованием нового гетероциклического соединения **38** (схема 11).

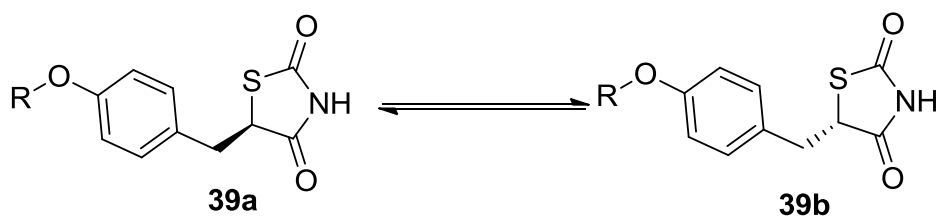
Схема 11.



5-Замещенные тиазолидин-2,4-дионы, содержащие одинарную экзоциклическую связь, являются известными гипогликемическими средствами, а именно, они проявляют свойства агонистов $\text{PPAR}\gamma$ и FFAR1 [32,33]. Такие соединения, как правило, получают восстановлением экзоциклической двойной связи различными агентами. Рассмотрим самые популярные из них.

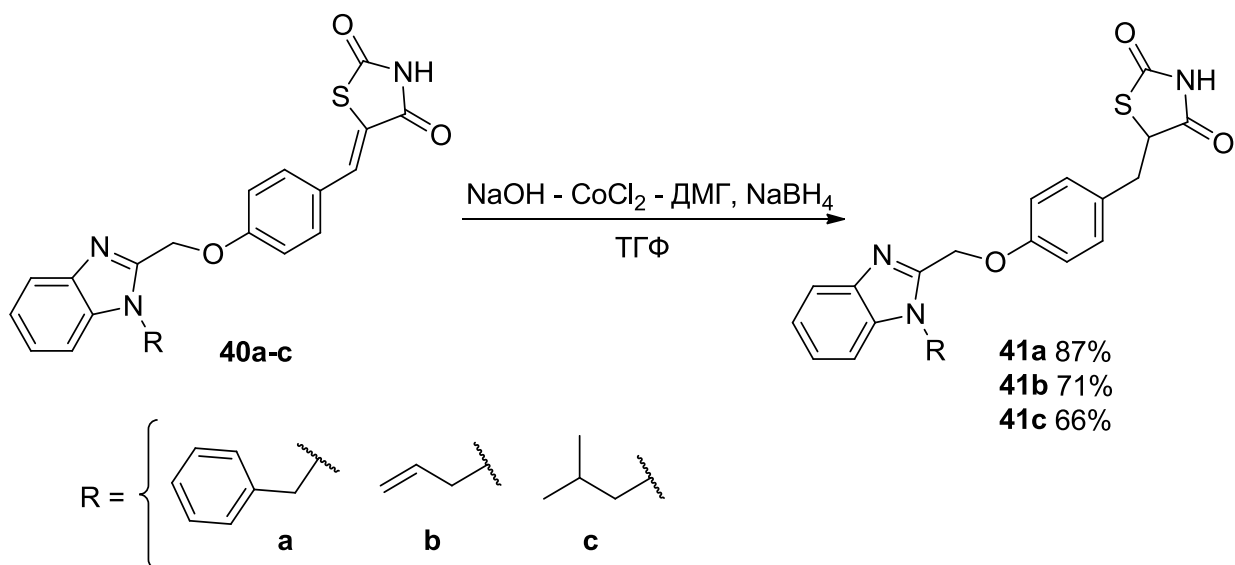
Для начала, здесь следует отметить, что из-за особого расположения функциональных групп связь C-H в положении 5 проявляет кислотные свойства [34]. Таким образом, тиазолидин-2,4-дионы склонны к рацемизации и, следовательно, разделение таких оптических изомеров не имеет практического значения (схема 12).

Схема 12.



Для получения этих тиазолидин-2,4-дионов Darwish и др. предложили восстанавливать двойную связь в соединениях **40a-c** системой, состоящей из каталитического количества $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, диметилглиоксима и NaOH (в полуэквивмолярных количествах относительно восстанавливаемого реагента) с последующим добавлением NaBH_4 (схема 13) [35].

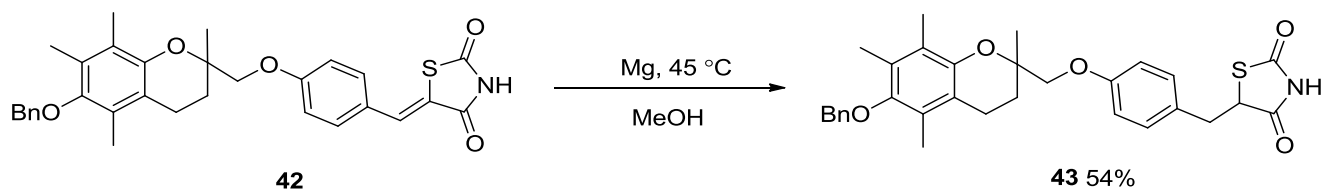
Схема 13.



Следует упомянуть, что Darwish и др. были предприняты и другие методы получения этого целевого продукта, например, нуклеофильным замещением органического галогенида тиазолидин-2,4-дионом. Однако имидная группа препятствовала желаемому протеканию процесса, т.к. связь N-H является более кислой и депротонируется легче. При этом образуется N-нуклеофил, который и вступает в реакцию с галогенидом в первую очередь.

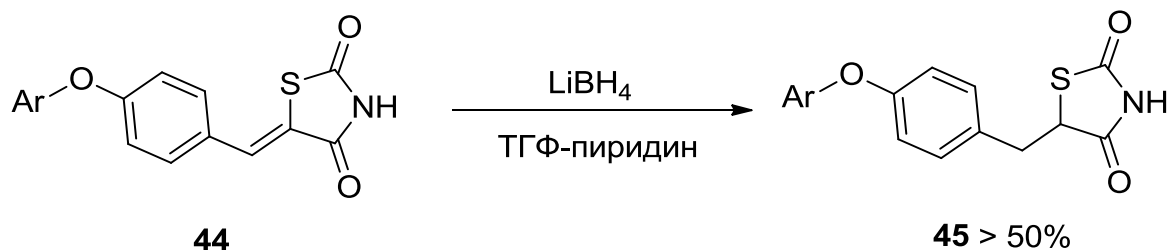
В работе [36] для восстановления экзоциклической двойной связи в **42** использовали систему Mg – MeOH (схема 14).

Схема 14.



Также хорошо себя показал LiBH_4 в качестве восстановителя (схема 15) [37].

Схема 15.



Таким образом, для синтеза 5-замещенных производных тиазолидин-2,4-диона с экзоциклической двойной связью в пятом положении оптимальным и распространенным является конденсация между альдегидом и гетероциклическим соединением. Использование кетонов для конденсации не получило широкого распространения и редко встречается в литературе.

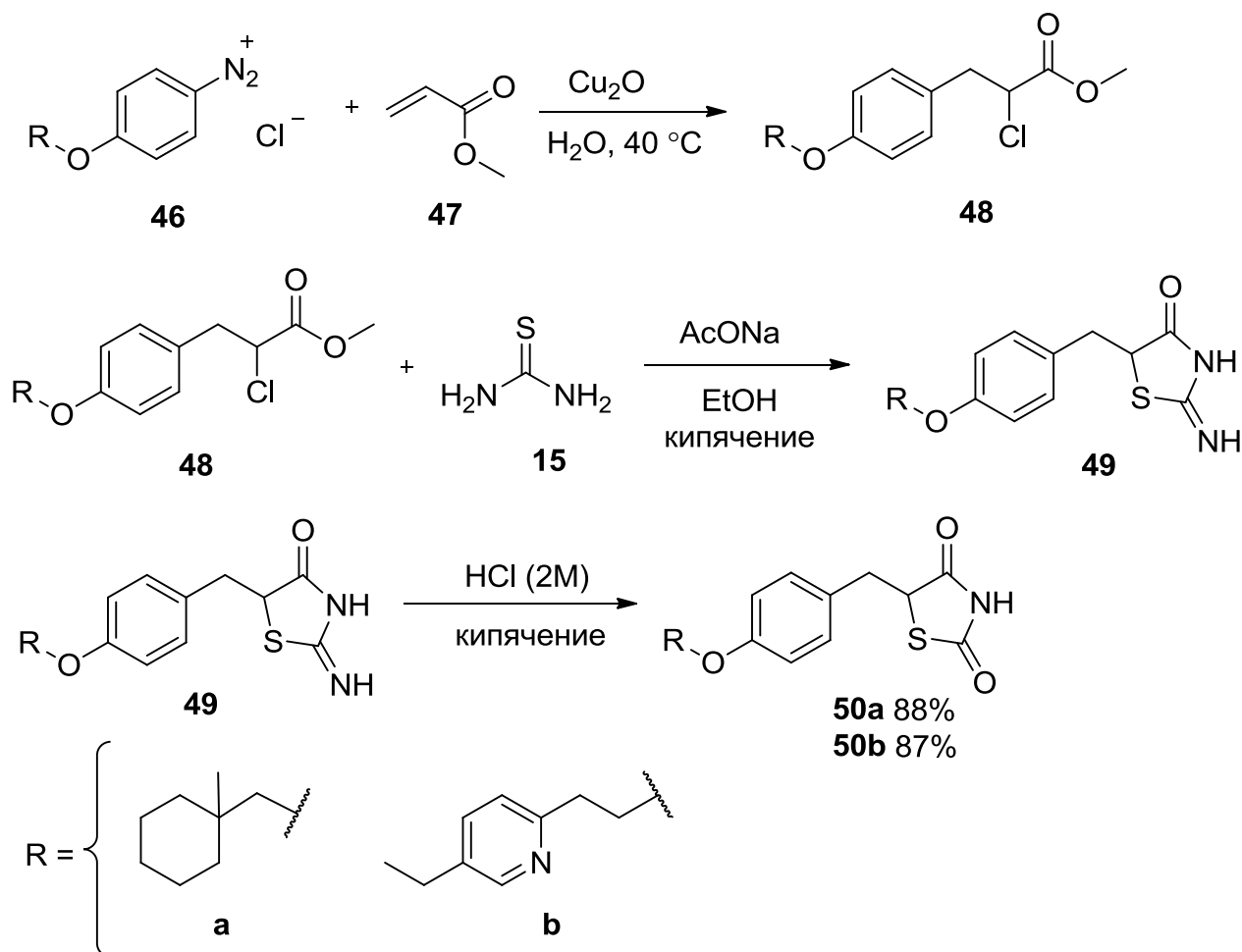
Для синтеза тиазолидин-2,4-дионов, содержащих одинарную связь в пятом положении, используются реакции восстановления двойной экзоциклической связи в том же положении. Каждый из предложенных выше методов позволяет получать продукты с умеренными или высокими выходами.

2.1.1.3 Синтез тиазолидин-2,4-дионов, с заместителями в пятом положении через сборку гетероциклического фрагмента

Синтез тиазолидин-2,4-дионов, содержащих одинарную связь в пятом положении можно проводить исходя не только из тиазолидин-2,4-диона, но и из прекурсоров, которые не содержали гетероциклический фрагмент изначально, например, из α -галогенэфиров карбоновых кислот.

Так, Sohda с соавторами в работе [38] использовали способ синтеза 5-замещенных тиазолидин-2,4-дионов исходя из α -хлорметилового эфира **48** и тиомочевины. Так, в соответствии с методикой, сначала авторы восстанавливают соль диазония **46** действием Cu_2O в присутствии метилакрилата **47**. Далее, полученный продукт вводят в реакцию циклизации с использованием тиомочевины при кипячении в спирте. Так образуется промежуточный продукт **49**, который под действием соляной кислоты дает продукт **50a-b** (схема 16).

Схема 16.



Несмотря на высокие выходы данной последовательности реакций, метод не получил большого распространения и не часто встречается в литературе в отличие от простого восстановления двойной связи (пункт 1.1.1.2.). Видимо, это связано с бóльшей сложностью синтеза.

2.1.1.4 Тиазолидин-2,4-дионы, функционализированные по третьему положению

Для введения заместителя в положение 3 тиазолидин-2,4-диона, как правило, используют реакцию замещения между органическим галогенидом и гетероциклическим соединением. Использование K_2CO_3 или NEt_3 в качестве основания с успехом приводят к продуктам с высокими выходами [39,40]. Разница в кислотностях между имидным и метиленовым фрагментами позволяет провести такую реакцию региоселективно (схема 17, реакция 1, таблица 1). Однако, в случае избытка органического галогенида синтез протекает с образованием 3,5-дизамещенного (схема 17, реакция 2) и 3,5,5-тризамещенного производных (схема 17, реакция 3) [39].

Схема 17.

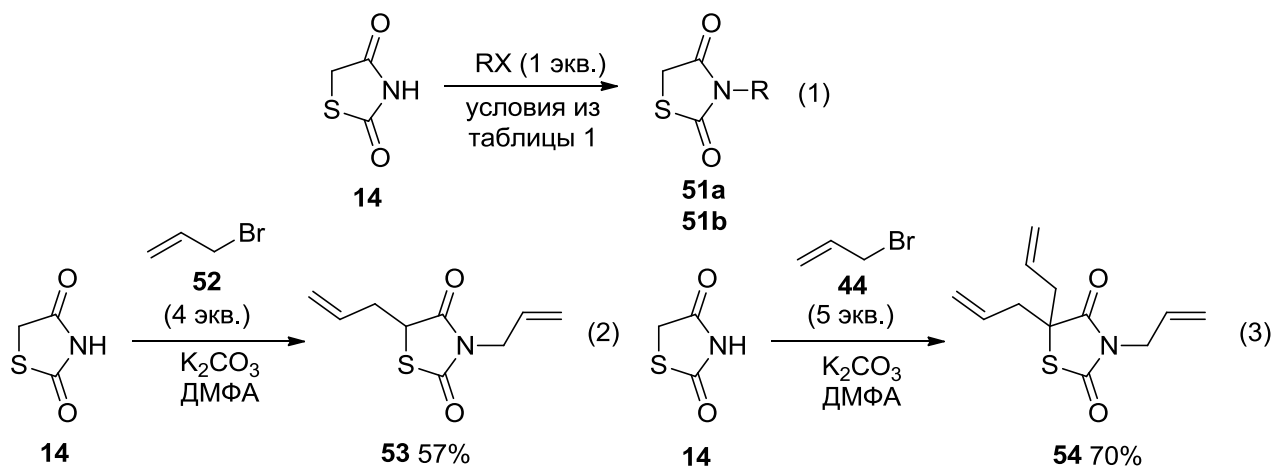
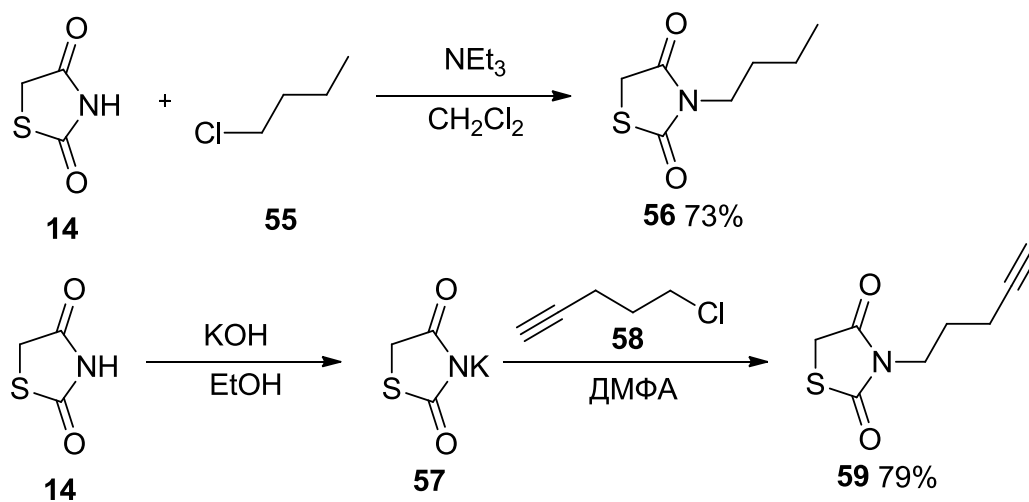


Таблица 1.

Реагент, RX	Условия реакции	Продукт	Выход продукта
BnBr	K ₂ CO ₃ , 25 °C, ДМФА	51a	78%
	NEt ₃ , 25 °C, CH ₂ Cl ₂		91%
MeI	K ₂ CO ₃ , 25 °C, ДМФА	51b	82%
	NEt ₃ , 25 °C, CH ₂ Cl ₂		85%

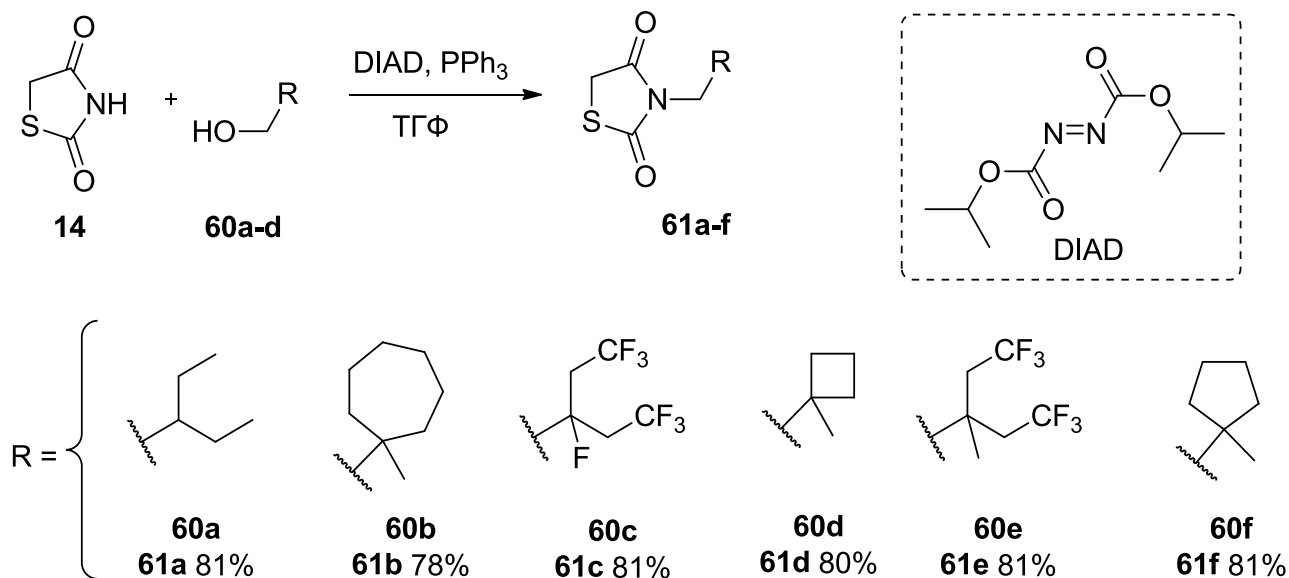
Использование галогенидов не ограничивается только бромидами или иодидами – хлориды также подходят для функционализации третьего положения тиазолидин-2,4-диона (схема 18) [41,42].

Схема 18.



Интересно, что кислотность имидной группы тиазолидин-2,4-диона позволяет провести реакцию Мицунобу для синтеза 3-замещенных аналогов (**61a-d**). Для этого необходимо использовать не галогениды, а спирты. Выходы реакции, как правило, высоки (схема 19) [43].

Схема 19.



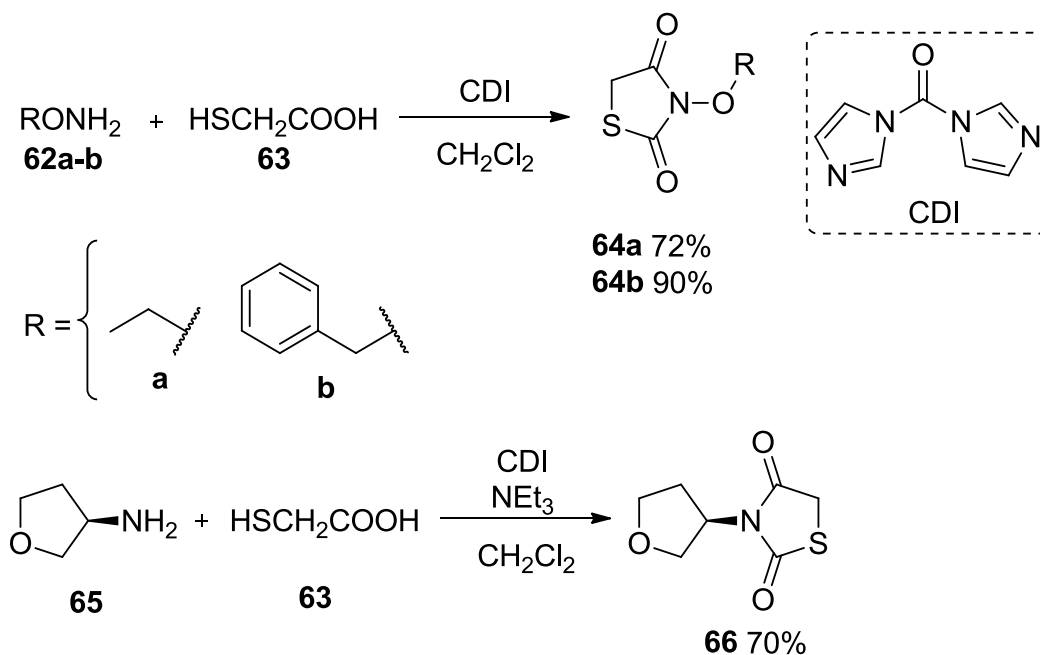
Таким образом, функционализацию третьего положения тиазолидин-2,4-диона можно провести разными путями. Однако, самыми распространенными являются те, где используются органические бромиды. Использование реакции Мицунобу менее распространено. Видимо, это связано с тем, что при проведении данной реакции с продуктом дополнительно образуется трифенилфосфиноксид от которого иногда трудно очистить целевое соединение, а также реакция чувствительна к присутствию воды в реакционной смеси, что зачастую требует свежеперегнанного ТГФ.

2.1.1.5 Синтез тиазолидин-2,4-дионов с заместителями в третьем положении через сборку гетероциклического фрагмента

В некоторых случаях успешно провести алкилирование с участием галогенидов не удастся. Такие субстраты могут быть либо неактивны, либо их просто не существует. Тогда можно использовать другие способы синтеза, например, создать гетероциклическое ядро исходя из других прекурсоров.

Geffken с соавторами [44] проводили реакцию с производными органических аминов (схема 20) и тиогликолевой кислотой **63**, а в качестве гетероциклизирующего агента использовал 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI). Также такой способ был использован для синтеза гетероциклического соединения **66**, содержащего фрагмент тетрагидрофурана с асимметрическим центром [45] (схема 20, реакция 2).

Схема 20.



Предложенный способ синтеза менее распространен, чем предложенный ранее с использованием органических галогенидов. Однако, он, по всей видимости, с успехом может быть использован в случае неактивных галогенидов или, если амин коммерчески доступен.

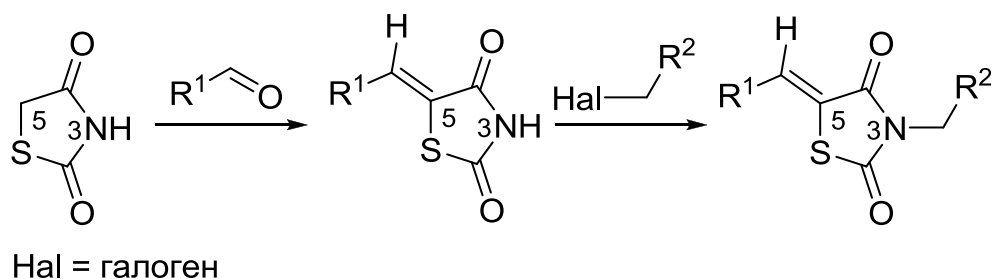
2.1.1.6 Синтез 3,5-дизамещенных производных тиазолидин-2,4-диона

Для расширения спектра биологической активности или исследования взаимосвязи «структура-активность» часто проводят функционализацию обоих (третьего и пятого) положений тиазолидин-2,4-диона.

В литературе используются два основных способа введения заместителей в третье и пятое положения гетероциклического остова. Они различаются между собой лишь порядком введения заместителей:

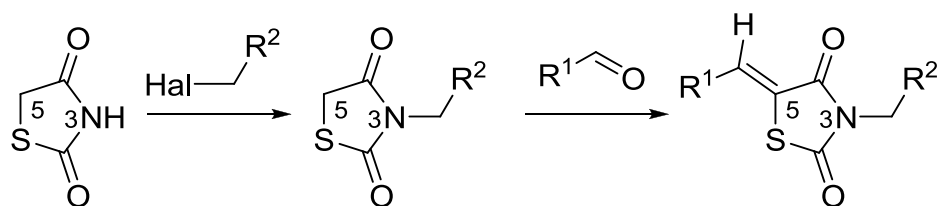
1. Конденсация тиазолидин-2,4-диона с альдегидом по положению 5 с последующим замещением по атому азота в положение 3 (схема 21).

Схема 21.



2. Замещение тиазолидин-2,4-диона по атому азота с последующей конденсацией по положению 5 (схема 22).

Схема 22.

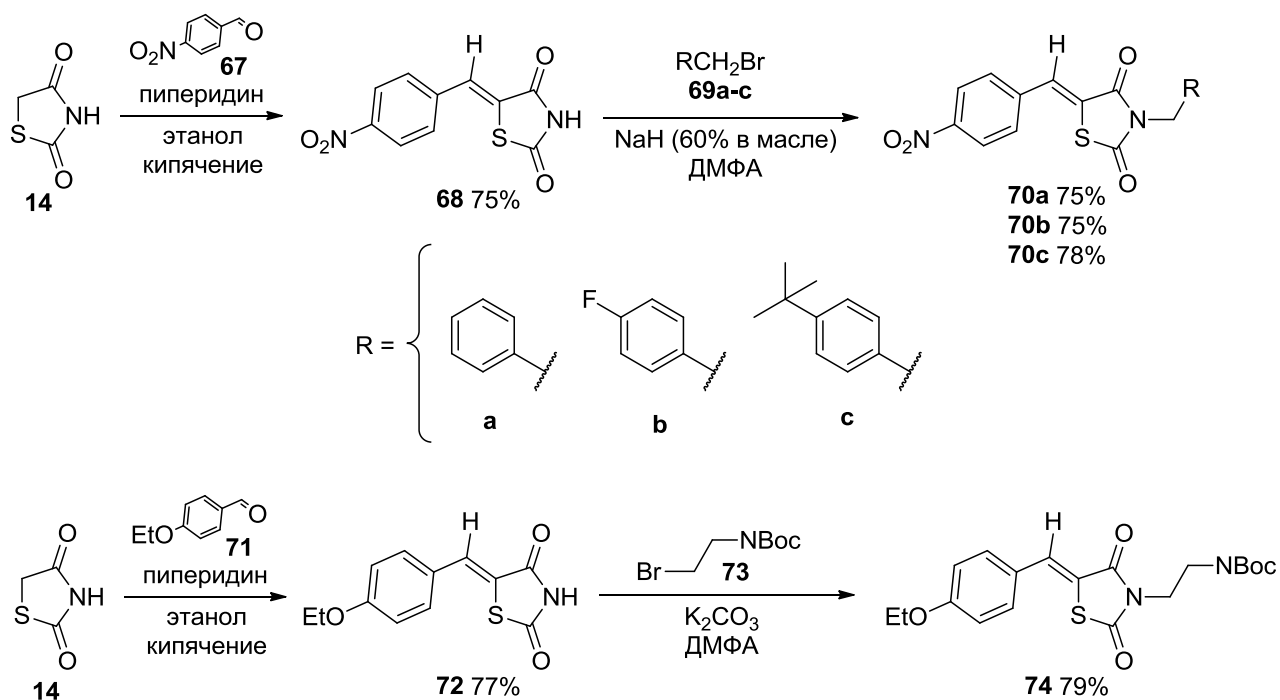


Hal = галоген

Стоит упомянуть, что поскольку замещенные по пятому положению тиазолидин-2,4-дионы достаточно часто используются в качестве фармакологических агентов, то первый способ получил большее распространение, чем второй. Далее рассмотрим для примера каждый из способов.

Сначала конденсация между тиазолидин-2,4-дионом и альдегидом дает 5-замещенные производные, которые потом с использованием органических галогенидов дают 3,5-дизамещенные производные. В работах [46] и [47] в качестве основания использовали NaH (в минеральном масле) и K_2CO_3 в ДМФА соответственно (схема 23).

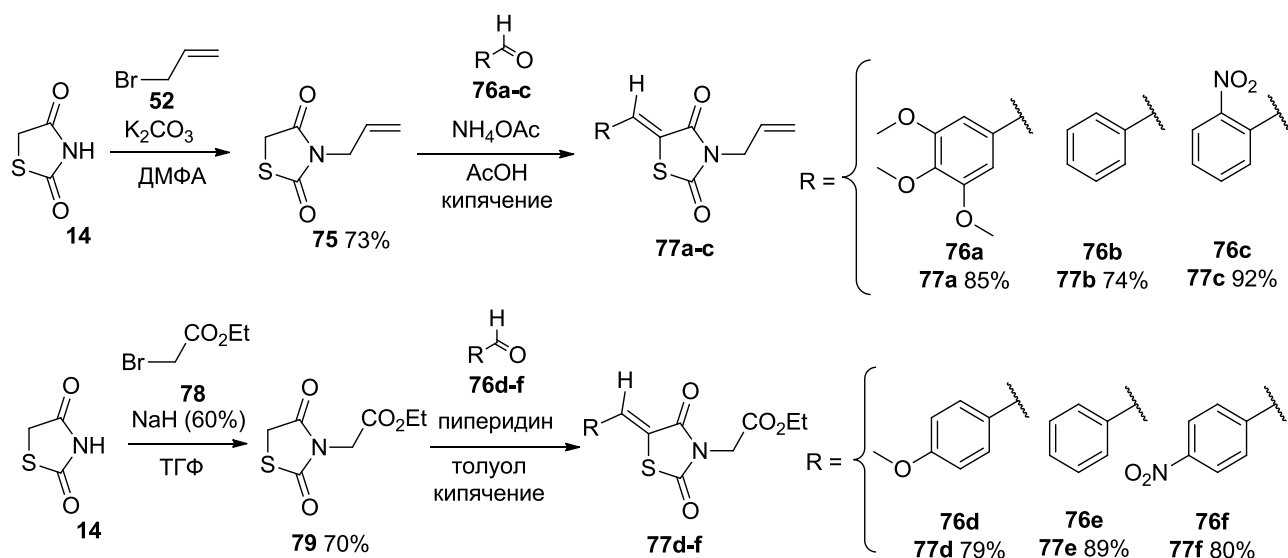
Схема 23.



При использовании второго способа для синтеза дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов сначала синтезируют 3-замещенные производные. Далее конденсация между 3-замещенным

тиазолидин-2,4-дионом и альдегидом (кетонем) приводит к соответствующим 3,5-дизамещенным производным (схема 24) [48,49].

Схема 24.



Развитие концепции «зеленой химии», а также возможностей упрощения и ускорения химических реакций привели к созданию новых методик синтеза. Так, использование ультразвука, которое стало популярным методом синтеза, было применено также к получению 3,5-дизамещенных производных тиазолидин-2,4-диона. В работе [50] был проведен *one pot* синтез гетероциклических соединений **82a-c**, где в качестве реагентов используются сам тиазолидин-2,4-дион, органический бромид и альдегид. Причем утверждается, что в отличие от двухстадийного синтеза выходы продуктов для большинства *one pot* реакций больше 70% (схема 25, таблица 2).

Схема 25.

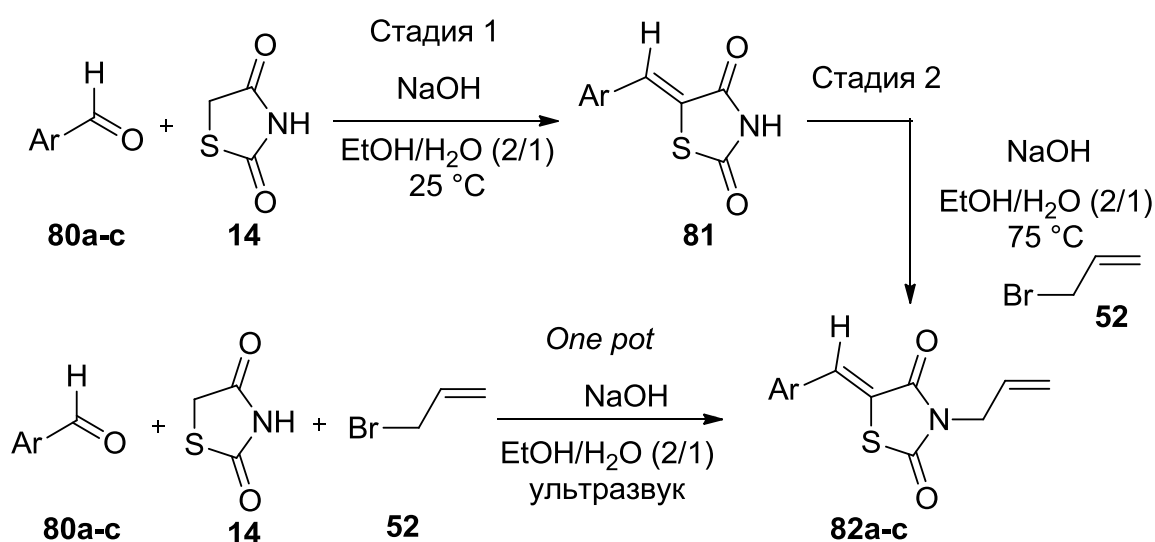


Таблица 2.

Соединение	Ar	Выход при нагревании (не <i>one pot</i>)	Выход при использовании ультразвука (<i>one pot</i>)
82a	C ₆ H ₄	43%	79%
82b	4-OH,5-CH ₃ OC ₆ H ₃	44%	84%
82c	4-FC ₆ H ₄	35%	75%

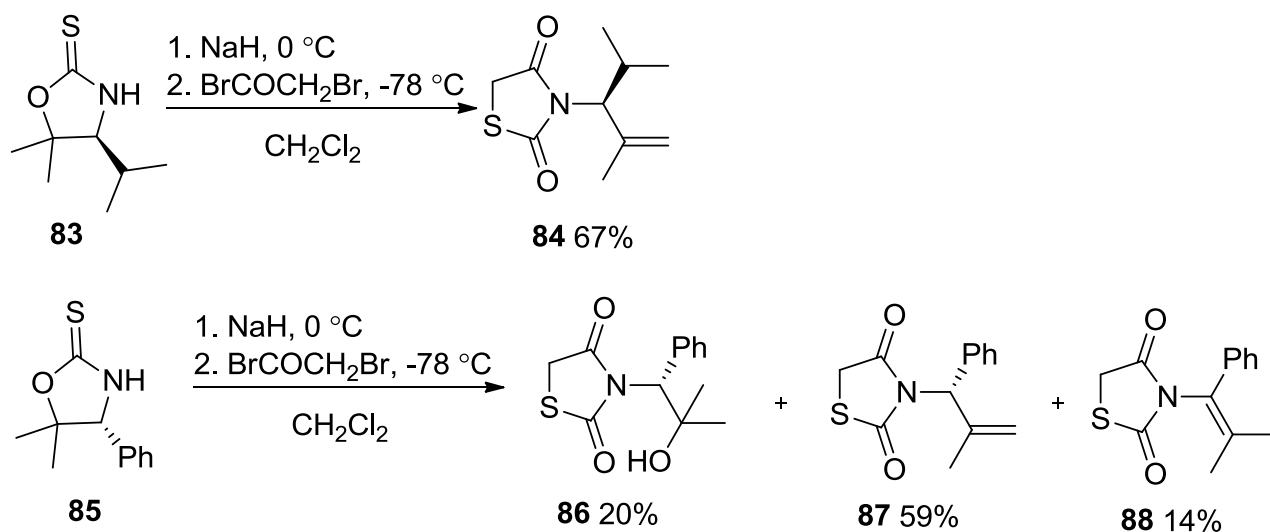
Таким образом, на основании литературных данных можно сказать, что все предложенные пути синтеза 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов хорошо применимы на практике и дают умеренные или высокие выходы.

2.1.1.7 Синтезы тиазолидин-2,4-дионов, с использованием перегруппировок одних гетероциклических систем в другие

В литературе присутствуют некоторые экзотические способы синтеза соединений, которые редко где встречаются. К ним можно отнести создание тиазолидин-2,4-диона исходя из оксазолидин-2-тиона, а также замену связи C=S на C=O для близкого аналога тиазолидин-2,4-диона – 2-тиоксотиазолидин-4-она (роданина). Рассмотрим их подробнее.

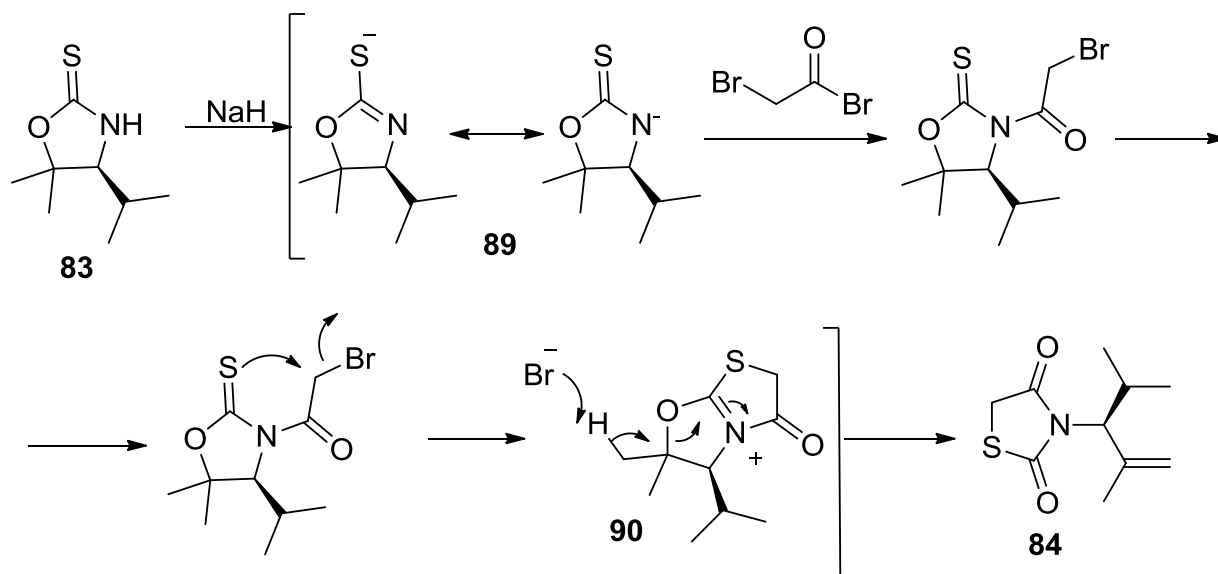
Так, одними из прекурсоров для получения N-замещенных производных тиазолидин-2,4-диона могут быть оксазолидин-2-тионы. В работе [51] из соединений **83** и **85**, которые содержат один асимметрический центр, синтезируют тиазолидин-2,4-дионы **84**, **86-88** с сохранением этого центра (схема 26).

Схема 26.



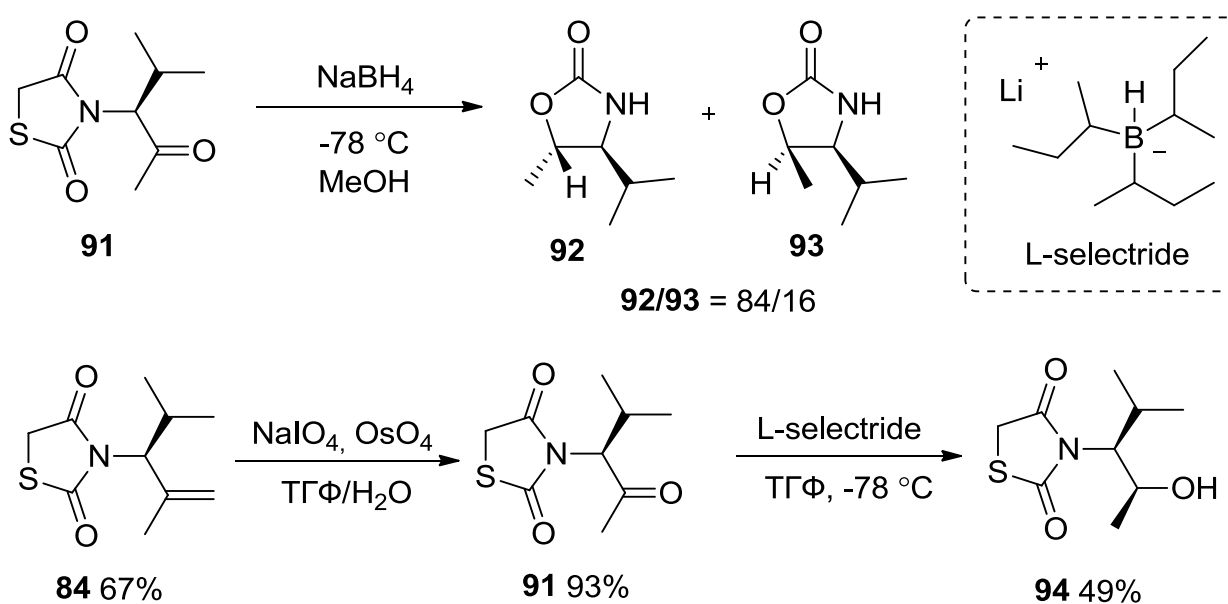
Предполагаемый механизм реакции для соединения **83** начинается с депротонирования субстрата основанием. Анион **89** реагирует жестким N-центром с бромангидридом с последующей атакой мягкого S-центра по фрагменту CH_2Br . Затем образуется промежуточное бициклическое соединение **90**, претерпевающее раскрытие другого цикла под действием основания Брёнстеда (схема 27).

Схема 27.



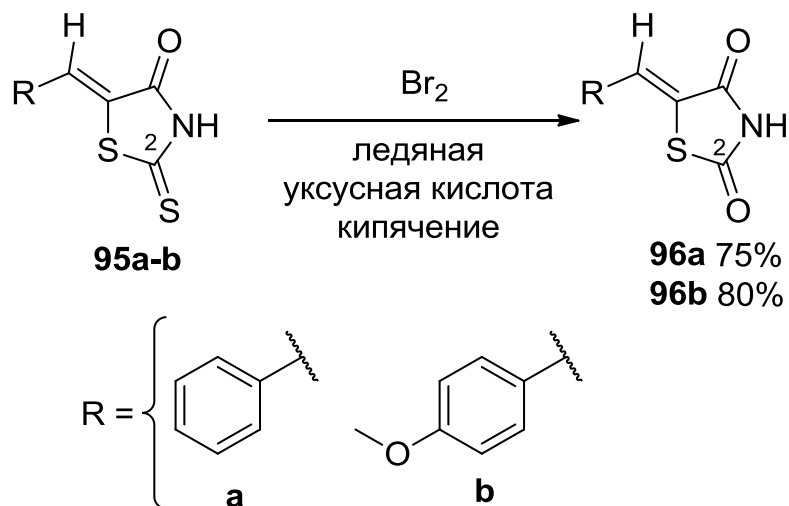
Здесь следует упомянуть, что при попытке восстановить соединение **91** не L-селектридом, а NaBH_4 , у авторов образовывался не продукт **94**, а смесь оптических изомеров **92** и **93** с соотношением 84/16 (схема 28).

Схема 28.



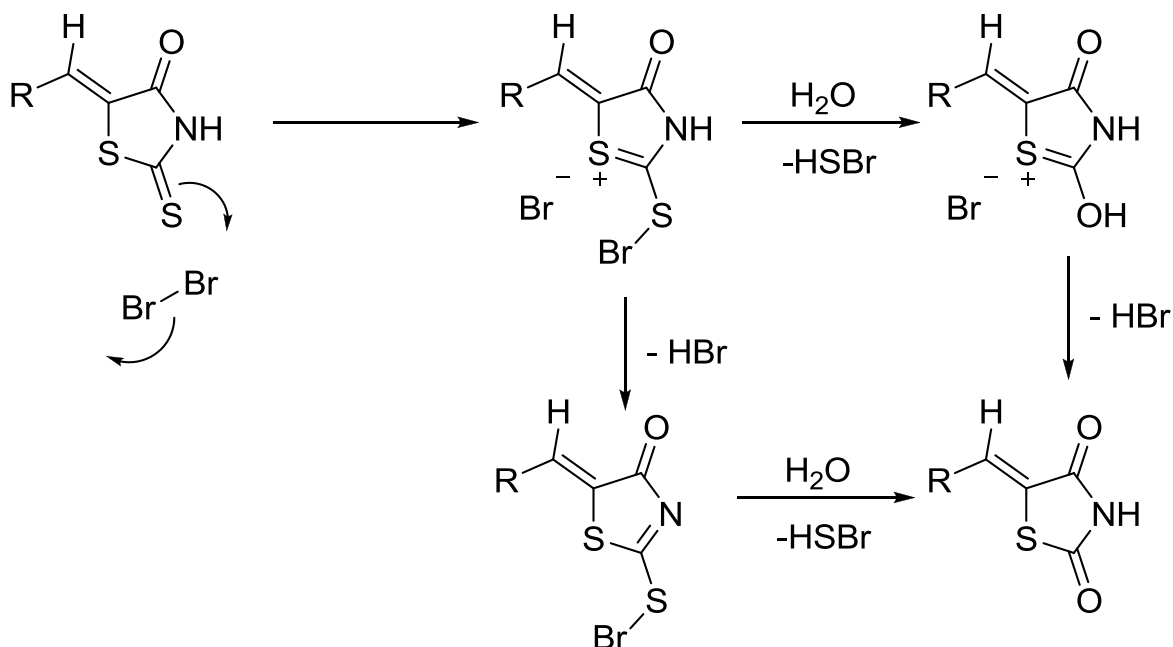
Омар с соавторами предложили способ получения 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов, используя бром в уксусной кислоте для превращения тиокетогруппы в положении 2 в кетогруппу. При этом получают продукты с умеренными или высокими выходами (схема 29) [52].

Схема 29.



Авторы статьи также приводят предполагаемый механизм реакции (схема 30).

Схема 30.



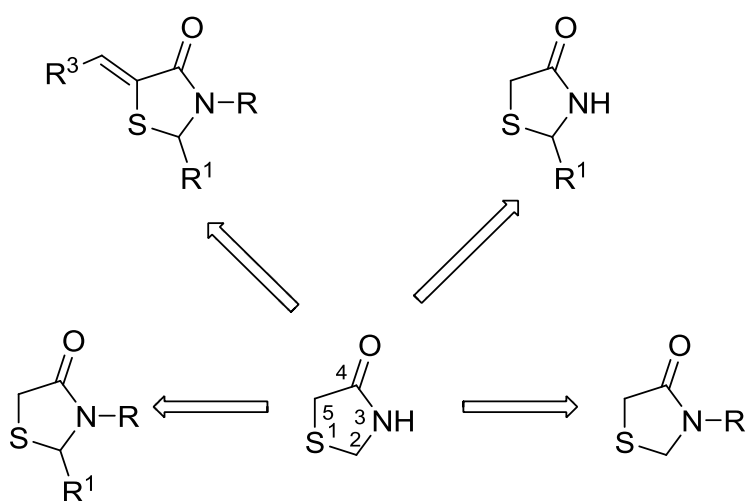
Таким образом, поскольку при использовании приведенных двух подходов к получению замещенных тиазолидин-2,4-дионов необходимо первоначально синтезировать другие гетероциклические системы (оксазолидин-2-тион и 2-тиоксотиазолидин-4-он), что требует

дополнительных стадий, а также в реакциях может образовываться смесь продуктов, то такие реакции не имеют большого прикладного значения – они дают общее представление о взаимопревращениях гетероциклических систем.

2.1.2 Подходы к синтезу производных тиазолидин-4-она

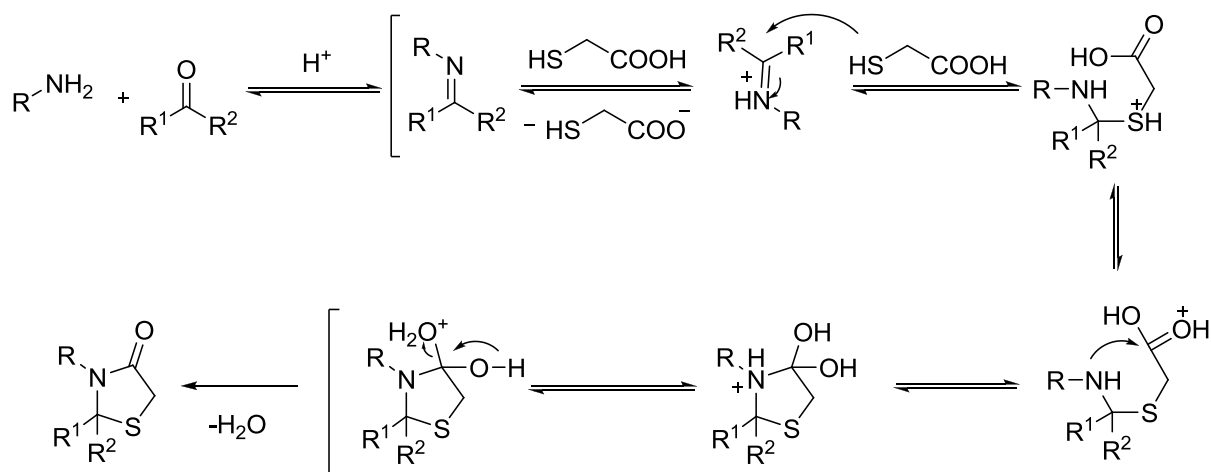
Особенности строения тиазолидин-4-она определяют его возможности функционализации. Так, для данного гетероциклического остова возможно проводить функционализацию положений 2, 3 и 5 (схема 31). Стоит упомянуть, что в отличие от тиазолидин-2,4-диона, тиазолидин-4-он не проявляет склонность к рацемизации во втором положении.

Схема 31.



В отличие от тиазолидин-2,4-диона, где чаще всего замещенные производные получают исходя из синтезированного ранее гетероциклического остова, в случае тиазолидин-4-она его производные чаще всего получают в ходе реакции формирования тиазолидин-4-онового цикла. Общий способ синтеза различных тиазолидин-4-онов включает в себя реакцию между тремя компонентами: альдегидом (кетон), амином и тиогликолевой кислотой. Представленная методика представляет собой *one pot* конденсацию с двумя стадиями. Сначала при конденсации амина и альдегида (кетона) образуется имин, а затем промежуточный продукт вступает в реакцию с тиогликолевой кислотой с образованием гетероциклического соединения (схема 32).

Схема 32.

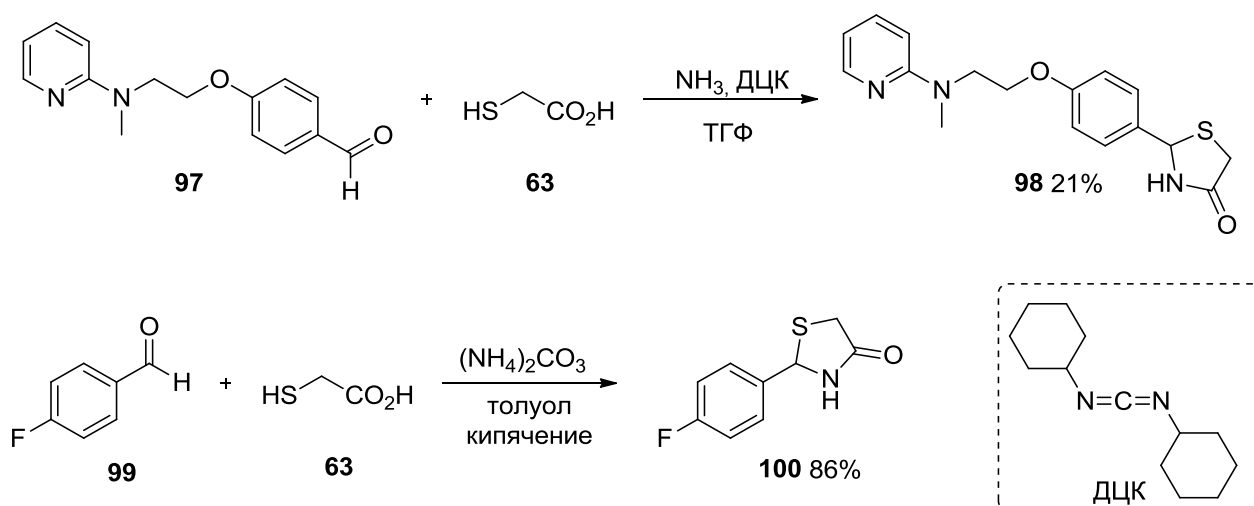


Рассмотрим далее подходы к синтезу производных тиазолидин-4-она с заместителями во 2, 3 и/или 5 положениях.

2.1.2.1 Синтез тиазолидин-4-онов с заместителями в положении 2

Если в качестве источника аминогруппы использовать аммиак [53] или $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ [54], то можно получить 2-замещенные производные тиазолидин-4-она (схема 33). В первом случае в качестве дегидратирующего и гетероциклизирующего агента используют ДЦК, а во втором – смесь просто кипятят в толуоле с небольшим избытком тиогликолевой кислоты **63** в качестве инициатора циклизации.

Схема 33.



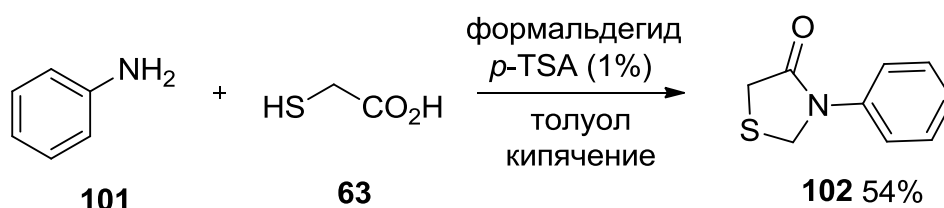
Несмотря на то, что при синтезе таких соединений удастся добиться высоких выходов при использовании $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, литература их по синтезу встречается крайне редко. Видимо, это

связано с малой практической значимостью этих соединений по сравнению с более замещенными аналогами.

2.1.2.2 Синтез тиазолидин-4-онов с заместителями в положении 3

Если для синтеза тиазолидин-4-онов в качестве альдегидной компоненты использовать формальдегид, то можно получать монозамещенные по третьему положению производные [55] (схема 34). В данном случае в реакции используется каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты для инициации циклизации.

Схема 34.



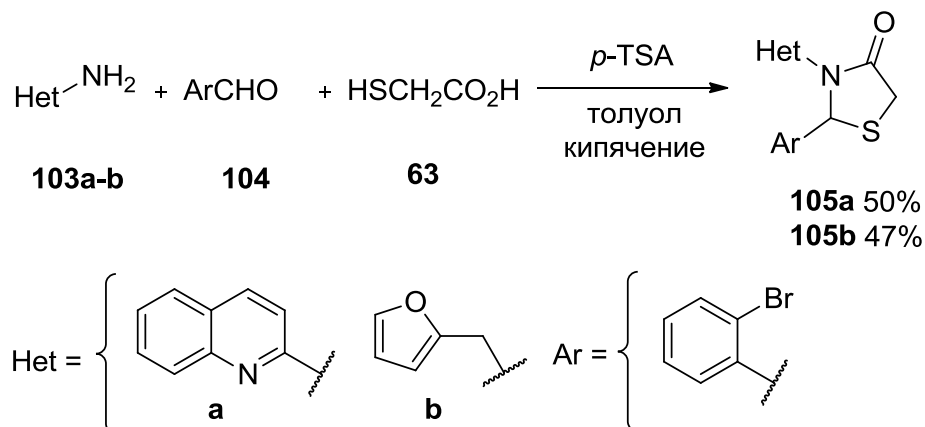
В литературе также присутствует мало примеров по синтезу подобных соединений. Скорее всего, причины, по которым 3-замещенные тиазолидин-4-оны не так часто получают, аналогичны причинам малочисленности 2-замещенных тиазолидин-4-онов.

2.1.2.3 Синтез тиазолидин-4-онов с заместителями в положениях 2 и 3

Анализ литературы показал, что синтез производных тиазолидин-4-она с заместителями в положениях 2 и 3 является самым востребованным среди данного класса гетероциклических соединений.

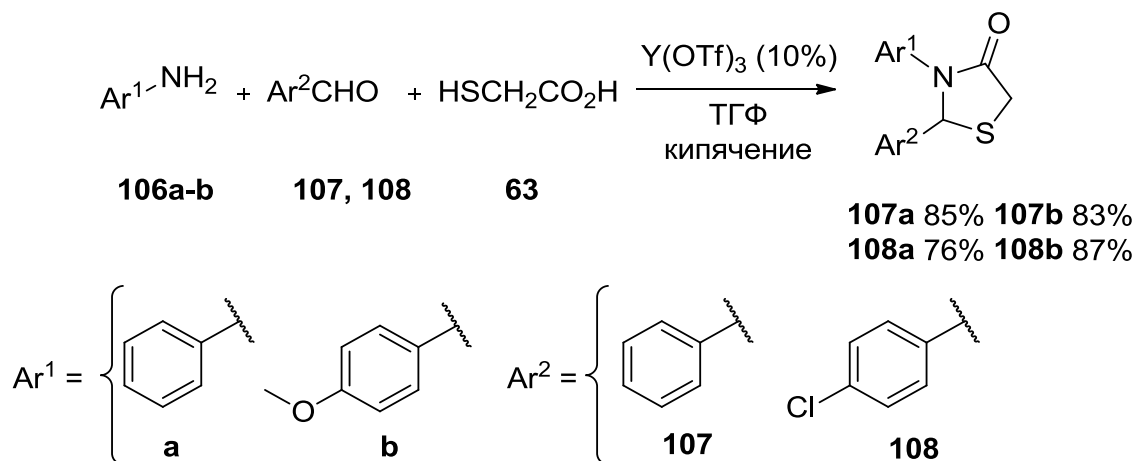
Одним из способов синтеза таких соединений является *one pot* трехкомпонентная конденсация при кипячении в толуоле в присутствии каталитических количеств различных кислот Брёнстеда или Льюиса. Так, в схеме 35 для синтеза 2,3-диарилпроизводных была использована *n*-толуолсульфокислота [56].

Схема 35.



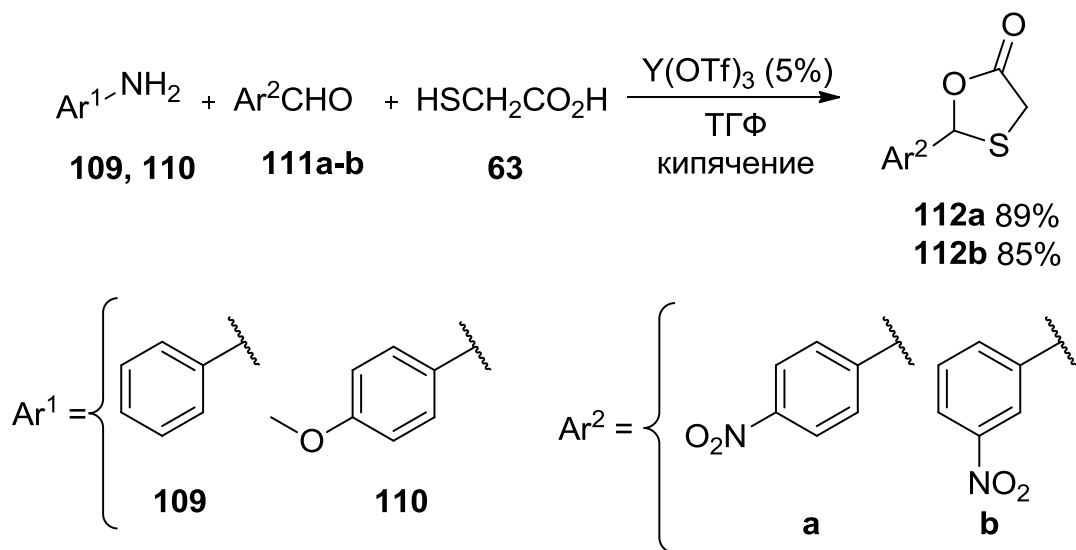
Люо с соавторами для гетероциклизации использовали соли некоторых редкоземельных металлов, а именно трифлата иттрия в качестве кислоты Льюиса [57]. Так, при использовании $Y(OTf)_3$ в каталитических количествах при кипячении в ТГФ для некоторых субстратов удалось получить тиазолидин-4-оны с выходами больше 70% (схема 36).

Схема 36.



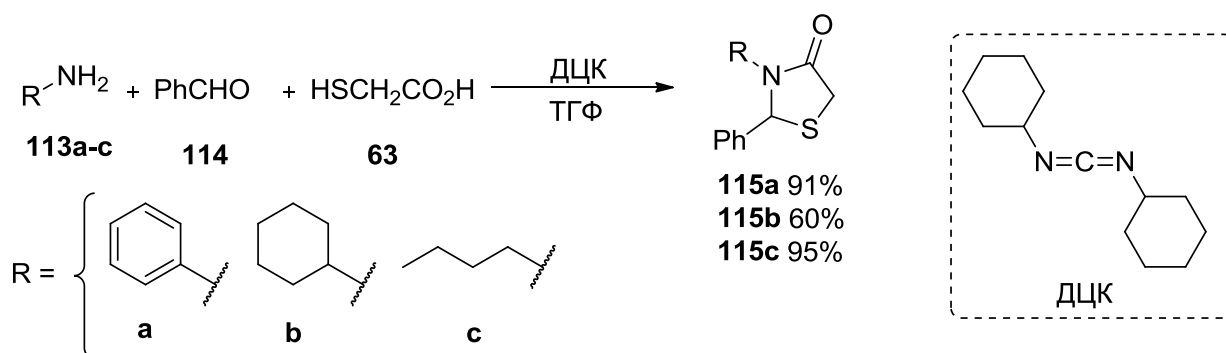
В этой же статье было установлено, что если в качестве Ar^2 выступает фенильный заместитель с такой сильной акцепторной группой как нитрогруппа, то тиазолидин-4-он не образуется. Вместо него получают производные оксатиолан-5-она с высокими выходами (схема 37). В статье авторы выдвигают предположение, что это может быть связано с разницей в активностях между альдегидами и производными анилина. Так, бензальдегид с акцепторными группами более активен и вступает в реакцию с тиогликолевой кислотой, а не с амином в первую очередь.

Схема 37.



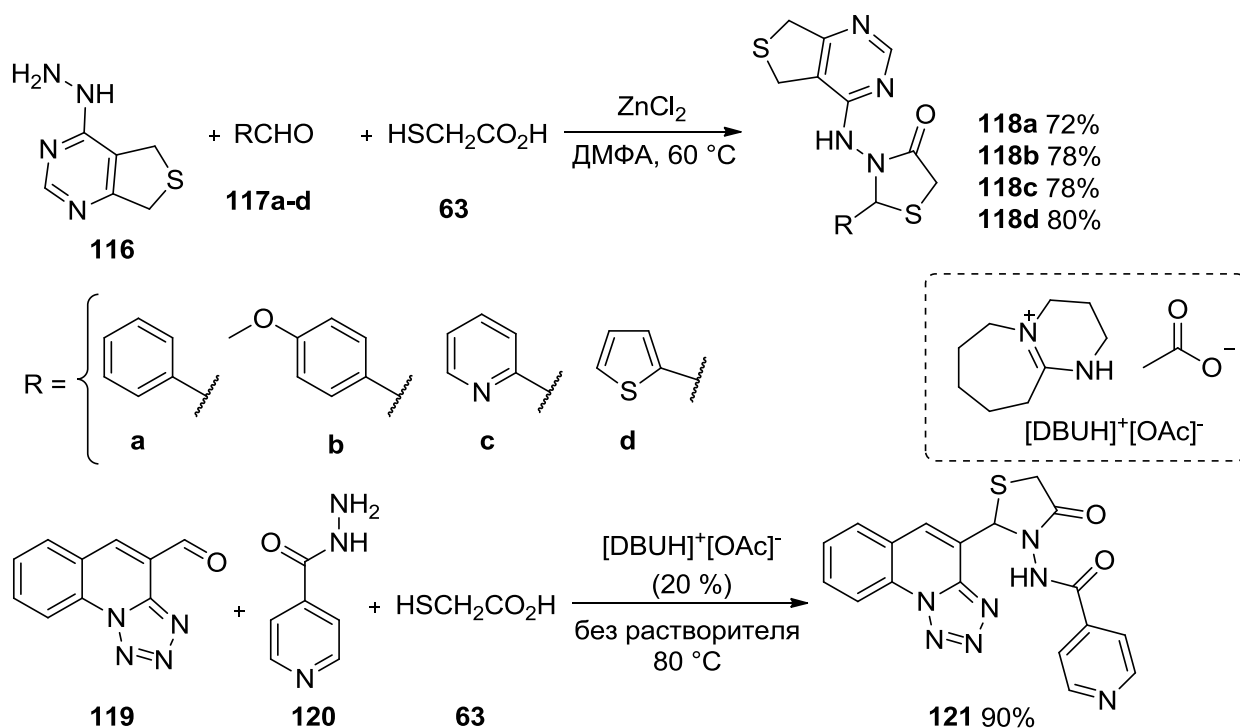
Образование тиазолидин-4-онового цикла также может наблюдаться при использовании ДЦК. При этом синтез осуществляется при комнатной температуре (схема 38) [58].

Схема 38.



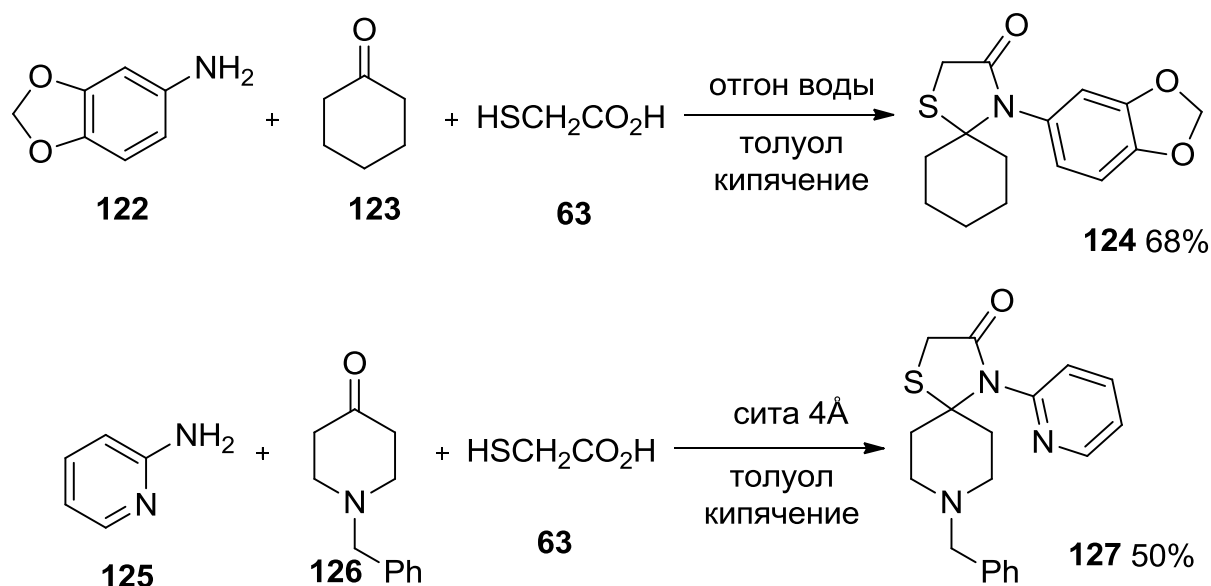
Структурное разнообразие гетероциклических соединений можно увеличить, если амин заменить на гидразин или гидразид (схема 39). Так были получены **118a-d** [59] и **121** [60].

Схема 39.



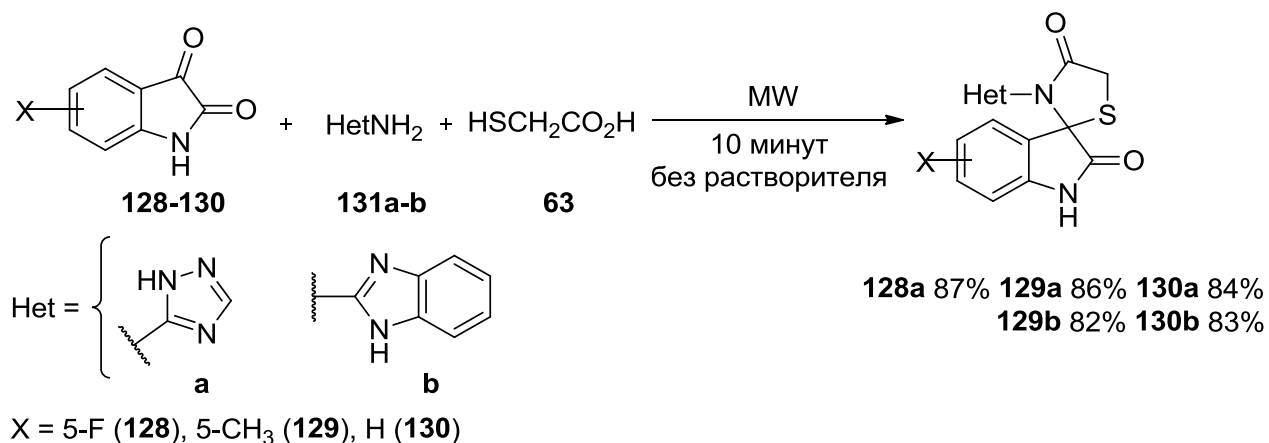
Если в реакцию конденсации вступает циклический кетон, то образуются спиросоединения. В этом случае трехкомпонентную смесь кипятят в толуоле с отгоном воды. Чаще всего для этого используют насадку Дина-Старка [61]. Дополнительно для поглощения воды могут использоваться молекулярные сита (схема 40) [56].

Схема 40.



Для синтеза таких спиросочлененных соединений хорошо себя зарекомендовал подход при использовании нагревания действием микроволнового излучения. Dandia и др. получали *спиро*-тиазолидин-4-оны нагреванием (MW) смеси изатина **128-130**, ароматического амина **131a-b**, а также тиогликолевой кислоты в течение 10 минут. Авторы утверждают, что удастся получать продукты с выходами больше 70% (схема 41) [62].

Схема 41.

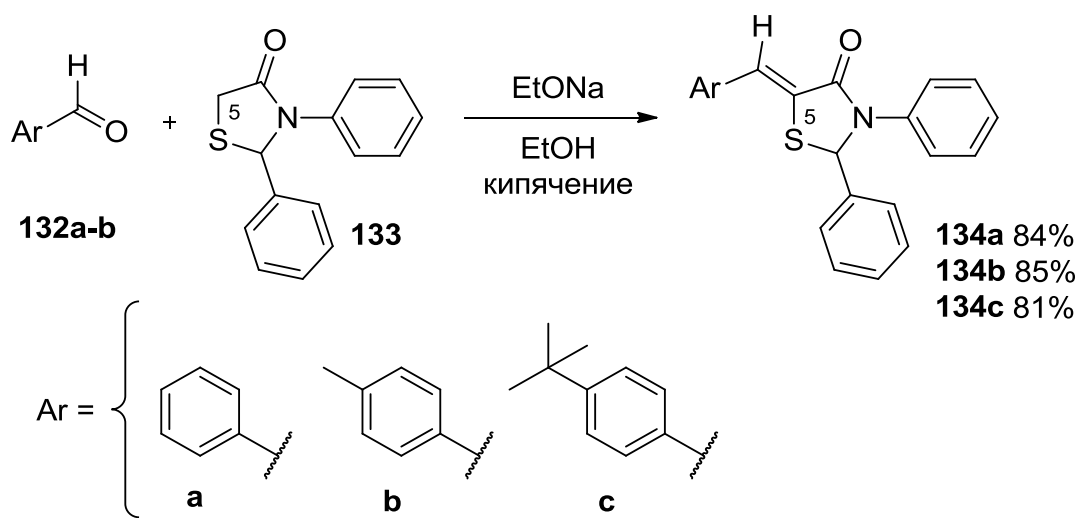


Таким образом, можно прийти к заключению, что все предложенные способы синтеза 2,3-замещенных тиазолидин-4-онов являются в большей или меньшей степени универсальными. Так, в случае активных реагентов оптимальным будет использование ДЦК при комнатной температуре. Если реагенты малоактивны, то, в целом, для них оптимальным будет кипячение с отгоном воды. Это самые простые способы синтеза, которые дают, как правило, умеренные или высокие выходы.

2.1.2.4 Синтез тиазолидин-4-онов с заместителями в положениях 2, 3 и 5

Как и для тиазолидин-2,4-дионов, для тиазолидин-4-онов возможна функционализация пятого положения. Так, в работе [63] проводилось введение арильного заместителя в пятое положение 2,3-дизамещенного гетероциклического соединения при использовании этилата натрия в качестве депротонирующего реагента (схема 42). Однако в литературе присутствуют работы, связанные только с введением ароматических заместителей; работы по введению алифатических заместителей нами не были обнаружены.

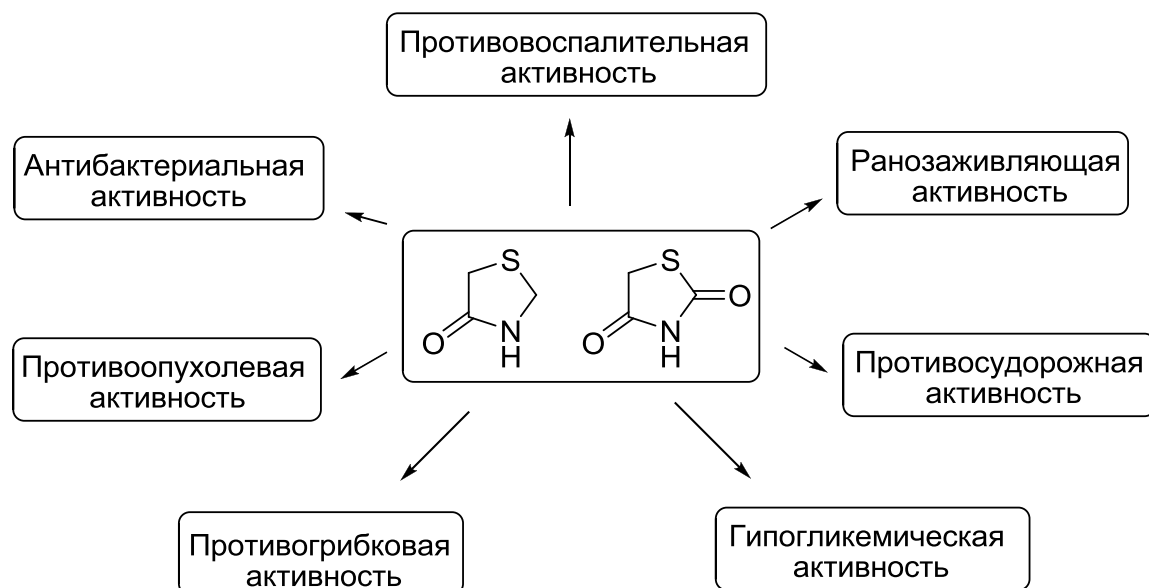
Схема 42.



2.2 Биологическая активность тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов

Тиазолидины, а именно, тиазолидин-2,4-дион и тиазолидин-4-он, являются важными фармакофорами с широким спектром биологического действия (рисунок 6). Биологической активности данной группы гетероциклических соединений посвящено много статей и обзоров. Далее для общего понимания рассмотрим кратко некоторые виды таких активностей.

Рисунок 6.

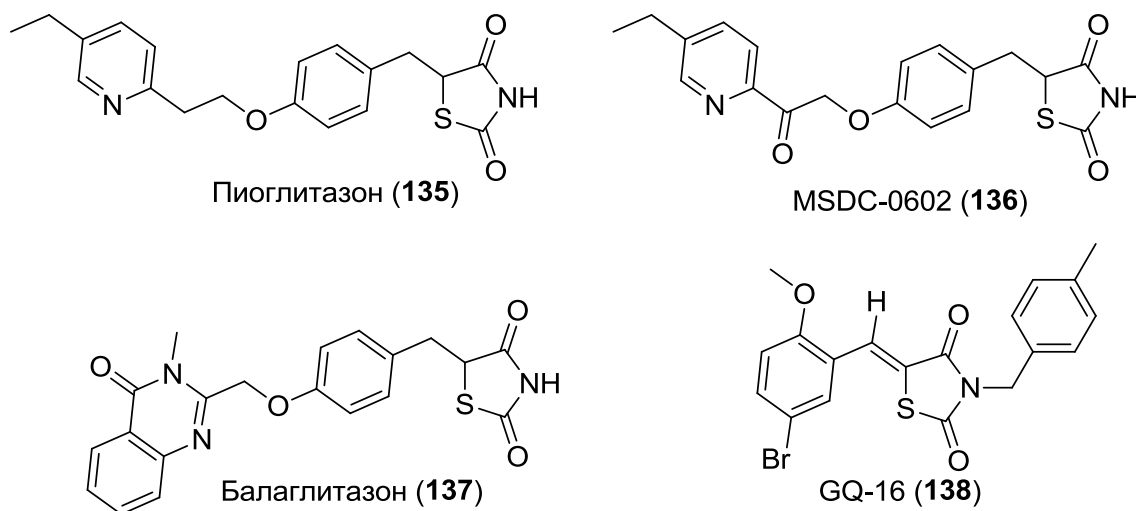


2.2.1 Биологическая активность замещенных тиазолидин-2,4-дионов

Несмотря на то, что у замещенных тиазолидин-2,4-дионов было обнаружено много видов биологической активности [16], этот класс соединений известен, прежде всего, сахароснижающим действием.

Мишенью для тиазолидин-2,4-дионов (глитазонов) являются рецепторы, активируемые пролифератором проксисом, а именно, PPAR γ . Активация рецептора своим агонистом приводит в конечном итоге к повышению чувствительности тканей к инсулину и увеличению поглощения глюкозы этими тканями [33,64]. Интересно, что среди подобных соединений некоторые уже используются в клинической практике (**135**) или проходят клинические испытания (**136-138**) [33].

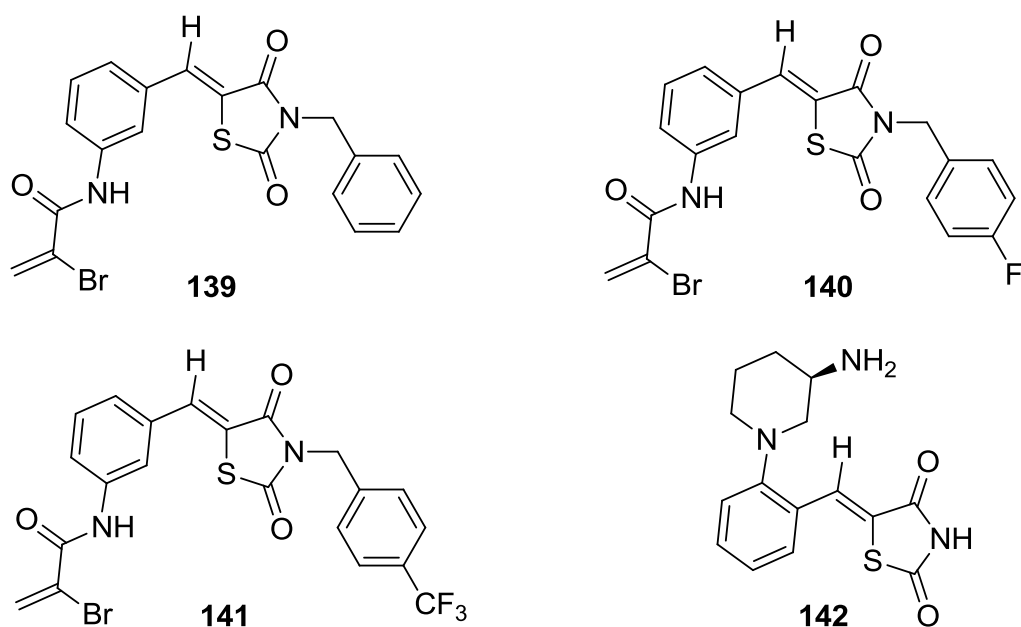
Рисунок 7.



Также соединения, содержащие фрагмент тиазолидин-2,4-диона, показали противоопухолевую активность по отношению к некоторым линиям раковых клеток. Например, соединения **139-141** (рисунок 8) подавляли пролиферацию клеток миелоидного лейкоза человека (HL-60 и U937) в концентрации 1 μM [46].

Ингибиторы ферментов могут быть использованы в качестве противоопухолевых препаратов. Одним из ферментов, который играет важную роль в развитии некоторых видов рака, является PIM-1 киназа. Следовательно, ингибиторы такого фермента могут быть перспективным плацдармом для создания противораковых препаратов. Среди тиазолидин-2,4-дионов, например, ингибирующая активность была обнаружена у соединения **142** с $\text{IC}_{50} = 9.0 \text{ nM}$ (схема 45) [16,65].

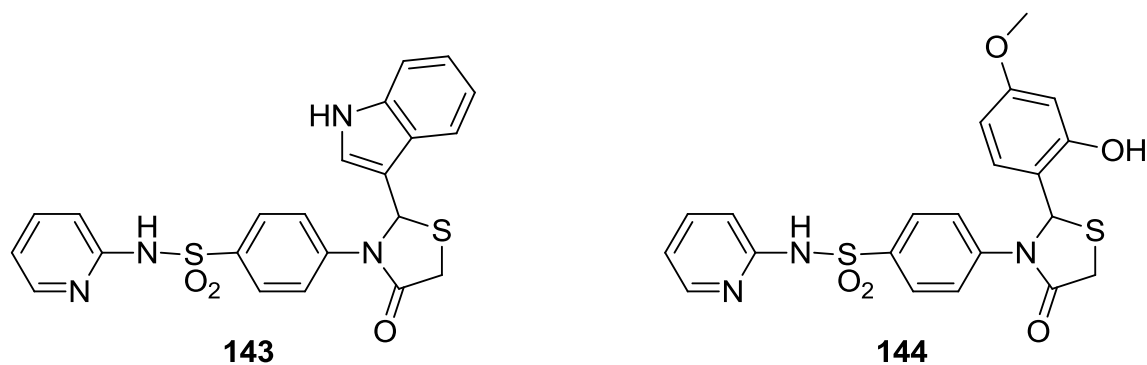
Рисунок 8.



2.2.2 Биологическая активность замещенных тиазолидин-4-онов

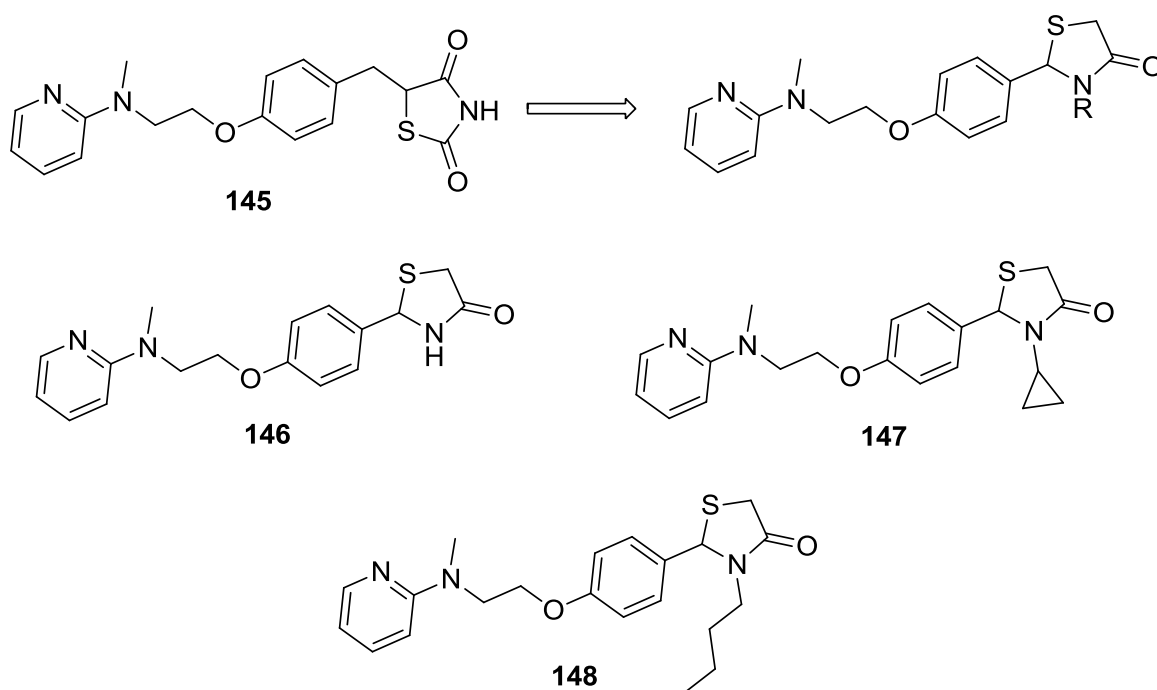
Множество соединений, содержащих тиазолидин-4-оновое ядро, также обладают широким спектром фармакологического действия. Так, некоторые сульфонамиды с тиазолидин-4-оновым фрагментом, показали противоопухолевую активность в отношении клеточной линии рака HeLa (рисунок 9). Соединения **143-144** показали следующие значения IC_{50} : 1.95 и 1.73 $\mu\text{g}/\text{ml}$, соответственно (в качестве стандарта использовался 5-фторурацил с $\text{IC}_{50} = 1.01 \text{ } \mu\text{g}/\text{ml}$) [66].

Рисунок 9.



Ранее упоминалось, что глитазоны обладают гипогликемической активностью и, таким образом, являются перспективными средствами для купирования симптомов в случае сахарного диабета второго типа. Если в росиглитазоне (**145**) тиазолидин-2,4-дионовую фармакофорную группу заменить на тиазолидин-4-оновую, то такие аналоги, как показала практика, будут обладать антигипергликемической активностью в концентрации 10 μM (схема 43, соединения **146-148**). Причем, соединения **146** и **147** показали активность в испытаниях *in vivo*, сравнимую с антидиабетическими препаратами росиглитазоном и метформином [53].

Схема 43.



Таким образом, тиазолидин-2,4-дионовое и тиазолидин-4-оное ядра являются перспективными фармакофорными группами для создания биологически активных соединений, например, противоопухолевых и сахароснижающих.

Заключение

В настоящем обзоре рассмотрены пути синтеза замещенных производных тиазолидин-2,4-диона, а также тиазолидин-4-она, содержащих некоторые ароматические и алифатические заместители.

Анализ литературы показал, что для синтеза производных тиазолидин-2,4-диона удобнее использовать тиазолидин-2,4-дион в качестве билдинг-блока и функционализировать его. 5-Замещенные производные с двойной экзоциклической связью получают с использованием конденсации между альдегидом и гетероциклическим ядром (кетоны редко используются в конденсации и образуются, как правило, продукты с меньшими выходами). Для синтеза аналогов тиазолидин-2,4-диона с одинарной экзоциклической связью зачастую используют реакцию восстановления двойной связи. Введение заместителей в третье положение чаще всего проводится с использованием органических галогенидов. Сам галоген не играет существенной роли (за исключением F) и использование того или иного галогенида определяется лишь его доступностью и устойчивостью. Кроме галогенидов также можно использовать спирты (реакция Мицунобу), однако, реакция требовательна к условиям проведения и редко используется. Последовательная комбинация двух реакций (конденсация и замещение) с тиазолидин-2,4-дионом позволяет получать 3,5-дизамещенные производные. Причем, неважно в какой последовательности проводить синтез.

Для синтеза производных тиазолидин-4-онов с успехом используется *one pot* трехкомпонентная конденсация между амином, альдегидом (кетон) и тиогликолевой кислотой. Варьированием природы альдегида или амина можно получать различные 2- и 3-замещенные, а также 2,3-дизамещенные тиазолидин-4-оны. Если субстраты для проведения реакции активны, то синтез часто проводится при комнатной температуре с использованием ДЦК. Когда реагенты малоактивны, то оптимальным способом синтеза может стать кипячение в толуоле или нагревание с использованием микроволнового облучения. Исходя из литературных данных, можно сказать, что возможно также функционализировать пятое положение тиазолидин-4-она. Однако в литературе приводятся данные лишь по введению ароматических заместителей.

Анализ литературы по биологической активности замещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов показал, что обсуждаемые гетероциклические ядра являются перспективными для дальнейшей функционализации с целью создания новых фармакологических агентов.

3. Обсуждение результатов

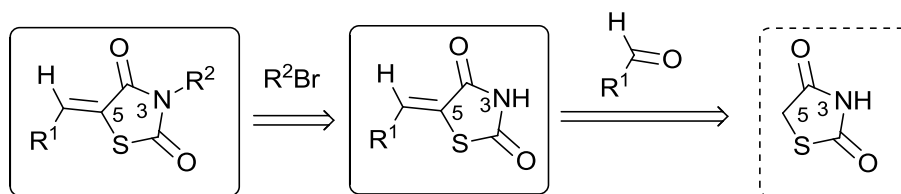
Данный раздел разделён на три части: синтез монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов, синтез монотерпеноидзамещенных тиазолидин-4-онов и анализ закономерностей взаимосвязи "структура – биологическая активность" синтезированных соединений.

Синтез целевых соединений начинали с выбора схемы синтеза. Исходя из неё, определялась необходимость синтеза некоторых предшественников (функционализированных монотерпеноидов). Поэтому в двух первых главах синтез предшественников вынесен в отдельный подраздел. Внутри глав по синтезу тиазолидин-2,4-дионов или тиазолидин-4-онов выделены подразделы по синтезу моно- (по двум разным положениям) и дизамещённых монотерпеноидами производных. В конце каждого раздела приведена ссылка на опубликованную по этим данным работу.

3.1 Синтез производных тиазолидин-2,4-диона

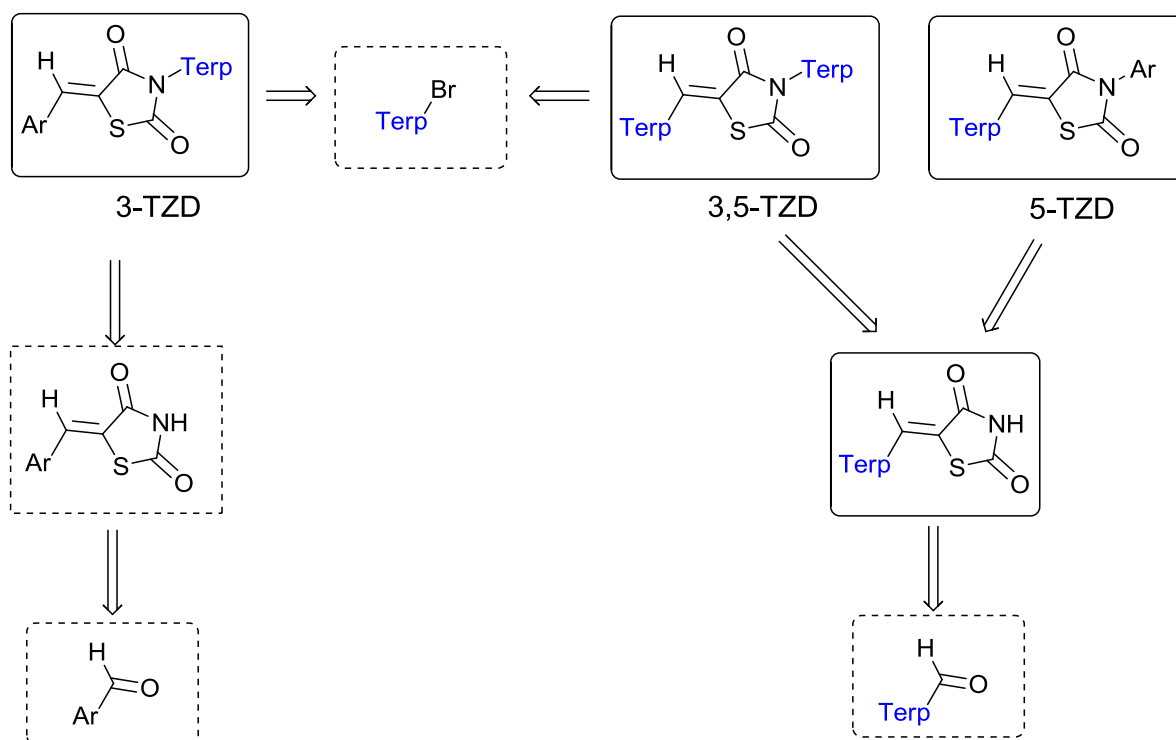
Анализ литературных данных по синтезу 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов (см. литературный обзор) позволил выбрать как наиболее эффективный подход к получению целевых соединений, содержащих один или два монотерпеноидных фрагмента, двухстадийный синтез. Предпочтительным является проведение первоначально конденсации между тиазолидин-2,4-дионом и альдегидом с образованием 5-монозамещенного тиазолидин-2,4-диона. Последующая реакция замещения между этим соединением и бромидом приводит к образованию дизамещённых тиазолидин-2,4-дионов (схема 44). Порядок сборки был выбран с целью получить не только дизамещённые, но и монозамещённые по положению 5 тиазолидин-2,4-дионы, как потенциальные ингибиторы TDP1 (соединение **6**, рисунок 2, [11]).

Схема 44.



Ретросинтетический анализ синтеза тиазолидин-2,4-дионов, дериватизированных введением монотерпеноидных заместителей как по положениям 3 (3-TZD) или 5 (5-TZD) отдельно, так и по обоим положениям (3,5-TZD) предполагает использование в качестве компонентов реакции монотерпеноидов, содержащих альдегидную группу и/или атом галогена (схема 45).

Схема 45.

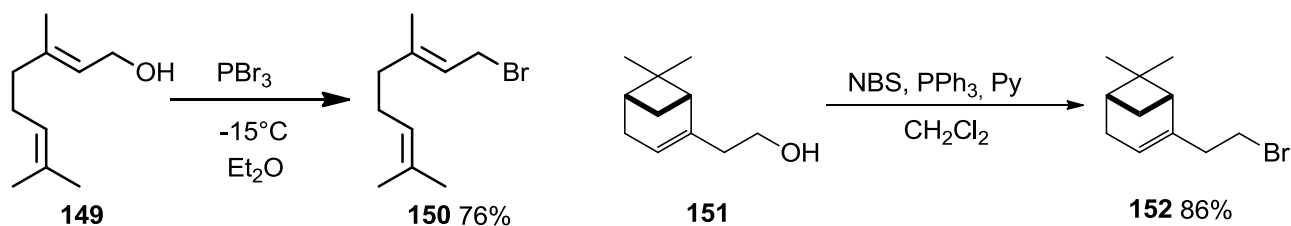


Из литературных данных [12] известно, что наиболее перспективными заместителями для ингибирования TDP1 являются либо ациклические (геранил и т.д.), либо бициклические (пиненовый) фрагменты, что и определило выбор галогенпроизводных и альдегидов для синтеза. В качестве таких монотерпеноидов ряда галогенпроизводных были выбраны некоторые ациклические (геранилбромид, 3,7-диметилоктилбромид), и бициклическое ((-)-нопилбромид) соединения. В качестве альдегидной компоненты: ациклический 3,7-диметилоктаналь, моноциклический (-)-камфолоновый альдегид, бициклический (-)-миртеналь.

3.1.1 Синтез монотерпеновых бромидов и альдегидов

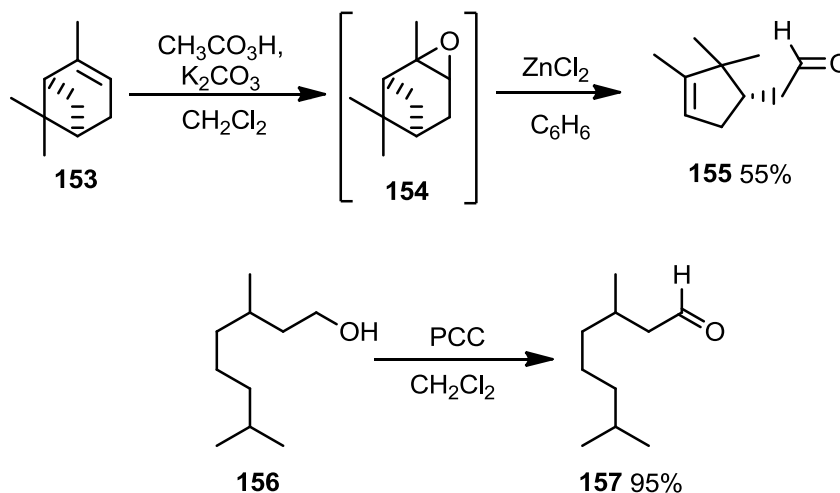
Геранилбромид **150** был получен из гераниола **149** с использованием трибромид фосфора при -15°C [67], а (-)-нопилбромид **152** – по реакции типа Аппеля с использованием N-бромсукцинимид и трифенилфосфина при 20°C (схема 46) [68].

Схема 46.



(–)-Камфоленовый альдегид **155** синтезировали из (+)- α -пинена **153** по известной методике. Сначала окисление (+)- α -пинена **153** пероксиуксусной кислотой дало эпоксид **154** [69], из которого был получен альдегид **155** с использованием перегруппировки под действием кислоты Льюиса в бензоле (схема 47) [70]. 3,7-Диметилоктаналь **156** был получен окислением 3,7-диметилоктанола **156** хлорхроматом пиридиния (схема 47) [71]. Синтез (–)-миртеналя не осуществляли, т.к. он является коммерчески доступным соединением.

Схема 47.



3.1.2 Синтез 3-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов

С использованием полученных монотерпеновых бромидов нами были синтезированы производные тиазолидин-2,4-диона, содержащие ароматические заместители в положении 5, а также заместители монотерпенового ряда в положении 3. Целевой активностью данной группы соединений предполагалась ингибирующая активность в отношении TDP1, поэтому используемые на первой стадии реакции ароматические альдегиды (схема 48) были выбраны исходя из литературных данных о ингибирующей TDP1 активности соединений с соответствующими фрагментами [72].

По реакции конденсации между ароматическим альдегидом и тиазолидин-2,4-дионом **14** при кипячении в этаноле были синтезированы тиазолидин-2,4-дионы с 4-бромтиофен-2-илметиленовым **159a**, тиофен-2-илметиленовым **159b**, 5-метилтиофен-2-илметиленовым **159c**, 5-бромтиофен-2-илметиленовым **159d**, 4-бромбензилиденовым **159e** и фурфурилиденовым **159f** фрагментами.

Затем с использованием бромидов монотерпенового ряда была синтезирована линейка 3,5-дизамещенных производных **160-161**. В целом, все реакции с бромидом протекают легко и относительно быстро (время реакции около трех часов) при 20°C в ДМФА и с использованием K_2CO_3 в качестве основания. Для определения влияния монотерпеноидного заместителя на

ингибирующую TDP1 активность были синтезированы также дизамещенные тиазолидин-2,4-дионы с бензильным заместителем в положении 3 (соединения **162**, схема 48). Выходы для целевых соединений представлены в таблице 3. Широкий диапазон выходов продуктов связан с тем, что для некоторых соединений после попытки очистки на хроматографической колонке проводилась дополнительно перекристаллизация.

Схема 48.

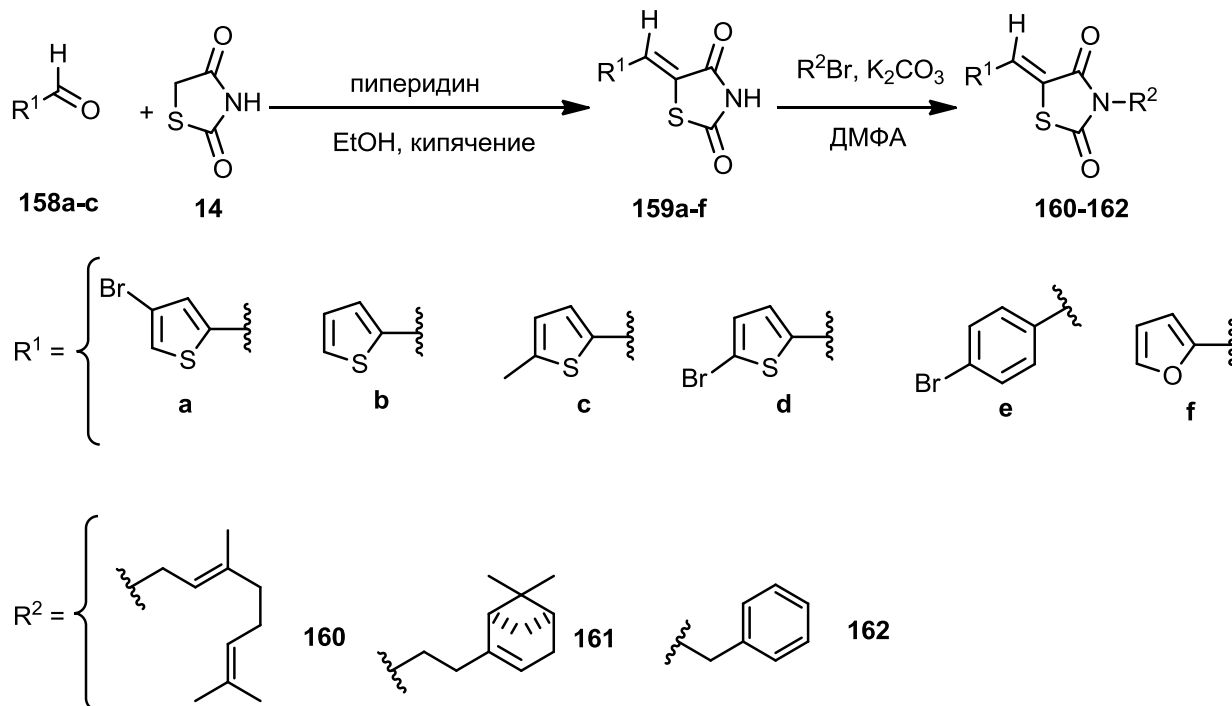


Таблица 3.

Выходы соединений	a	b	c	d	e	f
159	72%	60%	70%	60%	65%	68%
160	45%	35%	60%	65%	65%	56%
161	50%	40%	60%	55%	48%	62%
162	48%	50%	86%	87%	90%	94%

Как упоминалось ранее (см. литературный обзор), в реакции конденсации между альдегидом и тиазолидин-2,4-дионом селективно образуется изомер с *Z* конфигурацией экзоциклической двойной связи. По данным ^1H ЯМР все соединения (**159-162**) были получены в виде *Z*-изомера. Также, для подтверждения *Z*-конфигурации двойной связи для соединения **162f** был получен монокристалл. Данные рентгеноструктурного анализа представлены на рисунке 10.

Рисунок 10.



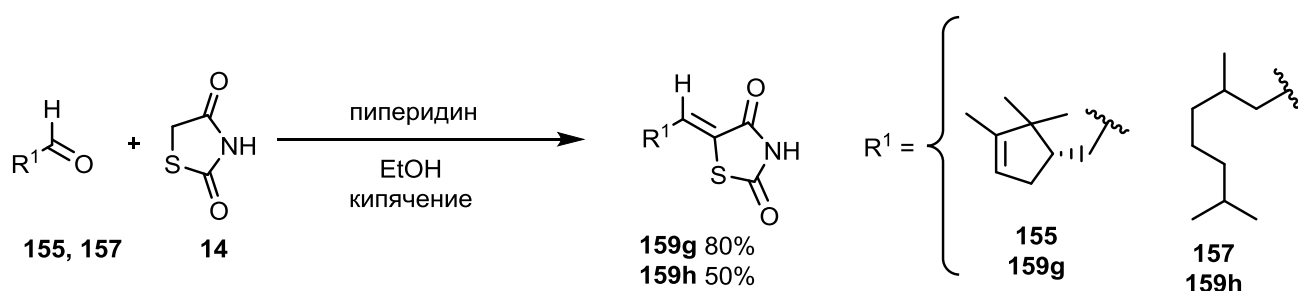
Описанные в данном разделе результаты приведены в публикациях [73–76].

3.1.3 Синтез 5-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов

Для синтеза 5-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов необходимо введение монотерпеноидного фрагмента в виде альдегида на первой стадии реакции. В качестве альдегидов были выбраны некоторые представители ациклических (3,7-диметилоктаналь **157**), моноциклических ((–)-камфоленовый альдегид **155**) и бициклических ((–)-миртеналь **164**) монотерпеноидов.

Конденсация между (–)-камфоленовым альдегидом **155** и тиазолидин-2,4-дионом **14** при кипячении в этаноле в присутствии каталитического количества пиперидина привела к соединению **159g**. При использовании 3,7-диметилоктаняля **157** было получено соединение **159h** (схема 49).

Схема 49.



При использовании в качестве альдегида бициклического (–)-миртеняля **164**, подобранные для реакции с 3,7-диметилоктаналем и (–)-камфоленовым альдегидом условия (таблица 4, условия *a*) не приводили к образованию продукта. По данным ХМС конверсия составляла 0%. Поэтому был проведен подбор условий для получения целевого тиазолидин-2,4-диона. Как можно заметить из таблицы 4, ни кипячение в этаноле с отгоном воды (*b*), ни кипячение с пиперидином в толуоле (*c*) не приводили к образованию продукта. По всей

видимости, в случае (с) пиперидин отгоняется из реакционной смеси поскольку его $T_{\text{кип.}} = 106^\circ\text{C}$, что ниже температуры кипения толуола ($T_{\text{кип.}} = 111^\circ\text{C}$). Поэтому пиперидин заменили на более высококипящее основание ДМАП. Так, его добавление в каталитических количествах привело к образованию продукта **159i** с выходом 75% (таблица 4, условие d).

Схема 50.

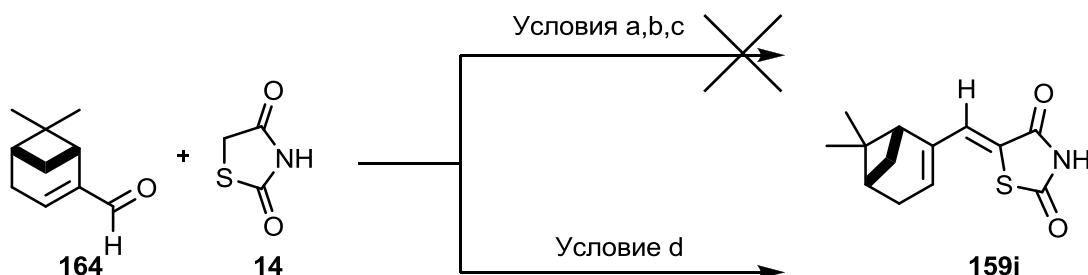
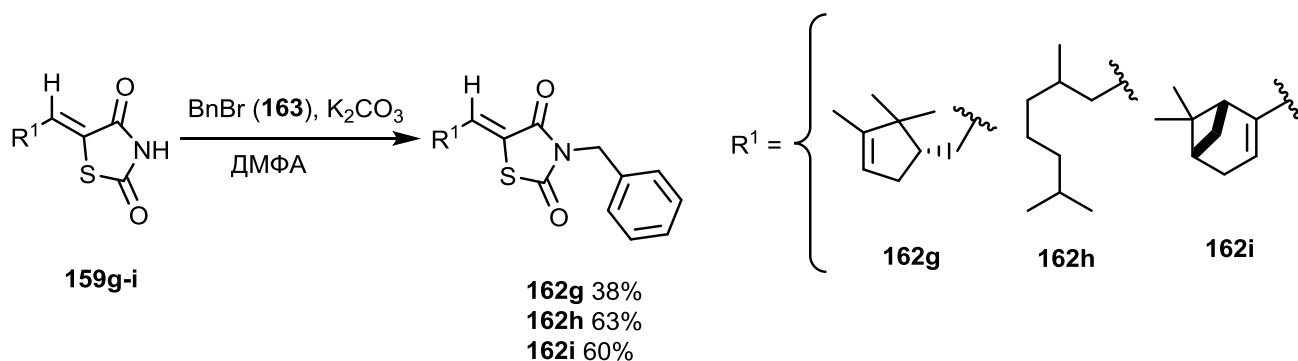


Таблица 4.

№	Условия	Результат
<i>a</i>	Пиперидин (10 мол. %), этанол, кипячение	Конверсия 0%
<i>b</i>	Пиперидин (10 мол. %), этанол, кипячение с отгоном воды	Конверсия 0%
<i>c</i>	Пиперидин (10 мол. %), толуол, кипячение с отгоном воды	Конверсия 0%
<i>d</i>	ДМАП (10 мол. %), толуол, кипячение с отгоном воды	Выход: 75%

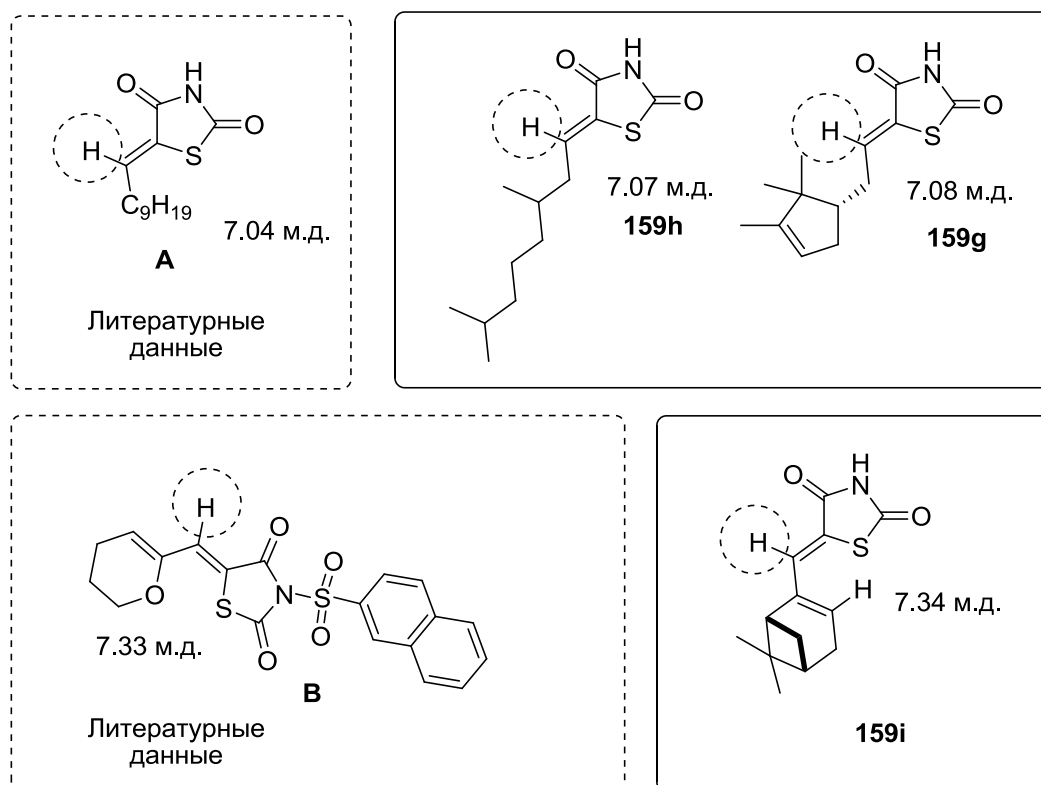
В качестве второго (не монотерпеноидного) заместителя в положении 3 был выбран бензильный в первую очередь в связи с доступностью соответствующего реагента (бензилбромид) и хорошей воспроизводимости реакции с ним. Реакция соединений **159g-i** с бензилбромидом **163** с использованием K_2CO_3 как основания дала тиазолидин-2,4-дионы **162g-i** с умеренными выходами (схема 51).

Схема 51.



Поскольку синтезированные 5-монотерпеноидзамещенные тиазолидин-2,4-дионы являются маслами или аморфными порошками, то *Z*-конфигурация экзоциклической двойной связи была предложена нами на основании данных ^1H ЯМР. Известно, что химические сдвиги атома водорода при этой связи в *Z*-изомерах тиазолидин-2,4-дионов с алифатическими заместителями варьируются от 7.0 м.д. для насыщенной периферии до 7.4 м.д. для сопряженных систем. А при фотоизомеризации *Z*-изомера тиазолидин-2,4-диона в *E* происходит смещение химических сдвигов в область сильного поля на 0.5 м.д. [31]. Наблюдаемые нами химические сдвиги соответствующих протонов соединений **159h**, **159g** и **159i**, составили 7.07, 7.08 и 7.34 м.д, то есть близки сдвигам соединений **A** [77] и **B** [78], соответственно (схема 56), что позволяет отнести наши соединения к *Z*-изомерам.

Схема 52.

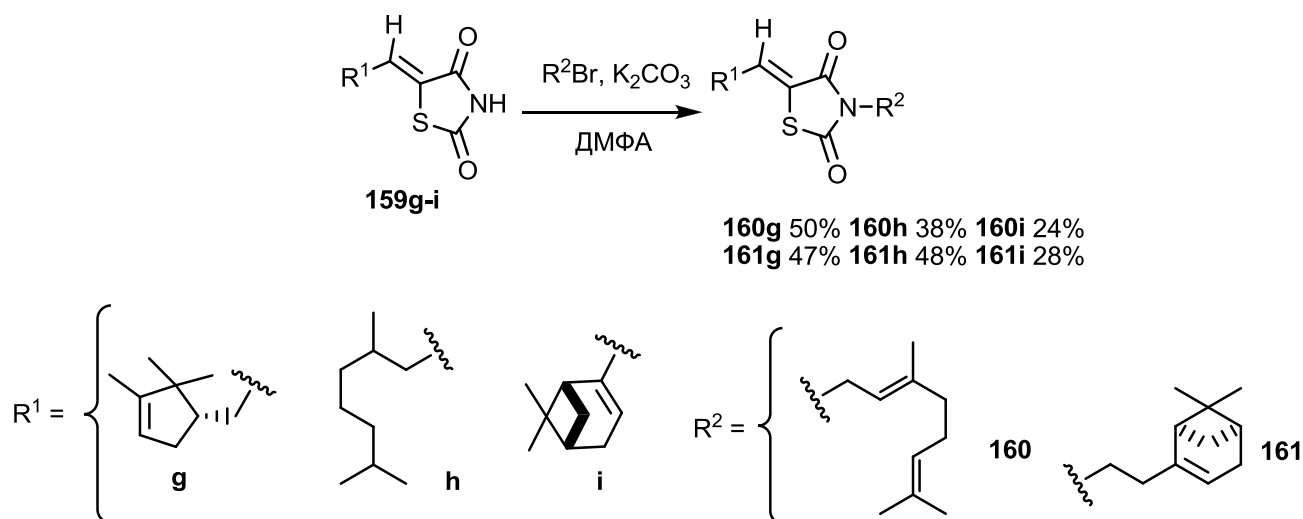


3.1.4 Синтез 3,5-бис-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов

Опираясь на подобранные для введения монотерпеноидных заместителей условия реакции, описанные в предыдущих разделах, мы продемонстрировали, что исходя из 5-замещённых монотерпеноидами соединений, могут быть получены тиазолидин-2,4-дионы, содержащие два монотерпеноидных заместителя в положениях 3 и 5 (схема 53).

Соединения **160-161** были получены с выходами 24-50%. Можно заметить, что выходы ниже, особенно когда на первой стадии введён пиненовый заместитель. Это может быть связано с особенностями очистки соединений (колоночная хроматография).

Схема 53.



Таким образом:

1. Нами была синтезирована серия дизамещённых производных тиазолидин-2,4-диона, содержащих ациклические или бициклические монотерпеноидные заместители в положении 3. Выходы продуктов реакции варьировались в широких пределах (94-35%) из-за особенностей выделения и способов очистки.
2. Нами были получены производные тиазолидин-2,4-диона, содержащие заместители монотерпеноидного ряда в положении 5, а также бензильный заместитель в положении 3. Было показано, что в отличие от насыщенных или ароматических альдегидов, для проведения конденсации тиазолидин-2,4-диона с (–)-миртеналем (ненасыщенный альдегид) требуются более высококипящие растворители и основания.
3. Была проведена дериватизация тиазолидин-2,4-диона заместителями ряда монотерпеноидов по положениям 3 и 5. Выходы дизамещённых соединений варьировались от умеренных до низких (50-24%).

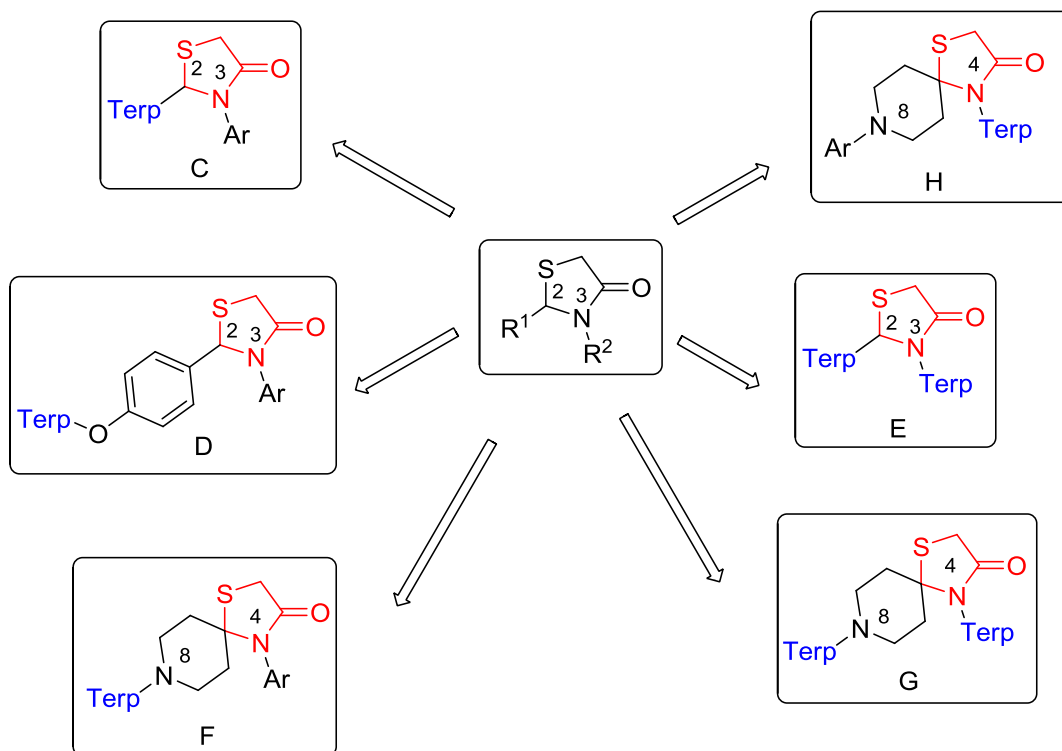
Описанные в данном разделе результаты, приведены в публикациях [73,74].

3.2 Синтез тиазолидин-4-онов с некоторыми монотерпеноидными заместителями

В качестве другого типа гетероциклической системы для синтеза возможных биологически активных соединений мы выбрали тиазолидин-4-он. Как правило, в этом гетероцикле проводят функционализацию положений 2 и 3 (схема 54). В отличие от тиазолидин-2,4-диона, где модификацию проводили путем введения заместителей в готовое гетероциклическое ядро, в случае тиазолидин-4-она предпочтительнее выглядит синтез целевых соединений через создание самого гетероциклического фрагмента из различных билдинг-блоков (см. литературный обзор). Такой способ сборки подразумевает, как правило,

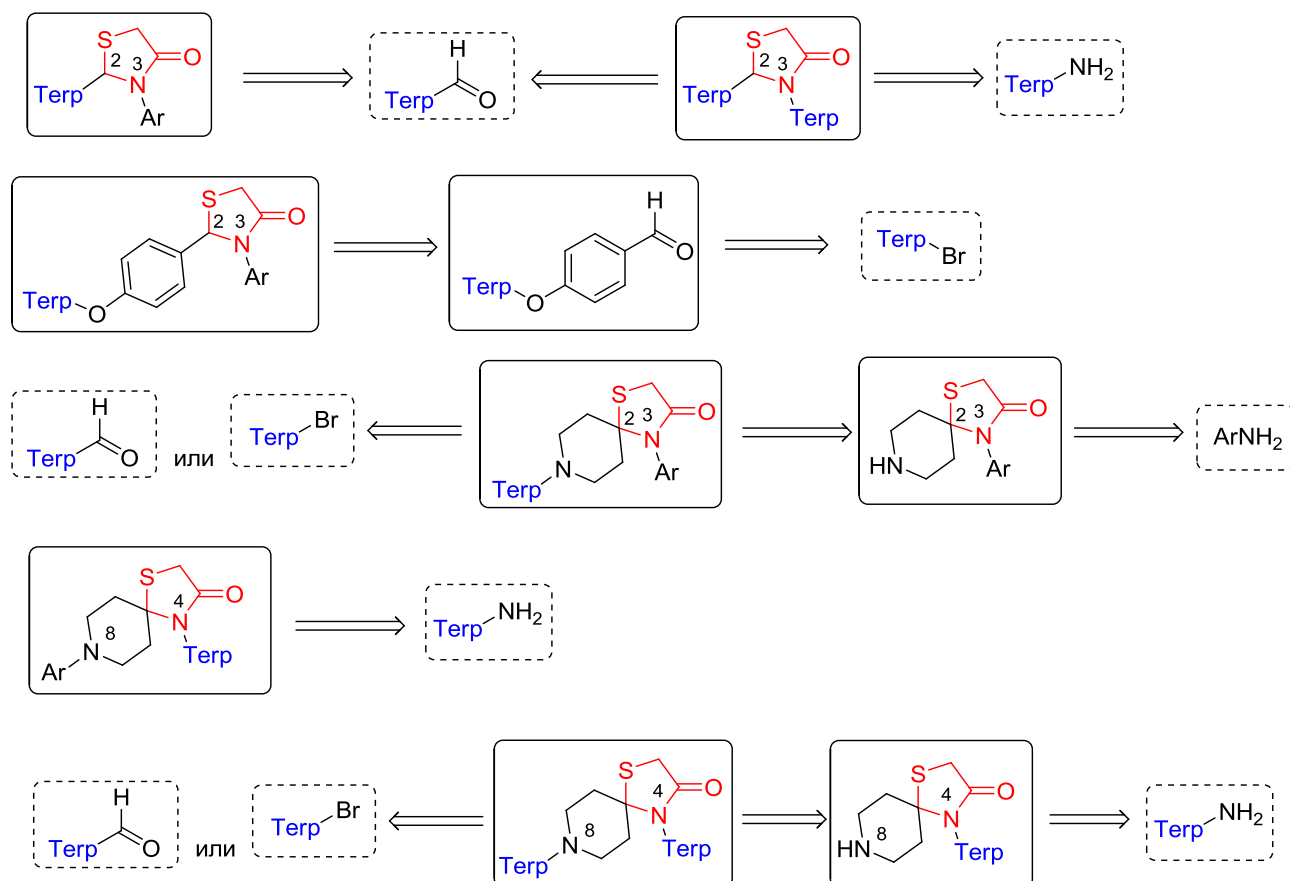
получение бидериватизированных тиазолидин-4-онов. Нами предложены (схема 54) несколько вариантов расположения монотерпеновых заместителей: в положении 2 (структура C), включая варианты, в которых монотерпеновый фрагмент присоединён к тиазолидиновому ядру через ароматический (структура D) или спироциклический (структура F) фрагмент/линкер; в положении 3 (структура H) и бидериватизированные производные (E и G).

Схема 54.



Из ретросинтетических схем, изображенных на схеме 55 видно, что для синтеза всех целевых молекул необходимо предварительно получить некоторые альдегиды, бромиды и амины монотерпенового ряда.

Схема 55.

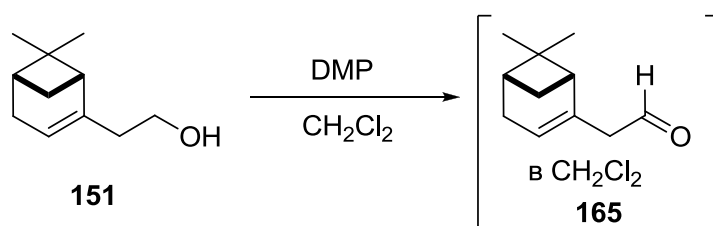


3.2.1 Синтез монотерпеноидных предшественников

Первоначально, в качестве прекурсоров были синтезированы некоторые монотерпеновые альдегиды.

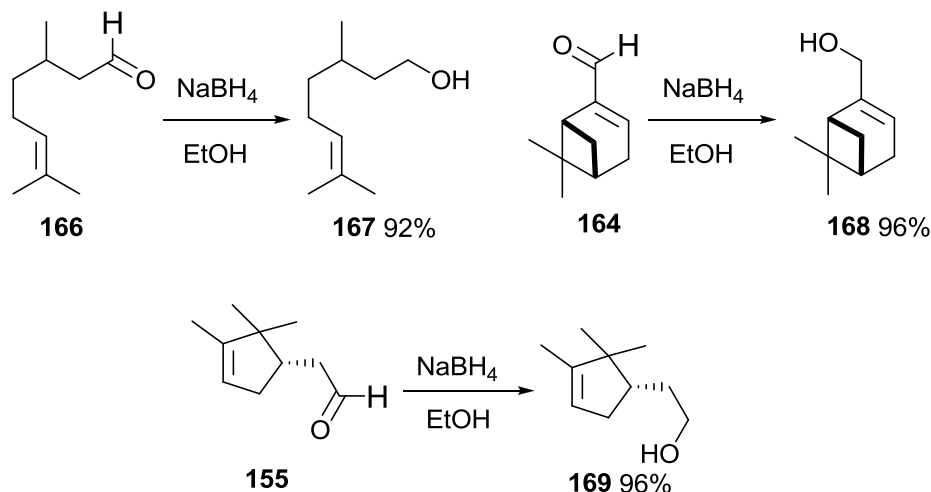
(–)-Камфоленовый альдегид **155** и 3,7-диметилоктаналь **157** были получены ранее (схема 47, стр. 46). (–)-Нопиналь **165** был получен окислением (–)-нопола **151** действием периодинана Десса-Мартина в хлористом метиле при 20°C [79]. Периодинан Десса-Мартина, использованный в синтезе **165**, был получен по методике [80] исходя из *o*-иодбензойной кислоты. Поскольку (–)-нопиналь **165** устойчив только в растворе, то он использовался дальше без выделения (схема 56).

Схема 56.



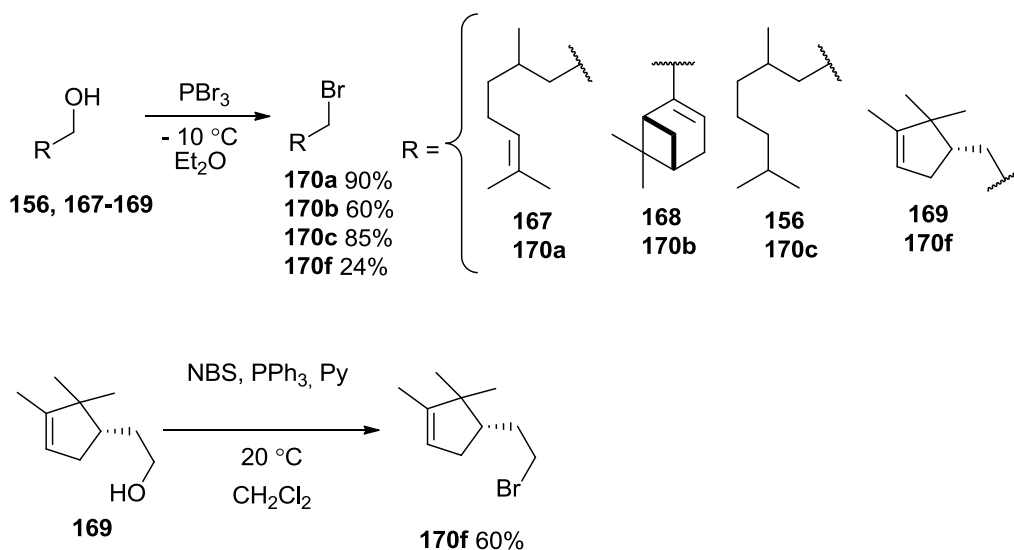
Для синтеза бромидов предварительно были получены некоторые спирты, исходя из альдегидов монотерпенового ряда. Действием боргидрида натрия на ($\pm$)-цитронеллаль, (-)-миртеналь и (-)-камфоленовый альдегид в этаноле при 20°C были синтезированы соответствующие спирты **167** [81], **168** [82] и **169** [83] (схема 57).

Схема 57.



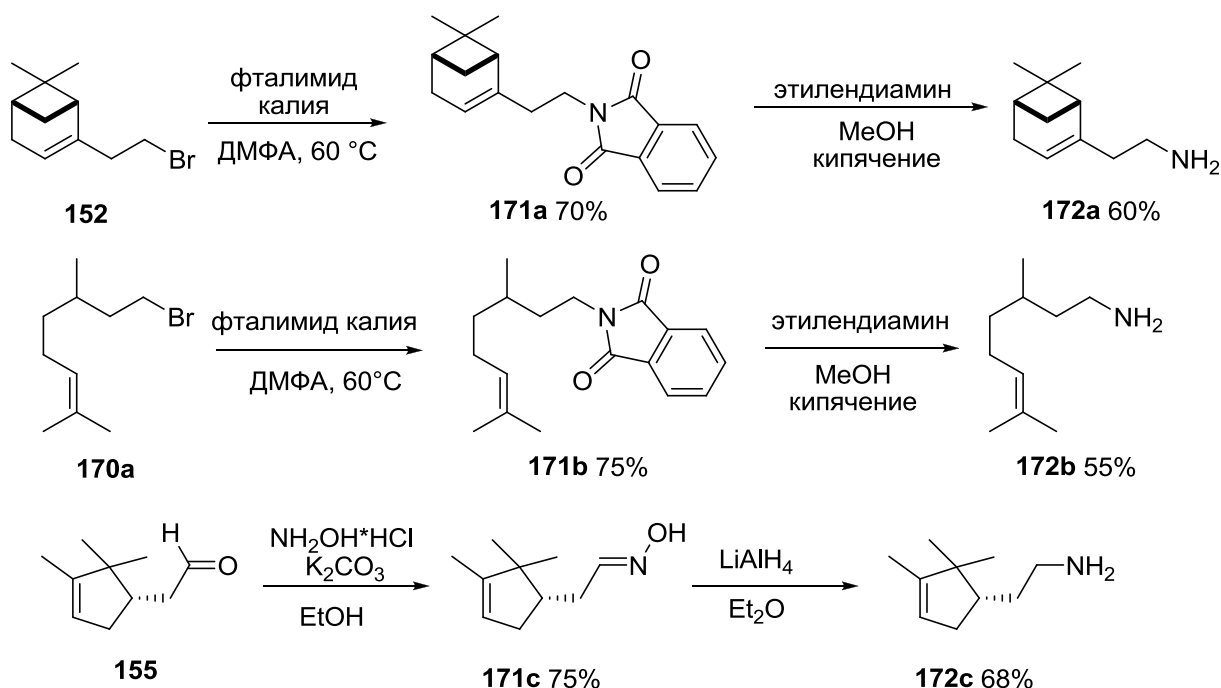
Бромиды **170a-c,f** были синтезированы из соответствующих спиртов. Так, спирты **156**, **167** и **168** были превращены в бромиды действием трибромида фосфора [81,84,85], а спирт **169** в **170f** - действием N-бромсукцинимид и трифенилфосфина в присутствии пиридина (модификация реакции Аппеля). В случае **170f** была предложена такая методика поскольку при использовании трибромида фосфора образовывался продукт с выходом 24% (схема 58). Также для последующих синтезов были использованы геранилбромид **147** и (-)-нопилбромид **149**, синтезы которых приведены ранее (схема 46).

Схема 58.



В качестве аминов для синтеза некоторых тиазолидин-4-онов нами были выбраны (–)-нопиламин **172a**, (±)-цитронеллиламин **172b** и (–)-камфоленовый амин **172c**. Амины **172a** и **186b** были синтезированы по Габриэлю через образование фталимидов **171a** и **171b**, соответственно [85]. Для фрагментации фталимида до амина был использован этилендиамин. (–)-Камфоленовый амин **172c** был получен по методике [85] из (–)-камфоленового альдегида **155**. При взаимодействии **155** с гидроксиламингидрохлоридом в этаноле в присутствии карбоната калия образуется гидроксилмин **171c**, который затем восстанавливается до **172c** алюмогидридом лития. (схема 59).

Схема 59.

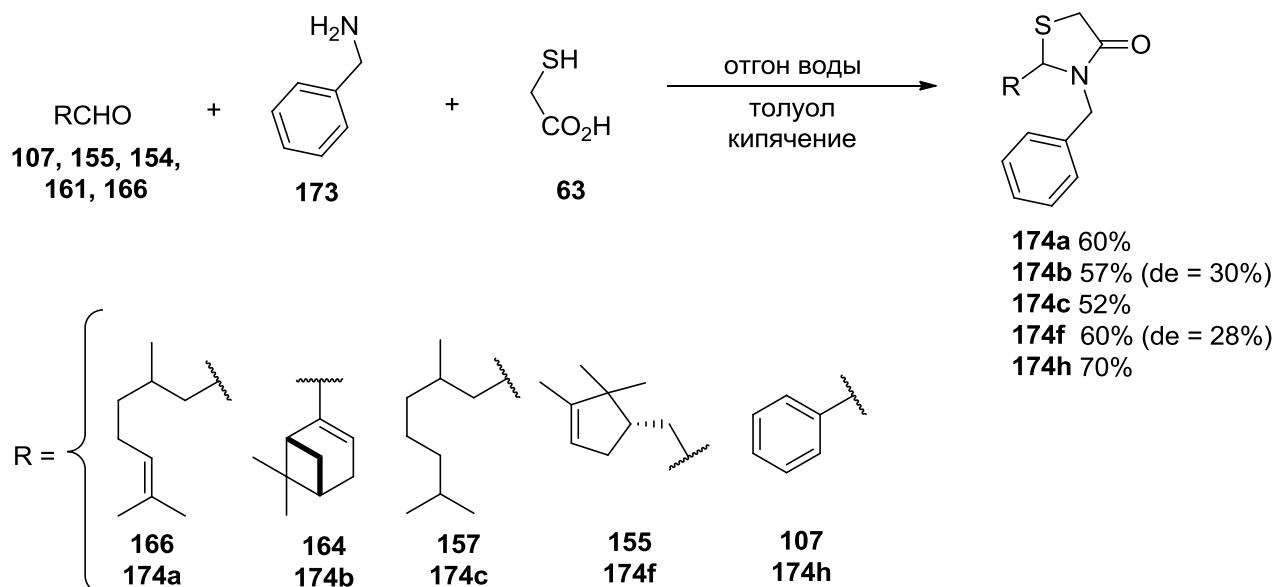


Таким образом, нами были получены некоторые монотерпеновые альдегиды, бромиды и амины для следующих синтезов.

3.2.2 Синтез 2-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-4-онов

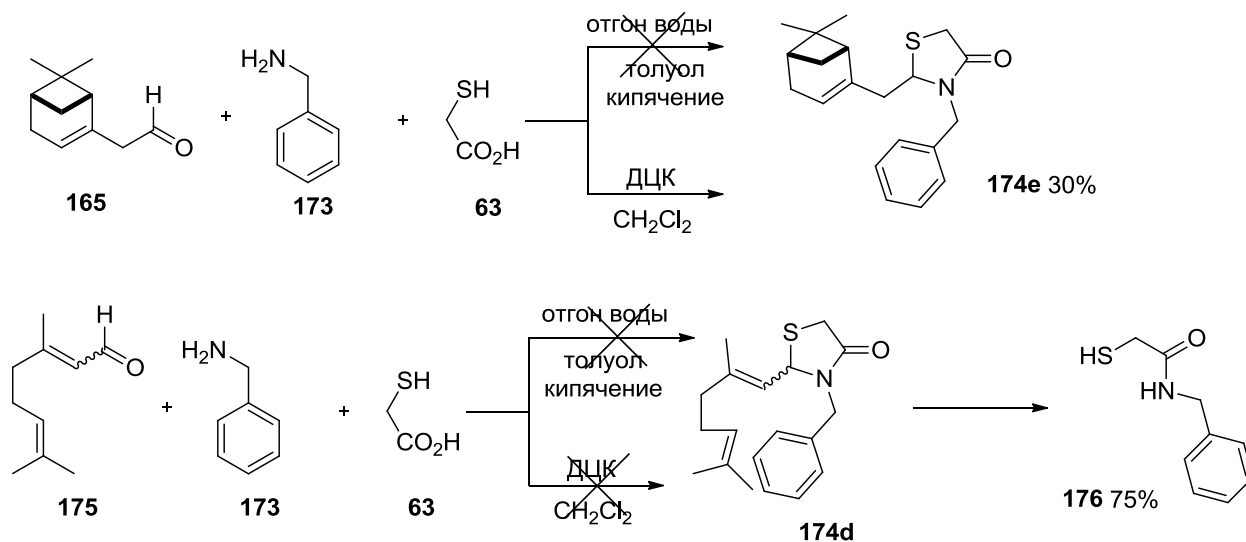
Синтез 2-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-4-онов **174** проводили с использованием трехкомпонентной конденсации между терпеновым альдегидом ((±)-цитронеллаль, (–)-миртеналь, 3,7-диметилоктаналь, (–)-камфоленовый альдегид), бензиламином **173** и тиогликолевой кислотой **63** при кипячении в толуоле. Соединения **174** были получены с умеренными и хорошими выходами после колоночной хроматографии (схема 60).

Схема 60.



При попытке синтеза соединения **174e** из нопиналя в вышеприведённых условиях (при кипячении в толуоле) наблюдалось осмоление реакционной смеси, и продукт получить не удалось. Поэтому было решено поменять условия реакции на более мягкие. Так, использование ДЦК в качестве гетероциклизирующего агента в хлористом метиле при 20°C позволило получить продукт **174e** с выходом 30%. Аналогично была проведена попытка синтеза соединения **174d** при использовании в качестве альдегидной компоненты цитраля **175**, однако, она не увенчалась успехом. Вместо **174d** наблюдалось образование продукта **176**, при этом замена условий никак не повлияла на результат (схема 61). По всей видимости, это связано с тем, что цитраль **175** менее реакционноспособен; тиогликолевая кислота **63** и бензиламин **173** быстрее реагируют между собой.

Схема 61.



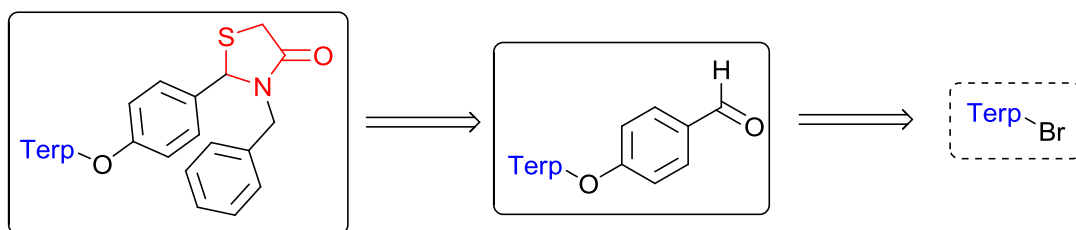
Поскольку в результате синтеза соединений образуется новый стереоцентр, то продукты **174** представляют собой смесь оптических изомеров, а при наличии хирального центра в монотерпеноидном фрагменте – смесь диастереомеров. По данным ^1H ЯМР для соединений **174** значение d_e не превышает 30%. Наиболее высокое значение d_e наблюдалось при использовании (–)-миртеналя в качестве альдегида, в этом случае образуется смесь двух диастереомеров **174b** с $d_e = 30\%$ (соотношение основного и минорного изомера определялось на основании сигналов метильных групп монотерпеноидного фрагмента и атома водорода в положении 2 тиазолидинового ядра). Если в качестве исходного альдегида использовалась рацемическая смесь, то возможно образование смеси четырех оптических изомеров (как, например, для **174a**). В спектре ^1H ЯМР соединения **174a** можно выделить сигналы двух соединений в равном соотношении, по-видимому нулевой диастереомерный избыток обусловлен удалённостью хирального центра монотерпеноида от стереоцентра тиазолидин-4-она. Хроматографическими методами изомеры разделить не удалось.

Описанные в данном разделе результаты, приведены в публикациях [86–88].

3.2.3 Синтез 2-монотерпеноидарилзамещенных тиазолидин-4-онов

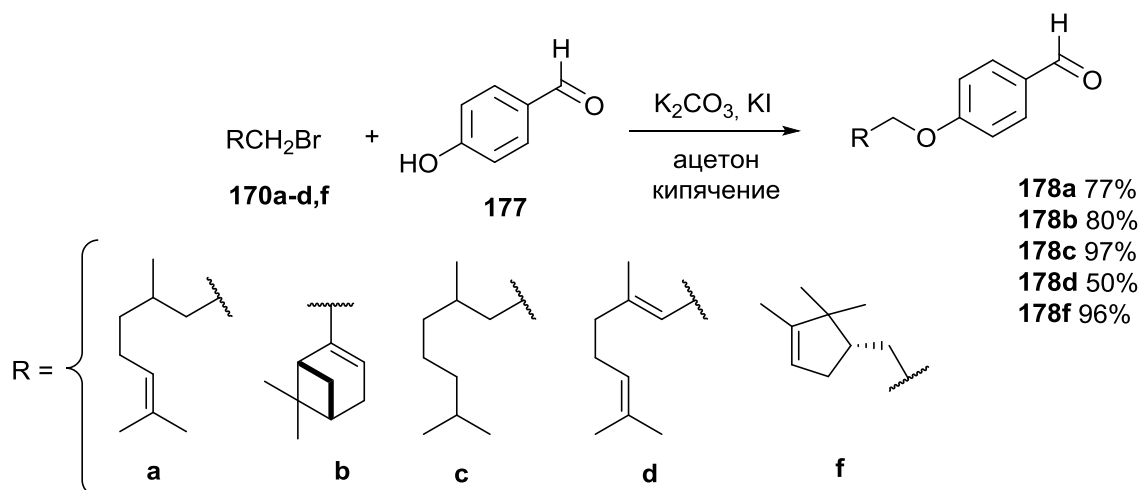
Следующей задачей стал синтез тиазолидин-4-онов, содержащих бензильный заместитель в третьем положении и монотерпеноидный заместитель, который связан с гетероциклическим ядром через ароматический линкер по положению 2. Для синтеза целевых соединений **180** необходимо использовать монотерпеноидзамещенные бензальдегиды.

Схема 62.



Соответствующие альдегиды **178a-f** были получены по реакции замещения между соответствующим монотерпенилбромидом ((±)-цитронеллилбромидом, (–)-миртенилбромидом, 3,7-диметилоктанилбромидом, геранилбромидом и (–)-камфоленовым бромидом) и *n*-гидроксibenзальдегидом **177** в условиях кипячения в ацетоне в присутствии K_2CO_3 (схема 63).

Схема 63.



При использовании (–)-нопилбромида **152** в качестве алкилирующего агента наряду с образованием соединения **178e** наблюдался продукт реакции элиминирования (**179**). Причем целевой **178e** оказался минорным продуктом. Поэтому был проведен подбор условий синтеза (схема 64, таблица 5). Использование нагрева действием микроволнового излучения не дало желаемого результата (таблица 5, условие *b*), а использование реакции Мицунобу привело к увеличению выхода лишь на 5% (таблица 5, условие *c*). Добавление же двух эквивалентов **152** (условия реакции *d*) позволило увеличить выход до 50% (таблица 5).

Схема 64.

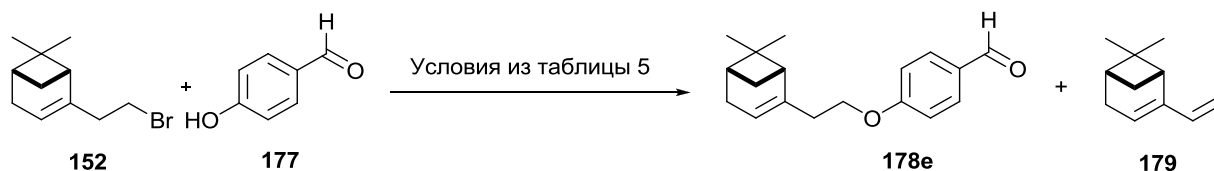


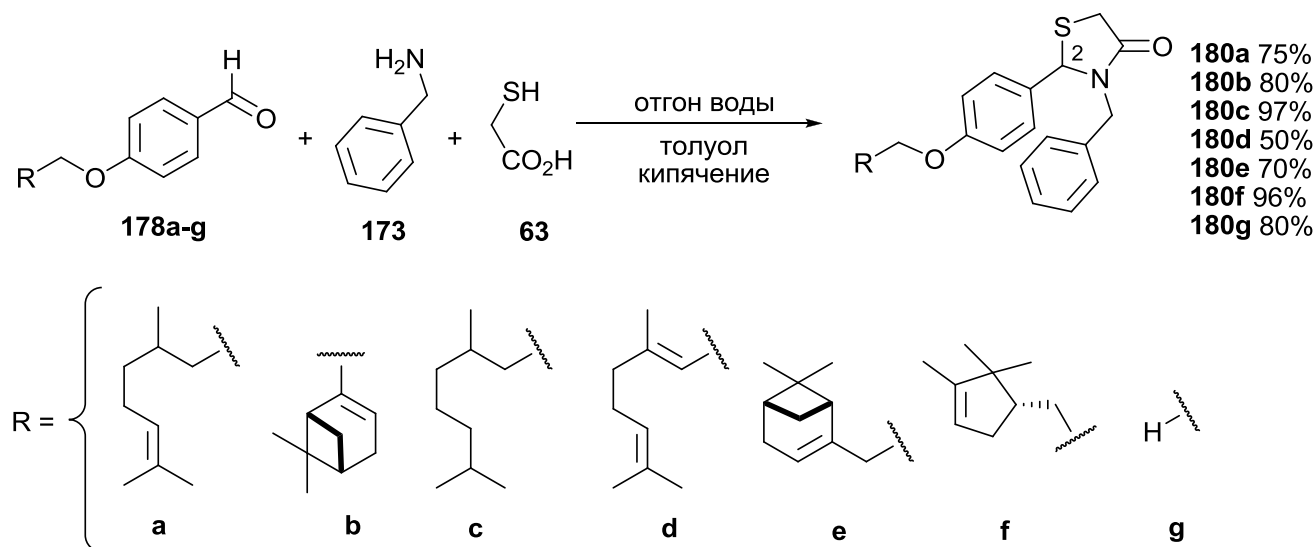
Таблица 5.

№	Условия	Выход 178e
<i>a</i>	(152/177 =1/1), K ₂ CO ₃ , KI, ацетон кипячение	20%
<i>b</i>	(152/177 =1/1) K ₂ CO ₃ , KI, ацетон, 80 °C MW	15%
<i>c</i>	(152/177 =1/1), DEAD, PPh ₃ , ТГФ, комнатная температура	25%
<i>d</i>	(152/177 =2/1), K ₂ CO ₃ , KI, ацетон, кипячение	50%

После этого, с использованием *one pot* конденсации между *n*-замещенным бензальдегидом **178**, бензиламином **173** и тиогликолевой кислотой **63** была синтезирована серия

производных тиазолидин-4-она **180a-f** (схема 65). Также для исследования взаимосвязи «структура-активность» и определения роли монотерпенового фрагмента было синтезировано соединение **180g**, содержащее метильный заместитель, который связан с гидроксильной группой.

Схема 65.



Синтезированные соединения также являются смесью оптических изомеров. Из-за того, что оптически активный монотерпеновый фрагмент удален от реакционной альдегидной группы, реакция образования тиазолидин-4-онового цикла протекает нестереоселективно. Химические сдвиги атомов в паре образующихся диастереомеров в спектрах ^1H ЯМР совпадают.

Таким образом, нами была синтезирована серия производных тиазолидин-4-она, содержащих бензильный заместитель в третьем положении, а также некоторые монотерпеновые заместители, присоединенные к гетероциклическому остову напрямую по второму положению. Было показано, что ($\pm$)-цитронеллаль, (–)-миртеналь, 3,7-диметилоктаналь, а также (–)-камфоленовый альдегид реагируют хорошо в приведенных условиях. Для малоустойчивого монотерпеноида ((–)-нопиналь) были подобраны более мягкие условия. Для такого монотерпеноида, как цитраль, подобрать условия не получилось. Он оказался неактивным в мягких условиях и неустойчивым при более высоких температурах.

Также была получена серия тиазолидин-4-онов, с бензильным заместителем в третьем положении, а также монотерпеноидными заместителями, присоединенными к гетероциклическому остову через *n*-оксифенильный линкер по второму положению.

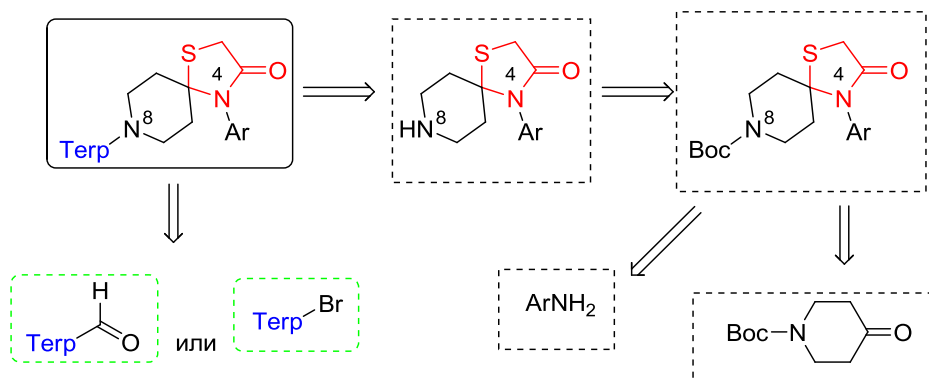
Описанные в данном разделе результаты, приведены в публикациях [86–88].

3.2.4 Синтез 8-монотерпензамещенных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов

Как упоминалось ранее, все полученные выше 2-монотерпеноидзамещенные тиазолидин-4-оны имеют одну общую структурную особенность. Они получают в виде смеси оптических изомеров по положению 2. Введение в реакцию симметричного циклического кетона, позволит получить спирособединение в качестве единственного изомера, а наличие в нём функциональной группы – провести введение требуемого заместителя.

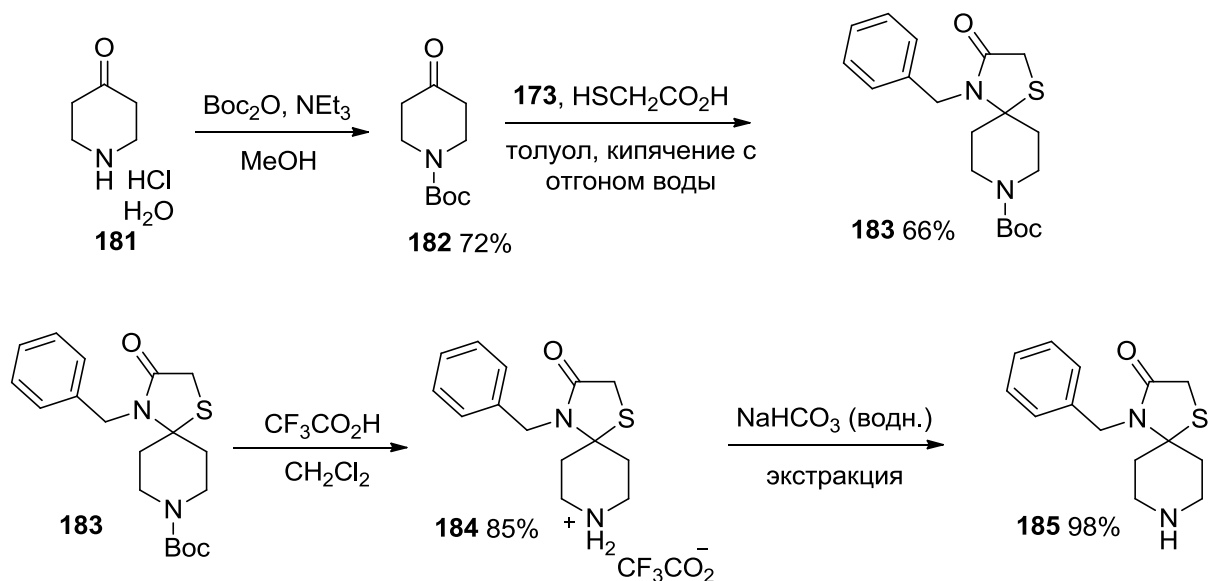
Нами были проведены синтезы некоторых спирособединений, содержащих бензильный заместитель в четвертом положении, заместители ряда монотерпенов в положении 8, в соответствии с предложенной схемой 66. В качестве ароматического амина мы выбрали простой бензиламин, а в качестве кетона – N-Вос-пиперид-4-он. Использование N-пиперидона с *трет*-бутилоксикарбонильной группой удобнее, чем его незамещённого аналога, поскольку повышается его растворимость в органических растворителях.

Схема 66.



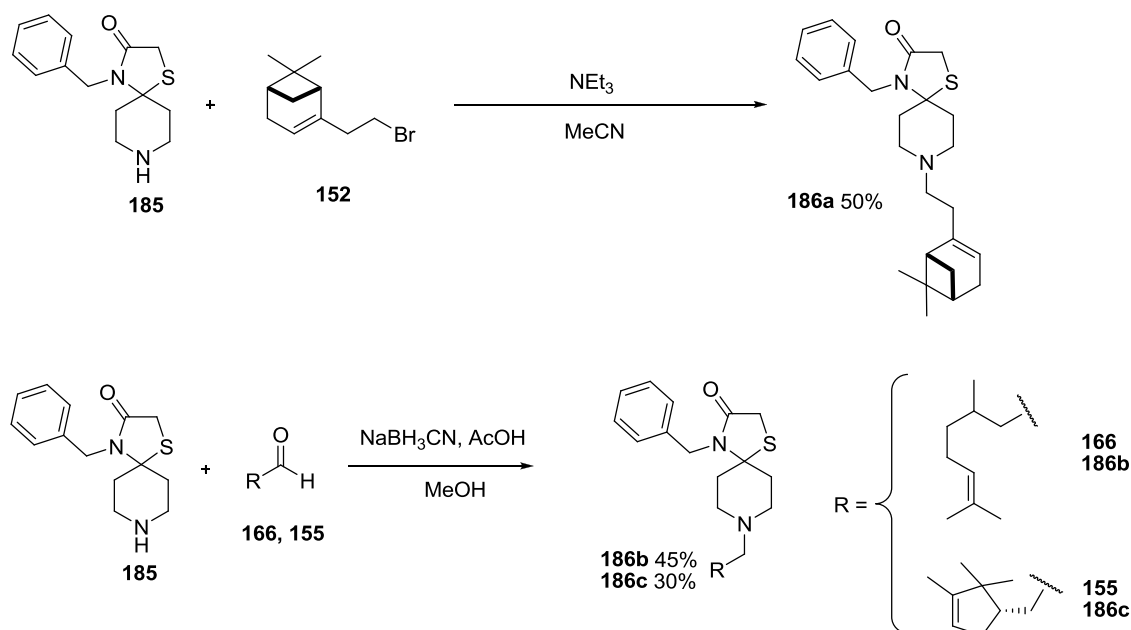
Сначала нами был синтезирован пиперидон **182** с третбутилоксикарбонильной защитной группой по реакции между пиперидоном **181** (коммерчески доступный реагент) и Boc_2O в метаноле при 20°C [89]. После этого с использованием трехкомпонентной конденсации между бензиламином **173**, N-Вос-пиперидоном и тиогликолевой кислотой было синтезировано спирособединение **183**. Удаление *трет*-бутилоксикарбонильной группы действием трифторуксусной кислоты в хлористом метиле привело к трифторацетату **184** из которого получили сам амин **185** (схема 67).

Схема 67.



Затем синтез целевых соединений **186** был осуществлен двумя различными способами. Так, при синтезе соединений с (–)-нопильным заместителем в положении 2 (**186a**), нами был выбран способ синтеза с использованием бромида **152**, поскольку бромид проще получить из (–)-нопола, чем синтезировать (–)-нопиналь. Для синтеза двух других соединений с (±)-цитронеллильным (**186b**) и (–)-камфоленовым (**186c**) заместителями мы решили использовать реакцию восстановительного аминирования между амином **185** и соответствующими альдегидами (схема 68).

Схема 68.



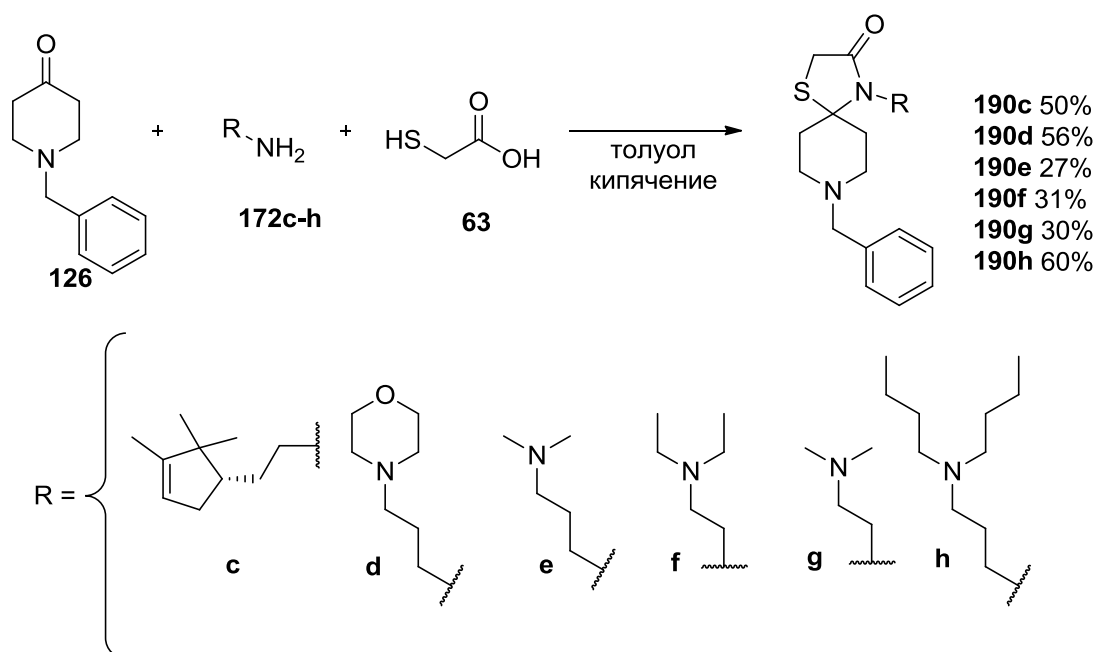
Целевые соединения **186a-c** были получены с выходами 30-50% после колоночной хроматографии.

Таким образом, нами были предложены два подхода к синтезу 1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-онов, содержащих бензильный заместитель в положении 4, а также монотерпеновый заместитель в положении 8. Показано, что, для введения монотерпеновых заместителей во второе положение могут быть использованы как альдегиды, так и бромиды.

3.2.5 Синтез 4-монотерпензамещенных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов

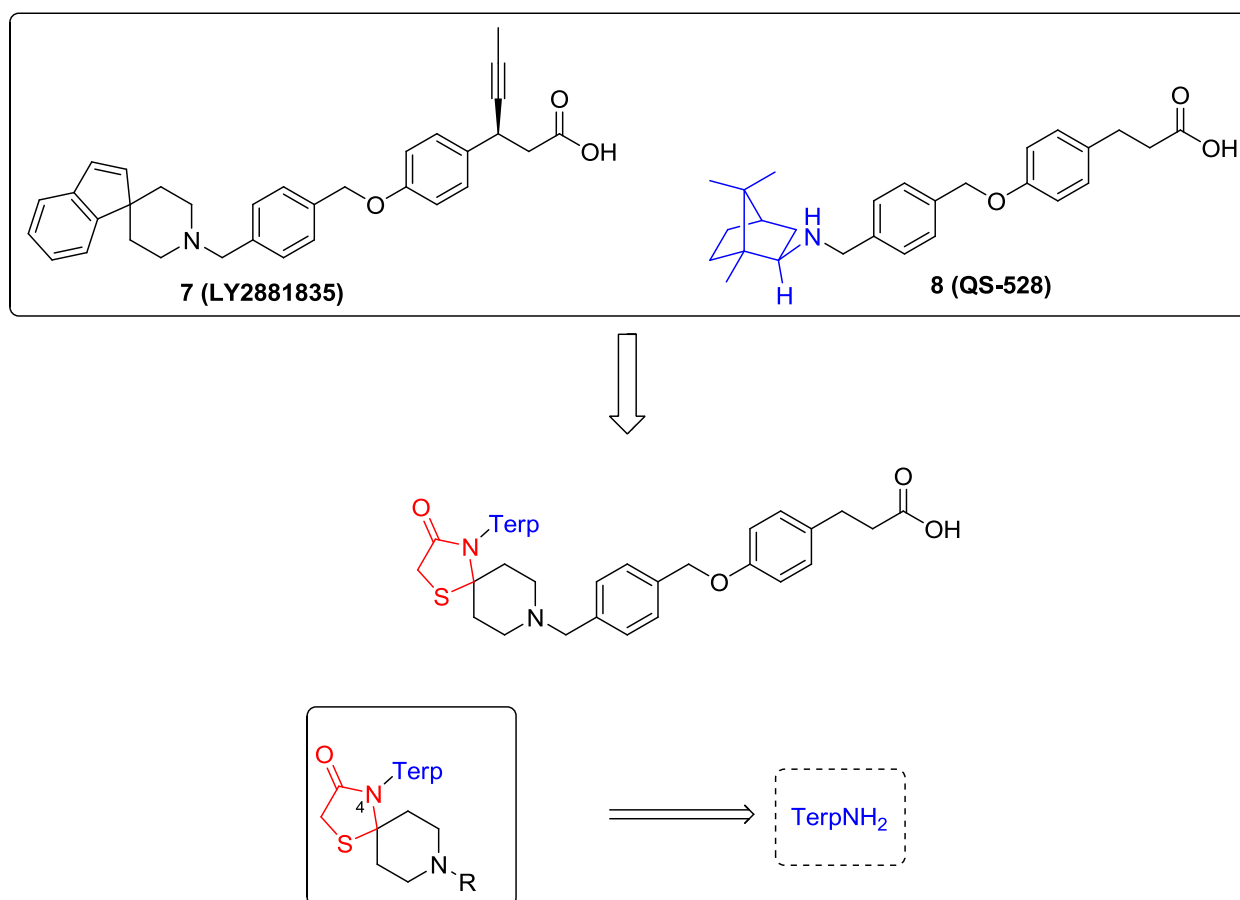
1-Тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-оны с монотерпеновыми заместителями в положении 4 мы получали для дальнейшего тестирования их в качестве противоязвенных или гипогликемических агентов. Такая структура позволяет избежать образования смеси стереоизомеров, поскольку в ней отсутствует ассиметрический центр при атоме углерода во втором положении. В качестве исходных прекурсоров для потенциальных противоязвенных агентов мы выбрали (–)-камфоленовый амин, как возможный фармакофорный фрагмент для данного типа активности, а для расширения линейки соединений некоторые коммерчески доступные амины, как возможные биоизостеры аминокпропилморфолинового фрагмента (соединение 5). По реакции конденсации между N-бензилпиперидоном, аминами **172c-h** и тиогликолевой кислотой была получена серия 1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-онов, в которых вариабельной частью является заместитель в четвертом положении (схема 69).

Схема 69.



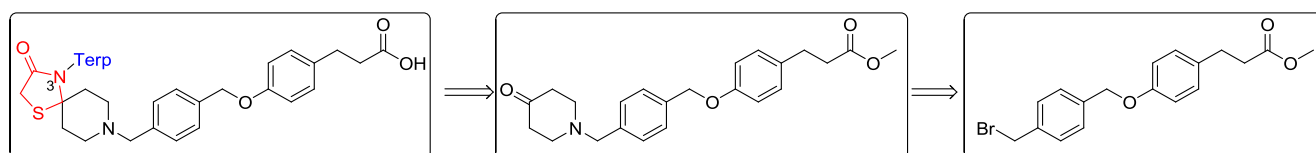
В дизайне новых соединений, нацеленных на гипогликемическое действие, мы опирались на данные о соответствующей активности производных МБФПК со спироциклическими мотивами на периферии молекулы (**LY2881835** – агонист FFA1, содержащий спироциклический фрагмент, является успешным кандидатом в противодиабетические препараты) и монотерпеновых производных МБФПК (**QS-528**). Варибельной частью для синтеза производных МБФПК с фрагментом 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она является монотерпеновый остаток в положении 4. Следовательно, для синтеза ими были использованы монотерпеновые амины **172** (схема 70).

Схема 70.



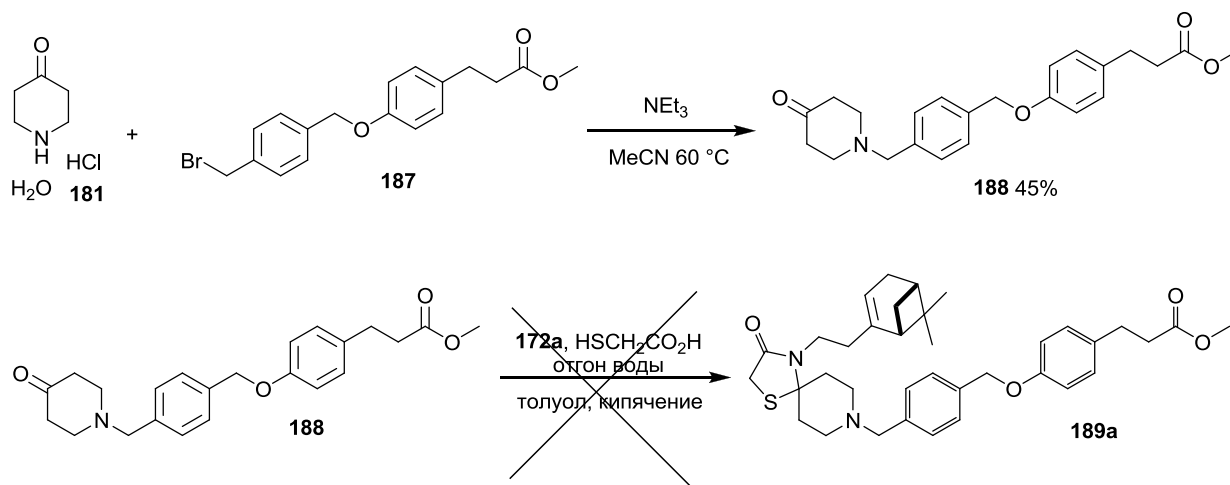
Сначала мы предложили ввести пиперидон с состав фрагмента МБФПК, а на следующем этапе сформировать спирофрагмент (схема 71).

Схема 71.



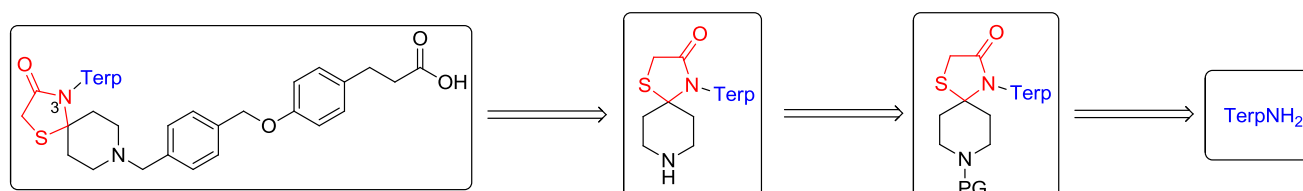
Так мы получили соединение **188** по реакции между **181** и **187** (схема 72). Однако, при попытке сформировать спирофрагмент, наблюдалось осмоление, и продукт **189a** получить не удалось.

Схема 72.



После неудачной попытки мы поменяли подход к синтезу. В отличие от предыдущего подхода, в данном случае предполагалось первоначальное создание спирофрагмента с последующим введением его в состав производного МБФПК (схема 73).

Схема 73.



В качестве защитной группы была выбрана бензильная группа. Мы использовали её, поскольку исходный N-бензилпиперидон коммерчески доступный реагент и бензильная группа легко удаляется гидрогенолизом.

Так, соединения с бензильным заместителем во втором положении, а также (–)-нопильным, (±)-цитронеллильным и (–)-камфоленовым заместителями в третьем положении были получены с использованием трёхкомпонентной конденсации между N-бензилпиперидоном **126**, монотерпеновыми аминами **172a-c** и тиогликолевой кислотой **63** (схема 74).

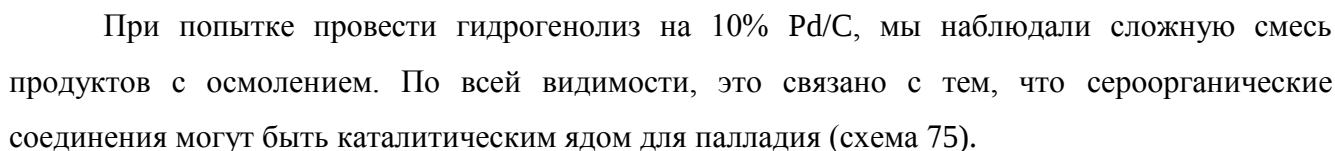
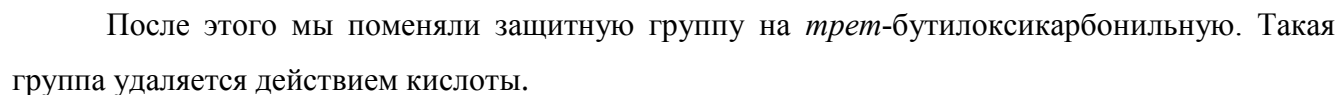


Схема 75.



Сначала следуя схеме 76, нами был синтезирован спиро-тиазолидин-4-он **192a** по трехкомпонентной конденсации между амином **172a**, N-Вос-пиперидоном и тиогликолевой кислотой. Для ведения спиросоединения в состав фенилпропановой кислоты необходимо было удалить защитную группу. Обычно *трет*-бутилоксикарбонильную защитную группу удаляют действием кислоты Брэнстеда в хлористом метиле, но при использовании трифторуксусной кислоты, как стандартного реагента, наблюдалось осмоление реакционной смеси. Поэтому, были опробованы другие условия. Однако, ни использование ZnBr_2 , ни TMSCl , ни $\text{TMSCl}/\text{NEt}_3$ не привели к удовлетворительным результатам (таблица 6).

Схема 76.

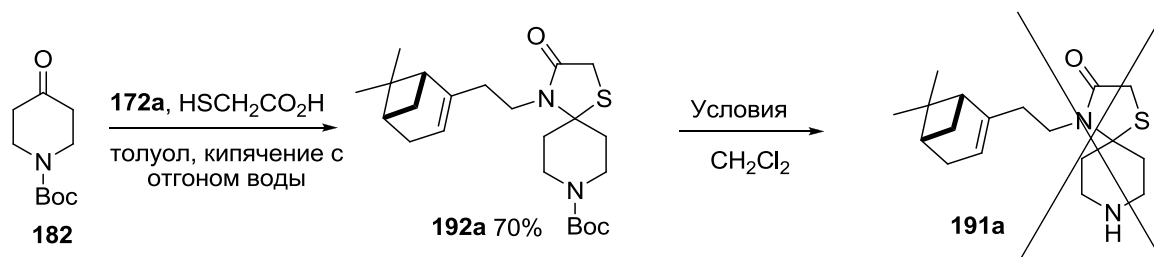
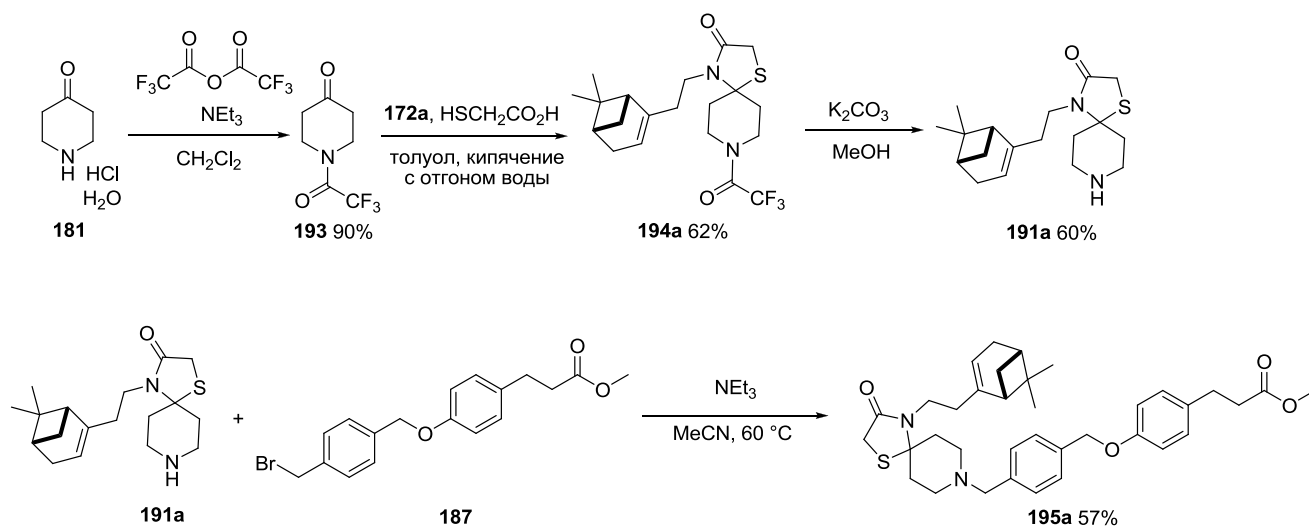


Таблица 6.

№	Условия	Результат
<i>a</i>	CF ₃ COOH	Осмоление
<i>b</i>	ZnBr ₂	Нет реакции
<i>c</i>	1. TMSCl. 2. H ₂ O	Осмоление
<i>d</i>	1. TMSCl, NEt ₃ . 2. H ₂ O	Нет реакции

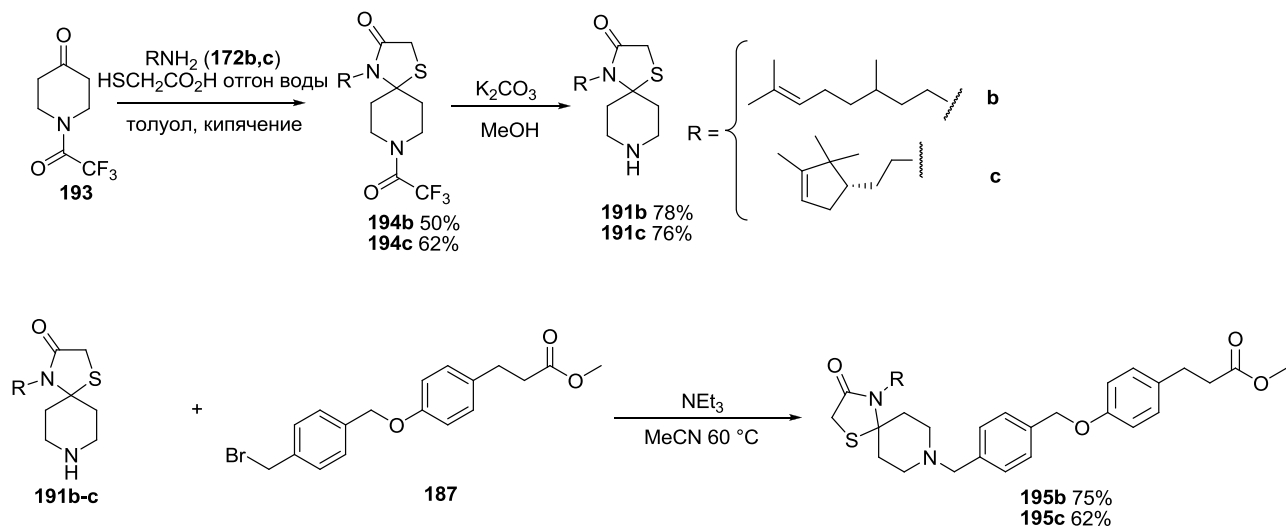
Поскольку при использовании кислот наблюдалось осмоление 4-монотерпензамещенных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов, возможно следует использовать такую группу, которая удалялась бы не в кислых, а в основных условиях. Это могло бы предотвратить использование кислот. Одной из таких защитных групп является трифторацетильная. Так, сначала мы синтезировали N-трифторацетилпиперидон **193** по методике [90]. После этого, трехкомпонентная конденсация с (–)-нопиламином **172a** привела к **194a**. Защитная группа в соединении была удалена действием K₂CO₃ в метаноле. После этого реакция замещения между **195a** и **187** привела к образованию эфира **195a** (схема 77).

Схема 77.



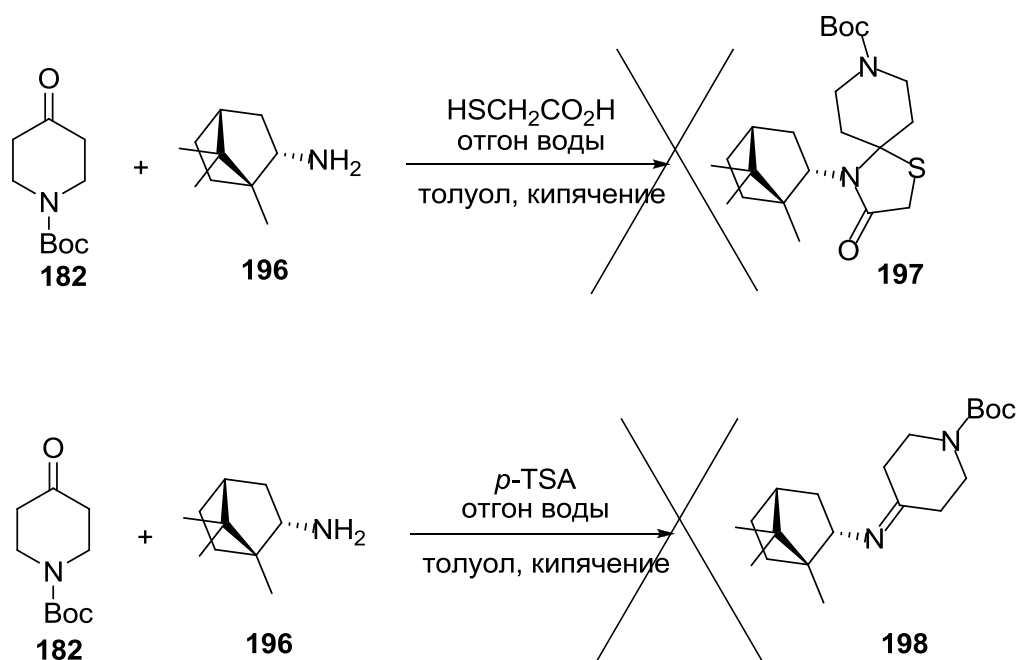
После синтеза **195a**, отработанные условия были распространены на два других соединения **195b,c**, которые были получены с выходами 75 и 62% соответственно после колоночной хроматографии (схема 78).

Схема 78.



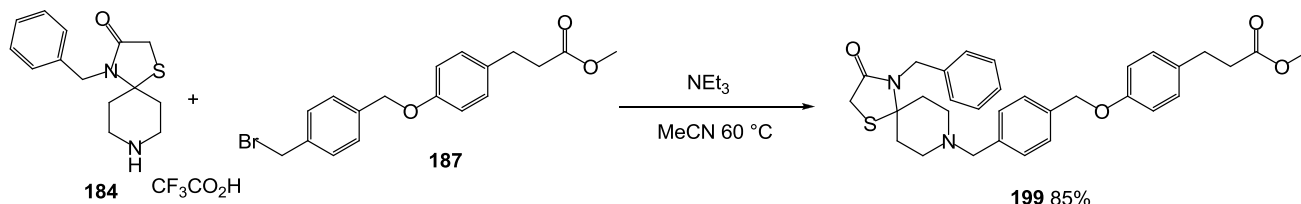
Также была проведена попытка введения стерически-затрудненного амина – *эндо*-борниламина **196** в состав спиро-тиазолидин-4-она для последующего синтеза фенилпропановой кислоты. Однако, было показано, что в ходе реакции образования продукта **197** не наблюдалось. После этого, мы решили сначала синтезировать имин **198**, который можно было бы ввести в реакцию с тиогликолевой кислотой. К сожалению, образование имина **198** тоже не наблюдалось (схема 79).

Схема 79.



Заключительная стадия синтеза целевых соединений включает гидролиз метиловых эфиров. Для подбора условий гидролиза в качестве модельного субстрата было выбрано соединение **199**, которое, нами было получено по реакции между трифторацетатом **184** и бромидом **187** (схема 80).

Схема 80.



Щелочной гидролиз соединения **199** с использованием LiOH (таблица 7, условие *a*) не привёл к желаемому результату. Как можно видеть из данных таблицы 7, ни нагрев реакционной смеси (условия *b,d*), ни увеличение количества гидроксида лития (условия *b,c*) также не приводили к образованию продукта гидролиза. Однако, проведение реакции в ДМФА, повышение температуры реакции до 80 °C и добавление иодида калия дало продукт **200** с выходом 50%.

Схема 81.

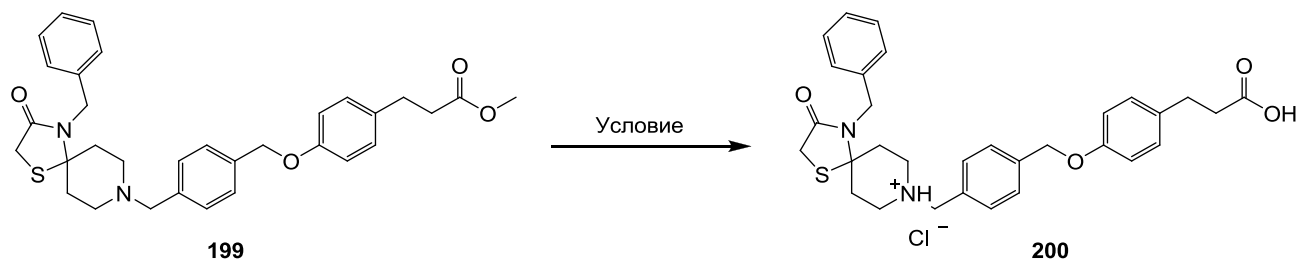


Таблица 7.

№	Условие	Результат
<i>a</i>	LiOH (4 экв.), ТГФ, MeOH, вода, комн. т.	Нет реакции
<i>b</i>	LiOH (4 экв.), ТГФ, MeOH, вода, 40 °C	Нет реакции
<i>c</i>	LiOH (5 экв.), ТГФ, MeOH, вода, 40 °C	Нет реакции
<i>d</i>	LiOH (5 экв.), ДМФА, 80 °C	Нет реакции
<i>e</i>	1. LiOH (10 экв.), KI (10 мол. %), ДМФА, 80 °C 2. HCl (водн.)	Выход 50%

1. LiOH, KI, 80 °C
 ДМФА
 2. HCl

195a-c

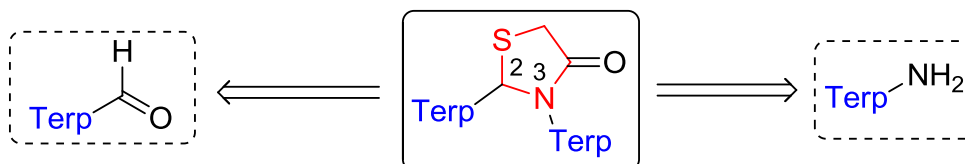
201a 50%
201b 42%
201c 40%

R = **a** **b** **c**

Описанные в данном разделе результаты, приведены в публикациях [75,76,91–93].

3.2.6 Синтез 2,3-бис-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-4-онов и 4,8-бис-монотерпеноидзамещенных 1-тиа-4,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-онов

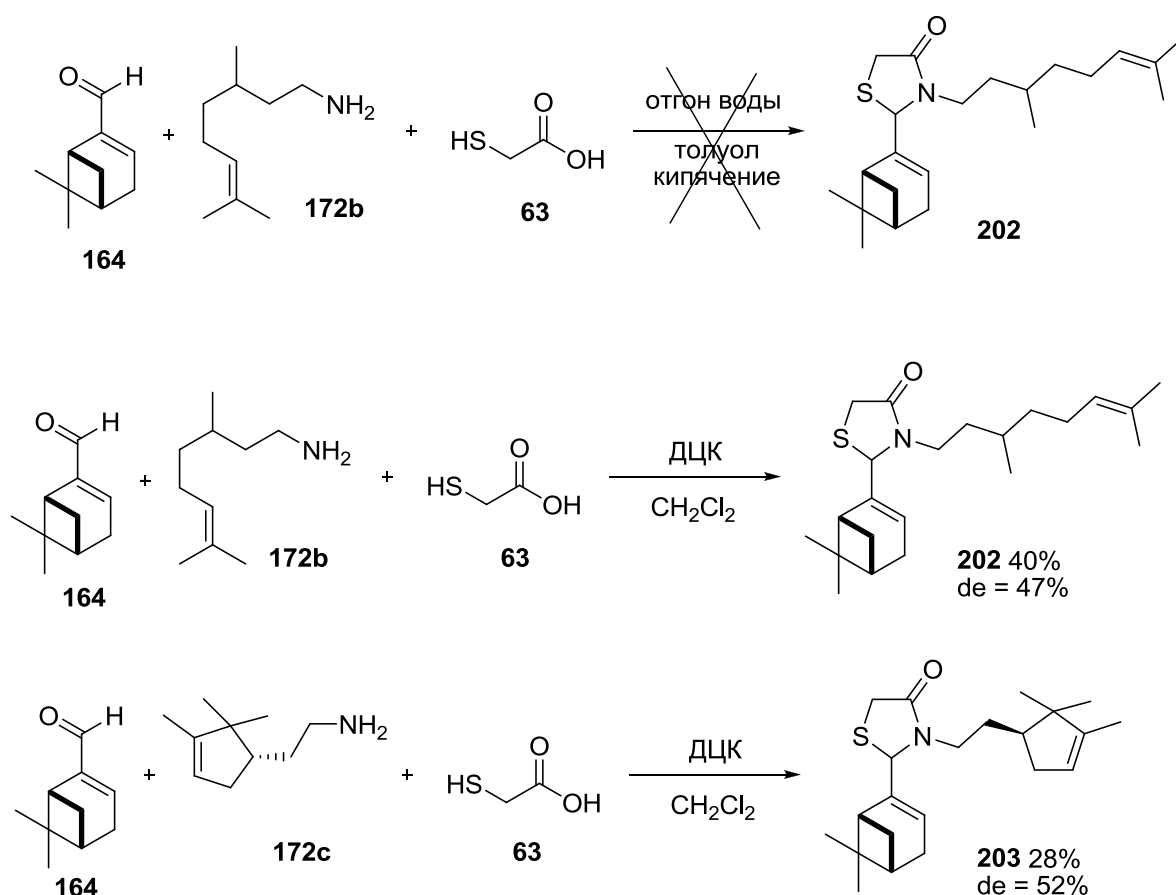
Схема 83.



Трёхкомпонентная конденсации между ($\pm$)-цитронеллиламином **172b** и (–)-миртенам **164** в присутствии тиогликолевой кислоты в условиях кипячения в толуоле с отгоном воды привела к осмолению реакционной смеси, поэтому, мы использовали подобранные ранее условия реакции (схема 61) с использованием ДЦК. При проведении реакции в хлористом

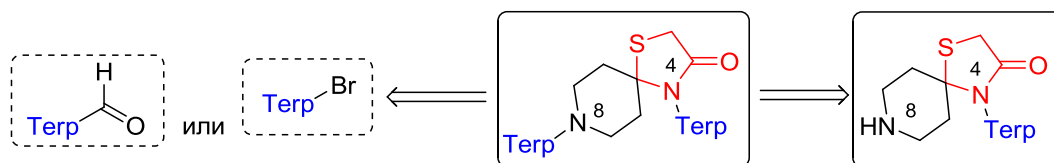
метилена при 20°C в течение четырёх часов было получено соединение **202** с выходом 40% после выделения колоночной хроматографией (схема 84). Аналогично, но с несколько меньшим выходом (28%) при использовании (–)-камфоленового амина **172c** было получено соединение **203**. Поскольку в синтезе **203** участвуют хиральные соединения и образуется новый хиральный центр, то в реакции образуется смесь диастереомеров. В спектрах ^1H ЯМР соединений **202** и **203** наблюдаются два набора сигналов атомов водорода метильных групп монотерпеноидных фрагментов. Значения *de* для пар наблюдаемых в спектрах ЯМР диастереомеров 47 и 52% для соединений **202** и **203** соответственно. Хроматографическими методами диастереомеры разделить не удалось.

Схема 84.



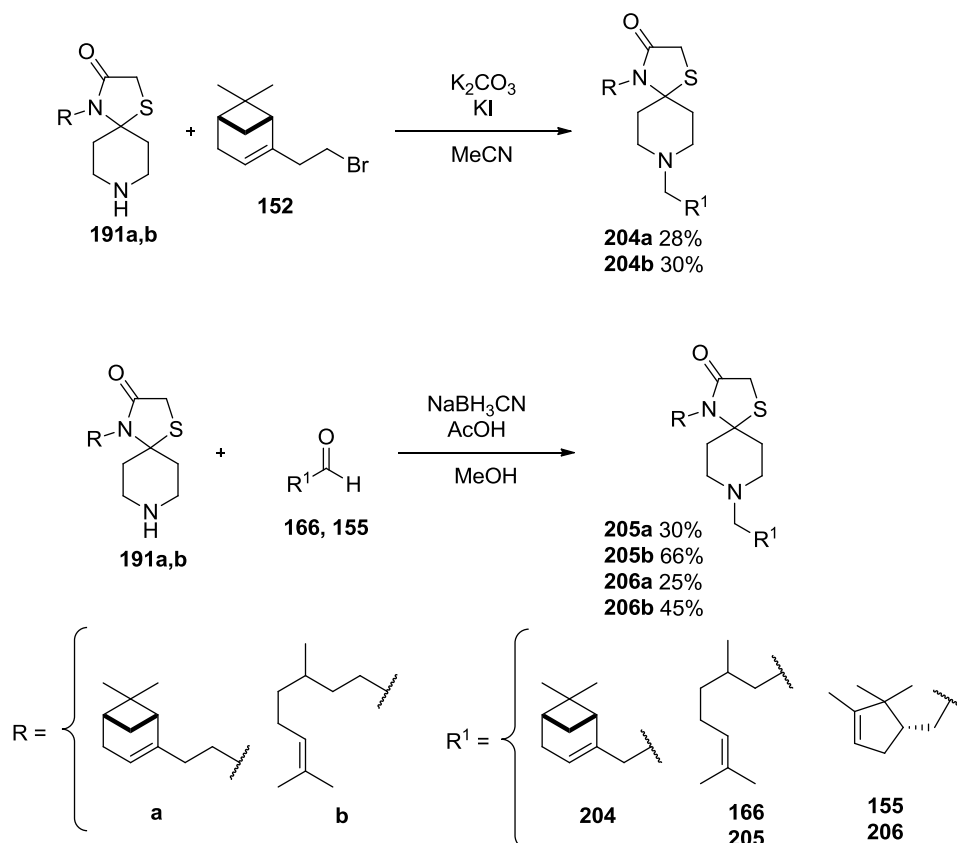
Для функционализации производных спиротиазолидин-4-она заместителями ряда монотерпенов по обоим положениям гетероциклического остова был использован подобранный нами ранее способ синтеза с использованием полученных ранее соединений **186a,b**. Синтез проводился в соответствии со схемой 85.

Схема 85.



Для синтеза мы использовали синтезированные нами ранее спиросоединения с (–)-нопильным и (±)-цитронеллильным фрагментами в положении 4 (схема 86). Синтез проводился в соответствии с методиками, описанными ранее (пункт 3.2.4), т.е. с использованием (–)-нопилбромида **152** для получения соединений **204** и монотерпеновыми альдегидами для получения соединений **205-206**.

Схема 86.



Таким образом, нами были синтезированы некоторые производные тиазолидин-4-она, содержащих два монотерпеновых фрагмента в положениях 2 и 3 и была показана возможность синтеза производных 1-тиа-4,8-дiazаспиرو[4.5]декан-3-онов (спиротиазолидин-4-онов), содержащих оба монотерпеновых заместителя в положениях 4 и 8.

4. Анализ результатов биологической активности

4.1 Анализ данных по противоязвенной активности полученных соединений на индометациновой модели *in vivo*.

Желудочно-кишечные заболевания (гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки) – это распространенные заболевания, которые вызваны нарушением множества агрессивных и защитных факторов, воздействующих на слизистую оболочку желудка. Сейчас в клинической практике используются множество препаратов с различным механизмом действия. Однако, они не лишены своих недостатков. К ним можно отнести, например, абдоминальные боли [94], повышение риска возникновения кишечных инфекций в связи с понижением кислотности желудка [95]. Это, в свою очередь, приводит к необходимости поиска новых противоязвенных препаратов.

На данном этапе проводилось исследование противоязвенных свойств новых соединений как структурных аналогов ранее обнаруженного противоязвенного агента 5. В качестве таких потенциальных активных молекул были синтезированы его аналоги с тиазолидин-2,4-дионовым ядром с фрагментами монотерпенов (включая камфоленильный заместитель). Также, поскольку соединение 5 является смесью оптических изомеров, в работе были синтезированы замещенные тиазолидин-4-оновые аналоги, но со структурным фрагментом 1-тия-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-оны, как соединения, в которых отсутствует ассиметрический центр.

Скрининг *in vivo* на противоязвенную активность проводился на индометациновой модели (таблица 8) на крысах стока Wistar по методу Паулса. В качестве стандарта использовано противоязвенное средство омепразол®. Биологические испытания проводились сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН.

В рамках проводимых испытаний ИП - индекс Паулса, ПА - противоязвенная активность (соединение обладает противоязвенной активностью, если ПА > 2).

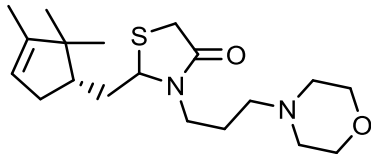
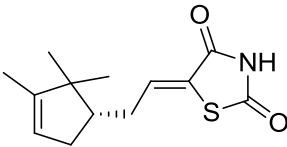
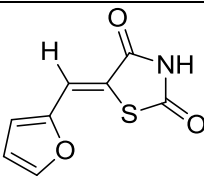
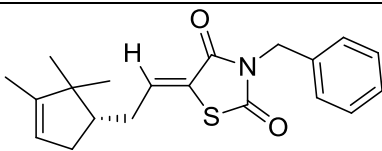
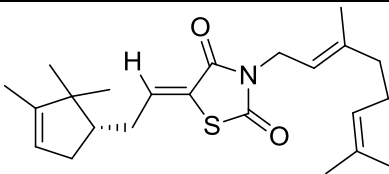
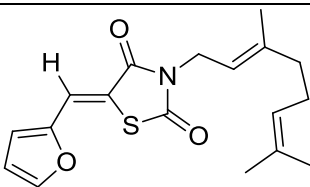
Индекс Паулса и противоязвенную активность вычисляли по следующим формулам:

$$\text{ИП} = \frac{\text{среднее число язв на 1 животное в группе} \cdot \% \text{ поражения животных}}{100}$$

$$\text{ПА} = \frac{\text{ИП}_{\text{контрольной группы}}}{\text{ИП}_{\text{опытной группы}}}$$

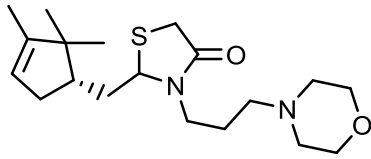
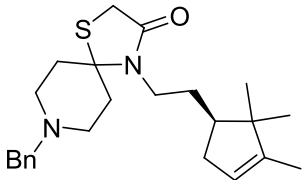
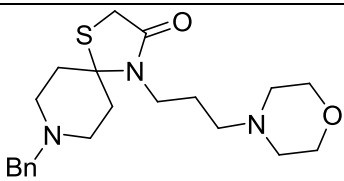
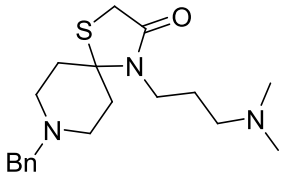
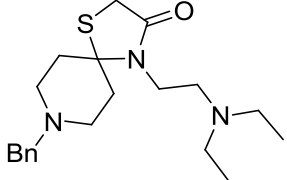
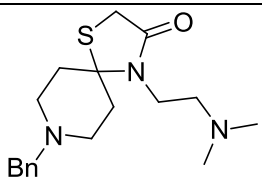
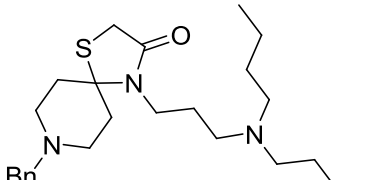
Как можно увидеть из таблицы 8, противоязвенную активность *in vivo* на индометациновой модели тиазолидин-2,4-дионы не показали.

Таблица 8.

Соединение	Структура	ИП	ПА
Омепразол		1.8	4.7
5		1.8	5.2
159g		9.5	1.6
159f		15.7	1.0
162g		9.7	0.8
160g		10.7	1.2
160f		12.7	1.0

В ряду 1-тиа-4,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-3-онов с алифатической аминогруппой в положении 4, некоторые соединения показали антиульцерогенное действие, причем у соединений **190e** и **190g** активность была на уровне противоязвенного препарата омепразол® и литературного соединения **5**.

Таблица 9.

Шифр	Структура	ИП	ПА
Омепразол		1.8	4.7
5		1.8	5.2
190c		8.0	1.1
190d		5.3	1.6
190e		1.8	4.7
190f		5.7	1.7
190g		2.6	5.9
190h		2.7	2.7

4.2 Анализ данных по активности полученных соединений по отношению к ферменту репарации ДНК человека TDP1

В противораковой терапии одним из способов борьбы с лекарственно-устойчивыми видами опухолей является использование ингибиторов ферментов репарации ДНК. Такие

соединения способны вызывать гибель опухолевых клеток, путем нарушения нормального протекания клеточных процессов.

Топотекан и иринотекан – это известные ингибиторы топоизомеразы 1 (TOP1), которые используются против некоторых видов рака. Эти ингибиторы стабилизируют TOP1-ДНК комплекс, что приводит к ингибированию процесса религирования ДНК [96]. Одним из ферментов, который способен разрушить такой комплекс является тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (TDP1). TDP1 катализирует гидролиз фосфодиэфирной связи между 3'-фосфатным остатком ДНК и фрагментом тирозина TOP1, что антагонизирует действие ингибитора топоизомеразы 1. Таким образом, считается, что TDP1 ответственен за резистентность опухолей в противораковой терапии [97]. Следовательно, ингибируя действие TDP1, можно повысить эффективность ингибиторов топоизомеразы 1.

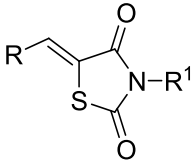
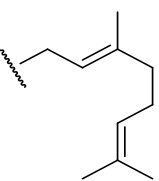
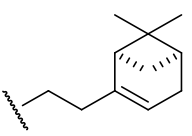
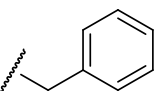
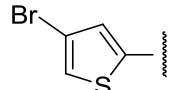
В качестве потенциальных ингибиторов мы выбрали замещенные тиазолидин-2,4-дионы и тиазолидин-4-оны как возможные аналоги производного роданина **6** ($IC_{50} = 0.87$ мкМ). Выбор монотерпеноидных заместителей основывался на том, что их роль важна в проявлении ингибирующей активности [12].

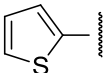
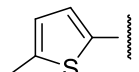
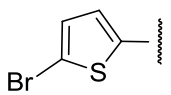
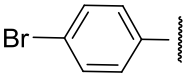
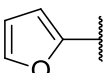
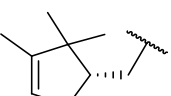
Изучение ингибирующей активности было выполнено сотрудниками Лаборатории биоорганической химии ферментов Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН совместно с соискателем под руководством д.х.н., акад. РАН О.И. Лаврик.

Ингибирующая активность соединений в отношении TDP1 была исследована *in vitro* в режиме реального времени. В качестве биосенсора использовался шестнадцатизвенный одноцепочечный олигонуклеотид, содержащий флуорофор (FAM) на 5'-конце и гаситель флуоресценции (BHQ1) на 3'-конце [98]. В качестве фермента был использован рекомбинантный TDP1. Фурамин был использован в качестве препарата сравнения.

Данные по ингибирующей активности производных тиазолидин-2,4-диона представлены в таблице 10. Значения концентраций полуингибирования представлены в мкМ.

Таблица 10.

			R^1			
			159	160	161	162
			H			
R	a		>100	0.65 ± 0.07	0.55 ± 0.07	>100

b		>100	>100	>100	>100
c		>100	2.9±0.1	2.3±0.1	>100
d		1.1±0.2	>100	2.5±0.4	1.9±0.3
e		>100	>100	>100	1.6±0.3
f		>100	3.4±0.1	>100	>100
g		>100	4.1±0.1	2.4±0.1	2.4±1.1

Фураимидин 1.2±0.3 мкМ

Из табличных данных можно заключить, что тип заместителя и его положение имеют значение для проявления активности. Так, в ряду монозамещенных по пятому положению тиазолидин-2,4-дионов ингибирующую активность показало только соединение **159d** с фрагментом 5-бромтиофена. Наличие монотерпенового заместителя в третьем положении 5-бромтиофензамещённых тиазолидин-2,4-дионов не всегда приводит к сохранению активности. В ряду **d**, соединение **160d** с геранильным заместителем не показало активности.

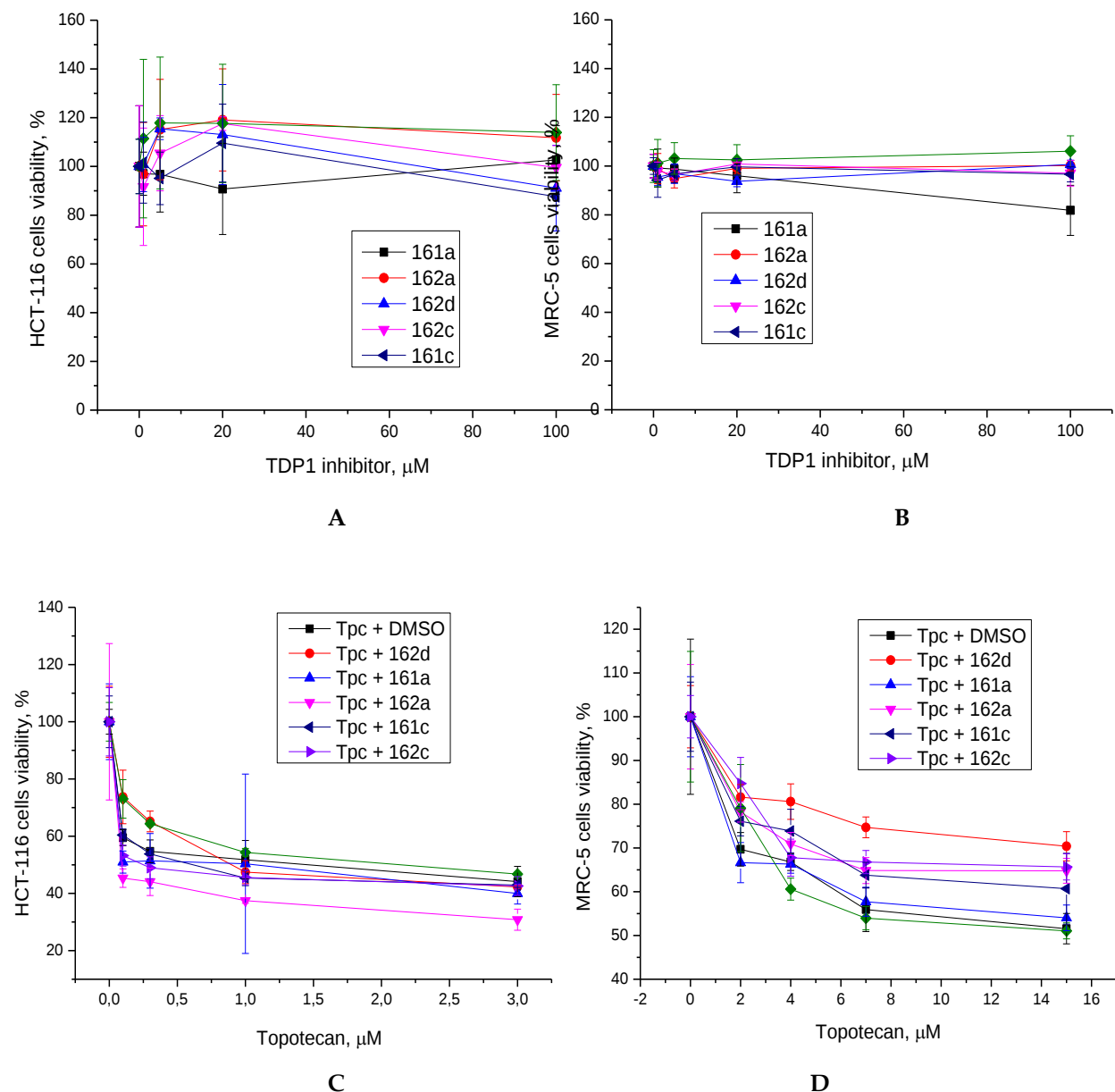
Соединение **159a** с 4-бромтиофенильным заместителем оказалось неактивным, но его аналоги с монотерпеновыми фрагментами (соединения **160a** и **161a**) обладают наиболее выраженной активностью в субмикромольных концентрациях (0.65 и 0.55 мкМ, соответственно). В серии соединений **159-162g** все соединения кроме монозамещенного аналога тиазолидин-2,4-диона **159g** ингибируют TDP1 в микромольных концентрациях.

В целом, анализ влияния структуры заместителей на ингибирующую активность не дает какой-либо четкой картины. Исходя из данных, можно лишь заключить, что монотерпеновые и бензильный заместители в третьем положении тиазолидин-2,4-дионового ядра, в целом, одинаково усиливают ингибирование TDP1 по сравнению с монозамещенными по положению 5 аналогами.

Поскольку ингибиторы TDP1 в будущем планируется использовать в сочетании с известными противоопухолевыми препаратами, нежелательно, чтобы исследуемые соединения обладали высокой токсичностью сами по себе. Цитотоксичность синтезированных соединений была исследована в отношении клеточных линий MRC-5 (фибробласты легких человека) и НСТ-116 (карцинома толстой кишки). Из данных, представленных на рисунке 11, видно, что ни

одно исследованное соединение не оказалось цитотоксичным в диапазоне концентраций от 1 до 100 мкМ (рисунки А, В).

Рисунок 11.

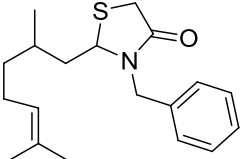
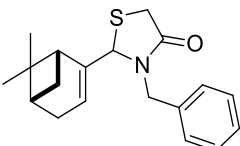
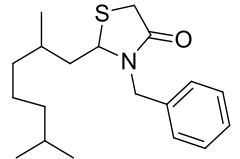
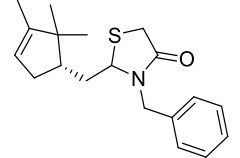
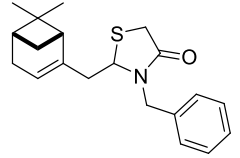
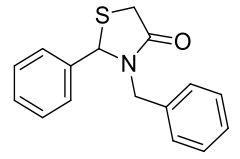


Затем активные соединения были подвергнуты скринингу *in vitro* на выявление синергического действия в комбинации с ингибитором топизомеразы (топотекан). Данные теста показали, что соединения не усиливают цитотоксический эффект топотекана для клеток НСТ-116 и MRC-5. Таким образом, несмотря на высокое сродство к ферменту репарации и низкую цитотоксичность, отсутствие сенсibiliзирующего действие топотекана эффекта не позволяет считать данные соединения ряда тиазолидин-2,4-дионов перспективными агентами противоопухолевой терапии.

Аналогичным образом была исследована ингибирующая активность производных тиазолидин-4-она, содержащих монотерпеноидные заместители. Данные по ингибирующей активности и цитотоксичности соединений **174** представлены в таблицах 10 и 11.

Экспериментальные данные *in vitro* показали, что тиазолидин-4-оны с фрагментами монотерпеноидов, присоединенных к гетероциклическому ядру в положение 2 напрямую (соединения **174**), неактивны по отношению к TDP1 в концентрациях 100 мкМ и ниже.

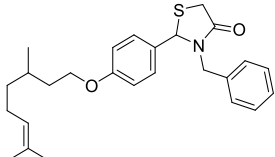
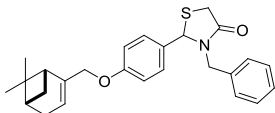
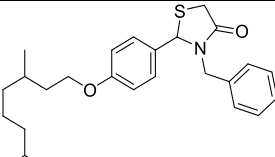
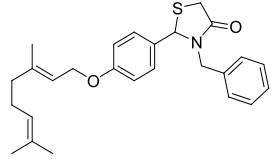
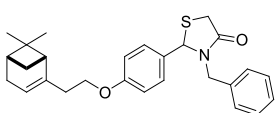
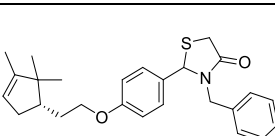
Таблица 11.

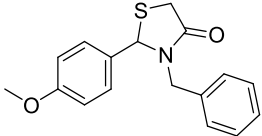
Соединение	Структура	TDP1, IC ₅₀ , мкМ	HeLa, CC ₅₀ , мкМ	HEK293A, CC ₅₀ , мкМ
174a		>100	Не определялось	Не определялось
174b		>100	Не определялось	Не определялось
174c		>100	Не определялось	Не определялось
174f		>100	Не определялось	Не определялось
174e		>100	Не определялось	Не определялось
174g		>100	Не определялось	Не определялось

Фурамин		1.2±0.3	Не определялось	Не определялось
---------	--	---------	-----------------	-----------------

В ряду производных тиазолидин-4-она с *п*-оксифенильным линкером между монотерпеноидным фрагментом и гетероциклическим ядром (серия **180**) в подавляющем большинстве случаев, за исключением соединения **180a** наблюдается ингибирующая активность в нижнем микромолярном диапазоне концентраций (таблица 12). Следует отметить, что замена монотерпеноидного фрагмента на метильную группу привела к потере активности (соединение **180g**).

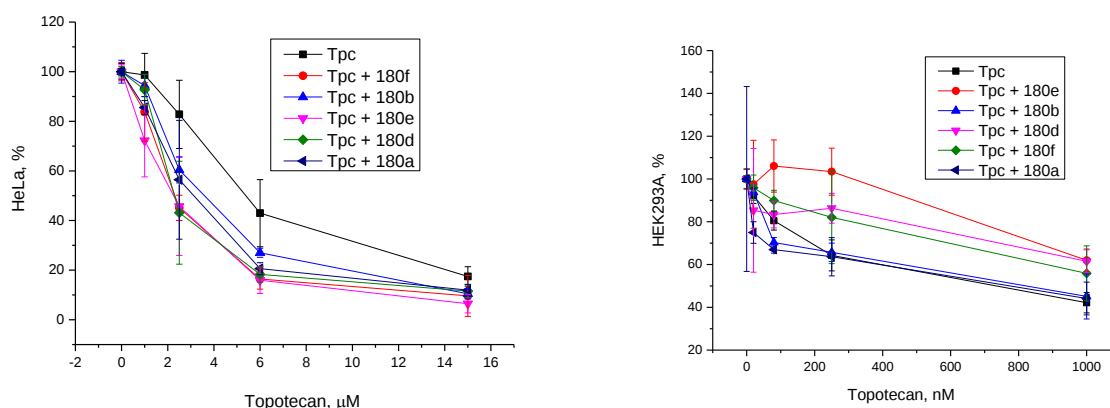
Таблица 12.

Соединение	Структура	TDP1, IC ₅₀ , мкМ	HeLa, CC ₅₀ , мкМ	HEK293A, CC ₅₀ , мкМ
180a		>100	Не определялось	Не определялось
180b		1.6±0.4	74±25	51±14
180c		1.2±0.1	66±15	>100
180d		2.9±0.6	>100	>100
180e		2.1±0.4	>100	>100
180f		1.2±0.2	79±13	90±22

180g		>100	Не определялось	Не определялось
Фураминдин		1.2±0.3	Не определялось	Не определялось

Активные соединения были протестированы на цитотоксичность (таблица 11). Как можно увидеть, все ингибиторы либо слаботоксичными, либо нетоксичными по отношению к раковым клеткам HeLa (раковая опухоль шейки матки) и нераковым клеткам HEK293A (эмбриональная почка человека). После этого была определена цитотоксичность соединений в комбинации с топотеканом, ингибитором TOP1, используемом в клинической практике [97]. Данные по цитотоксичности комбинации веществ представлены на рисунке 12.

Рисунок 12.



Исходя из представленных данных видно, что по отношению к опухолевым клеткам HeLa все активные тиазолидин-4-оны в нетоксичных концентрациях приводили к повышению цитотоксичности, т.е. наблюдалась сенсibilизация. В случае неопухолевой линии клеток HEK293A эффекта сенсibilизации не наблюдалось. Более того, соединения **180e** и **180d** показали протекторное действие для клеток линии HEK293A к действию топотекана.

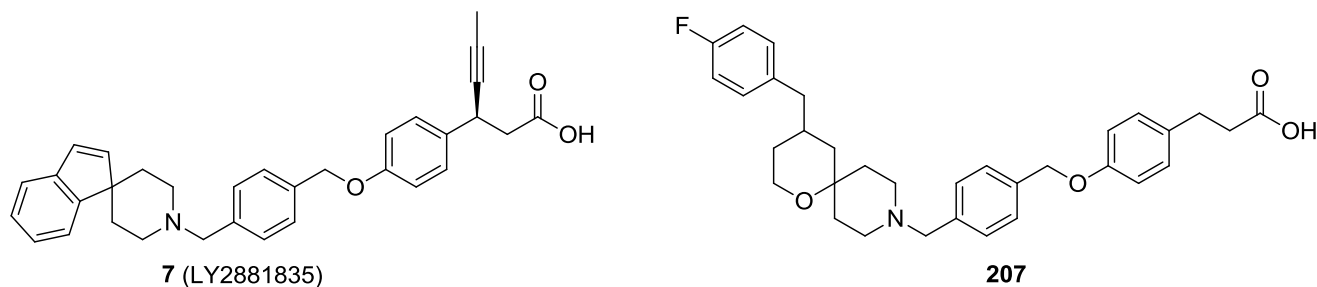
4.3 Анализ результатов оценки активации синтезируемыми соединениями рецептора FFA1 *in vitro*

Рецептор FFA1 (рецептор на свободные жирные кислоты 1) – это представитель обширного класса рецепторов, связанных с G-белком. Активация рецептора эндогенными лигандами приводит к каскаду биохимических процессов, результатом которых является секреция инсулина глюкозозависимым образом [99]. Таким образом, FFAR1 стал

перспективной мишенью для терапии сахарного диабета второго типа. Эндogenous лигандами для FFAR1, как известно, являются насыщенные и ненасыщенные свободные жирные кислоты. Миметиками для таких жирных кислот являются синтетические агонисты рецептора, а именно, молекулы, содержащие фрагмент МБФПК (соединения **7**, **207**).

Известно, что некоторые производные МБФПК, содержащие спирофрагмент, обладают сахароснижающей активностью (соединения **7** [100] и **207** [101]), причем, соединение **7** проходит клинические испытания.

Схема 87.



В нашей работе мы синтезировали на основе монотерпензамещённых 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов, уже использованных ранее для синтеза противоязвенных агентов, и МБФПК новые соединения, потенциальные агонисты рецептора FFA1.

Соединения **200** и **201a,b** были протестированы сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН на способность активировать рецептор FFA1 в концентрации 10 μM . Оценка эффективности проводилась по отношению к референсному соединению GW9508, используемому в той же концентрации (10 μM) и являющемуся полным агонистом (таблица 13).

Согласно полученным результатам, лучшая активация рецептора наблюдалась для соединения **200**, содержащего фрагмент 1-тиа-4-бензил-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она на уровне контроля GW9508. Замена бензильного фрагмента на нопильный (**201a**) и цитронеллильный (**201b**) привела к повышению цитотоксичности соединений, вследствие чего оценить активацию рецептора оказалось невозможным (рисунок 13).

Схема 88.

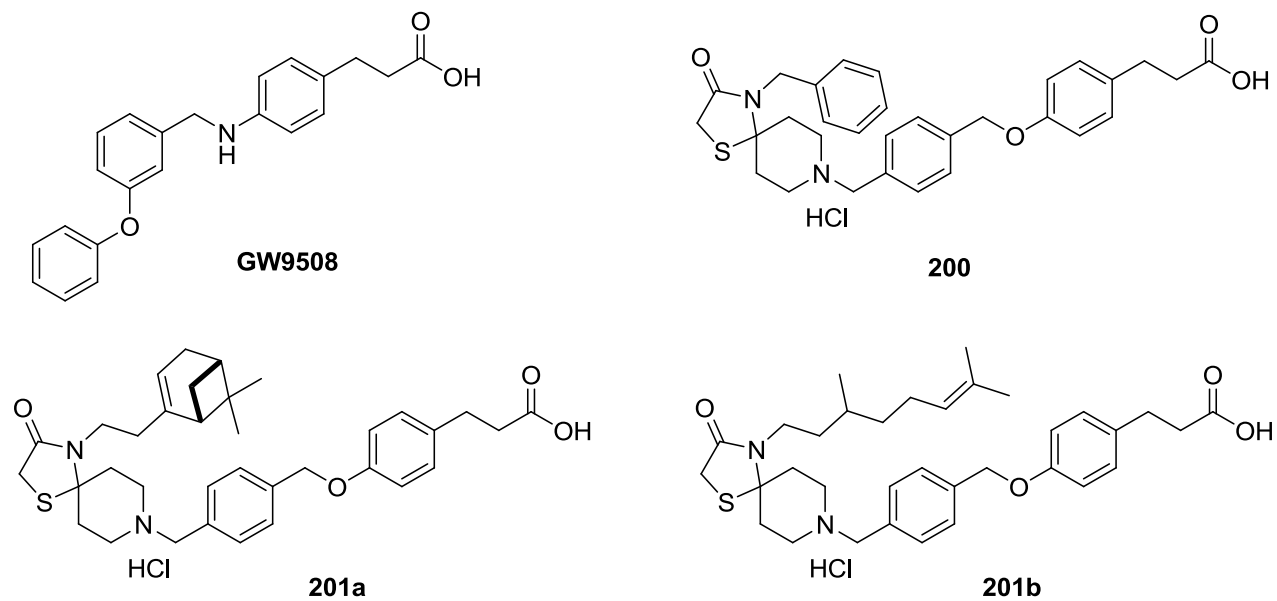
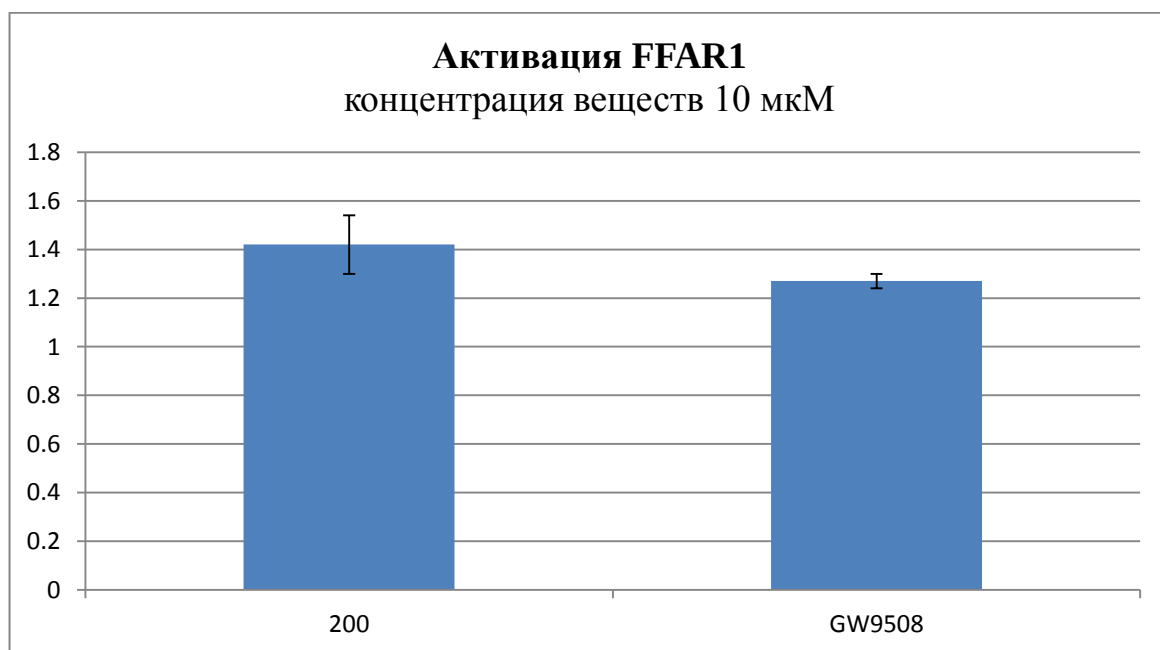


Рисунок 13.



5. Экспериментальная часть

Очистку продуктов реакций проводили с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (Merk 60-200 mesh). Чистоту полученных продуктов определяли с использованием метода тонкослойной хроматографии (пластины Merk Silica gel 60 F254с) или записей хромато-масс спектров на газовом хроматографе Agilent 7890 А (детектор – квадрупольный масс-спектрометр Agilent 5975С, газ-носитель - гелий).

Спектральные и аналитические исследования проводились в химическом сервисном центре коллективного пользования НИОХ СО РАН.

Спектры ^1H и ^{13}C были зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-300 (^1H 300.13 МГц, ^{13}C 75.48 МГц), Bruker AV-400 (^1H 400.13 МГц, ^{13}C 100.78 МГц) и Bruker DRX-500 (^1H 500.13 МГц, ^{13}C 125.76 МГц). В качестве растворителей использовали CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$. В качестве внутреннего стандарта использовались сигналы хлороформа (δH 7.26 м.д. δC 76.16) или DMSO (δH 2.50 м.д. δC 39.52). Химические сдвиги сигналов приведены в м.д. (миллионные доли), а значения констант спин-спинового взаимодействия в герцах (Гц). Спектры ^{13}C регистрировались в режиме J-модуляции (JMOD). Нумерация атомов в соединениях, приведенная для отнесения сигналов ЯМР-спектров, не совпадает с номенклатурной.

Значения масс молекулярных ионов соединений определяли на масс-спектрометре высокого разрешения с двойной фокусировкой «DFS» Thermo Scientific (ионизация электронным ударом 70 эВ).

Величины оптического вращения измерялись на спектрометре *polar 3005*. В качестве растворителя использовался хлороформ.

Температуру плавления определяли микронагревателем на столике Кофлера или приборе METTLER TOLEDO FP900.

(E)-1-Бром-3,7-диметилдекта-2,6-диен (геранилбромид) 150.

Гераниол (3.24 ммоль) и трибромид фосфора (1.36 ммоль) перемешивали на магнитной мешалке в сухом диэтиловом эфире при $-15\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3 часов. Затем реакционную смесь прилили в лед. После того, как лед растает, органическую фазу промыли водным раствором NaHCO_3 , насыщенным водным раствором NaCl и осушили над безводным Na_2SO_4 . После сушки раствор отфильтровали от осушителя и отогнали на ротационном испарителе. Выход продукта составил 76%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [67].

(1R,5S)-2-(2-Бромэтил)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен ((-)-нопилбромид) 152.

Трифенилфосфин (23 ммоль) растворили в 23 мл сухого дихлорметана. Раствор охладили в бане со льдом. Затем маленькими порциями добавляли в раствор

N-бромсукцинимид (23 ммоль) в течение 5 минут. После этого баню со льдом убрали и оставили смесь перемешиваться в течение 30 минут. Позднее добавили пиридин (1 мл) и (–)-нопол **154** (12 mmol) по каплям в течение 10 минут. Смесь оставили на ночь. Затем в реакционную смесь добавили гексан (40 мл) и пропустили смесь через фильтр Шотта, заполненный силикагелем. Остатки промыли смесью гексан/этилацетат (25 мл/25 мл). Полученный маточный раствор упарили, к остатку добавили 100 мл гексана и снова пропустили через фильтр Шотта с силикагелем. Маточный раствор упарили, пропустили через хроматографическую колонку с силикагелем (элюент: гексан). Выход продукта составил 60%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [68].

(1S)-2,2,3-триметилциклопент-3-енилэтаналь ((–)-камфоленовый альдегид) 155.

(–)-Камфоленовый альдегид был получен из (+)- α -пинена **153** в соответствии с методиками [69,102].

(+)- α -Пинен (207 ммоль) растворили в 200 мл дихлорметана. В охлажденный до 0 °C раствор добавили надуксусную кислоту (248 ммоль) и безводный Na_2CO_3 (207 ммоль). Смесь перемешивалась в течение 45 минут. Затем ледяную баню убрали и оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 часов. После этого раствор промыли водой (3×100 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2×100 мл) и осушили над безводным Na_2SO_4 . После сушки и фильтрации от осадка маточный раствор упарили на ротационном испарителе. Полученный эпоксид **152** использовали далее без очистки.

В раствор эпоксида **152** в 600 мл толуола добавили ZnCl_2 (22 ммоль) и поставили смесь перемешиваться в течение 36 часов. Далее смесь промыли ледяной уксусной кислотой (15 мл) и водным раствором NaHCO_3 (5%, 15 мл). Экстракт осушили над безводным Na_2SO_4 и отогнали растворитель. Полученный альдегид был очищен с использованием колоночной хроматографии на силикагеле. Элюент: гексан/этилацетат (10/1). Выход продукта составил 74%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [102].

3,7-Диметилоктаналь 157.

3,7-Диметилоктанол (6.33 ммоль) растворили в 5 мл дихлорметана. Затем в полученный раствор добавили по каплям раствор хлорхромата пиридиния (10.0 ммоль) в 22 мл дихлорметана. Смесь перемешивалась в атмосфере аргона в течение двух часов. После этого добавили диэтиловый эфир (15 мл) и пропустили смесь через колонку с силикагелем. Элюент: диэтиловый эфир. Выход продукта составил 95%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [103].

Общая методика синтеза 5-замещенных тиазолидин-2,4-дионов

Смесь, состоящую из альдегида, тиазолидин-2,4-диона и каталитического количества пиперидина (10 мол. %) растворили в 100 мл этанола. Смесь кипятили при перемешивании в течение 6-20 часов. Затем этанол отогнали, а остаток перекристаллизовали из этанола.

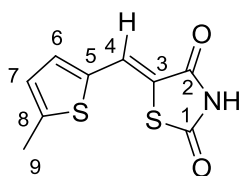
(Z)-5-((4-бромтиофен-2-ил)метилен)тиазолидин-2,4-дион 159a.

Бледно-желтый порошок. Выход продукта составил 72%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [67].

(Z)-5-(тиофен-2-илметилен)тиазолидин-2,4-дион 159b.

Бледно-желтый порошок. Выход продукта составил 60%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [68].

(Z)-5-((5-метилтиофен-2-ил)метилен)тиазолидин-2,4-дион 159c.



Бледно-желтый порошок. Выход продукта составил 70%. $T_{\text{пл.}}$ 210 °С.

Найдено: 224.9911 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 224.9913 $(\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_1^{32}\text{S}_2)^+$. Спектр ЯМР

^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.53 (с, 3H, H-9), 6.97 (д, 1H, $J_{7,6} = 3.6$ Гц, H-7), 7.46 (д, $J_{6,7} = 3.6$ Гц, 1H, H-6), 7.93 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C

(125 MHz, DMSO-d_6), δ , м.д.: 167.32 (C-1), 167.09 (C-2), 119.39 (C-3), 125.53 (C-4), 135.25 (C-5), 127.68 (C-6), 135.23 (C-7), 147.96 (C-8), 15.54 (C-9).

(Z)-5-((5-бромтиофен-2-ил)метилен)тиазолидин-2,4-дион 159d.

Коричневый порошок. Выход продукта составил 60%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [104].

(Z)-5-(4-бромбензилиден)тиазолидин-2,4-дион 159e.

Бледно-желтый порошок. Выход продукта составил 65%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [68].

(Z)-5-(фуран-2-илметилен)тиазолидин-2,4-дион 159f.

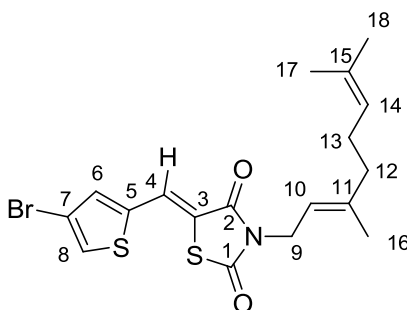
Коричневый порошок. Выход продукта составил 65%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [105].

Общая методика синтеза 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов

5-Замещенный тиазолидин-2,4-дион (1.20 ммоль) растворили в 5 мл сухого ДМФА, добавили карбонат калия (3.60 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Далее добавили органический бромид и перемешивали смесь в течение 4 часов. После этого в реакционную смесь добавили 50 мл воды и экстрагировали продукт этилацетатом (3×10 мл). Объединенный экстракт промыли насыщенным водным раствором NaCl и осушили над безводным Na_2SO_4 . После сушки раствор отфильтровали от осушителя и отогнали на

ротационном испарителе. Продукт был очищен хроматографией на силикагеле. Элюент: гексан/этилацетат (градиент этилацетата от 0 до 25% по объему).

(Z)-5-((4-бромтиофен-2-ил)метилден)-3-((E)-3,7-диметилокта-2,6-диенил)тиазолидин-2,4-дион 160a.



Желтый порошок. Выход продукта составил 45%. Т._{пл.} 141 °С.

Найдено: 425.0107 [M]⁺; Вычислено: 425.0113 (C₁₈H₂₀O₂N₁³²S₂)⁺.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.54 (с, 3H, H-

17), 1.63 (с, 3H, H-16), 1.78 (с, 3H, H-18), 1.91-2.11 (м, 4H, H-12,

H-13), 4.30 (д, 2H, J_{9,10} = 7.4 Гц, H-9), 5.01 (т, 1H, J_{14,13} = 6.9 Гц,

H-14), 5.20 (т, 1H, J_{10,9} = 6.9 Гц, H-10), 7.23 (м, 1H, H-7), 7.48 (м,

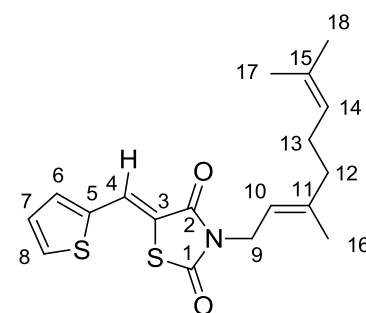
1H, H-6), 7.88 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 166.39 (C-1), 165.58 (C-2),

112.00 (C-3), 128.17 (C-4), 138.50 (C-5), 124.29 (C-6), 142.17 (C-7), 134.38 (C-8), 39.42 (C-9),

134.40 (C-10), 142.17 (C-11), 40.01 (C-12), 26.16 (C-13), 123.61 (C-14), 131.79 (C-15), 25.63 (C-

16), 17.63 (C-17), 16.40 (C-18).

(Z)-3-((E)-3,7-Диметилокта-2,6-диенил)-5-(тиофен-2-илметилден)тиазолидин-2,4-дион 160b.



Желтый порошок. Выход продукта составил 35%. Т._{пл.} 92 °С.

Найдено: 347.1003 [M]⁺; Вычислено: 347.1008 (C₁₈H₂₁O₂N₁³²S₂)⁺.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.59 (с, 3H, H-17),

1.67 (с, 3H, H-16), 1.81 (с, 3H, H-18), 1.96-2.15 (м, 4H, H-12, H-13),

4.34 (д, 2H, J_{9,10} = 7.3 Гц, H-9), 5.05 (т, 1H, J_{14,13} = 6.9 Гц, H-14), 5.25

(т, 1H, J_{10,9} = 6.9 Гц, H-10), 7.19 (т, 1H, J_{7,6} = 4.2 Гц, H-7), 7.39 (д,

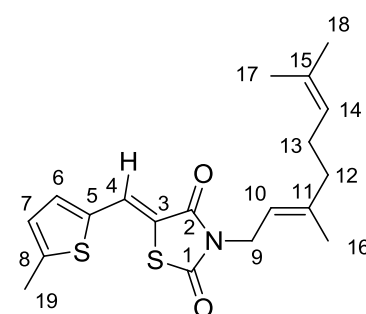
1H, J_{6,7} = 3.0 Гц, H-6), 7.66 (д, 1H, J_{8,7} = 4.5 Гц, H-8), 8.01 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (100

MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 166.96 (C-1), 165.83 (C-2), 119.67 (C-3), 125.99 (C-4), 137.64 (C-5), 133.06

(C-6), 128.42 (C-7), 131.66 (C-8), 39.37 (C-9), 116.56 (C-10), 141.85 (C-11), 39.79 (C-12), 26.12 (C-

13), 123.56 (C-14), 131.71 (C-15), 25.54 (C-16), 17.55 (C-17), 16.32 (C-18).

(Z)-3-((E)-3,7-диметилокта-2,6-диенил)-5-((5-метилтиофен-2-ил)метилден)тиазолидин-2,4-дион 160c.



Бледно-желтый порошок. Выход продукта составил 60%. Т._{пл.} 54

°С. Найдено: 361.1162 [M]⁺; Вычислено: 361.1165

(C₁₉H₂₃O₂N₁³²S₂)⁺. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц):

1.55 (с, 3H, H-17), 1.63 (с, 3H, H-16), 1.78 (с, 3H, H-18), 1.89-2.13 (м,

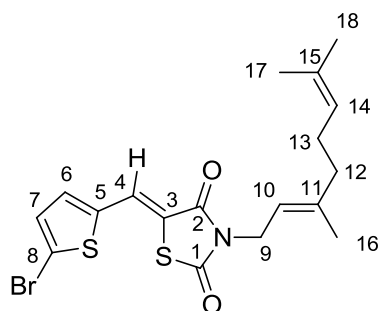
4H, H-12, H-13), 2.55 (с, 3H, H-19), 4.29 (д, 2H, J_{9,10} = 7.3 Гц, H-9),

5.02 (т, 1H, J_{14,13} = 6.5 Гц, H-14), 5.21 (т, 1H, J_{10,9} = 6.5 Гц, H-10),

6.81 (д, J_{7,6} = 2.9 Гц, 1H, H-7), 7.17 (д, 1H, J_{6,7} = 2.9 Гц, H-6), 7.93 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ¹³C

(100 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 167.23 (C-1), 165.92 (C-2), 117.93 (C-3), 127.05 (C-4), 135.64 (C-5), 133.86 (C-6), 126.45 (C-7), 148.00 (C-8), 39.36 (C-9), 116.67 (C-10), 141.69 (C-11), 39.70 (C-12), 26.12 (C-13), 123.58 (C-14), 131.68 (C-15), 25.53 (C-16), 17.54 (C-17), 15.84 (C-18).

(Z)-5-((5-бромтиофен-2-ил)метилен)-3-((E)-3,7-диметилокта-2,6-диенил)тиазолидин-2,4-дион 160d.



Белый порошок. Выход продукта составил 65%. Т_{пл.} 73 °С.

Найдено: 425.0106 [M]⁺; Вычислено: 425.0113

(C₁₈H₂₀O₂N₁⁷⁹Br₁³²S₂)⁺. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.

(J, Гц): 1.56 (с, 3H, H-17), 1.64 (с, 3H, H-16), 1.78 (с, 3H, H-18),

1.89-2.10 (м, 4H, H-12, H-13), 4.30 (д, 2H, J_{9,10} = 7.3 Гц, H-9), 5.02

(т, 1H, J_{14,13} = 6.9 Гц, H-14), 5.20 (т, 1H, J_{10,9} = 6.9 Гц, H-10), 7.10-

7.13 (м, 2H, H-6, H-7), 7.88 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 166.32 (C-1), 165.53 (C-2), 119.52 (C-3), 124.84 (C-4), 139.13 (C-5), 132.98 (C-6), 131.29 (C-7), 120.17 (C-8), 39.29 (C-9), 116.38 (C-10), 141.94 (C-11), 39.85 (C-12), 26.04 (C-13), 123.47 (C-14), 131.63 (C-15), 25.43 (C-16), 17.45 (C-17), 16.23 (C-18).

(Z)-5-(4-бромбензилиден)-3-((E)-3,7-диметилокта-2,6-диенил)тиазолидин-2,4-дион 160e.

Белый порошок. Выход продукта составил 65%. Т_{пл.} 85 °С.

Найдено: 419.0545 [M]⁺; Вычислено: 419.0549

(C₂₀H₂₂O₂N₁⁷⁹Br₁³²S₁)⁺. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.

(J, Гц): 1.56 (с, 3H, H-19), 1.63 (с, 3H, H-18), 1.78 (с, 3H, H-20),

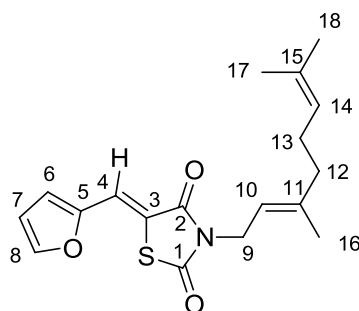
1.92-2.16 (м, 4H, H-14, H-15), 4.32 (д, 2H, J_{11,12} = 7.5 Гц, H-11),

5.02 (т, 1H, J_{16,15} = 6.7 Гц, H-16), 5.21 (т, 1H, J_{12,11} = 6.7 Гц, H-

12), 7.33 (дт, 2H, J_{7,6} = 8.5 Гц, J_{7,10} = 1.6 Гц, H-7, H-9), 7.58 (дт,

2H, J_{6,7} = 8.5 Гц, J_{6,9} = 1.6 Гц, H-6, H-10), 7.78 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 167.01 (C-1), 165.86 (C-2), 122.54 (C-3), 123.55 (C-4), 132.11 (C-5), 131.27 (C-6, C-10), 132.37 (C-7, C-9), 124.81 (C-8), 39.38 (C-11), 116.43 (C-12), 142.06 (C-13), 39.80 (C-14), 26.13 (C-15), 123.55 (C-16), 131.70 (C-17), 25.53 (C-18), 17.55 (C-19), 16.32 (C-20).

(Z)-3-((E)-3,7-диметилокта-2,6-диенил)-5-(фуран-2-илметилен)тиазолидин-2,4-дион 160f.



Бледно-розовый порошок. Выход продукта составил 56%. Т_{пл.} 78.3

°С с последующим разложением. Найдено: m/z 331.1237 [M]⁺.

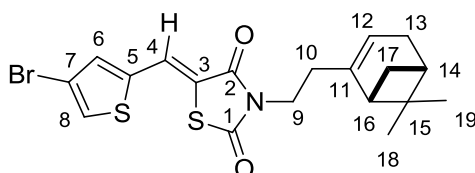
Вычислено: m/z 331.1231 (C₁₈H₂₁O₃N₁³²S₁)⁺. Спектр ЯМР ¹H (500

МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 1.48 (с, 3H, H-17), 1.55 (с, 3H, H-12), 1.68

(с, 3H, H-18), 1.92 (т, 2H, H-13), 1.98 (кв, 2H, H-14), 4.17 (д, 2H, H-

9), 4.97 (т, 1H, H-15), 5.10 (т, 1H, H-10), 6.71 (дд, 1H, H-2), 7.09 (д, 1H, H-3), 7.69 (с, 1H, H-5), 8.00 (д, 1H, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C (JMOD) (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 16.43 (C-12); 17.81, 25.71 (C-17, C-18); 26.05, 39.08 (C-13, C-14); 113.95 (C-5); 117.66 (C-15); 118.36 (C-6); 119.48 (C-3); 119.75 (C-2); 123.98 (C-10); 131.37 (C-16); 140.75 (C-11); 148.08 (C-1); 149.52 (C-4); 165.44 (C-8); 168.01 (C-7).

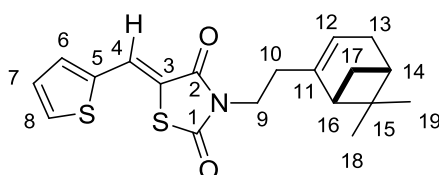
(Z)-5-((4-бромтиофен-2-ил)метил)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)тиазолидин-2,4-дион 161a.



Желтый порошок. Выход продукта составил 50%. Соединение разлагается без плавления при 370 °С. Найдено: 437.0106 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 437.0113 $(\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_1^{79}\text{Br}_1^{32}\text{S}_2)^+$. $[\alpha]_{589}^{25} = -1.35$ ($c = 0.57$, CHCl_3).

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.80 (с, 3H, H-18), 1.08 (д, 1H, $J_{17^a, 17^b} = 8.6$ Гц, H-17^a), 1.26 (с, 3H, H-19), 2.00-2.11 (м, 2H, H-14, H-16), 2.15-2.22 (м, 2H, H-13), 2.25-2.50 (м, 3H, H-17^b, H-10), 3.64-3.84 (м, 2H, H-9), 5.30 (м, 1H, H-12), 7.25 (м, 1H, H-7), 7.49 (м, 1H, H-8), 7.89 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 166.43 (C-1), 165.54 (C-2), 111.95 (C-3), 128.14 (C-4), 138.39 (C-5), 124.29 (C-6), 138.4 (C-7), 134.40 (C-8), 40.50 (C-9), 34.44 (C-10), 143.72 (C-11), 119.40 (C-12), 31.21 (C-13), 40.40 (C-14), 37.88 (C-15), 45.20 (C-16), 31.62 (C-17), 26.09 (C-18), 21.00 (C-19).

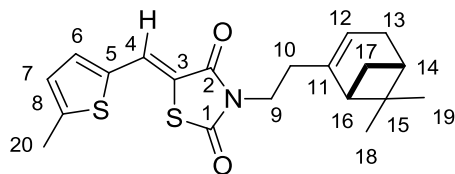
(Z)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-5-(тиофен-2-илметил)тиазолидин-2,4-дион 161b.



Белый порошок. Выход продукта составил 40%. $T_{\text{пл.}}$ 101 °С. Найдено: 359.1007 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 359.1008 $(\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_1^{79}\text{Br}_1^{32}\text{S}_2)^+$. $[\alpha]_{589}^{25} = -3.87$ ($c = 0.52$, CHCl_3).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.80 (с, 3H, H-18), 1.08 (д, 1H, $J_{17^a, 17^b} = 8.6$ Гц, H-17^a), 1.26 (с, 3H, H-19), 2.00-2.11 (м, 2H, H-14, H-16), 2.15-2.22 (м, 2H, H-13), 2.25-2.50 (м, 3H, H-17^b, H-10), 3.64-3.84 (м, 2H, H-9), 5.30 (м, 1H, H-12), 7.16 (дд, 1H, $J_{7,6} = 5.3$ Гц, $J_{7,8} = 3.8$ Гц, H-7), 7.38 (дт, 1H, $J_{6,7} = 3.5$ Гц, $J < 1.0$ Гц, H-6), 7.63 (дт, 1H, $J_{8,7} = 5.0$ Гц, $J_{8,6} = 1.0$ Гц, H-8), 7.80 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 166.73 (C-1), 165.53 (C-2), 119.13 (C-3), 127.71 (C-4), 137.32 (C-5), 132.83 (C-6), 131.41 (C-7), 131.40 (C-8), 40.03 (C-9), 34.18 (C-10), 143.54 (C-11), 119.13 (C-12), 30.92 (C-13), 40.14 (C-14), 37.57 (C-15), 44.96 (C-16), 31.31 (C-17), 25.80 (C-18), 20.70 (C-19).

(Z)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-5-((5-метилтиофен-2-ил)метилен)тиазолидин-2,4-дион 161с.



Бледно-желтый порошок. Выход продукта составил 60%.

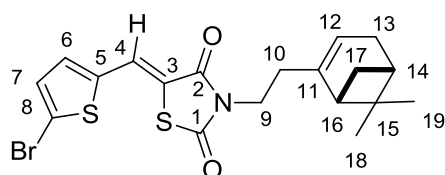
Т._{пл.} 59 °С. Найдено: 373.1159 [M]⁺; Вычислено: 373.1165

(C₂₀H₂₃O₂N₁³²S₂)⁺. [α]₅₈₉²⁵ = – 1.69 (с = 0.59, CHCl₃). Спектр

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.96 (с, 3H, H-18),

1.24 (д, 1H, J_{17^a, 17^b} = 8.6 Гц, H-17^a), 1.41 (с, 3H, H-19), 2.01-2.11 (м, 2H, H-14, H-16), 2.15-2.22 (м, 2H, H-13), 2.25-2.50 (м, 3H, H-17^b, H-10), 2.71 (с, 3H, H-20), 3.70-3.84 (м, 2H, H-9), 5.47 (м, 1H, H-12), 6.98 (дд, J_{7,6} = 3.7 Гц, J_{7,20} = 1.0 Гц, 1H, H-7), 7.34 (д, J_{6,7} = 3.7 Гц, 1H, H-6), 8.09 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 167.00 (C-1), 165.63 (C-2), 117.41 (C-3), 126.76 (C-4), 135.31 (C-5), 133.62 (C-6), 126.16 (C-7), 147.74 (C-8), 40.16 (C-9), 34.20 (C-10), 143.61 (C-11), 118.88 (C-12), 30.91 (C-13), 49.95 (C-14), 37.56 (C-15), 44.98 (C-16), 31.30 (C-17), 25.80 (C-18), 20.69 (C-19), 15.55 (C-20).

(Z)-5-((5-бромтиофен-2-ил)-метилен)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)тиазолидин-2,4-дион 161d.



Желтый порошок. Выход продукта составил 55%. Т._{пл.} 84 °С.

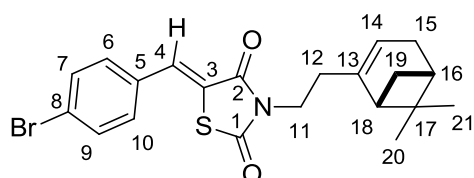
Найдено: 437.0112 [M]⁺; Вычислено: 437.0113

(C₁₉H₂₀O₂N₁⁷⁹Br₁³²S₂)⁺. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CHCl₃), δ,

м.д. (J, Гц): 0.80 (с, 3H, H-18), 1.08 (д, 1H, J_{17^a, 17^b} = 8.6 Гц, H-

17^a), 1.26 (с, 3H, H-19), 2.01-2.11 (м, 2H, H-14, H-16), 2.15-2.22 (м, 2H, H-13), 2.25-2.40 (м, 3H, H-17^b, H-10), 3.64-3.84 (м, 2H, H-9), 5.30 (м, 1H, H-12), 7.10-7.13 (м, 2H, H-6, H-7), 7.88 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 166.36 (C-1), 165.51 (C-2), 119.52 (C-3), 124.83 (C-4), 139.08 (C-5), 133.00 (C-6), 131.26 (C-7), 119.52 (C-8), 40.34 (C-9), 34.35 (C-10), 143.71 (C-11), 119.23 (C-12), 31.13 (C-13), 40.40 (C-14), 37.77 (C-15), 45.24 (C-16), 31.52 (C-17), 26.00 (C-18), 20.88 (C-19).

(Z)-5-(4-бромбензилиден)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)тиазолидин-2,4-дион 161e.



Белый порошок. Выход продукта составил 48%. Т._{пл.} 131

°С. Найдено: 431.0545 [M]⁺; Вычислено: 431.0549

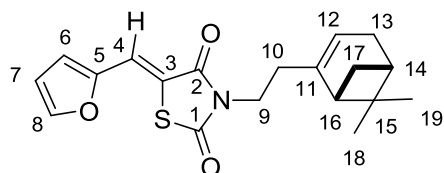
(C₂₁H₂₂O₂N₁⁷⁹Br₁³²S₁)⁺. [α]₅₈₉²⁵ = – 4.5 (с = 0.58, CHCl₃).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.80 (с,

3H, H-20), 1.08 (д, 1H, J_{17^a, 17^b} = 8.6 Гц, H-19^a), 1.26 (с, 3H, H-21), 2.01-2.11 (м, 2H, H-16, H-18), 2.15-2.22 (м, 2H, H-15), 2.25-2.50 (м, 3H, H-19^b, H-12), 3.63-3.88 (м, 2H, H-11), 5.30 (м, 1H, H-14), 7.34 (дт, 2H, J_{7,6} = 8.4 Гц, J_{7,10} = 1.6 Гц, H-7, H-9), 7.58 (дт, 2H, J_{6,7} = 8.4 Гц, J_{6,9} = 1.6 Гц, H-6, H-

10), 7.78 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 167.10 (C-1), 165.88 (C-2), 122.26 (C-3), 123.50 (C-4), 132.04 (C-5), 131.32 (C-6, C-10), 132.36 (C-7, C-9), 124.85 (C-8), 40.34 (C-11), 34.45 (C-12), 143.79 (C-13), 119.36 (C-14), 31.23 (C-15), 45.31 (C-16), 37.89 (C-17), 40.46 (C-18), 31.63 (C-19), 26.11 (C-20), 21.00 (C-21).

(Z)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-5-(фуран-2-илметилен)тиазолидин-2,4-дион 161f.

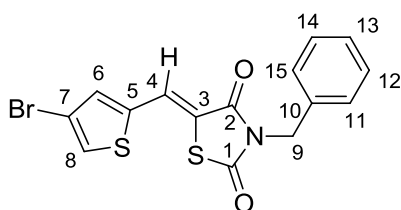


Бледно-розовый порошок. Выход продукта составил 62%.

Т._{пл.} 117 °С с последующим разложением. Найдено: m/z 343.1237 $[\text{M}]^+$; Вычислено: m/z 343.1234 ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_1^{32}\text{S}_1$)⁺.

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.78 (с, 3H, H-18), 1.10 (д, 1H, $J_{17^a,17^b} = 8.6$ Гц, H-17^a), 1.29 (с, 3H, H-19), 2.05-2.15 (м, 2H, H-14, H-16), 2.15-2.25 (м, 2H, H-13), 2.25-2.50 (м, 3H, H-17^b, H-10), 3.64-3.84 (м, 2H, H-9), 5.30 (м, 1H, H-12), 6.75 (дд, 1H, 2-CH), 7.13 (д, 1H, 3-CH), 7.72 (с, 1H, H-5), 8.04 (д, 1H, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 21.14, 26.28 (C-18, C-19); 31.17 (C-10); 31.54 (C-15); 34.05 (C-17); 37.72 (C-13); 40.17 (C-14); 45.12 (C-12); 113.88 (C-5); 118.23 (C-16); 118.77 (C-6); 119.40 (C-3); 119.58 (C-2); 144.44 (C-11); 147.92 (C-1); 149.44 (C-4); 165.52 (C-8); 168.11 (C-7).

(Z)-3-Бензил-5-((4-бромтиофен-2-ил)метилен)тиазолидин-2,4-дион 162a.



Желтый порошок. Выход продукта составил 48%. Т._{пл.} 189 °С.

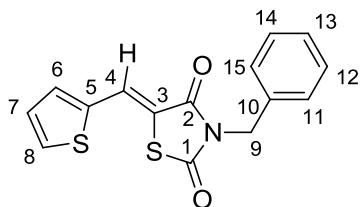
Найдено: 378.9330 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 378.9331

($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_1^{79}\text{Br}_1^{32}\text{S}_2$)⁺. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.

(J , Гц): 4.87 (с, 2H, H-9), 7.24-7.25 (м, 1H, H-6), 7.26-7.44 (м, 5H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15), 7.49 (м, 1H, H-8), 7.91 (с, 1H, H-4).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 166.49 (C-1), 165.50 (C-2), 112.02 (C-3), 138.32 (C-4), 138.31 (C-5), 124.71 (C-6), 121.05 (C-7), 134.50 (C-8), 45.42 (C-9), 134.83 (C-10), 128.64 (C-11, C-15), 128.81 (C-12, C-14), 128.23 (C-13).

(Z)-3-Бензил-5-(тиофен-2-илметилен)тиазолидин-2,4-дион 162b.



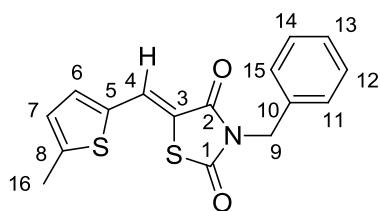
Желтый порошок. Выход продукта составил 50%. Т._{пл.} 165 °С.

Найдено: 301.0221 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 301.0226 ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_1^{32}\text{S}_2$)⁺.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 4.87 (с, 2H, H-9),

7.15 (т, 1H, $J_{7,8} = 4.4$ Гц, H-7), 7.25-7.46 (м, 5H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15), 7.36 (д, 1H, $J_{6,7} = 3.7$ Гц, H-6), 7.62 (д, 1H, $J_{8,7} = 4.8$ Гц, H-

8), 8.04 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 167.09 (C-1), 165.77 (C-2), 119.21 (C-3), 126.47 (C-4), 137.50 (C-5), 133.26 (C-6), 128.60 (C-7), 131.88 (C-8), 45.22 (C-9), 135.01 (C-10), 128.47 (C-11, C-15), 128.71 (C-12, C-14), 128.11 (C-13).

(Z)-3-Бензил-5-((5-метилтиофен-2-ил)-метилен)тиазолидин-2,4-дион 162с.

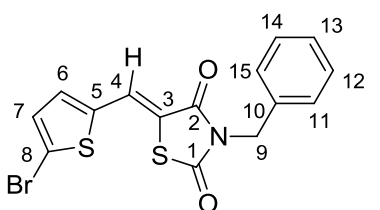
Белый порошок. Выход продукта составил 86%. $T_{пл.}$ 144 °С.

Найдено: 315.0379 $[M]^+$; Вычислено: 315.0382 ($C_{16}H_{13}O_2N_1^{32}S_2$) $^+$.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 2.70 (с, 3H, H-16), 5.01 (с, 2H, H-9), 6.97 (дд, 1H, $J_{7,6} = 3.7$ Гц, $J_{7,16} = 1.0$ Гц, H-7),

7.33 (д, $J_{6,7} = 3.6$ Гц, 1H, H-6), 7.35-7.60 (м, 5H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15), 8.11 (с, 1H, H-4).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 167.37 (C-1), 165.87 (C-2), 117.40 (C-3), 126.95 (C-4), 135.48 (C-5), 127.12 (C-6), 134.13 (C-7), 148.30 (C-8), 45.12 (C-9), 135.10 (C-10), 128.56 (C-11, C-15), 128.70 (C-12, C-14), 128.06 (C-13), 15.87 (C-16).

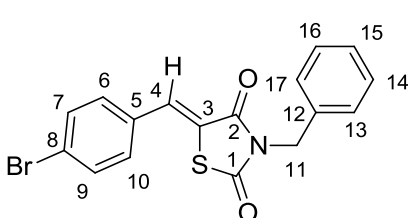
(Z)-3-Бензил-5-((5-бромтиофен-2-ил)метилен)тиазолидин-2,4-дион 162d.

Белый порошок. Выход продукта составил 87%. $T_{пл.}$ 166 °С.

Найдено: 378.9327 $[M]^+$; Вычислено: 378.9331

($C_{15}H_{10}O_2N_1^{79}Br_1^{32}S_2$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 4.87 (с, 2H, H-9), 7.10-7.13 (м, 2H, H-6, H-7), 7.26-7.44 (м, 5H,

H-11, H-12, H-13, H-14, H-15), 7.89 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 166.57 (C-1), 165.58 (C-2), 119.90 (C-3), 125.44 (C-4), 139.05 (C-5), 133.32 (C-6), 131.43 (C-7), 119.75 (C-8), 45.38 (C-9), 134.91 (C-10), 128.64 (C-11, C-15), 128.75 (C-12, C-14), 128.19 (C-13).

(Z)-3-Бензил-5-(4-бромбензилиден)тиазолидин-2,4-дион 162е.

Белый порошок. Выход продукта составил 90%. $T_{пл.}$ 150 °С.

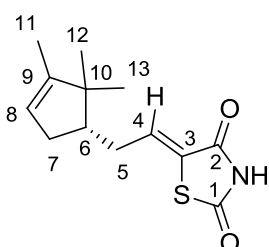
Найдено: 372.9771 $[M]^+$; Вычислено: 372.8797

($C_{17}H_{12}O_2N_1^{79}Br_1^{32}S_1$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 4.88 (с, H-11), 7.25-7.36 (м, 5H, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17), 7.42 (д, 2H, $J_{7,6} = 8.5$ Гц, H-7, H-9), 7.57 (д, 2H, $J_{6,7} = 8.5$

Гц, H-6, H-10), 7.80 (с, 1H, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 167.18 (C-1), 165.83 (C-2), 122.05 (C-3), 132.46 (C-4), 131.91 (C-5), 131.29 (C-6, C-10), 132.38 (C-7, C-9), 124.97 (C-8), 45.23 (C-11), 134.85 (C-12), 128.63 (C-13, C-17), 128.77 (C-14, C-16), 127.88 (C-15).

(Z)-3-Бензил-5-(фуран-2-илметилен)тиазолидин-2,4-дион 162f.

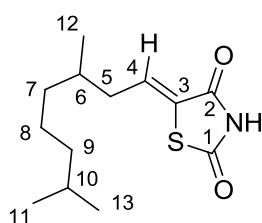
Бледно-желтый порошок. Выход продукта составил 94%. Данные спектров 1H ЯМР аналогичны литературным [106].

(S,Z)-5-(2-(2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)этилиден)тиазолидин-2,4-дион 159g.

Получали в соответствии с общей методикой синтеза 5-замещенных тиазолидин-2,4-дионов. Очистка проводилась с использованием колоночной хроматографии. Элюент гексан/этилацетат (градиент

этилацетата от 0 до 25% по объему). Белый аморфный порошок. Выход продукта составил 80%. Найдено: 152.0972 $[M]^+$; Вычислено: 152.0975 ($C_{13}H_{17}O_2N_1^{32}S_1$) $^+$. $[\alpha]_{589}^{24.9} = +0.00$ ($c = 0.82$, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.80 (с, 3H, H-12), 0.99 (с, 3H, H-13), 1.59 (дт, 3H, $J = 2.4$ Гц, $J = 1.6$ Гц, H-11), 1.80-2.38 (м, 5H, H-5, H-6, H-7), 5.20 (м, 1H, H-8), 7.08 (т, 1H, $J_{4,5} = 7.6$ Гц, H-4), 9.08 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 167.1 (C-1), 165.4 (C-2), 148.1 (C-9), 139.4 (C-4), 126.2 (C-3), 121.2 (C-8), 49.01 (C-6), 46.94 (C-10), 35.4 (C-7), 32.8 (C-5), 19.71 (C-12), 25.72 (C-13), 12.53 (C-11).

(Z)-5-(3,7-диметилоктилиден)тиазолидин-2,4-дион 159h.



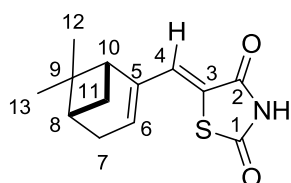
Получали в соответствии с общей методикой синтеза 5-замещенных тиазолидин-2,4-дионов. Очистка проводилась с использованием колоночной хроматографии. Элюент гексан/этилацетат (градиент этилацетата от 0 до 25% по объему). Желтое масло. Выход продукта составил 50%. Найдено: 255.1285 $[M]^+$; Вычислено: 255.1288 ($C_{13}H_{21}O_2N_1^{32}S_1$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.83 (д, 6H, $J_{11,10} = 6.7$ Гц, H-11, H-13), 0.83 (д, 3H, $J_{12,6} = 6.7$ Гц, H-12), 1.04-1.36 (м, 6H, H-7, H-8, H-9), 1.48 (нон, 1H, $J_{10,11} = 6.9$ Гц, H-10), 1.71 (окт, 1H, $J_{6,12} = 6.1$ Гц, H-6), 2.05-2.20 (м, 2H, H-5), 7.06 (т, 1H, $J_{4,5} = 7.9$ Гц, H-4), 9.61 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 167.55 (C-1), 165.82 (C-2), 126.85 (C-3), 138.80 (C-4), 36.69 (C-5), 32.78 (C-6), 38.86 (C-7), 24.60 (C-8), 39.08 (C-9), 27.80 (C-10), 22.40 (C-11), 19.59 (C-12), 22.50 (C-13).

(Z)-5-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метилентиазолидин-2,4-дион 159i.

Метод *a*. Получали в соответствии с общей методикой синтеза 5-замещенных тиазолидин-2,4-дионов.

Метод *b*. Получали в соответствии с общей методикой синтеза 5-замещенных тиазолидин-2,4-дионов, но с добавлением 20 мольных % пиперидина и отгоном водно-спиртового азеотропа.

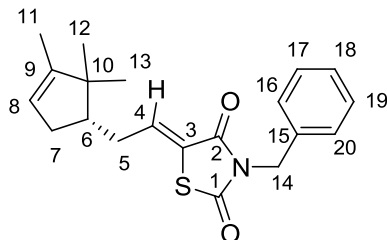
Метод *c*. Получали в соответствии с общей методикой синтеза 5-замещенных тиазолидин-2,4-дионов, но при кипячении в толуоле, а не в этаноле и с отгоном водно-толуольного азеотропа.



Метод *d*. Как в методе *d*, но с заменой пиперидона на ДМАП. Красное масло. Выход продукта составил 75%. Найдено: 249.0819 $[M]^+$; Вычислено: 249.0818 ($C_{13}H_{15}O_2N_1^{32}S_1$) $^+$. $[\alpha]_{589}^{25} = -0.084$ ($c = 0.78$, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.80 (с, 3H, H-12), 1.18 (д, 1H, $J_{11^a,11^b} = -8.9$ Гц, H-11^a), 1.34 (с, 3H, H-13), 2.16 (м, 1H, H-8), 2.40-2.58 (м, 3H, H-7, H-11^b), 2.62 (тд, 1H, $J_{10,8} = 5.5$ Гц, $J_{10,11} = 1.1$ Гц, H-10), 6.24 (с, 1H, H-6), 7.35 (с, 1H, H-4), 9.71

(с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 168.03 (C-1), 167.75 (C-2), 118.23 (C-3), 135.30 (C-4), 144.18 (C-5), 138.81 (C-6), 33.18 (C-7), 39.91 (C-8), 37.96 (C-9), 43.72 (C-10), 31.42 (C-11), 21.13 (C-12), 25.82 (C-13).

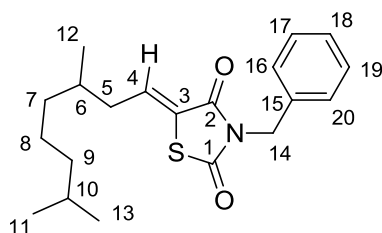
(Z)-3-бензил-5-(2-(2,2,3-триметилциклопент-3-енил)этилиден)тиазолидин-2,4-дион 162g.



Получали в соответствии с общей методикой синтеза 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов. Желтое масло. Выход продукта составил 38%. Найдено: 341.1444 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 341.1445 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_1^{32}\text{S}_1$) $^+$. $[\alpha]_{589}^{25} = -0.22$ (с = 0.734, CHCl_3).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.79 (с, 3H, H-12), 0.98 (с, 3H, H-13), 1.58 (дт, 3H, $J = 2.4$ Гц, $J = 1.6$ Гц, H-11), 1.80-2.38 (м, 5H, H-5, H-6, H-7), 4.81 (с, 2H, C-14), 5.20 (м, 1H, H-8), 7.10 (т, 1H, $J_{4,5} = 7.6$ Гц, H-4), 7.25-7.45 (м, 5H, C-16, C-17, C-18, C-19, C-20). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 167.40 (C-1), 165.74 (C-2), 126.21 (C-3), 139.40 (C-4), 32.79 (C-5), 49.01 (C-6), 35.47 (C-7), 121.20 (C-8), 148.08 (C-9), 46.94 (C-10), 12.55 (C-11), 25.72 (C-12), 19.71 (C-13), 44.90 (C-14), 135.11 (C-15), 128.60 (C-16, C-20), 128.80 (C-17, C-19), 128.01 (C-18).

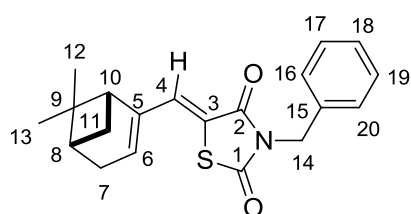
(Z)-3-бензил-5-(3,7-диметилоктилиден)тиазолидин-2,4-дион 162h.



Получали в соответствии с общей методикой синтеза 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов. Желтое масло. Выход продукта составил 63%. Найдено: 345.1760 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 345.1757 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_1^{32}\text{S}_1$) $^+$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.85 (д, 6H, $J_{11,10} = 6.5$ Гц, H-11, H-13), 0.92 (д, 3H, $J_{12,6} = 6.5$ Гц, H-12), 1.04-1.35 (м, 6H, H-7, H-8, H-9), 1.50 (нон, 1H, $J_{10,11} = 6.9$ Гц, H-10), 1.71 (окт, 1H, $J_{6,12} = 6.1$ Гц, H-6), 2.05-2.20 (м, 2H, H-5), 4.82 (с, 2H, H-14), 7.09 (т, 1H, $J_{4,5} = 7.9$ Гц, H-4), 7.24-7.41 (м, 5H, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20).

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 167.53 (C-1), 164.68 (C-2), 126.78 (C-3), 137.90 (C-4), 36.76 (C-5), 32.84 (C-6), 38.92 (C-7), 24.63 (C-8), 39.04 (C-9), 27.80 (C-10), 22.42 (C-11), 19.65 (C-12), 22.52 (C-13), 44.90 (C-14), 135.15 (C-15), 128.57 (C-16, C-20), 128.76 (C-17, C-19), 128.05 (C-18).

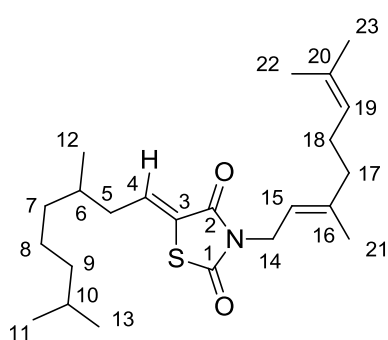
(Z)-3-бензил-5-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метилен)тиазолидин-2,4-дион 162i.



Получали в соответствии с общей методикой синтеза 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов. Желтое масло. Выход продукта составил 60%. Найдено: 339.1294 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 339.1288 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_1^{32}\text{S}_1$) $^+$. $[\alpha]_{589}^{25.5} = +0.071$ (с = 0.672, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.80 (с, 3H, H-

12), 1.17 (д, 1H, $J_{11}^a, 11}^b = -8.9$ Гц, H-11^a), 1.33 (с, 3H, H-13), 2.14 (м, 1H, H-8), 2.40-2.56 (м, 3H, H-7, H-11^b), 2.62 (тд, 1H, $J_{10,8} = 5.5$ Гц, $J_{10,11} = 1.1$ Гц, H-10), 4.82 (с, 2H, H-14), 6.20 (с, 1H, H-6), 7.22-7.44 (м, 6H, H-4, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 167.87 (C-1), 166.36 (C-2), 117.40 (C-3), 135.23 (C-4), 144.31 (C-5), 137.63 (C-6), 33.08 (C-7), 40.01 (C-8), 37.95 (C-9), 44.01 (C-10), 31.41 (C-11), 21.11 (C-12), 25.84 (C-13), 44.91 (C-14), 135.23 (C-15), 128.52 (C-16, C-20), 128.68 (C-17, C-19), 127.98 (C-18).

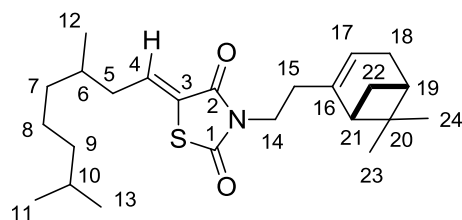
(Z)-3-((E)-3,7-диметилокта-2,6-диенил)-5-(3,7-диметилоктилиден)тиазолидин-2,4-дион 160h.



Получали в соответствии с общей методикой синтеза 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов. Желтое масло. Выход продукта составил 38%. Найдено: 391.2546 [M]⁺; Вычислено: 391.2540 (C₂₃H₃₇O₂N₁³²S₁)⁺. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.86 (д, 6H, $J_{11,10} = 6.7$ Гц, H-11, H-13), 0.94 (д, 3H, $J_{12,6} = 6.7$ Гц, H-12), 1.04-1.36 (м, 6H, H-7, H-8, H-9), 1.48 (нон, 1H, $J_{10,11} = 6.9$ Гц, H-10), 1.71 (окт, 1H, $J_{6,12} = 6.1$ Гц, H-6), 1.57 (с,

3H, H-21), 1.64 (с, 3H, H-22), 1.66 (с, 3H, H-21), 1.79 (с, 3H, H-23), 1.89-2.10 (м, 4H, H-17, H-18), 2.05-2.20 (м, 2H, H-5), 4.27 (д, 2H, $J_{14,15} = 7.9$ Гц, H-14), 5.04 (т, $J_{19,18} = 7.0$ Гц, 1H, H-19), 5.21 (т, $J_{15,14} = 7.0$ Гц, 1H, H-15), 7.08 (т, 1H, $J_{4,5} = 7.9$ Гц, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 167.44 (C-1), 164.84 (C-2), 126.12 (C-3), 137.30 (C-4), 36.73 (C-5), 32.86 (C-6), 38.93 (C-7), 24.65 (C-8), 39.01 (C-9), 27.81 (C-10), 22.48 (C-11), 19.82 (C-12), 22.50 (C-13), 39.41 (C-14), 116.62 (C-15), 141.64 (C-16), 39.37 (C-17), 26.15 (C-18), 123.58 (C-19), 131.63 (C-20), 16.27 (C-23), 17.54 (C-21), 25.52 (C-22).

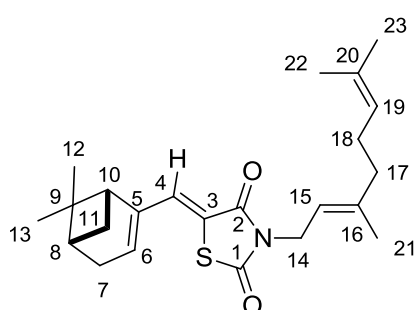
(Z)-3-(2-(1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-5-(3,7-диметилоктилиден)тиазолидин-2,4-дион 161h.



Получали в соответствии с общей методикой синтеза 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов. Желтое масло. Выход продукта составил 48%. Найдено: 403.2536 [M]⁺; Вычислено: 403.2540 (C₂₄H₃₇O₂N₁³²S₁)⁺. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.81 (с, 3H, H-23), 0.86 (д, 6H, $J_{11,10} = 6.6$ Гц, H-11, H-13), 0.93 (д, 3H, $J_{12,6} = 6.6$ Гц, H-12), 1.04-1.36 (м, 1H, H-7, H-8, H-9, H-22^a), 1.48 (нон, 1H, $J_{10,11} = 6.9$ Гц, H-10), 1.71 (окт, 1H, $J_{6,12} = 6.1$ Гц, H-6), 1.98-2.28 (м, 9H, H-5, H-15, H-18, H-19, H-21, H-22^b), 3.55-3.84 (м, 2H, H-14), 5.31 (с, 1H, H-17), 7.07 (т, 1H, $J_{4,5} = 7.7$ Гц, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 167.10 (C-1), 165.88 (C-2), 125.90 (C-3), 137.32 (C-4), 36.69 (C-5), 32.82 (C-6), 38.83 (C-7), 24.55 (C-8), 39.08 (C-9), 27.77 (C-10), 22.40 (C-

11), 19.59 (C-12), 22.55 (C-13), 36.66 (C-14), 35.83 (C-15), 143.81 (C-16), 119.07 (C-17), 31.16 (C-18), 40.44 (C-19), 37.72 (C-20), 45.29 (C-21), 31.55 (C-22), 26.03 (C-23), 20.90 (C-24).

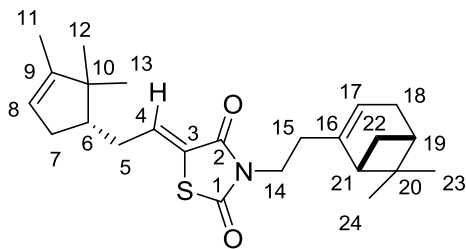
(Z)-5-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метилден)-3-((E)-3,7-диметилокта-2,6-диенил)тиазолидин-2,4-дион 160i.



Получали в соответствии с общей методикой синтеза 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов. Желтое масло. Выход продукта составил 24%. Найдено: 383.1909 $[M]^+$; Вычислено: 383.1914 ($C_{23}H_{29}O_2N_1^{32}S_1$) $^+$. $[\alpha]_{589}^{25} = -0.042$ ($c = 0.852$, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.80 (с, 3H, H-12), 1.17 (д, 1H, $J_{11}^a, 11}^b = -8.9$ Гц, H-11 a), 1.34 (с, 3H, H-13), 1.57

(с, 3H, H-21), 1.64 (с, 3H, H-22), 1.78 (с, 3H, H-23), 1.89-2.10 (м, 4H, H-17, H-18), 2.14 (м, 1H, H-8), 2.40-2.56 (м, 3H, H-7, H-11 b), 2.62 (тд, 1H, $J_{10,8} = 5.5$ Гц, $J_{10,11} = 1.1$ Гц, H-10), 4.27 (д, 2H, $J_{14,15} = 7.9$ Гц, H-14), 5.03 (т, $J_{19,18} = 7.0$ Гц, 1H, H-19), 5.19 (т, $J_{15,14} = 7.0$ Гц, 1H, H-15), 6.19 (с, 1H, H-6), 7.34 (с, 5H, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 168.07 (C-1), 166.67 (C-2), 117.96 (C-3), 134.51 (C-4), 144.56 (C-5), 137.59 (C-6), 33.31 (C-7), 40.25 (C-8), 38.25 (C-9), 44.25 (C-10), 31.65 (C-11), 21.44 (C-12), 25.92 (C-13), 39.63 (C-14), 116.96 (C-15), 141.96 (C-16), 39.60 (C-17), 26.45 (C-18), 123.71 (C-19), 132.0 (C-20), 16.49 (C-23), 17.84 (C-21), 25.77 (C-22).

(Z)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил-5-(2-(S)-2,2,3-триметилциклопент-3-енил)этилиден)тиазолидин-2,4-дион 161g.



Получали в соответствии с общей методикой синтеза 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов. Желтое масло. Выход продукта составил 40%. Найдено: 399.2231 $[M]^+$; Вычислено: 399.2237 ($C_{24}H_{33}O_2N_1^{32}S_2$) $^+$. $[\alpha]_{589}^{24} = -13$ ($c = 0.51$, $CDCl_3$). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.79 (с, 3H, H-23), 0.80 (с, 3H, H-12), 0.99 (дт, 3H, H-13),

1.07 (д, 1H, $J_{22}^a, 22}^b = 9.0$ Гц, H-22 a), 1.25 (с, 3H, H-24), 1.59 (м, 3H, H-11), 2.00-2.11 (м, 12H, H-5, H-6, H-7, H-15, H-18, H-19, H-21, H-22 b), 3.55-3.78 (м, 1H, H-14), 5.20 (с, 1H, H-8), 5.29 (с, 1H, H-17), 7.07 (т, 1H, $J_{4,5} = 7.6$ Гц, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 167.47 (C-1), 164.82 (C-2), 125.29 (C-3), 138.08 (C-4), 32.72 (C-5), 49.10 (C-6), 35.44 (C-7), 121.25 (C-8), 148.13 (C-9), 46.91 (C-10), 12.50 (C-11), 19.73 (C-12), 25.73 (C-13), 40.00 (C-14), 34.45 (C-15), 143.95 (C-16), 119.19 (C-17), 31.25 (C-18), 49.10 (C-19), 37.89 (C-20), 45.35 (C-21), 31.63 (C-22), 26.12 (C-23), 21.01 (C-24).

2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)ацетильдегид ((-)-нопиналь) 165.

(-)-Нопол (1.80 ммоль) растворили в 20 мл хлористого метилена и добавили периодинан Десса-Мартина (2.00 ммоль). Смесь перемешивалась 10 часов. Затем смесь промыли водным раствором Na_2SO_3 и оставили сушиться над безводным Na_2SO_4 . После сушки отфильтровали раствор от осадка и использовали продукт в дальнейшем без очистки.

Общая методика синтеза монотерпеновых спиртов 167-169.

Монотерпеновый альдегид (5.00 ммоль) растворили в 10 мл этанола и добавили NaBH_4 (5.00 ммоль). Смесь перемешивали в течение трёх часов при 20°C . Затем в смесь добавили 5%-й раствор соляной кислоты до $\text{pH} \approx 5$, экстрагировали продукт диэтиловым эфиром (3×10 мл) и осушили над безводным Na_2SO_4 . После упаривания растворителя монотерпеновый спирт был использован без дальнейшей очистки.

(±)-3,7-Диметилокт-6-ен-1-ол ((±)-цитронеллол) 167.

Бесцветное масло. Выход продукта составил 92%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [81].

((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метанол ((-)-миртенол) 168.

Бесцветное масло. Выход продукта составил 96%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [82].

(1S)-2-(2,2,3-Триметилциклопент-3-енил)этанол ((-)-камфоленовый спирт) 169.

Бесцветное масло. Выход продукта составил 96%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [83].

Общая методика синтеза монотерпеновых бромидов.

В раствор монотерпенового спирта (7.5 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (10 мл) при -10°C добавили по каплям раствор PBr_3 (2.5 ммоль) в 2 мл диэтилового эфира. Смесь перемешивали в течение 4 часов. Затем раствор нагрели до комнатной температуры, добавили насыщенный водный раствор NaHCO_3 до прекращения выделения газа и экстрагировали продукт диэтиловым эфиром (2×10 мл). После сушки над безводным Na_2SO_4 и отгонки растворителя продукт пропустили через колонку с силикагелем. Элюент: гексан.

8-Бром-2,6-диметилокт-2-ен 170a.

Бесцветное масло. Выход продукта составил 90%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [71].

(1R, 5S)-2-(Бромметил)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен 170b.

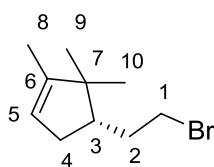
Бесцветное масло. Выход продукта составил 60%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [84].

1-Бром-3,7-диметилоктан 170с.

Бесцветное масло. Выход продукта составил 85%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [85].

(1S)-4-(2-Бромэтил)-1,5,5-триметилциклопент-1-ен 170d.

Бесцветное масло. Выход продукта составил 24%. При использовании реакции типа Аппеля (как для (–)-нопилбромида **152**) выход составил 60%.



Найдено: 216.0532 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 216.0508 $(\text{C}_{10}\text{H}_{17}^{79}\text{Br})^+$. $[\alpha]_{589}^{25} = -26$ ($c = 0.59$, CDCl_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.76 (с, 3H, H-9), 0.98 (с, 3H, H-10), 1.60 (м, 3H, H-8), 1.71-2.40 (м, 5H, H-2, H-3, H-4), 3.26-3.57 (м, 2H, H-1), 5.20 (м, 1H, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 33.05 (C-1), 33.72 (C-2), 48.75 (C-3), 34.66 (C-4), 121.14 (C-5), 148.43 (C-6), 46.74 (C-7), 12.45 (C-8), 19.71 (C-9), 25.55 (C-10).

Общая методика синтеза фталимидов 171a,b.

Монотерпеновый бромид (4.37 ммоль) растворили в 10 мл ДМФА и добавили фталимид калия (4.37 ммоль). Смесь перемешивалась при 60°C в течение 6 часов. Затем добавили 30 мл воды и экстрагировали продукт этилацетатом (3×10 мл). Объединенный экстракт промыли насыщенным водным раствором NaCl (10 мл) и оставили сушиться над безводным Na_2SO_4 . После сушки и упаривания растворителя вещество очистили с использованием хроматографической колонки с силикагелем. Элюент: хлороформ.

2-(2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион 171a.

Белый порошок. Выход продукта составил 70%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [68].

2-(3,7-Диметилокт-6-енил)изоиндолин-1,3-дион 171b.

Белый порошок. Выход продукта составил 75%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [107].

Общая методика синтеза монотерпеновых аминов 172a,b.

Фталимид **171** (3.36 ммоль) растворили в 15 мл метанола, добавили этилендиамин (900 мкл) и перемешивали смесь при кипячении в течение 10 часов. Затем спирт отогнали на ротационном испарителе, в сухой остаток добавили воды и экстрагировали продукт диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенный экстракт промыли насыщенным водным раствором NaCl (10 мл) и оставили сушиться над безводным Na_2SO_4 . После сушки и упаривания растворителя вещество растворили в гексане и пропустили через капилляр, заполненный слоев хлопчатобумажной ваты. Полученный раствор упарили и получили амин, который использовался дальше без очистки.

2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этиламин 172a.

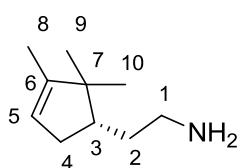
Желтое масло. Выход продукта составил 60%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [107].

3,7-Диметилокт-6-ен-1-амин 172b.

Желтое масло. Выход продукта составил 55%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [107].

(S)-2-(2,2,3-Триметилциклопент-3-ен-1-ил)-ацетальдегидоксим 171c.

В одnogорлую колбу, снабжённую магнитной мешалкой, поместили (–)-камфоленовый альдегид **155** (6.58 ммоль), растворённый в 25 мл этилового спирта, гидрохлорид гидроксилamina (6.58 ммоль) и K_2CO_3 (6.58 ммоль). Смесь перемешивала 24 часа. Затем в смесь добавили воды и провели экстракцию диэтиловым эфиром (3×10 мл). Экстракт осушили над Na_2SO_4 . После раствор отфильтровали от осадка и упарили на ротационном испарителе. Продукт представляет жёлтую жидкость. Выход продукта 73%. Данные спектров ^1H ЯМР аналогичны литературным [108].

(S)-2-(2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)этан-1-амин 172c.

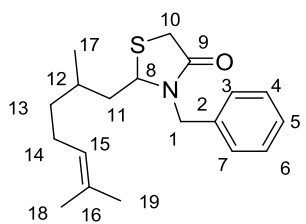
В двугорлую круглодонную колбу, снабжённую магнитной мешалкой с нагревателем, поставили перемешиваться при 60 °C LiAlH_4 (19.2 ммоль) в 60 мл ТГФ. Потом в смесь прибавили по каплям оксим **171c** (4.79 ммоль) в 10 мл ТГФ и кипятили 3 часа. Затем в реакционную смесь прибавляли по каплям насыщенный водный раствор NH_4Cl до прекращения выделения газа. Раствор отфильтровали от осадка, высушили над Na_2SO_4 и упарили ТГФ на ротационном испарителе. Полученный продукт представляет собой жёлтую маслянистую жидкость. Выход продукта составил 68%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.73 (с, 3H, H-9), 0.94 (с, 3H, H-10), 1.64 (м, 3H, H-8), 1.70-2.44 (м, 5H, H-2, H-3, H-4), 2.63-2.84 (м, 2H, H-1), 3.36 (2H, NH_2), 5.18 (м, 1H, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 35.29 (C-1), 32.85 (C-2), 47.65 (C-3), 40.97 (C-4), 121.30 (C-5), 148.45 (C-6), 46.65 (C-7), 12.44 (C-8), 19.59 (C-9), 25.62 (C-10).

Общая методика синтеза тиазолидин-4-онов

Альдегид (0.770 ммоль) растворили в 25 мл сухого толуола и добавили бензиламин (0.770 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем добавили тиогликолевую кислоту (1.54 ммоль) и присоединили реакционную колбу к насадке Дина-Старка с погруженными туда молекулярными ситами (4 Å). Реакционная смесь кипятилась при перемешивании в течение 4 часов. Затем в охлажденный до комнатной температуры раствор добавили насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали продукт этилацетатом (3×10 мл). Экстракт осушили над безводным Na_2SO_4 . После сушки и отгонки этилацетата продукт

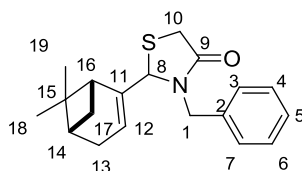
пропустили через хроматографическую колонку с силикагелем. Элюент: гексан: этилацетат (градиент от 0 до 30% этилацетата).

3-Бензил-2-(2,6-диметилгепт-5-енил)тиазолидин-4-он 174a.



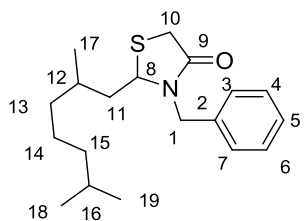
Бесцветное масло. Выход продукта составил 60%. Найдено: 317.1806 $[M]^+$; Вычислено: 317.1808 ($C_{19}H_{27}O_1N_1S_1$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.90 (д, $J_{17,12} = 6.5$ Гц, 3H, H-17), 1.12-2.00 (м, 7H, H-11, H-12, H-13, H-14), 1.56 (с, 3H, H-18), 1.65 (с, 3H, H-19), 3.54 (д, $J_{1^a,1^b} = 15.8$ Гц, 1H, H-1 a), 3.65 (д, $J_{10^a,10^b} = 15.3$ Гц, 1H, H-10 a), 4.00 (дд, $J_{10^a,10^b} = 15.3$ Гц, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-10 b), 4.40-4.48 (м, 1H, H-8), 5.04 (т, $J_{15,14} = 7.2$ Гц, 1H, H-15), 5.08 (дд, $J_{1^a,1^b} = 15.8$ Гц, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-1 b), 7.18-7.35 (м, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 128.62, 135.40, 128.30, 127.71, 59.62, 171.09, 42.64, 29.21, 37.84, 24.70, 124.00, 131.40, 18.50, 17.57, 25.61.

3-Бензил-2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)тиазолидин-4-он 174b.



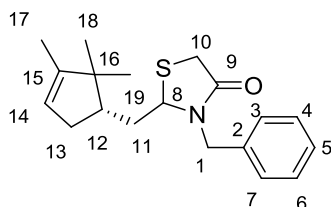
Бесцветное масло. Выход продукта составил 57%. Найдено: 313.1498 $[M]^+$; Вычислено: 313.1495 ($C_{19}H_{29}O_1N_1S_1$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.80 (с, 3H, H-18), 1.12 (д, $J_{17^a,17^b} = 8.6$ Гц, 1H, H-17 a), 1.30 (с, 3H, H-19), 2.08-2.68 (м, 2H, H-13), 2.24 (т, $J_{14,17} = 2.8$ Гц, 1H, H-14), 2.27-2.31 (м, 1H, H-17 b), 2.33 (т, $J_{14,16} = 2.8$ Гц, 1H, H-16), 3.53-3.73 (м, 3H, H-1 a , H-10), 4.94 (д, $J_{8,10} = 1.8$ Гц, 1H, H-8), 5.09 (д, $J_{1^a,1^b} = 14.7$ Гц, 1H, H-1 b), 5.47 (м, 1H, H-12), 7.18-7.35 (м, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 128.65, 135.90, 128.29, 127.75, 63.84, 171.24, 31.67, 123.80, 144.27, 31.51, 40.56, 38.03, 46.13, 32.63, 20.99, 25.85.

3-Бензил-2-(2,6-диметилгептил)тиазолидин-4-он 174c.



Бесцветное масло. Выход продукта составил 52%. Найдено: 319.1966 $[M]^+$; Вычислено: 319.1965 ($C_{19}H_{29}O_1N_1S_1$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.68-2.00 (м, 19H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-19), 3.55 (д, $J_{1^a,1^b} = 15.6$ Гц, 1H, H-1 a), 3.60-3.70 (м, 1H, H-10 a), 4.00 (дд, $J_{10^a,10^b} = 15.0$ Гц, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-10 b), 4.44 (дт, $J_{8,10} = 10.5$ Hz, $J = 2.0$ Гц, 1H, H-8), 5.09 (дд, $J_{1^a,1^b} = 15.0$ Гц, $J = 8.3$ Гц, 1H, H-1 b), 7.18-7.37 (м, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 128.80, 135.54, 128.25, 127.69, 61.15, 171.01, 20.62, 32.02, 42.56, 30.61, 35.34, 31.67, 37.27, 27.76, 18.70, 23.85, 24.33.

3-Бензил-2-(((S)-2,2,3-триметилциклопент-3-енил)метил)тиазолидин-4-он 174f.

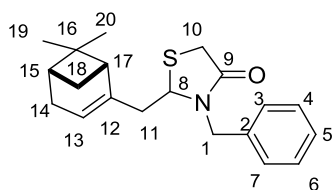


Бесцветное масло. Выход продукта составил 60%. Найдено: 315.1647 $[M]^+$; Вычислено: 315.1651 ($C_{19}H_{25}O_1N_1S_1$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.70 (с, 3H, H-18), 0.95 (с, 3H, H-19), 1.58

(м, 3H, H-17), 1.5-2.28 (м, 5H, H-11, H-12, H-13), 3.56 (д, $J_{10^a,10^b} = 15.5$ Гц, 1H, H-10^a), 3.68 (дд, $J_{10^a,10^b} = 15.5$ Гц, $J = 7.0$ Гц, 1H, H-10^b), 4.08 (д, $J_{1^a,1^b} = 15.0$ Гц, 1H, H-1^a), 4.38 (дт, $J_{8,10} = 11.0$ Гц, $J = 2$ Гц, 1H, H-8), 5.09 (д, $J_{1^a,1^b} = 14.6$ Гц, 1H, H-1^b), 5.10 (м, 1H, H-14), 7.18-7.40 (м, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 128.70, 135.50, 128.40, 127.80, 60.70, 171.20, 31.69, 29.50, 46.06, 34.56, 121.18, 148.30, 47.05, 12.45, 19.77, 25.13.

Синтез 3-бензил-2-(((1*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)тиазолидин-4-она 174g.

Бензиламин (0.770 ммоль) добавили в раствор (-)-нопиналя в дихлорметане. Через 30 минут добавили тиогликолевую кислоту (3.62 ммоль) и ДЦК (2.17 ммоль). Смесь оставили перемешиваться 4 часа. Затем добавили водный раствор NaHCO₃ до прекращения выделения газа и экстрагировали продукт этилацетатом (3×10 мл). После сушки над безводным Na₂SO₄ раствор отфильтровали от осадка и упарили растворитель. Продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Элюент: гексан:этилацетат (градиент этилацетата от 0 до 30% по объему). Продукт представляет собой желтое масло. Выход продукта составил 30%.



Найдено: 327.1648 [M]⁺; Вычислено: 327.1651 (C₂₀H₂₅O₁N₁S₁)⁺.

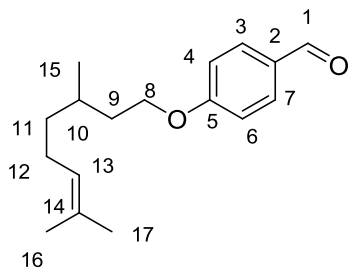
Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 0.80 (с, 3H, H-19), 1.12 (д, $J_{18^a,18^b} = 8.6$ Гц, 1H, H-18^a), 1.30 (с, 3H, H-20), 2.01-2.30 (м, 2H, H-15, H-17), 2.24 (т, $J_{14,17} = 2.8$ Гц, 1H, H-14), 2.27-2.31 (м, 1H, H-18^b), 2.46 (м, 1H, H-11), 3.53-3.73 (м, 3H, H-1^a, H-10), 4.94 (м, 1H, H-8), 5.10 (д, $J_{1^a,1^b} = 15.0$ Гц, 1H, H-1^b), 5.48 (м, 1H, H-13), 7.18-7.35 (м, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 128.54, 135.70, 128.32, 127.81, 59.60, 170.77, 32.82, 70.18, 143.18, 121.20, 31.21, 40.92, 37.08, 45.05, 30.16, 21.13, 25.56.

3-Бензил-2-фенилтиазолидин 3-Бензил-2-фенилтиазолидин-4-он 174h.

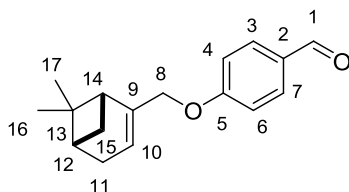
Белый порошок. Выход продукта составил 70%. Данные спектров ¹H ЯМР аналогичны литературным [109].

Синтез *n*-гидроксизамещенных бензальдегидов 178.

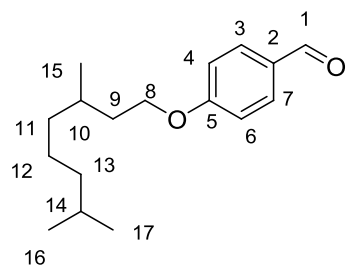
Бромид (3.67 ммоль) растворили в 12 мл ацетона. Затем добавили *n*-гидроксibenзальдегид (3.67 ммоль), K₂CO₃ (7.34 ммоль) и KI (0.367 ммоль). Реакционная смесь перемешивалась в течение 10 часов. После этого ацетон отогнали, прилили водный раствор NaOH (2 мл, 0.5 N), воду (10 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×10 мл). После сушки экстракта над безводным Na₂SO₄ и отгонки этилацетата продукт пропустили через хроматографическую колонку с силикагелем. Элюент: гексан:этилацетат (градиент от 0 до 30% этилацетата).

4-(3,7-Диметилокт-6-енилокси)бензальдегид 178a.

Бесцветное масло. Выход продукта составил 77%. Найдено: 260.1776 $[M]^+$; Вычислено: 260.1771 ($C_{17}H_{20}O_2$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.94 (д, $J_{10,15} = 6.6$ Гц, 3Н, Н-15), 1.58 (с, 3Н, Н-16), 1.15-1.44 (м, 2Н, Н-11), 1.55-1.73 (м, 2Н, Н-12), 1.66 (с, 3Н, Н-17), 1.80-1.89 (м, 1Н, Н-10), 1.89-2.08 (м, 2Н, Н-9), 4.22-4.10 (м, 2Н, Н-8), 5.07 (1Н, Н-13), 6.96 (дт, $J_{3,4} = 8.6$ Гц, $J_{4,6} = 5.6$ Гц, 2Н, Н-4, Н-6), 7.80 (дт, $J_{3,4} = 8.6$ Гц, $J_{3,7} = 5.6$ Гц, 2Н, Н-3, Н-7), 9.85 (с, 1Н, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 190.68 (C-1), 129.57 (C-2), 131.85 (C-3, C-7), 114.58 (C-4, C-6), 164.17 (C-5), 66.53 (C-8), 35.72 (C-9), 29.25 (C-10), 36.86 (C-11), 25.24 (C-12), 124.39 (C-13), 131.19 (C-14), 19.35 (C-15), 17.47 (C-16), 25.57 (C-17).

4-(((1S,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метокси)бензальдегид 178b.

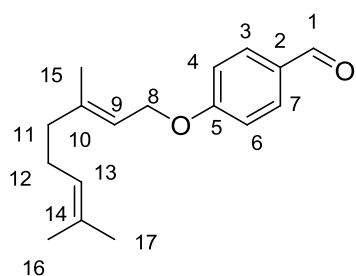
Синтез проводился в соответствии с общей методикой синтеза *n*-гидроксизамещенных бензальдегидов, но с использованием двух эквивалентов (-)-нопилбромида по отношению к *n*-гидрокси бензальдегиду. Бесцветное масло. Выход продукта составил 77%. Найдено: 256.1460 $[M]^+$; Вычислено: 256.1458 ($C_{17}H_{19}O_2$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.80 (с, 3Н, Н-16), 1.16 (д, $J_{15^a,15^b} = 8.4$ Гц, 1Н, Н-15^a), 1.27 (с, 3Н, Н-17), 2.07-2.12 (м, 1Н, Н-12), 2.19 (дт, $J_{12,14} = 5.8$ Гц, $J_{14,15} = 1.1$ Гц, 1Н, Н-14), 2.21-2.35 (м, 2Н, Н-11), 2.40 (д, $J_{15^a,15^b} = 8.7$ Гц, 1Н, Н-15^b), 4.45 (м, 2Н, Н-8), 5.60 (м, 1Н, Н-10), 6.97 (д, $J_{3,4} = 8.9$ Гц, 2Н, Н-4, Н-6), 7.79 (д, $J_{3,4} = 8.9$ Гц, 2Н, Н-3, Н-7), 9.84 (с, 1Н, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 190.71 (C-1), 129.61 (C-2), 131.77 (C-3, C-7), 115.04 (C-4, C-6), 163.91 (C-5), 70.76 (C-8), 142.97 (C-9), 121.16 (C-10), 31.41 (C-11), 40.56 (C-12), 37.97 (C-13), 43.01 (C-14), 31.12 (C-15), 20.80 (C-16), 26.00 (C-17).

4-(3,7-Диметилокси)бензальдегид 178c.

Бесцветное масло. Выход продукта составил 80%. Найдено: 262.1928 $[M]^+$; Вычислено: 262.1927 ($C_{17}H_{22}O_2$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.85 (д, $J_{14,16} = 6.8$ Гц, 6Н, Н-16, Н-17), 0.93 (д, $J_{10,15} = 6.6$ Гц, 3Н, Н-15), 1.08-1.36 (м, 6Н, Н-11, Н-12, Н-13), 1.50 (окт, $J_{14,16} = 6.7$ Гц, 1Н, Н-14), 1.55-1.72 (м, 2Н, Н-9), 1.78-1.87 (м, 1Н, Н-10), 4.00-4.10 (м, 2Н, Н-8), 6.96 (дт, $J_{3,4} = 8.8$ Гц, $J_{4,6} = 2.5$ Гц, 2Н, Н-4, Н-6), 7.80 (дт, $J_{3,4} = 8.8$ Гц, $J_{3,7} = 2.5$ Гц, 2Н, Н-3, Н-7), 9.85 (с, 1Н, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 191.04 (C-1), 129.70 (C-2), 131.91 (C-3, C-7), 114.87 (C-4, C-6), 164.21

(C-5), 39.13 (C-9), 30.58 (C-10), 35.88 (C-11), 29.71 (C-12), 37.08 (C-13), 28.00 (C-14), 19.44 (C-15), 22.52 (C-16), 24.58 (C-17).

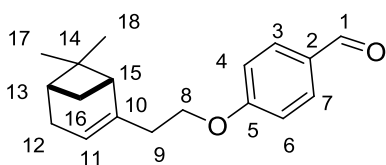
(E)-4-(3,7-Диметилокта-2,6-диенилокси)бензальдегид 178d.



Желтоватое масло. Выход продукта составил 90%. Найдено: 258.1618 [M]⁺; Вычислено: 258.1614 (C₁₇H₁₈O₂)⁺. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.57 (с, 3H, H-16), 1.64 (с, 3H, H-17), 1.72 (с, 3H, H-15), 1.95-2.17 (м, 4H, H-11, H-12), 4.60 (д, J_{8,9} = 7.1 Гц, 2H, H-8), 5.05 (м, 1H, H-13), 5.45 (т, J_{8,9} = 7.1 Гц, 1H, H-9), 6.97 (д, J_{3,4} = 8.2 Гц, 2H, H-4, H-6), 7.79 (т, J_{3,4} = 8.2 Гц, 2H, H-3, H-7),

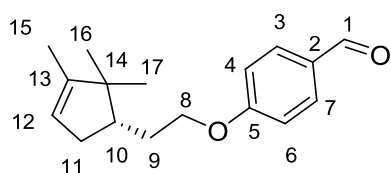
9.84 (с, 1H, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 190.87 (C-1), 129.60 (C-2), 131.87 (C-3, C-7), 115.00 (C-4, C-6), 163.97 (C-5), 39.33 (C-8), 118.50 (C-9), 142.14 (C-10), 32.01 (C-11), 26.00 (C-12), 123.40 (C-13), 132.10 (C-14), 23.61 (C-15), 17.60 (C-16), 25.62 (C-17).

4-(2-((1S,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этокси)бензальдегид 178e.



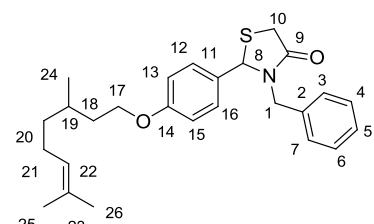
Желтоватое масло. Выход продукта составил 50%. Найдено: 270.1613 [M]⁺; Вычислено: 270.1614 (C₁₈H₂₂O₂)⁺. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.80 (с, 3H, H-17), 1.16 (д, J_{16^a,16^b} = 8.7 Гц, 1H, H-16^a), 1.25 (с, 3H, H-18), 2.07-2.12 (м, 2H, H-13, H-15), 2.13-2.33 (м, 2H, H-12), 2.36 (дт, J_{16^a,16^b} = 8.7 Гц, J_{16^b,15} = 5.6 Гц, 1H, H-16^b), 2.45 (м, 2H, H-9), 4.02 (т, J_{8,9} = 7.2 Гц, 2H, H-8), 5.34 (м, 1H, H-11), 6.95 (д, J_{3,4} = 8.7 Гц, 2H, H-4, H-6), 7.80 (д, J_{3,4} = 8.7 Гц, 2H, H-3, H-7), 9.85 (с, 1H, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 190.6 (C-1), 129.74 (C-2), 131.90 (C-3, C-7), 114.74 (C-4, C-6), 163.94 (C-5), 66.61 (C-8), 36.16 (C-9), 144.00 (C-10), 118.90 (C-11), 31.25 (C-12), 40.60 (C-13), 37.95 (C-14), 45.71 (C-15), 31.51 (C-16), 21.20 (C-17), 26.41 (C-18).

(S)-4-(2-(2,2,3-Триметилциклопент-3-енил)этокси)бензальдегид 178f.



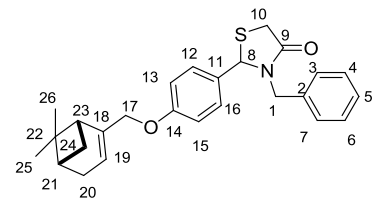
Бесцветное масло. Выход продукта составил 68%. Найдено: 258.1618 [M]⁺; Вычислено: 258.1614 (C₁₈H₂₂O₂)⁺. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.80 (с, 3H, H-16), 0.99 (с, 3H, H-17), 1.60 (дт, J_{15,12} = 2.4 Гц, J = 1.5 Гц, 3H, H-15), 1.65-1.81 (м, 1H, H-9^a), 1.83-2.03 (м, 3H, H-9^b, H-10, H-11^a), 2.23-2.38 (м, 1H, H-11^b), 3.98-4.14 (м, 2H, H-8), 5.22 (м, 1H, H-12), 6.97 (д, J_{3,4} = 8.6 Гц, 2H, H-4, H-6), 7.80 (д, J_{3,4} = 8.6 Гц, 2H, H-3, H-7), 9.85 (с, 1H, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 190.70 (C-1), 129.67 (C-2), 131.94 (C-3, C-7), 114.64 (C-4, C-6), 164.00 (C-5), 67.88 (C-8), 29.30 (C-9), 46.80 (C-10), 35.50 (C-11), 121.38 (C-12), 148.50 (C-13), 46.75 (C-14), 12.60 (C-15), 19.50 (C-16), 25.40 (C-17).

3-Бензил-2-(4-(3,7-диметилокт-6-енилокси)фенил)тиазолидин-4-он 180a.



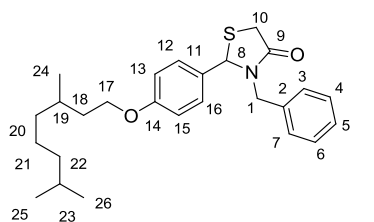
Бесцветное масло. Выход продукта составил 75%. Найдено: 423.2231 $[M]^+$; Вычислено: 423.2227 ($C_{26}H_{33}O_2 N_1S_1$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.95 (д, $J_{24,19} = 6.7$ Гц, 3H, H-24), 1.17-1.25 (м, 1H, H-20^a), 1.35-1.43 (м, 1H, H-20^b), 1.60 (с, 3H, H-25), 1.67 (с, 3H, H-26), 1.55-2.08 (м, 5H, H-18, H-19, H-21), 3.51 (д, $J_{1^a,1^b} = 14.7$ Гц, 1H, H-1^a), 3.75 (д, $J_{10^a,10^b} = 15.7$ Гц, 1H, H-10^a), 3.86 (дд, $J_{10^a,10^b} = 15.7$ Гц, $J_{8,10^b} = 1.6$ Гц, 1H, H-10^b), 3.94-4.03 (м, 2H, H-17), 5.10 (д, $J_{1^a,1^b} = 14.8$ Гц, 1H, H-1^b), 5.34 (д, $J_{8,10^b} = 1.6$ Гц, 1H, H-8), 6.87 (дт, $J_{12,13} = 8.5$ Гц, $J_{12,16} = 2.7$ Гц, 2H, H-12, H-16), 7.13 (дт, $J_{13,12} = 8.5$ Гц, $J_{13,15} = 2.7$ Гц, 2H, H-13, H-15), 7.06-7.30 (м, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 128.61 (C-1), 135.32 (C-2), 128.37 (C-3, C-5, C-7), 127.70 (C-4, C-6), 62.52 (C-8), 170.91 (C-9), 32.95 (C-10), 130.50 (C-11), 124.62 (C-12, C-16), 114.71 (C-13, C-15), 159.70 (C-14), 66.38 (C-17), 35.85 (C-18), 29.47 (C-19), 37.01 (C-20), 25.22 (C-21), 125.99 (C-22), 131.28 (C-23), 19.42 (C-24), 17.49 (C-25), 45.90 (C-26).

3-Бензил-2-(4-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метокси)фенил)тиазолидин-4-он 180b.



Бесцветное масло. Выход продукта составил 80%. Найдено: 419.1917 $[M]^+$; Вычислено: 419.1914 ($C_{26}H_{29}O_2 N_1S_1$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.82 (с, 3H, H-25), 1.19 (д, $J_{24^a,24^b} = 8.2$ Гц, 1H, H-24^a), 1.28 (с, 3H, H-26), 2.07-2.12 (м, 1H, H-21), 2.19 (дт, $J_{21,23} = 5.8$ Гц, $J = 1.1$ Гц, 1H, H-22), 2.21-2.35 (м, 2H, H-20), 2.40 (дт, $J_{24^a,24^b} = 8.7$ Гц, $J = 5.6$ Гц, 1H, H-24^b), 3.48 (д, $J_{1^a,1^b} = 14.9$ Гц, 1H, H-1^a), 3.74 (д, $J_{10^a,10^b} = 15.5$ Гц, 1H, H-10^a), 3.86 (дд, $J_{10^a,10^b} = 15.5$ Гц, $J_{8,10^b} = 1.6$ Гц, 1H, H-10^b), 5.10 (д, $J_{1^a,1^b} = 14.8$ Гц, 1H, H-1^b), 5.60 (м, 1H, H-19), 4.39 (с, 2H, H-17), 5.33 (д, $J_{8,10^b} = 1.6$ Гц, 1H, H-8), 6.88 (дт, $J_{12,13} = 8.5$ Гц, $J_{12,16} = 2.2$ Гц, 2H, H-12, H-16), 7.11 (дт, $J_{13,12} = 8.5$ Гц, $J_{13,15} = 2.2$ Гц, 2H, H-13, H-15), 7.00-7.33 (м, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 128.62 (C-1), 135.30 (C-2), 128.38 (C-3, C-5, C-7), 127.7 (C-4, C-6), 62.41 (C-8), 171.01 (C-9), 33.08 (C-10), 130.34 (C-11), 128.59 (C-12, C-16), 115.20 (C-13, C-15), 159.58 (C-14), 43.09 (C-17), 120.69 (C-18), 118.25 (C-19), 31.13 (C-20), 40.70 (C-21), 37.93 (C-22), 45.93 (C-23), 31.43 (C-24), 26.05 (C-25), 20.97 (C-26).

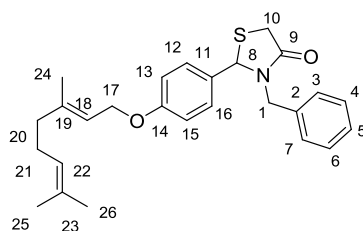
3-Бензил-2-(4-(3,7-диметилоктилокси)фенил)тиазолидин-4-он 180c.



Бесцветное масло. Выход продукта составил 97%. Найдено: 425.2385 $[M]^+$; Вычислено: 425.2383 ($C_{26}H_{35}O_2 N_1S_1$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.85 (д, $J_{25,23} = 6.6$ Гц, 6H, H-25, H-26), 0.93 (д, $J_{19,24} = 6.7$ Гц, 3H, H-24), 1.08-1.38 (м, 6H, H-20, H-21, H-22),

1.46 (м, 4Н, Н-18, Н-19, Н-23), 3.29 (д, $J_{24,19} = 8.3$ Гц, 1Н, Н-24), 3.50 (д, $J_{1^a,1^b} = 14.5$ Гц, 1Н, Н-1^a), 3.75 (д, $J_{10^a,10^b} = 15.8$ Гц, 1Н, Н-10^a), 3.88 (дд, $J_{10^a,10^b} = 15.8$ Гц, $J_{8,10^b} = 1.6$ Гц, 1Н, Н-10^b), 3.95-4.05 (м, 2Н, Н-17), 5.10 (д, $J_{1^a,1^b} = 14.7$ Гц, 1Н, Н-1^b), 5.34 (д, $J_{8,10^b} = 1.6$ Гц, 1Н, Н-8), 6.87 (дт, $J_{12,13} = 8.8$ Гц, $J_{12,16} = 2.7$ Гц, 2Н, Н-12, Н-16), 7.13 (дт, $J_{13,12} = 8.8$ Гц, $J_{13,15} = 2.7$ Гц, 2Н, Н-13, Н-15), 7.04-7.32 (м, 5Н, Н-3, Н-4, Н-5, Н-6, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 128.60 (C-1), 135.20 (C-2), 128.38 (C-3, C-5, C-7), 128.50 (C-4, C-6), 62.51 (C-8), 171.20 (C-9), 33.01 (C-10), 130.14 (C-11), 127.80 (C-12, C-16), 114.76 (C-13, C-15), 159.70 (C-14), 66.28 (C-17), 35.97 (C-18), 29.71 (C-19), 37.18 (C-20), 24.53 (C-21), 39.06 (C-22), 27.89 (C-23), 19.55 (C-24), 22.51 (C-25), 22.58 (C-26).

(Е)-3-Бензил-2-(4-(3,7-диметилокта-2,6-диенилокси)фенил)тиазолидин-4-он 180d.



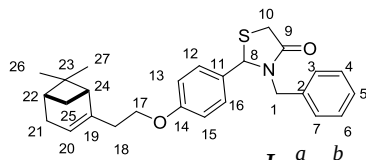
Желтоватое масло. Выход продукта составил 50%. Найдено:

421.2072 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 421.2072 ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_2 \text{N}_1\text{S}_1$)⁺. Спектр ЯМР

^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.59 (с, 3Н, Н-25), 1.66 (с, 3Н, Н-26), 1.73 (с, 3Н, Н-24), 2.04-2.17 (м, 4Н, Н-20, Н-22), 3.50 (д, $J_{1^a,1^b} = 14.5$ Гц, 1Н, Н-1^a), 3.74 (д, $J_{10^a,10^b} = 15.7$ Гц, 1Н, Н-10^a), 3.88 (дд,

$J_{10^a,10^b} = 15.7$ Гц, $J_{8,10^b} = 1.6$ Гц, 1Н, 10^b), 4.53 (д, $J_{17,18} = 6.7$ Гц, 2Н, Н-17), 5.07 (т, $J_{22,21} = 7.3$ Гц, 1Н, Н-22), 5.11 (д, $J_{1^a,1^b} = 14.1$ Гц, 1Н, Н-1^b), 5.48 (т, $J_{18,17} = 6.7$ Гц, 1Н, Н-18), 6.89 (дт, $J_{12,13} = 8.5$ Гц, $J_{12,16} = 2.7$ Гц, 2Н, Н-12, Н-16), 7.13 (дт, $J_{13,12} = 8.5$ Гц, $J_{13,15} = 2.7$ Гц, 2Н, Н-13, Н-15), 7.05-7.31 (м, 5Н, Н-3, Н-4, Н-5, Н-6, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 128.63 (C-1), 135.31 (C-2), 128.5 (C-3, C-5, C-7), 127.77 (C-4, C-6), 62.43 (C-8), 171.00 (C-9), 33.01 (C-10), 159.40 (C-11), 128.39 (C-12, C-16), 115.07 (C-13, C-15), 141.59 (C-14), 45.87 (C-17), 118.97 (C-18), 131.89 (C-19), 26.04 (C-20), 25.62 (C-21), 123.60 (C-22), 130.47 (C-23), 17.58 (C-24), 39.33 (C-25), 16.51 (C-26).

3-Бензил-2-(4-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этокси)фенил)тиазолидин-4-он 180e.



Желтоватое масло. Выход продукта составил 70%. Найдено:

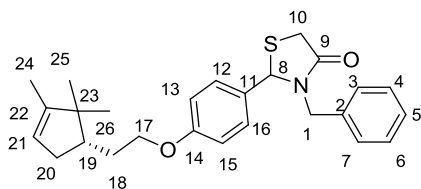
433.2067 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 433.2070 ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_2 \text{N}_1\text{S}_1$)⁺. Спектр ЯМР

^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.84 (с, 3Н, Н-26), 1.19 (д, $J_{25^a,25^b} = 8.4$ Гц, 1Н, Н-25^a), 1.28 (с, 3Н, Н-27), 2.07-2.50 (м, 8Н, Н-25^b, Н-21,

Н-22, Н-24), 3.52 (д, $J_{1^a,1^b} = 14.9$ Гц, 1Н, Н-1^a), 3.74 (д, $J_{10^a,10^b} = 15.5$ Гц, 1Н, Н-10^a), 3.86 (дд, $J_{10^a,10^b} = 15.5$ Гц, $J_{8,10^b} = 1.6$ Гц, 1Н, Н-10^b), 3.98 (т, $J_{17,18} = 7.5$ Гц, 2Н, Н-17), 5.08 (д, $J_{1^a,1^b} = 14.8$ Гц, 1Н, Н-1^b), 5.11 (м, 2Н, Н-8, Н-20), 6.86 (дт, $J_{12,13} = 8.5$ Гц, $J_{12,16} = 2.2$ Гц, 2Н, Н-12, Н-16), 7.11 (дт, $J_{13,12} = 8.7$ Гц, $J_{13,15} = 2.2$ Гц, 2Н, Н-13, Н-15), 7.00-7.35 (м, 5Н, Н-3, Н-4, Н-5, Н-6, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 45.63 (C-1), 45.83 (C-2), 128.51 (C-3, C-5, C-7), 127.89

(C-4, C-6), 62.28 (C-8), 171.14 (C-9), 32.84 (C-10), 130.2 (C-11), 128.74 (C-12, C-16), 114.71 (C-13, C-15), 159.61 (C-14), 66.24 (C-17), 36.50 (C-18), 125.01 (C-19), 118.50 (C-20), 31.13 (C-21), 36.26 (C-22), 37.82 (C-23), 40.50 (C-24), 31.42 (C-25), 21.02 (C-26), 25.99 (C-27).

3-Бензил-2-(4-(2-(S)-2,2,3-триметилциклопент-3-енил)этокси)фенил)тиазолидин-4-он 180f.



Бесцветное масло. Выход продукта составил 96%. Найдено:

421.2067 [M]⁺; Вычислено: 421.2070 (C₂₆H₃₅O₂ N₁S₁)⁺. Спектр

ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.80 (с, 3H, H-25),

1.00 (с, 3H, H-26), 1.61 (дт, J_{24,21} = 2.4 Гц, J = 1.5 Гц, 3H, H-24),

1.65-1.81 (м, 1H, H-18^a), 1.83-2.03 (м, 3H, H-18^b, H-19, H-20^a), 2.23-2.38 (м, 1H, H-20^b), 3.50 (д,

J_{1^a,1^b} = 15.1 Гц, 1H, H-1^a), 3.74 (д, J_{10^a,10^b} = 15.7 Гц, 1H, H-10^a), 3.87 (дд, J_{10^a,10^b} = 15.7 Гц, J_{8,10^b} =

1.6 Гц, 1H, H-10^b), 3.98-4.14 (м, 2H, H-17), 5.10 (д, J_{1^a,1^b} = 14.8 Гц, 1H, H-1^b), 5.23 (м, 1H, H-21),

5.34 (д, J_{8,10^b} = 1.6 Гц, 1H, H-8), 6.87 (дт, J_{12,13} = 8.5 Гц, J_{12,16} = 2.2 Гц, 2H, H-12, H-16), 7.12 (дт,

J_{13,12} = 8.5 Гц, J_{13,15} = 2.2 Гц, 2H, H-13, H-15), 7.04-7.43 (м, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7). Спектр

ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 46.00 (C-1), 135.32 (C-2), 128.41 (C-3, C-5, C-7), 127.80 (C-4,

C-6), 62.42 (C-8), 171.04 (C-9), 33.00 (C-10), 130.4 (C-11), 128.63 (C-12, C-16), 114.86 (C-13, C-

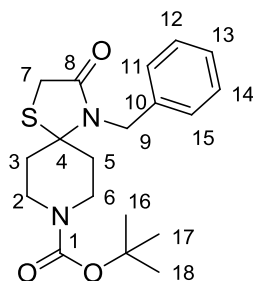
15), 159.7 (C-14), 67.64 (C-17), 29.58 (C-18), 46.91 (C-19), 35.48 (C-20), 121.52 (C-21), 148.50 (C-

22), 46.82 (C-23), 12.56 (C-24), 19.65 (C-25), 25.64 (C-26).

Трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат 182.

Гидрохлорид моногидрата пиперид-4-она (66.7 ммоль) растворили в 30 мл метанола, добавили триэтиламин (66.7 ммоль) и Вос₂О (80.0 ммоль). Смесь перемешивалась в течение 5 часов. Затем спирт отогнали на ротационном испарителе. В сухой остаток прилили 5%-й водный раствор уксусной кислоты и экстрагировали продукт этилацетатом (3×10 мл). После сушки экстракта над безводным Na₂SO₄ и отгонки этилацетата получили белый порошок с выходом 72%. Данные спектров ¹H ЯМР аналогичны литературным [110].

Трет-бутил-4-бензил-3-оксо-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат 183.



Соединение **183** было синтезировано в соответствии с общей методикой синтеза тиазолидин-4-она. Продукт представляет собой желтоватое масло.

Выход продукта составил 66%. Найдено: 362.1724 [M]⁺; Вычислено:

362.1726 (C₁₉H₂₆O₃N₂³²S₁)⁺. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J,

Гц): 1.41 (с, 9H, H-16, H-17, H-18), 1.59 (м, 2H, H-3, H-5), 1.93 (м, 2H, H-3,

H-5), 2.90 (м, 2H, H-2, H-6), 3.64 (с, 2H, H-7), 4.08 (м, 2H, H-2, H-6), 3.54 (с,

3H, H-9), 7.18-7.38 (м, 5H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15). Спектр ЯМР ¹³C (JMOD) (100 МГц,

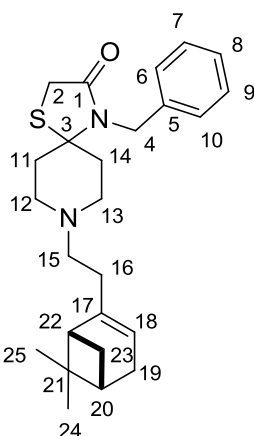
CDCl₃), δ, м. д.: 154.30 (C-1), 30.92 (C-2, C-6), 45.09 (C-3, C-5), 72.17 (C-4), 31.25 (C-7), 171.40

(C-8), 37.36 (C-9), 137.35 (C-10), 126.85 (C-11, C-15), 127.31 (C-13), 128.53 (C-12, C-14), 28.22 (C-16, C-17, C-18).

4-Бензил-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 185.

Соединение **184** растворили в воде, добавили насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали продукт этилацетатом (3×10 мл). После сушки экстракта над безводным Na_2SO_4 и отгонки этилацетата получили бесцветное масло с выходом 98%.

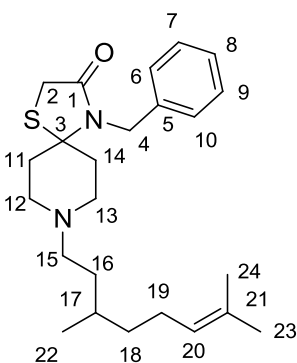
4-Бензил-8-(-(1*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гекс-2-ен-2-ил)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 186a.



Соединение **185** (2.66 ммоль) растворили в 10 мл ацетонитрила, добавили (–)-нопилбромид (2.66 ммоль) и этилендиамин (2.66 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Затем растворитель отогнали, в сухой остаток добавили воды и экстрагировали продукт этилацетатом (3×10 мл). После сушки экстракта над безводным Na_2SO_4 и отгонки этилацетата маслообразный продукт очистили на хроматографической колонке с силикагелем. Элюент: хлороформ/метанол (градиент от 0 до 3% по объему). Получился продукт в виде желтоватого масла. Выход продукта составил 50%. Найдено: 410.2450 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 410.2453

$(\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_1\text{N}_2^{32}\text{S}_1)^+$. $[\alpha]_{589}^{24} = -2.1$ ($c = 0.60$, CDCl_3). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.77 (с, 3H, H-24), 1.10 (д, $J_{23}^{a,b} = 8.2$ Гц, 2H, H-23^a), 1.22 (с, 3H, H-24), 1.60 (м, 2H, H-11, H-14), 2.00-2.40 (м, 13H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-19, H-20, H-22, H-23^b), 2.83 (м, 2H, H-12, H-13), 3.60 (с, 2H, H-6,2), 4.53 (с, 2H, H-4), 5.17 (м, 1H, H-18), 7.12-7.36 (м, 5H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10). Спектр ЯМР ^{13}C ($J\text{MOD}$) (75 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 171.43 (C-1), 31.08 (C-2), 72.32 (C-3), 37.53 (C-11, C-14), 31.47 (C-12, C-13), 37.69 (C-15), 36.50 (C-16), 145.03 (C-17), 117.03 (C-18), 31.00 (C-19), 40.51 (C-20), 40.80 (C-21), 45.55 (C-22), 31.60 (C-23), 26.12 (C-24), 21.05 (C-25).

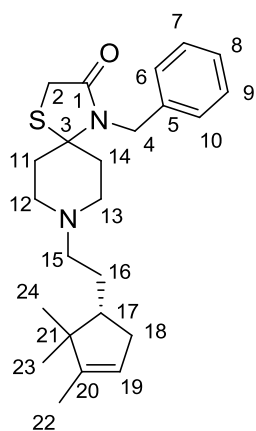
4-Бензил-8-(3,7-диметилокт-6-енил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 186b.



Соединение **185** (2.66 ммоль) растворили в 10 мл метанола, добавили цитронеллаль (2.66 ммоль) и уксусную кислоту (0.266 ммоль). Через 30 минут в смесь добавили NaBH_3CN (4.79 ммоль) и оставили реакцию смесь на ночь. Затем растворитель отогнали, в сухой остаток добавили воды и экстрагировали продукт этилацетатом (3×10 мл). После сушки экстракта над безводным Na_2SO_4 и отгонки этилацетата маслообразный продукт очистили на хроматографической колонке с силикагелем. Элюент: хлороформ/метанол (градиент от 0 до 3% по объему).

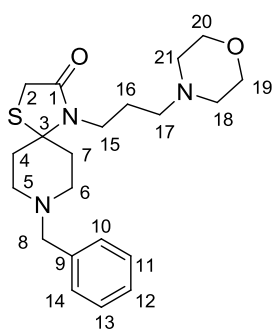
Получился продукт в виде желтоватого масла. Выход продукта составил 45%. Найдено: 400.2540 $[M]^+$; Вычислено: 400.2543 ($C_{24}H_{36}O_1N_2^{32}S_1$)⁺. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.84 (д, $J_{23,17} = 6.5$ Гц, 3H, H-22), 1.04-1.70 (м, 7H, H-16, H-17, H-18, H-19), 1.56 (с, 3H, H-25), 1.63 (с, 3H, H-24), 1.80-2.90 (м, 10H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15), 3.63 (с, 2H, H-2), 4.56 (с, 2H, H-4), 5.05 (т, $J_{21,20} = 5.4$ Гц, 1H, H-21). Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 171.48 (C-1), 30.88 (C-2), 72.31 (C-3), 72.40 (C-4), 137.54 (C-5), 128.32 (C-6, C-10), 127.01 (C-7, C-9), 126.73 (C-8), 31.40 (C-12, C-13), 36.99 (C-11, C-14), 44.70 (C-15), 36.94 (C-16), 31.00 (C-17), 36.53 (C-18), 25.22 (C-19), 124.50 (C-20), 131.01 (C-21), 19.37 (C-22), 17.46 (C-23), 25.53 (C-24).

(S)-4-Бензил-8-(2-(2,2,3-триметилциклопент-3-енил)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 186с.

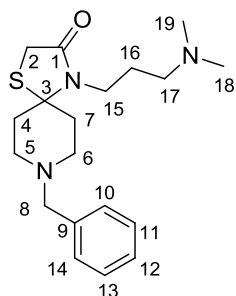


Желтоватое масло. Выход продукта составил 30%. Найдено: 398.2386 $[M]^+$; Вычислено: 398.2382 ($C_{24}H_{34}O_1N_2^{32}S_1$)⁺. $[\alpha]_{589}^{24} = -2.4$ (с = 0.50, $CDCl_3$). Спектр 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 0.72 (с, 3H, H-23), 0.91 (с, 3H, H-24), 1.56 (м, 3H, H-22), 1.30-2.47 (м, 12H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-16, H-17, H-18), 2.84-3.57 (м, 4H, H-12, H-13, H-15), 3.41 (с, 2H, H-2), 4.55 (с, 2H, H-4), 5.18 (м, 1H, H-19), 7.14-7.30 (м, 5H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10). Спектр ^{13}C ЯМР ($JMOD$) (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 171.54 (C-1), 30.81 (C-2), 72.70 (C-3), 72.40 (C-4), 137.61 (C-5), 128.49 (C-6, C-10), 127.40 (C-7, C-9), 126.80 (C-8), 38.15 (C-11, C-14), 35.45 (C-12, C-13), 40.90 (C-15), 30.90 (C-16), 48.70 (C-17), 35.50 (C-18), 121.59 (C-19), 148.44 (C-20), 46.63 (C-21), 49.75 (C-22), 12.36 (C-23), 25.80 (C-24).

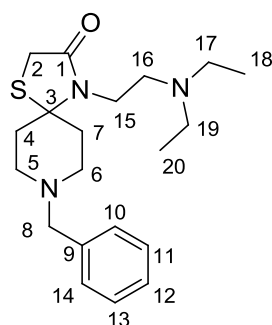
8-Бензил-4-(3-морфолинопропил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 190d.



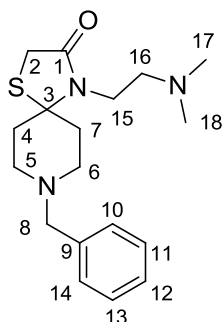
Жёлтая маслянистая жидкость. Выход продукта составил 56%. Найдено: 389.2132 $[M]^+$; Вычислено: 389.2122 ($C_{21}H_{31}O_2N_3^{32}S_1$)⁺. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.69 (м, 2H, C-4, C-7), 1.75 (п, $J_{16,17} = 7.5$ Гц, 2H, C-16), 2.20 (м, 4H, C-4, C-5, C-6, C-7), 2.34 (т, $J_{17,16} = 7.3$ Гц, 2H, C-17), 2.40 (м, 4H, C-19, C-20), 2.88 (м, 2H, C-5, C-6), 3.28 (т, $J_{15,16} = 3.3$ Гц, 2H, C-15), 3.47 (с, 2H, C-2), 3.50 (с, 2H, C-8), 3.68 (т, $J_{20,21} = 4.6$ Гц, 2H, C-19, C-20), 7.29 (м, 5H, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 170.90 (C-1), 31.11 (C-2), 62.49 (C-3), 37.77 (C-4, C-7), 50.36 (C-5, C-6), 71.98 (C-8), 137.89 (C-9), 128.89 (C-10, C-14), 128.18 (C-11, C-13), 127.09 (C-12), 40.38 (C-15), 26.11 (C-16), 53.50 (C-17), 56.07 (C-18, C-21), 66.54 (C-19, C-20).

8-Бензил-4-(3-(диметиламино)пропил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 190e.

Жёлтая маслянистая жидкость. Выход продукта составил 27%. Найдено: 347.2026 $[M]^+$; Вычислено: 347.2021 ($C_{19}H_{29}O_1N_3^{32}S_1$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.71-2.00 (м, 4H, H-4, H-7, H-16), 2.20-2.45 (м, 4H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-17), 2.87 (м, 2H, C-5, C-6), 3.26 (т, $J_{15,16} = 7.5$ Гц, 2H, C-15), 3.47 (с, 2H, H-2), 3.45 (с, 2H, H-8), 7.20-7.35 (м, 5 H, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 25.37 (C-16), 31.01 (C-2), 39.32 (C-4), 40.84 (C-7), 41.41 (C-15), 46.84 (C-18, C-19), 50.45 (C-5, C-6), 72.01 (C-8), 61.50 (C-3), 122.62-124.84 (C-10, C-11, C-12, C-13, C-14), 162.29 (C-1).

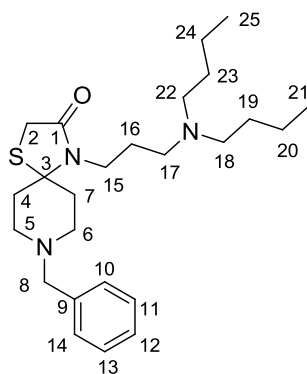
8-Бензил-4-(2-(диэтиламино)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 190f.

Жёлтая маслянистая жидкость. Выход продукта составил 31%. Найдено: 361.2184 $[M]^+$; Вычислено: 361.2182 ($C_{21}H_{31}O_1N_3^{32}S_1$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.03 (т, $J_{18,17} = 7.4$ Гц, 6H, C-19, C-20), 1.69 (м, 2H, C-4, C-7), 2.20 (м, 4H, C-4, C-5, C-6, C-7), 2.55 (м, 6H, C-16, C-17, C-19), 2.88 (м, 2H, C-5, C-6), 3.32 (т, $J_{15,16} = 7.8$ Гц, 2H, C-15), 3.47 (с, 2H, C-2), 3.50 (с, 2H, C-8), 7.27 (м, 5 H, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 171.29 (C-1), 31.20 (C-2), 62.45 (C-3), 37.80 (C-4, C-7), 50.41 (C-5, C-6), 71.90 (C-8), 138.01 (C-9), 128.89 (C-10, C-14), 128.16 (C-11, C-13), 127.26 (C-12), 40.68 (C-15), 51.32 (C-16), 47.37 (C-17, C-19), 11.95 (C-18, C-20).

8-Бензил-4-(2-(диметиламино)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 190g.

Жёлтая маслянистая жидкость. Выход продукта составил 30%. Найдено: 334.1706 $[M]^+$; Вычислено: 334.1710 ($C_{18}H_{26}O_1N_3^{32}S_1$) $^+$. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.70 (м, 2H, C-4, C-7), 2.21 (м, 4H, C-4, C-5, C-6, C-7), 2.28 (с, 6H, C-17, C-18), 2.45 (т, $J_{16,15} = 7.6$ Гц, 2H, C-16), 2.88 (м, 2H, C-5, C-6), 3.37 (т, $J_{15,16} = 7.7$ Гц, C-15), 3.49 (с, 2H, C-2), 3.51 (с, 2H, C-8), 7.28 (м, 5 H, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 171.26 (C-1), 31.01 (C-2), 62.50 (C-3), 37.80 (C-4, C-7), 50.31 (C-5, C-6), 71.87 (C-8), 138.01 (C-9), 128.88 (C-10, C-14), 128.18 (C-11, C-13), 127.84 (C-12), 40.40 (C-15), 57.67 (C-16), 45.60 (C-17, C-18).

8-Бензил-4-(3-(Дибутиламино)пропил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 190h.



Жёлтая маслянистая жидкость. Выход продукта составил 60%.

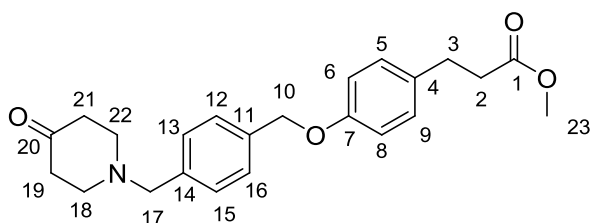
Найдено: 431.3802 $[M]^+$; Вычислено: 431.3804 ($C_{25}H_{41}O_1N_3^{32}S_1$) $^+$.

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (т, $J_{25,24} = 7.3$ Гц, 6H, C-21, C-25), 1.29 (сек, $J_{24,23} = 6.9$ Гц, 4H, C-20, C-24), 1.39 (п, $J_{23,22} = 7.1$ Гц, 4H, C-19, C-23), 1.71 (м, 4H, C-4, C-7, C-16), 2.22 (м, 4H, C-4, C-5, C-6, C-7), 2.38 (т, $J_{22,23} = 7.5$ Гц, 4H, C-18, C-22), 2.42 (т, $J_{17,16} = 7.0$ Гц, 2H, C-17), 2.87 (м, 2H, C-5, C-6), 3.26 (т, $J_{15,16} = 7.8$ Гц, 2H, C-15), 3.47 (с, 2H, C-2), 3.49 (с, 2H, C-8), 7.28 (м, 5H, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14).

Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 170.90 (C-1), 31.22 (C-2), 62.51 (C-3), 37.90 (C-4, C-7), 50.50 (C-5, C-6), 72.20 (C-8), 138.10 (C-9), 128.87 (C-10, C-14), 128.20 (C-11, C-13), 127.80 (C-12), 40.79 (C-15), 27.01 (C-16), 53.65 (C-17), 29.13 (C-19, C-23), 20.60 (C-20, C-24), 14.00 (C-21, C-25).

Метил 3-(4-((4-оксопиперидин-1-ил)метилбензилокси)фенил)пропаноат 188.

В раствор бромида **187** (0.551 ммоль) в 10 мл ацетонитрила добавили моногидрат гидрохлорида пиперидона (0.551 ммоль) и 276 мкл (1.34 ммоль) триэтиламина. Смесь перемешивали при 60°C в течение трёх часов. Затем растворитель отогнали на ротационном испарителе, в сухой остаток добавили водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали продукт этилацетатом (3×10 мл). После сушки над безводным Na_2SO_4 и отгонки растворителя получили белый порошок с выходом 45%.

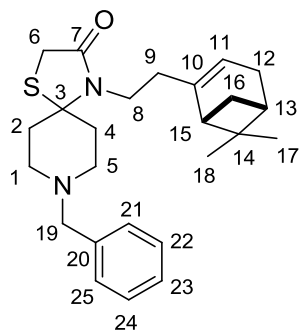


Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц):

2.43 (м, 4H, H-19, H-21), 2.58 (т, $J_{2,3} = 7.8$ Гц, 2H, H-2), 2.72 (м, 4H, H-18, H-22), 2.87 (т, $J_{3,2} = 7.8$ Гц, 2H, H-3), 3.60 (с, 2H, H-17), 3.64 (с, 3H, H-23), 5.00 (с, 2H, H-10), 6.88 (д, $J_{5,6} = 8.5$ Гц, 2H, H-5, H-9), 7.10 (д, $J_{6,5} = 8.5$ Гц, 2H, H-6, H-8), 7.30-7.40 (м, 4H, H-12, H-13, H-15, H-16).

Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 172.15 (C-1), 36.01 (C-2), 30.05 (C-3), 133.21 (C-4), 129.19 (C-5, C-9), 114.78 (C-6, C-8), 157.24 (C-7), 70.06 (C-10), 136.31 (C-11), 127.43 (C-12, C-16), 129.21 (C-13, C-15), 137.90 (C-14), 70.41 (C-17), 52.50 (C-18, C-22), 47.20 (C-19, C-21), 204.01 (C-20).

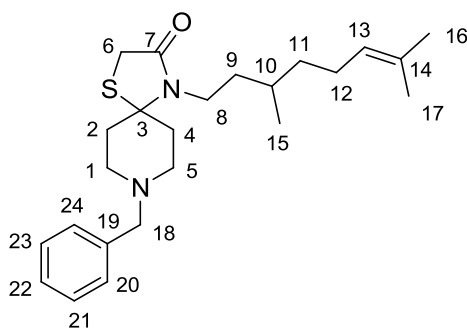
8-Бензил-4-(((1*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 190a.



Соединение было получено в соответствии с общей методикой синтеза тиазолилидин-4-онов. Желтое масло. Выход продукта составил 45%. $[\alpha]_{589}^{24.9} = -5.0$ ($c = 0.720$, EtOH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.76 (с, 3H, H-17), 1.09 (д, $J_{16^a 16^b} = 8.2$ Гц, 2H, H-16^a), 1.22 (с, 3H, H-18), 1.58 (м, 2H, H-2, H-4), 2.01-2.40 (м, 13H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-8, H-9, H-12, H-13, H-15, H-16^b), 2.81 (м, 2H, H-1, H-5), 3.44 (с, 2H, H-19), 3.50 (с, 2H, H-6), 5.20 (м, 1H, H-11), 7.12-7.36 (м, 5H, H-21, H-22, H-

23, H-24, H-25). Спектр ЯМР ^{13}C ($J\text{MOD}$) (75 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 31.47 (C-1, C-5), 37.53 (C-2, C-4), 72.32 (C-3), 31.08 (C-6), 171.41 (C-7), 40.65 (C-8), 36.50 (C-9), 145.01 (C-10), 117.00 (C-11), 31.07 (C-12), 40.50 (C-13), 40.91 (C-14), 45.54 (C-15), 31.60 (C-16), 26.11 (C-17), 21.05 (C-18), 128-136 (C-21, C-22, C-23, C-24).

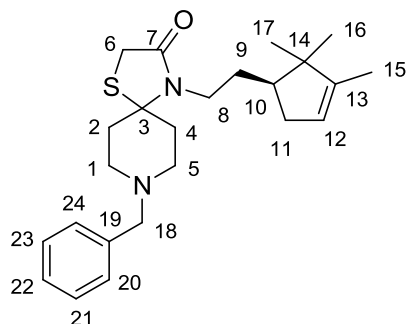
8-Бензил-4-(3,7-диметилокт-6-енил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 190b.



Соединение было получено в соответствии с общей методикой синтеза тиазолилидин-4-онов. Желтоватое масло. Выход продукта составил 60%. Найдено: 400.2541 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 400.2543 ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_1\text{N}_2^{32}\text{S}_1$)⁺. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (д, $J_{15,10} = 6.5$ Гц, 3H, H-15), 1.00-1.74 (м, 7H, H-2, H-4, H-9, H-10, H-11), 1.56 (с, 3H, H-17), 1.64 (с, 3H, H-16), 1.80-2.33 (м, 6H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-12), 2.90-3.23 (м, 4H, H-1, H-5, H-8), 3.45 (с, 2H, H-18), 3.49 (с, 2H, H-6), 5.04 (т, $J_{13,112} = 5.3$ Гц, 1H, H-13), 7.11-7.36 (м, 5H, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24).

Спектр ЯМР ^{13}C ($J\text{MOD}$) (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 31.35 (C-1, C-5), 37.63 (C-2, C-4), 67.10 (C-3), 31.05 (C-6), 170.37 (C-7), 40.80 (C-8), 36.10 (C-9), 30.70 (C-10), 36.28 (C-11), 25.10 (C-12), 124.30 (C-13), 131.29 (C-14), 19.08 (C-15), 17.60 (C-16), 25.37 (C-17), 72.10 (C-18), 138.18 (C-19), 128.93 (C-20, C-24), 128.18 (C-21, C-23), 126.90 (C-22).

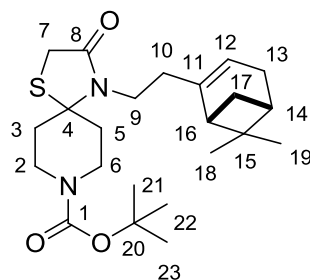
(S)-8-Бензил-4-(2-(2,2,3-триметилциклопент-3-енил)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 190с.



Соединение было получено в соответствии с общей методикой синтеза тиазолилидин-4-онов. Желтоватое масло. Выход продукта составил 50%. Найдено: 398.2386 $[M]^+$; Вычислено: 398.2382 ($C_{24}H_{34}O_1N_2^{32}S_1$)⁺. $[\alpha]_{589}^{24} = -5.0$ ($c = 0.57$, $CDCl_3$). Спектр 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д.): 0.75 (с, 3H, H-16), 0.94 (с, 3H, H-17), 1.53 (м, 3H, H-15), 1.35-2.47 (м, 12H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-9, H-10, H-11), 2.84-3.57 (м, 4H, H-1, H-5, H-8), 3.54

(с, 2H, H-6), 5.18 (м, 1H, H-12), 7.12-7.37 (м, 5H, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24). Спектр ^{13}C ЯМР ($JMOD$) (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д.): 35.45 (C-1, C-5), 38.15 (C-2, C-4), 71.45 (C-3), 30.90 (C-6), 170.81 (C-7), 41.04 (C-8), 30.90 (C-9), 48.40 (C-10), 35.50 (C-11), 122.30 (C-12), 149.21 (C-13), 48.01 (C-14), 12.47 (C-15), 26.00 (C-16), 20.01 (C-17), 72.05 (C-18), 138.14 (C-19), 129.01 (C-20, C-24), 128.20 (C-21, C-23), 126.96 (C-22).

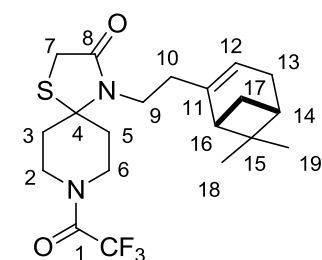
Трет-бутил-4-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-3-оксо-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат 192а.



Соединение было получено в соответствии с общей методикой синтеза тиазолилидин-4-онов. Желтоватое масло. Выход продукта составил 70%. Найдено: $[M]^+$; Вычислено: ($C_{36}H_{46}O_4N_2^{32}S_1$)⁺. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д. (J , Гц): 0.80 (с, 3H, H-18), 1.10 (д, $J_{17^a 17^b} = 8.2$ Гц, 2H, H-17^a), 1.25 (с, 3H, H-19), 1.45 (с, 9H, H-21, H-22, H-23), 1.71 (м, 2H, H-3, H-5), 2.00-2.40 (м, 11H, H-2, H-3, H-5, H-6, H-10, H-13, H-14,

H-16, H-17^b), 2.91 (м, 2H, H-2, H-6), 3.16 (м, 2H, H-9), 3.50 (с, 2H, H-7), 3.64 (с, 3H, H-36), 5.27 (м, 1H, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д.): 154.44 (C-1), 31.40 (C-2, C-6), 37.65 (C-3, C-5), 71.72 (C-4), 31.25 (C-7), 170.54 (C-8), 40.77 (C-9), 144.86 (C-11), 118.27 (C-12), 31.10 (C-13), 40.62 (C-14), 40.88 (C-15), 45.62 (C-16), 31.56 (C-17), 26.12 (C-18), 21.12 (C-19), 80.03 (C-20), 28.28 (C-21, C-22, C-23).

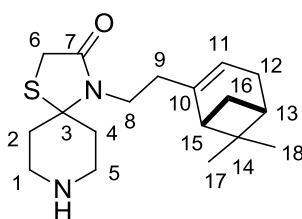
4-(2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-8-(2,2,2-трифторацетил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 194а.



Соединение было получено в соответствии с общей методикой синтеза тиазолилидин-4-онов. Желтоватое масло. Выход продукта составил 62%. Найдено: 416.1742 $[M]^+$; Вычислено: 416.1740 ($C_{20}H_{27}O_2N_2F_3^{32}S_1$)⁺. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д. (J , Гц): 0.79 (с, 3H, H-18), 1.10 (д, $J_{17^a 17^b} = 8.2$ Гц, 2H, H-17^a), 1.23 (с, 3H, H-19),

1.79 (м, 2H, H-3, H-5), 2.00-2.40 (м, 11H, H-2, H-3, H-5, H-6, H-10, H-13, H-14, H-16, H-17^b), 2.91-3.16 (м, 4H, H-2, H-6, H-9), 3.50 (с, 2H, H-7), 5.29 (м, 1H, H-12). Спектр ЯМР ¹³C (*JMOD*) (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 154.44 (C-1), 31.44 (C-2, C-6), 37.68 (C-3, C-5), 70.76 (C-4), 31.23 (C-7), 170.54 (C-8), 39.77 (C-9), 144.91 (C-11), 118.59 (C-12), 31.10 (C-13), 40.62 (C-14), 40.80 (C-15), 45.48 (C-16), 31.51 (C-17), 26.03 (C-18), 21.24 (C-19), 116.18 (CF₃).

4-(2-((1*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 191a.

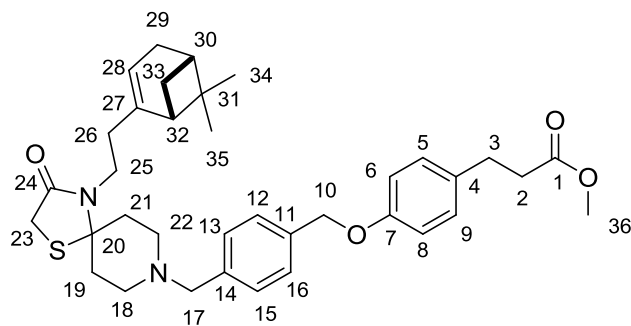


Спиросоединение (0.980 ммоль) растворили в 10 мл метанола, добавили K₂CO₃ (1.96 ммоль) и перемешивали смесь в течение трех часов. Затем спирт отогнали, в остаток добавили воду и экстрагировали продукт этилацетатом (3×10 мл). После сушки над безводным Na₂SO₄ и отгонки растворителя получили желтоватое масло, которое использовали дальше без очистки. Выход продукта составил 60%. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.79 (с, 3H, H-17), 1.10 (д, $J_{16}^a \text{ }_{16}^b = 8.2$ Гц, 2H, H-16^a), 1.23 (с, 3H, H-18), 1.79 (м, 2H, H-2, H-4), 2.00-2.40 (м, 11H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-9, H-12, H-13, H-15, H-16^b), 2.91-3.16 (м, 4H, H-1, H-5, H-8), 3.50 (с, 2H, H-6), 5.29 (м, 1H, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (*JMOD*) (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 31.44 (C-1, C-5), 37.68 (C-2, C-4), 72.06 (C-3), 31.23 (C-6), 170.60 (C-7), 40.77 (C-8), 36.50 (C-9), 144.91 (C-10), 118.16 (C-11), 31.14 (C-12), 40.62 (C-13), 40.70 (C-14), 45.45 (C-15), 31.60 (C-16), 25.91 (C-17), 21.24 (C-18).

Общая методика синтеза производных метил 3-(4-(3-оксо-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензилокси)фенил)пропаноата.

В раствор бромида **187** (0.551 ммоль) в 10 мл ацетонитрила добавили амин (0.670 ммоль) и 276 мкл (1.34 ммоль) триэтиламина. Смесь перемешивали при 60°C в течение трёх часов. Затем растворитель отогнали на ротационном испарителе, в сухой остаток добавили водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали продукт этилацетатом (3×10 мл). После сушки над безводным Na₂SO₄ и отгонки растворителя получили маслообразный продукт, который очистили пропусканием через колонку с силикагелем. Элюент: хлороформ/метанол (градиент от 0 до 3 %).

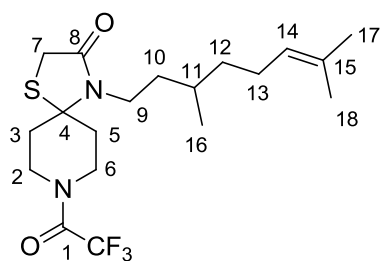
Метил 3-(4-(4-((4-(2-((1*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-3-оксо-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензилокси)фенил)пропаноат 195a.



Желтоватое масло. Выход продукта составил 57%. Найдено: 602.3176 $[M]^+$; Вычислено: 602,3173 ($C_{36}H_{46}O_4N_2^{32}S_1$)⁺. $[\alpha]_{589}^{24} = -4.7$ ($c = 0.52$, MeOH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.81 (с, 3H, H-34), 1.12 (д, $J_{33^a,33^b} = 8.2$ Гц, 2H, H-33^a), 1.26 (с, 3H, H-35), 1.70 (м, 2H, H-19, H-21), 2.00-2.40 (м, 11H, H-18, H-19,

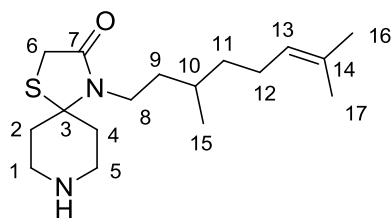
H-21, H-22, H-26, H-29, H-30, H-32, H-33^b), 2.58 (т, $J_{2,3} = 7.8$ Гц, 2H, H-2), 2.87 (т, $J_{3,2} = 7.8$ Гц, 2H, H-3), 2.91 (м, 2H, H-18, H-22), 3.22 (м, 2H, H-25), 3.48 (с, 2H, H-23), 3.51 (с, 2H, H-17), 3.64 (с, 3H, H-36), 5.00 (с, 2H, H-10), 5.27 (м, 1H, H-28), 6.88 (д, $J_{5,6} = 8.2$ Гц, 2H, H-5, H-9), 7.10 (д, $J_{6,5} = 8.2$ Гц, 2H, H-6, H-8), 7.30 (д, $J_{12,13} = 8.2$ Гц, 2H, H-12, H-16), 7.37 (д, $J_{13,12} = 8.2$ Гц, 2H, H-13, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 172.96 (C-1), 35.87 (C-2), 30.01 (C-3), 132.50 (C-4), 128.97 (C-5, C-9), 114.45 (C-6, C-8), 156.54 (C-7), 69.41 (C-10), 135.62 (C-11), 127.01 (C-12, C-16), 129.69 (C-13, C-15), 137.47 (C-14), 71.10 (C-17), 31.33 (C-18, C-22), 37.53 (C-19, C-21), 61.97 (C-20), 32.03 (C-23), 170.58 (C-24), 39.80 (C-25), 143.81 (C-27), 117.68 (C-28), 31.00 (C-29), 41.54 (C-30), 41.78 (C-31), 45.22 (C-32), 31.12 (C-33), 26.80 (C-34), 21.18 (C-35).

4-(3,7-Диметилокт-6-енил)-8-(2,2,2-трифторацетил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 194b.



Соединение было получено в соответствии с общей методикой синтеза тиазолилидин-4-онов. Желтоватое масло. Выход продукта составил 50%. Найдено: 406.1894 $[M]^+$; Вычислено: ($C_{19}H_{29}O_2N_2F_3^{32}S_1$)⁺. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.91 (д, $J_{16,11} = 6.5$ Гц, 3H, H-16), 1.06-1.56 (м, 7H, H-3, H-5, H-10, H-11, H-12), 1.57 (с, 3H, H-18), 1.65 (с, 3H, H-17), 1.70-2.13 (м, 6H, H-2, H-3, H-5, H-6, H-13), 3.16-3.23 (м, 4H, H-2, H-6, H-9), 3.47 (с, 2H, H-7), 5.06 (т, $J_{14,13} = 5.1$ Гц, 1H, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 155.17 (C-1), 31.44 (C-2, C-6), 37.70 (C-3, C-5), 70.74 (C-4), 30.98 (C-7), 170.36 (C-8), 40.71 (C-9), 36.08 (C-10), 30.69 (C-11), 36.23 (C-12), 25.15 (C-13), 124.25 (C-14), 131.36 (C-15), 18.96 (C-16), 17.24 (C-17), 25.30 (C-18), 116.27 (CF_3).

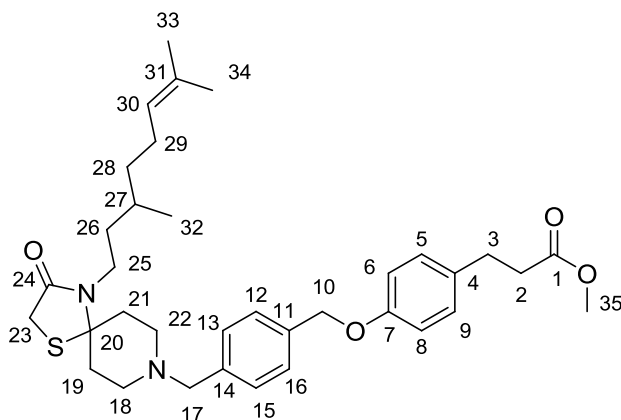
4-(3,7-Диметилокт-6-енил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 191b.



Продукт получили в соответствии с методикой для синтеза соединения **191a**. Желтоватое масло, которое использовали дальше без очистки. Выход продукта составил 78%. Найдено: 310.2076 $[M]^+$; Вычислено: 310.2073 ($C_{17}H_{30}O_1N_2^{32}S_1$)⁺. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (д, $J_{15,10} = 6.5$ Гц,

3H, H-15), 1.06-1.78 (м, 7H, H-2, H-4, H-9, H-10, H-11), 1.56 (с, 3H, H-17), 1.63 (с, 3H, H-16), 1.70-2.13 (м, 6H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-12), 3.16-3.23 (м, 4H, H-1, H-5, H-8), 3.47 (с, 2H, H-6), 5.06 (т, $J_{13,12} = 5.1$ Гц, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 31.40 (C-1, C-5), 36.99 (C-2, C-4), 71.05 (C-3), 30.98 (C-6), 170.36 (C-7), 40.70 (C-8), 36.20 (C-9), 30.90 (C-10), 36.30 (C-11), 25.20 (C-12), 124.40 (C-13), 131.30 (C-14), 19.07 (C-15), 17.44 (C-16), 25.40 (C-17).

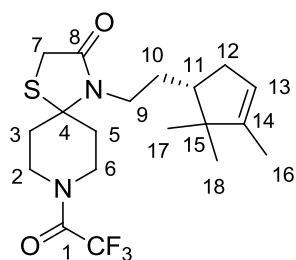
Метил 3-(4-(4-((4-(3,7-диметилокт-6-енил)-3-оксо-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензилокси)фенил)пропаноат 195b.



Желтоватое масло. Выход продукта составил 75%. Найдено: 592.3334 $[M]^+$; Вычислено: 592,3329 ($C_{35}H_{48}O_4N_2^{32}S_1$)⁺. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (д, $J_{32,27} = 6.0$ Гц, 3H, C-32), 1.06-1.30 (м, 11H, H-18, H-19, H-21, H-22, H-26, H-27, H-28, H-29), 1.58 (с, 3H, H-34), 1.66 (с, 3H, H-33), 1.70 (м, 2H, H-19, H-21), 2.58 (т, $J_{2,3} = 7.8$ Гц, 2H, H-2), 2.87 (т, $J_{3,2} = 7.8$

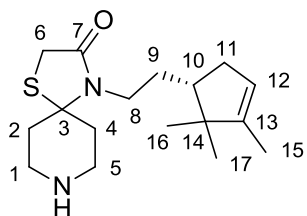
Гц, 2H, H-3), 2.91 (м, 2H, H-18, H-22), 3.23 (м, 2H, H-25), 3.47 (с, 2H, H-23), 3.50 (с, 2H, H-17), 3.69 (с, 3H, H-35), 5.00 (с, 2H, H-10), 5.06 (т, $J_{30,29} = 5.1$ Гц, 1H, H-30), 6.88 (д, $J_{5,6} = 8.2$ Гц, 2H, H-5, H-9), 7.10 (д, $J_{6,5} = 8.2$ Гц, 2H, H-6, H-8), 7.31 (д, $J_{12,13} = 8.2$ Гц, 2H, H-12, H-16), 7.37 (д, $J_{13,12} = 8.2$ Гц, 2H, H-13, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 172.96 (C-1), 35.91 (C-2), 29.65 (C-3), 132.46 (C-4), 128.82 (C-5, C-9), 114.37 (C-6, C-8), 156.86 (C-7), 69.39 (C-10), 135.62 (C-11), 127.12 (C-12, C-16), 129.60 (C-13, C-15), 137.42 (C-14), 71.71 (C-17), 31.44 (C-18, C-22), 37.53 (C-19, C-21), 61.97 (C-20), 30.86 (C-23), 170.36 (C-24), 40.46 (C-25), 36.04 (C-26), 30.59 (C-27), 37.50 (C-28), 24.94 (C-29), 124.13 (C-30), 130.92 (C-31), 18.96 (C-32), 25.30 (C-33), 17.24 (C-34), 51.16 (C-35).

(S)-8-(2,2,2-Трифторацетил)-4-(2-(2,2,3-триметилциклопент-3-енил)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 194с.



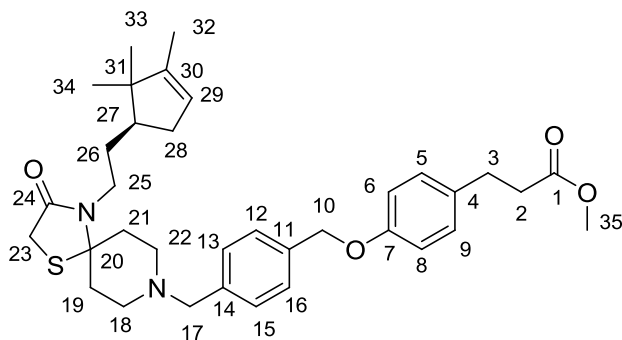
Соединение было получено в соответствии с общей методикой синтеза тиазолилидин-4-онов. Желтоватое масло. Выход продукта составил 62%. Найдено: 404.1743 $[M]^+$; Вычислено: 404.1740 ($C_{19}H_{27}O_2N_2F_3^{32}S_1$)⁺. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.73 (с, 3H, H-17), 0.95 (с, 3H, H-18), 1.58 (м, 3H, H-16), 1.39-2.40 (м, 12H, H-2, H-3, H-5, H-6, H-10, H-11, H-12), 2.91-3.53 (м, 4H, H-2, H-6, H-9), 3.56 (с, 2H, H-7), 5.20 (м, 1H, H-13), Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 30.99 (C-2, C-6), 38.24 (C-3, C-5), 70.73 (C-4), 30.01 (C-7), 170.36 (C-8), 40.80 (C-9), 29.95 (C-10), 48.00 (C-11), 35.21 (C-12), 121.21 (C-13), 148.30 (C-14), 46.90 (C-15), 12.45 (C-16), 25.90 (C-17), 19.68 (C-18), 116.20 (CF_3).

(S)-4-(2-(2,2,3-триметилциклопент-3-енил)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 191с.



Продукт получили в соответствии с методикой для синтеза соединения **191a**. Желтоватое масло, которое использовали дальше без очистки. Выход продукта составил 76%. Найдено: 308.1920 $[M]^+$; Вычислено: 308.1917 ($C_{17}H_{28}O_1N_2^{32}S_1$)⁺. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.72 (с, 3H, H-16), 0.94 (с, 3H, H-17), 1.57 (м, 3H, H-15), 1.39-2.50 (м, 12H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-9, H-10, H-11), 2.80-3.23 (м, 4H, H-1, H-5, H-8), 3.50 (с, 2H, H-6), 5.20 (м, 1H, H-12), Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 35.25 (C-1, C-5), 38.35 (C-2, C-4), 71.95 (C-3), 31.20 (C-6), 170.64 (C-7), 42.08 (C-8), 29.88 (C-9), 48.00 (C-10), 35.21 (C-11), 121.28 (C-12), 148.36 (C-13), 46.81 (C-14), 12.49 (C-15), 25.70 (C-16), 19.66 (C-17).

(S)-Метил 3-(4-(4-((3-оксо-4-(2-(2,2,3-триметилциклопент-3-енил)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензилокси)фенил)пропаноат 195с.

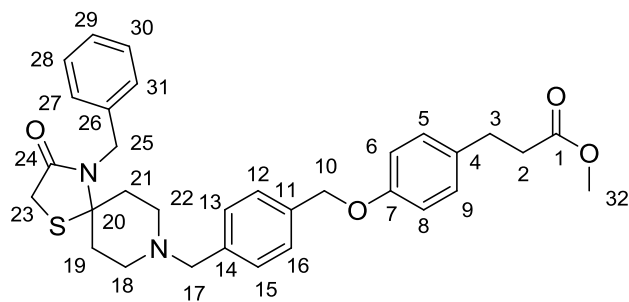


Желтоватое масло. Выход продукта составил 62%. Найдено: 590.3167 $[M]^+$; Вычислено: 590.3173 ($C_{35}H_{46}O_4N_2^{32}S_1$)⁺. $[\alpha]_{589}^{24} = -5.9$ (с = 0.67, MeOH). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.73 (с, 3H, H-33), 0.96 (с, 3H, H-34), 1.58 (м, 3H, H-32), 1.05-2.40 (м, 13H, H-18, H-19, H-21, H-22, H-26, H-27, H-28), 1.70 (м, 2H,

H-19, H-21), 2.58 (т, $J_{2,3} = 7.8$ Гц, 2H, H-2), 2.87 (т, $J_{3,2} = 7.8$ Гц, 2H, H-3), 2.91 (м, 2H, H-18, H-22), 3.22 (м, 2H, H-25), 3.47 (с, 2H, H-23), 3.50 (с, 2H, H-17), 3.69 (с, 3H, H-35), 5.00 (с, 2H, H-10), 5.06 (м, 1H, H-29), 6.88 (д, $J_{5,6} = 8.2$ Гц, 2H, H-5, H-9), 7.09 (д, $J_{6,5} = 8.2$ Гц, 2H, H-6, H-8), 7.31 (д, $J_{12,13} = 8.2$ Гц, 2H, H-12, H-16), 7.37 (д, $J_{13,12} = 8.2$ Гц, 2H, H-13, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C

(*JMOD*) (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 173.25 (C-1), 35.81 (C-2), 29.95 (C-3), 132.77 (C-4), 129.12 (C-5, C-9), 114.68 (C-6, C-8), 157.17 (C-7), 69.70 (C-10), 135.94 (C-11), 127.40 (C-12, C-16), 129.20 (C-13, C-15), 137.70 (C-14), 72.01 (C-17), 31.50 (C-18, C-22), 37.78 (C-19, C-21), 62.30 (C-20), 31.16 (C-23), 170.73 (C-24), 40.98 (C-25), 29.90 (C-26), 48.15 (C-27), 35.28 (C-28), 121.30 (C-29), 148.38 (C-30), 48.84 (C-31), 12.47 (C-32), 25.74 (C-33), 19.67 (C-34). 51.46 (C-35).

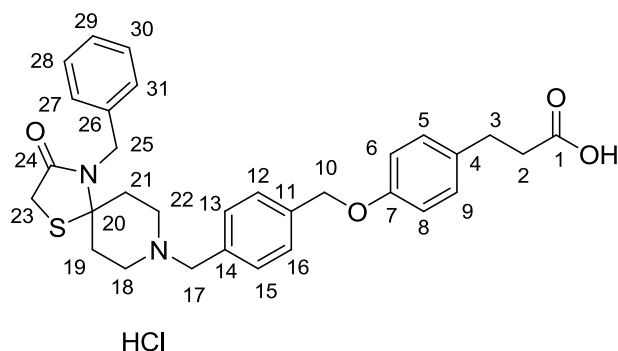
Метил 3-(4-(4-((4-Бензил-3-оксо-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензилокси)фенил)пропаноат 199.



Продукт получили в соответствии с методикой для синтеза соединения **195a**. Желтоватое масло. Выход продукта составил 85%. Найдено: 544.2388 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 544.2390 ($\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2^{32}\text{S}_1$)⁺. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.61 (м, Н-Н-19, Н-21),

2.07-2.22 (м, 4Н, Н-19, Н-19, Н-21, Н-22), 2.58 (т, $J_{2,3} = 7.7$ Гц, 2Н, Н-2), 2.78-2.84 (м, 2Н, Н-18, Н-22), 2.87 (т, $J_{3,2} = 7.8$ Гц, 2Н, Н-3), 3.47 (с, 2Н, Н-23), 3.61 (с, 2Н, Н-17), 3.65 (с, 3Н, Н-35), 4.57 (с, 2Н, Н-25), 4.99 (с, 2Н, Н-10), 6.88 (д, $J_{5,6} = 8.1$ Гц, 2Н, Н-5, Н-9), 7.10 (д, $J_{6,5} = 8.1$ Гц, 2Н, Н-6, Н-8), 7.18-7.31 (м, 8Н, Н-12, Н-16, Н-27, Н-28, Н-29, Н-30, Н-31), 7.34 (д, $J_{13,12} = 8.1$ Гц, 2Н, Н-13, Н-15). Спектр ЯМР ^{13}C (*JMOD*) (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 173.21 (C-1), 35.79 (C-2), 29.96 (C-3), 132.77 (C-4), 125.10-138.00 (C-5, C-6, C-8, C-9, C-12, C-13, C-15, C-16, C-27, C-28, C-29, C-30, C-31), 157.18 (C-7), 69.70 (C-10), 135.92 (C-11), 137.74 (C-14), 72.26 (C-17), 31.00 (C-18, C-22), 37.62 (C-19, C-21), 62.16 (C-20), 31.20 (C-23), 171.54 (C-24).

3-(4-(4-((4-Бензил-3-оксо-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензилокси)фенил)пропановая кислота 200.

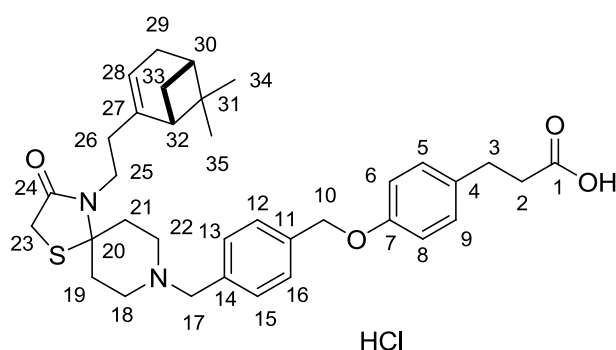


Соединение **199** (1.00 ммоль) растворили в 10 мл ДМФА и добавили KI (0.100 ммоль), а также $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10.0 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C. Контроль конверсии реакции определяли по ТСХ. По завершении реакции смесь охладили и добавили охлажденный 0.1 N раствор соляной кислоты. Осадок отфильтровали и промыли 0.1 N раствором соляной кислоты и

водой. После сушки на воздухе получили белый порошок. Выход продукта составил 50%. Найдено: 530.2229 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 530.2234 ($\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2^{32}\text{S}_1$)⁺. $T_{\text{пл}}$ 206 °C. Найдено, %: Cl 7.20; Вычислено: 6.25. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.76 (м, Н-Н-19, Н-

21), 2.07-2.22 (м, 4H, H-19, H-19, H-21, H-22), 2.58 (т, $J_{2,3} = 8.0$ Гц, 2H, H-2), 2.78-2.84 (м, 2H, H-18, H-22), 2.77 (м, 2H, H-3), 3.37 (с, 2H, H-23), 3.75 (с, 2H, H-17), 4.51 (с, 2H, H-25), 5.07 (с, 2H, H-10), 6.90 (д, $J_{5,6} = 8.5$ Гц, 2H, H-5, H-9), 7.12 (д, $J_{6,5} = 8.5$ Гц, 2H, H-6, H-8), 7.19-7.50 (м, 8H, H-12, H-16, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31), 7.62 (м, 2H, H-13, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (*JMOD*) (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 173.73 (C-1), 35.51 (C-2), 29.46 (C-3), 133.18 (C-4), 125.10-131.00 (C-5, C-6, C-8, C-9, C-12, C-13, C-15, C-16, C-27, C-28, C-29, C-30, C-31), 156.56 (C-7), 68.66 (C-10), 138.00 (C-11), 137.14 (C-14), 72.26 (C-17), 30.50 (C-18, C-22), 68.66 (C-20), 31.20 (C-23), 170.97 (C-24).

3-(4-(4-((4-(2-((1*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-3-оксо-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензилокси)фенил)пропановая кислота 201a.

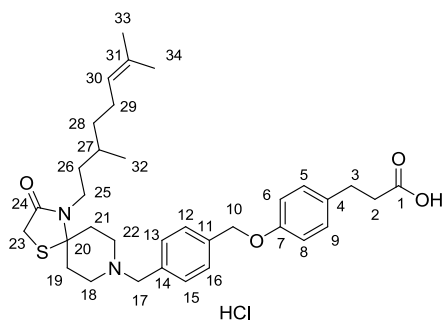


Белый порошок. Выход продукта составил 50%.

Найдено: 588.3014 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 588.3011 ($\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_2^{32}\text{S}_1$) $^+$. Найдено, %: Cl 6.30; Вычислено: 5.67. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.80 (с, 3H, H-34), 1.10 (д, $J_{33^a,33^b} = 8.0$ Гц, 2H, H-33^a), 1.22 (с, 3H, H-35), 1.70-2.40 (м, 13H, H-18, H-19, H-21, H-21, H-26,

H-29, H-30, H-32, H-33^b), 2.50 (т, $J_{2,3} = 7.8$ Гц, 2H, H-2), 2.82 (т, $J_{3,2} = 7.8$ Гц, 2H, H-3), 2.85 (м, 2H, H-18, H-22), 3.27 (м, 2H, H-25), 3.47 (с, 2H, H-23), 3.50 (с, 2H, H-17), 3.67 (с, 3H, H-36), 5.01 (с, 2H, H-10), 5.30 (м, 1H, H-28), 6.90 (д, $J_{5,6} = 8.6$ Гц, 2H, H-5, H-9), 7.12 (д, $J_{6,5} = 8.6$ Гц, 2H, H-6, H-8), 7.50 (д, $J_{12,13} = 7.9$ Гц, 2H, H-12, H-16), 7.64 (д, $J_{13,12} = 7.9$ Гц, 2H, H-13, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (*JMOD*) (75 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 173.80 (C-1), 36.11 (C-2), 29.76 (C-3), 133.21 (C-4), 129.44 (C-5, C-9), 114.03 (C-6, C-8), 156.72 (C-7), 69.34 (C-10), 131.10 (C-11), 128.12 (C-12, C-16), 129.34 (C-13, C-15), 132.92 (C-14), 71.21 (C-17), 31.21 (C-18, C-22), 37.62 (C-19, C-21), 70.74 (C-20), 32.03 (C-23), 170.58 (C-24), 39.67 (C-25), 144.01 (C-27), 117.68 (C-28), 31.11 (C-29), 41.02 (C-30), 41.00 (C-31), 45.18 (C-32), 31.42 (C-33), 26.73 (C-34), 21.18 (C-35).

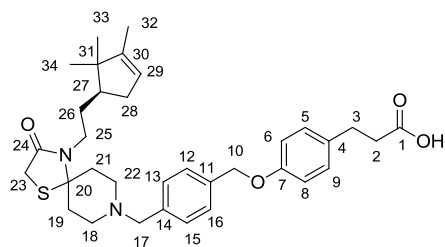
3-(4-(4-((4-(3,7-Диметилгокт-6-енил)-3-оксо-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензилокси)фенил)пропановая кислота 201b.



Белый порошок. Выход продукта составил 42%. Найдено: 578.3172 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 578,3171 ($\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_2^{32}\text{S}_1$) $^+$. Найдено, %: Cl 4.92; Вычислено: 5.76. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (д, $J_{32,27} = 6.4$ Гц, 3H, C-32), 1.05-1.54 (м, 11H, H-18, H-19, H-21, H-22, H-26, H-27, H-28, H-29), 1.55 (с, 3H, H-34), 1.63 (с, 3H, H-33), 1.90 (м, 2H, H-

19, H-21), 2.47 (т, $J_{2,3} = 7.8$ Гц, 2H, H-2), 2.74 (т, $J_{3,2} = 7.8$ Гц, 2H, H-3), 3.01 (м, 2H, H-18, H-22), 3.16 (м, 2H, H-25), 3.60 (с, 2H, H-17), 5.06 (т, $J_{30,29} = 5.3$ Гц, 1H, H-30), 5.08 (с, 2H, H-10), 6.92 (д, $J_{5,6} = 8.6$ Гц, 2H, H-5, H-9), 7.13 (д, $J_{6,5} = 8.6$ Гц, 2H, H-6, H-8), 7.50 (д, $J_{12,13} = 7.9$ Гц, 2H, H-12, H-16), 7.60 (д, $J_{13,12} = 7.9$ Гц, 2H, H-13, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (JMOD) (75 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 173.96 (C-1), 35.91 (C-2), 29.56 (C-3), 133.20 (C-4), 129.34 (C-5, C-9), 114.63 (C-6, C-8), 156.62 (C-7), 69.39 (C-10), 130.90 (C-11), 127.99 (C-12, C-16), 129.35 (C-13, C-15), 133.42 (C-14), 71.41 (C-17), 30.65 (C-18, C-22), 37.12 (C-19, C-21), 68.70 (C-20), 29.56 (C-23), 170.27 (C-24), 39.46 (C-25), 35.90 (C-26), 30.31 (C-27), 37.50 (C-28), 24.74 (C-29), 124.13 (C-30), 130.92 (C-31), 19.38 (C-32), 25.63 (C-33), 17.63 (C-34).

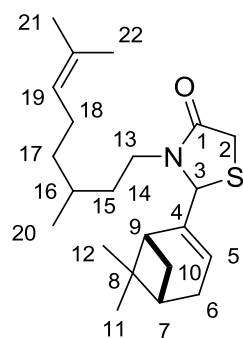
(S)-3-(4-(4-((3-Оксо-4-(2-(2,2,3-триметилциклопент-3-енил)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензилокси)фенил)пропановая кислота 201с.



Белый порошок. Выход продукта составил 40%. Найдено: 590.3167 [M]⁺; Вычислено: 590,3173 ($\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_2^{32}\text{S}_1$)⁺. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.71 (с, 3H, H-33), 0.93 (с, 3H, H-34), 1.57 (м, 3H, H-32), 1.00-2.44 (м, 15H, H-18, H-19, H-21, H-22, H-26, H-27, H-28), 2.68 (т, $J_{2,3} = 7.6$ Гц,

2H, H-2), 2.87 (т, $J_{3,2} = 7.6$ Гц, 2H, H-3), 2.91 (м, 2H, H-18, H-22), 3.18 (м, 2H, H-25), 3.48 (с, 2H, H-23), 3.50 (с, 2H, H-17), 5.00 (с, 2H, H-10), 5.21 (м, 1H, H-29), 6.85 (д, $J_{5,6} = 8.4$ Гц, 2H, H-5, H-9), 7.09 (д, $J_{6,5} = 8.4$ Гц, 2H, H-6, H-8), 7.30 (д, $J_{12,13} = 8.0$ Гц, 2H, H-12, H-16), 7.38 (д, $J_{13,12} = 8.0$ Гц, 2H, H-13, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (JMOD) (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 176.33 (C-1), 34.98 (C-2), 29.80 (C-3), 135.54 (C-4), 129.08 (C-5, C-9), 114.37 (C-6, C-8), 156.21 (C-7), 68.97 (C-10), 136.05 (C-11), 127.55 (C-12, C-16), 129.08 (C-13, C-15), 137.67 (C-14), 71.70 (C-17), 31.65 (C-18, C-22), 37.19 (C-19, C-21), 61.41 (C-20), 31.65 (C-23), 170.31 (C-24), 41.14 (C-25), 29.80 (C-26), 47.08 (C-27), 36.97 (C-28), 121.53 (C-29), 147.79 (C-30), 50.01 (C-31), 12.48 (C-32), 25.80 (C-33), 19.50 (C-34).

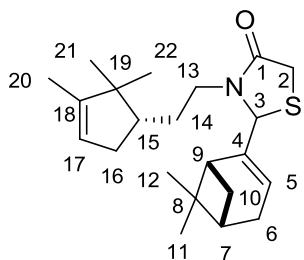
2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-3-(3,7-диметилокт-6-енил)тиазолидин-4-он 202.



Соединение получено по методике синтеза соединения **174g**. Желтое масло. Выход продукта составил 40%, Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.89 (д, $J_{30,16} = 6.4$ Гц, 3H, H-20), 0.90 (с, 3H, H-11), 1.07 (д, $J_{10^a, 10^b} = 8.9$ Гц, 1H, H-10^a), 1.24 (с, 3H, H-12), 1.55 (с, 3H, H-22), 1.62 (с, 3H, H-21), 1.10-2.40 (м, 12H, H-15, H-16, H-17, H-18, H-6, H-7, H-9, H-10), 1.58 (с, 3H, H-34), 1.66 (с, 3H, H-33), 3.43 (м, 2H, H-13), 5.02 (т, $J_{19,18} = 7.1$ Гц, H-19), 5.10 (м, 1H, H-3), 5.56 (м, 1H, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 18.10,

20.81, 24.56, 24.98, 29.54, 25.90, 26.01, 26.28, 31.01, 37.25, 38.54, 38.61, 38.98, 39.04, 39.41, 40.29, 40.84, 46.90, 47.06, 63.00, 63.07, 122.04, 122.88, 123.01, 132.65, 132.67, 147.94, 171.01.

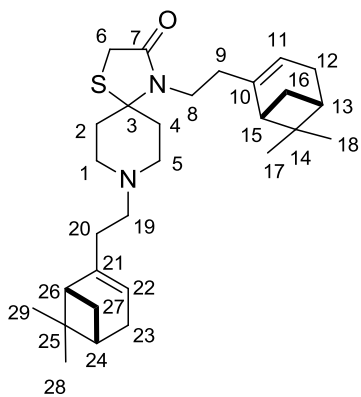
2-((1*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-3-(((*S*)-2,2,3-триметилциклопент-3-енил)этил)тиазолидин-4-он 203.



Соединение получено по методике синтеза соединения **174g**. Желтое масло. Выход продукта составил 28%, Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.71 (с, 3H, H-21), 0.78 (с, 3H, H-22), 0.92 (с, 3H, H-11), 1.07 (д, $J_{10^a, 10^b} = 9.3$ Гц, 1H, H-10^a), 1.26 (с, 3H, H-12), 1.55 (с, 3H, H-20), 1.5-2.40 (м, 12H, H-3, H-6, H-7, H-9, H-10, H-14, H-15, H-16, H-2), 3.45-3.75 (м, 3H, H-2, H-13), 5.23 (м, 2H, H-17, H-2), 5.58 (м, 1H, H-5).

Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 12.43, 19.53, 21.01, 25.57, 25.70, 25.90, 26.50, 27.15, 30.91, 31.19, 31.59, 32.66, 32.75, 36.29, 37.59, 27.86, 40.13, 40.29, 40.50, 40.73, 41.70, 42.52, 46.70, 47.27, 48.07, 63.70, 64.84, 121.24, 121.28, 123.21, 144.65, 145.63, 148.09, 170.81.

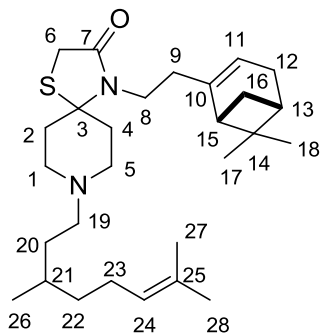
4,8-бис-(2-((1*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 204a.



Желтое масло. Выход продукта составил 28%. Найдено: 468.3166 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 468.3169 ($\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_1\text{N}_2^{32}\text{S}_1$)⁺. $[\alpha]_{589}^{24.9} = -8.4$ (с = 0.34, MeOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.77 (м, 6H, H-17, H-28), 1.10 (м, 4H, H-16^a, H-27^a), 1.23 (м, 6H, H-18, H-29), 2.00-2.40 (м, 20H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-9, H-20, H-12, H-23, H-13, H-24, H-15, H-26, H-16^b, H-27^b), 2.80-3.16 (м, 6H, H-1, H-5, H-8, H-19), 2.91 (с, 2H, H-6), 5.23 (м, 2H, H-11, H-22). Спектр ЯМР ^{13}C ($J\text{MOD}$) (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 20.96, 26.04, 29.53, 31.08, 31.54,

37.74, 40.47, 40.83, 46.39, 46.70, 50.32, 56.23, 117.17, 118.01, 144.44, 144.81, 170.63.

4-(2-((1*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-8-(3,7-диметилокт-6-енил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 204b.

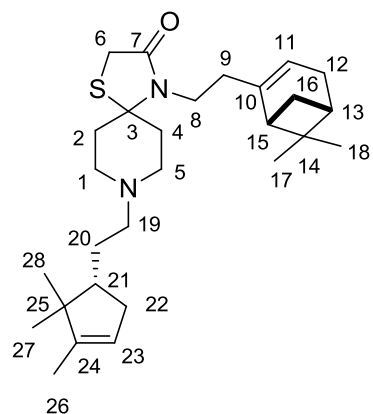


Желтое масло. Выход продукта составил 30%. Найдено: 458.3319 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 458.3325 ($\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_1\text{N}_2^{32}\text{S}_1$)⁺. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.77 (с, 3H, H-17), 0.87-1.08 (м, 3H, H-16^a, H-26), 1.23 (с, 3H, H-18), 1.55 (с, 3H, H-27), 1.63 (с, 3H, H-28), 1.78 (м, 2H, H-2, H-4), 1.80-2.40 (м, 18H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-9, H-12, H-13, H-15, H-16^b, H-20, H-21, H-22, H-23), 2.60-3.10 (м, 4H, H-1, H-5, H-8), 3.45 (с, 2H, H-6), 5.03 (м, 1H, H-24), 5.24 (м, 1H, H-11). Спектр ЯМР

^{13}C ($J\text{MOD}$) (75 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 12.14, 17.27, 19.25, 25.15, 25.30, 28.16, 28.11, 30.46, 32.24,

34.92, 37.05, 36.51, 38.00, 38.41, 40.99, 43.48, 43.04, 46.53, 47.84, 51.74, 57.23, 48.63, 52.47, 70.67, 121.07, 122.20, 135.28, 147.99, 170.39.

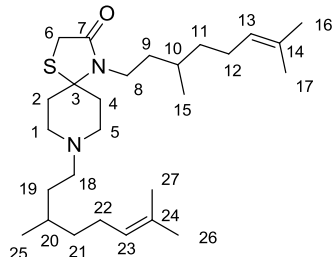
4-(2-((1*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-8-(2-(2,2,3-триметилциклопент-3-енил)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 206a.



Желтое масло. Выход продукта составил 25%. $[\alpha]_{589}^{25} = -1.3$ ($c = 0.46$, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.72 (с, 3H, H-27), 0.77 (с, 3H, H-17), 0.87-1.08 (м, 2H, H-16^a), 0.91 (с, 3H, H-28), 1.24 (с, 3H, H-18), 1.56 (м, 3H, H-26), 1.78 (м, 2H, H-2, H-4), 1.80-2.40 (м, 18H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-9, H-12, H-13, H-15, H-16^b, H-20, H-21, H-22), 2.70-3.15 (м, 6H, H-1, H-5, H-8, H-19), 3.50 (с, 2H, H-6), 5.18 (м, 1H, H-23), 5.24 (м, 1H, H-11). Спектр ^{13}C ЯМР ($JMOD$) (75 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 12.36, 21.00, 25.87, 26.15,

30.91, 32.01, 35.55, 35.50, 31.60, 38.12, 40.60, 40.94, 40.99, 45.39, 46.60, 48.71, 49.75, 72.70, 121.87, 145.00, 148.39, 171.52,

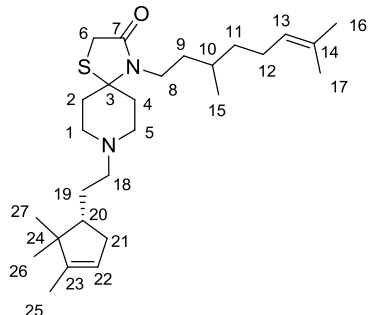
4,8-бис-(3,7-Диметилокт-6-енил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 205b.



Желтоватое масло, которое использовали дальше без очистки. Выход продукта составил 66%. Найдено: 448.3524 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 448.3527 ($\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_1\text{N}_2^{32}\text{S}_1$)⁺. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (м, 6H, H-15, H-25), 1.00-2.42 (м, 20H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-9, H-10, H-11, H-12, H-19, H-20, H-21, H-22), 1.54 (м, 6H, H-17, H-27), 1.65 (с, 3H, H-16, H-26), 3.10-3.26 (м, 6H, H-1, H-5, H-8, H-18),

3.50 (с, 2H, H-6), 5.06 (м, 2H, H-13, H-23). Спектр ЯМР ^{13}C ($JMOD$) (75 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 17.60, 19.41, 19.45, 19.50, 24.72, 25.00, 25.60, 30.41, 36.05, 36.10, 37.51, 37.80, 37.89, 39.45, 124.04, 130.84.

4-(3,7-Диметилокт-6-енил)-8-(((*S*)-2,2,3-триметилциклопент-3-енил)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он 206b.



Желтоватое масло, которое использовали дальше без очистки.

Выход продукта составил 45%. $[\alpha]_{589}^{25} = -1.1$ ($c = 0.23$, CHCl_3).

Найдено: 446.3342 $[\text{M}]^+$; Вычислено: 446.3347 ($\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_1\text{N}_2^{32}\text{S}_1$)⁺.

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.71 (с, 3H, H-26),

0.88 (д, $J_{15,10} = 6.5$ Гц, 3H, H-15), 0.92 (с, 3H, H-27), 1.00-2.40 (м,

18H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-9, H-10, H-11, H-12, H-19, H-20, H-21),

1.55 (м, 6H, H-17, H-25), 1.63 (с, 3H, H-16), 3.16-3.23 (м, 4H, H-1, H-

5, H-8), 3.47 (с, 2H, H-6), 5.04 (т, $J_{13,12} = 5.1$ Гц, 1H, H-13), 5.18 (м, H-22). Спектр ЯМР ^{13}C

(*JMOD*) (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 12.15, 17.21, 19.25, 24.99, 25.28, 28.17, 29.18, 20.71, 30.86, 33.64, 34.92, 36.73, 36.92, 37.52, 38.61, 69.46, 41.69, 42.38, 43.05, 46.51, 47.86, 50.27, 50.33, 50.43, 55.06, 71.59, 121.01, 124.26, 130.78, 147.99, 170.39.

6. Заключение

1. Осуществлен синтез 3-, 5-монотерпеноидзамещенных и 3,5-бис-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов. Показана применимость реакции и подобраны условия реакции для монотерпеноидов различного строения (ациклические, моноциклические, бициклические, с насыщенными и ненасыщенными структурными мотивами).
2. С использованием трехкомпонентной реакции конденсации синтезированы различные монотерпеноидзамещенные тиазолидин-4-оны, содержащие монотерпеноидзамещенные заместители в положениях 2 и/или 3 и 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-оны с монотерпеновыми заместителями в положениях 8 и/или 4. Показано, что на протекание реакции оказывает влияние структура монотерпенового амина.
3. Разработана методика синтеза и осуществлён синтез 4-монотерпензамещенных производных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она (спиротиазолидин-4-она) с вторичной аминогруппой в положении 8 спирофрагмента в качестве билдинг-блока для дальнейших синтезов.
4. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антиульцерогенным действием, и вещества, обладающие ингибирующим действием по отношению к ферменту репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразе 1 (TDP1) в нижнем микромолярном или субмикромолярном диапазоне концентраций. Показано, что монотерпеноидзамещённые тиазолидин-4-оны проявляют *in vitro* синергический цитотоксический эффект в комбинации с противоопухолевым препаратом (топотекан).

Список литературы

1. Claudio Viegas-Junior, Eliezer J. Barreiro, Carlos Alberto Manssour Fraga. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes // *Curr. Med. Chem.* 2007. Vol. 14, № 17. P. 1829–1852.
2. Kaur S. et al. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones : a review // *Bioorg. Chem.* Elsevier Inc., 2017. Vol. 75. P. 406–423.
3. Jain A. et al. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: a review // *Bioorganic Med. Chem.* Elsevier Ltd, 2012. Vol. 20, № 11. P. 3378–3395.
4. Zielińska-Błajet M., Feder-Kubis J. Monoterpenes and their derivatives—recent development in biological and medical applications // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 19. P. 1–38.
5. Silva G. dos S. e. et al. Review of anticancer activity of monoterpenoids: Geraniol, nerol, geranial and neral // *Chem. Biol. Interact.* Elsevier B.V., 2022. Vol. 362. P. 109994.
6. Nicolaou K.C. Advancing the drug discovery and development process // *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2014. Vol. 53, № 35. P. 9128–9140.
7. Salakhutdinov N.F., Volcho K.P., Yarovaya O.I. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds // *Pure Appl. Chem.* 2017. Vol. 89, № 8. P. 1105–1117.
8. Борисова М.С. и др. Противоязвенная и противовоспалительная активность тиазолидинона на основе камфоленового альдегида // *Сибирский Научный Медицинский Журнал.* 2018. Т. 38, № 2. С. 5–12.
9. Sharma G. et al. Montmorillonite K10 catalyzed multi component reactions (MCR): synthesis of novel thiazolidinones as anticancer agents // *Heterocycl. Commun.* 2015. Vol. 21, № 4. P. 187–190.
10. Соколов Д.Н. и др. 3-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-2-[(2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)метил]-1,3-тиазолидин-4-он, обладающий противоязвенной и противовоспалительной активностью. Россия, 2018. С. 1–7.
11. Sirivolu V.R. et al. 5-Arylideneethiothiazolidinones as Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase i // *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55, № 20. P. 8671–8684.
12. Zakharenko A.L. et al. Natural Products and Their Derivatives as Inhibitors of the DNA Repair Enzyme Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, № 6. P. 1–25.
13. Milligan G. et al. Complex pharmacology of free fatty acid receptors // *Chem. Rev.* 2017. Vol. 117, № 1. P. 67–110.
14. Li Z. et al. Free Fatty Acid Receptor 1 (FFAR1) as an Emerging Therapeutic Target for Type 2 Diabetes Mellitus: Recent Progress and Prevailing Challenges // *Med. Res. Rev.* 2018. Vol. 38,

- № 381. P. 1–44.
15. Kuranov S.O. et al. Exploring bulky natural and natural-like periphery in the design of p-(benzyloxy)phenylpropionic acid agonists of free fatty acid receptor 1 (GPR40) // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 99, № March. P. 103830.
 16. Chadha N. et al. Thiazolidine-2,4-dione derivatives: programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions // *Bioorg. Med. Chem.* 2015. Vol. 23, № 13. P. 2953–2974.
 17. Enchev V., Chorbadjiev S., Jordanov B. Comparative study of the structure of rhodanine , isorhodanine // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2002. Vol. 38, № 9. P. 1268–1278.
 18. Bozdağ O. et al. Studies on the synthesis of some substituted flavonyl thiazolidinedione derivatives-I // *Turkish J. Chem.* 1999. Vol. 23, № 2. P. 163–169.
 19. Kumar B.R.P. et al. Microwave induced synthesis of the thiazolidine-2,4-dione motif and the efficient solvent free-solid phase parallel syntheses of 5-benzylidene- thiazolidine-2,4-dione and 5-benzylidene-2-thioxo-thiazolidine-4-one compounds // *J. Heterocycl. Chem.* 2006. Vol. 43, № 4. P. 897–903.
 20. Taylor J. The chloroacetates of S-alkylthiocarbamides // *Journal of the Chemical Society.* 1920. № 4. P. 4–11.
 21. Ha Y.M. et al. Design and synthesis of 5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2,4-dione derivatives as novel tyrosinase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 49. P. 245–252.
 22. Biradar J.S., Sasidhar B.S. Solvent-free, microwave assisted Knoevenagel condensation of novel 2,5-disubstituted indole analogues and their biological evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46, № 12. P. 6112–6118.
 23. Momose Y. et al. Studies on Antidiabetic Agents. X. Synthesis and Biological Activities of Pioglitazone and Related Compounds // *Chem. Pharm. Bull.* 1991. Vol. 39, № 6. P. 1440–1445.
 24. Bruno G. et al. Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones // *Bioorganic Med. Chem.* 2002. Vol. 10, № 4. P. 1077–1084.
 25. Long N., Le Gresley A., Wren S.P. Thiazolidinediones: An In-Depth Study of Their Synthesis and Application to Medicinal Chemistry in the Treatment of Diabetes Mellitus // *ChemMedChem.* 2021. Vol. 16, № 11. P. 1716–1735.
 26. Cope A.C. Condensation Reactions. I. The Condensation of Ketones with Cyanoacetic Esters and the Mechanism of the Knoevenagel Reaction // *J. Am. Chem. Soc.* 1937. Vol. 59, № 11. P. 2327–2330.
 27. Brackman G. et al. Synthesis and evaluation of thiazolidinedione and dioxazaborocane analogues as inhibitors of AI-2 quorum sensing in *Vibrio harveyi* // *Bioorganic Med. Chem.*

2013. Vol. 21, № 3. P. 660–667.
28. P G.O. Thiazolidinediones of Omega-3 Polyunsaturated Acids as New Insulin Sensitizers for Treating Type2 Diabetes: pat. WO 2014160936 A 2 USA. 2014. Vol. 2, № 12.
 29. Mohanty S. et al. Acetic anhydride-promoted one-pot condensation of 2,4-thiazolidinedione with bisulfite adducts of aldehydes // *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55, № 33. P. 4585–4589.
 30. Mendgen T., Steuer C., Klein C.D. Privileged scaffolds or promiscuous binders: A comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry // *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55, № 2. P. 743–753.
 31. Cortelazzo-Polisini E. et al. Photoisomerization of Arylidene Heterocycles: Toward the Formation of Fused Heterocyclic Quinolines // *J. Org. Chem. American Chemical Society*, 2022. Vol. 87, № 15. P. 9699–9713.
 32. Cariou B., Charbonnel B., Staels B. Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment // *Trends Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 23, № 5. P. 205–215.
 33. Soccio R., Chen E., Lazar M. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes // *Cell Metab.* 2014. Vol. 20, № 4. P. 573–591.
 34. Ortiz A., Sansinenea E. Synthetic Thiazolidinediones : Potential Antidiabetic Compounds. 2011. P. 108–127.
 35. Darwish K. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR3/FFAR1 dual agonists // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 109. P. 157–172.
 36. Reddy K.A. et al. Novel Antidiabetic and Hypolipidemic Agents . 5 . Hydroxyl versus Benzyloxy Containing Chroman Derivatives † // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 42. P. 3265–3278.
 37. Zhou C. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Discovery of 5-aryloxy-2 , 4-thiazolidinediones as potent GPR40 agonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20, № 3. P. 1298–1301.
 38. Sohda T. et al. Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)-benzyl] thiazolidine-2, 4-dione (ADD-3878) and its derivatives // *Chem. Pharm. Bull.* 1982. Vol. 30, № 10. P. 3580–3600.
 39. Dhara K. et al. Synthesis of spirocyclic thiazolidinediones using ring-closing metathesis and one-pot sequential ring-closing/cross metathesis // *Org. Biomol. Chem.* 2011. Vol. 9, № 10. P. 3801–3807.
 40. Wang P. et al. Site-specific chemical modification of peptide and protein by thiazolidinediones // *Org. Lett.* 2015. Vol. 17, № 6. P. 1361–1364.
 41. Paladhi S. et al. Thiazolidinedione-isatin conjugates via an uncatalyzed diastereoselective aldol reaction on water // *J. Org. Chem.* 2014. Vol. 79, № 3. P. 1473–1480.

42. Bastos Lima A. et al. Dual inhibitors of the dengue and West Nile virus NS2B-NS3 proteases: Synthesis, biological evaluation and docking studies of novel peptide-hybrids // *Bioorganic Med. Chem.* 2015. Vol. 23, № 17. P. 5748–5755.
43. Wang D. et al. Development of a novel class of glucose transporter inhibitors // *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55, № 8. P. 3827–3836.
44. Geffken D. Synthese und Eigenschaften von 3-Alkoxy(hydroxy)thiazolidin-2,4-dionen // *Zeitschrift für Naturforsch. B.* 1987. Vol. 42b. P. 1202–1206.
45. Us X.U.S., Roads M., House S. Substituted thiazolidinedione indazoles and benzotriazoles as estrogen-related receptor- α modulators: pat. WO2011149841 USA. 2011.
46. Romagnoli R. et al. Anticancer activity of novel hybrid molecules containing 5-benzylidene thiazolidine-2,4-dione // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 63. P. 544–557.
47. Jung K.-Y. et al. Structural modifications of (Z)-3-(2-aminoethyl)-5-(4-ethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione that improve selectivity for inhibiting the proliferation of melanoma cells containing active ERK signaling // *Org. Biomol. Chem.* 2013. Vol. 11, № 22. P. 3706.
48. Bhat B.A. et al. Synthesis and antihyperglycemic activity profiles of novel thiazolidinedione derivatives // *Bioorganic Med. Chem.* 2004. Vol. 12, № 22. P. 5857–5864.
49. Ranjan Srivastava A., Bhatia R., Chawla P. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of novel 3,5-disubstituted 2,4-thiazolidinediones derivatives // *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 89, № March. P. 102993.
50. Thari F.Z. et al. Ultrasound-assisted one-pot green synthesis of new N- substituted-5-arylidene-thiazolidine-2,4-dione-isoxazoline derivatives using NaCl/Oxone/Na₃PO₄ in aqueous media // *Ultrason. Sonochem.* 2020. Vol. 68. P. 105222.
51. Mendoza G. et al. Synthesis of N-substituted 2,4-thiazolidinediones from oxazolidinethiones // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46, № 46. P. 7867–7870.
52. Omar M., Fouli A.-E., El-Garhi M. Studies on 4-thiazolidinones. the conversion of 5-substituted 2-thioxo-4-thiazolidinones into corresponding 2,4-thiazolidinediones // *Chem. Soc. Japan.* 1990. Vol. 64, № 2. P. 750–752.
53. Raza S. et al. Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidyslipidemic agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 63. P. 611–620.
54. El Nezhawy A.O.H. et al. Synthesis and antioxidant activity of some thiazolidin-4-one derivatives // *Monatshefte für Chemie.* 2009. Vol. 140, № 5. P. 531–539.
55. Hcker H.G. et al. 2-(Benzoylimino)thiazolidin-4-ones: Formation by an alternative ring closure

- and analysis of rotational barriers // *Synthesis* (Stuttg). 2009. № 7. P. 1195–1203.
56. Rawal R.K. et al. Non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B RNA-dependant RNA polymerase: 2-Aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-one derivatives // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18, № 23. P. 6110–6114.
 57. Luo J. et al. A facile and effective procedure for the synthesis of 4-thiazolidinone derivatives using Y(OTf)₃ as catalyst // *J. Sulfur Chem.* 2016. Vol. 37, № 4. P. 438–449.
 58. Srivastava T., Haq W., Katti S.B. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation // *Tetrahedron.* 2002. Vol. 58, № 38. P. 7619–7624.
 59. Arshad M., Ahmad D., Akhter R. 1, 3-thiazolidin-4-one derivatives bearing pyrimidine moieties: Design, computational studies, synthesis, characterization, antimicrobial, MTT assessment and molecular docking assessment // *Chem. Data Collect.* 2020. Vol. 28. P. 100405.
 60. Subhedar D.D. et al. Novel tetrazoloquinoline-thiazolidinone conjugates as possible antitubercular agents: Synthesis and molecular docking // *Medchemcomm.* 2016. Vol. 7, № 9. P. 1832–1848.
 61. Masteloto H.G. et al. 3,4-(Methylenedioxy)aniline as precursor to the synthesis of thiazolidin-4-ones // *Monatshefte fur Chemie.* 2015. Vol. 146, № 2. P. 327–334.
 62. Dandia A. et al. Efficient microwave enhanced regioselective synthesis of a series of benzimidazolyl/triazolyl spiro [indole-thiazolidinones] as potent antifungal agents and crystal structure of spiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]- 3'-(1,2,4-triazol-3-yl)-2,4'-(1H)-dione // *Bioorganic Med. Chem.* 2006. Vol. 14, № 7. P. 2409–2417.
 63. Feng G., Zhang H., Geng L. A facile synthesis of dispiro[indole-3,2'-pyrrolidine-3,5''-[1,3]thiazolane] derivatives from 2,3,5-trisubstituted-4-thiazolidinones via 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *J. Chem. Res.* 2014. Vol. 38. P. 283–286.
 64. Nanjan M.J. et al. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review // *Bioorganic Chemistry.* 2018. Vol. 77. P. 548–567.
 65. Dakin L.A. et al. Discovery of novel benzylidene-1,3-thiazolidine-2,4-diones as potent and selective inhibitors of the PIM-1, PIM-2, and PIM-3 protein kinases // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22, № 14. P. 4599–4604.
 66. Kamel M.M. et al. European Journal of Medicinal Chemistry Synthesis , antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45, № 2. P. 572–580.
 67. Yue L. et al. Geraniol grafted chitosan oligosaccharide as a potential antibacterial agent // *Carbohydr. Polym.* 2017. Vol. 176. P. 356–364.

68. Akgun B., Hall D.G. Fast and Tight Boronate Formation for Click Bioorthogonal Conjugation // *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2016. Vol. 55, № 12. P. 3909–3913.
69. Lopez L. et al. Aminium salts catalyzed rearrangement of α -pinene and p-ionone oxides // *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 50, № 30. P. 9097–9106.
70. Chapuis C., Brauchli R. Preparation of Campholenal Analogues: Chirons for the lipophilic moiety of sandalwood-like odorant alcohols // *Helv. Chim. Acta.* 1992. Vol. 75, № 5. P. 1527–1546.
71. Odinokov V.N. et al. Insect pheromones and their analogues // *Chem. Nat. Compd.* 1992. Vol. 27, № 4. P. 500–502.
72. Zakharova O. et al. Synthesis and evaluation of aryliden- and hetarylidenfuranone derivatives of usnic acid as highly potent Tdp1 inhibitors // *Bioorganic Med. Chem.* 2018. Vol. 26, № 15. P. 4470–4480.
73. **Borisova M.S. et al. Synthesis, antiulcerative, and anti-inflammatory activities of new campholenic derivatives-1,3-thiazolidin-4-ones, 1,3-thiazolidine-2,4-diones, and 1,3-thiazinan-4-ones // *Chem. Pap.* 2021. Vol. 75, № 10. P. 5503–5514.**
74. **Ivankin D.I. et al. Novel TDP1 Inhibitors: Disubstituted Thiazolidine-2,4-Diones Containing Monoterpene Moieties // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, № 4. P. 1–17.**
75. **Ivankin D.I. et al. Synthesis of novel derivatives of thiazolidine-2,4-dione and 1-thia-4,8-diazaspiro[4.5]decane-3-one // 4-я Российская конференция по медицинской химии. 2019. С. 1–441.**
76. **Иванкин Д.И. и др. Синтез новых производных тиазолидин-2,4-диона и 1-тиа-4,8-диаза Spiro[4.5]декан-3-она как противоязвенных агентов // V-я Междисциплинарная конференция Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии. 2019. С. 1–261.**
77. Pomel V. et al. Furan-2-ylmethylene thiazolidinediones as novel, potent, and selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase gamma // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49, № 13. P. 3857–3871.
78. Sato, Shoji; Shirakawa, Seiichiro; Tatsui, Akira; Hasegawa, Takeshi; Yamada, Hidenori; Kazayama, Shinichi; Hayashi, Kenji; Takahashi, Atsuo; Kojo, Kentaro; Narita S. Thiazolidine derivatives as chymase inhibitors and prophylactic and therapeutic drugs containing them for cardiovascular diseases. 2000.
79. Mozhaitsev E. et al. The Development of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 (TDP1) Inhibitors Based on the Amines Combining Aromatic/Heteroaromatic and Monoterpenoid Moieties // *Lett. Drug Des. Discov.* 2019. Vol. 16, № 5. P. 597–605.
80. Ireland R.E., Liu L. An Improved Procedure for the Preparation of the Dess-Martin Periodinane

- // J. Org. Chem. 1993. Vol. 58, № 10. P. 2899.
81. Guerrero A. et al. Enantioselective Synthesis and Activity of All Diastereoisomers of (E)-Phytal, a Pheromone Component of the Moroccan Locust, *Dociostaurus maroccanus* // J. Agric. Food Chem. 2019. Vol. 67, № 1. P. 72–80.
 82. Khomenko T.M. et al. Promising new inhibitors of tyrosyl-DNA phosphodiesterase I (Tdp 1) combining 4- arylcoumarin and monoterpenoid moieties as components of complex antitumor therapy // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. P. 126.
 83. Srikrishna A., Gowri V., Neetu G. Enantioselective syntheses of diquinane and (cis, anti, cis)-linear triquinanes // Tetrahedron Asymmetry. 2010. Vol. 21, № 2. P. 202–207.
 84. Mozhaitsev E.S. et al. Conjugates of Bispidine and Monoterpenoids as Ligands of Metal Complex Catalysts for the Henry Reaction // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56, № 11. P. 1969–1981.
 85. Suslov E. V. et al. New chemical agents based on adamantane-monoterpene conjugates against orthopoxvirus infections // RSC Med. Chem. 2020. Vol. 11, № 10. P. 1185–1195.
 86. **Ivankin D.I. et al. Monoterpene substituted thiazolidin-4-ones as novel TDP1 inhibitors: Synthesis, biological evaluation and docking // Bioorganic Med. Chem. Lett. 2022. Vol. 73.**
 87. **Иванкин Д.И. и др. Синтез новых ингибиторов Tdp1 – тиазолидинонов и тиазолидиндионов, содержащих терпеноидные заместители // 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием. 2022. С. 1–564.**
 88. **Ivankin D.I. et al. Synthesis of novel TDP1 inhibitors – thiazolidinones, thiazolidinediones containing terpenoid substituents // 7-th International electronic conference on medicinal chemistry. 2021.**
 89. Samala G. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Development of novel tetrahydrothieno [2 , 3- c] pyridine-3-carboxamide based Mycobacterium tuberculosis pantothenate synthetase inhibitors : Molecular hybridization from known antimycobacterial leads // Bioorg. Med. Chem. 2014. Vol. 22, № 6. P. 1938–1947.
 90. Hart A., Olson K.M. Co-administration of pimavanserin with other agents. 2009. Vol. 039460.
 91. **Иванкин Д.И. и др. Дизайн, синтез и противоязвенная активность новых производных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она // Химико-фармацевтический журнал. 2021. Т. 55, № 12. С. 22–26.**
 92. **Иванкин Д.И. Синтез новых производных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она // 57-я Международная научная студенческая конференция. 2019. С. 1–200.**
 93. **Иванкин Д.И., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Синтез некоторых производных фенилпропановых кислот, содержащих фрагменты 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-**

3-она // Современные проблемы органической химии-2022. 2022. С. 1–186.

94. Agrawal N.M. et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer: A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 115, № 3. P. 195–200.
95. Canani R.B. et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children // *Pediatrics*. 2006. Vol. 117, № 5.
96. Pommier Y. et al. Repair of Topoisomerase I-Mediated DNA Damage // *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 2006. Vol. 81, № 06. P. 179–229.
97. Pommier Y. et al. Tyrosyl-DNA-phosphodiesterases (TDP1 and TDP2) // *DNA Repair (Amst.)*. Elsevier B.V., 2014. Vol. 19. P. 114–129.
98. Zakharenko A. et al. Synthesis and biological evaluation of novel tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors with a benzopentathiepine moiety // *Bioorganic Med. Chem.* 2015. Vol. 23, № 9. P. 2044–2052.
99. Itoh Y. et al. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic β cells through GPR40 // *Nature*. 2003. Vol. 422, № 6928. P. 173–176.
100. Chen Y. et al. A selective GPR40 (FFAR1) agonist LY2881835 provides immediate and durable glucose control in rodent models of type 2 diabetes. 2016. Vol. 40.
101. Krasavin M. et al. Free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists containing spirocyclic periphery inspired by LY2881835 // *Bioorg. Med. Chem.* 2016. Vol. 1.
102. Castro J.M. et al. Enantiospecific synthesis, separation and olfactory evaluation of all diastereomers of a homologue of the sandalwood odorant Polysantol® // *Tetrahedron*. 2005. Vol. 61, № 47. P. 11192–11203.
103. V. N. Odinokov, G. Yu. Ishmuratov, R. Ya. Kharisov S.I.L.& G.A.T. Synthesis of ethyl 3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoate (hydroprene) from 4-methyltetrahydropyran // *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1989. Vol. 38. P. 1768–1770.
104. Cortelazzo-Polisini E. et al. Photoisomerization of Arylidene Heterocycles: Toward the Formation of Fused Heterocyclic Quinolines // *J. Org. Chem.* 2022. Vol. 87, № 15. P. 9699–9713.
105. Mahapatra M.K., Saini R., Kumar M. Synthesis, anti-hyperglycaemic activity, and in-silico studies of N-substituted 5-(furan-2-ylmethylene)thiazolidine-2,4-dione derivatives // *Res. Chem. Intermed.* 2016. Vol. 42, № 12. P. 8239–8251.
106. Kumar K.S., Lakshmana Rao A., Rama Sekhara Reddy D. Design, synthesis, hypoglycemic activity and molecular docking studies of 3-substituted-5-[(Furan-2-yl)-methylene]-thiazolidine-

- 2,4-dione derivatives // Indian J. Pharm. Educ. Res. 2021. Vol. 55, № 1. P. 266–275.
107. Saito T., Yagai S. Hierarchical self-assembly of an azobenzene dyad with inverted amide connection into toroidal and tubular nanostructures // Org. Biomol. Chem. 2020. Vol. 18, № 21. P. 3996–3999.
108. Ali Dondas H. et al. X=Y-ZH Systems as potential 1,3-dipoles. Part 54: Stereo- and facially-selective formation of bridged bicyclic N-heterocycles via a sequential one-pot electrophile induced oxime→nitron→cycloaddition sequence. Multiplication of chirality // Tetrahedron. 2002. Vol. 58, № 29. P. 5827–5836.
109. Mohammadi R. et al. Visible-light-driven photocatalytic activity of ZnO/g-C₃N₄ heterojunction for the green synthesis of biologically interest small molecules of thiazolidinones // J. Photochem. Photobiol. A Chem. 2020. Vol. 402, № July. P. 112786.
110. Yang Q. et al. Process for the capture of carbon dioxide from gas streams using piperidine derivatives. 2012. № 12. P. 1–78.