

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

На правах рукописи



Стрельцов
Андрей Андреевич

**СИНТЕЗ ДИ- И ТРИСПИРОАННЕЛИРОВАННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИНА**

(1.4.3 — Органическая химия)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель
к.х.н. А. Н. Измestьев

Москва — 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

1 ВВЕДЕНИЕ	4
2 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: Методы построения пирролидинового цикла в составе спиропирролидиноксиндов	8
2.1 Реакции Манниха (Пиктета-Шпенглера).....	8
2.1.1 Простые варианты реакции Манниха	8
2.1.2 Окислительная перегруппировка в сочетании с реакцией Манниха	12
2.2 Реакции [3+2]-циклоприсоединения.....	20
2.3 Реакция Михаэля	30
2.4 Раскрытие циклопропанов	36
2.5 Раскрытие азиридинов.....	39
2.6 Реакция Дильса-Альдера	43
2.7 Металло-комплексный катализ в синтезе спиропирролидиноксиндов	43
2.8 Радикальные реакции	45
2.9 Ацилирование и алкилирование аминов	47
2.10 Каскадные и комбинированные реакции в синтезе спиропирролидиноксиндов	50
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	65
3.1 Синтез 1,4-дизамещённых тиосемикарбазидов.....	65
3.2 Синтез замещённых тиазолидин-4-онов.....	66
3.3 Синтез арилметиленпроизводных тиазолидин-4-онов и 3,2'-диспиропирролидиноксиндов	70
3.4 Синтез оксиндолиленпроизводных тиазолидин-4-онов и 3,3'-диспиропирролидиноксиндов	73
3.5 Синтез тетразамещённых алкенов на основе C-H функционализации 5-илидензамещённых тиазолидин-4-онов.....	80
3.6 Синтез ди- и триспироциклических производных пирролидина	87
3.7 Исследование фармакологической активности синтезированных соединений.....	97
4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	102
4.1 Синтез тиосемикарбазидов 1a-d	103
4.2 Синтез тиазолидин-4-онов 3a и 4a	104
4.3 Синтез тиазолидин-4-онов 3b и 4b	105
4.4 Синтез арилметиленпроизводных тиазолидин-4-онов 7a-f	105
4.5 Синтез диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дионов 10a-l	107
4.6 Синтез N-алкиламинокислот 8b-f	112

4.7 Синтез (2Z,5Z)-3-метил-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-(2-фенил-гидразоно)тиазолидин-4-онон и (2Z,5Z)-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-(2-фенил-гидразоно)-3-этилтиазолидин-4-онон 11a-f	113
4.8 Синтез (2Z,5Z)-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3-фениламино-2-фенилиминотиазолидин-4-онон и (2Z,5Z)-2-(циклогексилимино)-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3-(фениламино)тиазолидин-4-онон 12a-i	115
4.9 Синтез диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1 <i>H</i>)-дионон 13a-e, 14a-f, 16 и 17a,b	118
4.10 Синтез 5-алкил-1,3,5-триазиан-2-тионон 23f,g	124
4.11 Синтез 2-(4-оксотиазолидинилен)ацетатов 24a-u и (Z)-тетраэтил 2,2'-(5-ацетил-6-метил-2-тиоксо-4-фенилпиримидин-1,3(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-диил)дифумарата 25	124
4.12 Синтез 2-(4-оксотиазолидин-5-илиден)сукцинатов 28a-o	130
4.13 Синтез диспиро(имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолинон) 30a-l	135
4.14 Синтез карбононх кислот 31a-f	141
4.15 Синтез аммонийнонх солей 32a,b	144
4.16 Синтез амидов 33a-q	145
4.17 Синтез триспироциклических соединений 34a-m	154
4.18 Синтез диамидов 35a,b и 36a,b	160
4.19 Синтез карбононх кислоты 37	163
5 ВЫВОДЫ	164
6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	165

1 ВВЕДЕНИЕ

На всём протяжении истории органической химии особую роль в этой научной дисциплине занимало изучение гетероциклических соединений. Более того с годами их роль непрерывно возрастала. Бурному развитию биохимии, молекулярной биологии, медицинской химии и целого ряда других отраслей всегда сопутствовало развитие химии гетероциклических соединений. Возрастающие потребности различных областей человеческой жизни в наукоёмких материалах с одной стороны, а также открытие новых природных гетероциклов, и даже целых классов таких соединений с другой способствовали становлению этой дисциплины как одного из ключевых направлений современной органической химии.

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

Например, ещё в 1870 году из тропического растения рода *Gelsemium* был выделен алкалоид гельземин. В те годы медики обратили внимание, что экстракт этого растения помогал пациентам с невралгией. Одна из медицинских статей по этой теме за авторством Сэра Артура Конана Дойля была опубликована в 1879 году [1]. В начале XXI столетия было обнаружено, что гельземин является агонистом глициновых рецепторов, отвечающих за миорелаксацию, чем и объясняются лекарственные свойства растительного экстракта [2,3].

Начиная с 60-х годов XX-го века, библиотека известных спиропирролидиноксиндольных алкалоидов стала стремительно расширяться [4]. Многие из них демонстрировали весьма интересные биологические свойства. Например выделенный в 1996 году из грибов *Aspergillus fumigatus* алкалоид, названный в последствии спиротрипростатином В, проявил заметную активность в отношении ряда клеточных линий рака млекопитающих [5]. Огромный интерес к данному алкалоиду со стороны химиков синтетиков, вызванный необходимостью его наработки для дальнейших клинических испытаний, привёл к появлению целой плеяды полных синтезов, выполненных ведущими научными группами Данишевского [6], Фуджи [7], Карейры [8] и многих других. Дальнейшие исследования биологической активности спиротрипростатина В

позволили выявить его ингибирующие свойства в отношении MDM2 рецепторов и далее осуществить синтез усовершенствованных структур спиропирролидиноксиндольного ряда, ставших перспективными противоопухолевыми препаратами [9–11].

Часто применяемым и весьма удобным методом в полных синтезах спиротрипростатина В, а также других спиропирролидиноксиндолов является реакция [3+2]-циклоприсоединения [12,13]. Она позволяло за одну стадию в сравнительно мягких условиях осуществлять конвергентную сборку сложных молекул с большим количеством стереоцентров. Число работ с применением реакции диполярного циклоприсоединения с каждым годом только росло, и в настоящее время её можно считать одним из самых удобных методов построения спиросочленённых с оксиндолом производных пирролидина. Дальнейшее развитие этого метода открывает возможности для направленного синтеза новых спирополигетероциклических соединений, обладающих улучшенными фармакологическими свойствами.

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

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

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

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

Научная новизна

1. Изучена региоселективность реакции 1,4-дизамещённых тиосемикарбазидов с галогенуксусными кислотами и их эфирами. Обнаружено, что структура образующихся тиазолидин-4-онов определяется в первую очередь стерическими, а не электронными свойствами заместителей при атоме азота в 4-м положении тиосемикарбазида.

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

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

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

Практическая значимость работы

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

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

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

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

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

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

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

Автор диссертационной работы выражает благодарность научному руководителю с.н.с., к.х.н. Измestьеву Алексею Николаевичу за помощь и советы на всех этапах исследовательской работы, а также сотрудникам Лаборатории азотсодержащих соединений №19 — д.х.н., профессору Кравченко Ангелине Николаевне, к.х.н. Баранову Владимиру Владимировичу, д.х.н., в.н.с. Газиевой Галине Анатольевне за ценные рекомендации и замечания, позволившие существенно улучшить данную работу.

Признательность сотрудникам ИОХ РАН Даевой Елене Дмитриевне, Колотыркиной Наталье Георгиевне, Стреленко Юрию Андреевичу, Измалковой Екатерине Сергеевне, а также всей группе рентгено-структурного анализа за физико-химические исследования синтезированных соединений.

Отдельные слова благодарности заведующей аспирантурой Веселе Ирине Васильевне за помощь, советы и поддержку по ходу обучения.

2 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР:

Методы построения пирролидинового цикла в составе спиропирролидиноксиндолов

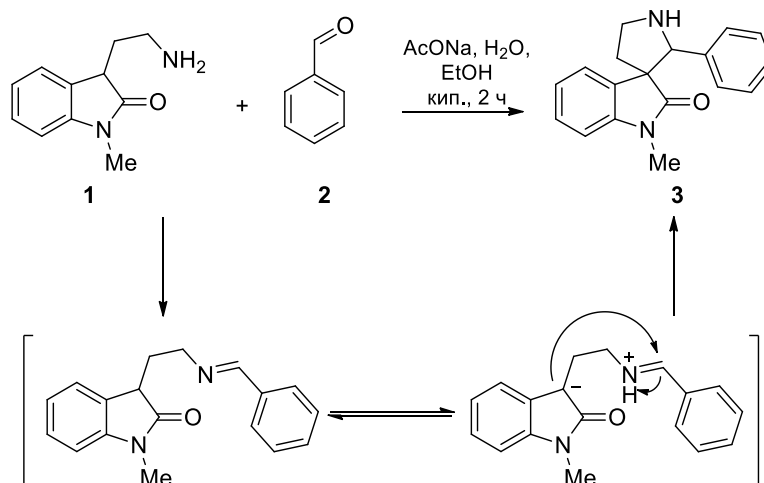
В соответствии с поставленными в работе задачами литературный обзор посвящен методам синтеза производных пирролидина, спиросочленённого с оксиндольным и другими гетероциклическими фрагментами. Рассмотрены как простые реакции циклизации, так и сложные многостадийные или каскадные превращения, позволяющие собирать разнообразно функционализированные структуры на основе пирролидина. Отмечена также роль этих методов в синтезе природных спиропирролидиноксиндольных алкалоидов.

2.1 Реакция Манниха (Пиктета-Шпенглера)

2.1.1 Простые варианты реакции Манниха

Один из классических методов построения пирролидинового цикла, спиросочленённого с гетероциклической системой оксиндола, основан на реакции Манниха с участием 2-гидрокситриптамина и различных альдегидов. Первые примеры построения спироциклических структур этим методом относятся к середине 60-х годов XX-го века. Такой интерес к данным структурам был вызван расшифровкой в те же годы большого числа разнообразных алкалоидов, содержащих спиропирролидиновый мотив. Харлей-Мэйсон и Ингльби, используя разработанную предшественниками методику, исходящую из изатина, получили 2-гидрокси-1-метилтриптамин **1** и ввели его в реакцию Манниха с бензальдегидом **2**. В данном варианте реакции 1-метил-2'-фенилоксиндол-3-спиро-3'-пирролидин **3** образовывался в виде смеси энантиомеров (Схема 1) [14].

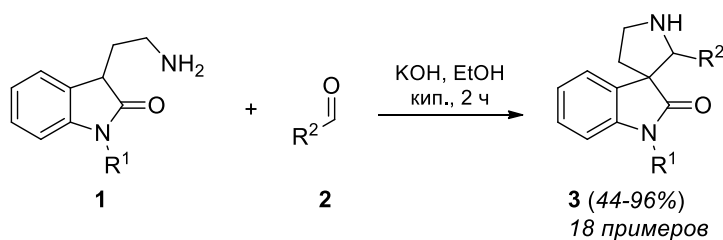
Схема 1



Позднее Бэн и Оиши воспроизвели данную методику, используя фенилацетальдегид и его диметоксипроизводное вместо бензальдегида. В последующие годы сразу несколько научных групп занималось развитием этого синтетического метода. Им удалось существенно

расширить спектр вводимых в реакцию N-замещённых оксиндолов **1** и альдегидов **2** (Схема 2) [15–17].

Схема 2

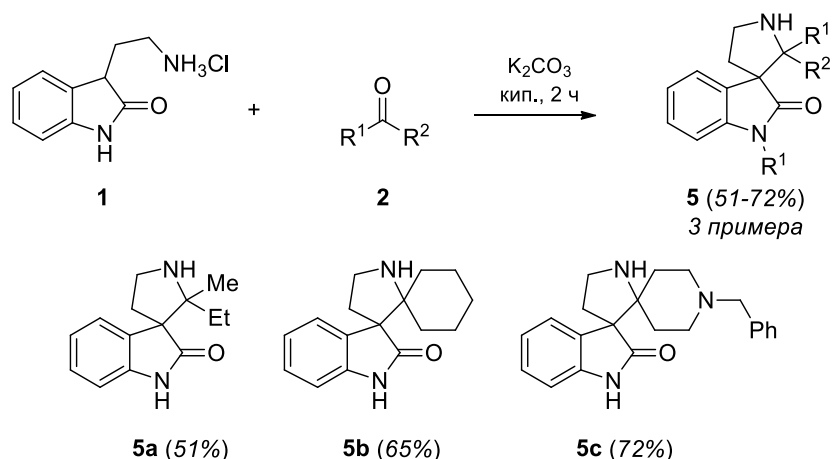


R¹=H, Me, Ac, Bn, и др.

R²=H, Et, *i*-Pr, *i*-Bu, Ph, Bn, и др.

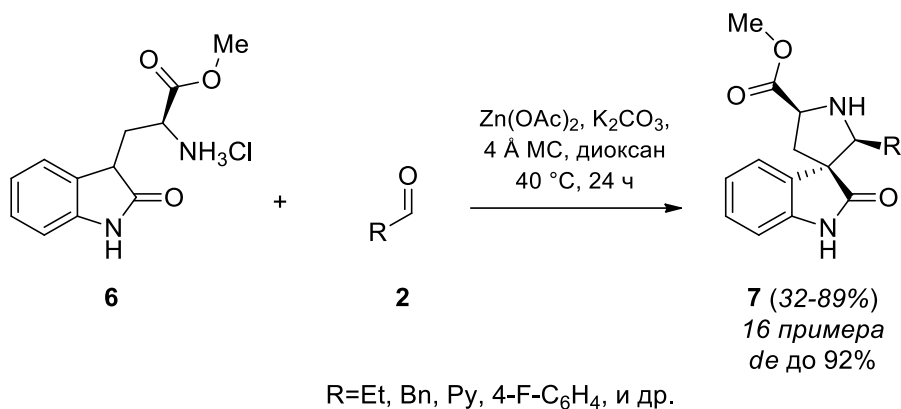
В реакцию могут быть введены не только альдегиды, но также и кетоны различного строения [18]. Можно отметить, что использование циклических кетонов открывает возможность построения диспироциклических систем, подобных структурам **5b** и **5c** (Схема 3).

Схема 3



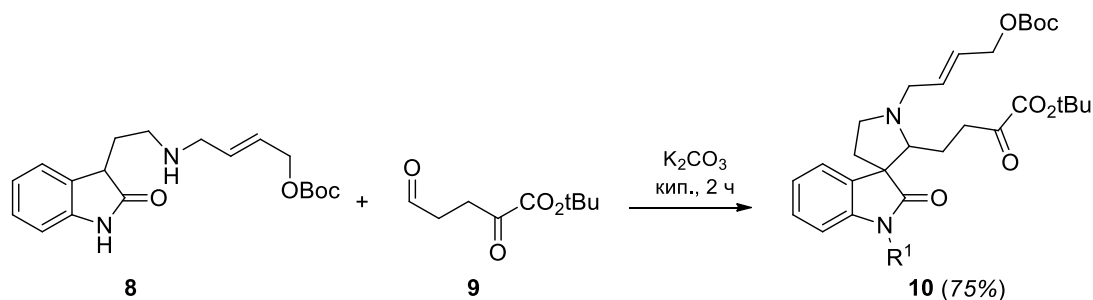
С другой стороны возможно варирование компоненты, содержащей индольную систему. Вместо 2-гидрокситриптамина или его солей могут применяться также различные производные 2,3-дигидро-2-оксотриптафана **6**, синтетическим предшественником которых является коммерчески доступный, в том числе и энантиомерно чистый, триптафан [19]. Наличие в структуре исходного 2,3-дигидро-2-оксотриптафана хирального центра оказывает существенное влияние на реакционную способность фрагмента молекулы, участвующего в циклоконденсации, и приводит к увеличению энантиоселективности реакции. Подбор условий позволяет выделять единственный изомер **7** из четырёх возможных со значительным диастереомерным избытком. Как и в случае с триптамином реакция допускает использование широкого спектра разнообразно функционализированных альдегидов (Схема 4).

Схема 4



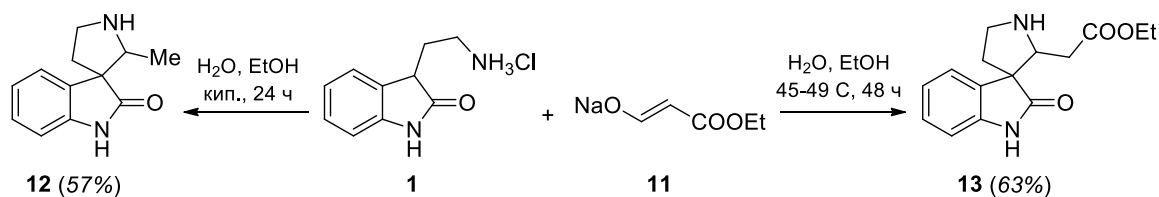
Реакция прекрасно протекает и с N-замещённым гидрокситриптамими [20]. Авторы смогли ввести в реакцию с вторичным амином **8** функционализированный кето и карбоксигруппами альдегид **9** в мягких условиях. Следует отметить, что продукт **10** образовался в виде смеси диастереомеров, с преобладанием одного из них (Схема 5).

Схема 5



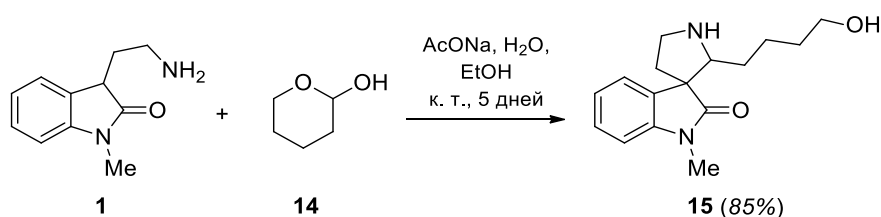
Следует учитывать, что наличие заместителей, содержащих карбоксильную или сложноэфирную группу, может осложняться декарбоксилированием, поэтому данный вариант циклоконденсации особенно требователен к подбору реагентов и оптимизации условий. В работе, посвящённой синтезу ринхофиллина и изоринхофиллина, авторам пришлось применить енолят соответствующего альдегида **11**, поскольку только с ним удавалось выделить продукт реакции Манниха **13**. При этом кипячение раствора приводило к продукту декарбоксилирования **12**, а при комнатной температуре выходы целевого эфира были неудовлетворительными. Только после тщательной оптимизации авторам удалось направленно получить целевой продукт **13** с хорошим выходом (Схема 6) [21].

Схема 6



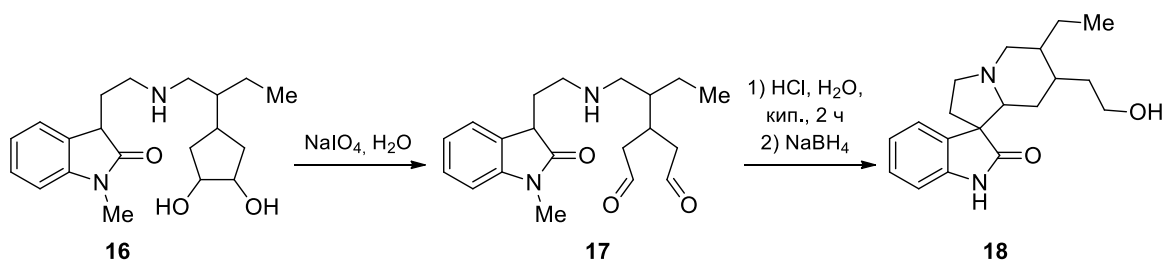
В качестве синтетических предшественников альдегидов в реакцию можно также вводить циклические полуацетали, такие как тетрагидрапиран-2-ол **14**. Это позволяет формировать структуры, подобные спиропирролидину **15** и содержащие заместитель с гидроксильной группой, которую можно подвергать дальнейшей модификации (Схема 7) [22].

Схема 7



Возможен вариант внутримолекулярной реакции Манниха. Одним из примеров такого подхода является синтез ринхофилина группой ван Тамелена [23]. В этом случае легкодоступное производное триптамина функционализировали заместителем, содержащим спиртовые группы. Полученный вторичный амин **16**, содержащий две вицинальные спиртовые группы, окислялся периодатом до диальдегида **17**. Введение в реакцию Манниха одной из двух карбонильных групп и восстановление оставшейся приводило к оксиндолу **18**, использовавшемуся в дальнейшем синтезе ринхофилина (Схема 8).

Схема 8



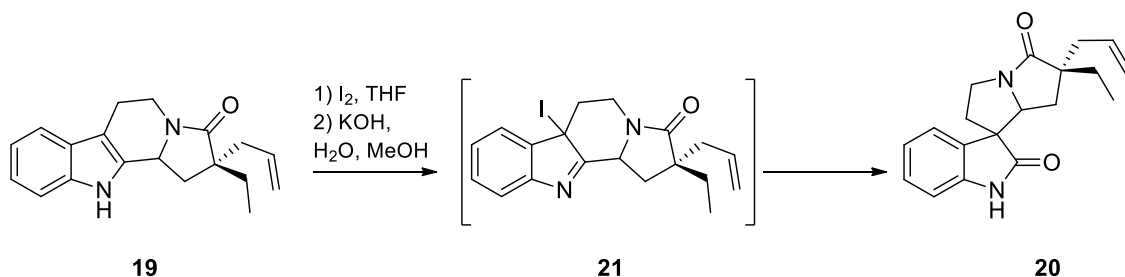
Широкая вариабельность компонентов реакции, при относительной мягкости условий, делает реакцию Манниха даже в таком её сравнительно простом варианте исключительно полезным методом, легко встраиваем в стратегию синтез спиропирролидиноксиндолов. Именно поэтому в ранних полных синтезах различных природных алкалоидов, таких как кориноксин, ринхофиллин или изоринхофиллин, данному превращению отводилась ключевая роль [20, 21,23].

2.1.2 Окислительная перегруппировка в сочетании с реакцией Манниха

В процессе изучения близких по структуре к спиропирролидиноксиндолам тетрагидрокарболинов, являющихся чрезвычайно распространёнными мотивами в составе разнообразных природных соединений, была обнаружена их способность претерпевать перегруппировки под действием различных окислителей. По началу такие превращения не имели никакого стратегического смысла и рассматривались лишь как побочные процессы или интересные способы изучения структуры природных алкалоидов.

Так, в полном синтезе куабрахамина из L-глутаминовой кислоты и D-манитола на стадии обработки тетрагидрокарболина **19** иодом и далее спиртовым раствором щёлочи, с целью получить необходимый для дальнейших преобразований лактон, в качестве побочного продукта был выделен спиропирролидиноксиндол **20** [24]. Авторы предположили, что на стадии галогенирования мог образовываться промежуточный аддукт **21**, который далее в основной среде подвергался гидролизу с одновременной перегруппировкой с сужением цикла, что и приводило к неожиданному продукту **20** (Схема 9).

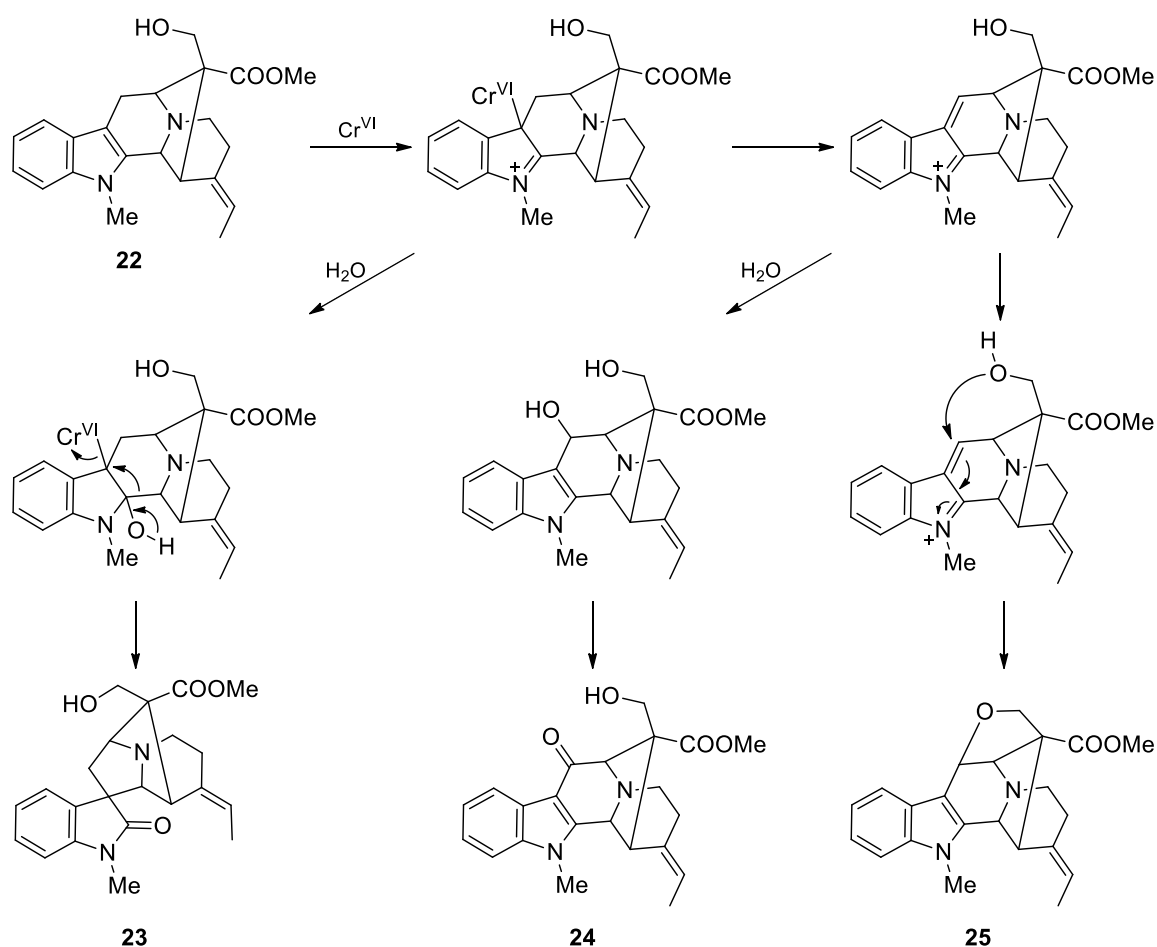
Схема 9



На примере окисления воакалотина **22** бихроматом калия была продемонстрирована возможность сложной модификации тетрагидрокарболинового фрагмента в составе природных алкалоидов [25]. Группой Брэйкмана было установлено, что проведение окисления в водном растворе приводило к смеси воакалотиноксиндола **23**, 6-оксовоакалотина **24** и дегидровоакалотина **25**. Предполагаемый механизм включал три основных пути протекания реакции. В первом случае, после присоединения хрома по положению 7а, происходил гидролиз иминиевого катиона и дальнейшее окислительное отщепление хрома с одновременной миграцией С-С-связи, приводящей к формированию спироузла в составе воакалотиноксиндола. Во втором пути после присоединения хрома протекало окислительное дегидрирование с отрывом хрома и образованием кратной связи. Полученная ениминиевая структура подвергалась атаке молекулой воды по положению 7 и окислению, в результате чего образовывался 6-оксовоакалотин **24**. Третий путь заключался во внутримолекулярной атаке

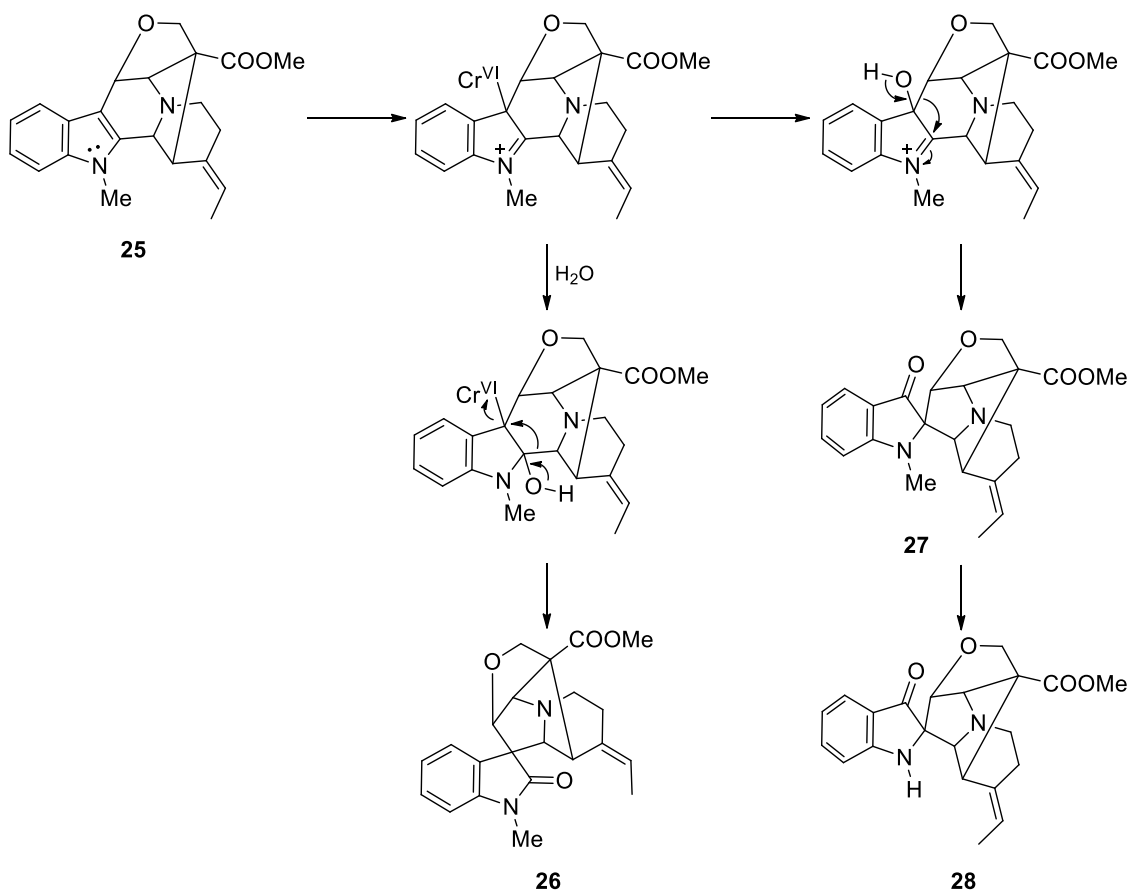
спиртовой группы по ениминиевому фрагменту, в результате чего образовывался дегидровоакалотин **25** (Схема 10).

Схема 10



В нейтральной среде процесс приводил только к этим продуктам. Окисление же в присутствии уксусной кислоты сопровождалось образованием другой смеси – ранее полученных воакалотиноксиндола **23** и дегидровоакалотина **25**, а также дегидровоакалотиноксиндола **26**, дегидровоакалотин-псевдоиндоксила **27** и дегидрополиневридин-псевдоиндоксила **28** (Схема 11). Предполагалось, что три новых продукта **26–28** были результатом дальнейшего окисления дегидровоакалотина **25**, которое протекало только в кислых условиях. Воакалотиноксиндол **23** и 6-оксовоакалотин **24** в этих условиях оставались устойчивы и не претерпевали трансформаций.

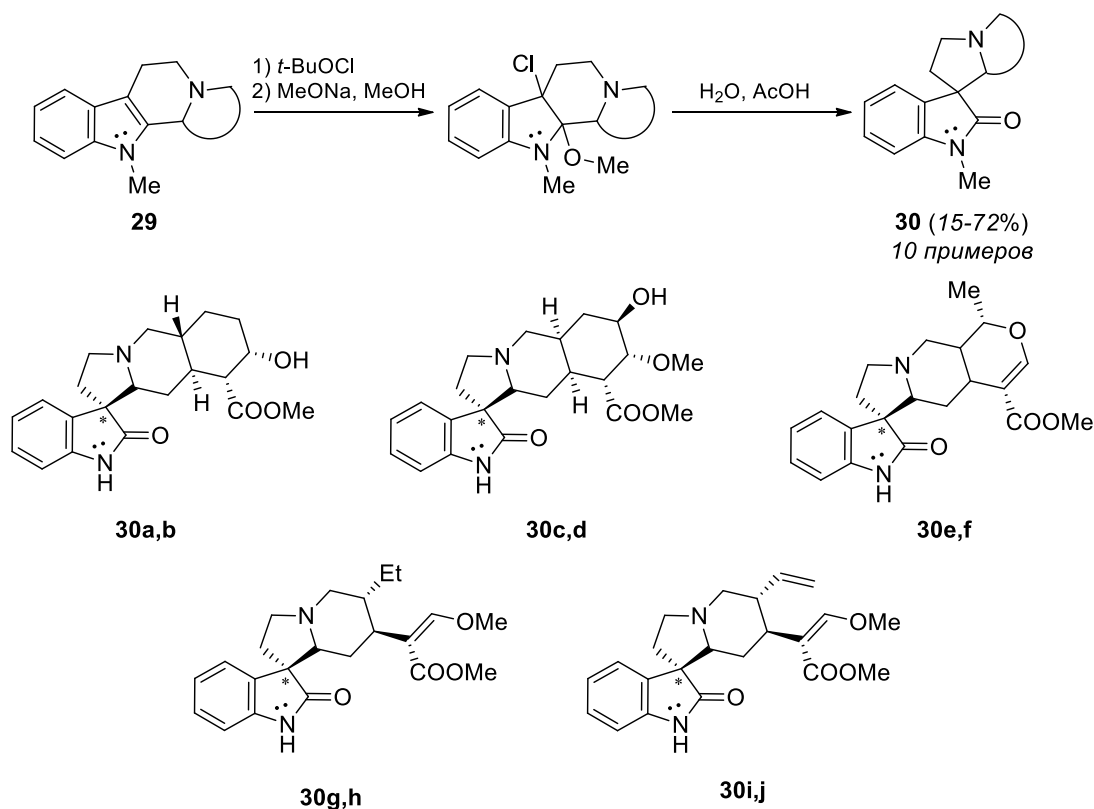
Схема 11



Выходы воакалотиноксиндола **23** и дегидровоакалотин-оксиндола **26**, получаемых кроме того в смеси с большим количеством других продуктов, составляли 8% и 10% соответственно. Такая реакция для построения спиропирролидиноксиндола нецелесообразна по причине неселективности и низких выходов. Однако на данном примере была показана принципиальная возможность окислительной перегруппировки тетрагидрокарболина, изучена структура данной группы алкалоидов, а кроме того были установлены закономерности протекания реакций такого типа.

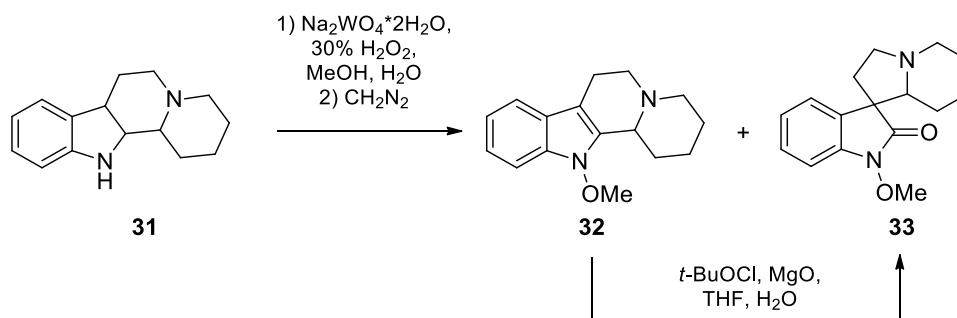
Другой вариант окислительной перегруппировки осуществлялся через последовательное хлорирование соответствующих алкалоидов **29** *трет*-бутилгипохлоритом, метанолиз в основных условиях и итоговый гидролиз в кислых. Ключевая перестройка углеродного скелета с образованием спироузла протекала на последней стадии, в ходе которой происходило отщепление галогена и метоксигруппы с одновременным сужением шестичленного пепиридинового цикла [26]. Кроме того кислые условия способствовали частичной эпитеризации, и из реакционной массы выделялись смеси диастереомеров (хиральные центры, в которых происходила эпитеризация, помечены звёздой). Таким образом удалось получить целый ряд природных алкалоидов **30**, таких как митрофилин, ринхофилин, кориноксин, а также их изомеры (Схема 12).

Схема 12



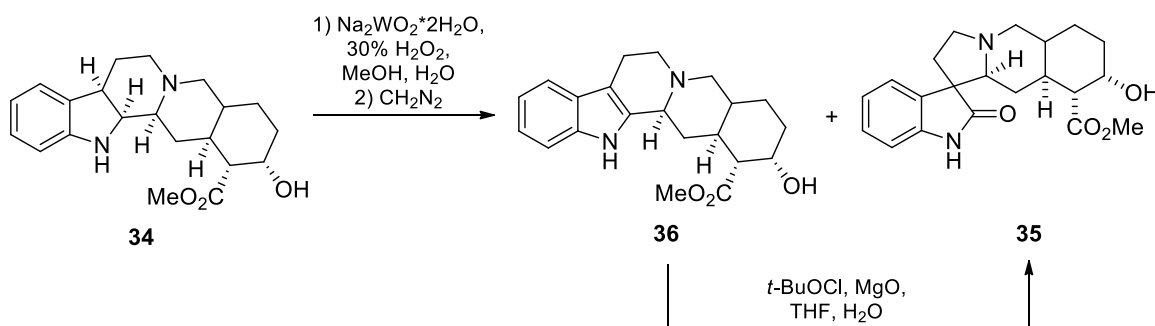
Предпринимались попытки использовать и ряд других реагентов или их комбинации. Так, обработка индолинхинолизида **31** смесью вольфрамата натрия, пероксида водорода и далее диазометаном, привели к смеси продуктов [27]. В качестве главной компоненты из реакционной массы был выделен продукт дегидрирования **32**, а с выходом 14% был получен и продукт окислительной перегруппировки **33**. Оба соединения выделялись в виде N-метоксидов. Более продолжительное воздействие тем же окислителем и оптимизация не приводили к значимым изменениям состава. Однако, применив смесь третбутилгипохлорита и оксида магния в водном тетрагидрофуране, авторы смогли окислить соединение **32** до спиропирролидиноксиндола **33**, который как и в ранее описанных вариантах перегруппировки получался в виде смеси диастереомеров. Общий выход при этом составил около 57% (Схема 13).

Схема 13



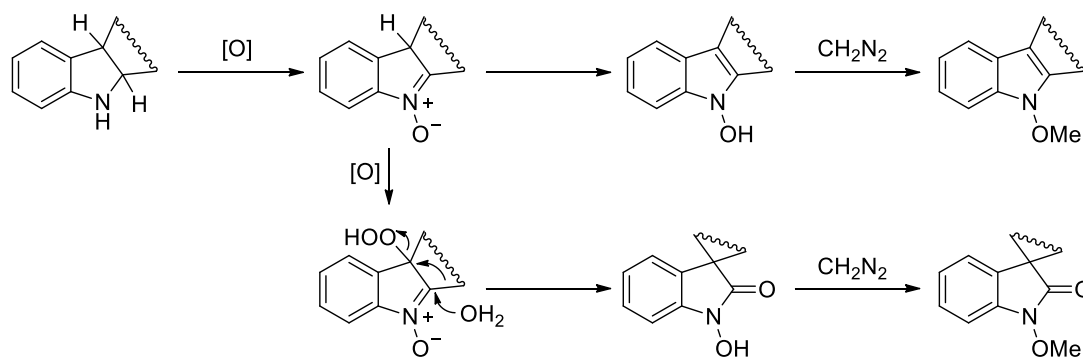
Данная методика была применена авторами для трансформации йохимбина **34** в спироциклический йохимбин-оксиндол **35**. При этом в начале также образовывалась смесь из продукта дегидрирования **36** и спирооксиндола **35**, однако далее с умеренным выходом соединение **36** претерпевало окислительную перегруппировку под действием *трет*-бутилгипохлорита (Схема 14).

Схема 14



Предполагаемый авторами механизм включал первоначальное образование N-оксида, который далее мог либо сразу претерпеть таутомеризацию с образованием продукта дегидрирования, либо подвергнуться дальнейшему окислению перекисью и перегруппировке, что приводило к формированию спирооксиндольной системы. Обе структуры выделялись в виде продуктов метилирования, что объясняется присутствием диазометана, который после протонирования легко генерирует метил-катион (Схема 15).

Схема 15



Вышеизложенные варианты окислительной перегруппировки нельзя было рассматривать в качестве рабочих методов, легко встраиваемых в стратегию синтеза, не считая более поздних модификаций окисления с *трет*-бутилгипохлоритом. На протяжении нескольких десятилетий предпринимались попытки внедрить новые варианты окислительных систем, которые были бы доступными, мягкими, селективными и по возможности удобными и безопасными в использовании. Одной из таких пробных систем была смесь тетраацетата свинца и сильной кислоты. Несмотря на то, что данная соль свинца является очень сильным окислителем, её удавалось использовать для построения спиропирролидиноксиндольного мотива и внедрить в

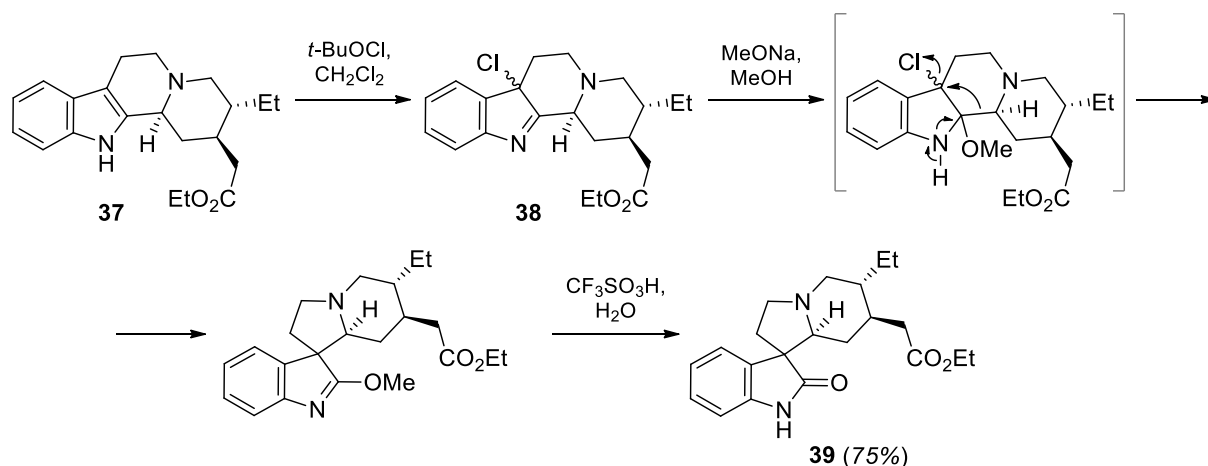
полные синтезы таких алкалоидов, как хорсфилин [28], йохимбин-оксиндол [29], элакомин и изоэлакомин [30].

В более современных работах предпринимались попытки использовать также пероксидисульфат [31], систему с ариламиноантрахиноновыми фотосенсибилизаторами и кислородом в качестве окислителя [32], оксон с различными вспомогательными реагентами [33, 34], трихлорциануровую кислоту [35], смесь бромидов железа(II) и церия(III) [36]. Особо можно отметить недавние работы, посвящённые электрохимическому варианту данной трансформации [37, 38], а также перегруппировкам в присутствии хиральных вспомогательных реагентов [39], которые в целом говорят о серьёзном развитии метода за последние десятилетия.

Несмотря на такое разнообразие потенциально возможных вариантов осуществления перегруппировки тетрагидрокарболинов, на практике наиболее применимыми оказались, прежде всего, две окислительные системы, которые фигурируют в подавляющем большинстве работ. Одна из них – это вышеупомянутый *трет*-бутилгипохлорит в сочетании с обработкой в основной и кислотной среде. После небольших модификаций данный метод стал широко применяться для получения различных спиропирролидиноксиндолов.

Например, в полном синтезе акуамицина и стрихнина [40] тетрагидрокарболин **37** после первоначального хлорирования *трет*-бутилгипохлоритом претерпевал перегруппировку и гидролиз при последовательной обработке сначала в метаноле в присутствии метилата натрия, и далее в кислой водной среде. Предполагаемый механизм включает в себя первоначальный сольволиз хлорида **38** метанолом с одновременной миграцией углерод-углеродной связи и отщеплением атома хлора, и дальнейший гидролиз в водной среде и таутомеризацию 2-гидроксииндолина в 2-оксиндол **39** (Схема 16). Данная методика была применена также в полных синтезах альстозина [41], птероподина и изоптероподина [42, 43].

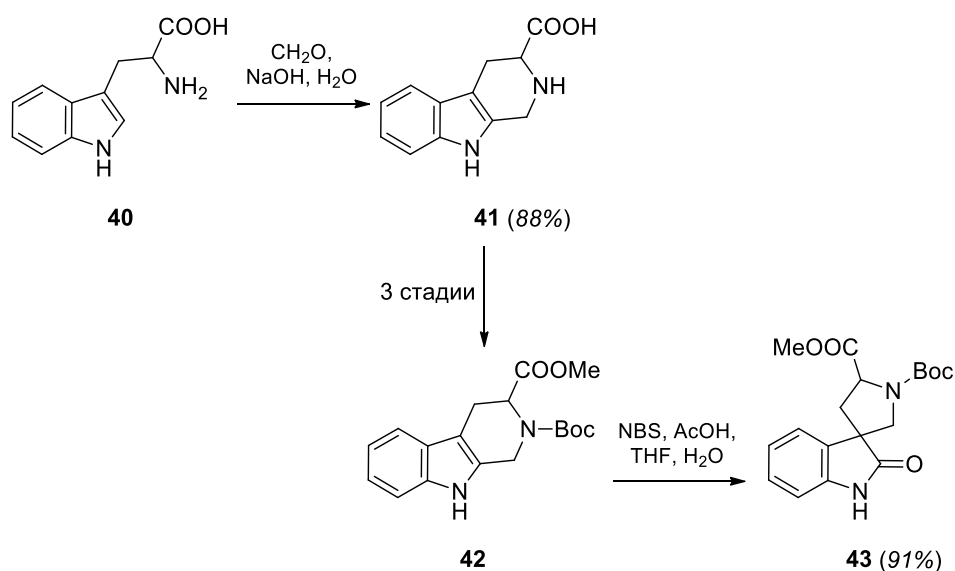
Схема 16



Вторая окислительная система была основана на другом галогенирующем реагенте – N-бромсукцинимиде. Механизм реакции в этом случае идентичен, за исключением того, что в реакционной массе с самого начала присутствует кислота (обычно уксусная, реже трифторуксусная) и процесс гидролиза протекает одновременно с галогенированием. В виду коммерческой доступности, удобства хранения и использования, а также большей простоты самой методики именно N-бромсукцинимид стал общепринятым стандартом для проведения окислительной перегруппировки. В некоторых работах пробовали использовать другие галогенимиды, такие как, например, N-иодсукцинимид или N-иодфталимид [44], однако по причине большей доступности и сравнительно высокой эффективности NBS остался ключевым реагентом. Его применяли в синтезе спирооксиндольных алкалоидов, например, фаларина [45] и спиротрипростатина В [46].

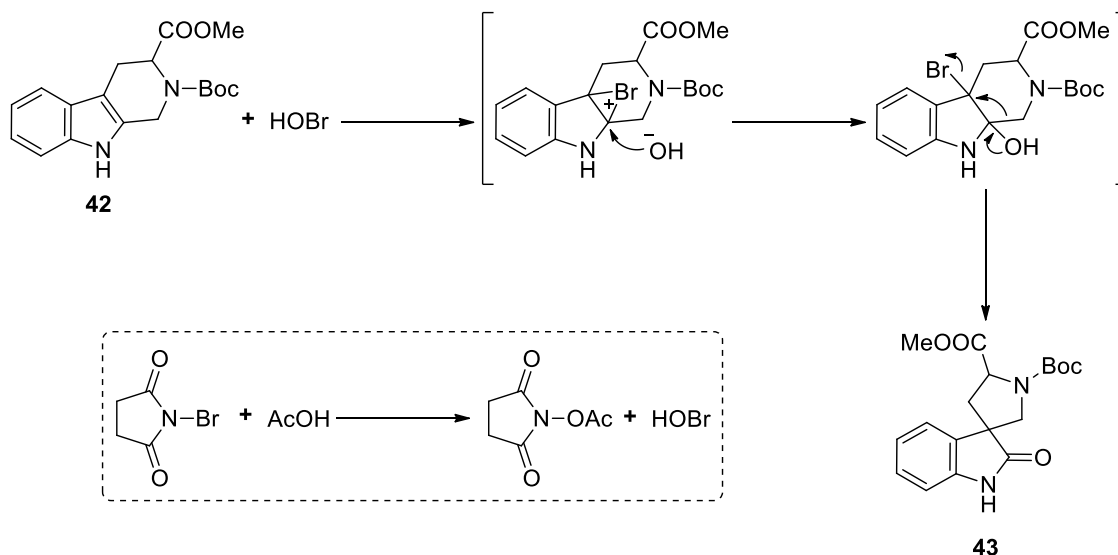
Поскольку одним из самых простых методов получения тетрагидрокарбабинов – исходных субстратов окислительной перегруппировки является конденсация Манниха с участием производных триптамина без заместителей во втором положении, сочетание этой реакции с окислительной перегруппировкой является логичным шагом в создании универсального пути построения спиропирролидиноксиндольного фрагмента из производных триптамина. Такая комбинация применялась, например, в синтезе, исходящем из триптафана **40**, в котором авторы получали серию потенциальных фунгицидов [47]. При этом на первой стадии проводилась реакция Манниха с образованием тетрагидрокарболина **41**. Далее, после ряда модификаций соединение **42** подвергали окислительной перегруппировки с N-бромсукцинимидом, в результате чего авторам удалось с хорошими выходами выделить спиропирролидиноксиндолы **43** (Схема 17).

Схема 17



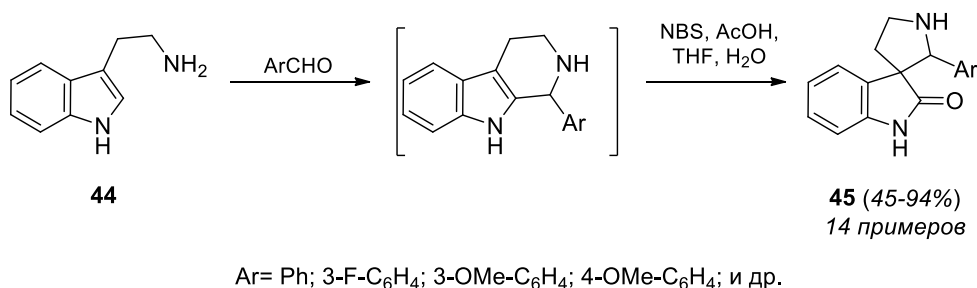
Для стадии окисления авторы предположили механизм, в котором в начале происходит образование гипобромита по реакции N-бромсукцинимиды с уксусной кислотой. Далее бром атакует тетрагидрокарболин по двойной связи с формированием бромоний-катиона, который взаимодействует с освободившимся гидроксилом. Финальная стадия – перегруппировка с сужением цикла – сопровождается отрывом бромид-аниона и образованием оксиндольной гетероциклической системы (Схема 18).

Схема 18



В дальнейшем предпринимались попытки оптимизации процесса. Например, авторы статьи [48] проводили *one pot* реакцию с одновременным формированием тетрагидрокарболиновой системы из триптамина **44** и различных альдегидов и дальнейшим её окислением под действием N-бромсукцинимиды в кислой среде. Таким образом была получена большая серия спиропирролидиноксиндолов **45** с хорошими выходами с ароматическими и гетероароматическими заместителями в пирролидиновом цикле (Схема 19).

Схема 19



Таким образом, можно заключить, что комбинация конденсации Манниха и окислительной перегруппировки давно вошла в синтетическую практику и активно применялась, как для получения различных природных алкалоидов, таких как хитонизин [49]

или хорсфилин [50], так и в построении различных синтетических производных спиропирролидиноксиндола [51].

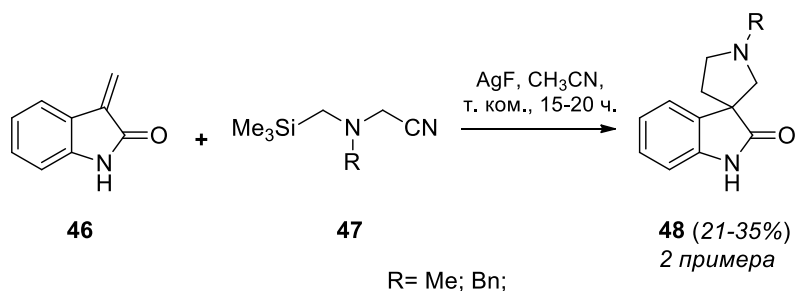
2.2 Реакции [3+2]-циклоприсоединения

Реакция диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов или их аналогов с функционализированными алкенами является надёжным методом построения различных гетероциклических систем, доказавшим свою надёжность, сочетающуюся с простотой исполнения, доступностью и вариативностью реагентов, а также сравнительной мягкостью требуемых условий осуществления реакции. Такой набор преимуществ стал причиной широкого применения данного метода и, как следствие, огромному количеству публикаций в этой области. Подробному изучению реакций [3+2]-циклоприсоединения посвящён не один серьёзный литературный обзор. Однако, поскольку в рамках текущей работы было желание охватить всё разнообразие стратегий построения гетероциклической системы спиропирролидиноксиндола, данный раздел будет включать публикации, посвящённые синтезу только таких структур и давать лишь общее представление об этой теме – современные возможности метода и его основные общеупотребимые варианты, представленные в работах последних лет.

Поскольку в реакции в конечном итоге участвует две основные компоненты – диполярофил и генерируемый *in situ* диполь, то вариация данного метода определяется прежде всего разнообразием подходящих диполярофилов и источниками генерации диполярных частиц. В нашем случае, так как целевая структура должна содержать спирооксиндольный мотив, то в большинстве случаев наиболее удобным и доступным диполярофилом становится 3-илиденоксиндол. Таким образом, разнообразие реакции ограничивается в основном методами генерации диполей.

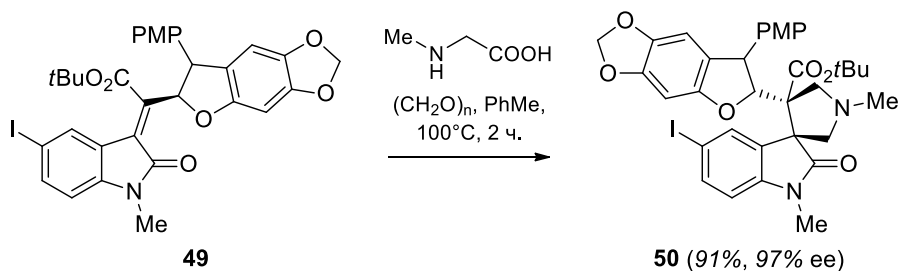
Один из старых методов получения таких диполярных частиц исходил из силилированных аминонитрилов. Под действием фторидов эти соединения легко отщепляли триалкилсилильный и нитрильный заместители, переходя в требуемый реакционноспособный диполь. Такой вариант циклоприсоединения осуществлялся например для илиден оксиндола **46** по реакции с азометиновыми илидами, которые являлись продуктами разложения силиламинонитрилов **47**. За счёт варирования заместителя в аминонитрилах удалось получить спироконденсированные продукты **48** (Схема 20) [52]. Сложность работы с производными триметилсилана ограничила развитие данного метода, и в синтетической практике он не закрепился.

Схема 20



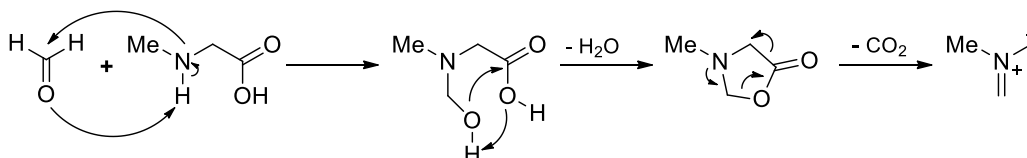
Самый распространённый способ генерации основан на взаимодействии аминокислот с карбонильными соединениями, которые при нагревании могут образовывать чрезвычайно реакционноспособные азометиновые илиды. Такой способ был применён для оксиндольного производного **49**, которое вводили в реакцию с параформом и саркозином. Целевой спиропирролидинооксиндол **50** выделялся практически с количественным выходом (Схема 21). Кроме того в реакции наблюдался стереоконтроль за счёт влияния хирального центра, и целевой продукт **50** образовывался преимущественно в виде одного энантиомера [53].

Схема 21



Механизм генерации азометинового илида в таком случае предполагает первоначальную конденсацию альдегида с аминокислотой. На следующей стадии происходит внутримолекулярное ацилирование с образованием лактона, который при высоких температурах подвергается декарбоксилированию, в результате чего образуется высокореакционноспособный азометиновый илид (Схема 22).

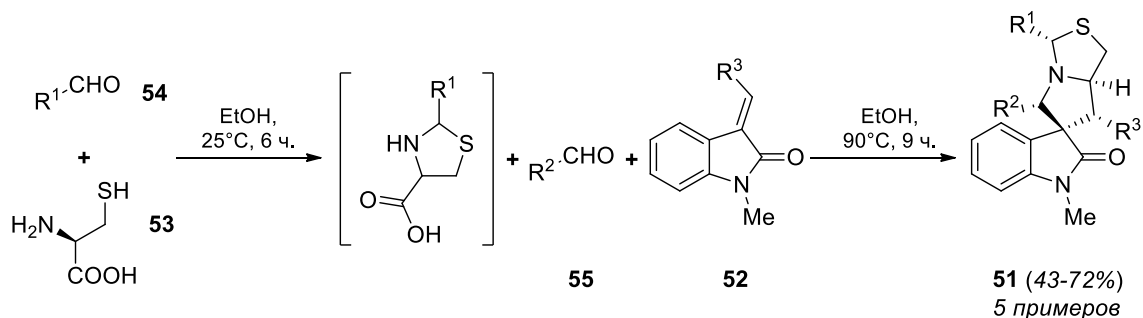
Схема 22



В качестве карбонильной компоненты могут выступать самые разнообразные альдегиды. Хорошим примером может служить работа, посвящённая синтезу спирооксиндолов **51** с помощью многокомпонентного сочетания 3-илиденооксиндолов **52** с цистеином **53** и двумя различными альдегидами. При этом первый альдегид **54** реагировал с цистеином, образуя

циклическое производное, которое после конденсации со второй карбонильной компонентой **55**, по сходному с вышеописанным механизму образовывало азометиновый илид, реагирующий далее с диполярофилом [54]. Можно видеть, что на второй стадии в реакцию вводили различные ароматические и гетероароматические альдегиды (Схема 23).

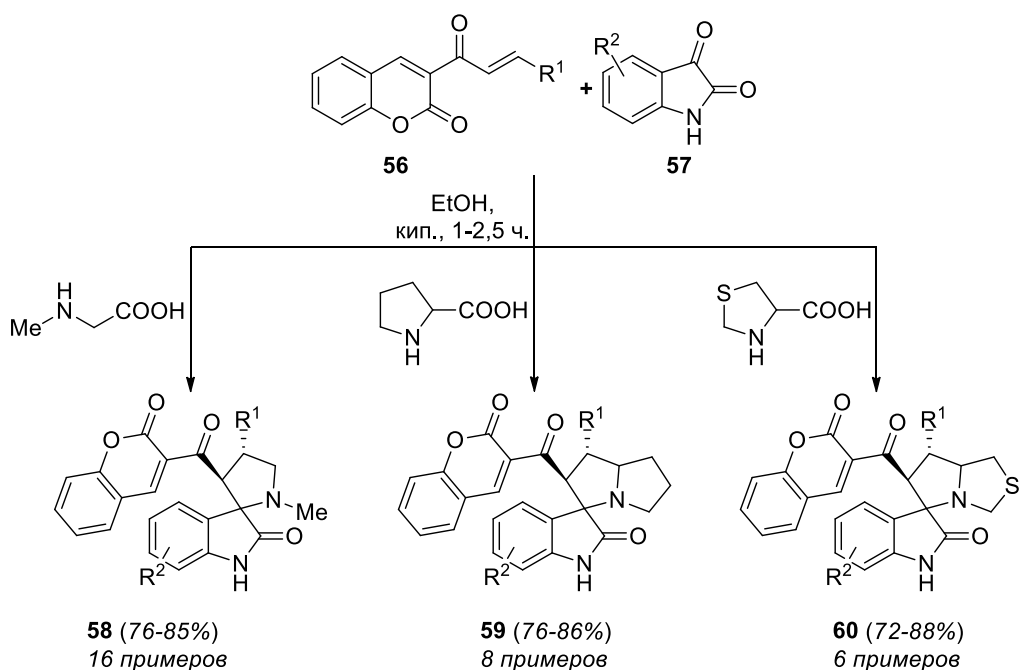
Схема 23



$R^1 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4$; $4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$; тиенил; $R^2 = 3\text{-OMe-2-F-C}_6\text{H}_3$; $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; пиридинил; тиенил; $R^3 = \text{CO}_2\text{Me}$; CO_2Et ;

Вместе с тем, использование в реакции изатина в качестве карбонильной компоненты открывает возможность синтеза спиро[пирролидин-2,3'-оксиндолов], получение которых иными методами затруднено. Так, в синтезе спиропирролидиноксиндольных производных кумарина авторам удалось осуществить циклоприсоединение к замещённым кумаринам **56** азометиновых илидов, генерированных из различных изатинов **57** и ряда аминокислот, в том числе и циклических. В результате были получены спироциклические производные пирролидина **58**, а также аннелированные производные **59** и **60** (Схема 24) [55].

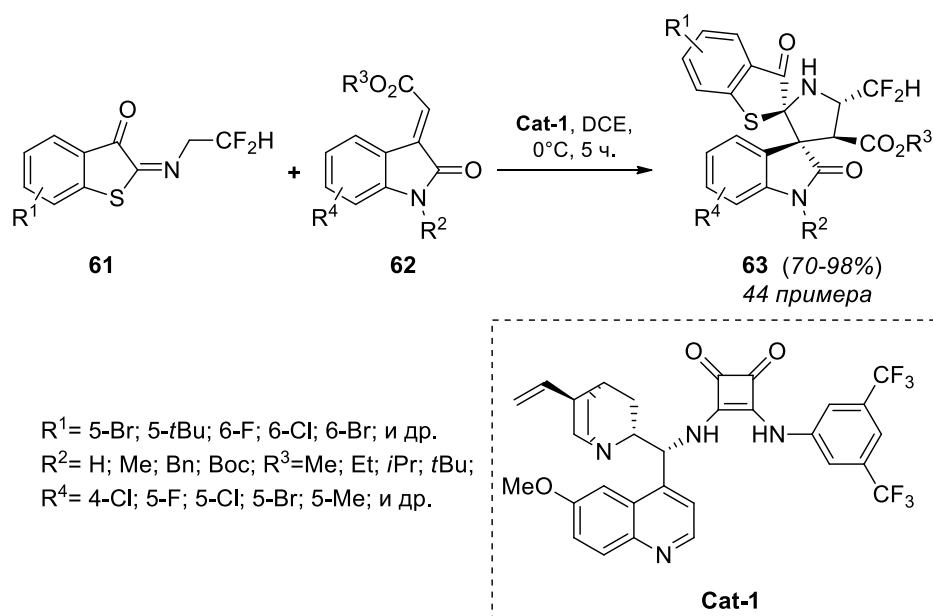
Схема 24



$R^1 = \text{Ph}$; $2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; $3\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$; и др.; $R^2 = \text{H}$; 5-Br ; 6-Br ; 5-Cl ; 5-F ; 5-Me ;

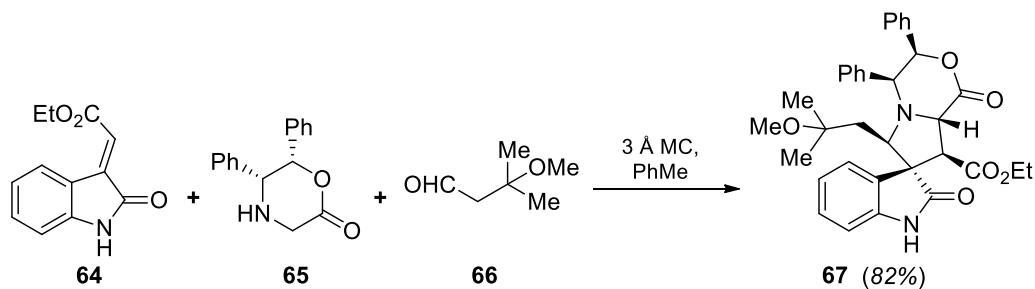
Другой широкораспространённый вариант генерации азометиновых илидов предполагает использование иминов, в которых метиленовый фрагмент, непосредственно связанный с азотом, имеет достаточно подвижные протоны, например за счёт сильного электроноакцепторного заместителя. Под действием оснований такие структуры склонны к депротонированию с образованием необходимых для циклоприсоединения илидов. В работе [56] для генерации илидов авторы использовали основания Шиффа **61**. Дальнейшее взаимодействие с диполярфилами **62** в присутствии органокализатора **Cat-1**, выступающего одновременно и как основание, и как координирующая хиральная компонента, приводило к образованию спиропирролидиноксиндолов **63** с хорошими выходами и высоким энантиомерным избытком (Схема 25).

Схема 25



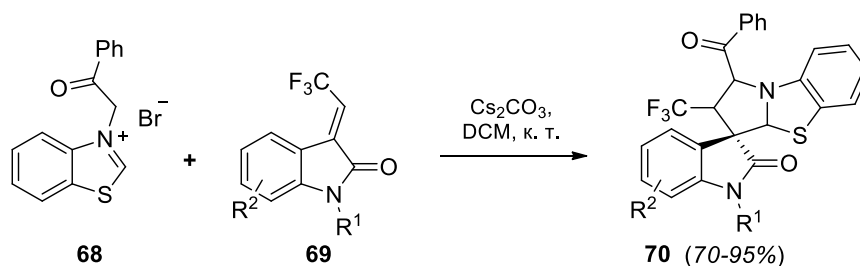
Генерация оснований Шиффа, с последующей их трансформацией в азометиновые илиды, может происходить прямо в процессе реакции. Подобная ситуация наблюдалась например в одном из полных синтезов спиротрипростатина В [57]. При этом в реакцию диполярного циклоприсоединения с 3-илиденоксиндолом **64** вводили илид, генерируемый из хирального циклического амина **65** и альдегида **66**. Наличие хиральной компоненты с объёмными заместителями способствовало энантиоселективности процесса и из реакционной массы был выделен единственный изомер спиропирролидиноксиндола **67**, который использовался в дальнейших трансформациях (Схема 26).

Схема 26



Удобным источником илидов, позволяющим конструировать аннелированные спиропирролидины, являются хорошо известные в синтетической практике соли N-алкилированных азотсодержащих гетероциклических систем, таких как соли пиридиния и тиазолия или их бензоаннелированные производные. Принцип генерации илидов в таком случае подобен описанному выше для оснований Шиффа: в реакционную смесь добавляется основание, отрывающее подвижный протон метиленовой группы, что и приводит к образованию диполя. Данный метод известен очень давно, однако и сейчас не утратил своего значения в виду простоты исполнения и мягкости условия проведения процесса. Так, в недавней работе осуществлялась реакция бензатиазольевых илидов **68**, генерируемые из соответствующих солей, с разнообразными алкенами, функционализированными электроноакцепторными группами, в том числе и оксиндолами **69**. В итоге были получены с хорошими выходами спироциклические соединения **70**, причём в виде одного диастереомера (Схема 27) [58].

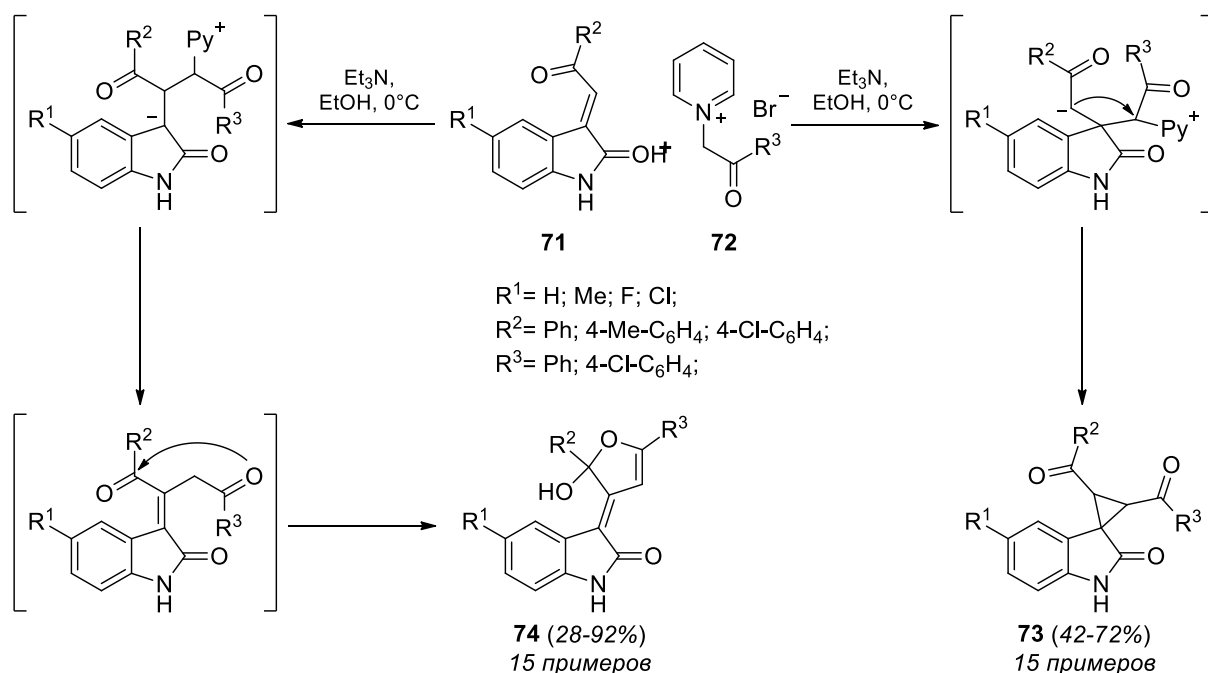
Схема 27



$\text{R}^1 = \text{H}$; Boc; $\text{R}^2 = \text{H}$; 6-F; 6-Cl; 6-Br; 5-F; и др.

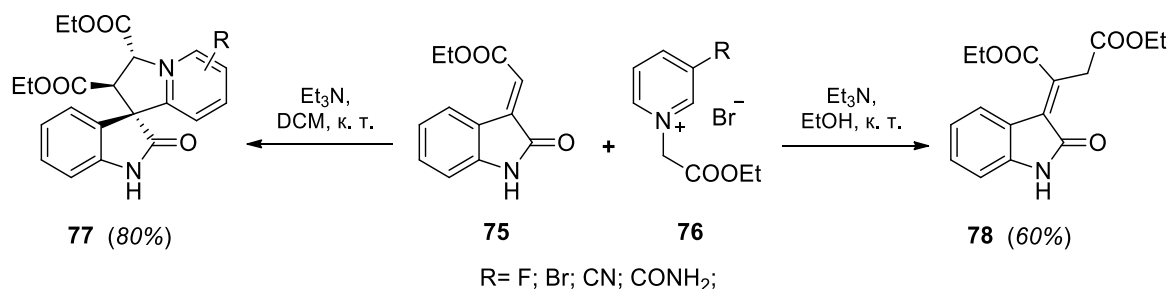
Однако в данном методе существует большая проблема, связанная с селективностью процесса. Пиридиниевый илид и подобные соединения обладают весьма разнообразной реакционной способностью и помимо [3+2]-циклоприсоединения они также могут вступать в реакции циклопропанирования или функционализации кратных связей. Например, взаимодействие оксиндолов **71** с пиридиниевыми илидами, генерируемыми из солей **72**, протекало в общем случае с образованием смеси соединений: спироциклопропанов **73** и продуктов циклоконденсации **74** (Схема 28). Небольшая оптимизация позволила авторам направленно получать чистые продукты **74** [59].

Схема 28



В литературе встречаются и другие варианты реакционной способности пиридиновых илидов. Например, в работе, посвящённой синтезу структурных аналогов изоринхофиллина, реакция оксиндола **75** с пиридиновым илидом, генерируемым из соли **76**, приводила к образованию двух различных соединений в зависимости от подбираемого растворителя [60]. Так в хлористом метиле единственным продуктом оказывался спиропирролидиноксиндол **77**, в то время как в этаноле образовывался совершенно нетипичное для данной реакции производное янтарной кислоты **78** (Схема 29).

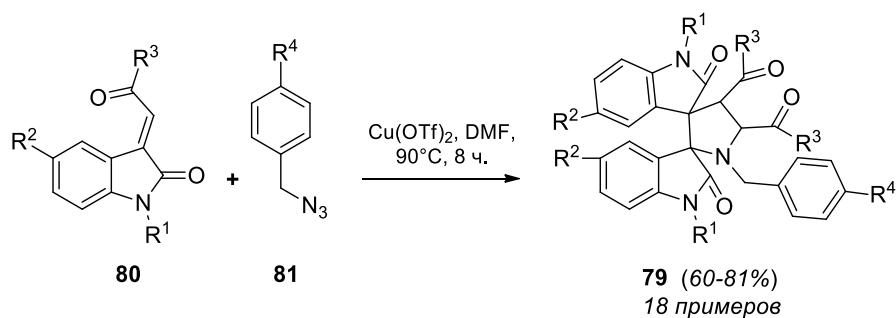
Схема 29



Такое разнообразие реакционной способности и чувствительность к условиям реакции несколько осложняет использование солей N-алкилированных азотсодержащих гетероциклических соединений, в виду затруднения в определении направленности процесса в случае конкретного субстрата, а также из-за необходимости проведения оптимизации. С другой стороны это расширяет спектр потенциальных модификаций, а, следовательно, и область применения данной группы реагентов.

Интересный подход к генерации илидов был предложен в работе, посвящённой синтезу диспироциклических структур **79**, в которых пирролидиновый цикл был сочленён с двумя оксиндольными фрагментами по *альфа*- и *бета*-положению. Данная полигетероциклическая система строилась на основе двух эквивалентов оксиндола **80** и азида **81** [61]. Структуру конечных соединений авторы варировали подбором различных азидов, а также используя 3-илиденоксиндолы с разнообразными заместителями при атоме азота, в бензольном кольце, а также у экзоциклической кратной связи (Схема 30).

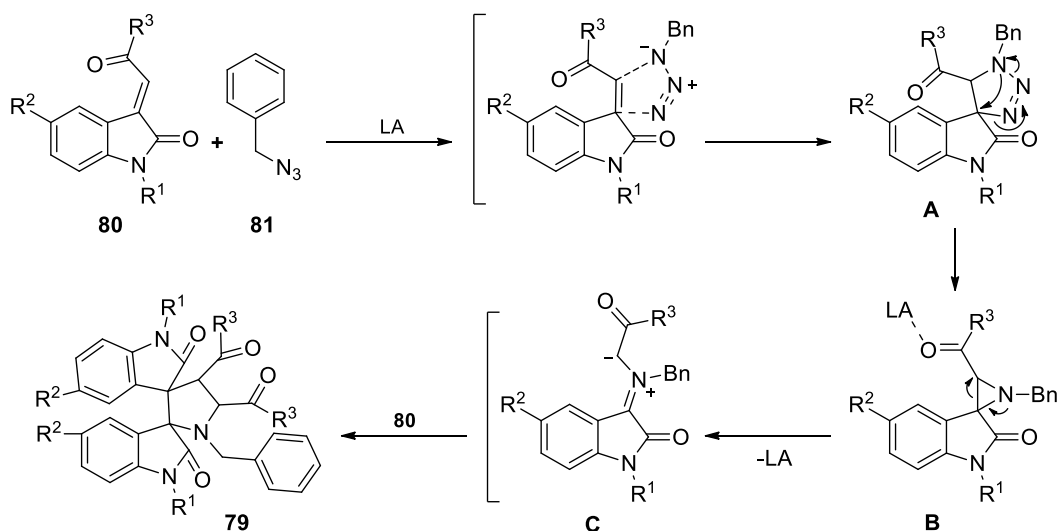
Схема 30



$R^1 = \text{Me; аллил; Bn; } R^2 = \text{H; F; Cl; Br; I; } R^3 = \text{OMe; OEt; Ph; 4-Cl-C}_6\text{H}_4\text{; и др.; } R^4 = \text{H; CN; } t\text{Bu}$

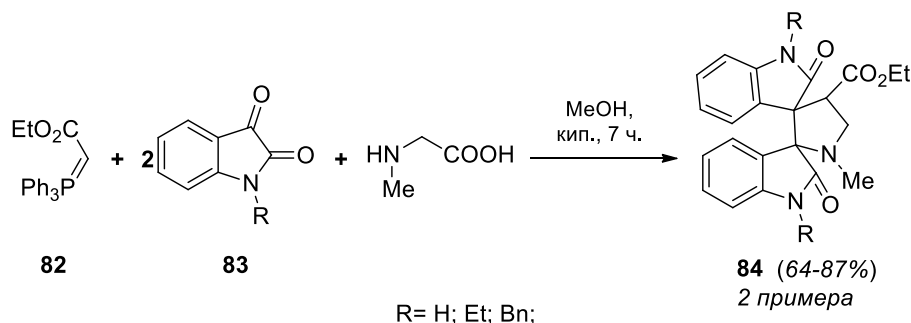
Авторы предполагают следующий механизм данного превращения. На первой стадии азид **81** вступает в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с первым эквивалентом 3-илиденоксиндола **80**, катализируемую кислотой Льюиса. Образовавшийся триазин **A** претерпевает сужение цикла с отщеплением молекулы азота и формированием азиридиновой структуры **B**, которая под действием кислоты Льюиса раскрывается в азометиновый илид **C**. На заключительной стадии протекает вторая реакция циклоприсоединения, но уже новообразованного илида со вторым эквивалентом спирооксиндола, в результате чего получают целевой аддукт **79** (Схема 31).

Схема 31



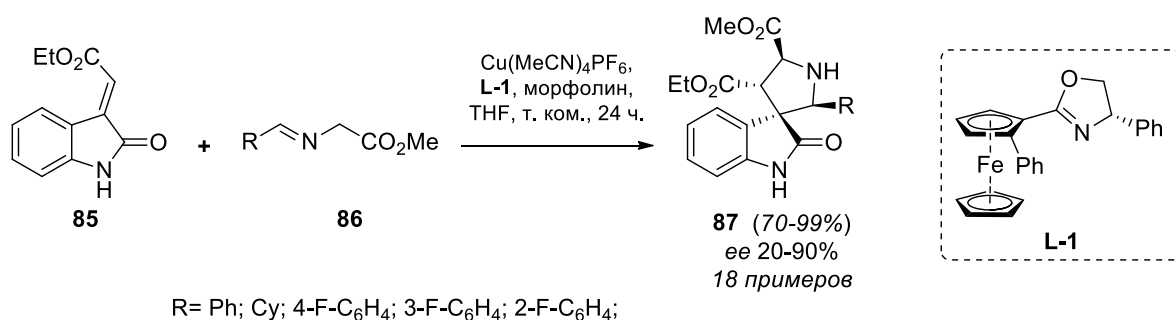
Среди недавних работ есть также примеры, в которых осуществляется одновременная *in situ* генерация как самого азометинового илида, так функционализированного алкена, который будет выступать в роли диполярофила. Помимо ранее упомянутой методики с сочетанием реакции Манниха и [3+2]-циклоприсоединением, возможна комбинация, при которой исходный диполярофил собирается по реакции Виттига. Например, по реакции фосфониевых илидов **82** с замещёнными изатинами **83** и сарказином удалось осуществить сборку диспироциклических структур **84** (Схема 32). Авторы предполагают первоначальное образование 3-илиденоксиндола по реакции фосфониевого илида с первым эквивалентом изатина и его дальнейшее взаимодействие с азометиновыми илидами, получающимися при конденсации второго эквивалента изатина с сарказином [62].

Схема 32



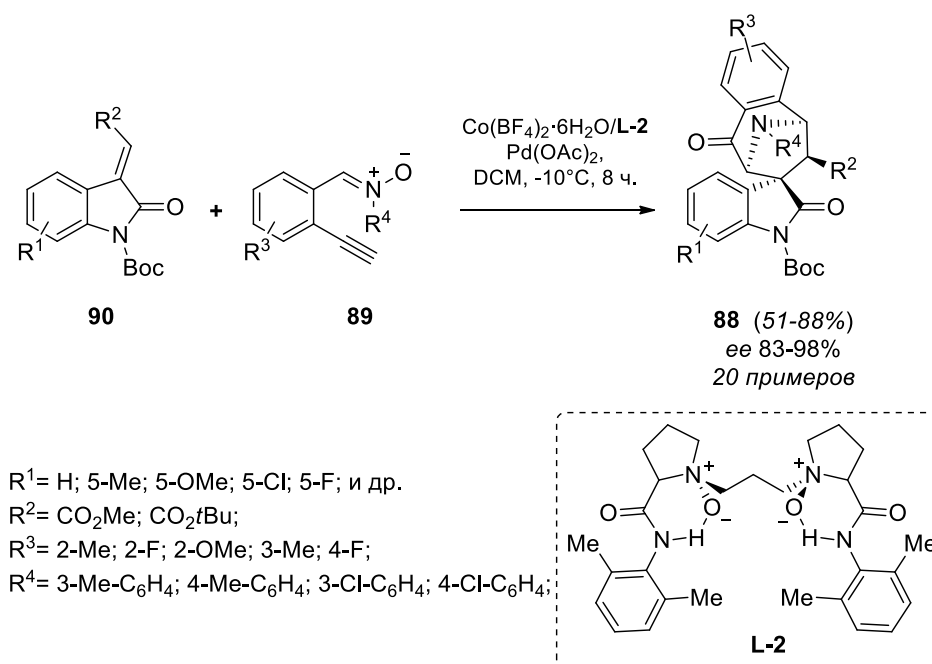
Сравнительно новое развивающееся направление – это реакция диполярного циклоприсоединения в условиях металлокомплексного катализа. Использование хиральных катализаторов на основе комплексов переходных металлов открывают возможности энантиоселективного синтеза спиропирролидиноксиндольных систем. Например, комплекс меди с лигандом **L-1** в реакции [3+2]-циклоприсоединения между 3-илиденоксиндолами **85** и основаниями Шиффа **86** в ряде случаев позволял получать спироциклические соединения **87** с количественными выходами и высокой энантиомерной чистотой [63]. Однако, в целом, даже после тщательной оптимизации циклоприсоединение в условиях катализа хиральным комплексом меди давало лишь ограниченную энантиоселективность (Схема 33).

Схема 33



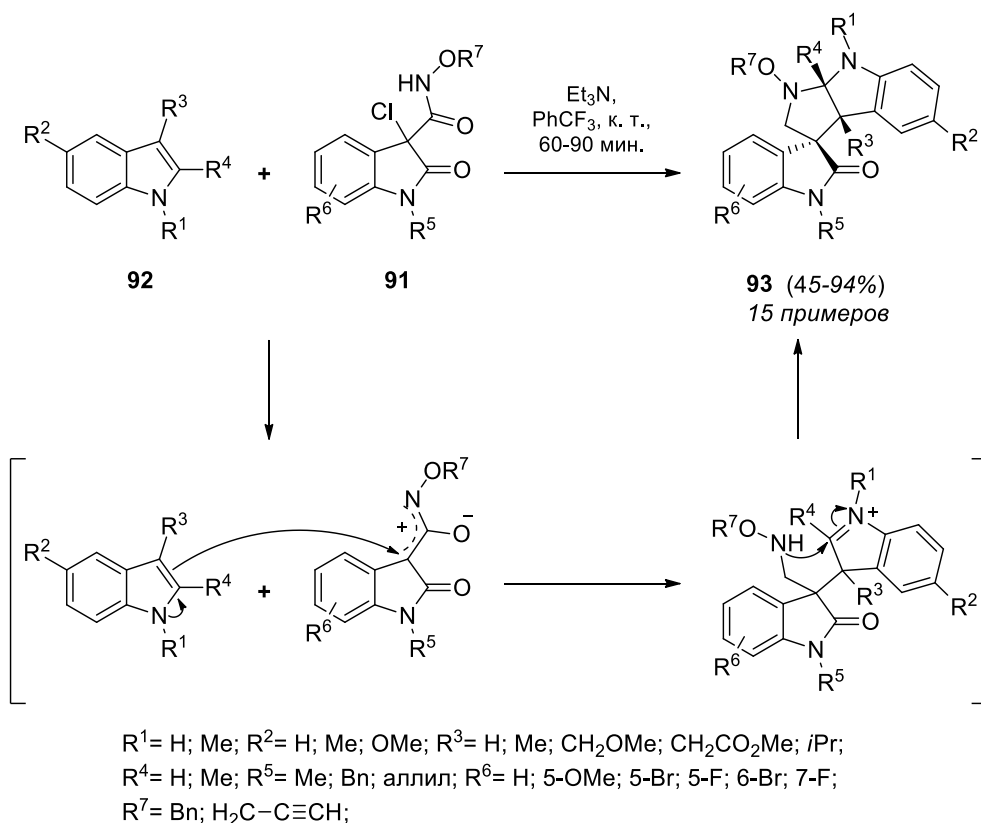
Для осуществления [3+2]-циклоприсоединения могут использоваться и сложные каталитические системы на основе сразу нескольких комплексов переходных металлов. Примером такой работы может служить синтез спирооксиндолов **88** с мостиковым строением [64]. При этом первый компонент – палладиевый катализатор – используется авторами для получения реакционноспособных циклических илидов из оксиминов **89**. Вторым компонентом является комплекс кобальта с хиральным лигандом **L-2**, выступающий в реакции в роли кислоты Льюиса, активирующей кратную связь в оксиндолах **90**, а также способствующий энантиоселективному протеканию процесса (Схема 34).

Схема 34



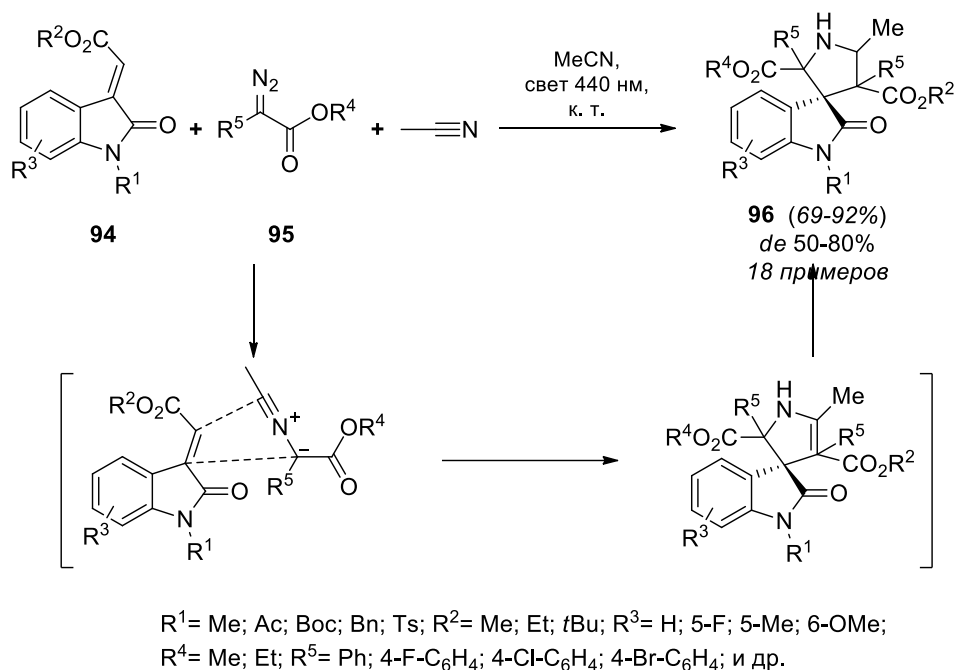
Несмотря на то, что азометиновые илиды являются весьма удобными реагентами в синтезе спироциклических производных пирролидина, возможно применение и других реакционноспособных частиц со сходными свойствами. Например, есть работа, в которой действием основания на оксиндолы **91** осуществлялась генерация азаоксиаллильных катионов, взаимодействовавших далее с индолами **92** по реакции [3+2]-циклоприсоединения. Взаимодействие протекало региоселективно с образованием спироциклических аддуктов **93**. (Схема 35). В результате реакции были получены смеси диастереомеров, на основании чего авторы предположили, что присоединение азаоксиаллила происходило несинхронно, с образованием в начале связи углерод-углерод и дальнейшим замыканием пирролидинового цикла при образовании связи углерод-азот [65].

Схема 35



Другими высокоактивными частицами, способными участвовать в реакции диполярного циклоприсоединения, могут выступать нитриловые илиды. В недавней работе авторы осуществили сочетание оксиндолов **94** с нитриловыми илидами, генерируемыми *in situ* из диазоацетатов **95** и ацетонитрила в результате чего была получена серия функционализированных спиропироллидиноксндов **96** [66]. Механизм реакции, предложенный в статье, включал первоначальный фотолиз гидразонов до соответствующих карбенов, которые далее взаимодействовали с ацетонитрилом, выступавшим в качестве растворителя, с образованием нитриловых илидов. После циклоконденсации с 3-илиденоксиндолами первоначально образовывались спиропирролины, которые в ряде случаев удалось выделить, и далее подвергались гидролизу, приводящему к целевым насыщенным структурам. Продукты образовывались с хорошими выходами и умеренной диастереоселективностью (Схема 36).

Схема 36

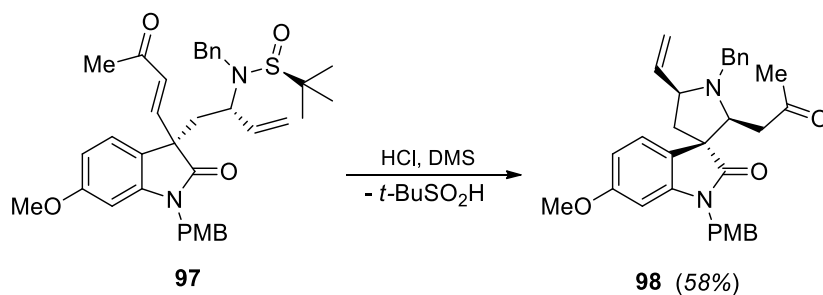


В целом, можно говорить о высокой вариативности и эффективности реакции дипольного циклоприсоединения в синтезе пирролидинов, спиросочлѐнных с оксиндолом и другими гетероциклическими фрагментами. Возможно различные пути *in situ* генерации диполей, а в некоторых случаях и диполярофилов. Использование хиральных катализаторов позволяет проводить реакцию энантиоселективно. Возможно введение оксиндольной структуры как через диполь, так и через диполярофил. Наконец, есть обширные возможности по введению заместителей практически в любое положение образующейся спироциклической структуры за счёт варирования исходных компонентов реакции.

2.3 Реакция Михаэля

Циклоконденсации на основе реакции Михаэля являются одним из стандартных синтетических путей построения спиропирролидиноксиндолов. В немодифицированном исполнении данное превращение используется редко. Однако в литературе всё-таки встречаются работы, в которых внутримолекулярная реакция Михаэля становилась финальной стадией сборки пирролидинового цикла. Например в одном из недавних полных синтезов спиротрипростатина А циклизация предварительно полученного замещѐнного оксиндола **97** привела к образованию спиропродукта **98** (Схема 37). В этом случае предполагалось первоначальное отщепление сульфона и дальнейшее стереоконтролируемое замыкание цикла в ходе реакции аза-Михаэля [67].

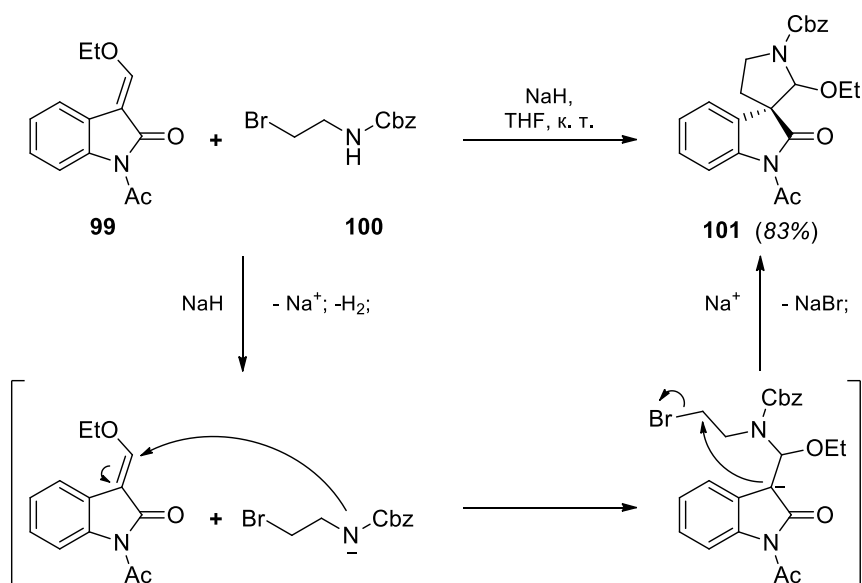
Схема 37



Однако в широкую синтетическую практику вошли, прежде всего, методы, основанные на комбинации реакции Михаэля с другими превращениями.

Первый основан на сочетании реакции Михаэля с внутримолекулярным алкилированием енолята, образовавшегося после конденсации. В этом случае самым удобным акцептором Михаэля оказываются производные 3-илиденоксиндола. Вторая компонента в этом случае должна представлять собой амбидентный реагент, который содержит достаточно нуклеофильный атом азота и электрофильный атом углерода в аллильном положении, способный вступить в реакцию с енолятом. Такой подход был применён в одном из синтезов коэрулесцина [68]. Авторы осуществили циклоконденсацию 3-илиденоксиндол **99** с бромзамещённым амином **100** в условиях основного катализа гидридом натрия. В этом случае амин, после отрыва протона основанием, быстро вступал в реакцию аза-Михаэля с образованием промежуточного енолята, который далее подвергался внутримолекулярному алкилированию, приводящему к спиропирролидиновой структуре **101** (Схема 38).

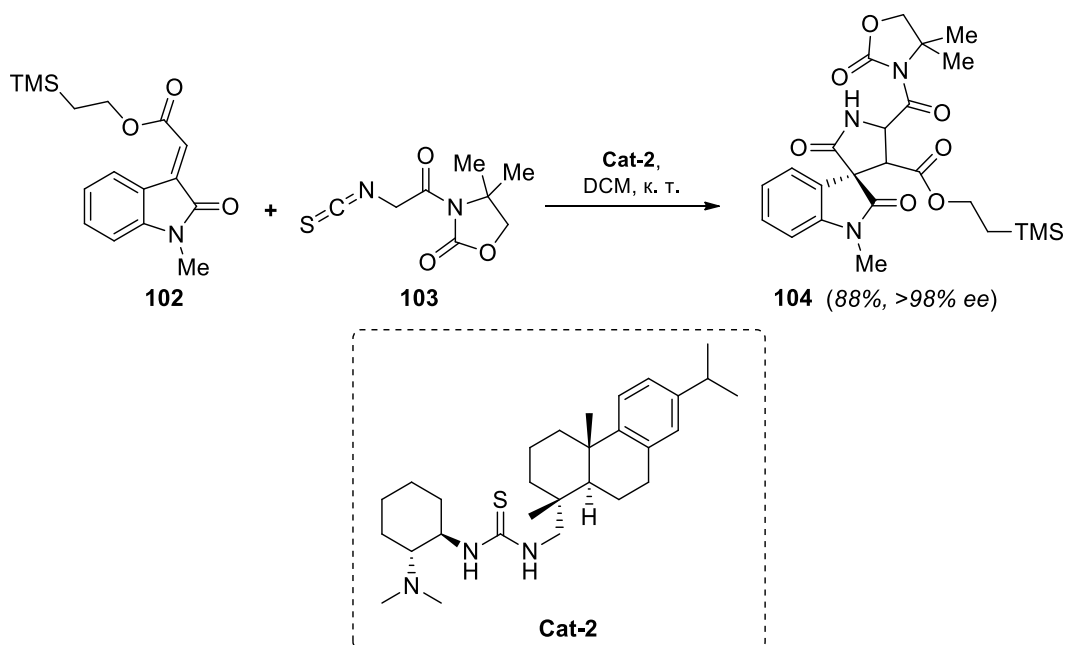
Схема 38



Очень часто в качестве азотсодержащей компоненты используют изотиоцианаты, в которых метиленовая группа, непосредственно связанная с атомом азота, активирована какой-

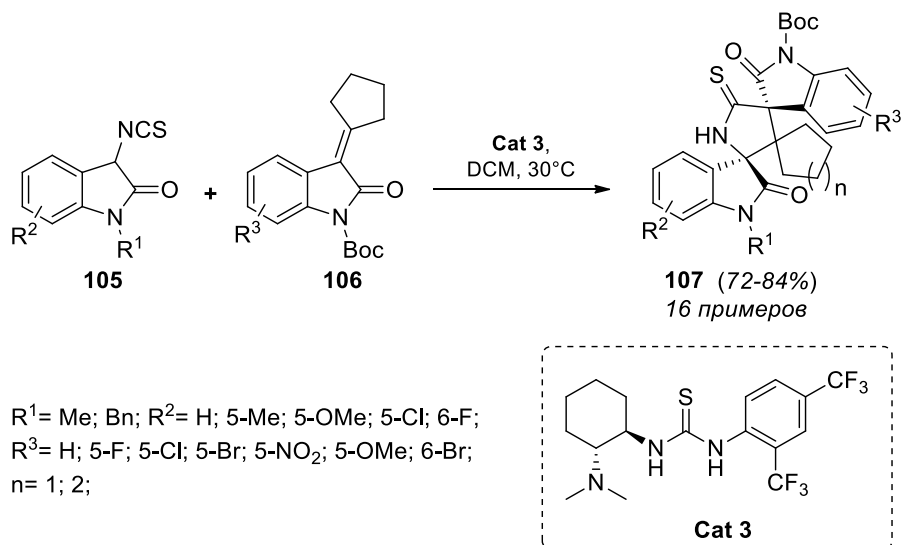
либо электроноакцепторной группой. В этом случае основание отрывает протон у метиленовой группы, и образующийся карбоанион вступает в реакцию Михаэля, после чего следует замыкание цикла по реакции образующегося еноля с электрофильным атомом углерода изотиоцианатной группы. В полном синтезе цианограмида [69] 3-илиденоксиндол **102** вводили в реакцию с изотиоцианатом **103**. В качестве основания использовали оптически активный органокализатор **Cat-2**, что позволило с высокой энантиоселективностью и хорошим выходом получить спиропродукт **104** (Схема 39). Действие катализаторов данной группы основано на способности NH-групп координироваться с карбонильными группами в составе акцептора Михаэля, а также наличию основной компоненты (в данном случае третичного амина), которая будет отрывать подвижные протоны от метиленового фрагмента в изотиоцианате.

Схема 39



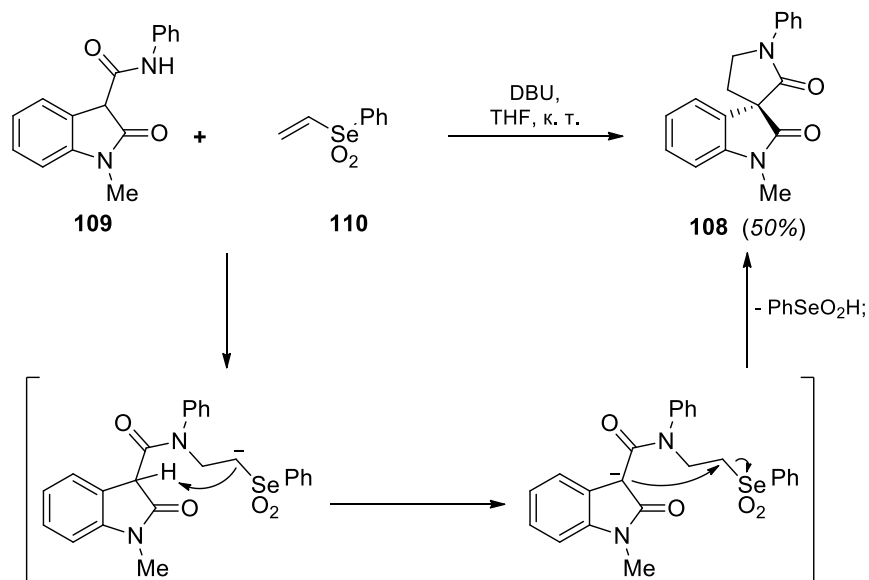
Данный метод, как и диплярное циклоприсоединение, позволяет вводить оксиндольный фрагмент также во второе положение пирролидинового цикла при использовании 3-изотиоцианато-2-оксиндолов. Например, есть работа, в которой изотиоцианат **105** вводили в реакцию с 3-циклоалканилиденоксиндолами **106**. В этом случае также осуществлялся основной катализ оптически активным органокализатором **Cat-3**, что позволило добиться хорошей энантиоселективности. Следует обратить внимание, что продуктом реакции стали триспироциклические структуры **107** с нелинейным сочленением спироузлов (Схема 40). Это очень редкий пример построения спиропирролидиновой системы такого типа [70].

Схема 40



Интересный вариант сочетания по Михаэлю был предложен в работе, посвящённой изучению реакции винилселеноксида с различными дикетенами. В синтезе спиропирроилидиноксиндола **108** в качестве азотсодержащей компоненты выступал оксиндол **109**, вступавший в реакцию с акцептором Михаэля **110** [71]. Как и в остальных случаях на второй стадии протекало алкилирование енолята, приводившее к замыканию цикла с одновременным отщеплению фенолселеноксидного фрагмента (Схема 41).

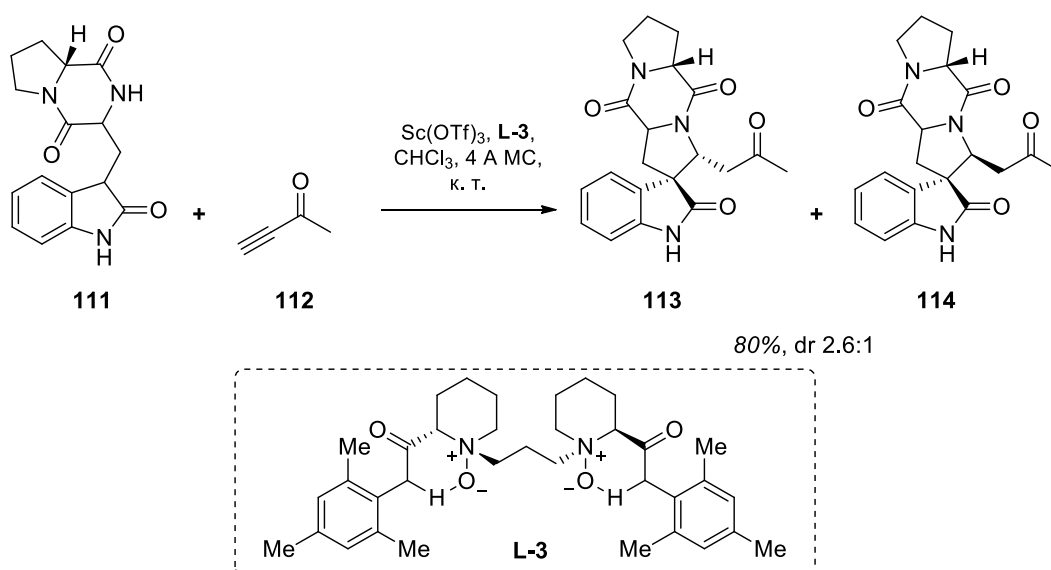
Схема 41



Второй метод основан на возможности осуществления каскадной последовательности двух реакций конденсации по Михаэлю при использовании производных пропиналя. Таким методом воспользовались, например, в полном синтезе дигидроспиротрипростатина В [72]. Производное гидрокситриптамина **111** реагировало с бутин-2-оном **112** в присутствии трифлата

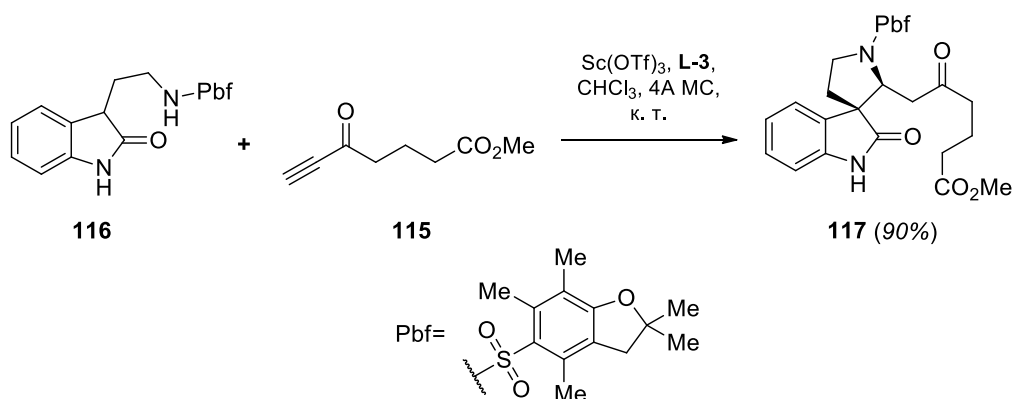
скандия и хирального органического лиганда **L-3**, выбранного в ходе оптимизации. В этом случае авторы предполагают, что первоначально протекала конденсация по третьему положению оксиндола, а затем происходила внутримолекулярная циклизация по аза-Михаэлю с формированием пирролидина. За счёт использования металлокомплексного катализатора с хиральным лигандом удалось получить смесь диастереомеров **113** и **114** с преобладанием требуемого для дальнейшей работы изомера **113**, который был отделён с помощью колоночной хроматографии (Схема 42).

Схема 42



Тот же метод был применён этой научной группой в полном синтезе (+)-изострихнина [73]. Авторы использовали дополнительно функционализированный акцептор Михаэля **115**, который реагировал с гидрокситриптамиином **116** в присутствии аналогичного металлокомплексного катализатора на основе скандия с высокой энантиоселективностью, и из реакционной массы практически количественно выделялся спиропирролидин **117** (Схема 43).

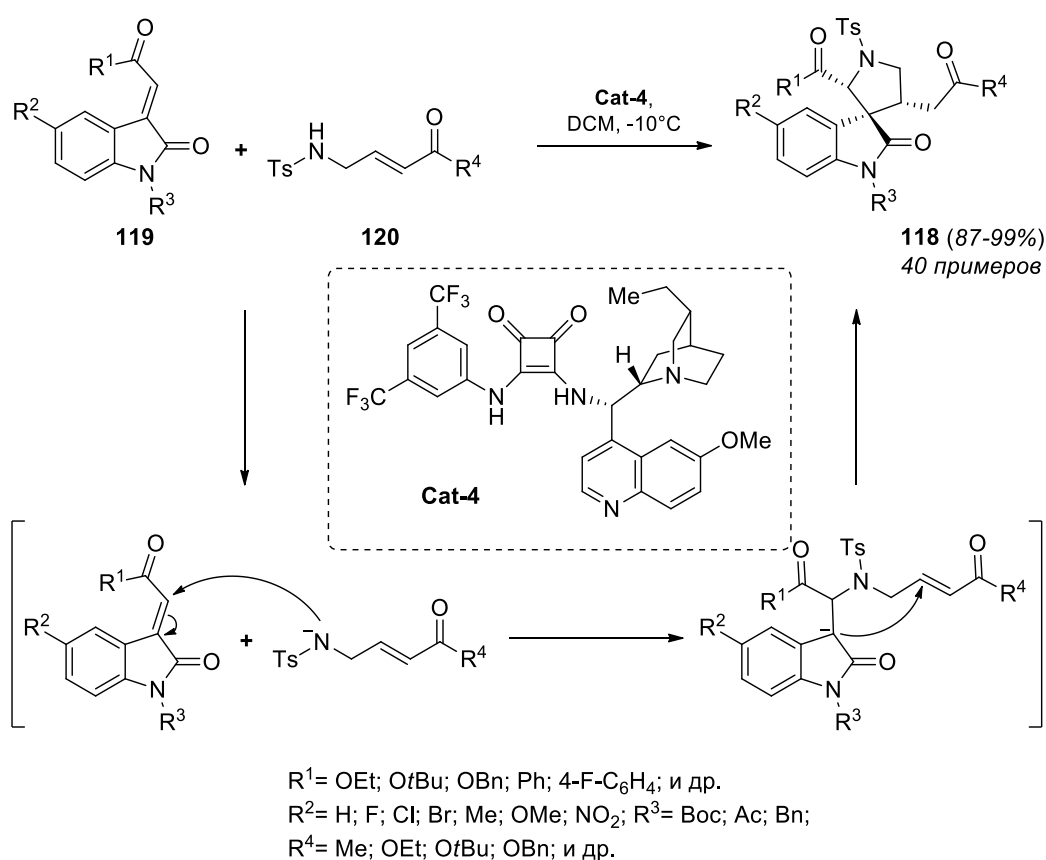
Схема 43



Возможна комбинация двух реакций Михаэля, приводящая в итоге к формированию пирролидинового цикла и основанная на наличии донорных и акцепторных компонент в обоих реагентах, в противоположность предыдущему методу, где индольная система включала как нуклеофильный азот, так и активированный основанием енольный фрагмент, а иноновый реагент в обеих частях процесса выступал в роли акцептора Михаэля.

Третий метод был применён, например, в синтезе спиропирролидиноксиндов **118** [74]. Подобранные оптимальные условия и наиболее эффективный органокатализатор **Cat-4**, обеспечивший высокую энантиоселективность процесса, авторы ввели в реакцию большое количество разнообразно функционализированных 3-илиденосиндов **119** и производных 4-аминобут-2-ен-1-онов **120** и с хорошими, а в ряде случаев и количественными, выходами получили серию спироциклических производных пирролидина. Ими был предложен механизм, включающий первоначальную реакцию аза-Михаэля с участием еноновой системы оксиндола и амино группы соединений **120** с дальнейшим замыканием пирролидинового цикла при взаимодействии образующегося на первой стадии енолята со второй акцепторной компонентой (Схема 44).

Схема 44



Таким образом, можно видеть, что реакция Михаэля, особенно в комбинации с алкилированием енолята или с применением сопряжённых инонов, является удобным методом

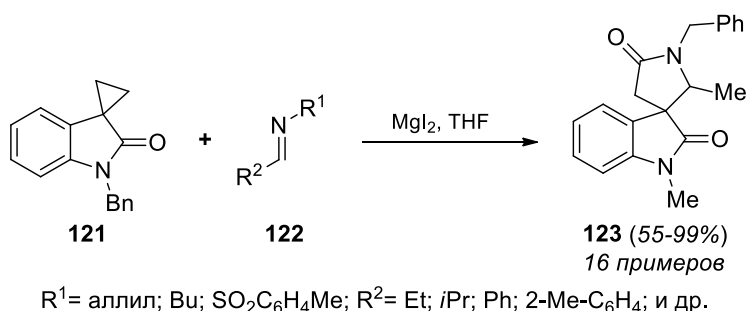
дивергентной сборки спиропирролидиноксиндов. Возможно использование хиральных катализаторов и сходное с диполярным циклоприсоединением варирование вводимых в итоговую структуру функциональных групп.

2.4 Раскрытие циклопропанов

В синтетической практике есть давно зарекомендовавшие себя методы создания спироциклопропаноксиндов из коммерчески доступных изатиннов, например, по реакции с дибромэтаном [75, 76] или с помощью последовательности альдольной конденсации и реакции Кори-Чайковского [77]. Кроме того в разделе посвящённом [3+2]-циклоприсоединению также продемонстрирован метод генерации спироциклопропаноксиндов на основе конденсации с пиридиниевыми илидами. Под действием кислот Льюиса такие структуры могут претерпевать перегруппировку с раскрытием цикла и далее вступать в реакцию циклизации с имидами, образуя в итоге различные спироциклические соединения, в том числе и спиропирролидиноксиндолы. Данное превращение привлекло к себе интерес сразу нескольких научных групп, которые занимались его оптимизацией и применяли для решения некоторых синтетических задач.

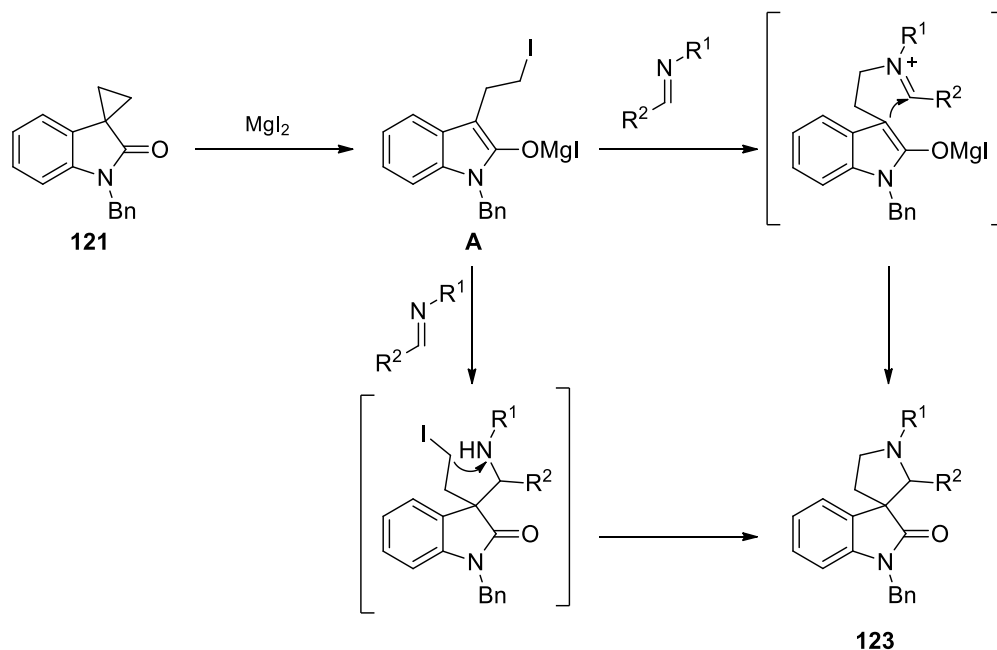
Одна из первых работ, посвящённая данному превращению, была опубликована группой Эрика Карэйры [75]. Спироциклопропаноксиндол **121**, полученный по реакции 2-оксиндолина с дибромэтаном, вводился в сочетание с различными имидами **122** в присутствии иодида магния в качестве катализатора. В итоге была получена серия спиропирролидиноксиндов **123** с хорошими выходами (Схема 45).

Схема 45



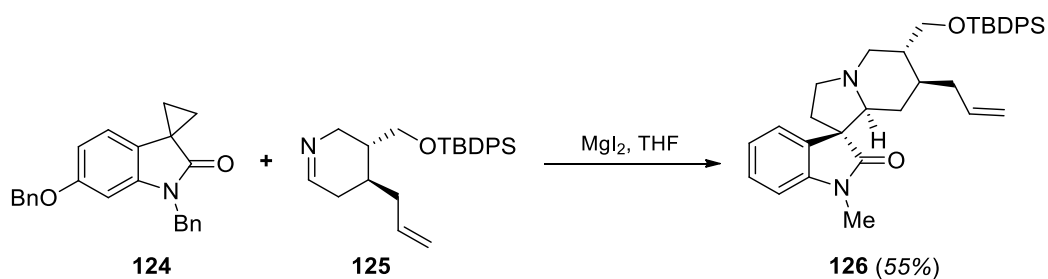
Как полагают авторы, ключевую роль в процессе занимал иодид магния, участвовавший в раскрытии циклопропана и в образовании промежуточного енолята **A**. Наличие в промежуточной частице двух реакционных центров допускало как первоначальное алкилирование имида с последующей реакцией Манниха, так и наоборот – первоначальную конденсацию по Манниху с последующим алкилированием. Оба пути в итоге приводили спиропродуктам **123** (Схема 46).

Схема 46



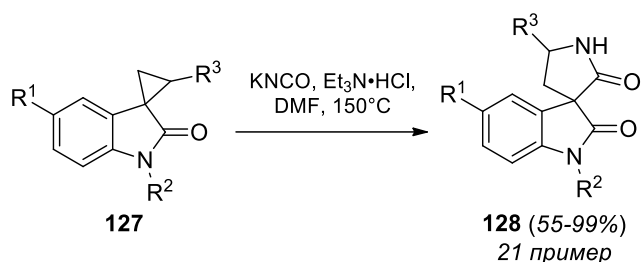
В 2002 году группа Карэйры применила этот метод в полном синтезе стрихнофина. Реакцией спироксиндола **124** с циклическим имином **125** был с неплохим выходом получен промежуточный аддукт **126** в виде единственного диастереомера (Схема 47). Стереоконтроль в данном превращении, как предполагают авторы, был обусловлен наличием пространственно нагруженных хиральных заместителей в молекуле ими́на [78]. Позже эта методика была применена в полных синтезах спиротрипростатина В [79], а также ринхофилина и изоринхофилина [80].

Схема 47



Использование вместо ими́на даже обычного изоцианата позволяло собирать спироконденсированные продукты, содержащие карбонильную группу в пирролидиновом цикле. Например, реакция разнообразно функционализированных спироциклопропанов **127** с изоцианатом калия приводила к образованию спиропирролидиноксиндолов **128** с умеренными выходами (Схема 48). Обращают на себя внимание сравнительно простые условия реакции и доступность исходных реагентов [81].

Схема 48

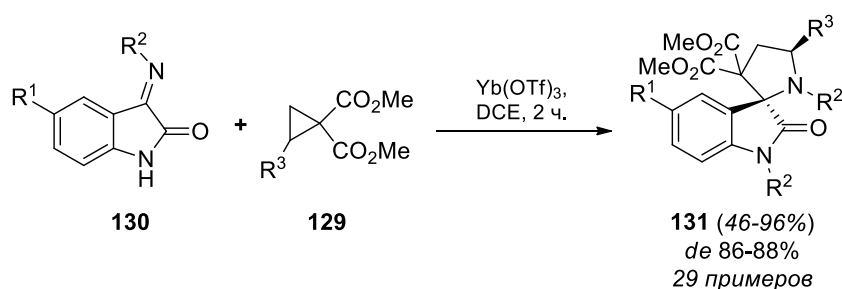


$\text{R}^1 = \text{H; Me; F; Cl; Br; R}^2 = \text{Me; PMB;}$

$\text{R}^3 = \text{Ph; 4-Me-C}_6\text{H}_4\text{; 4-OMe-C}_6\text{H}_4\text{; 4-Br-C}_6\text{H}_4\text{; и др.}$

Сборка системы спиропирролидиноксиндола может также базироваться на оксиндольном субстрате, выступающем в качестве иминной компоненты. К циклопропану в этом случае предъявляются определённые требования. В недавней работе [82] авторы использовали циклопропан **129**, содержащий электроноакцепторные заместители и соседствующую с ними арильную группу, что обеспечивало раскрытие цикла по расположенной между этими заместителями углерод-углеродной связи, в реакции с 3-иминоксиндолом **130**. В результате удалось с хорошей диастереоселективностью получить серию спироциклических соединений **131**, содержащих различные заместители как в индольной системе, так и в пирролидиновом цикле (Схема 49). Можно также отметить, что данный синтетический путь является одним из немногих, позволяющих получить спиропирролидиноксиндолы со спиро-узлом во втором положении пирролидина.

Схема 49



$\text{R}^1 = \text{H; F; Cl; Br; R}^2 = \text{Ph; 4-F-C}_6\text{H}_4\text{; 4-Cl-C}_6\text{H}_4\text{; 4-Br-C}_6\text{H}_4\text{; и др.}$

$\text{R}^3 = \text{Ph; 4-Me-C}_6\text{H}_4\text{; 4-OMe-C}_6\text{H}_4\text{; 4-Br-C}_6\text{H}_4\text{; и др.}$

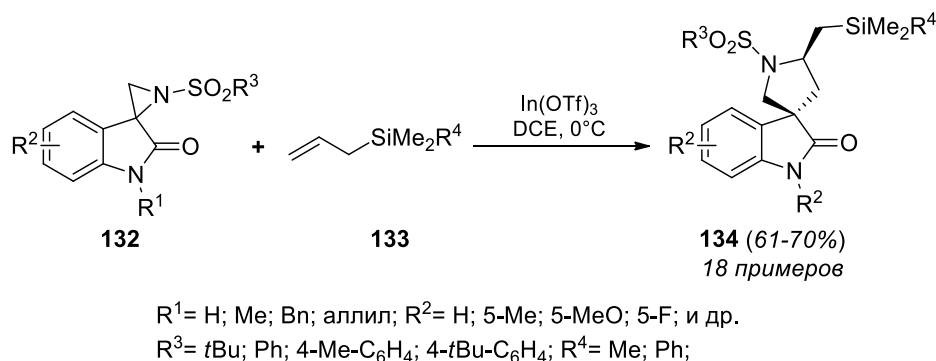
В целом, можно говорить об ограниченном использовании данного метода применительно к спиропирролидиноксиндольным системам. Это обусловлено, прежде всего, его новизной и недостаточной разработанностью, а также ограничениями, связанными с применяемыми исходными реагентами.

2.5 Раскрытие азиридинов

Сходные с циклопропанами азиридины являются логичными кандидатами для построения спиропирролидиноксиндолов. В разделе посвящённом [3+2]-циклоприсоединению был продемонстрирован вариант *in situ* генерации азометиновых илидов из 3-илиденоксиндолов с промежуточным формированием азиридинового цикла. Между тем прямое использование спироазиридиноксиндолов ограничено всего несколькими примерами.

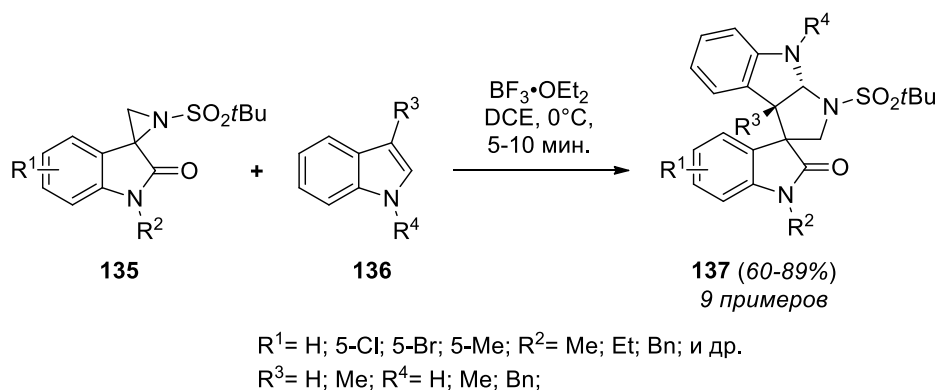
Типичными субстратами, применяемыми в данном методе, являются спироазиридиноксиндолы. Под действием кислот Льюиса связь азот-углерод, непосредственно соседствующая с индольной системой, легко подвергается гетеролитическому разрыву. Полученная частица может реагировать по кратным связям, зачастую несинхронно, на что указывает образование смеси диастереомеров, с образованием пирролидинового кольца. Возможна также реакция по неактивированным кратным связям. Например, взаимодействие азиридинов **132** с алкенами **133** в присутствии трифлата индия приводило к образованию спиропирролидиноксиндолов **134** с умеренными выходами (Схема 50) [83].

Схема 50



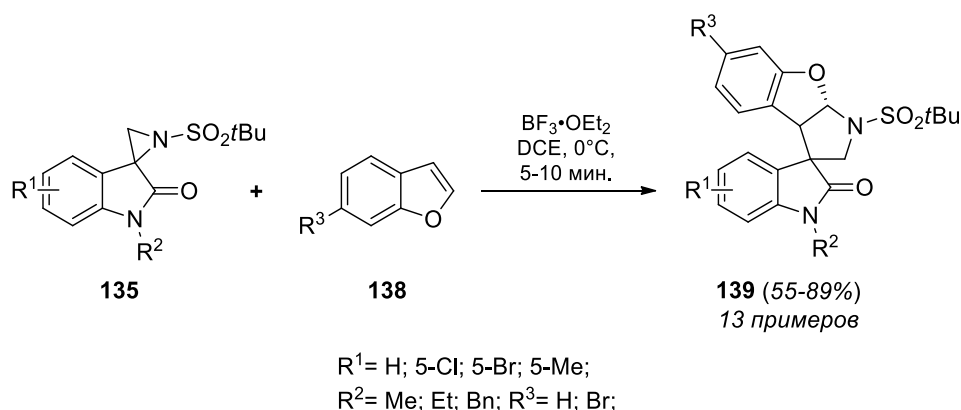
Известны реакции подобных азиридинов по кратным связям, входящим в состав гетероциклических систем. Замещённые спироазиридиноксиндолы **135** могли реагировать с различными индолами **136**, в присутствии каталитических количеств эфира трифтористого бора [84]. В итоге была получена серия полигетероциклических продуктов **137** с хорошими выходами. Авторы предполагали, что кислота Льюиса могла участвовать не только в разрыве связи азот-углерод азиридинового цикла, но также и в активации кратной связи второй компоненты за счёт взаимодействия с азотом индольной системы (Схема 51).

Схема 51



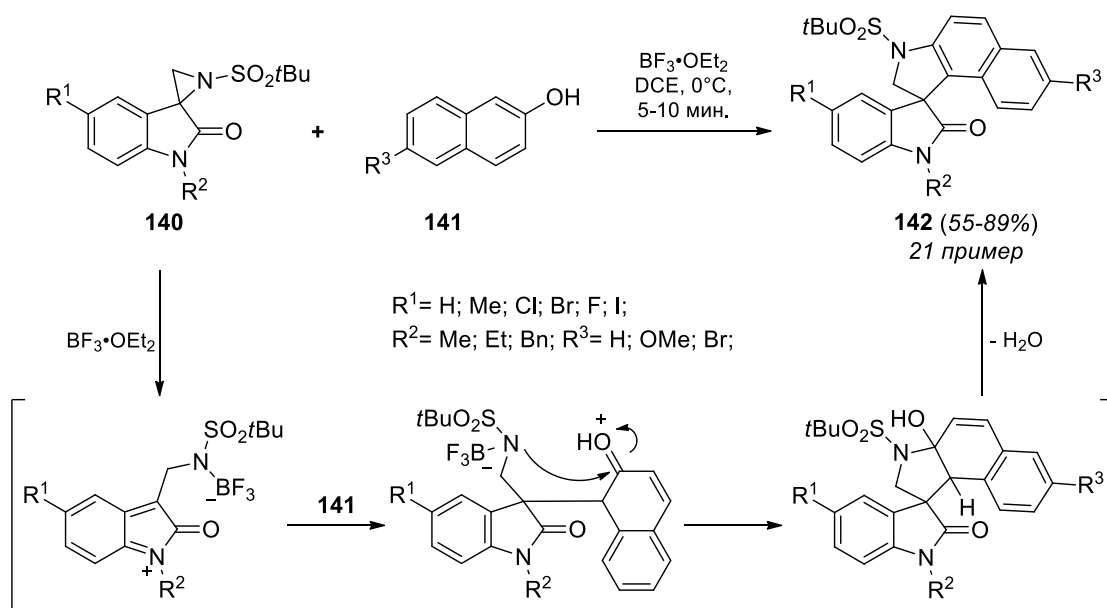
В той же работе на примере бензофуранов **138** продемонстрирована возможность сочетания азиридинов с другими гетероциклическими соединениями. С хорошими выходами авторам удалось получить серию спиро продуктов **139**, содержащих различные заместители как в индольной, так и в бензофуропиррольной системах (Схема 52).

Схема 52



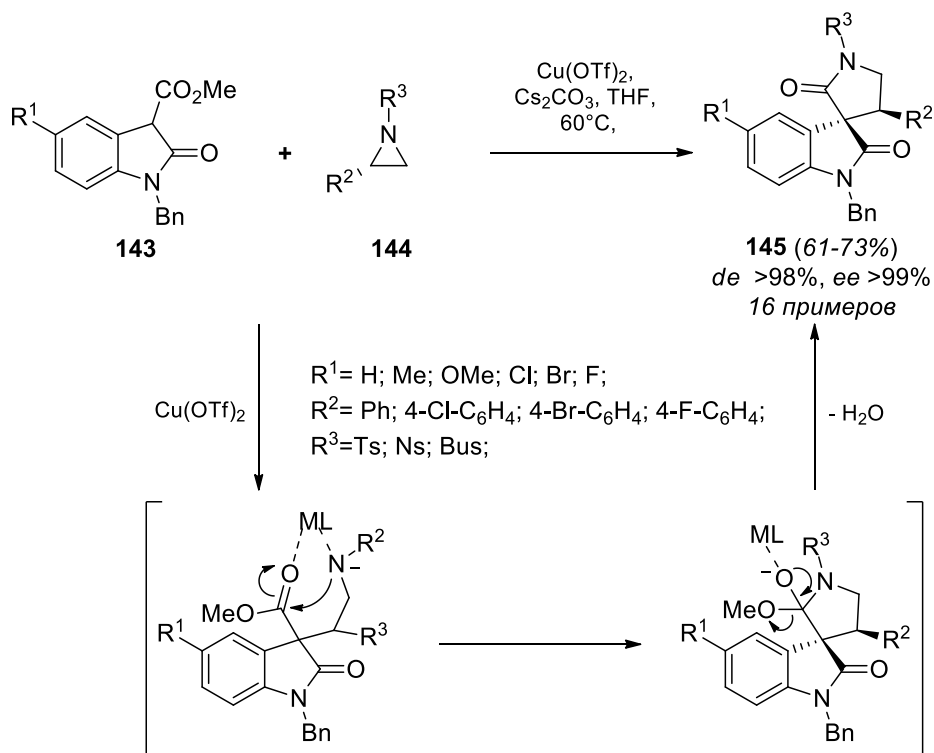
Подобные реакции по кратным связям в составе ароматических систем могут сопровождаться замещением исходных заместителей при этих кратных связях. Такая ситуация наблюдалась в работе, посвящённой изучению сочетания азиридинов **140** с различными нафтолами **141**. Циклоконденсация в присутствии кислоты Льюиса приводила к спиропирролидиноксиндолам **142** (Схема 53). Авторы предположили, что механизм включал первоначальное индуцируемое кислотой Льюиса раскрытие азиридинового цикла, присоединение в *орто*-положении к гидроксильной группе нафтола и заключительное замыкание пирролидинового цикла. После отщепления воды происходило образование спиро-продуктов **142** [85].

Схема 53



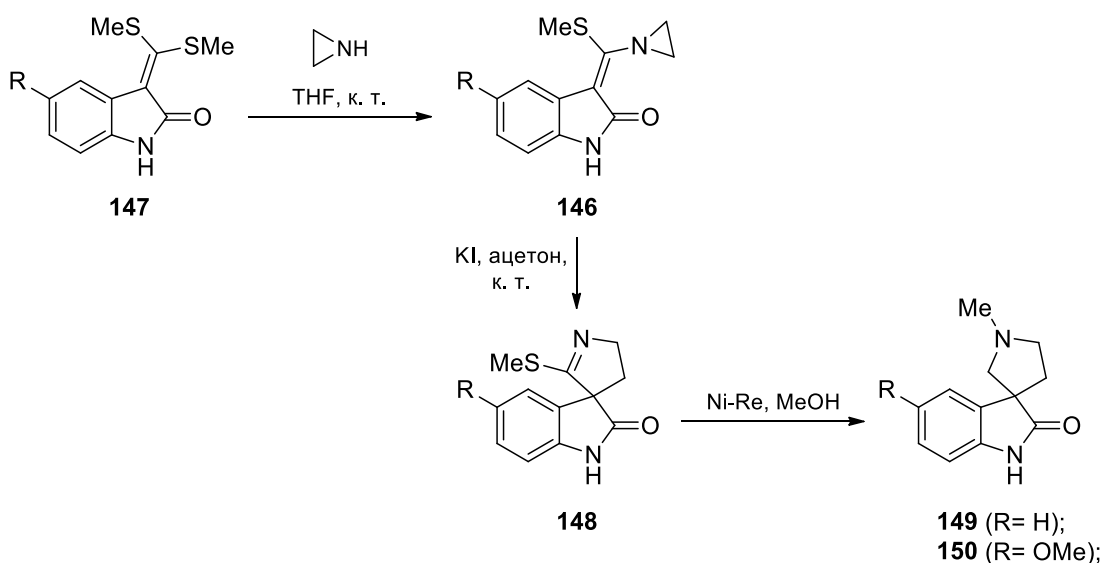
Существуют также работы, в которых оксиндольное производное сочетается с замещённым азиридином, за счёт чего и происходит сборка спиропирролидиноксиндольной системы. Такое сочетание было реализовано для производных 2-оксоиндолин-3-карбоксилатов **143** и замещённых азиридинов **144** в условиях катализа трифлатом меди(II), являющегося классической кислотой Льюиса [86]. Согласно предложенному авторами механизму, катализатор координировался с атомом азота азиридина и карбоксиметильным фрагментом, чем облегчал как раскрытие азиридинового цикла, так и последующее циклоприсоединение. В итоге авторам удалось получить серию спиропродуктов **145** (Схема 54). Примечательно, что использование хиральных азиридинов позволило авторам добиться энантиоселективного протекания реакции.

Схема 54



Также на одном примере была показана возможность внутримолекулярной перегруппировки с участием замещённого азиридина **146**, полученного из дитиоацетала **147** по реакции непосредственно с азиридином, которая приводила к пирролену **148**. Дальнейшее восстановление никелем Реня позволило получить рацематы алкалоидов коэрулесцина **149** и хорсфилина **150** (Схема 55) [87].

Схема 55



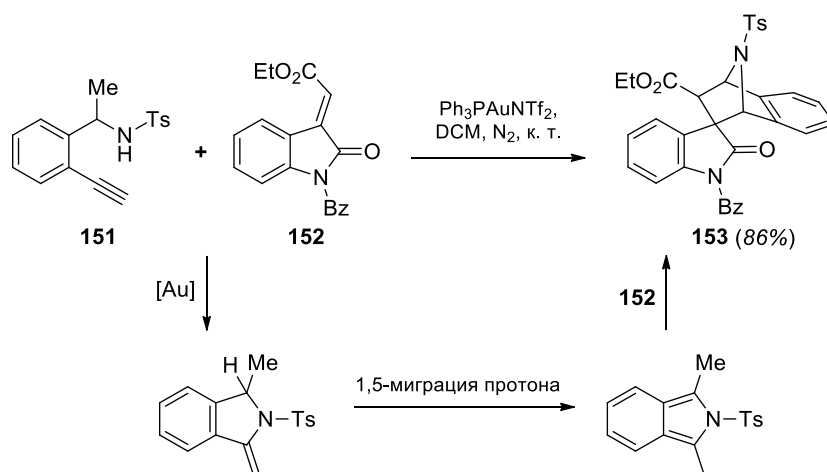
Таким образом, данный метод также может использоваться при построении пирролидиновой системы. При этом возможно внутримолекулярное расширение цикла или

циклоконденсации с участием двух компонент, одна из которых содержит раскрывающийся под действием кислоты Льюиса азиридиновый фрагмент.

2.6 Реакция Дильса-Альдера

В литературе имеется пример, позволяющий построить пирролидиновый цикл, спиросочленённый с индолин-2-оном, в составе мостиковой структуры с помощью реакции Дильса-Альдера [88]. Авторы проводили сочетание этинилбензола **151** с 3-илиденоксиндолом **152** в условиях катализа комплексом золота. Предполагалось, что в ходе реакции под действием катализатора происходило образование из этинилбензола соответствующего индолина, быстро перестраивавшегося в реакционноспособный диен, который и взаимодействовал с диенофилом **152**. В итоге был получен спиропродукт **153** с очень хорошим выходом (Схема 56).

Схема 56



2.7 Металлокомплексный катализ в синтезе спиропирролидиноксиндолов

Интерес к каталитическим свойствам комплексов переходных металлов за последние десятилетия только возрос. Очевидные преимущества, даваемые такими синтетическими инструментами, способствовали их внедрению во многие области теоретической и прикладной органической химии. Разумеется, предпринимались попытки сборки и спиропирролидиноксиндолов при помощи металлокомплексного катализа.

Зачастую использование катализаторов на основе комплексов переходных металлов, таких как палладий, давала возможность осуществить тандемную сборку сразу и индольного и пирролидинового цикла. Например, в работе, посвящённой синтезу элакомина и изоэлакомина, субстрат **154** вступал в реакцию Хекка в присутствии соли палладия, приводившей к формированию индольного цикла. Далее следовало внутримолекулярное гидроаминирование с замыканием пирролидинового цикла, ключевую роль в котором играла соль висмута [89]. Несмотря на то, что авторы смогли с неплохим выходом получить продукт **155** и использовать в

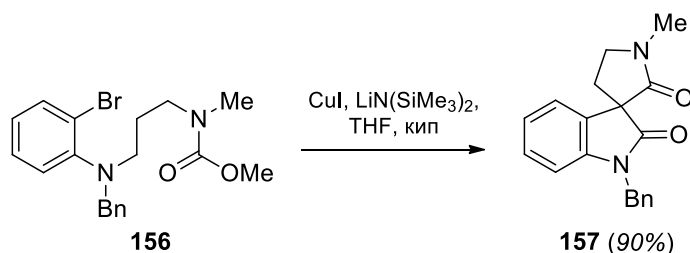
синтезе целевых алкалоидов, следует учитывать, что предварительная сборка исходного субстрата представляет собой отдельную не тривиальную синтетическую задачу (Схема 57).

Схема 57



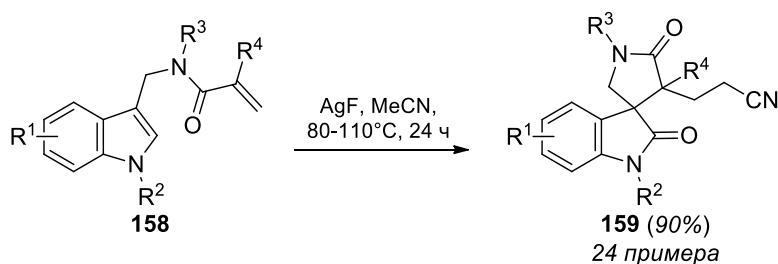
Похожая тандемная сборка спиропирролидиноксиндола была реализована группой из Юньнаньского университета. Ими был применён катализ иодидом меди в присутствии бис(триметилсилил)амида лития для циклоконденсации ариламида **156** [90]. Спироциклический продукт **157** был в итоге получен с практически количественным выходом (Схема 58). Можно отметить также, что синтетический путь к исходному субстрату, начинавшийся с орто-броманилина и гамма-бутиролактона, был сравнительно проще.

Схема 58



Интересный вариант тандемного превращения, основанного на катализе фторидом серебра, был применён в работе [92]. На разнообразно функционализированных субстратах **158**, содержащих ключевые индольный и акриламидный фрагменты, авторы продемонстрировали возможность сборки спиропирролидиноксиндолов **159** (Схема 59). Формирование спироциклической системы в этом случае сопровождалось также окислением метиленовой группы во втором положении индола и наращиванием углеродной цепочки в заместителе пирролидинового цикла за счёт конденсации с молекулой ацетонитрила.

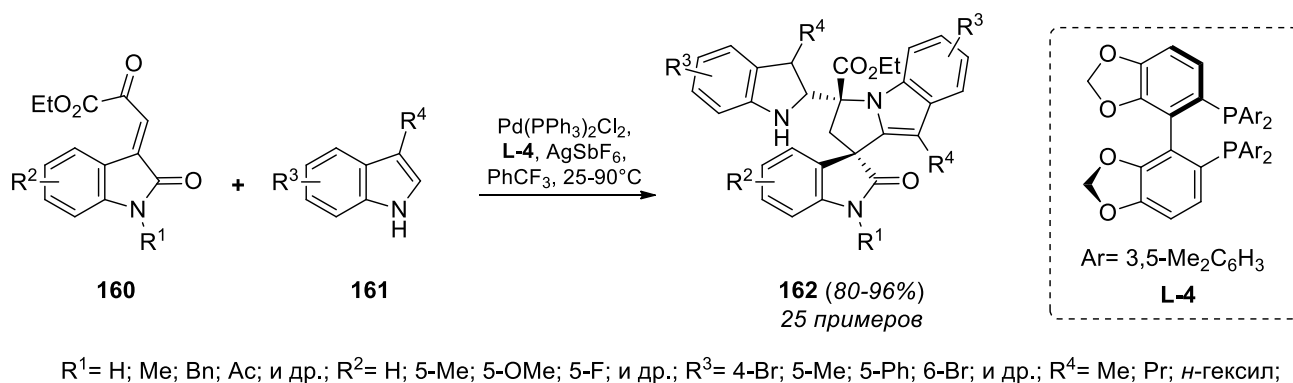
Схема 59



$R^1 = \text{H}; 5\text{-Me}; 5\text{-Cl}; 5\text{-Br}; \text{и др.}$ $R^2 = \text{H}; \text{Me}; \text{Et}; \text{Bn}; \text{Ac}; R^3 = \text{Me}; t\text{Bu}; \text{Ph}; R^4 = \text{Me}; t\text{Bu}; \text{Ph};$

Более поздние разработки с применением палладиевых комплексов с хиральными дифосфониевыми лигандами позволили осуществить более сложные тандемные сборки полигетероциклических систем. Например сочетание 3-илиденоксиндолов **160** сразу с двумя эквивалентами замещённых индолов **161** в условиях подобного металлокомплексного катализа привело к формированию сложных спироциклических продуктов **162** с высокой энантио- и диастереоселективностью (Схема 60) [93]. Помимо палладия в таких каталитических системах также может использоваться медь [94]. Известны многокомпонентные конденсации на основе реакции мета-тезиса с рутениевыми катализаторами [95]. Несмотря на высокую эффективность такой конвергентной сборки спиропирролидиноксиндольной системы, дополнительно функционализированной по пирролидиновому циклу, она встречается в литературе лишь в ограниченном количестве примеров.

Схема 60

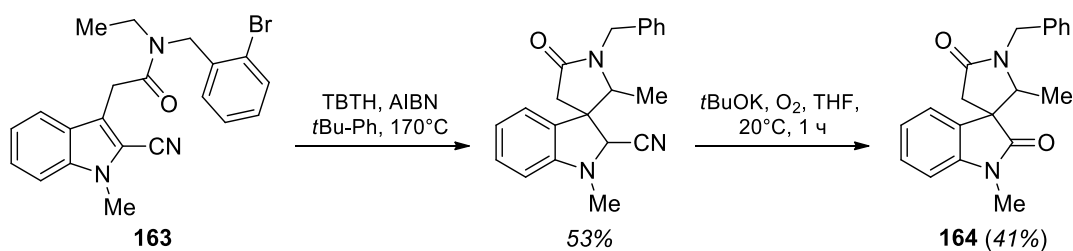


2.8 Радикальные реакции

В виду того, что радикальные реакции зачастую менее предсказуемы, чем прочие виды химических превращений, в литературе имеется лишь ограниченное количество работ, посвящённых направленному получению спиропирролидиноксиндолов путём радикальной циклизации.

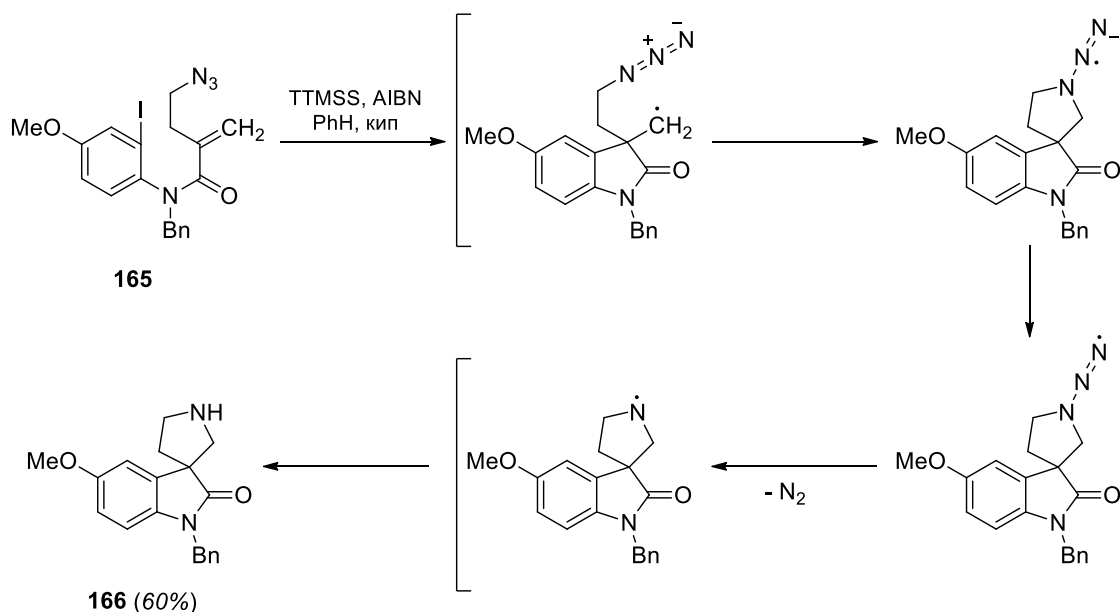
Один из простейших вариантов формирования спиропирролидиноксиндола через радикальные превращения предполагает, как и в большинстве ранее упомянутых методов, использование предварительно подготовленных индольных производных. Например, есть работа, в которой функционализированный индол **163** подвергался внутримолекулярной радикальной циклизации под действием гидрида трибутилолова (ТВТН) и азодиизобутиронитрила (AIBN), в качестве инициатора [96]. После формирования пирролидинового цикла следовало окисление нитрила во втором положении индольной системы, приводившее к целевому спиро продукту **164** (Схема 61).

Схема 61



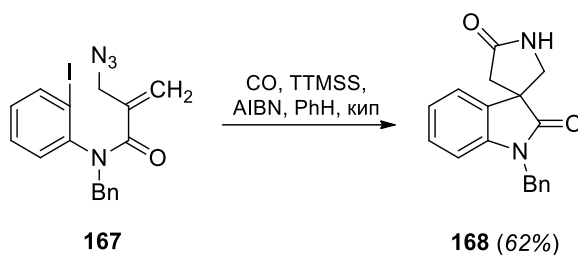
Возможна также одновременная сборка оксиндольного и пирролидинового цикла в ходе каскадной радикальной реакции. Такой синтетический метод был применён к построению из анилида **165** соответствующего спиропирролидиноксиндола **166** [97]. Первоначальная генерация радикала происходила под действием трис(триметилсилил)силана (TTMSS), а в качестве инициатора выступал азодиизобутиронитрил (AIBN). После формирования индольного цикла, происходило замыкание спиросочленённого с ним пирролидинового кольца, и на заключительной стадии отщепление молекулы азота и присоединение протона (Схема 62).

Схема 62



Модификацию такого превращения использовали в более позднем синтезе спироциклических производных пирролидина [98]. В этом случае использовался аниlid **167**, который претерпевал подобную каскадную радикальную циклизацию. Однако после стадии формирования индольной системы происходило ещё и присоединение CO. Таким образом в структуру спиропирролидиноксиндола **168** удалось ввести оксогруппу во второе положение пирролидинового цикла (Схема 63).

Схема 63



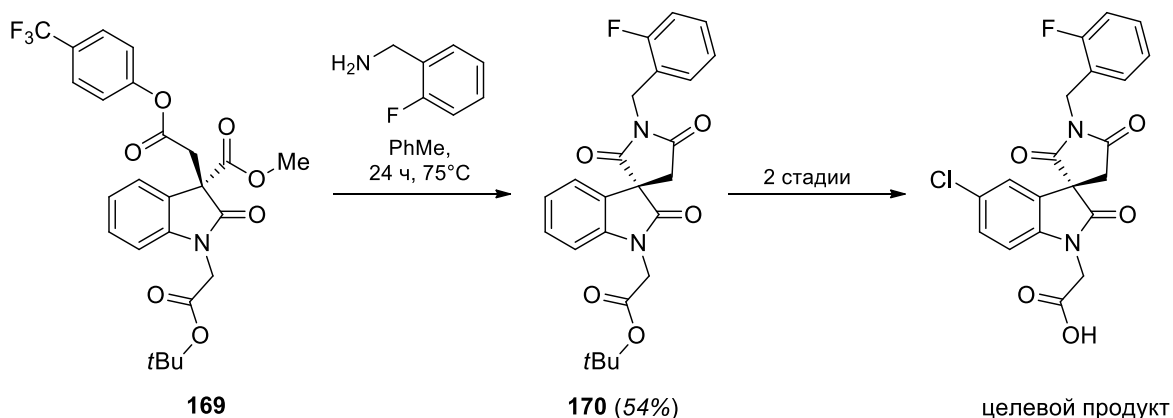
Как можно видеть метод применяется в данной области довольно редко. Умеренные или даже низкие выходы, сложность контроля процесса, использование токсичных реагентов, затруднения, связанные с диастерео- и энантиоселективностью, сильно осложняют использование радикальных реакций для направленного синтеза сложных гетероциклических структур, в том числе и спиропирролидинооксиндолы.

2.9 Ацилирование и алкилирование аминов

Замыкание пирролидинового цикла возможно осуществить и входе классических операций ацилирования или алкилирования аминов. Однако для реализации такой циклизации зачастую приходится осуществить сложный синтетический путь от доступных 2-оксоиндолинов или анилинов до целевых молекул, способных претерпевать такие превращения с образованием спироциклических продуктов с пирролидиновым и 2-оксиндольным фрагментами. Очевидно, что в таком методе необходим электрофильный компонент и собственно азотсодержащий нуклеофильный реагент. Они могут быть расположены как в разных молекулах, так и в одной. Во втором случае возникает проблема их внедрения и, при необходимости, защиты перед финальным замыканием цикла.

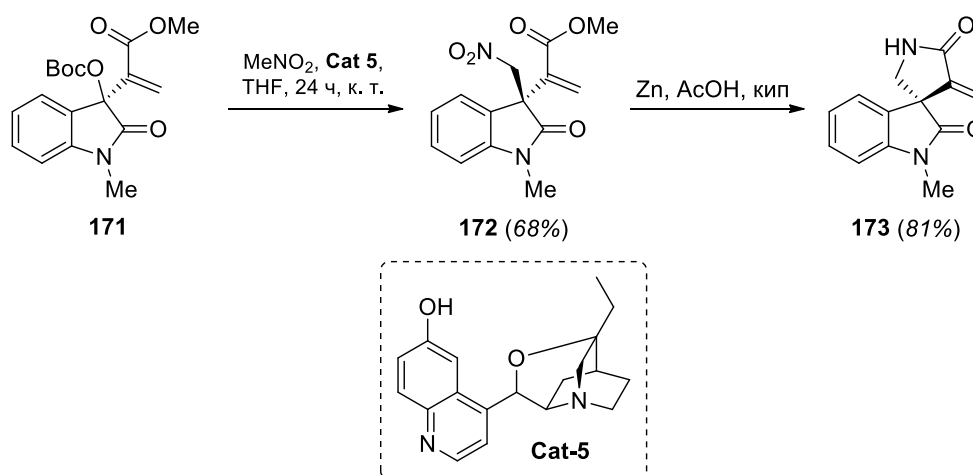
Сравнительно простой путь предложен в работе, посвящённой синтезу антагонистов рецепторов CRTH2 [99]. Полученный предварительным алкилированием и функционализированный защитными группами диэфир оксиндола **169** вводили в реакцию ацилирования с замещённым бензиламином **170**. После удаления защитных групп за две стадии авторам удалось получить целевые молекулы (Схема 64).

Схема 64



Более часто прибегают к внутримолекулярному ацилированию, при котором и карбоксильная и амино группы входят в заместители в третьем положении индольного цикла. Один из таких вариантов был реализован с помощью первоначального сочетания производного оксиндола **171** с нитрометаном, с последующим восстановлением нитрогруппы полученного продукта конденсации **172**, при котором происходило спонтанное ацилирование и образование спиропроизводного **173** [100]. Присоединение нитрометана происходило в присутствии хирального органокатализатора, что позволило выделить конечный продукт с высокой энантиомерной чистотой (Схема 65). Внедрение азота может быть осуществлено также через присоединение цианид-аниона с последующим гидролизом [101], либо аналогичной последовательностью с азидным радикалом [102].

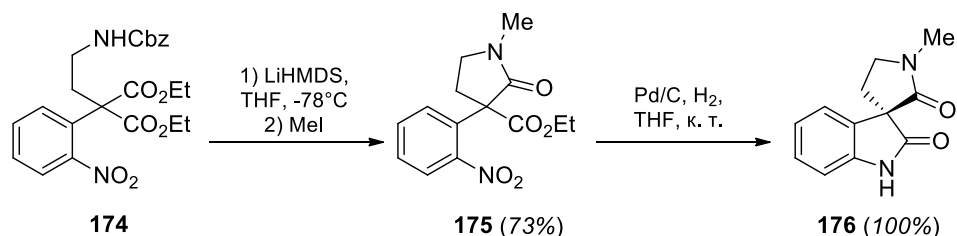
Схема 65



Существует синтетический путь, исходящий из производных малоновой кислоты, который позволяет одновременно осуществлять сборку и индольной и пирролидиновой системы. Например, в одном из полных синтезов коэрулесцина и хорсфилина [103] авторы, исходя из производного малоновой кислоты **174**, осуществили последовательное замыкание пирролидинового цикла, в составе структуры **175**, и сборку индольной системы при

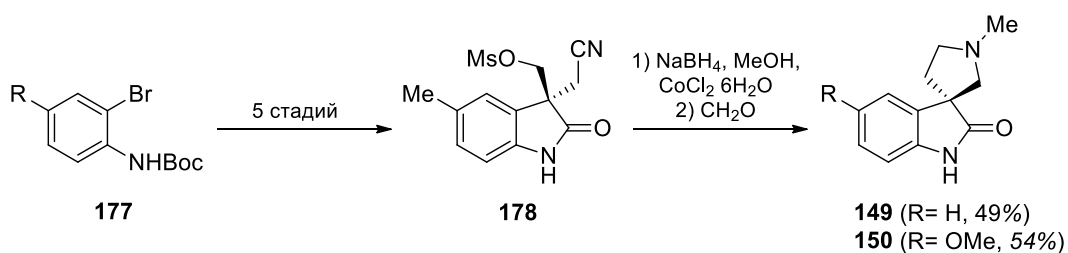
восстановлении нитрогруппы. В итоге удалось получить спироксиндол **176** с хорошим общим выходом на три стадии, а его незначительная модификация позволила выйти к целевым природным алкалоидам (Схема 66). В некоторых случаях обе циклизации удавалось осуществить одновременно, например, при совместном восстановлении азида и нитрогруппы с их одновременным ацилированием [104].

Схема 66



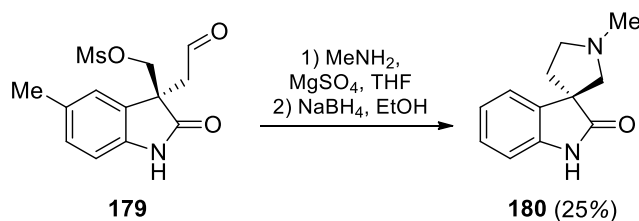
Возможно также алкилирование аминогруппы. Зачастую в роли внутримолекулярного алкилирующего агента выступает мезилированная спиртовая группа. По такому методу был реализован полный синтез алкалоидов коэрулесцина **149** и хорсфилина **150** из анилинов **177** [105]. Полученные за пять стадий оксиндолы **178**, содержащие циано и мезильную группу в заместителях третьего положения, подвергались восстановлению, после которого сразу же протекала циклизация и образование соответствующих спироциклических продуктов (Схема 67). Подобное же превращение было реализовано другой группой, в которой исходили из коммерчески доступного триптамина, при этом заключительная стадия циклизации происходила после снятия бензильной защиты с атома азота [106].

Схема 67



Замыкание пирролидного цикла можно осуществить также за счёт межмолекулярного сочетания амина с оксиндолом, содержащим карбонильную группу и мезилированный спирт. Такое превращение было реализовано в ещё одном синтезе коэрулесцина [107]. После конденсации оксиндола **179** с метиламином происходило формирование пирролинового цикла, который далее восстанавливали до пирролидина в составе продукта **180** с помощью боргидрида (Схема 68). Есть и другие примеры такой циклоконденсации с последующим восстановлением. [108,109]

Схема 68



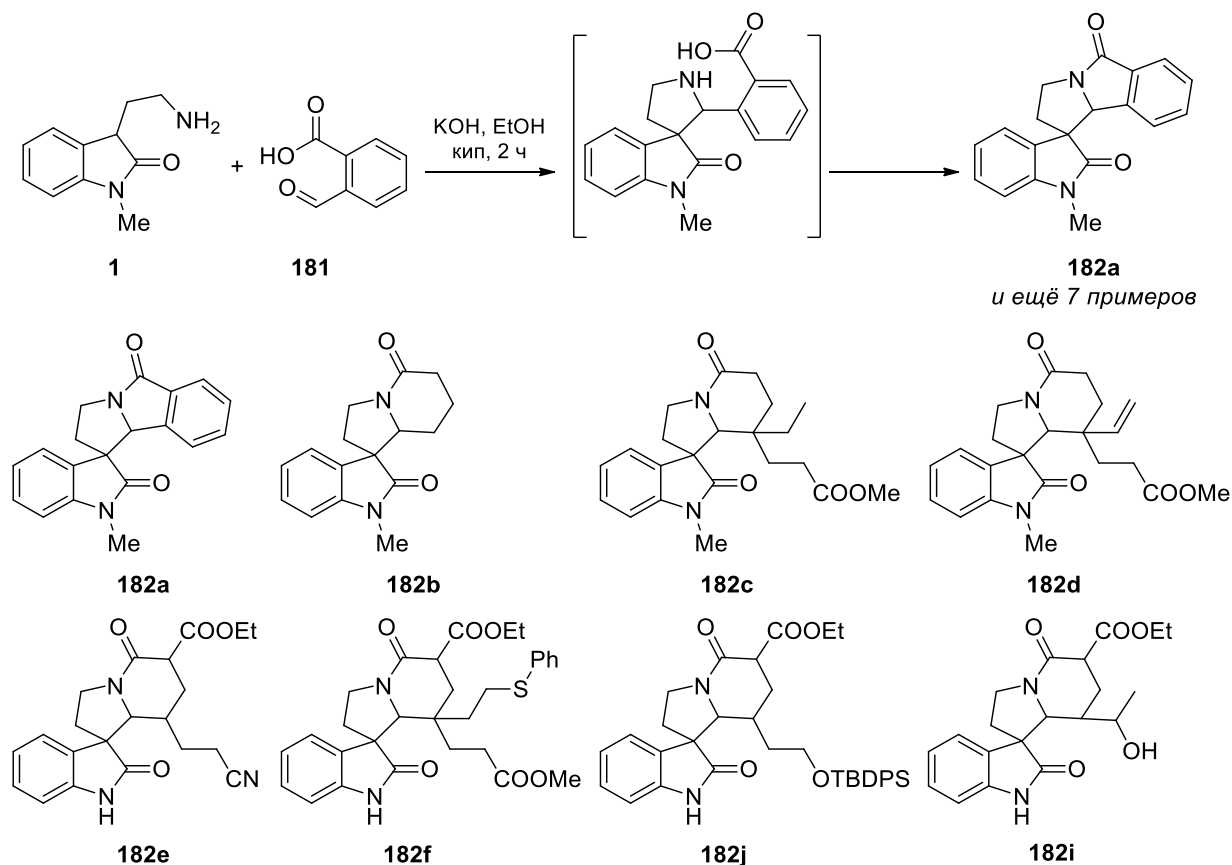
При кажущейся простоте самих превращений, следует обратить внимание, что предварительная сборка оксиндолов может потребовать пяти, а иногда и более стадий, что значительно снижает выход целевых молекул, а кроме того делает процесс более трудо- и материалоемким. Ситуация особенно осложняется при переходе от сравнительно простых хорсфилина или коэрулесцина, где такие линейные последовательности реакций ещё приемлемы, к ринхофилину или стрихнофолу, где конвергентный подход зачастую остаётся единственным целесообразным способом осуществления синтеза. Этим обстоятельством объясняется ограниченное количество примеров с подобными линейными синтетами спиропирролидиноксиндолов, и значительно большим вниманием к таким методам как реакции Манниха или Михаэля, и в особенности к тандемным превращениям на основе таких реакций.

2.10 Каскадные и комбинированные реакции в синтезе спиропирролидиноксиндолов

Частой практикой оказывалось сочетание сразу нескольких превращений для быстрой сборки пирролидинового цикла. Такие реакции зачастую осуществлялись либо *one pot*, как последовательность независимых стадий, либо как единый процесс, в котором конденсация протекала одновременно с другими трансформациями. Это значительно снижало потери вещества на этапах очистки и делало сам синтез менее трудоёмким и затратным.

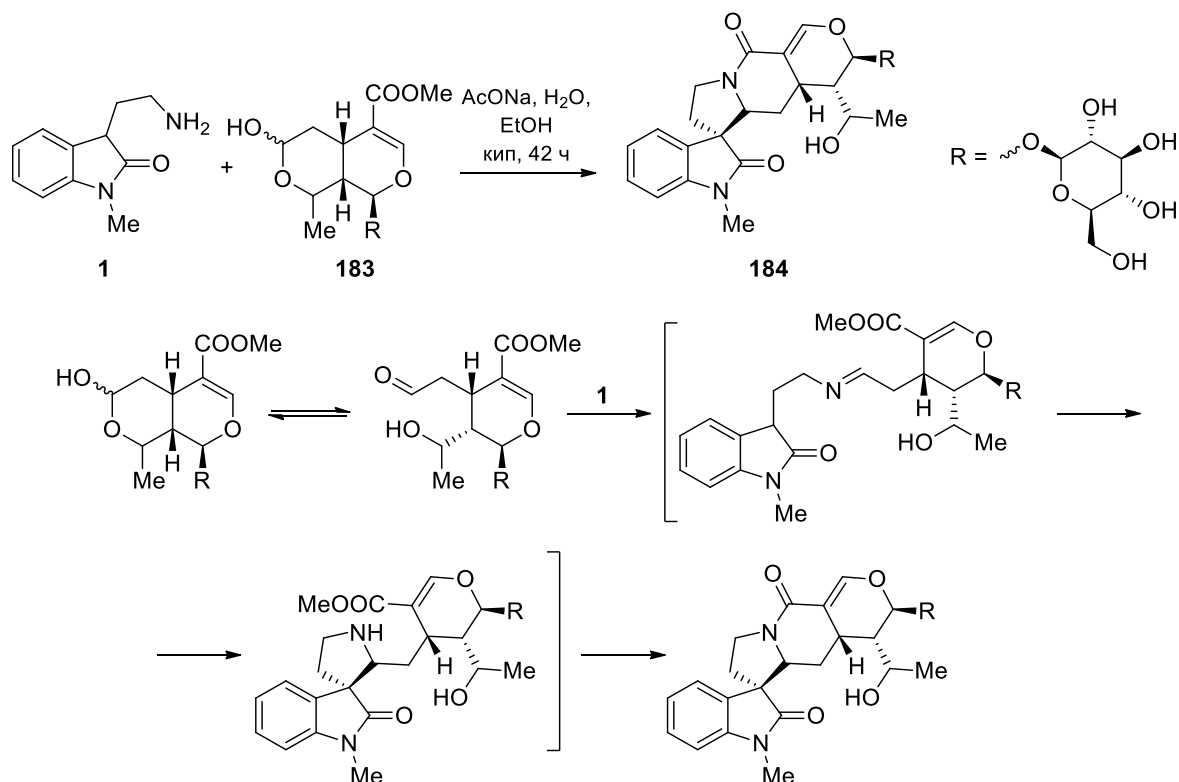
Большую группу таких комбинаций составили превращения с реакцией Манниха. Наличие в структуре карбонильной компоненты **181** одновременно альдегидной, а также карбоксильной или сложноэфирной групп, разделённых двумя или тремя атомами углерода, делало возможным протекание внутримолекулярного ацилирования после формирования пирролидинового цикла, что открывало возможность синтеза спиропирролидиноксиндолов **182**, в которых пирролидин оказывался аннелирован с другими пяти- или шестичленными циклами. Такой конвергентный подход позволял быстро построить сложную полициклическую систему за одну стадию и с достаточно хорошим выходом (Схема 69) [16]. Он оказался весьма удобен и неоднократно применялся для получения различных прекурсоров, необходимых в синтезе многих природных алкалоидов [110-115].

Схема 69



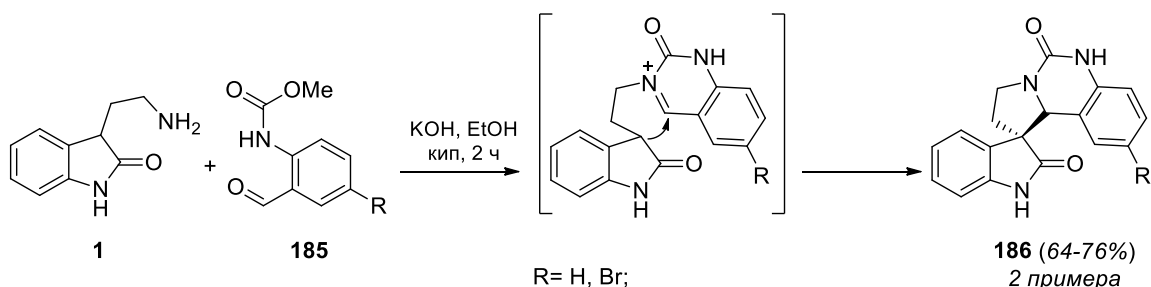
С небольшими модификациями такой метод сборки спиропирролидиноксиндолов позволяет легко собирать довольно большие молекулы за один акт химического превращения. В разделе, посвящённом простым случаям конденсации по Манниху, рассматривался вариант реакции, при котором в качестве карбонильной компоненты использовался полуацеталь (Схема 7). В той же работе был продемонстрирован вариант этого превращения с морренизидом **183**, содержащим карбоксиметильную группу [22]. В этом случае протекающий *in situ* гидролиз полуацетала давал альдегид, который вступал в реакцию Манниха, и далее происходило также ацилирование по азоту образовавшегося пирролидинового цикла. Полученная структура **184**, образовавшаяся в виде смеси диастереомеров, которые удалось разделить хроматографически, содержала сразу несколько функциональных групп, подходящих для дальнейшей модификации и направленного получения различных алкалоидов (Схема 70).

Схема 70



Другими удобными реагентами для осуществления сборки полигетероциклических структур на основе реакции Манниха и ацилирования являются *орто*-формилкарбоматы **185** [116]. В этом случае авторы работы предполагают, что вначале происходит ацилирование, затем быстрое замыкание диазинового цикла и итоговое формирование спиропирролидиноксиндольной системы в составе структур **186** в результате внутримолекулярной конденсации по Манниху (Схема 71).

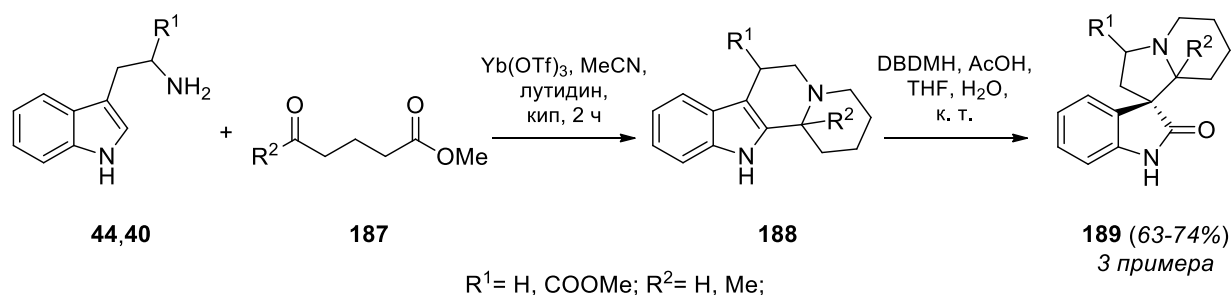
Схема 71



Как отмечалось выше, в случае, если исходным субстратом является производное триптамина без заместителей во втором положении индола, возникает проблема региоселективности реакции Манниха. Главным продуктом реакции вместо целевого спиропирролидиноксиндола становится соответствующий тетрагидрокарбалин. В связи с этим, в синтез приходится добавлять стадию окислительной перегруппировки, накладывающей ограничения на перечень применимых исходных реагентов, чувствительных к окислителям. Так,

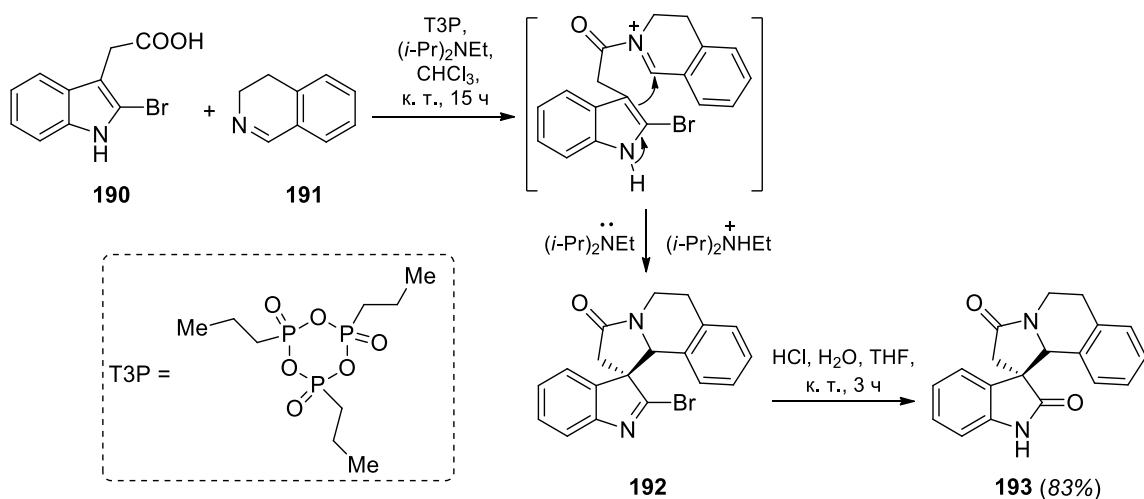
в одной из работ, посвящённой синтезу препаратов, перспективных в лечении рака молочной железы [117], реакция триптамина **44** или метилового эфира триптафана **40** с соответствующими карбонильными соединениями **187** приводила к образованию структур **188**. Для осуществления окислительной перегруппировки в соответствующие спиропирролидинокисндылы **189** авторам пришлось проводить оптимизацию и подбирать подходящую окислительную систему, поскольку использование типичного в этих случаях N-бромсукцинимиды приводило к неудовлетворительным выходам целевого продукта (Схема 72).

Схема 72



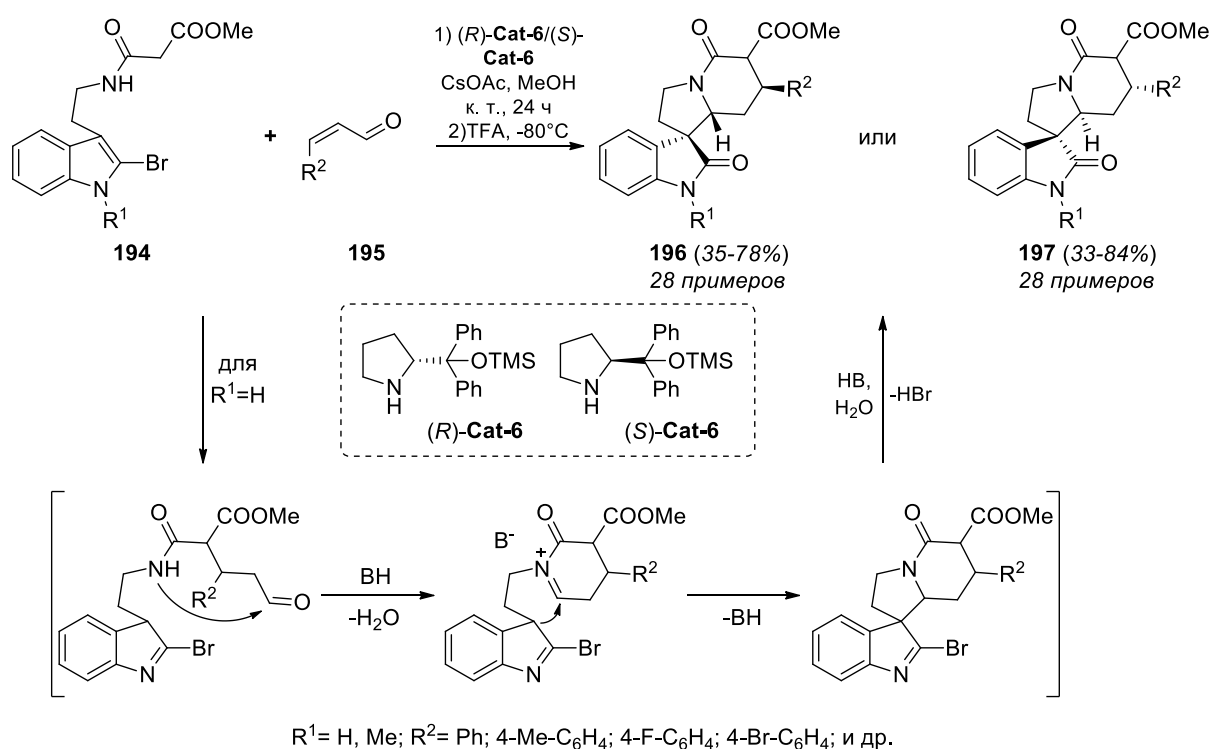
Группа из Йоркского университета решила эту проблему за счёт использования в качестве исходной ацилирующей компоненты производного (индол-3-ил)уксусной кислоты **190**, предварительно галогенированной по второму положению индольной системы, и циклического имина **191** [118]. В таком случае реакция конденсации протекала исключительно по положению 3 индольной системы. Галогенпроизводное **192** при этом могло быть подвергнуто кислотному гидролизу, в том числе проводимому совместно с каскадным процессом ацилирования-циклоконденсации, с образованием спирооксиндола **193**, либо использовано в дальнейших трансформациях гетероциклической системы (Схема 73).

Схема 73



Возможны и более сложные комбинации, где первоначальное ацилирование позволяет осуществить внутримолекулярную сборку на основе конденсации по Манниху, а в некоторых случаях даже открывает возможность целого каскада реакций за один акт превращения. Особенно эффективным оказалось сочетание реакции Манниха с реакцией Михаэля, как, например, в работе, посвящённой получению синтетических производных секойхимбина [119]. Такая комбинация, применённая к предварительно ацилированному малоновым эфиром галогенпроизводному триптамина **194**, в конденсации с различными 3-(гет)арилпроизводными акролеина **195** позволила направленно собирать целевые структуры **196** и **197** с заданной конфигурацией (Схема 74).

Схема 74

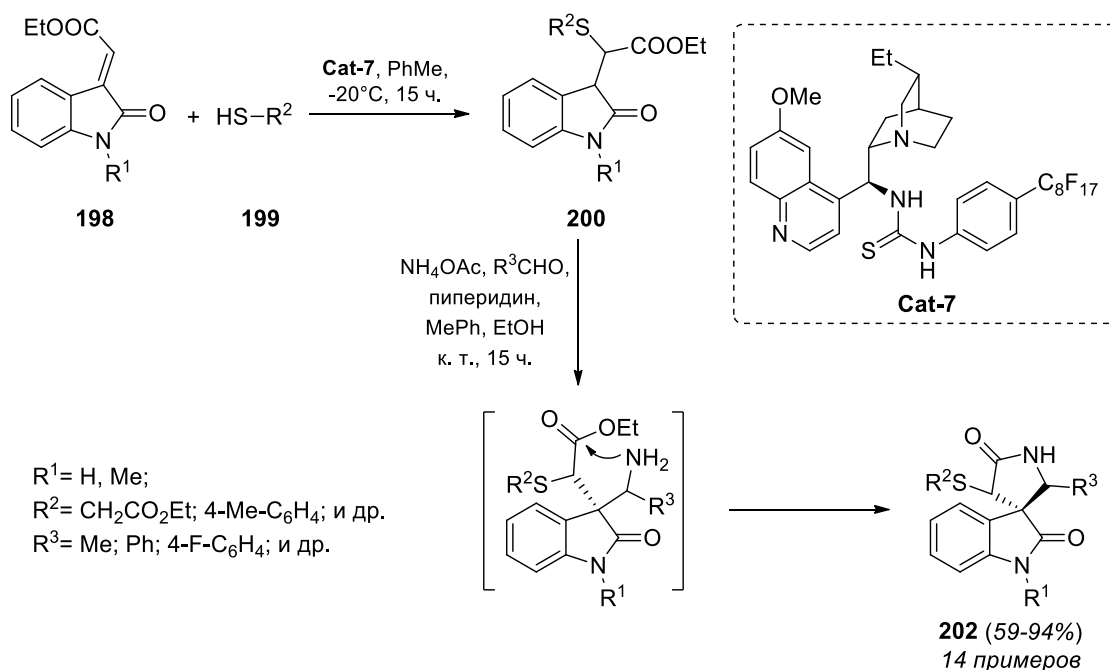


Гидролиз по второму положению индола авторы проводили без выделения первоначального продукта, подкислением реакционной массы при охлаждении после завершения циклоконденсации.

Известны и другие комбинации сборки спиропирролидиноксиндола на основе сочетания реакции Михаэля, реакции Манниха и ацилирования. Есть пример, в котором оксиндолы **198** вступали в реакцию Михаэля с тиолами **199**, и далее без выделения полученные полупродукты **200** вводили в каскадный процесс, включающий реакцию Манниха с последующим внутримолекулярным ацилированием [120]. Данный метод позволял варировать за счёт подбора реагентов заместители во втором и четвёртом положении пирролидинового цикла, а также в оксиндольной системе, в составе структуры спиропирролидиноксиндолов **201**. Кроме того

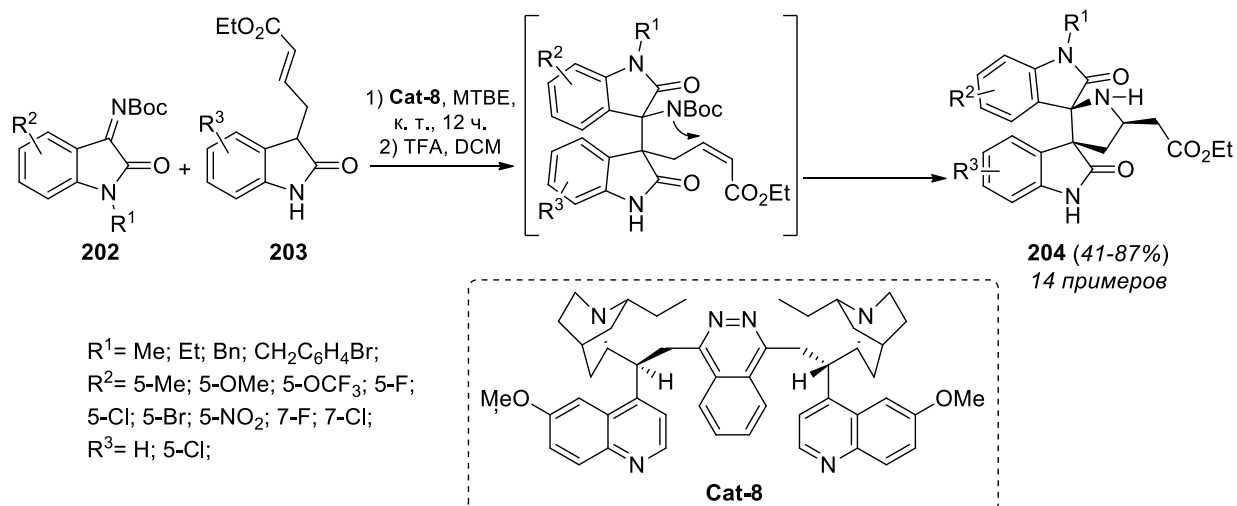
авторам удалось подобрать органокализатор, обеспечивающий энантиоселективное протекание реакции (Схема 75).

Схема 75



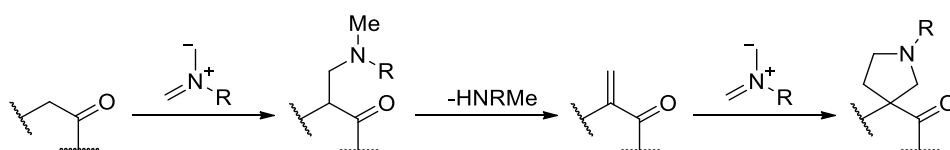
Более простые комбинации подобных каскадных превращений также часто используются для построения пирролидинового цикла. Так, реакция, проводимая с участием 3-иминооксиндолов **202** и производных оксиндола **203**, содержащих в третьем положении заместитель с электронодефицитной кратной связью, в присутствии органического катализатора давала продукты конденсации **204** с двумя несимметрично спироcondensированными с пирролидином гетероциклическими фрагментами [121]. В этом случае применение органокатализа позволило добиться высокой энантиоселективности и хороших выходов целевых соединений (Схема 76).

Схема 76



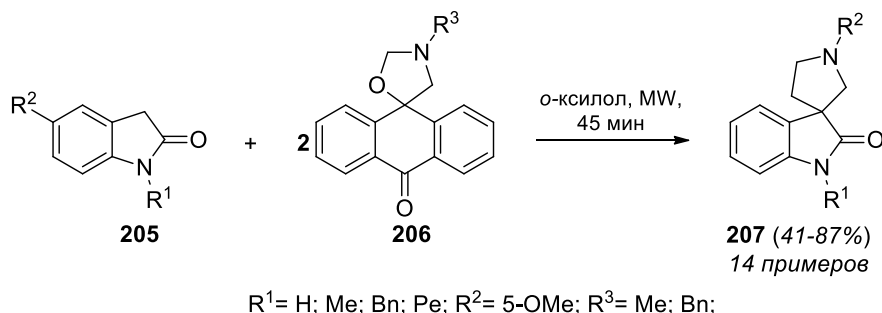
Не менее интересную комбинацию представляет собой сочетание реакции Манниха с диполярным циклоприсоединением. В таком варианте сборка пирролидинового цикла начинается с карбонильных соединений, которые имеют соседний по отношению к оксогруппе метиленовый фрагмент и способны присоединять азометиновый илид с последующим отрывом вторичного амина. Полученный продукт реакции Манниха является дипольофилом, который сразу вступает в реакцию со вторым эквивалентом азометинового илида с итоговым формированием пирролидинового цикла. (Схема 77)

Схема 77



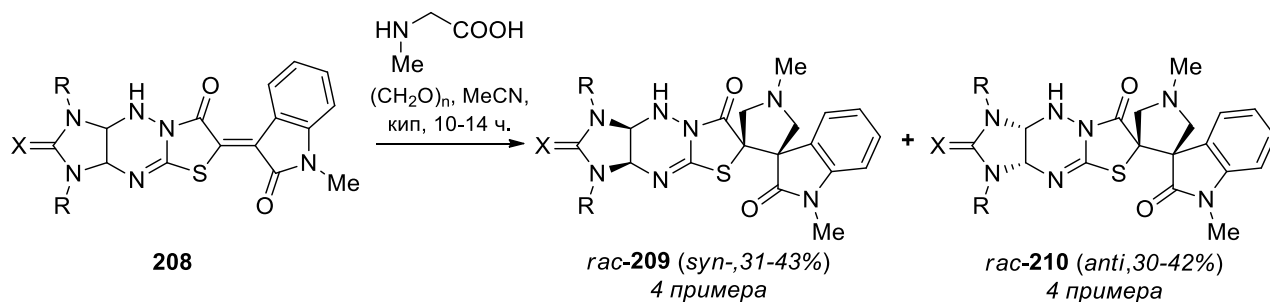
Имеются работы, в которых в качестве исходных карбонильных соединений использованы замещённые 2-оксиндолы **205**, реакция которых с генерируемыми *in situ* из оксазолидинов **206** азометиновыми илидами приводила к образованию различных спироциклических продуктов **207**, в числе которых были и рацемические формы природных алкалоидов – хорсфилина и коэрулесцина (Схема 80) [122].

Схема 78



Следует, однако, учитывать, что такая вариативность в поведении азометиновых илидов может быть не только преимуществом, дающим возможность осуществлять построение сложных структур за один акт химического превращения, но и существенным недостатком, снижающим селективность процесса и требующим дополнительной модификации стратегии синтеза. Подобная ситуация наблюдалась в работе, посвящённой изучению реакции оксиндолилиденимидазотриазолов **208** с различными азометиновыми илидами, генерируемыми из параформа и различных аминокислот [123]. В общем случае в ходе реакции образовывались диспироциклические структуры, причём выделяющиеся в виде смеси диастереомеров **209** и **210** – продуктов соответственно *син*- и *анти*-присоединения азометинового илида к кратной связи (Схема 79).

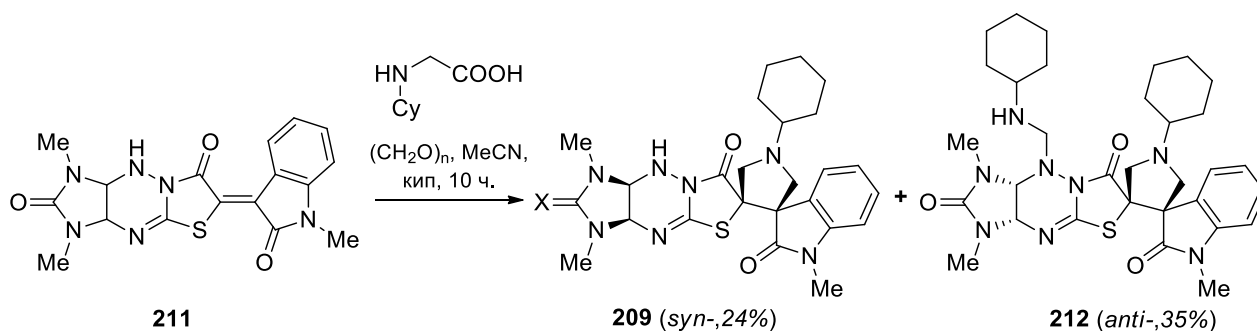
Схема 79



R = Me, Et; X = O, S;

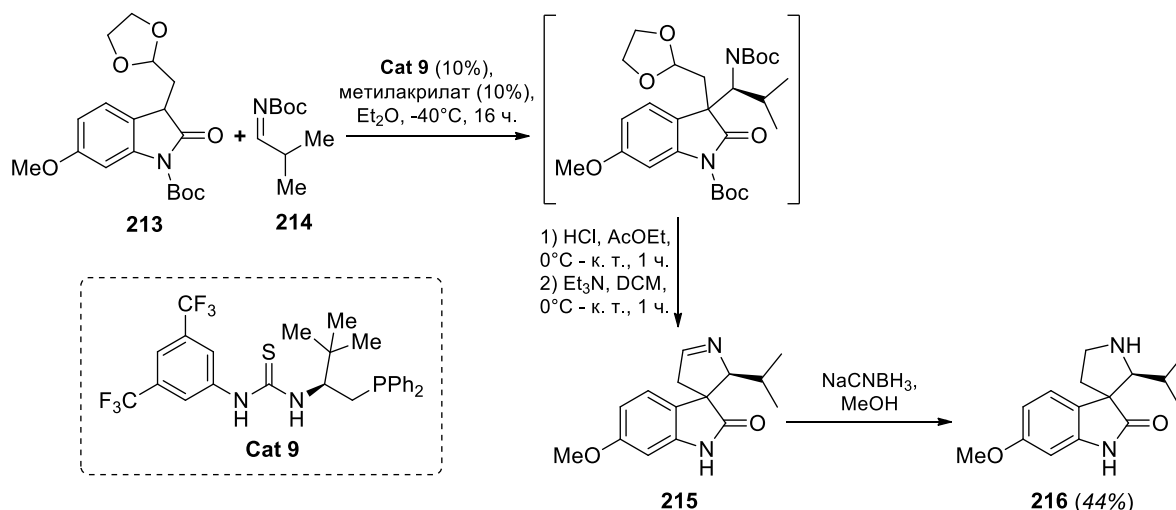
Использование в качестве исходной аминокислоты N-циклогексилглицина приводило в случае *син*-атаки иллада к аналогичному продукту циклоприсоединения **211**, в то время как *анти*-атака сопровождалась дальнейшим протеканием побочной реакции Манниха и образованию побочной структуры **212** (Схема 80).

Схема 80



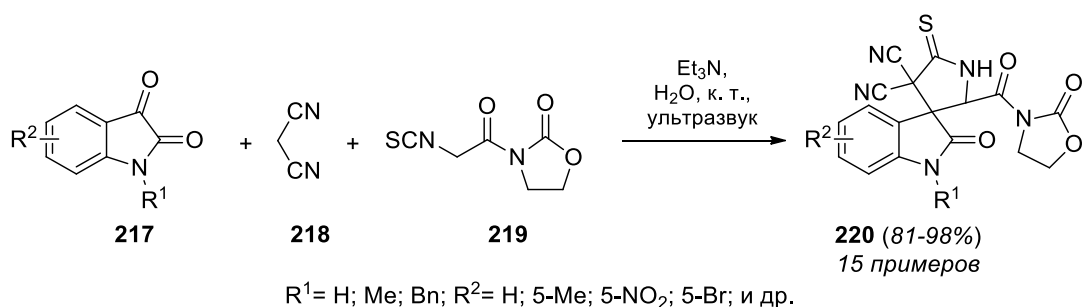
В некоторых случаях, как уже было отмечено выше, реакция Манниха становится лишь удобной платформой, на которой основываются при планировании стратегии сборки пирролидинового цикла. В таком варианте синтеза конденсация производных 2-оксиндола с функционализированными имидами приводит лишь к образованию промежуточных продуктов, которые далее могут быть циклизованы, например, по реакции Михаэля [121] или внутримолекулярного ацилирования [120]. Иногда для завершения сборки пирролидинового цикла требуется провести также ряд вспомогательных трансформаций. Например, в работе, посвящённой синтезу энантиомерно чистого элакомина [124], после введения в реакцию Манниха оксиндола **213** и имида **214**, осуществляемую в присутствии органического катализатора **Cat-9**, снятие защитных групп приводило к циклизации с образованием основания Шиффа **215**. И только заключительное восстановление цианборгидридом натрия приводило к спиропирролидиноксиндольному алкалоиду **216** (Схема 81).

Схема 81



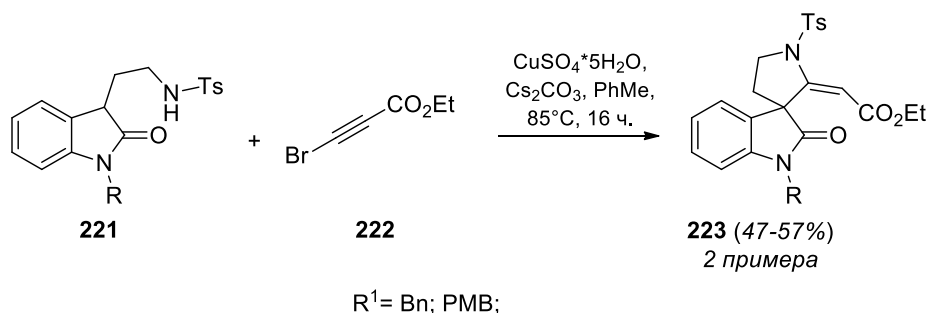
Вторую группу комбинированных методов образуют конденсации на основе реакции Михаэля. В соответствующем разделе уже разбиралась стандартная синтетическая практика совмещения реакции Михаэля и алкилирования енолята, образующегося на завершающей стадии первого превращения, которую обычно принято считать просто модифицированной методикой данной реакции. В то же время в литературе встречаются и более сложные комбинации. Например, известны работы, где первоначальный акцептор Михаэля синтезировался *in situ* из производных изатина **217** и малонодинитрила **218**. Далее полученные 3-илиденоксиндолы вступали в реакцию циклоконденсации с изотиоцианатом **219**, образуя спироциклические продукты **220** (Схема 82) [125].

Схема 82



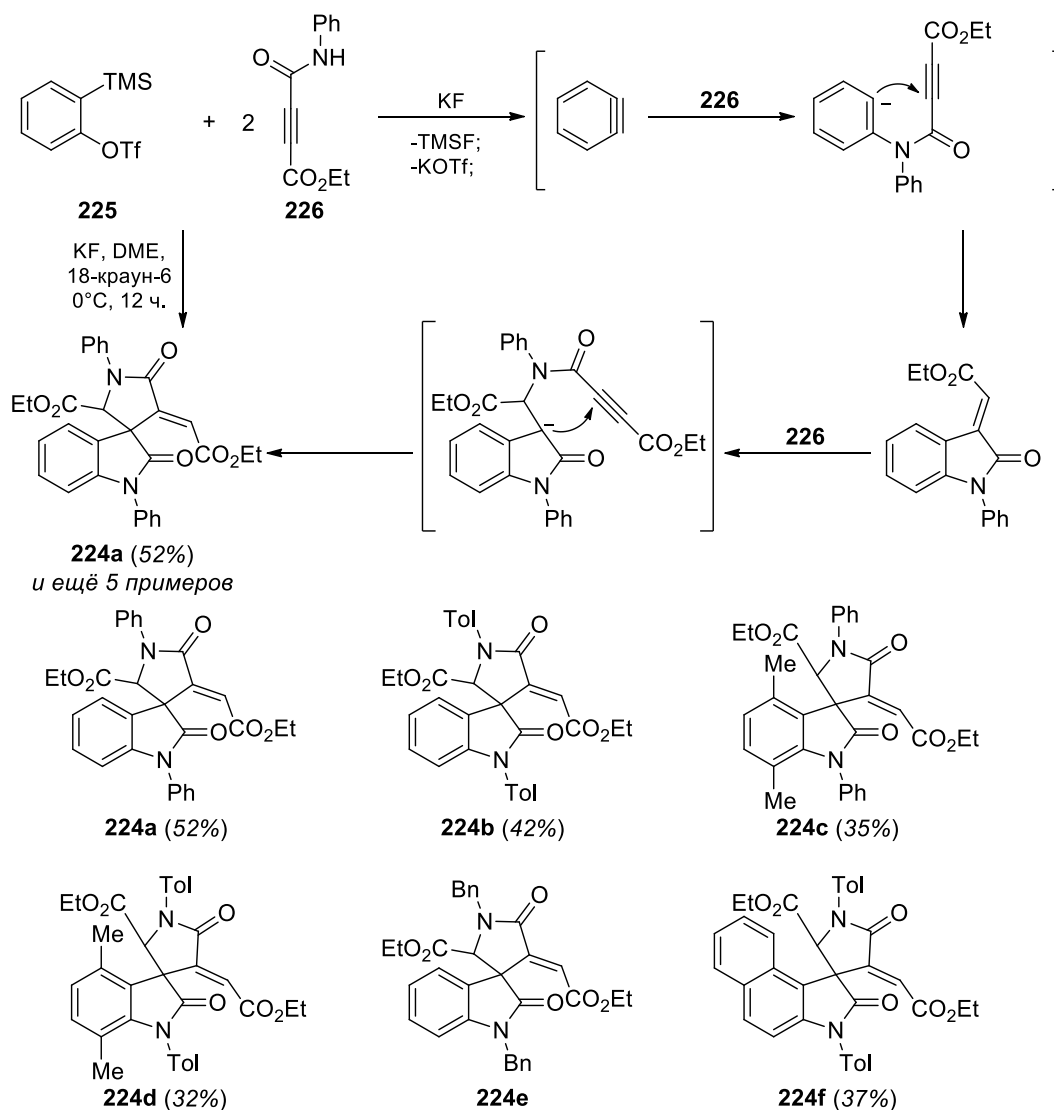
Возможны ситуации, когда первоначальный оксиндол алкилировался, а затем протекала внутримолекулярная реакция Михаэля. Например, в работе [126] было проведено алкилирование производных гидрокситриптамина **221** этилбромпропиолатом **222**, катализируемое комплексами меди, с последующим замыканием пирролидинового цикла по реакции Михаэля. Авторы допускают, что процесс мог начинаться как с алкилирования атома азота, так и с третьего положения индольной системы. Дальнейшая циклизация в итоге приводила бы к одному и тому же спиропродукту **223** (Схема 83).

Схема 83



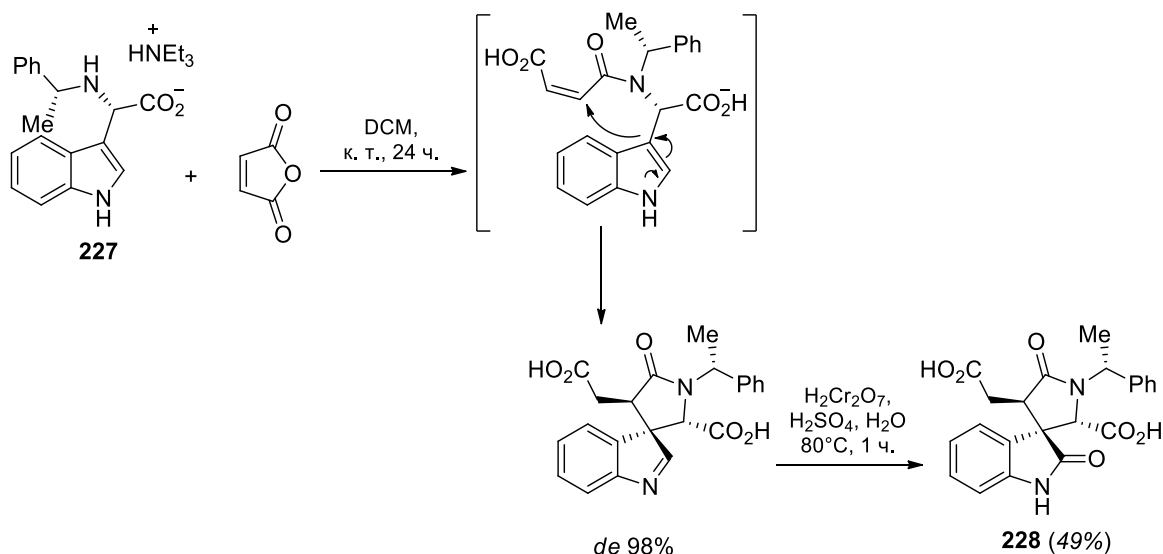
Особенный интерес могут представлять многостадийные каскадные превращения на основе реакции Михаэля, позволяющие создать сразу и индольный и пирролидиновый цикл. Такой вариант был предложен в работе, посвящённой синтезу спироиндолов **224** [127]. На первом этапе из замещённого бензола **225** осуществлялась *in situ* генерация высокореакционноспособного арина, который взаимодействовал с первым эквивалентом амида **226**. После атаки бензольного кольца атомом азота происходило замыкание индольной системы в ходе первой реакции Михаэля. Далее следовала реакция аза-Михаэля с участием второго эквивалента амида **226** и замыкание пирролидинового цикла в ходе заключительной третьей внутримолекулярной реакции Михаэля (Схема 84). Таким образом, из простейших компонентов за одну синтетическую стадию были получены функционализированные спиропирролидиноиндолов **224**.

Схема 84



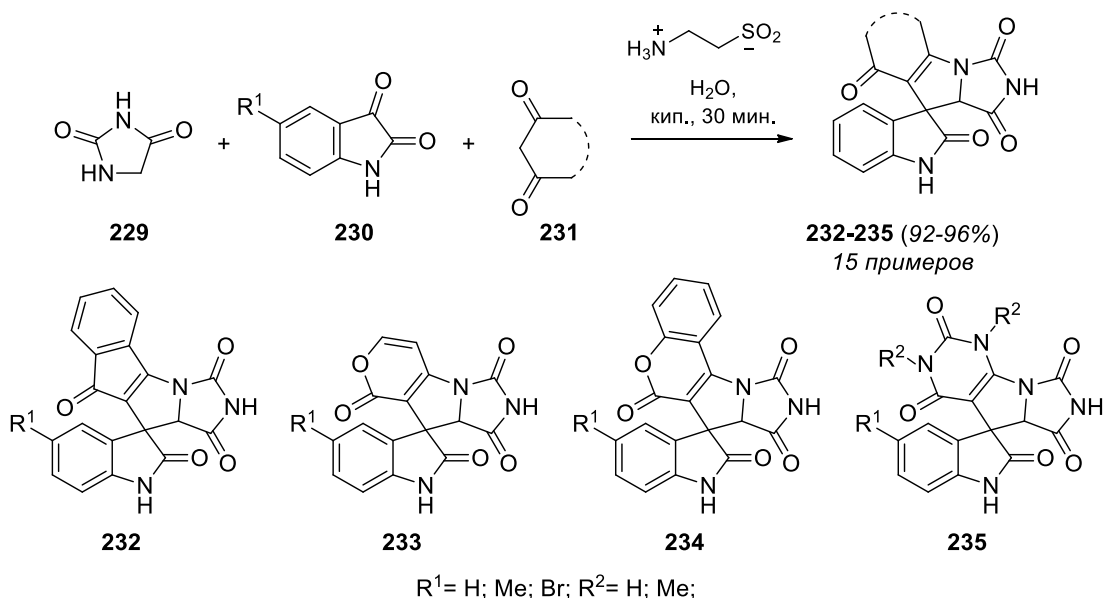
Несколько иной метод сборки спиропирролидиноксиндолов был предложен в работе, посвящённой построению 3-илиденмалеимидов [128]. В этом случае легкодоступное оптически активное производное индола **227** вводилось в сочетание с малеиновым ангидридом. При этом в начале происходило ацилирование аминогруппы, а затем самопроизвольное замыкание пирролидинового цикла в ходе реакции Михаэля. Реакция шла диастереоселективно, что позволило выделить конечное соединение в виде индивидуального изомера. На заключительной стадии было осуществлено окисление индольной системы бихроматом калия и получен спиропирролидиноксиндол **228** (Схема 85).

Схема 85



Вполне рационально сочетание альдольной реакции с реакцией Михаэля. Авторы статьи [129] воспользовались именно таким подходом для синтеза спироциклических систем. Они вводили в реакцию сочетания, катализируемую таурином, гидантоин **229**, замещённые изатины **230** и различные дикетоны или их таутомеры **231**. Реакция протекала за полчаса при кипячении в воде с практически количественными выходами продуктов **232-235** (Схема 86).

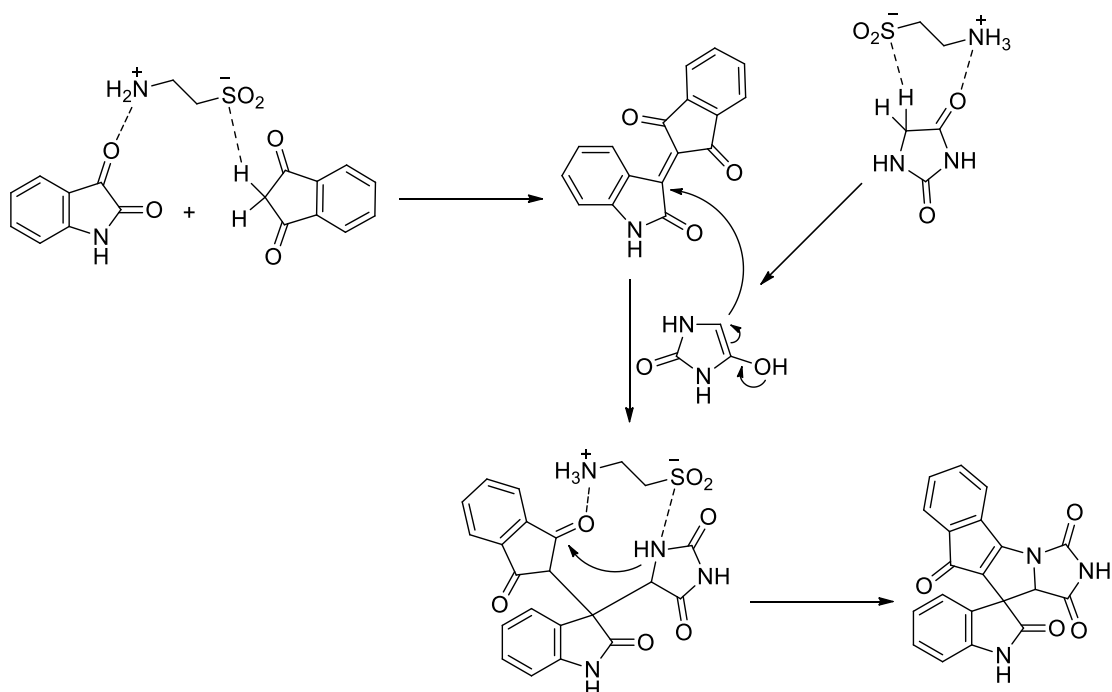
Схема 86



Авторы предположили следующий механизм реакции. На первой стадии протекала альдольная конденсация изатина с дикетоном, индуцируемая таурином, который одновременно выступал и как основание, и как кислота Льюиса, а также как координирующий агент, сближающий реагирующие частицы. Полученный электронодефицитный алкен на второй стадии реагировал с енолиззованной формой гидантоина. Заключительная внутримолекулярная

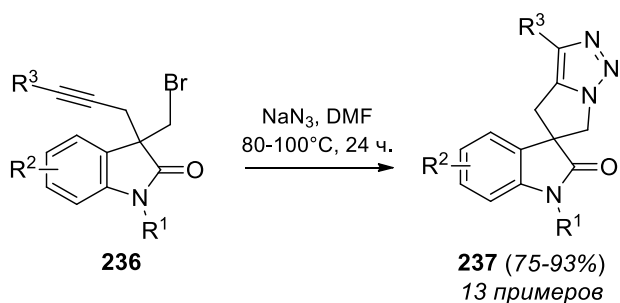
циклизация также происходила под действием таурина, который координировал и сближал реакционные центры. После отщепления воды образовывался конечный спирооксиндольный продукт (Схема 87).

Схема 87



В литературе встречаются и более частные случаи различных циклоконденсаций, позволяющих сформировать пирролидиновый цикл, спиросочленённый с оксиндольной гетероциклической системой. Один из таких вариантов конденсации основан на сочетании оксиндолов **236**, полученных последовательным алкилированием изатинов пропаргилбромидом и дибромметаном, с азидом натрия [130]. При этом происходило первоначальное замещение брома на азид и дальнейшая циклизация, приводившая к формированию сразу двух гетероциклических систем, пирролидина и триазола в составе спироциклического продукта **237** (Схема 88).

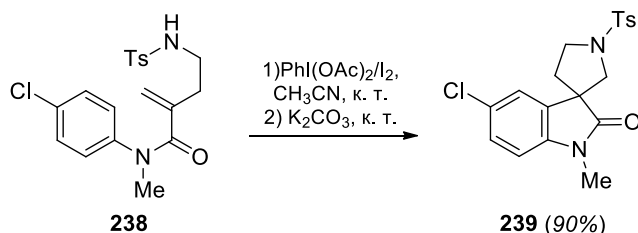
Схема 88



R¹= Me; аллил; Ph; Bn;
R²= H; 5-Me; 5-MeO; 5-Cl; и др.
R³= H; Ph; тиофенил;

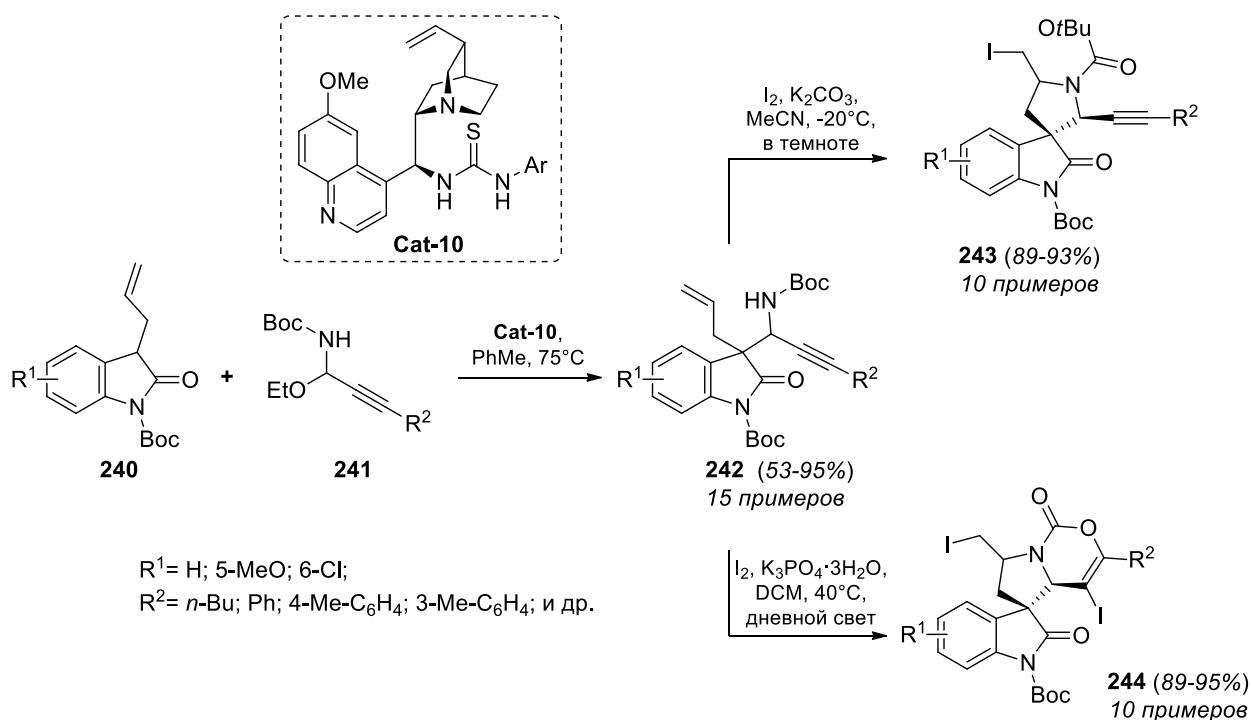
Известны примеры тандемной иод-катализируемой циклоконденсации. Например, внутримолекулярная циклоконденсация акриланилида **238** под действием фенилйоддиацетата привела к образованию спирооксиндола **239** [91]. Однако сам фенилйодид в этом случае являлся расходуемым участником реакции, в связи с чем его добавляли в стехеометрических количествах или даже с заметным избытком относительно исходного субстрата (Схема 89).

Схема 89



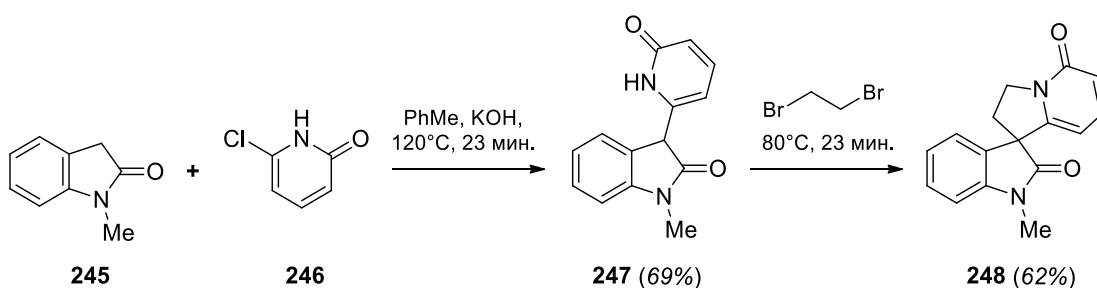
Возможен также метод галоциклизации на основе иода, применяемые в построении спиропирролидинооксиндольной системы [131]. Полученные по реакции оксиндолов **240** с гемаминалями **241** в присутствии хирального органокатализатора **Cat-10** аддукты **242** подвергались иодированию в присутствии основания. Подбор условий позволил направленно получать как пирролидиновые, так и оксазолиновые спироаддукты **243** и **244** соответственно (Схема 90). Авторы отмечают что, хотя логичным выглядит предположение о возможности дальнейшей циклизации продуктов **243** в более сложные продукты **244**, на практике такое превращение осуществить не удалось.

Схема 90



В последние десятилетия наблюдается также тенденция на внедрение в синтетическую практику микрореакторов, позволяющих интенсифицировать процесс и повысить выходы реакции. Такие попытки предпринимались и для получения спиропирролидиновых соединений. В работе, посвящённой арилированию индолин-2-онов, авторы вводили в реакцию с индолином **245** 6-хлорпиридин-2-он **246** в присутствие комплексов палладия и далее полученный аддукт **247** сочетали с 1,2-дибромэтаном [132]. В итоге удалось довольно быстро получить спиропродукт **248** с умеренным выходом (Схема 91).

Схема 91



Таким образом, синтетические пути построения спиропирролидиноксиндолов в настоящее время активно развиваются. Это, несомненно, связано с огромным интересом к данному классу соединений, проявляющих различные виды биологической активности. В синтетическую практику вошли как простые линейные синтезы, так и сложные конвергентные подходы и тандемные реакции сборки целевых структур. Перед химиками-синтетиками в каждом отдельном случае стоит важная задача выбора оптимального метода, пригодного для сборки целевой молекулы. Однако в целом можно отметить, что за последние десятилетия на первый план вышли конденсации по Манниху и Михаэлю, реакции [3+2]-циклоприсоединения, а также различных комбинаций этих реакций, что обусловлено целым рядом практически значимых преимуществ данных методов.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

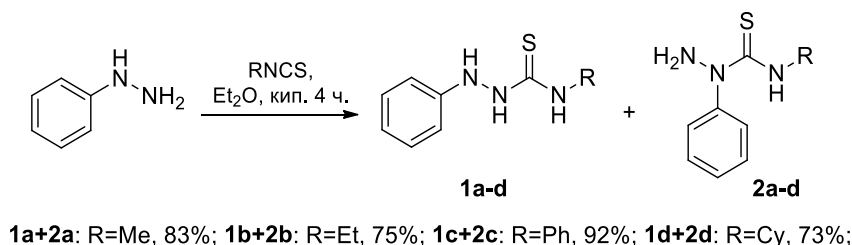
Из литературного обзора видно, что одним из наиболее удобных методов сборки спироциклических производных пирролидина является реакция [3+2]-циклоприсоединения, позволяющая направленно вводить требуемые фрагменты в получаемую молекулу за счёт подбора исходных компонентов реакции. В связи с этим на первом этапе работы мы решили сосредоточиться на синтезе исходных диполярофилов, стремясь при этом совместить в их структуре подходящие фармакофорные фрагменты.

Особый интерес представляет гетероциклическая система тиазолидин-4-она, которая часто встречается в соединениях, проявляющих различные виды биологической активности [133]. Среди функционализированных биологически активных тиазолидин-4-онов наиболее часто встречаются их арилметилен- и оксиндолилиденпроизводные, многие из которых демонстрируют противомикробную [134], противовирусную [135] и различные виды противоопухолевой активности [136]. В связи с этим отправной точкой в нашей работе стал синтез новых тиазолидин-4-онов, а также вовлечение их в конденсацию с ароматическими альдегидами и изатинами.

3.1 Синтез 1,4-дизамещённых тиосемикарбазидов

Для получения новых тиазолидин-4-онов на первом этапе были синтезированы 1,4-дизамещённые тиосемикарбазиды. Реакция фенилгидразина, предварительно полученного из коммерчески доступного гидрохлорида обработкой щёлочью в диэтиловом эфире, с органическими изотиоцианатами шла неселективно и приводила к двум изомерным 1,4- и 2,4-дизамещённым тиосемикарбазидам **1a-d** и **2a-d** (Схема 1) приблизительно в равных количествах (рисунок 1). Общие их выходы составили 73–92%.

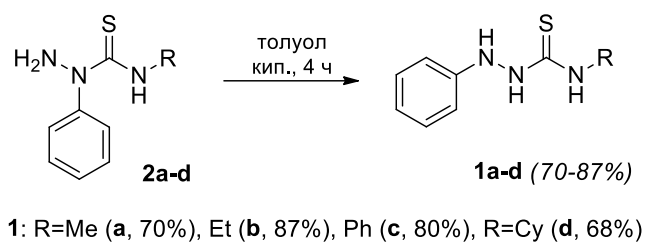
Схема 1



Разделение образовавшихся смесей региоизомерных продуктов **1a-d** и **2a-d** не проводилось, так как далее было обнаружено, что 2,4-дизамещённые продукты **2** полностью и необратимо переходили в тиосемикарбазиды **1** при кипячении соответствующих смесей в толуоле в течение 4 часов (Рисунок 1, Схема 2). На основе данного опыта был сделан вывод о том, что, несмотря на различную нуклеофильность двух атомов азота фенилгидразина, скорости

их реакции с изотиоцианатами приблизительно равны, однако продукты присоединения более нуклеофильной NH₂-группы оказываются термодинамически более выгодными.

Схема 2



На основе данного опыта стал применяться термодинамический контроль реакции карботиолирования, при котором образующиеся смеси изомерных продуктов отдельно не выделялись. Данный подход позволил получить 1,4-дизамещенные тиосемикарбазиды **1a-d** с суммарными выходами 58-74% с учетом двух стадий.

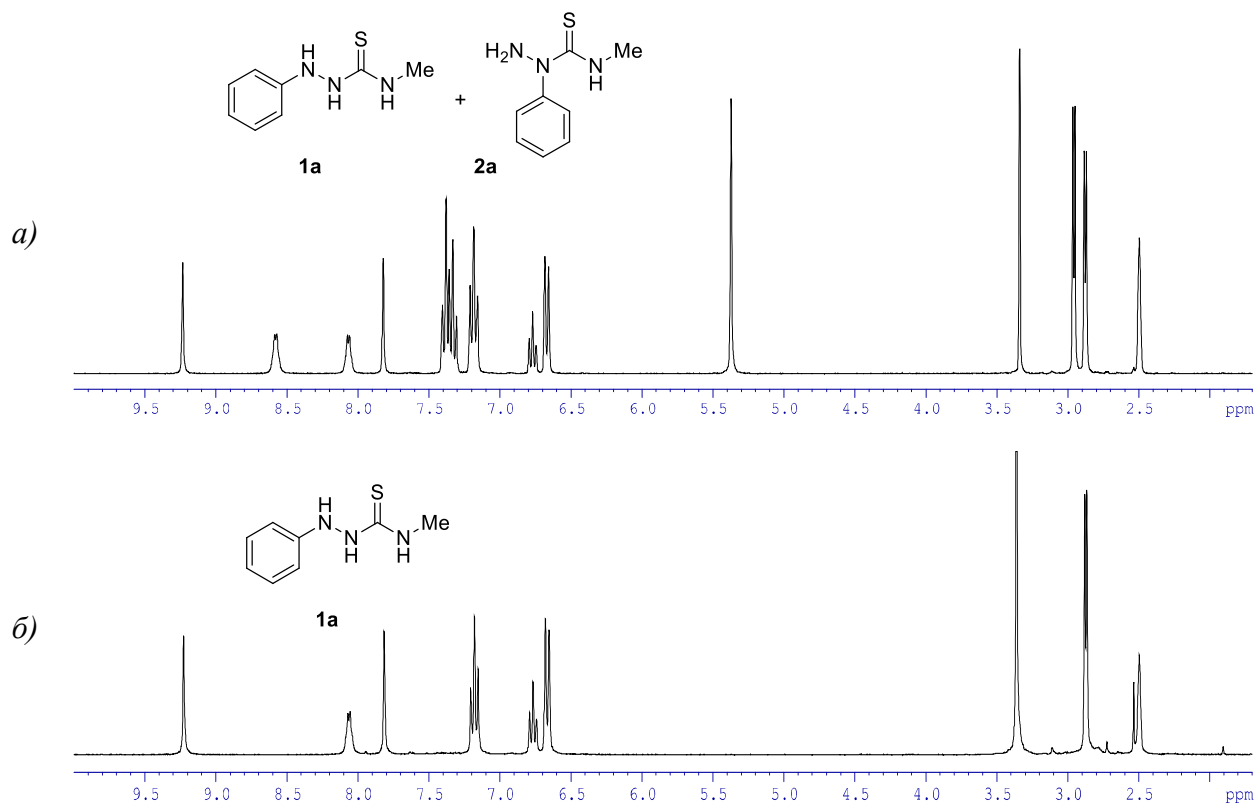


Рисунок 1. ЯМР ¹H спектры смеси 4-метил-1-фенилтиосемикарбазида **1a** и 4-метил-2-фенилтиосемикарбазида **2a** (а) и индивидуального продукта **1a** (б).

3.2 Синтез замещённых тиазолидин-4-онов

Полученные 4-метил-1-фенилтиосемикарбазид **1a** и 1,4-дифенилтиосемикарбазид **1c** вводились в реакцию с этилхлорацетатом при кипячении исходных соединений в этаноле в присутствии эквивалентного количества ацетата натрия. При этом в зависимости от природы

заместителя при атоме азота в четвертом положении тиосемикарбазида, а именно фенильной или алкильной группы, наблюдалась различная региоселективность циклизации по второму (Схема 3) или четвертому (Схема 4) атому азота соответственно, что приводило к образованию тиазолидин-4-онов **3a** и **4a** в качестве единственных продуктов.

Схема 3

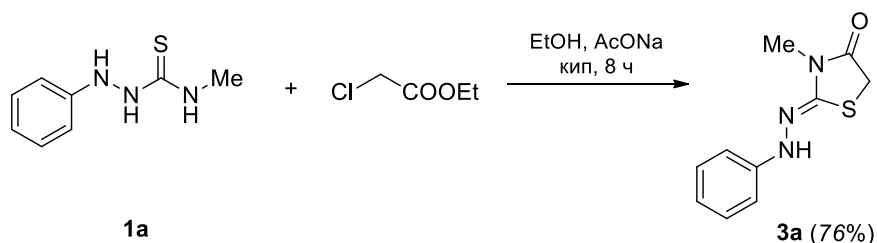
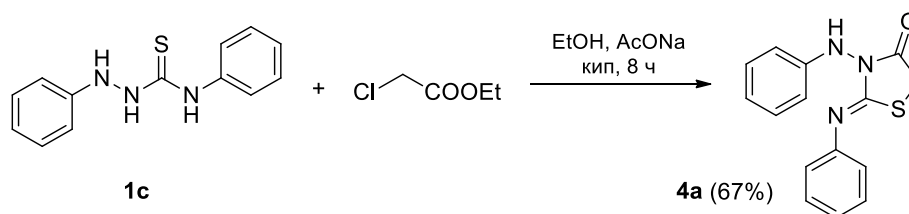


Схема 4



Схожим образом протекала реакция 1-фенил-4-этилтиосемикарбазида **1b** и 1-фенил-4-циклогексилтиосемикарбазида **1d** с бромуксусной кислотой при нагревании в уксусной кислоте. При этом целевые тиазолидин-4-оны выделялись в виде гидробромидов **5** и **6** и далее обрабатывались раствором щелочи для получения свободных оснований **3b** и **4b** (Схемы 5,6).

Схема 5

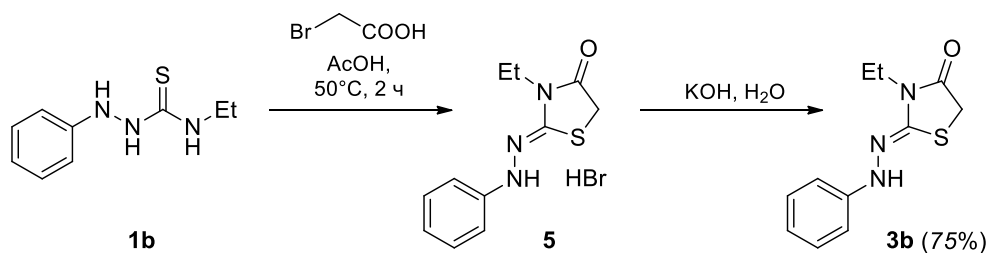
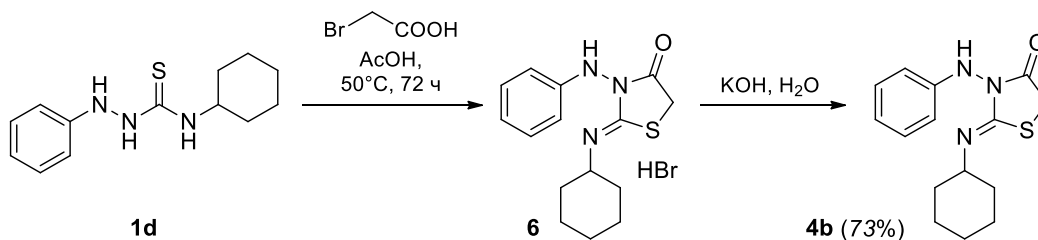


Схема 6



Следует отметить, что в ходе реакции, вследствие возможности протекания атаки по атомам азота N-2 и N-4, могут образовываться соединения с различной конфигурацией. В различных источниках имеются данные, свидетельствующие о получении как тиазолидин-4-она **4a**, так и его региоизомерной структуры. Однако схожие температуры плавления и спектральные характеристики двух соединений, а также отсутствие убедительных доказательств их строения требуют осторожности при отнесении выделенных соединений к конкретному региоизомеру.

Для выявления региоселективности реакции и первичной оценки стабильности отдельных возможных продуктов был проведён квантово-химический расчёт энергии каждого из четырех возможных изомеров с помощью программы *Gaussian 09W*. Проводилась структурная оптимизация геометрии молекул и поиск такого ее конформационного состояния, при котором ее энергия оказывалась минимальной. Для удобства сравнения энергий изомеров соединение с наибольшим абсолютным значением приравнивалось к нулю, а энергии остальных структур приведены относительно неё (Рисунок 2). По итогам расчётов получалось, что продукт **3a** вероятно должен был иметь конфигурацию **B**, а продукт **4a** конфигурацию **F**. Данные продукты являлись термодинамически наиболее вероятными.

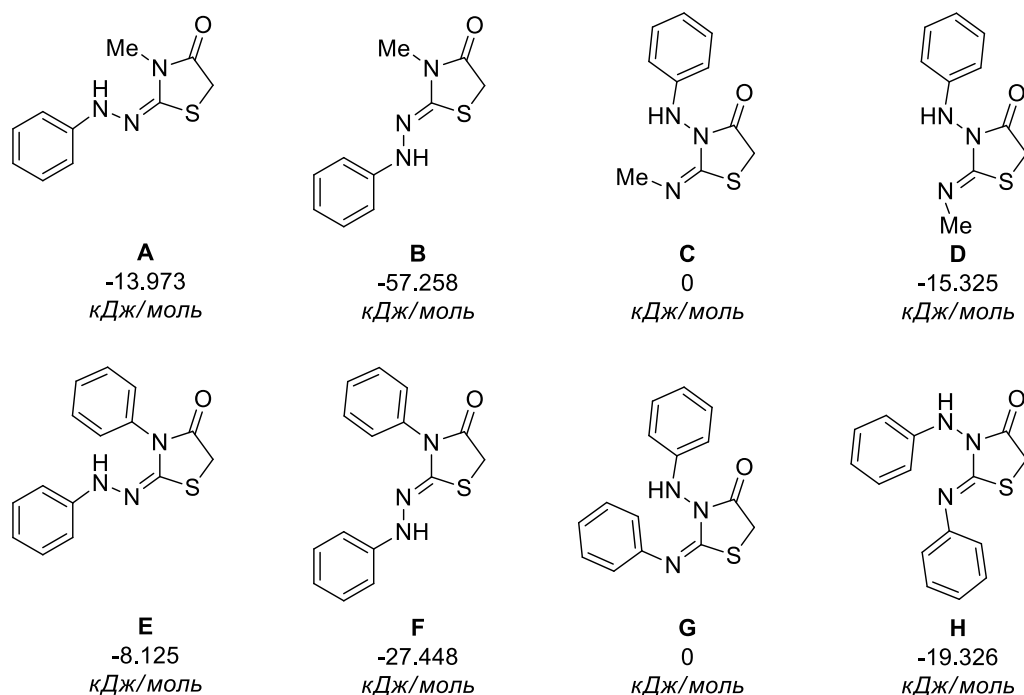


Рисунок 2. Данные квантово-механического расчёта энергий четырех возможных изомеров для соединений **3a** и **4a** (B3LYP/6-31G*).

Рентгеноструктурный анализ подтвердил расчётные данные о структуре продукта **3a**, однако в случае продукта **4a** вместо ожидаемой структуры **F** произошло образование структуры

Н (Рисунок 3), что, вероятно, объясняется кинетическим, а не термодинамическим контролем реакции циклоконденсации.

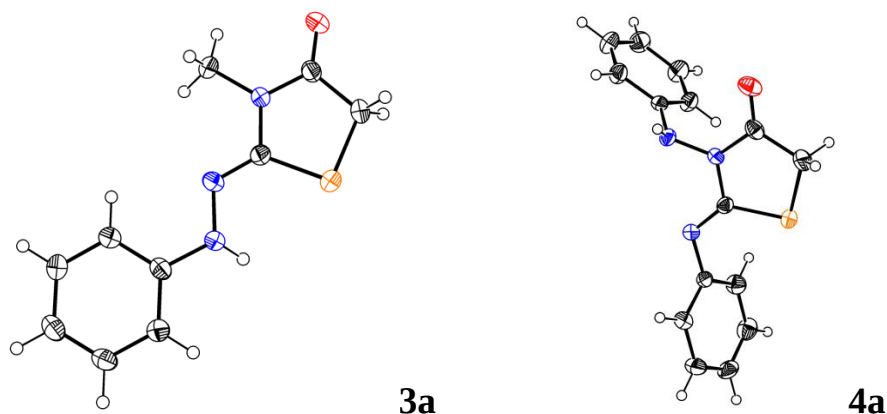


Рисунок 3. Данные рентгеноструктурного анализа соединений **3** и **4**.

Структуры соединений **3b** и **4b** были подтверждены с помощью двумерного ЯМР-эксперимента НМВС (Рисунок 4,5). Результаты экспериментов показали, что тиосемикарбазид **1b** с этильным заместителем в положении N-4 вступал в реакцию циклоконденсации аналогично соединению **1a**, в то время как тиосемикарбазид с циклогексильным заместителем **1d** реагировал также как и соединение **1c**.

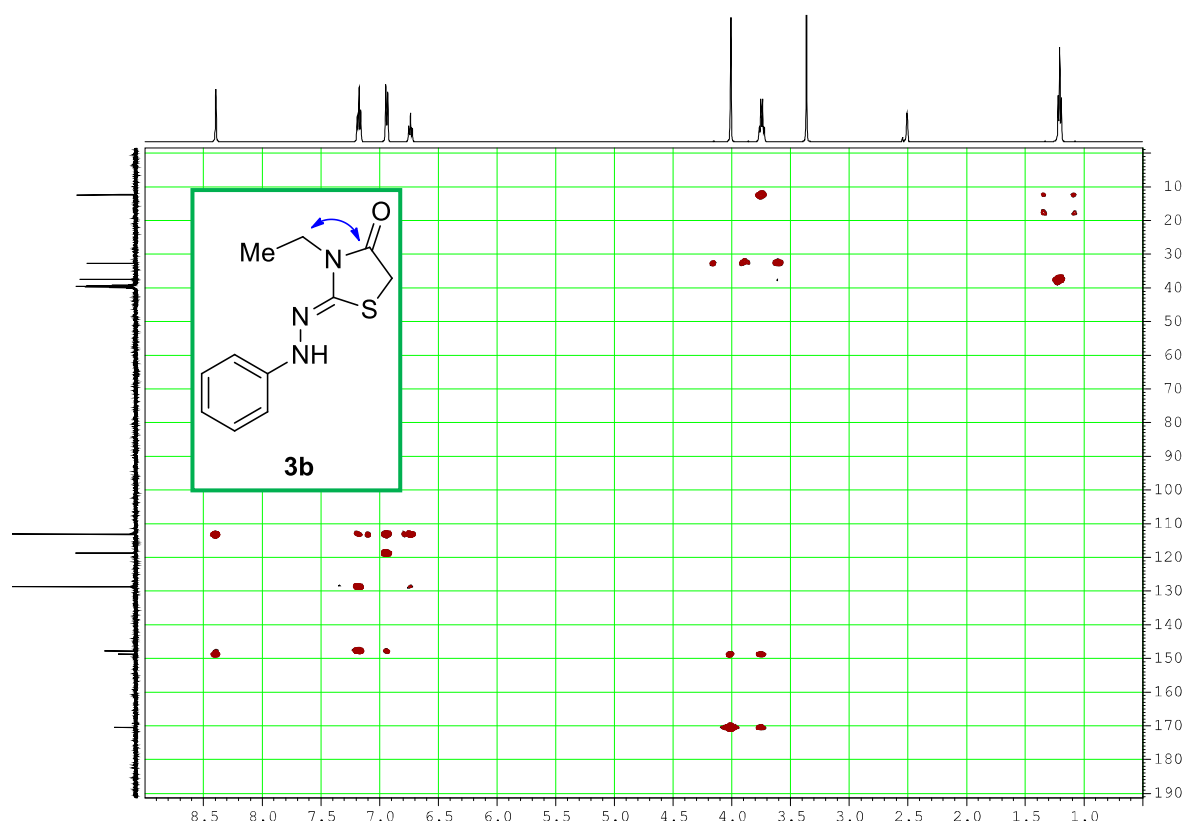


Рисунок 4. Фрагмент ЯМР НМВС спектра соединения **3b**.

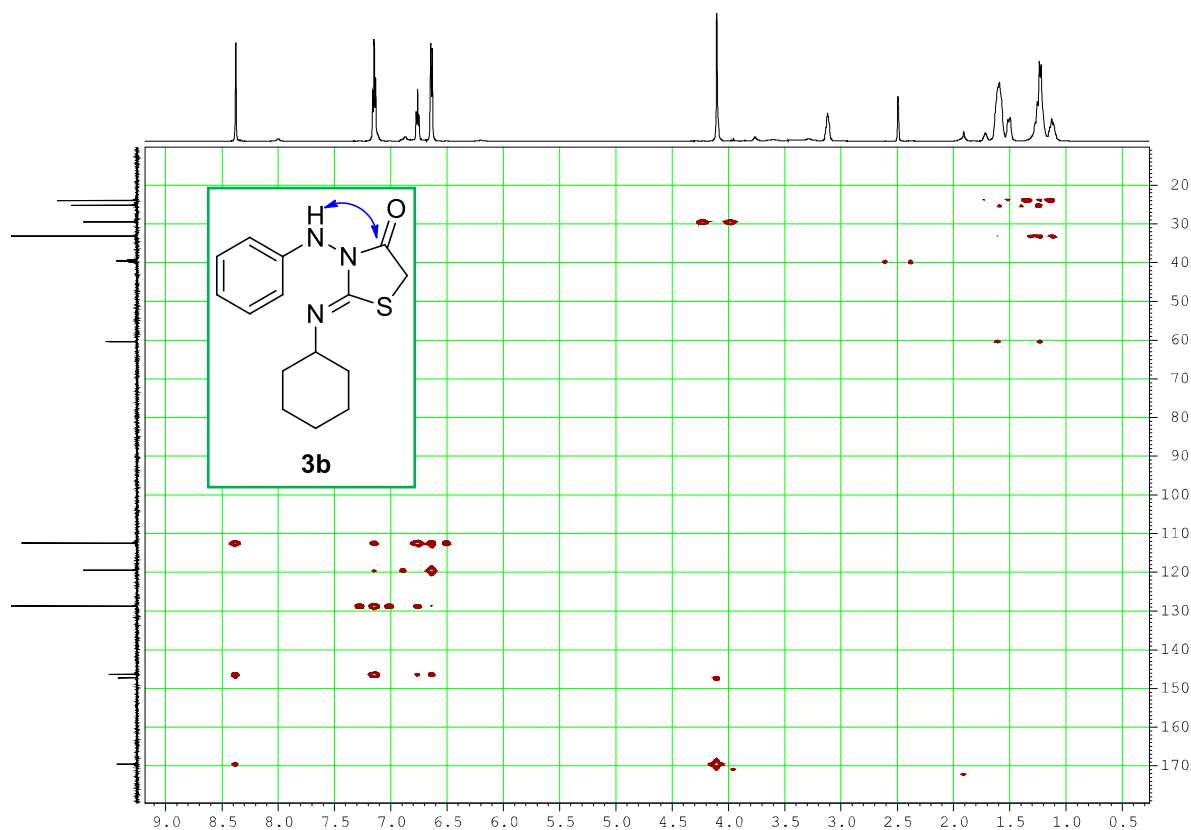


Рисунок 5. Фрагмент ЯМР НМВС спектра соединения **4b**.

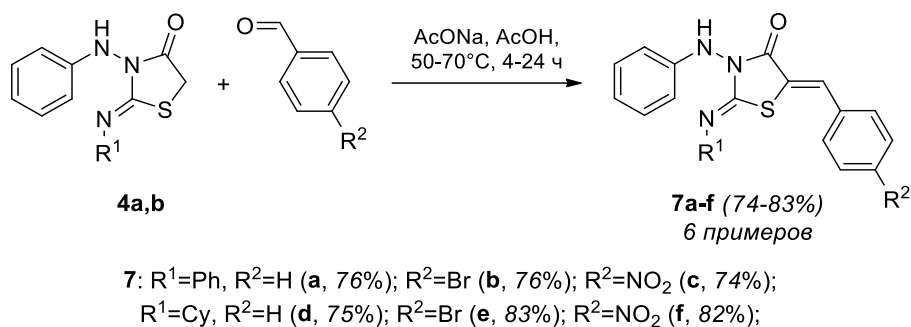
Исходя из полученных данных, можно заключить, что региоселективность циклизации тиосемикарбазидов с производными галогенуксусных кислот определялась, прежде всего, природой заместителей у атома азота в четвертом положении. При этом наибольшее влияние на процесс оказывали стерические особенности заместителей, а не их электронные эффекты.

3.3 Синтез арилметиленпроизводных тиазолидин-4-онов и диспиро(тиазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-оксиндолов)

Синтезированные тиазолидин-4-оны **3** и **4** содержали активные метиленовые группы, что давало возможность вводить их в реакцию альдольно-кетоновой конденсации с различными карбонильными соединениями. Из литературы известно, что эффективными условиями для получения продуктов альдольной конденсации метиленактивных тиазолидинонов является применение кислотных или основных катализаторов [137], повышающих электрофильность карбонильной группы или нуклеофильные свойства тиазолидинона соответственно.

Тиазолидиноны **4a,b** вступали в реакцию с бензальдегидом и его замещёнными производными, что приводило к образованию бензилиденпроизводных **7a-f** (Схема 7). Реакция осуществлялась в условиях кислотного катализа уксусной кислотой в присутствии ацетата натрия.

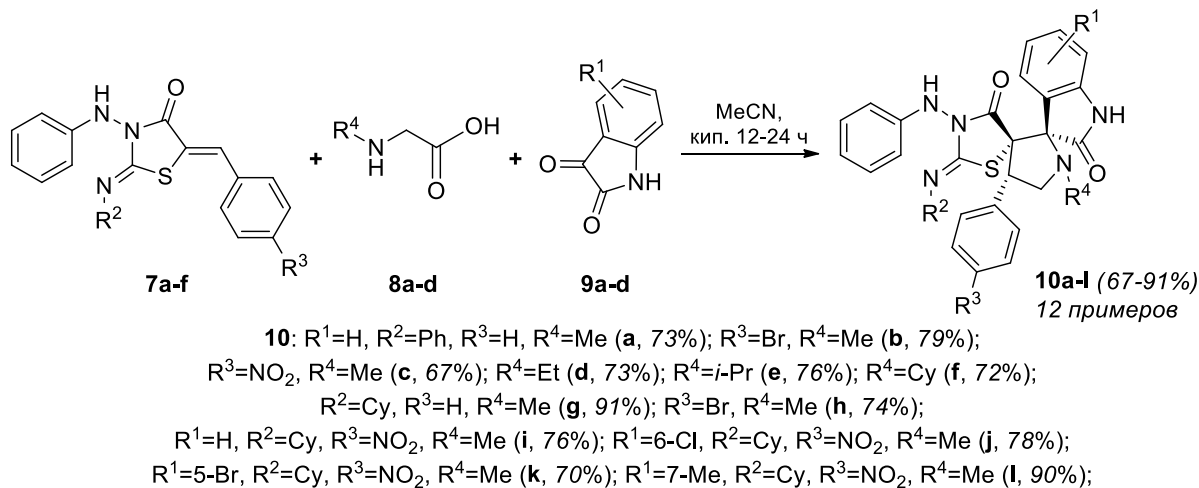
Схема 7



Полученные бензилиденпроизводные **7a-f** содержали активированные электроноакцепторными группами кратные С-С связи, поэтому могли быть использованы в качестве диполярофилов в реакции [3+2]-циклоприсоединения с азометиновыми илидами.

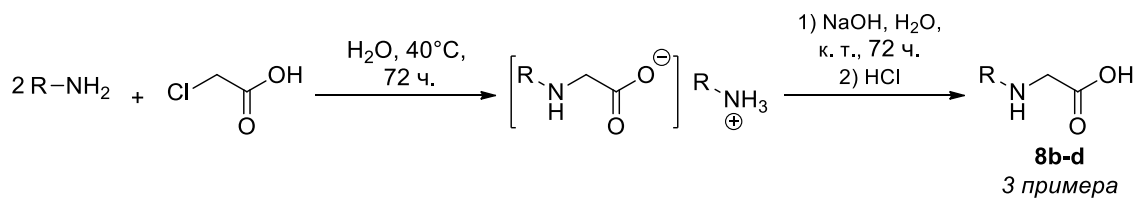
Исходя из вышеописанных свойств, соединения **7a-f** могли вводиться в трёхкомпонентную реакцию с N-алкиламинокислотами **8a-d** и различными замещенными изатинами **9a-d**, протекающую при кипячении исходных соединений в ацетонитриле и приводившую к диспирисочлененным тиазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-оксиндолам **10a-l** с хорошими выходами (Схема 8).

Схема 8



Для реакции использовался коммерчески доступный саркозин **8a** (N-метилглицин). Синтез остальных N-алкиламинокислот **8b-d** осуществлялся по разработанной нами методике из хлоруксусной кислоты и различных аминов. Для подавления побочных реакций ди- и полиалкилирования исходных аминов в реакцию вводился их пятикратный избыток. Промежуточно образующиеся аммонийные соли разлагались щелочами, а сами кислоты выделялись после подкисления (Схема 9)

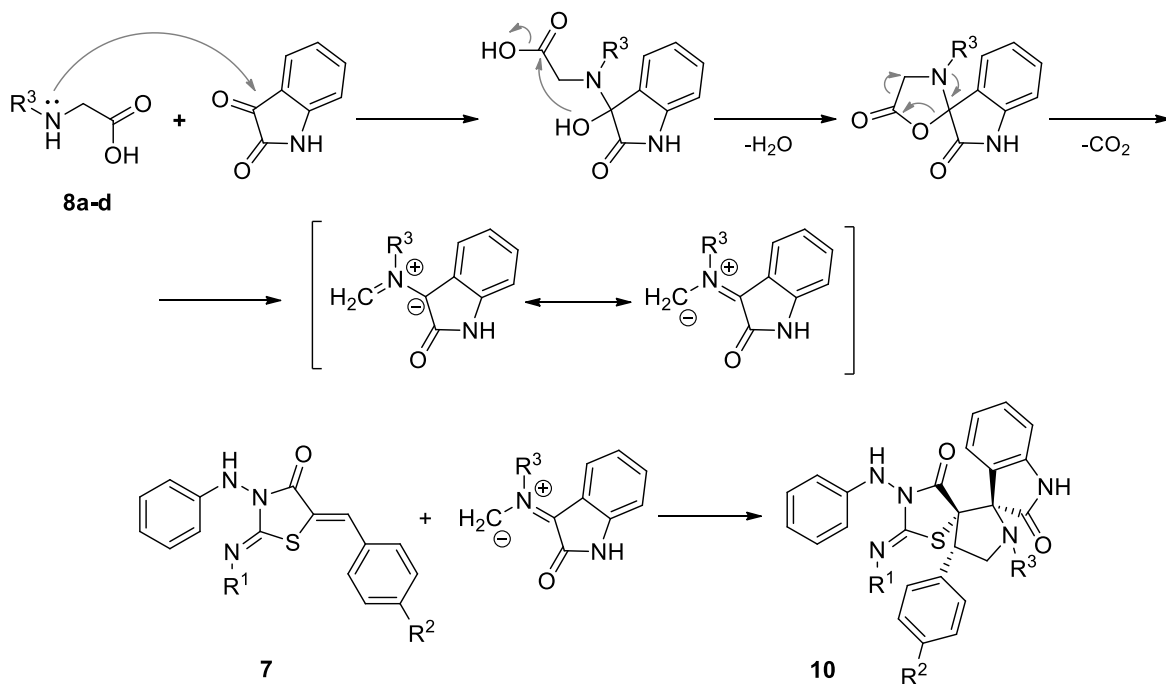
Схема 9



8; R=Et (**b**, 96%); R=iPr (**c**, 49%); R=Cy (**d**, 91%);

Процесс циклоконденсации протекал в две стадии. На первой стадии происходило нуклеофильное присоединение NH-группы аминокислоты к изатину и дальнейшее образование лактона, который под действием температуры распадался с выделением углекислого газа и азометинилида, представляющего собой диполь (Схема 10). Такая структура позволяла частице вступать в перициклическую реакцию с участием двойной связи бензилиденового фрагмента диполярофилов **7**. Образование новых связей и разрушение старых происходило синхронно. В итоге формировался новый пятичленный пирролидиновый цикл.

Схема 10



Региоселективность синхронных реакций циклоприсоединения контролируется орбитальными взаимодействиями диполей и ненасыщенных соединений (атомы с наибольшими и наименьшими орбитальными коэффициентами связываются попарно). В данном случае реакция протекала с высокой региоселективностью с образованием соединений **10a-l** с вицинальным расположением спироузлов.

Структуры полученных региоизомеров **10a-l** предложены, исходя из ЯМР ^1H спектров (рисунок 6), в которых в области 3.40–4.40 м.д. наблюдаются три триплета протонов пирролидинового цикла, что возможно только в случае предложенных региоизомерных структур.

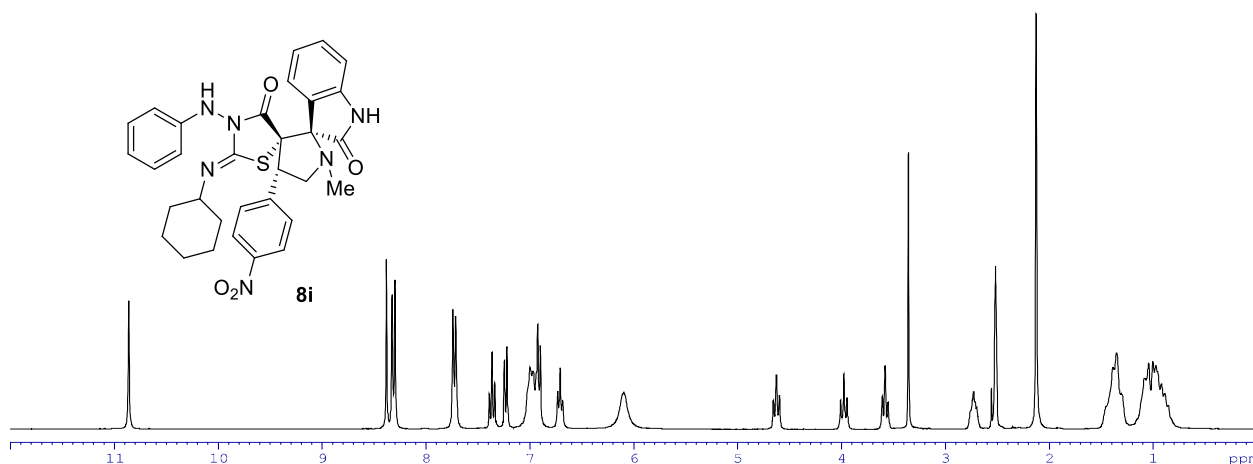
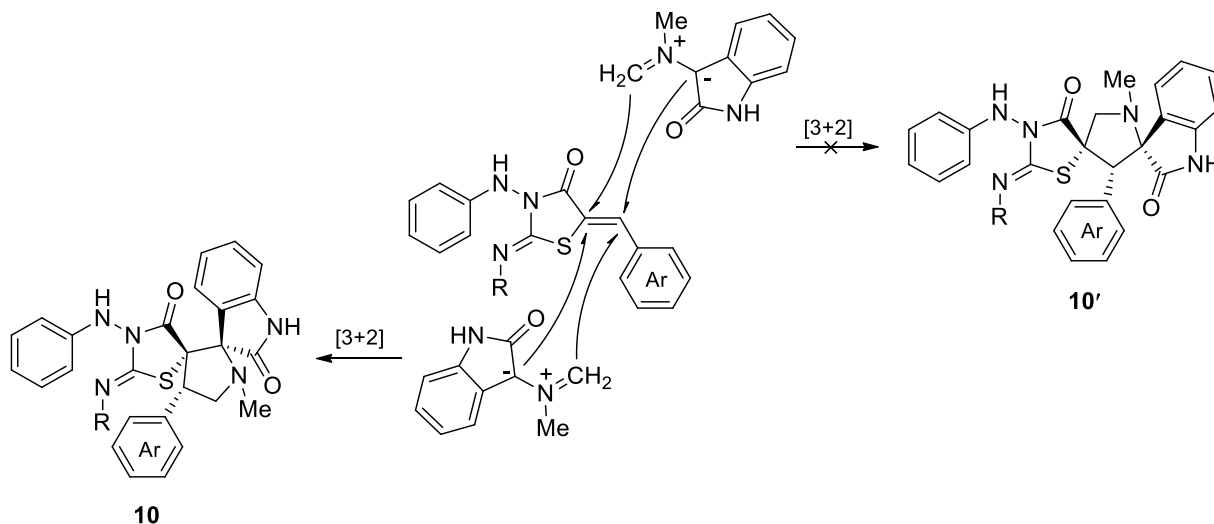


Рисунок 6. ЯМР ^1H спектр соединения **8i** в $\text{DMSO}-d_6$.

В гипотетическом варианте образования структур **10'** (Схема 11), в которой два четвертичных атома углерода приходились бы на 2 и 4 положения пирролидинового цикла, системы из трех триплетов в ЯМР ^1H спектре не наблюдалось бы. Имеющиеся в литературе данные также говорят об образовании подобных региоизомеров, а реакция со схожими по строению диполярофилами во всех случаях приводила к индивидуальному диастереомеру.

Схема 11



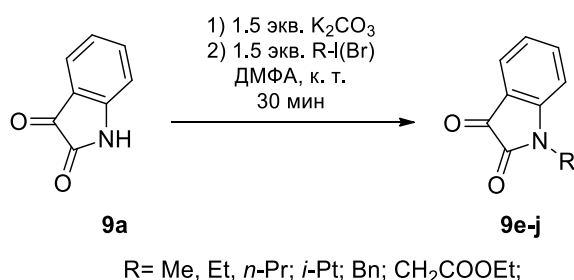
3.4 Синтез оксиндолилиденпроизводных тиазолидин-4-онов и диспиро[индолин-3,4'-пирролидин-3',5''-тиазолидинов]

Хотя полученные ранее 3,2'-спиропирролидиноксиндольные производные **10a-l** являются редким примером структур такого типа, получаемых только синтетическими методами, значительно больший интерес представляют 3,3'-спиропирролидиноксиндолы.

Данная полигетероциклическая система является часто встречающимся в природных соединениях мотивом, обуславливающая в значительной мере их биологические свойства и потому привлекающая к себе внимание многих химиков-синтетиков. В связи с этим далее мы решили сосредоточиться на получении подобных структур, несколько изменив стратегию сборки конечных спиропирролидинов.

Для осуществления дальнейших превращений нами предварительно по реакции алкилирования изатина **9a** с различными алкилгалогенидами в присутствии основания в ДМФА была получена серия различных N-замещённых изатинов **9e-j** (Схема 12).

Схема 12



Благодаря наличию в структуре изатина активной карбонильной группы тиазолидин-4-оны **3** и **4** также могли вводиться с ними в альдольную конденсацию. Серия опытов показала, что наиболее подходящими условиями для образования оксиндолилиденпроизводных **11a-f** является кипячение исходных соединений в метаноле в присутствии 5 мол% водного раствора гидроксида калия. В то же время наилучшие результаты в синтезе структур **12a-i** стало применение катализирующей системы уксусная кислота — ацетат натрия (Схемы 13,14).

Схема 13

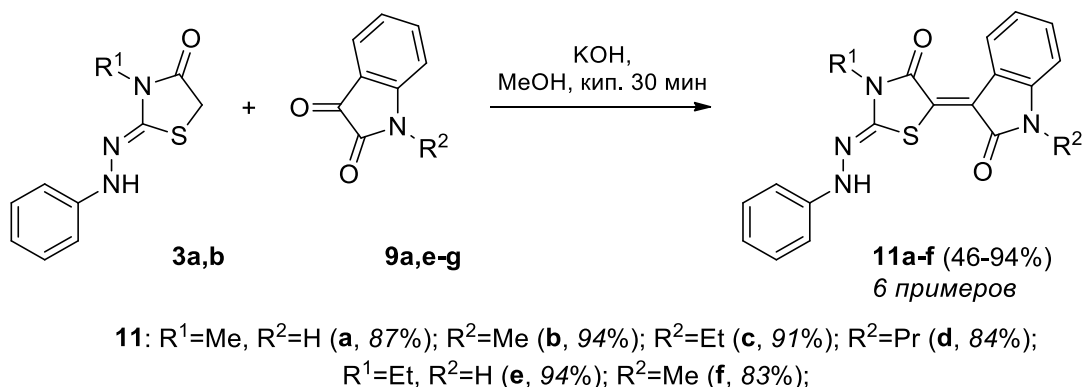
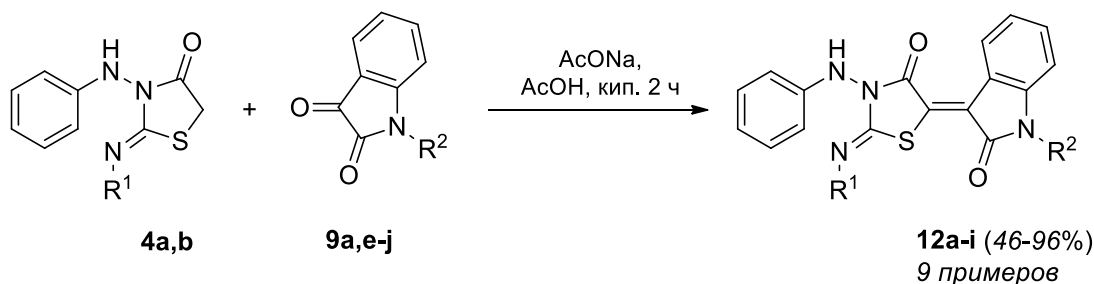


Схема 14



12: R¹=Ph, R²=H (**a**, 72%); R²=Me (**b**, 89%); R²=Et (**c**, 71%); R²=Pr (**d**, 68%);
R²=*i*-Pt (**e**, 70%); R²=Bn (**f**, 96%); R²=CH₂COOEt (**g**, 65%); R¹=Cy, R²=H (**h**, 46%); R²=Me (**i**, 75%);

В ЯМР ¹H спектрах полученных соединений **11a-g**, **12a-i** наблюдается слабопольный сдвиг сигналов протонов C(4')H оксииндольного фрагмента по сравнению с сигналами других протонов бензольных колец (Рисунок 7). Это объясняется близостью карбонильного атома кислорода C(4)=O, что говорит о высокой диастереоселективности образования данных исключительно в виде *Z*-изомеров относительно экзоциклических углерод-углеродных связей.

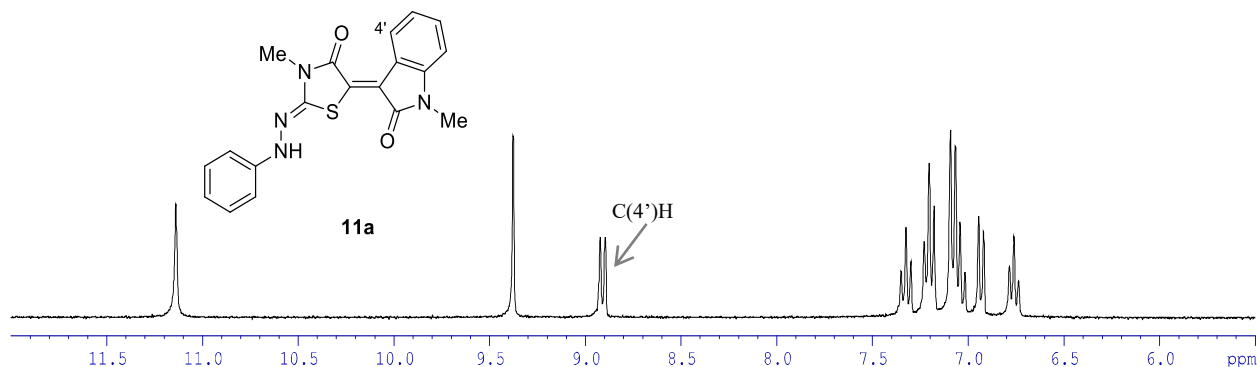
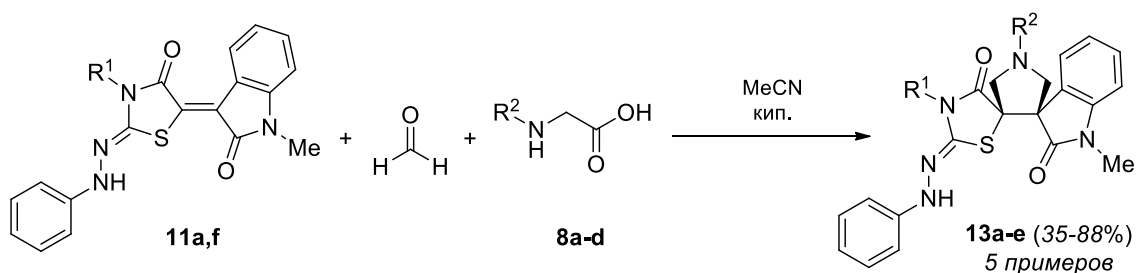


Рисунок 7. Фрагмент ЯМР ¹H спектра соединения **11a**.

Полученные оксиндолилиденпроизводные **11** и **12** также имели в своей структуре двойные связи, что позволяло вводить эти соединения в реакцию [3+2]-циклоприсоединения, приводящую к образованию спироциклических производных пирролидина.

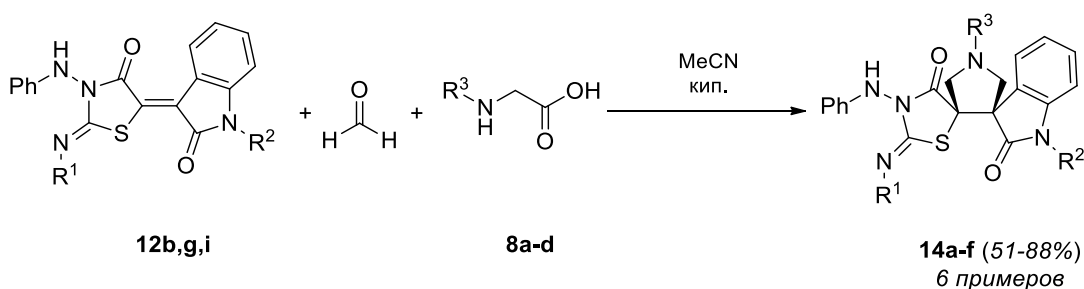
Для этого синтезированные ранее продукты конденсации с изатином или его производными сочетали с избытком параформа и различных аминокислот **8**. В результате образовывались соответствующие диспиропроизводные **13** и **14** с иным типом сочленения оксиндольного и пирролидинового цикла (Схемы 15, 16)

Схема 15



13: R¹=Me, R²=Me (**a**, 56%); R²=Et (**b**, 35%); R²=*i*-Pr (**c**, 41%); R²=Cy (**d**, 73%);
R¹=Et, R²=Me (**e**, 88%);

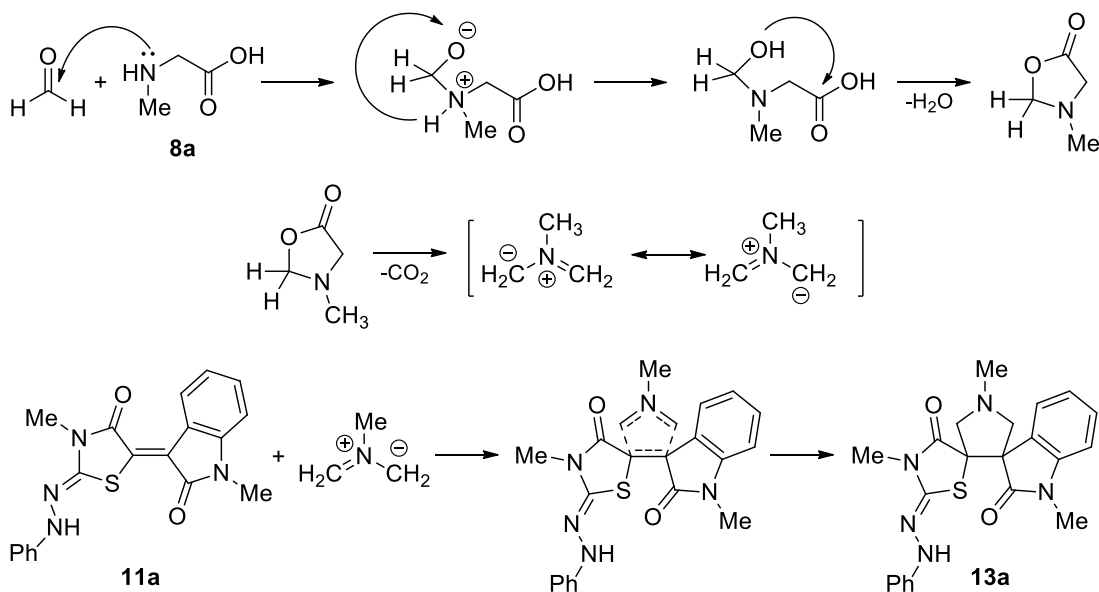
Схема 16



14: R¹=Ph, R²=Me, R³=Me (**a**, 79%); R³=Et (**b**, 79%); R³=*i*-Pr (**c**, 77%); R³=Cy (**d**, 82%);
R²=CH₂COOEt, R³=Me (**e**, 88%); R¹=Cy, R²=Me, R³=Me (**f**, 51%);

По аналогии с бензилиденпроизводными реакция циклоконденсации соединений **11** и **12** представляла собой двухстадийный процесс. На первой стадии происходило нуклеофильное присоединение атома азота аминокислоты к параформу с последующим отщеплением воды и образованием лактона. Далее лактон под действием температуры распадался с отщеплением углекислого газа, а в растворе образовывался реакционноспособный азометинилид, представляющий собой диполь, который на второй стадии участвовал в реакции [3+2]-циклоприсоединения (Схема 17). В связи с тем, что взаимодействие диполя происходило равновероятно по обеим энантиотопным сторонам кратной связи диполярофилов **11** и **12**, конечные диспироциклические соединения **13** и **14** образовывались в виде рацематов.

Схема 17



Несмотря на формирование в процессе реакции двух стереоцентров, конечные соединения образовывались в виде единственных диастереомеров, что указывает на синхронность протекания реакции через перициклическое переходное состояние.

Структура полученных соединений была подтверждена в результате рентгеноструктурного исследования для соединения **13d** (Рисунок 8).

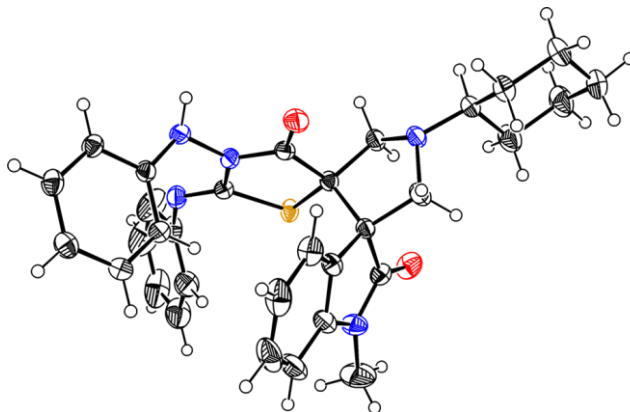
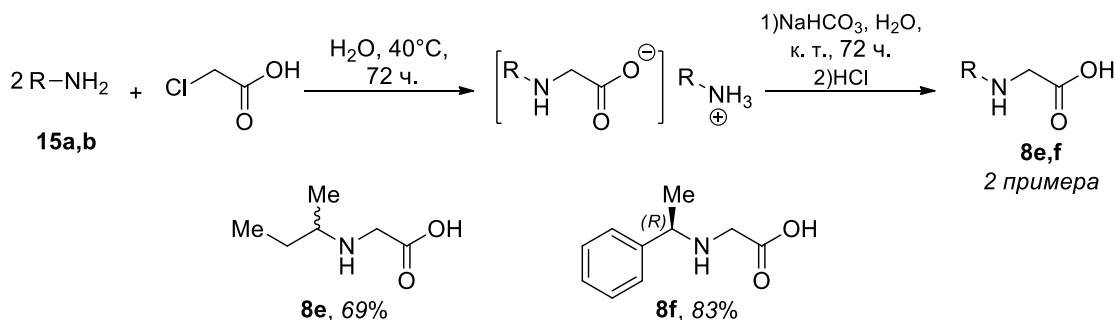


Рисунок 8. Данные рентгеноструктурного анализа кристалла соединения **13d**.

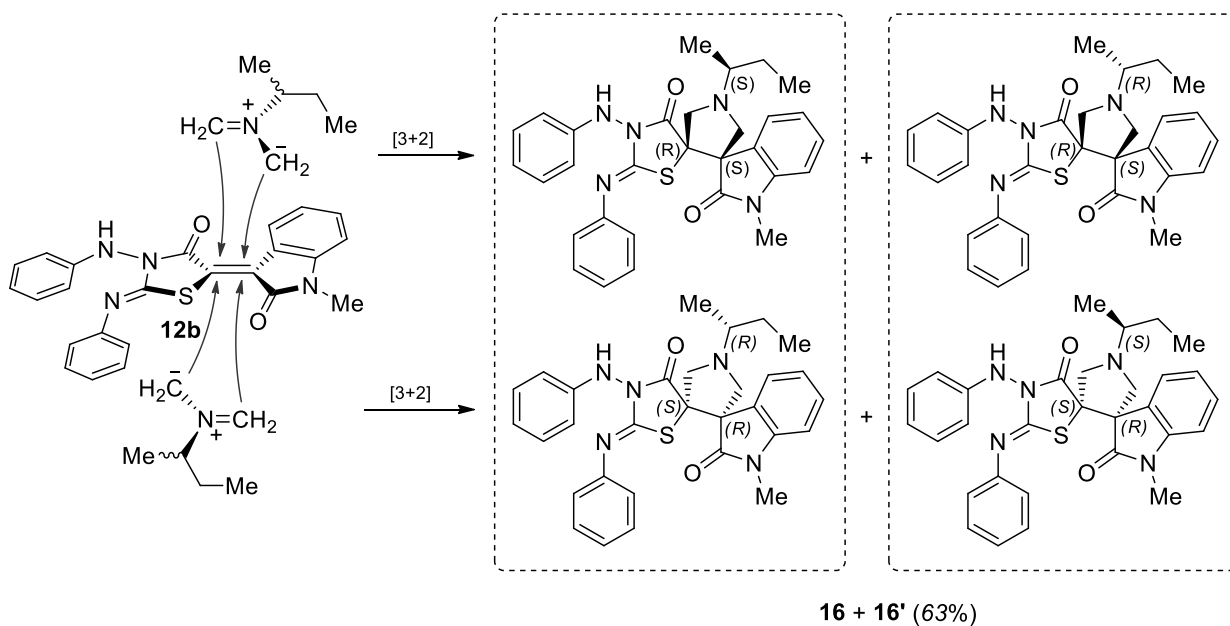
Интересным направлением в исследовании закономерностей данной реакции стало использование хиральных аминокислот. Синтез этих соединений осуществлялся по ранее упомянутой методике с применением соответствующих хиральных аминов **15a,b**. В результате удалось получить рацемический N-втор-бутилглицин **8e**, а также оптически чистый N-(1-фенилэтил)глицин **8f** (Схема 18).

Схема 18



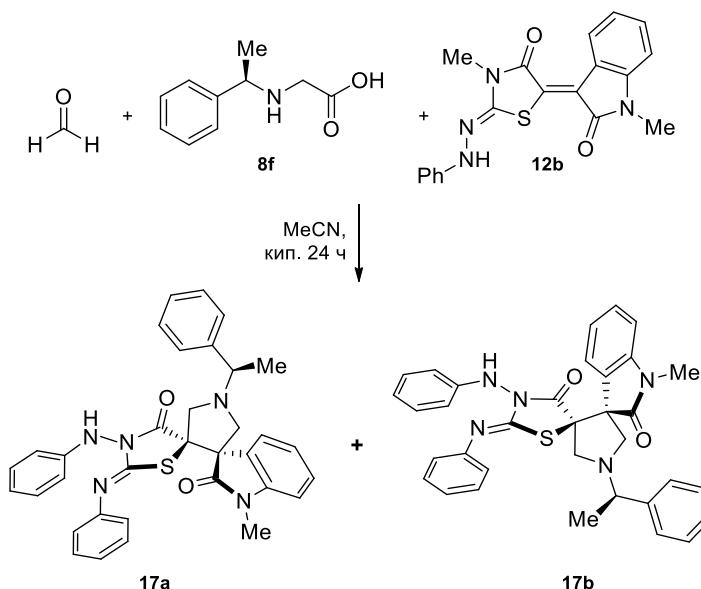
Введение в реакцию диполярного циклоприсоединения рацемата *N*-втор-бутилглицина **8e** и параформа с илиденпроизводным **12b** сопровождалось образованием смеси диастереомеров **16** и **16'** в соотношении 1:1 вследствие равновероятной атаки диполя по обеим энантиотопным сторонам молекулы диполярофила с общим выходом 63% (Схема 19). При этом каждый из диастереомеров **16** и **16'** был представлен смесью энантиомеров. Разделение такой смеси представлялось трудоёмкой и нецелесообразной задачей, вследствие малого хроматографического разрешения (*R_s*) для данных диастереомеров, а также итогового получения рацематов, а не оптически чистых соединений.

Схема 19



Реакция с тем же диполярофилом **12b** в случае применения (*R*)-*N*-(1-фенилэтил)глицина **8f** привела к образованию двух диастереомеров **17a** и **17b**, каждый из которых был представлен в виде единственного энантиомера (Схема 20). Это давало возможность применить к данной смеси классические методы разделения.

Схема 20



Индивидуальные диастереомеры **17a** и **17b** были разделены при помощи препаративной ВЭЖХ с чистотой 99.2% и 97.5% (Рисунок 9) и полностью охарактеризованы. По данным анализа на хиральной колонке для одного из диастереомеров значение энантиомерного избытка составило 95.5%.

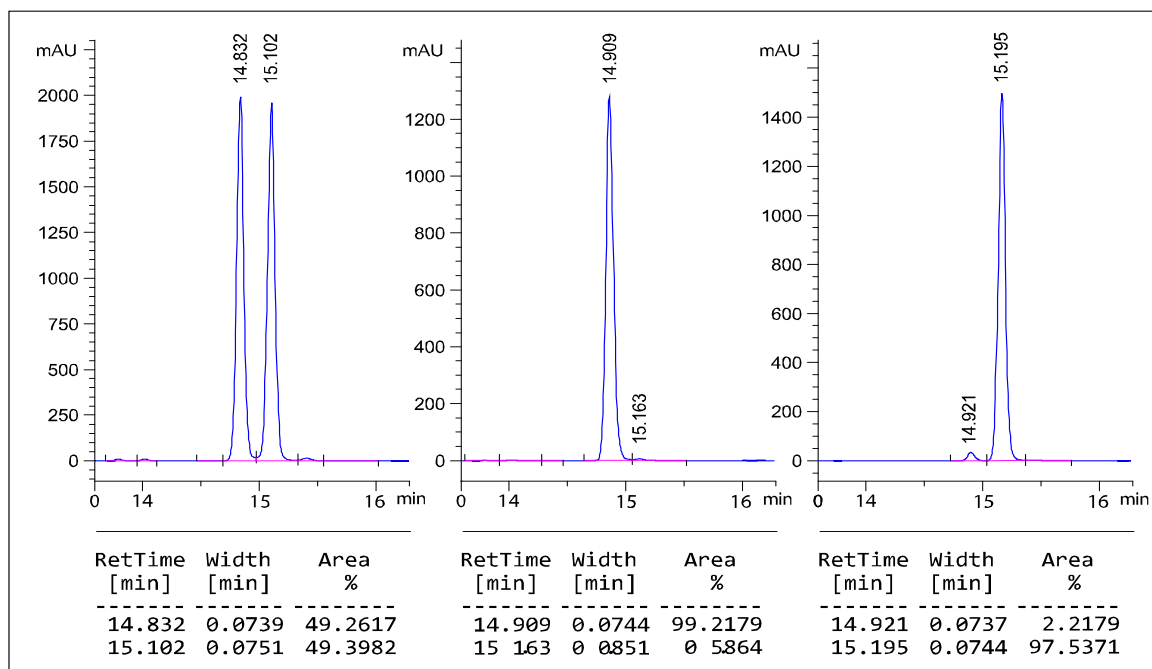


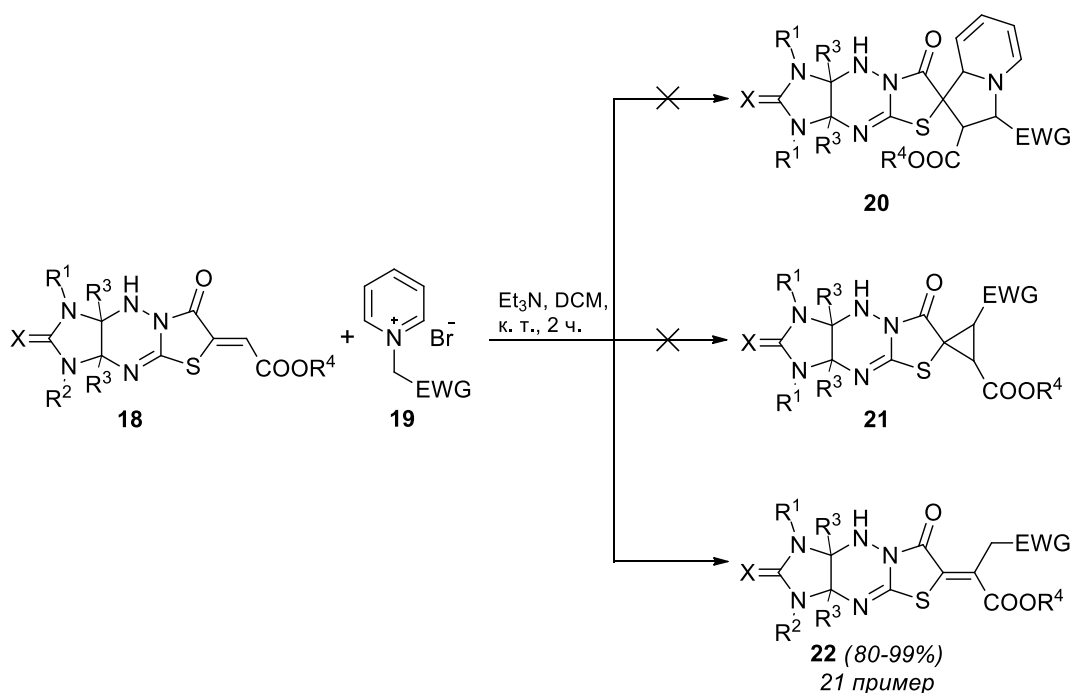
Рисунок 9. Хроматограмма смеси 1:1 и индивидуальных диастереомеров **17a** и **17b**.

Таким образом, можно говорить об эффективности данного метода для сборки диспироциклических производных пирролидина на основе функционализированных тиазолидин-4-онов, который позволяет получать такие соединения в индивидуальном виде с высоким диастереомерным и энантиомерным избытком, что может представлять особый интерес в медицинской химии и синтезе природных соединений.

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

Ранее было обнаружено, что реакция имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов **18** с пиридиниевыми илидами, генерируемыми из солей пиридиния **19** в присутствии триэтиламина, протекала по нетипичному пути с образованием вместо ожидаемых продуктов циклопропанирования **20** [138] или [3+2]-циклоприсоединения **21** [139] тетразамещённых алкенов **22** (Схема 21) [140].

Схема 21



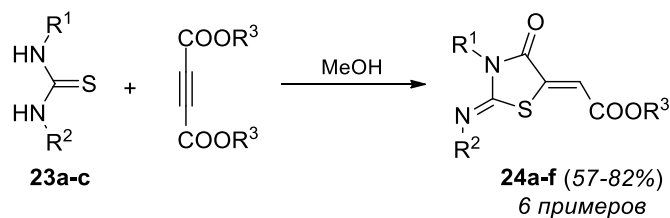
Поскольку данные соединения содержат электронодефицитные кратные связи, они также могут представлять интерес в качестве диполярофилов для реакции [3+2]-циклоприсоединения. С другой стороны наличие двух функциональных групп позволяет получать на их основе различные конденсированные гетероциклические системы, что открывает возможности дополнительной модификации собираемых полигетероциклических структур.

Далее было решено проверить общность метода подобной С-Н функционализации 5-илидензамещённых тиазолидин-4-онов. Для этого в начале по реакции тиомочевин или их производных с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты была получена серия различных тризамещённых алкенов.

Взаимодействие дизаменённых тиомочевин **23a-c** [141] с диметил- и диэтилацетилендикарбоксилатом приводило к формированию тиазолидин-4-онов **24a-f**, причём в случае несимметричной 1-метил-3-фенилтиомеочевины заключительное ацилирование

протекало региоселективно по атому азота с метильным заместителем (Схема 22).

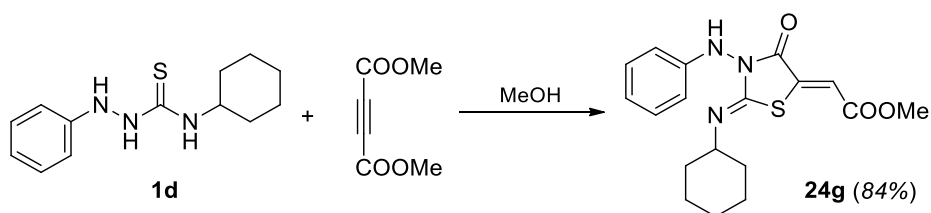
Схема 22



24a-f: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Me}$ (**a**, 75%), $\text{R}^3=\text{Et}$ (**b**, 66%),
 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Ph}$, $\text{R}^3=\text{Me}$ (**c**, 57%), $\text{R}^3=\text{Et}$ (**d**, 82%),
 $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$, $\text{R}^3=\text{Me}$ (**e**, 86%), $\text{R}^3=\text{Et}$ (**f**, 66%);

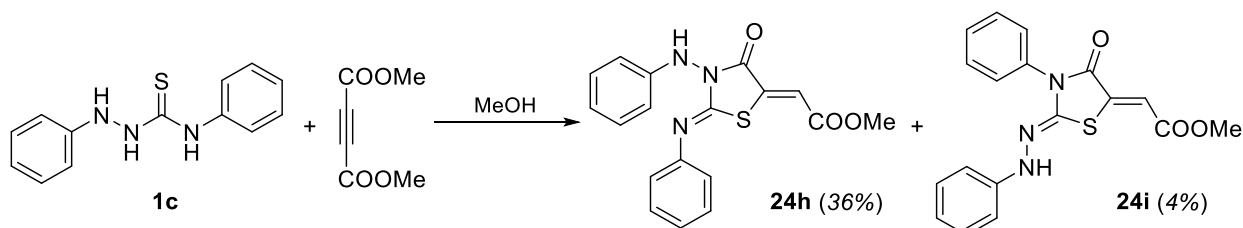
Полученные ранее тиосемикарбазиды **1c,d** также вводились в реакцию с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты. При этом наблюдалась различная региоселективность циклизации в зависимости от заместителя при четвёртом атоме азота тиосемикарбазиды. В случае 1-фенил-4-циклогексилтиосемикарбазиды **1d** после первоначального алкилирования серы происходило ацилирование только второго атома азота сложноэфирной группой, приводившее к аддукту **24g** (Схема 23).

Схема 23



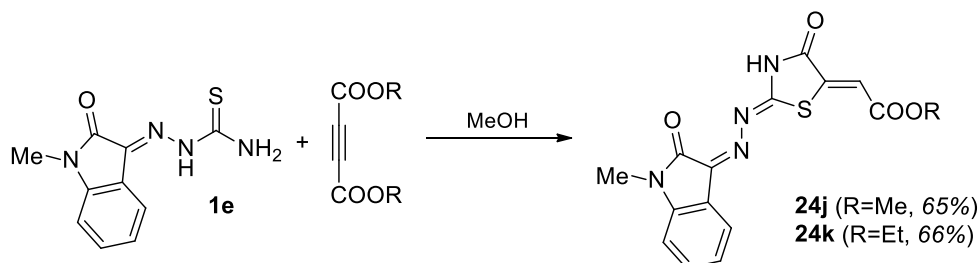
В тоже время для 1,4-дифенилтиосемикарбазиды **1c** циклизация протекала неселективно, и образовывалась смесь продуктов циклизации **24i** и **24j** по второму и четвёртому атомам азота соответственно (Схема 24). Смесь удалось разделить дробной кристаллизацией. Структуры тиазолидин-4-онов **24g** и **24j** были подтверждены по данным ЯМР $\{^1\text{H}\text{---}^{13}\text{C}\}$ HMBC экспериментов. Наблюдаемые кросс-сигналы атомов водорода NH-групп с атомами углерода 4- $\text{C}=\text{O}$ (для **24h**) или 2- $\text{C}=\text{N}$ фрагмента (для **24i**) однозначно доказывали отнесение полученных соединений к конкретным региоизомерам.

Схема 24



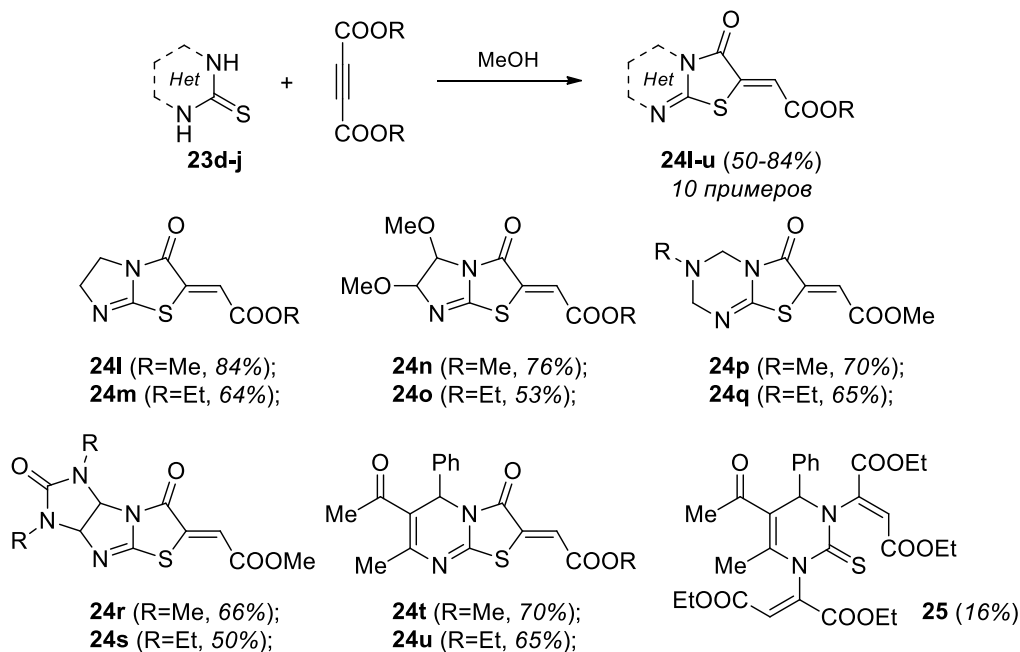
Реакция тиосемикарбазона N-метилизатина (метисазона) **1e** [142] с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты происходила с образованием исключительно продуктов циклизации по четвертому атому азота **24j,k**, что, вероятно, было обусловлено его большей нуклеофильностью (Схема 25).

Схема 25



Гетероциклические соединения **23d-j**, содержащие в своей структуре тиомочевинный фрагмент [143-145], реагировали с диалкилацетилендикарбоксилатами аналогично ациклическим структурам, однако приводили к формированию тиазолидинового цикла в составе би- и трициклических гетероциклических систем **24l-u**. При этом в ходе реакции пириимидин-2-тиона, полученного по реакции Бидженелли, с диэтилацетилендикарбоксилатом, наряду с тиазоло[3,2-*a*]пириимидином **24u** образовывался побочный продукт двойного присоединения **25** (Схема 26)

Схема 26



Формирование в ходе циклоконденсации пятичленного тиазольного, а не шестичленного тиазинового цикла доказано сравнением с литературными данными [146,147] констант спин-спинового расщепления сигналов атомов углерода карбонильных групп (4-C=O) на водородном

атоме винильного фрагмента =CH (Рисунок 10). В спектрах ЯМР ^{13}C GATED соединений **24f,g,m** сигналы соответствующих атомов углерода проявляются в виде дублетов при 157.8–164.4 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{CH}} = 5.3\text{--}5.5$ Гц, что характерно для взаимного *цис*-расположения лактамной C=O группы и водородного атома относительно экзоциклической C=C связи (Рисунок 11).

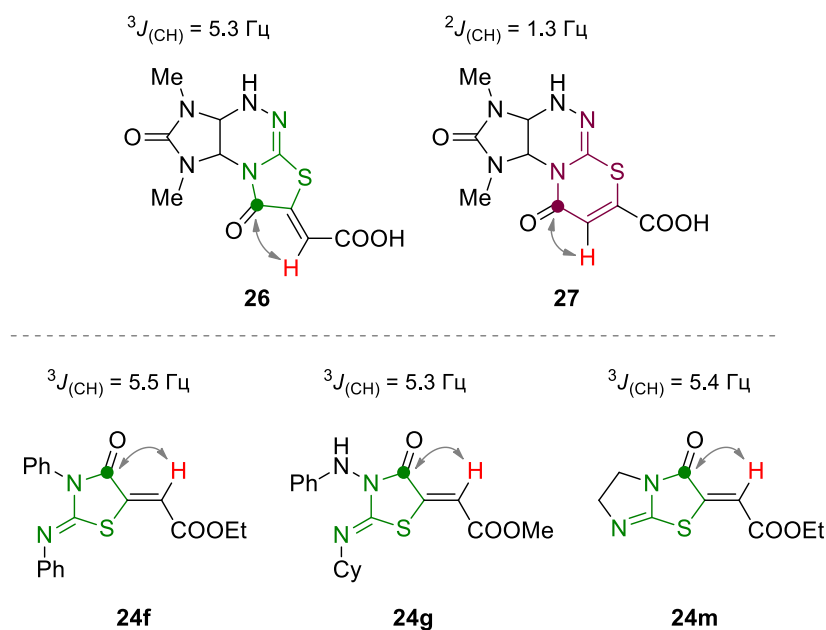


Рисунок 10. Отдельные константы СН-связей $^3J_{\text{CH}}$ и $^2J_{\text{CH}}$ для тиазолов и тиазинов.

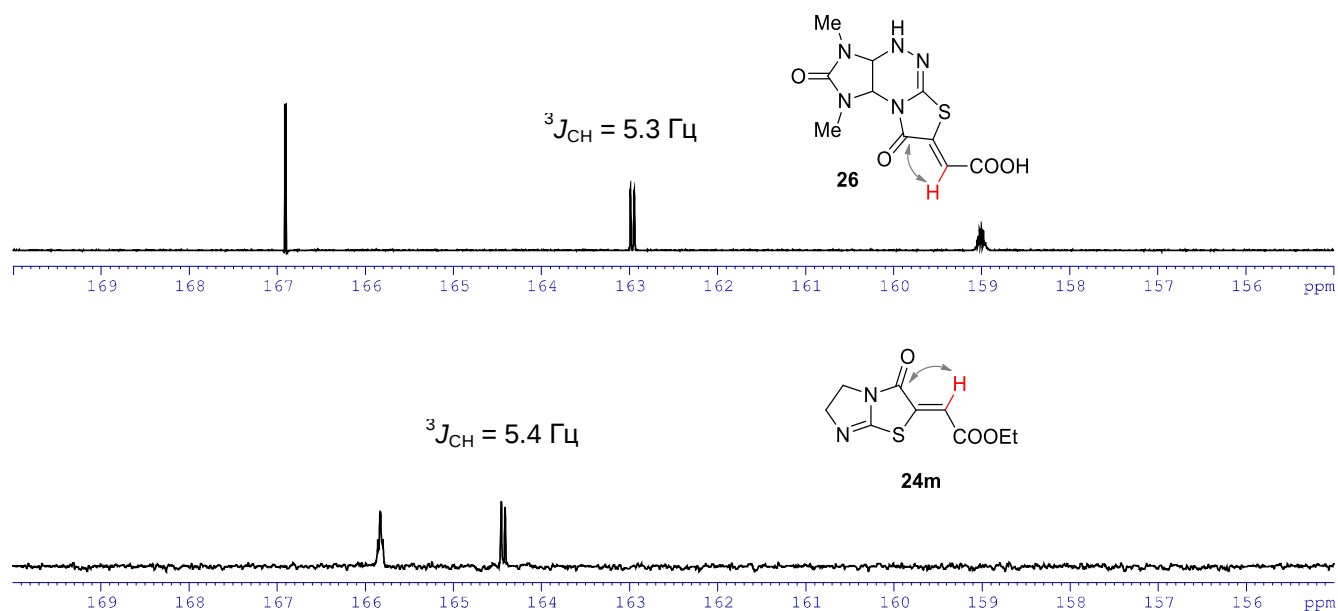


Рисунок 11. Спектры экспериментов ЯМР ^{13}C GATED для соединений **24m** и **26**

Кроме того структуры бигетероциклического производного тиазолидин-4-она **24u**, а также сопутствовавшего ему побочного продукта диалкилирования **25** были однозначно доказаны в ходе рентгеноструктурного исследования (Рисунок 12).

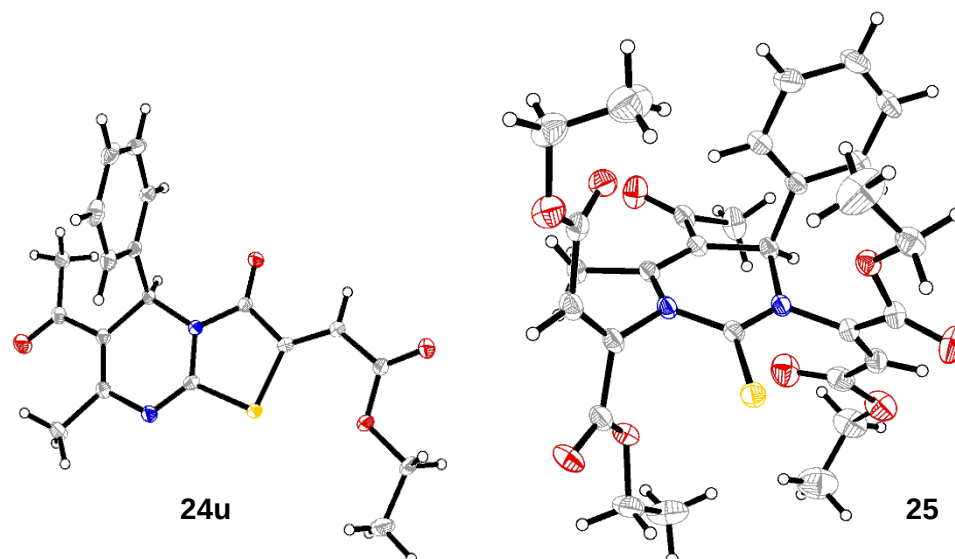
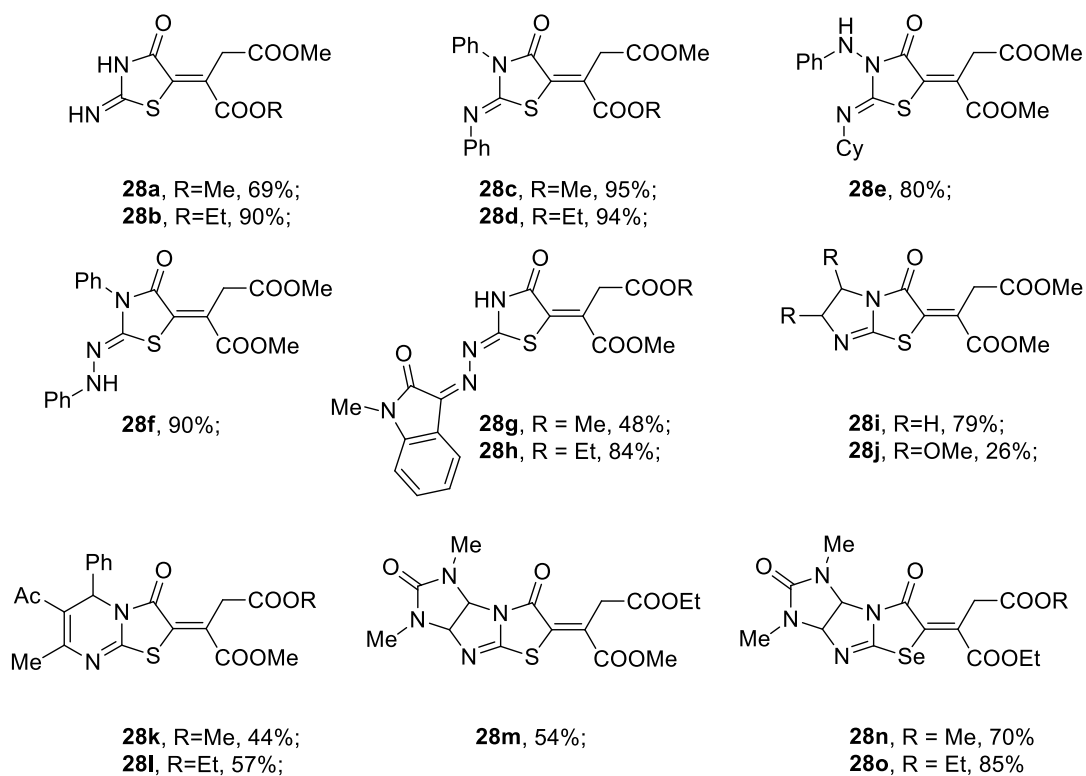
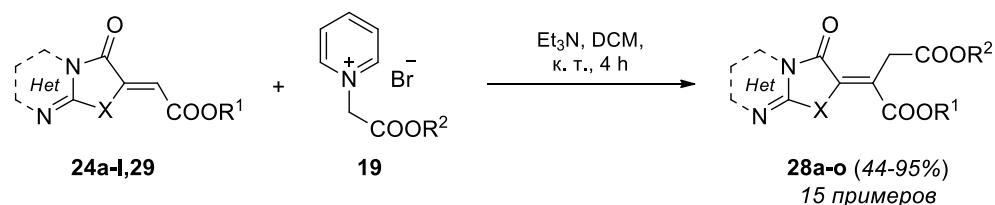


Рисунок 12. Данные рентгеноструктурного анализа кристаллов соединений **24u** и **25**.

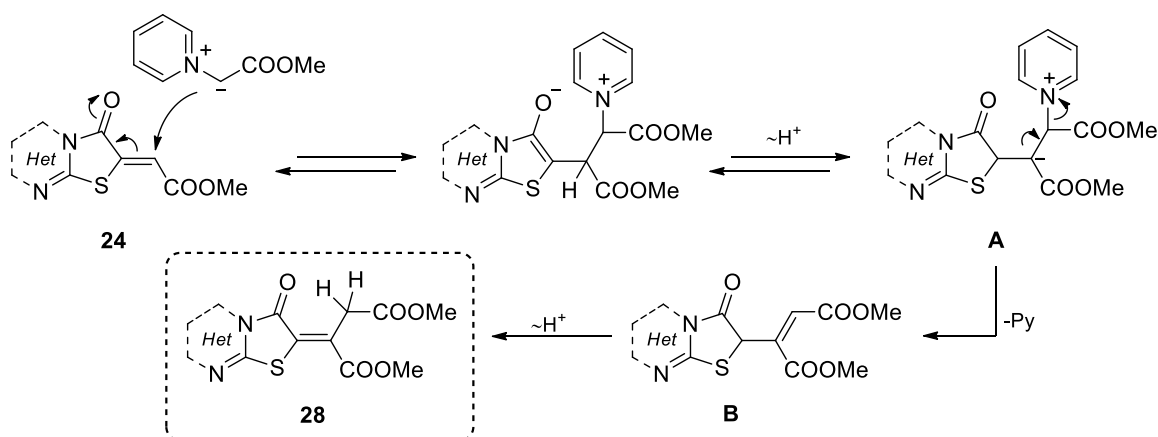
Полученные тиазолидин-4-оны **24**, содержащие экзоциклические кратные связи в пятом положении тиазольного цикла, по аналогии с имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинами **18** вводились в реакцию с солями пиридиния **19** в присутствии основания. Во всех случаях наблюдалась идентичная реакционная способность по отношению к генерируемым пиридиниевым илидам — происходила функционализация экзоциклической кратной связи тиазольного цикла с образованием аддуктов **28**. В реакцию были введены как различные замещённые тиазолидин-4-оны, так и их би- и полигетероциклические производные, кроме того был использован полученный ранее селеназол **29** [148], проявивший в итоге аналогичную реакционную способность и давший соответствующие продукты **28n,o** (Схема 27).

Схема 27



Для данного превращения был предположен следующий механизм. Первоначально генерируемый из соли пиридиния под действием триэтиламина пиридиниевый илид присоединялся к алкену **24**, образуя аддукт **A**. Далее происходило отщепление молекулы пиридина с образованием производного малеиновой кислоты **B**, которое претерпевало заключительную таутомеризацию в более стабильную систему **28**.

Схема 28



Изменения в структуре полученных соединений фиксировали по данным масс-спектрометрии высокого разрешения, а также по изменениям в ^1H и ^{13}C ЯМР спектрах. Для соединений **25a-l** в протонных спектрах ЯМР был обнаружен синглет в области четырёх миллионов долей, соответствующий метиленовой группе. В случае соединений **28m-o** водороды метиленового фрагмента были диастереотопными, в связи с чем в спектрах регистрировались два дублета с константами спин-спинового взаимодействия $^2J_{\text{CH}} = 17.2\text{--}17.3$ Гц (Рисунок 13), что наблюдалось и для ранее полученных тетразамещённых алкенов **22** со схожим строением [138].

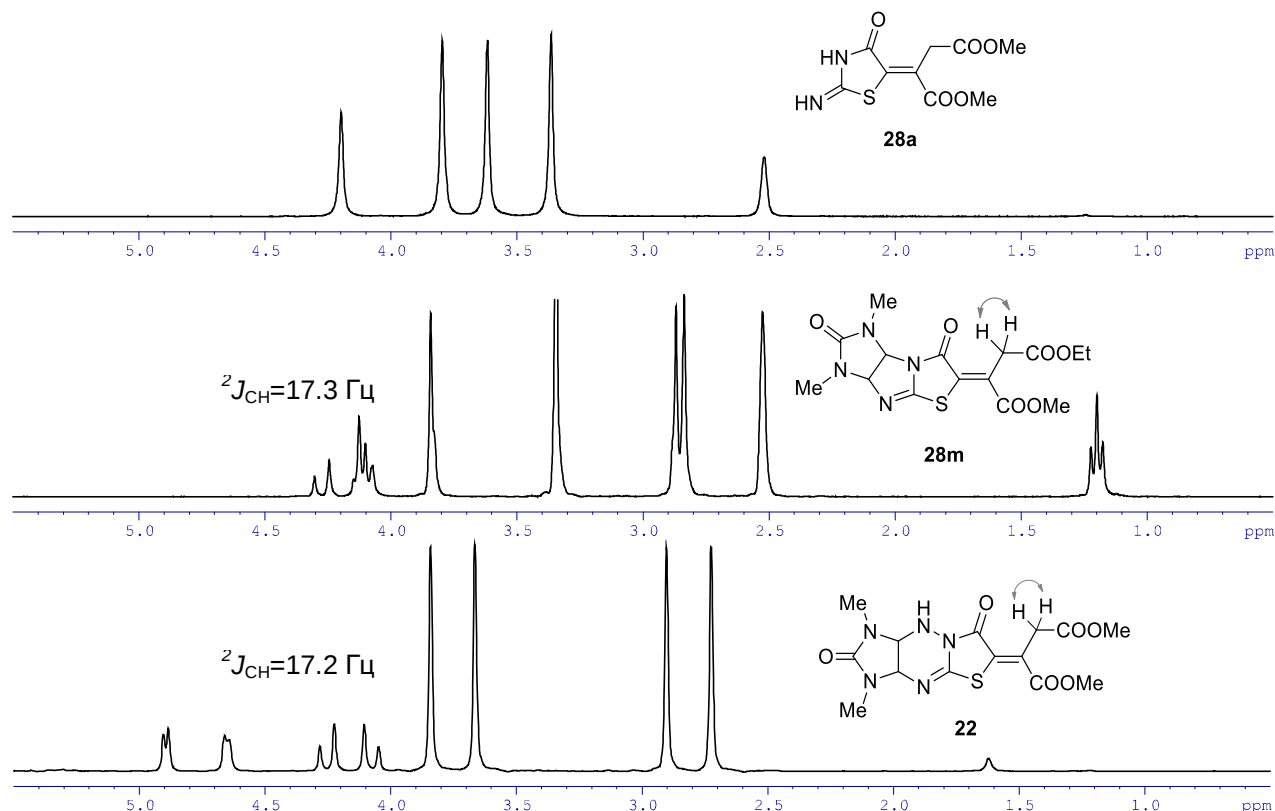


Рисунок 13. Фрагменты ^1H ЯМР спектров соединений **22** и **28a,m**.

Таким образом, рассмотренный метод C-H функционализации кратной связи оказался эффективен для широкого ряда субстратов. Реакция протекала как с различными замещёнными тиазолидин-4-онами, так и с их би- и трициклическими производными. Во всех случаях присоединение пиридиниевых илидов сопровождалось образованием исключительно тетразамещённых алкенов. Такая селективная реакционная способность может оказаться весьма полезной при получении производных янтарной и аконитовой кислот.

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

Как отмечалось выше, сочетание нескольких фармакофорных систем в одной молекуле может быть реализовано, в том числе, за счёт формирования спирополигетероциклических систем. Такие структуры обладают более жёсткой пространственной ориентацией, что влияет на селективность связывания с биологическими мишенями. На предыдущем этапе работы уже был продемонстрирован вариант сочетания тиазольного, пирролидинового и оксиндольного гетероциклических фрагментов в единой диспироциклической системе с возможностью получения итоговых соединений в энантимерно чистом виде.

Однако диспироциклические производные пирролидина хорошо известны в литературе, поэтому далее мы решили сосредоточиться на получении принципиально новых триспироциклических производных пирролидина. Интересно, что синтез таких структур ограничен всего несколькими примерами, причём почти во всех случаях структуры имеют линейное расположение спироузлов (Рисунок 14), а известные триспироаннелированные пирролидины имеют два одинаковых оксиндольных фрагмента [70, 149, 150].

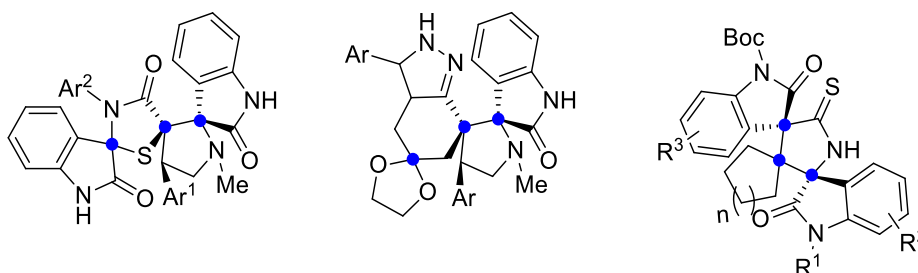
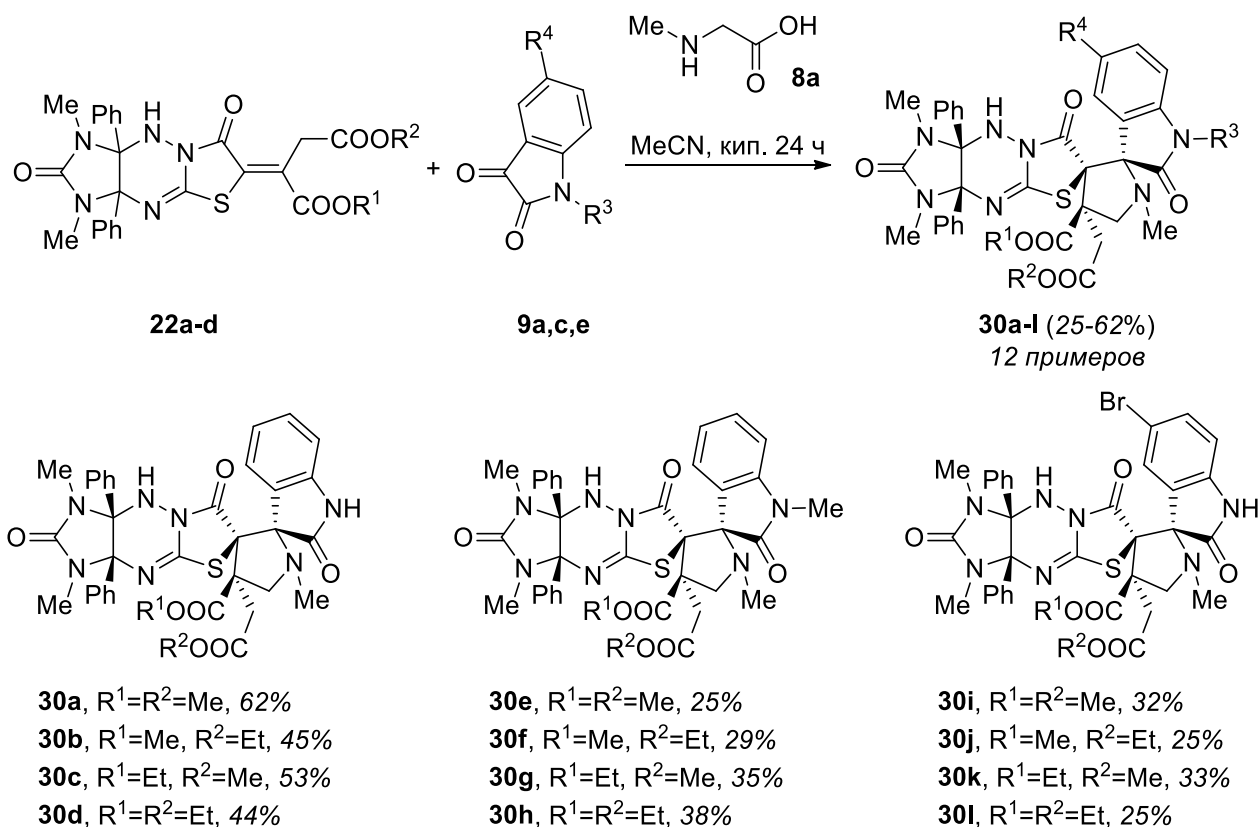


Рисунок 14. Представители триспироциклических производных пирролидина.

В качестве отправной точки нами были взяты упомянутые выше имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазины **22**, являющиеся продуктами конденсации соответствующих тризамещённых алкенов с пиридиниевыми илидами. Они обладали как электронодефицитными кратными связями, способными вступать в реакции диполярного циклоприсоединения, так и дополнительными функционализированными заместителями, которые можно было подвергать дальнейшей модификации.

Несмотря на значительную пространственную нагруженность тетразамещённых двойных связей в соединениях **22a-d**, нам удалось осуществить реакцию циклоконденсации с объёмными азометиновыми илидами, генерируемыми из саркозина **8a** и изатинов **9**. В итоге была получена серия диспироциклических аддуктов **30**, которые образовывались хоть и с умеренными выходами, зато при формировании сразу трёх стереоцентров в виде единственных диастереомеров (Схема 29).

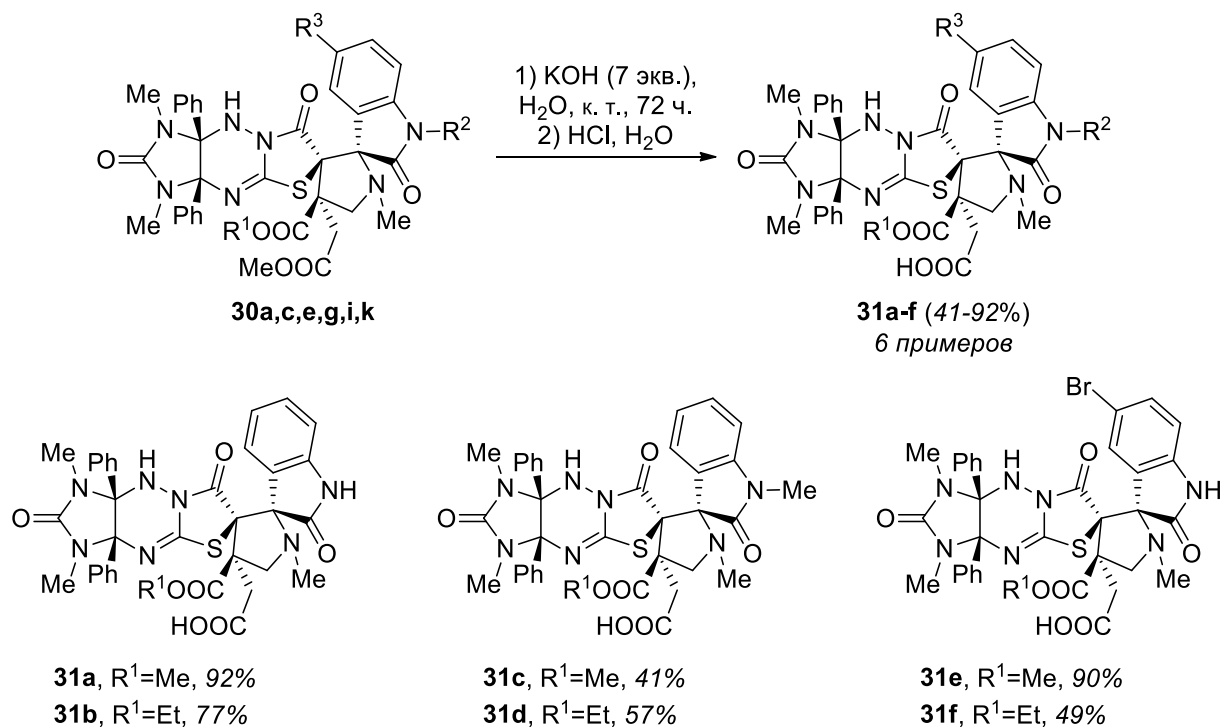
Схема 29



В структуре полученных диспироциклических продуктов имелись пространственно сближенные сложноэфирные группы, модификацией которых мы планировали сформировать ещё один спиротсочленённый с пирролидином гетероцикл. Из литературы известно, что при высокотемпературной обработке подобных соединений с аминами возможно осуществить циклизацию с образованием сукцинимидного гетероциклического фрагмента, который также может быть дополнительно функционализирован по атому азота за счёт подбора соответствующих аминов [151]. Однако использование данного метода в случае соединений **30** не давало удовлетворительных результатов: в лучшем случае из реакционной массы удавалось выделить исходные соединения, а зачастую, они полностью подвергались разложению. Поэтому далее было решено осуществить поэтапную сборку сукцинимидного фрагмента.

Для этого было решено осуществить первоначальный гидролиз сложноэфирных групп в составе диспироциклических аддуктов **30**. Суспензирование в воде с избытком щёлочи приводило к постепенному растворению осадка. При этом происходил селективный гидролиз только одной из сложноэфирных групп, причём только той, что была отделена от пирролидинового цикла метиленовым фрагментом. После подкисления из реакционной массы выпадали осадки – соответствующие кислоты **31**, содержавшие различные заместители у второй сложноэфирной группы, а также в оксидольной системе (Схема 30).

Схема 30



Изменения в структуре полученных соединений мы фиксировали на основании данных масс-спектрометрии высокого разрешения, а также по результатам ЯМР экспериментов. В ¹H ЯМР спектрах полученных соединений мы фиксировали исчезновение сигналов соответствовавших алкильному радикалу при одной из сложноэфирных групп, а также появление синглета в области 12-13 м.д., что характерно для карбоксильного фрагмента (Рисунок 15). Однозначность протекания гидролиза по конкретной сложноэфирной группе подтверждалось при введении в реакцию диэфиров с различными алкильными заместителями, положение которых было заведомо известно, исходя из предыдущих опытов.

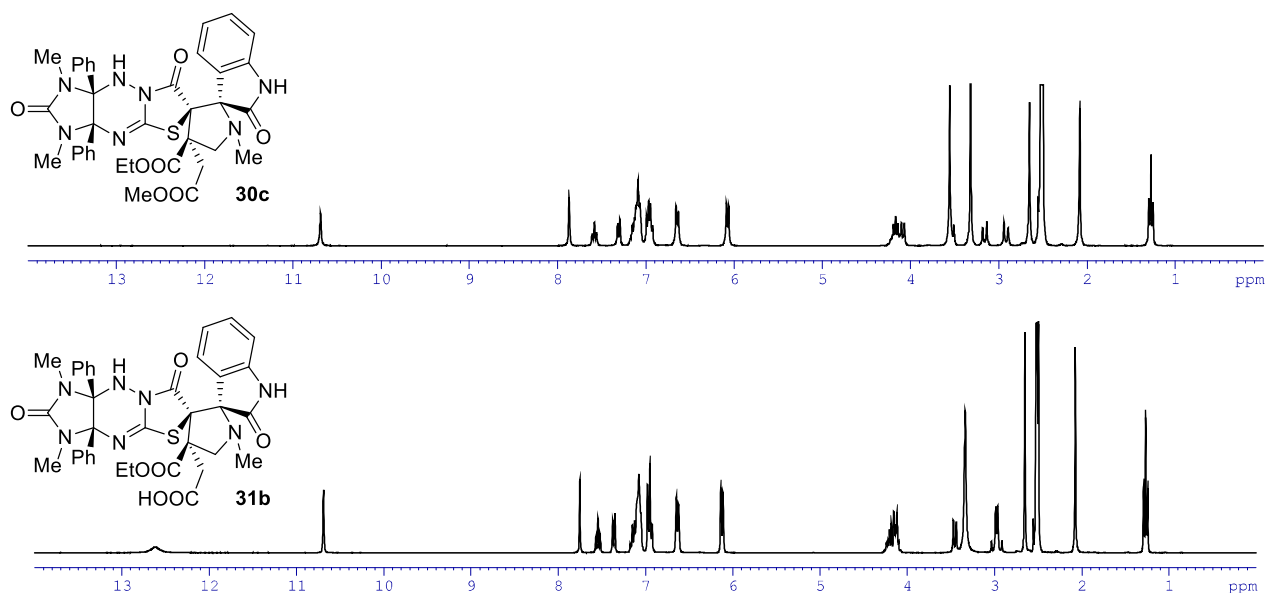
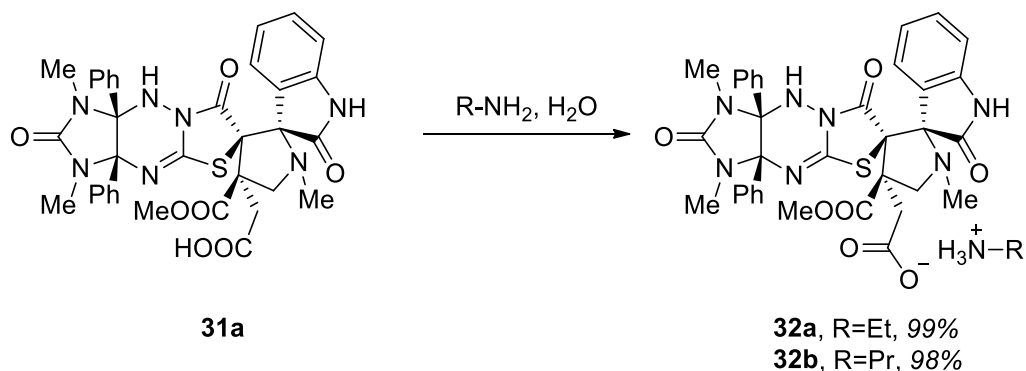


Рисунок 15. Фрагменты ЯМР ¹H спектров соединений **30c** и **31b**.

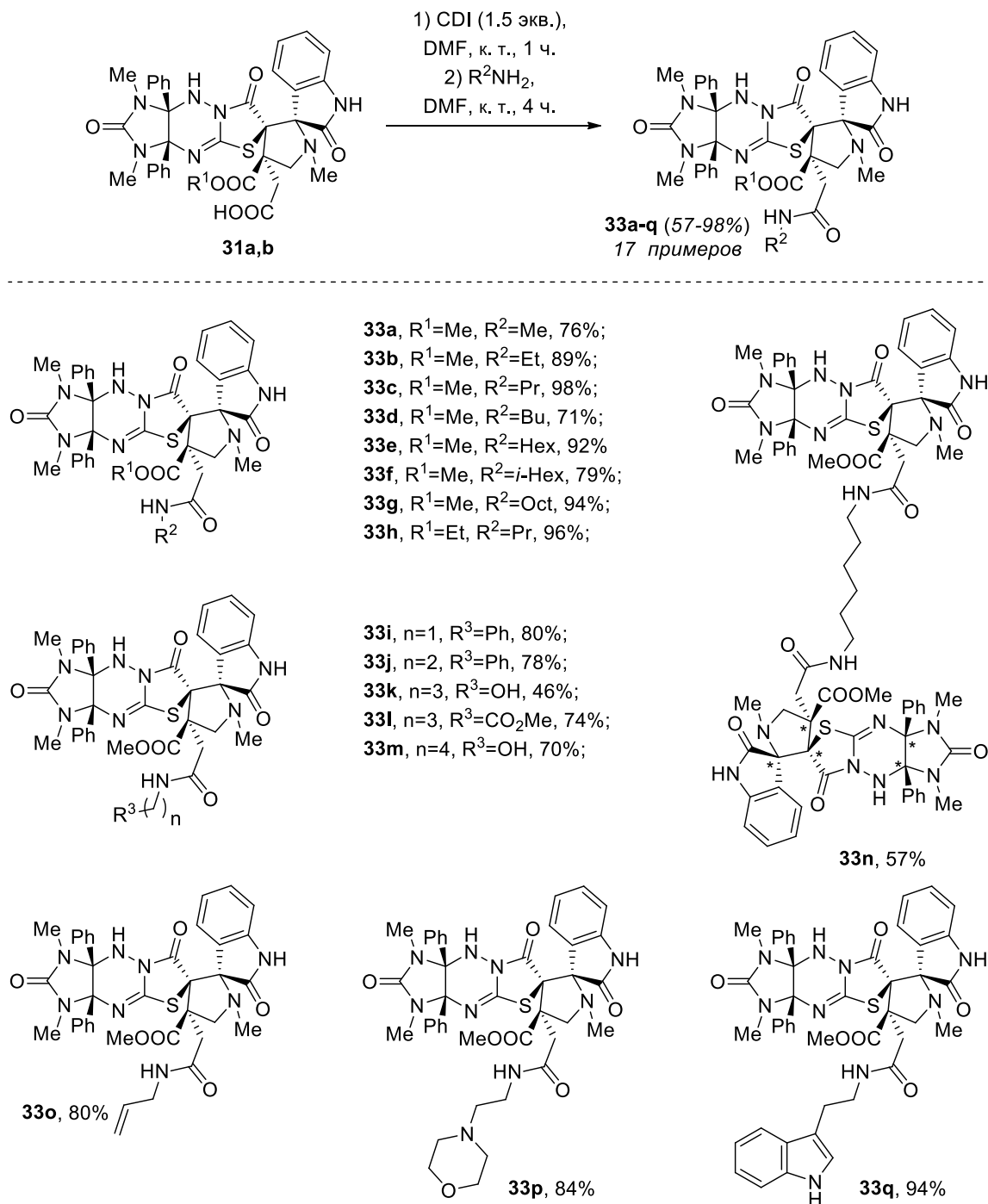
Для кислоты **31a** были получены аммонийные соли **32a,b** (Схема 31). Предполагалось, что их далее можно трансформировать в амидные структуры, которые, исходя из литературных данных, могут легко трансформироваться в циклические сукцинимиды в основных условиях [152, 153] или даже самопроизвольно без каких-либо специфических реагентов [154]. Однако попытки трансформации аммонийных солей не дали ожидаемого результата ни при кипячении в толуоле, ни в присутствии кислот или оснований (H_3PO_4 , TsOH , KOH).

Схема 31



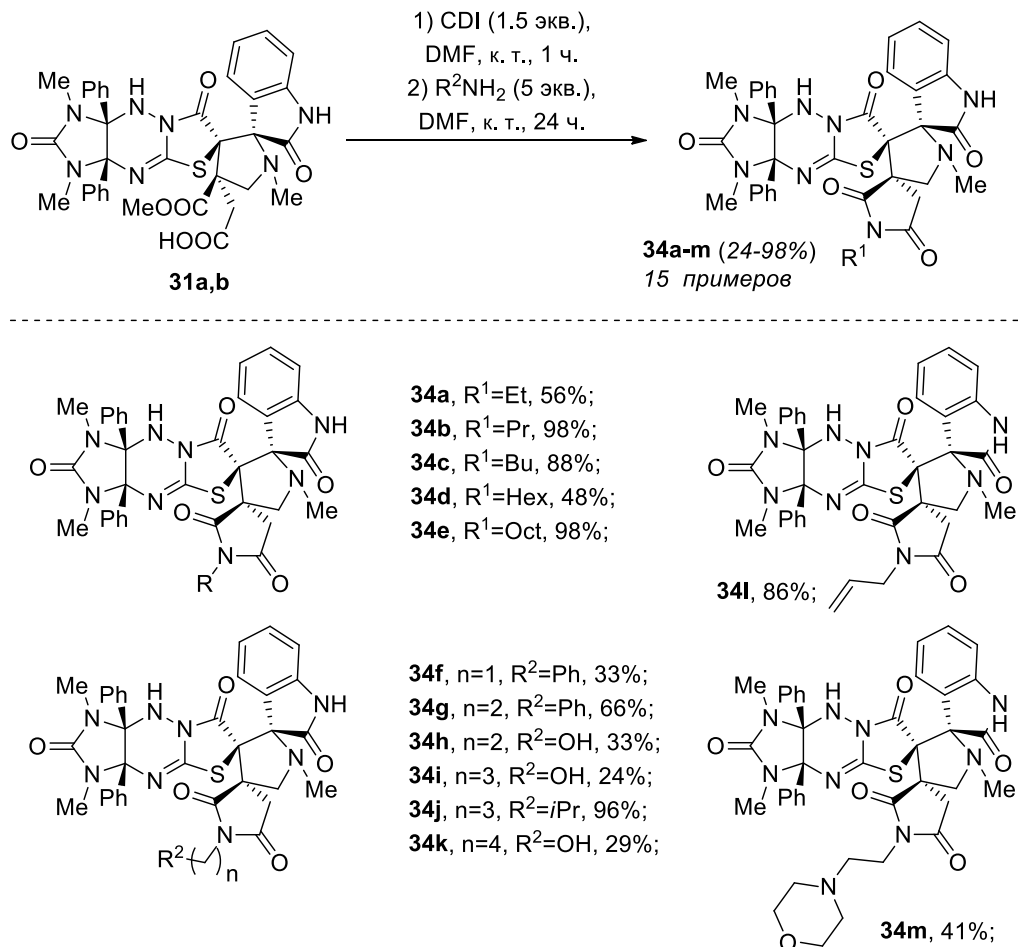
Для получения амидов было решено использовать реакцию кислот **31a,b** с различными аминами в присутствии карбонилдиимдазола (CDI) [155]. В реакцию вводили как обычные алифатические амины, так и амины, содержащие кратные связи, различные функциональные группы, а также карбо- и гетероциклические системы. В итоге была получена серия разнообразно функционализированных амидов **33** с хорошими выходами (Схема 32). Кроме того введение в реакцию двух эквивалентов кислоты **31a** с гексаметилендиамином позволило получить димерную структуру **33n**.

Схема 32



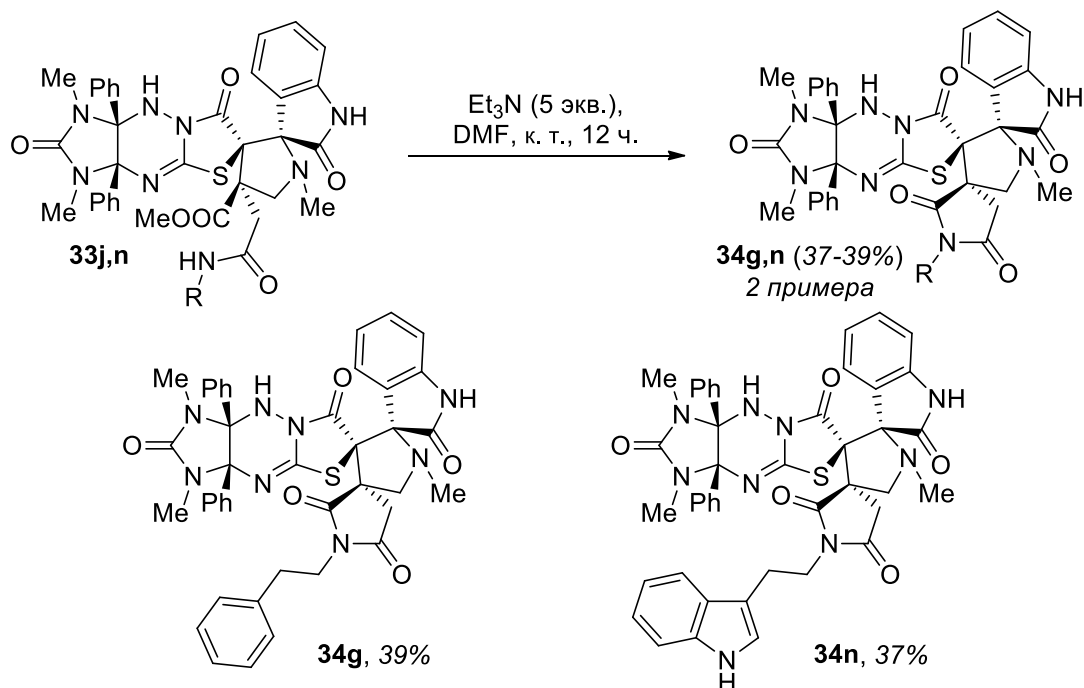
В описанных выше условиях ожидаемая циклизация не наблюдалась. Однако при введении в реакцию избытка амина и более продолжительном перемешивании реакционной массы нам удалось получить серию соответствующих триспироциклических продуктов **34** (Схема 33). Амины в данном случае, вероятно, выступали в роли оснований, которые, как было упомянуто выше, являются частым катализатором циклизации подобных структур.

Схема 33



Некоторые триспироциклические структуры удалось получить также посредством суспензирования соответствующих амидов **33** в ДМФА с избытком триэтиламина. Таким образом были синтезированы продукты внутримолекулярной циклизации **34g** и **34n** с 2-фенилэтильным и 2-(3-индолил)этильным заместителями соответственно (Схема 34). Данный метод может быть целесообразен в случае, если вводимый в конденсацию амин является ценным и малодоступным соединением, либо твердым и нерастворимым в воде веществом – как в случае с продуктом **34n**.

Схема 34



Изменения в структуре получаемых соединений фиксировались на основании данных масс-спектрометрии высокого разрешения, а также по результатам экспериментов ЯМР. В протонных спектрах соответствующих продуктов конденсации **33** помимо сигналов вводимого заместителя появлялся характерный триплет в области 8 м.д., который соответствовал протону амидной группы, взаимодействовавшему с протонами соседнего метиленового фрагмента с константой $^3J_{\text{NH}} = 5.1\text{--}5.3$ Гц. В то время как в спектрах триспироциклических соединений **34** наблюдалось исчезновение сигналов, соответствующих протонам амидной группы и алкокси фрагмента эфирной группы, а также значительные смещения сигналов метиленового фрагмента (Рисунок 16). Кроме того структура одного из амидов была подтверждена на основании данных рентгено-структурного исследования (Рисунок 17).

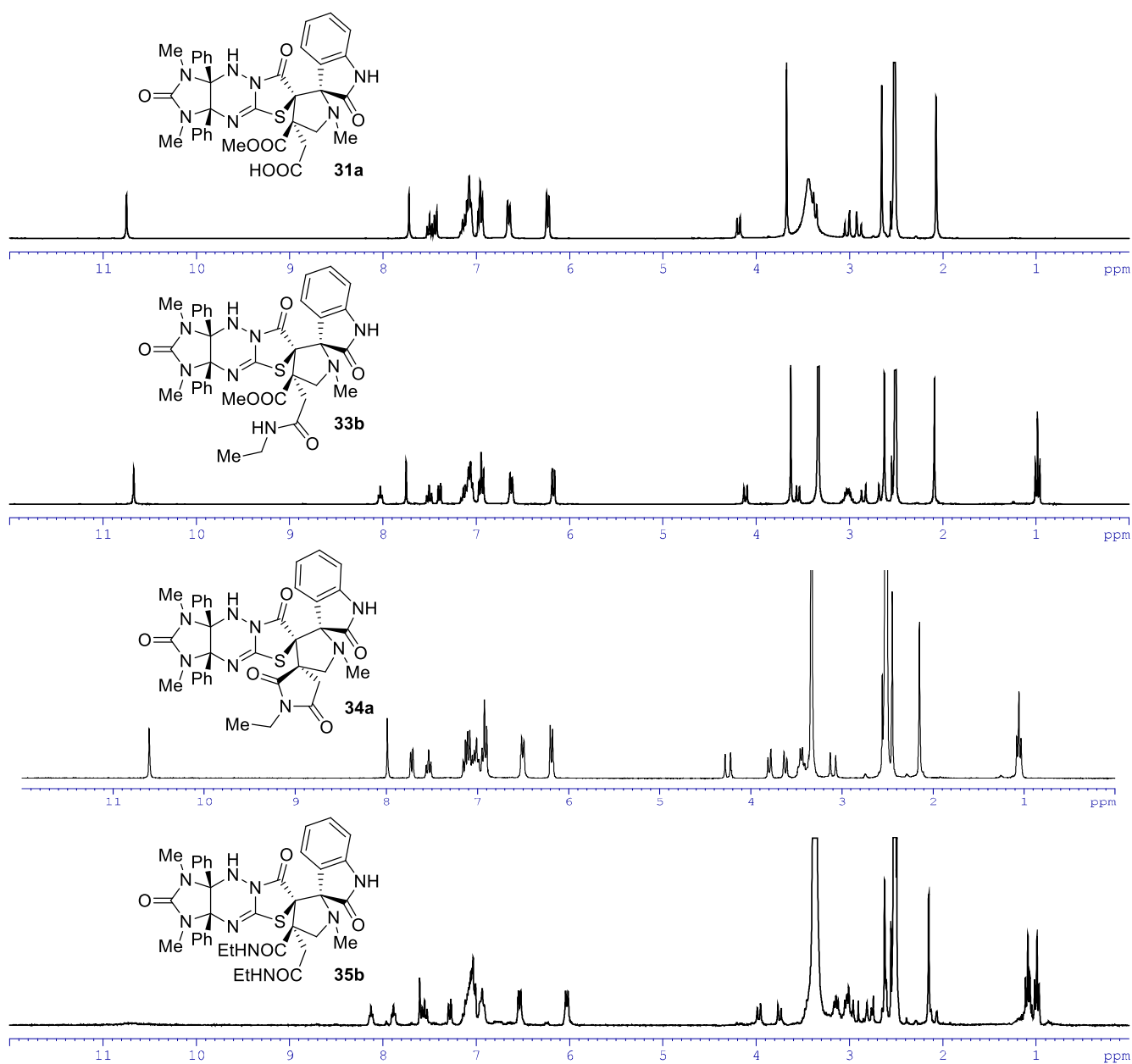


Рисунок 16. Фрагменты ЯМР ^1H спектров соединений **31a**, **33b**, **34a** и **35b**.

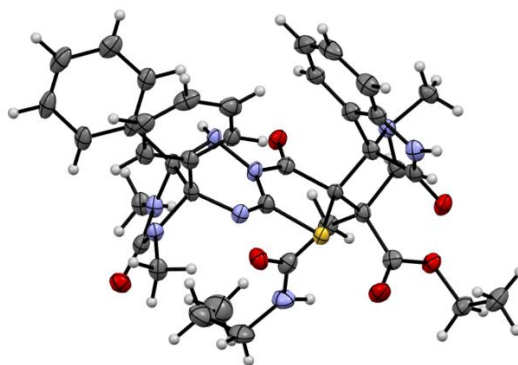
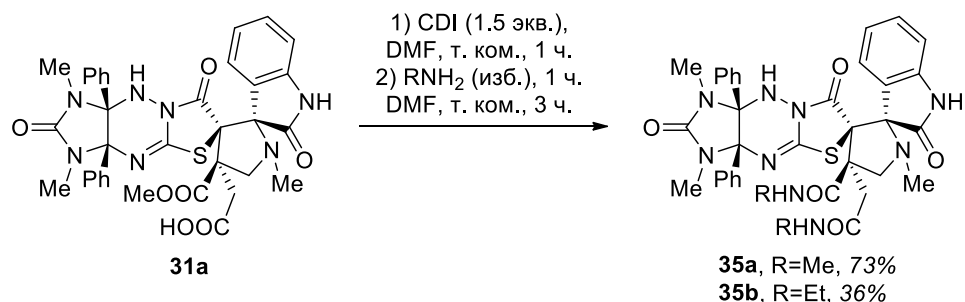


Рисунок 17. Данные рентгеноструктурного анализа соединения **33h**.

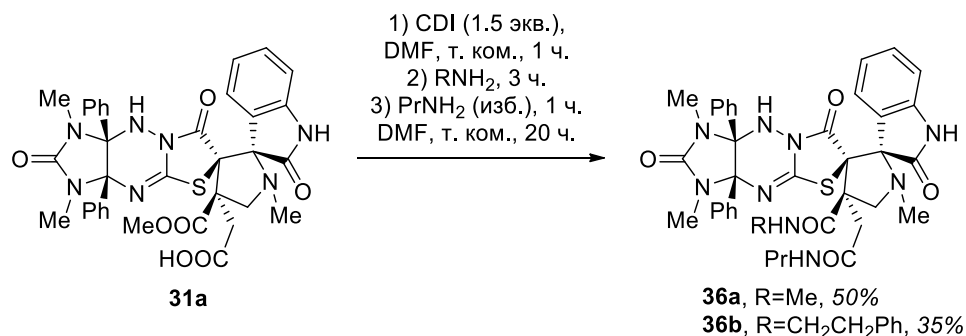
Далее было обнаружено, что в случае пропускания значительного избытка газообразных метил- и этиламина через раствор кислоты в ДМФА в присутствии CDI вместо ожидаемых триспироциклических продуктов образовывались соединения **35**, содержащие две амидные группы (Схема 35). На это также указывали данные масс-спектрометрии и спектры ^1H ЯМР экспериментов, в которых наблюдался второй триплет амидной группы (Рисунок 16).

Схема 35



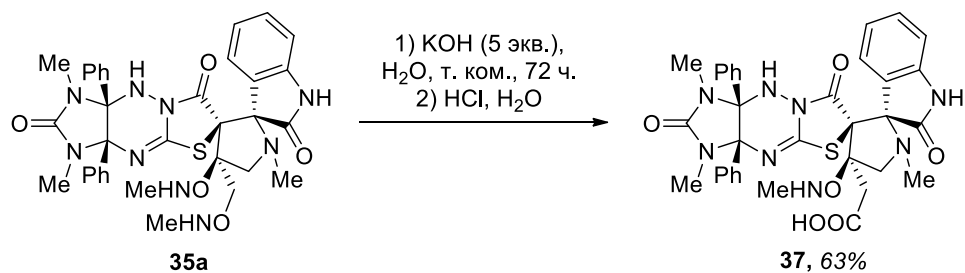
Процесс, вероятно, протекал через первоначальное образование циклических амидов, которые далее расрывались избытком амина со стерически более доступной стороны. Это подтверждается и на основании экспериментов по получению несимметричных диамидных структур **36**. В этом случае после реакции кислоты с одним эквивалентом первого амина в присутствии CDI следовало прибавление избытка второго амина, который выступал и в роли основания, способствовавшего замыканию цикла, и как нуклеофил, атакующий сукцинимидную систему со стерически более доступной стороны (Схема 36).

Схема 36



Суспензирование диамида **35a** в водном растворе гидроксида калия привело к селективному гидролизу только одной из двух амидных групп, как и в случае с эфирами **30**. В результате после подкисления образовавшегося раствора из реакционной массы удалось выделить соединение **37** (Схема 37). Как в случае с гидролизом эфиров и образованием несимметричных диамидов, селективность процесса была, вероятно, обусловлена большей стерической доступностью данного фрагмента.

Схема 37



Структура соединения **36a** с несимметричными заместителями у амидных фрагментов была подтверждена на основании данных из двумерного ЯМР эксперимента HMBC по корреляциям атома углерода алкильного заместителя с водородами метиленового мостика (Рисунок 18).

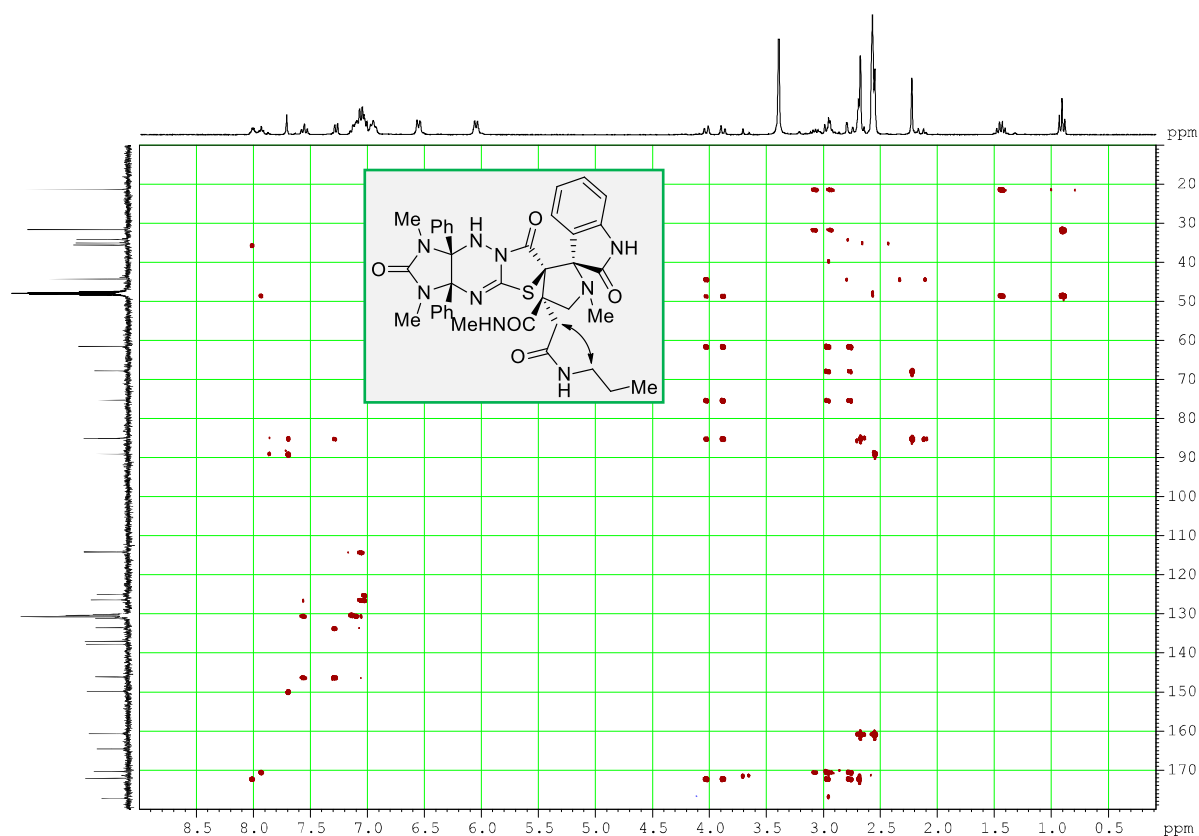


Рисунок 18. Фрагмент ЯМР HMBC спектра соединения **36a**.

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

3.7 Исследование противоопухолевой активности синтезированных соединений

Ряд соединений был отправлен на испытание противораковой активности в Национальный институт рака США.

В качестве универсальной оценочной величины использовался относительный процент роста раковых клеток, обработанных испытуемыми веществами в концентрации 10 μM , по отношению к необработанному контролю. Величина, близкая к 100%, соответствовала отсутствию активности. Если значение находилось в пределах между 0% и 100%, то наблюдалось замедление роста клеток в сравнении с образцом сравнения, причём чем ниже оказывалось значение, тем сильнее проявлялась активность. Значение процента роста 0% соответствовало полному ингибированию роста. Если значение оказывалось ниже нуля, то можно было говорить уже не просто о замедлении роста, а о гибели раковых клеток.

На испытания были отправлены как различные оксиндолилиденпроизводные (**11b**, **11c**, **12b**, **12c**), так и арилметиленпроизводные (**7b**, **7c**, **7e**, **7f**) тиазолидина, а также диспироциклические производные пирролидина как с β,β' - (**13a**, **14a**), так и с α,β' - (**10b**, **10c**, **10i**, **10j**) спиросочленением (Таблицы 1-3).

Испытания проводились на 60 различных клеточных линиях рака, относящихся к лейкемии (красный), рака лёгких (синий), колоректального рака (зелёный), рака ЦНС (серый), меланомы (розовый), рака яичников (фиолетовый), рака почек (желто-зелёный), рака простаты (циан) и рака молочной железы (бледно розовый). В таблицах также приведены данные по среднему значению процента роста (чёрный). Для сравнения приведены результаты испытаний на эталонных противораковых препаратах (таксол и доксорубицин), доступные на официальном сайте Национального института рака США (Таблица 2).

Испытания соединений **11b**, **11c**, **12b** и **12c** в целом показали отсутствие у них противоопухолевой активности. За исключением отдельных линий рака яичников и рака почек значения процента роста составляли менее 80%, а среднее значение находилось в пределах 90-100%.

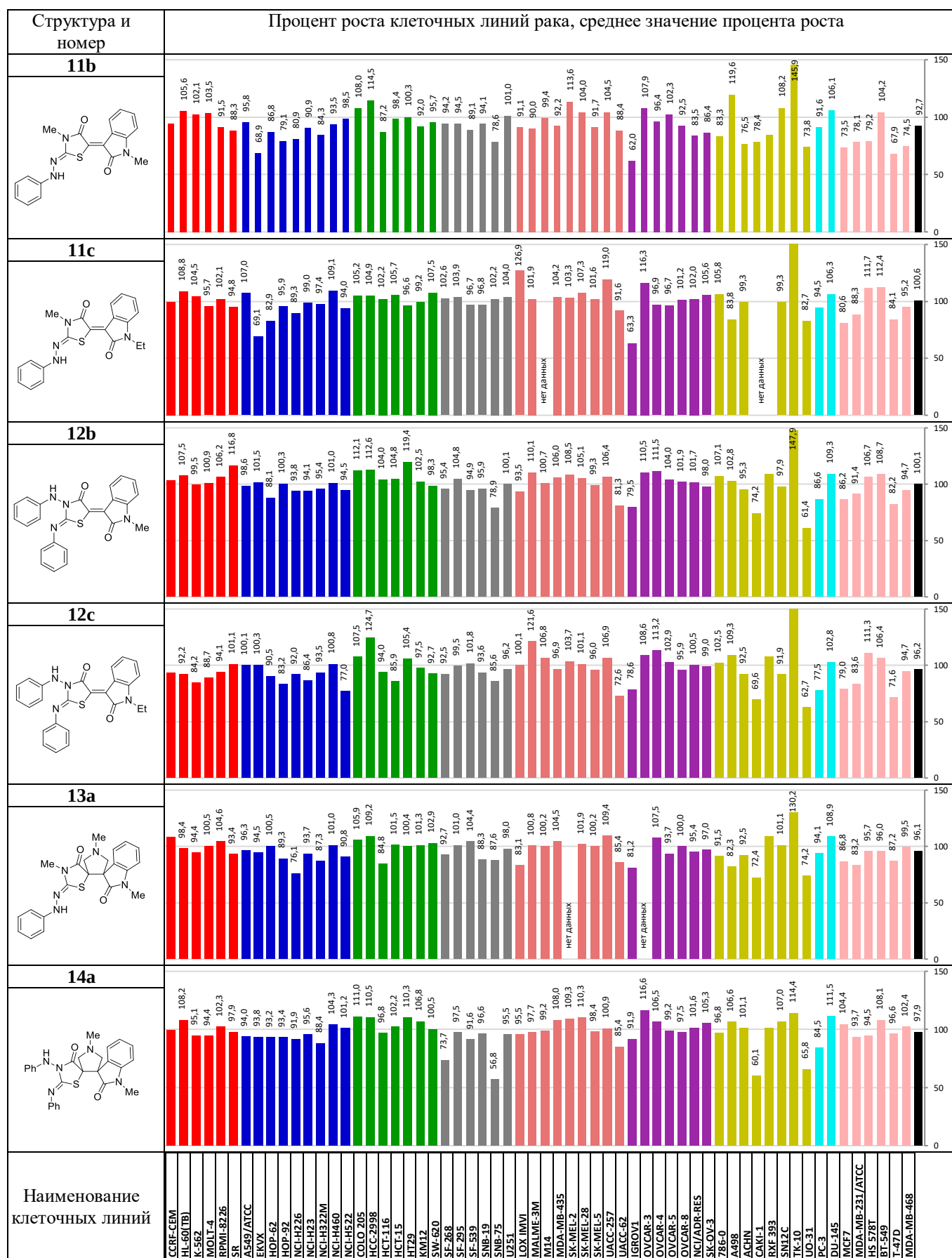


Таблица 1. Антипролиферативная активность соединений **11b**, **11c**, **12b**, **12c**, **13a** и **14a** в концентрации 10 μM в отношении 60 клеточных линий рака.

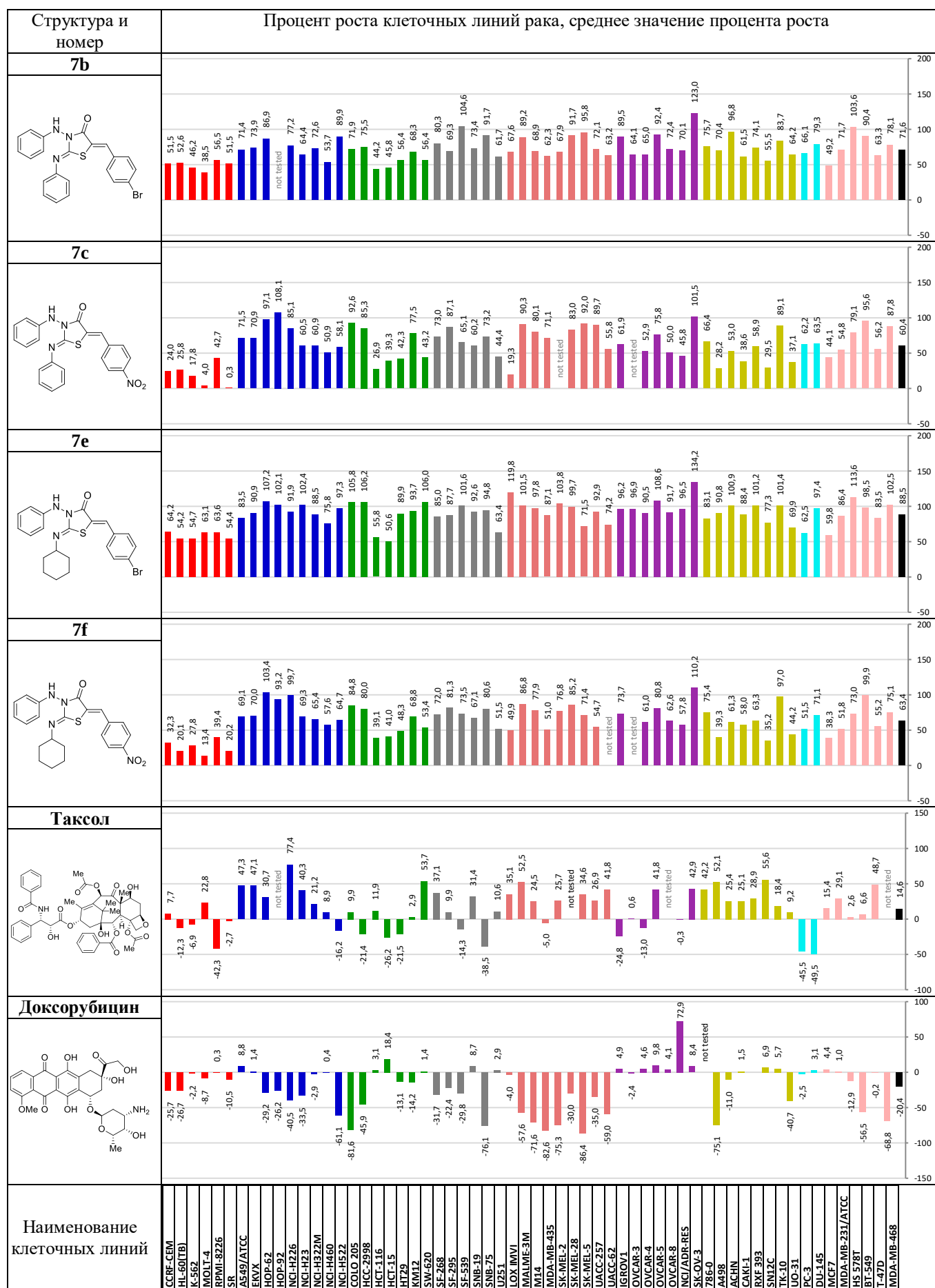


Таблица 2. Антипролиферативная активность соединений **7b**, **7c**, **7e**, **7f**, а также препаратов сравнения таксола и доксорубина в концентрации 10 μM в отношении 60 клеточных линий рака.

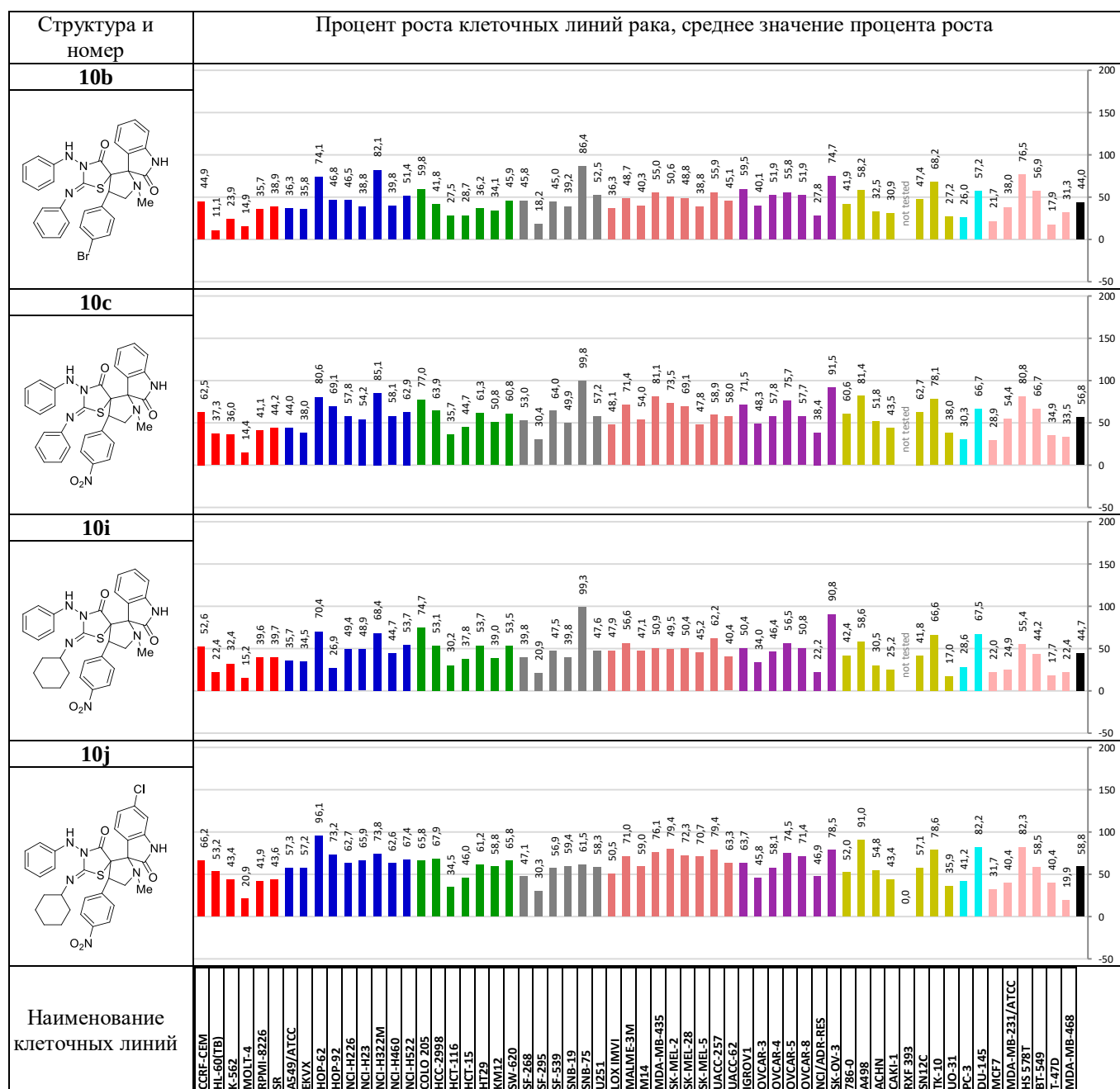


Таблица 3. Антипролиферативная активность соединений **10b**, **10c**, **10i** и **10j** в концентрации 10 μ M в отношении 60 клеточных линий рака.

Диспироциклические производные **13a** и **14a** лишь ограниченно влияли на рост раковых клеток. Для соединения **14a** наблюдалось снижение процента роста отдельных клеточных линий рака ЦНС вплоть до 56%. Однако, в целом можно говорить, что соединения данной группы также оказались малоактивными, и структурные модификации не привели к значимым изменениям биологической активности.

Испытания на арилметиленпроизводных **7b**, **7c**, **7e** и **7f** показали заметное снижение среднего процента роста клеток по сравнению с оксиндолиденпроизводными, который составил от 60 до 89%. При этом по отдельным клеточным линиям и группам наблюдалось довольно сильное снижение процента роста вплоть до значений близких к нулю, что

сопоставимо с эффектом эталонных противораковых препаратов. Наиболее ощутимый эффект данная группа соединений оказывала на клеточные линии лейкемии. Заметный эффект наблюдался также для клеточных линий колоректального рака и рака почек. При этом можно отметить, что производные, содержащие нитрогруппы в фенильном заместителе при кратной связи, проявляли заметно большую активность. Рост раковых клеток оказывался в среднем на 20% меньше, чем у бромсодержащих производных. С другой стороны замена в структуре тиазолидина одного из фенильных заместителей на циклогексильный не сказывалась на её противораковой активности.

При переходе к диспироциклическим соединениям с α,β' -сочленением гетероциклов **10b**, **10c**, **10i**, **10j**, которые были получены из соответствующих арилметиленпроизводных, наблюдалось снижение среднего процента роста клеточных линий по сравнению как с их синтетическими предшественниками **7**, так и с диспироциклическими аналогами **13a** и **14a** до значений 44-58%. Таким образом, происходило увеличение общей противораковой активности. При этом однозначных закономерностей влияния структуры на активность в данном случае не наблюдалось. Хотя по отдельным раковым линиям (лейкемия, колоректальный рак, рак груди, рак почек) нитросодержащие производные **10c** и **10j** показали более значительное снижение процента роста, чем бромсодержащие производные **10b** и **10i**, средний процент роста оказался приблизительно на 10% ниже именно у последних. Добавление заместителя в оксиндольную систему и замена одного из фенильных колец на циклогексильное к заметным изменениям активности не привели.

По абсолютным значениям снижения процента роста соединением-лидером оказалось арилметиленпроизводное **7c**, которое показало снижение процента роста клеточной линии лейкемии SR вплоть до 0,3%. В то же время средний процент роста оказался самым низким для диспироциклического соединения **10b**.

Таким образом, в результате проведённых испытаний противоопухолевых свойств синтезированных соединений была обнаружена умеренная и высокая активность в отношении отдельных линий опухолевых клеток. Исходя из полученных результатов, можно говорить о целесообразности дальнейших исследований активности данного класса соединений с целью выявления закономерностей в отношении структура – свойство и получения перспективных кандидатов для разработки противоопухолевых препаратов.

4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировались на спектрометре Bruker AM300 (^1H , 300.13 МГц и ^{13}C , 75.47 МГц), Bruker DRX500 (^1H , 500.13 МГц и ^{13}C , 125.76 МГц) и Bruker AV600 (^1H , 600.13 МГц и ^{13}C , 150.90 МГц). В качестве растворителя применялись CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$, химические сдвиги приведены в δ -шкале относительно внутреннего стандарта Me_4Si .

Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных ионах (напряжение на капилляре — 4500 V). Диапазон сканирования масс — m/z 50–3000 Д, калибровка — внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле или метаноле, скорость потока — 3 мкл/мин. Газ-распылитель — азот (4 л/мин), температура интерфейса — 180°C.

ИК спектры получены на приборе BrukerALPHA в таблетках KBr.

Температуры плавления определены на приборе Кофлера.

Рентгенодифракционное исследование проводилось на дифрактометре Bruker Apex DUO (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным МНК по F^2_{hkl} в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода NH групп найдены из разностных рядов Фурье и уточнены в изотропном приближении. Остальные атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены в изотропном приближении по модели *наездник*.

ВЭЖХ анализ был осуществлён с помощью прибора Agilent 1200 в следующих условиях: колонка Reprosil-Pur Basic C18 (250 × 4.6 мм), 5 μm (Dr. Maisch GmbH); элюэнты: 0.01% $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{H}_2\text{O}$ (A), 0.01% $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{MeCN}$ (B); скорость потока – 1 мл/мин. Анализируемые соединения определялись с помощью спектрофотометрического детектора при $\lambda = 220$ нм. Препаративное ВЭЖХ разделение продуктов реакции проводилось на установке с насосом Gilson (блок 305 и 306), с монометрическим модулем Gilson 805, детектором Jetchrom UVV-105, хроматографической колонкой ReproSil Pure Basic C 18 (250 × 20 мм), 10 нм; скорость потока 10 мл/мин., спектрофотометрическое детектирование при $\lambda = 220$ нм. Энантиомерный анализ одного из диастереомеров **17** проводился на высокоэффективном жидкостном хроматографе Styer с УФ детектором UVV 104M, который был оборудован колонкой с хиральной фазой Chiralpak AD-RH, детектирование происходило при 254 нм.

Оптическое вращение соединений **17a** и **17b** измерялось на автоматическом цифровом поляриметре JASCO P-2000 (Япония).

Квантово-химические расчёты проводились с помощью программы Gaussian 09W.

Синтез соединений **9b-d** [156], **9e-j** [157], **23a-c** [141], **1e** [142], **23d-j** [143-145] и **29** [148] осуществлялся по известным литературным методикам.

4.1 Синтез тиосемикарбазидов **1a-d**

К суспензии 7.23 г (50 ммоль) фенилгидразина гидрохлорида в 30 мл диэтилового эфира прибавляют по каплям раствор 2.2 г (55 ммоль) гидроксида натрия в 4 мл воды и перемешивают до полного исчезновения хлопьев осадка. Далее водный слой отделяют, а к органическому слою – раствору фенилгидразина в эфире медленно, в течение 5 минут, добавляют 50 ммоль метил-, этил-, циклогексил или фенилизотиоцианата. Смесь кипятят 4 часа, после чего досуха упаривают. К твердому осадку приливают 30 мл толуола, кипятят 4 часа, после чего охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок фильтруют, промывают толуолом и высушивают. Выходы составили: **1a** – 58%, **1b** – 65%, **1c** – 74%, **1d** – 57%. ^1H ЯМР спектры и температуры плавления соединений **1a-d** соответствуют имеющимся в литературе данным [158-160].

4-Метил-1-фенилтиосемикарбазид (1a). Выход 5.29 г (58%); серый порошок; т.пл. 164–166 °С. ИК (KBr): ν 3352, 3166 (NH), 3030 (Ar), 2952, 2907 (Alk), 1236 (C=S) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2.87 (д, $J = 4.5$, 3H, CH_3), 6.67 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.77 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 7.18 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.82 (с, 1H, 1-NH), 8.06 (кв, $J = 4.3$ Гц, 1H, 4-NH), 9.23 (с, 1H, 2-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 30.54 (CH_3), 112.61 (Ph-2,6), 119.35 (Ph-4), 128.74 (Ph-3,5), 148.20 (Ph-1), 182.66 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$: 182.0746; найдено: 182.0746.

1-Фенил-4-этилтиосемикарбазид (1b). Выход 5.49 г (65%); серый порошок; т.пл. 159–161 °С. ИК (KBr): ν 3339, 3172 (NH), 3059, 3031 (Ar), 2972, 2869 (Alk), 1230 (C=S) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.04 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, C- CH_3), 3.43-3.52 (м, 2H, CH_2), 6.68 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.78 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.19 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.92 (с, 1H, 1-NH), 8.07 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H, 4-NH), 9.17 (с, 1H, 2-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 14.62 (CH_3), 37.96 (4- NCH_2), 112.70 (Ph-2,6), 119.43 (Ph-4), 128.76 (Ph-3,5), 148.21 (Ph-1), 181.62 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$: 196.0903; найдено: 196.0908.

1,4-Дифенилтиосемикарбазид (1c). Выход 9.00 г (74%); серый порошок; т.пл. 180–182 °С. ИК (KBr): ν 3282, 3210, 3171 (NH), 3061, 3021 (Ar), 1270 (C=S) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 6.76-6.84 (м, 3H, Ph-2,4,6), 7.12 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.20-7.31 (м, 4H, 2Ph-3,5), 7.53 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-2,6), 8.06 (уш.с, 1H, 1-NH), 9.69 (с, 1H, NH), 9.81 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 113.07 (1-Ph-2,6), 119.77 (1-Ph-4), 124.66 (4-Ph-2,6), 124.97 (4-Ph-4), 127.86 (4-Ph-3,5), 128.82 (1-Ph-3,5), 139.16 (4-Ph-1), 147.98 (1-Ph-1), 181.14 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$: 244.0903; найдено: 244.0903.

1-Фенил-4-циклогексилтиосемикарбазид (1d). Выход 7.13 г (57%); белый порошок; т.пл. 188–190 °С. ИК (KBr): ν 3333, 3165 (NH), 3060, 3024 (Ar), 2926, 2850 (Alk), 1270 (C=S) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 1.04-1.09 (м, 1H, Cy), 1.17-1.31 (м, 4H, Cy), 1.48-1.84 (м, 5H, Cy), 4.12 (br.s., 1H, Cy-1), 6.67 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.78 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.19 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.59 (с, 1H, 4-NH), 7.78 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H, 1-NH), 9.22 (с, 1H, 2-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 24.75, 25.02, 31.88, 52.04 (Cy), 112.84 (Ph-2,6), 119.59 (Ph-4), 128.76 (Ph-3,5), 148.11 (Ph-1), 180.74 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$: 250.1372; найдено: 250.1373.

4.2 Синтез тиазолидин-4-онов 3a и 4a

Синтез проводили по описанной методике [161]. К перемешиваемой суспензии 20 ммоль тиосемикарбазида **1a** или **1c** и 1.64 г (20 ммоль) безводного ацетата натрия в 20 мл этанола прибавляют 2.17 мл (20 ммоль) этилхлорацетата, после чего суспензию нагревают до температуры кипения и кипятят 4 часа. Осадок соединения **4** отфильтровывают, промывают водой, затем этанолом и высушивают. Суспензию, содержащую продукт **3**, фильтруют от неорганических солей. Выпавший из фильтрата через несколько дней осадок фильтруют, промывают этанолом и высушивают. Выходы составили: **3a** – 76%, **4a** – 67%. ^1H ЯМР спектры и температуры плавления соединений **3a** и **4a** соответствуют имеющимся в литературе данным [161].

(Z)-3-Метил-2-(2-фенилгидразоно)тиазолидин-4-он (3a). Выход 3.37 г (76%); серый порошок; т.пл. 108–110 °С. ИК (KBr): ν 3302, 3264 (NH), 3084, 3044 (Ar), 2993, 2966, 2927 (Alk), 1695, 1643, 1599 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 3.14 (с, 3H, CH_3), 4.00 (с, 2H, CH_2), 6.72 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, Ph-4), 6.94 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.16 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 8.36 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 29.08 (CH_3), 32.83 (CH_2), 113.14 (Ph-2,6), 118.66 (Ph-4), 128.64 (Ph-3,5), 147.67, 148.84 (Ph-1, C=N), 170.75 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$: 222.0696; найдено: 222.0964.

(Z)-3-(Фениламино)-2-(фенилимино)тиазолидин-4-он (4a). Выход 3.81 г (67%); серый порошок; т.пл. 204–206 °С. ИК (KBr): ν 3264 (NH), 3120, 3031 (Ar), 2965, 2923 (Alk), 1720, 1638, 1590, 1495, 1373, 1185, 971 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 4.17 (с, 2H, 5- CH_2), 6.74-6.84 (м, 5H, 2Ph-2,6, Ph-4), 7.11 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 7.21 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.34 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-3,5), 8.69 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 30.02 (5-C), 112.47 (Ph-2,6), 119.85 (Ph-4), 120.58 (Ph-2,6), 124.33 (Ph-4), 128.90 (Ph-3,5), 146.05 (Ph-1), 147.85 (Ph-1), 152.87 (C=N), 169.98 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$: 284.0852; найдено: 284.0843.

4.3 Синтез тиазолидин-4-онов **3b** и **4b**

Синтез проводили по модифицированной методике. В колбу загружают 2.78 г (20 ммоль) бромуксусной кислоты и 1.64 г (20 ммоль) 1-фенил-4-этилтиосемикарбазида **1b** или 5,8 г (20 ммоль) 4-циклогексил-1-фенилтиосемикарбазида **1d** и далее кипятят в 50 мл уксусной кислоты в течение 2 часов и 72 часов соответственно. Реакционную массу упаривают досуха, растворяют в 50 мл воды, нейтрализуют щёлочью. Образовавшийся белый осадок фильтруют и сушат. Выходы составили: **3a** – 38%, **4a** – 93%. ¹H ЯМР спектры и температуры плавления соединений **3a** и **4a** соответствуют имеющимся в литературе данным [161].

(Z)-2-(2-Фенилгидразино)-3-этилтиазолидин-4-он (3b). Выход 1.79 г (38%); белый порошок; т.пл. 66–68 °С. ИК (KBr): ν 3294 (NH), 3025 (Ar), 2973, 2945 (Alk), 1704, 1631, 1597, 1495, 1251, 1106, 752 (C=O, C=N) см^{-1} . ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.08 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 3.75 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 4.01 (с, 2H, CH₂), 6.74 (т, J = 7.2 Гц, 1H, Ph-4), 6.94 (д, J = 7.9 Гц, 2H, Ph-2,6) 7.16 (т, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-3,5), 8.39 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.26 (CH₃), 32.64, 37.37 (CH₂), 113.04 (Ph-2,6), 118.63 (Ph-4), 128.60 (Ph-3,5), 147.66, 148.67 (Ph-1, C=N), 170.43 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₁₁H₁₃N₃OS: 236.0852; найдено: 236.0859.

(Z)-2-(Фениламино)-3-(циклогексилимино)тиазолидин-4-он (4b). Выход 5.40 г (93%); серый порошок; т.пл. 112–113 °С. ИК (KBr): ν 3241 (NH), 3113, 3028 (Ar), 2932, 2844 (Alk), 1729, 1663, 1601, 1496, 1368, 1218, 767, 490 (C=O, C=N) см^{-1} . ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.04–1.36 (м, 5H, Cy), 1.45–1.70 (м, 5H, Cy), 3.05–3.2 (м, 1H, Cy), 4.12 (с, 2H, CH₂), 6.63 (д, J = 7.6 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.77 (т, J = 7.0 Гц, 1H, Ph-4), 7.15 (т, J = 7.5 Гц, 2H, Ph-3,5), 8.39 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 23.81, 25.15, 29.47, 33.10 (Cy), 60.30 (CH₂), 112.45 (Ph-2,6), 119.50 (Ph-4), 128.63 (Ph-3,5), 146.27, 147.19 (C=N, Ph-1), 169.39 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₁₅H₁₉N₃OS: 290.1322; найдено: 290.1326.

4.4 Синтез арилметиленпроизводных тиазолидин-4-онов **7a-f**

Суспензию тиазолидин-4-она **4a** 1.132 г (4 ммоль) или **4b** 1.156 г (4 ммоль), 0.328 г (1 ммоль) безводного AcONa и 4 ммоль соответствующего альдегида в 10 мл ледяной AcOH перемешивают при 70°C в течение 24 ч (для **2a**) или при 50°C в течение 4 ч (для **2b**). После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают метанолом и высушивают. Выходы составили: **7a** – 76%, **7b** – 76%, **7c** – 74%, **7d** – 75%, **7e** – 83%, **7f** – 82%.

(2Z,5Z)-5-Бензилиден-3-(фениламино)-2-(фенилимино)тиазолидин-4-он (7a). Выход 1.13 г (76%); бледно жёлтый порошок; т.пл. 181–183 °С. ИК (KBr): ν 3436, 3269 (NH), 3058, 3025 (Ar), 1650, 1606, 1593 (C=O, C=N) см^{-1} . ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 6.77–6.86 (м, 3H, Ph-

2,4,6), 6.94 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.16-7.26 (м, 3H, Ph-3-5), 7.37-7.59 (м, Ar-2-6, Ph-3,5), 7.87 (с, 1H, =CH), 8.94 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 112.39 (Ph-2,6), 118.57 (C-5), 119.93 (Ph-4), 120.63 (Ph-2,6), 124.90 (Ph-4), 129.01, 129.26, 129.52, 129.94, 130.19, 131.57, 133.14 (=CH, Ar-1-6, 2Ph-3,5), 145.99, 147.46, 147.57 (2Ph-1, C=N), 163.69 (4-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$: 372.1165; найдено: 372.1160.

(2Z,5Z)-5-(4-Бромобензилиден)-3-(фениламино)-2-(фенилимино)тиазолидин-4-он (7b). Выход 1.37 г (76%); бледно жёлтый порошок; т.пл. 183–184 °С. ИК (KBr): ν 3436, 3265 (NH), 3031, 2953 (Ar), 1642, 1607, 1590 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 6.78-6.87 (м, 3H, Ph-2,4,6), 6.94 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.17–7.26 (м, 3H, Ph-3-5), 7.40 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.53 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar-3,5), 7.71 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar-2,6), 7.86 (с, 1H, =CH), 8.98 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 112.03 (Ph-2,6), 119.01, 119.55 (C-5, Ph-4), 120.18 (Ph-2,6), 123.26, 124.49 (Ar-4, Ph-4), 128.57, 129.08, 129.89, 131.24, 131.76, 131.86 (=CH, 2Ph-3,5, Ar-1,2,3,5,6), 145.55, 146.84, 146.99 (C=N, 2Ph-1), 163.15 (4-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{OS}$: 450.0270, 452.0250; найдено: 450.0268, 452.0251.

(2Z,5Z)-5-(4-Нитробензилиден)-3-(фениламино)-2-(фенилимино)тиазолидин-4-он (7c). Выход 1.23 г (74%); жёлтый порошок; т.пл. 214–215 °С. ИК (KBr): ν 3434, 3283 (NH), 3028 (Ar), 2928 (Alk), 1639, 1605, 1589 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 6.82-6.87 (м, 3H, Ph-2,4,6), 6.94 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.16-7.27 (м, 3H, Ph-3-5), 7.40 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.80 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar-2,6), 7.96 (с, 1H, =CH), 8.28 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar-3,5), 9.06 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 112.01 (Ph-2,6), 119.57 (Ph-4), 120.13 (Ph-2,6), 122.67 (C-5), 123.78 (Ar-3,5), 124.63 (Ph-4), 128.55, 129.12, 130.42 (=CH, 2Ph-3,5, Ar-2,6), 138.97 (Ar-1), 145.43, 146.39, 146.77 (C=N, 2Ph-1, Ar-4), 162.89 (4-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{OS}$: 417.1016; найдено: 417.1006.

(2Z,5Z)-5-Бензилиден-3-(фениламино)-2-(циклогексилимино)тиазолидин-4-он (7d). Выход 1.13 г (75%); белый порошок; т.пл. 190–192 °С. ИК (KBr): ν 3461, 3291 (NH), 3102, 3061, 3026 (Ar), 2927, 2853, 2807 (Alk), 1708, 1658, 1605 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.15-1.29 (м, 5H, Cy), 1.52-1.65 (м, 5H, Cy), 3.22-3.26 (м, 1H, Cy), 6.24 (д, 2H, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.78 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph-4), 7.17 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.45-7.58 (м, 3H, Ar-3-5), 7.68 (д, 2H, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar-2,6), 7.79 (с, 1H, =CH), 8.67 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 23.30, 24.59, 32.80, 61.13 (Cy), 111.89 (Ph-2,6), 118.33, 119.19 (C-5, Ph-4), 128.35, 128.72, 129.46, 129.53, 129.67, 132.95 (=CH, Ar-1-6, Ph-3,5), 141.95, 145.75 (C=N, Ph-1), 163.27 (4-C=O).. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$: 378.1635;

найденно: 378.1634.

(2Z,5Z)-5-(4-Бромобензилиден) -3-(фениламино) -2-(циклогексилимино)тиазолидин-4-он (7e). Выход 1.52 г (83%); белый порошок; т.пл. 188–190 °С. ИК (KBr): ν 3436, 3288 (NH), 3052, 3019 (Ar), 2928, 2852, 2809 (Alk), 1711, 1660, 1605 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.06-1.37 (м, 5H, Cy), 1.47-1.71 (м, 5H, Cy), 3.21-3.25 (м, 1H, Cy), 6.64 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.79 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.17 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.61 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar-3,5), 7.72-7.75 (м, 3H, =CH, Ar-2,6), 8.65 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 23.76, 25.08, 33.27, 61.67 (Cy), 112.46 (Ph-2,6), 119.81 (Ph-4), 123.41 (Ar-4), 128.87, 128.94, 131.82, 132.22, 132.66 (=CH, Ar-1,2,3,5,6, Ph-3,5), 142.13, 146.19 (C=N, Ph-1), 163.66 (4-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{OS}$: 456.0740, 458.0720; найденно: 456.0729, 458.0712.

(2Z,5Z)-5-(4-Нитробензилиден)-3-(фениламино)-2-(циклогексилимино)тиазолидин-4-он (7f). Выход 1.39 г (82%); жёлтый порошок; т.пл. 164–166 °С. ИК (KBr): ν 3435, 3279 (NH), 3030 (Ar), 2930, 2855 (Alk), 1655, 1610 (C=O, C=N), 1516, 1339 (NO_2) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.13-1.36 (м, 5H, Cy), 1.52-1.91 (м, 5H, Cy), 3.23-3.28 (м, 1H, Cy), 6.66 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.80 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ph-4), 7.18 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.90 (с, 1H, =CH), 7.94 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar-2,6), 8.36 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar-3,5), 8.71 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6): δ 23.76, 25.05, 33.28, 61.83 (Cy), 112.48 (Ph-2,6), 119.85 (Ph-4), 123.42 (C-5), 124.20 (Ar-3,5), 127.64 (=CH), 128.89, 130.97 (Ar-2,6, Ph-3,5), 139.78, 141.72 (Ar-1, Ph-1), 146.12, 147.13 (C=N, Ar-4), 163.39 (4-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 423.1485; найденно: 423.1483.

4.5 Синтез диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дионов 10a-l

Суспензию 0.5 ммоль диполярофила **10a-f**, 0.75 ммоль аминокислоты и 0.75 ммоль изатина в 15 мл MeCN кипятят 24 ч, после чего охлаждают и упаривают при пониженном давлении досуха. Остаток в колбе растирают с небольшим количеством MeOH до образования осадка, после чего фильтруют. Осадок на фильтре промывают MeOH и высушивают. Выходы составили: **10a** – 73%, **10b** – 79%, **10c** – 67%, **10d** – 73%, **10e** – 76%, **10f** – 72%, **10g** – 91%, **10h** – 74%, **10i** – 76%, **10j** – 78%, **10k** – 70%, **10l** – 90%.

(Z)-1'-Метил-4'-фенил-3''-(фениламино)-2''-(фенилимино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (10a). Выход 199 мг (73%); белый порошок; т.пл. 195–197 °С. ИК (KBr): ν 3433, 3238 (NH), 3063, 3020 (Ar), 2946, 2868, 2795 (Alk), 1699, 1686, 1643, 1624 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.09 (с, 3H, CH₃), 3.48 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 5'-H), 3.93 (т, $J = 9.3$ Гц, 1H, 5'-H), 4.46 (т, $J = 8.7$ Гц, 1H, 4'-H), 6.12 (уш.с, 2H, Ph-2,6),

6.32 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.72-6.74 (м, 1H, Ph-4), 6.94-7.00 (м, 5H, Ph-3-5, 5-H, 7-H), 7.15 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.25 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 4-H), 7.32-7.41 (м, 6H, 6-H, Ar-2-6), 8.69 (с, 1H, NH), 10.88 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 34.29 (CH₃), 52.62 (C-4'), 56.52 (C-5'), 67.48 (C-3'), 78.97 (C-2'), 109.54 (C-7), 111.47 (Ph-2,6), 119.20, 119.82 (Ph-2,4,6), 122.22, 122.99, 123.91, 127.02, 127.29, 128.08, 128.30, 128.71, 129.42, 130.01 (C-3a, C-4, C-5, C-6, Ar-2-6, Ph-4, 2Ph-3,5), 136.99 (Ar-1), 143.29, 145.03, 146.45, 148.93 (C-7a, C=N, 2Ph-1), 172.27 (4''-C=O), 175.98 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₃₂H₂₇N₅O₂S: 546.1958; найдено: 546.1952.

(Z)-4'-(4-Бромифенил)-1'-метил-3''-(фениламино)-2''-

(фенилимино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (10b). Выход 247 мг (79%); белый порошок; т.пл. 184–186 °С. ИК (KBr): ν 3436, 3247 (NH), 3063, 3025 (Ar), 2943, 2872, 2852, 2797 (Alk), 1698, 1686, 1641 (C=O, C=N) см⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.11 (с, 3H, CH₃), 3.53 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, 5'-CH), 3.89 (т, $J = 9.4$ Гц, 1H, 5'-H), 4.48 (т, $J = 8.7$ Гц, 1H, 4'-H), 6.17 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.38 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.76 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 6.93-7.10 (м, 5H, 2Ph-3,5, Ph-4), 7.15-7.29 (м, 3H, 4-H, 5-H, 7-H), 7.31-7.44 (м, 3H, 6-H, Ar-3,5), 8.29 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar-2,6), 8.70 (с, 1H, NH), 10.84 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 34.73 (CH₃), 52.39 (C-4'), 57.06 (C-5'), 67.61 (C-3'), 79.42 (C-2'), 109.99 (C-7), 112.00 (Ph-2,6), 119.69, 120.28 (Ph-2,4,6), 121.04, 122.75, 123.32, 124.42, 127.50, 128.78, 129.15, 130.51, 131.44, 132.14 (C-3a, C-4, C-5, C-6, Ar-2-6, Ph-4, 2Ph-3,5), 137.01 (Ar-1), 143.72, 145.48, 146.94, 149.11 (C-7a, C=N, 2Ph-1), 172.48 (4''-C=O), 176.45 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₃₂H₂₆BrN₅O₂S: 624.1063, 626.1044; найдено: 624.1069, 626.1052.

(Z)-1'-Метил-4'-(4-нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-

(фенилимино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (10c). Выход 198 мг (67%); белый порошок; т.пл. 181–183 °С. ИК (KBr): ν 3467, 3253 (NH), 3067, 3016 (Ar), 2946, 2871, 2856, 2798 (Alk), 1696, 1642, 1600 (C=O, C=N), 1524, 1348 (NO₂) см⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.13 (с, 3H, CH₃), 3.59 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, 5'-H), 3.96 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, 5'-H), 4.67 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, 4'-H), 6.18 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.36 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.77 (т, $J = 6.3$ Гц, 1H, Ph-4), 6.95-7.23 (м, 5H, 5-H, 7-H, Ph-3-5), 7.17 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.27 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 4-H), 7.42 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, 6-H), 7.70 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar-2,6), 8.30 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar-3,5), 8.70 (с, 1H, NH), 10.89 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 34.76 (CH₃), 52.32 (C-4'), 57.11 (C-5'), 67.18 (C-3'), 79.57 (C-2'), 110.12 (C-7), 112.04 (Ph-2,6), 119.77 (Ph-4), 120.19 (Ph-2,6), 122.88, 123.11, 123.57, 124.52, 127.47, 128.83, 129.20, 130.66, 131.42 (C-3a, C-4, C-5, C-6, Ar-2,3,5,6, Ph-4, 2Ph-3,5), 143.75, 145.43, 146.79, 147.00, 148.66 (C-7a, C=N, Ar-1,4, 2Ph-1), 172.29 (4''-C=O), 176.48 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$

вычислено для $C_{32}H_{26}N_6O_4S$: 591.1809; найдено: 591.1794.

(Z)-4'-(4-Нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-(фенилимино)-1'-этилдиспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (10d). Выход 220 мг (73%); белый порошок; т.пл. 158–161 °С. ИК (KBr): ν 3397 (NH), 3058, 3031 (Ar), 2970, 2934, 2871 (Alk), 1716, 1647, 1619, 1597 (C=O, C=N), 1520, 1348 (NO₂) cm^{-1} . ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.98 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH₃), 2.18-2.24 (м, 1H, CH₂), 2.34-2.40 (м, 1H, CH₂), 3.73 (т, J = 8.2 Гц, 1H, 5'-H), 3.83 (т, J = 9.1 Гц, 1H, 5'-H), 4.67 (т, J = 8.6 Гц, 1H, 4'-H), 6.14 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.35 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.75 (т, J = 7.8 Гц, 1H, Ph-4), 6.90-7.09 (м, 5H, 5-H, 7-H, Ph-3-5), 7.16 (т, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.27 (д, J = 7.2 Гц, 1H, 4-H), 7.40 (т, J = 7.6 Гц, 1H, 6-H), 7.68 (д, J = 8.6 Гц, 2H, Ar-3,5), 8.29 (д, J = 8.5 Гц, 2H, Ar-2,6), 8.67 (с, 1H, NH), 10.87 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.68 (CH₃), 42.66 (1'-NCH₂), 52.20 (C-4'), 54.11 (C-5'), 67.12 (C-3'), 79.62 (C-2'), 110.07 (C-7), 112.05 (Ph-2,6), 119.77 (Ph-4), 120.23 (Ph-2,6), 122.91, 123.58, 123.72, 124.54, 127.48, 128.85, 129.24, 130.65, 131.46 (C-3a, C-4, C-5, C-6, Ar-2,3,5,6, Ph-4, 2Ph-3,5), 143.75, 145.48, 145.57, 146.82, 147.01, 148.70 (C-7a, C=N, Ar-1,4, 2Ph-1), 172.26 (4''-C=O), 176.99 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для $C_{33}H_{28}N_6O_4S$: 591.1809; найдено: 591.1794.

(Z)-1'-Изопропил-4'-(4-нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-(фенилимино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (10e). Выход 235 мг (76%); бежевый порошок; т.пл. 171–173 °С. ИК (KBr): ν 3339, 3177 (NH), 3063, 3033 (Ar), 2968, 2930, 2877, 2831 (Alk), 1738, 1701, 1645, 1598 (C=O, C=N), 1518, 1346 (NO₂) cm^{-1} . ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.99 (т, J = 7.7 Гц, 6H, 2CH₃), 2.63-2.71 (м, 1H, 1'-NCH), 3.64 (т, J = 7.9 Гц, 1H, 5'-H), 4.05 (т, J = 8.9 Гц, 1H, 5'-H), 4.61 (т, J = 8.3 Гц, 1H, 4'-H), 6.15 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.37 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.76 (т, J = 7.9 Гц, 1H, Ph-4), 6.96-7.04 (м, 5H, 5-H, 7-H, Ph-3,5, Ph-4), 7.18 (т, J = 7.6 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.26 (д, J = 7.3 Гц, 1H, 4-H), 7.41 (т, J = 7.5 Гц, 1H, 6-H), 7.73 (д, J = 8.2 Гц, 2H, Ar-2,6), 8.30 (д, J = 8.3 Гц, 2H, Ar-3,5), 8.63 (с, 1H, NH), 10.85 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 17.59, 23.01 (2CH₃), 46.40, 48.68, 51.76 (1'-NCH, C-4', C-5'), 67.31 (C-3'), 78.22 (C-2'), 110.4 (C-7), 112.3 (Ph-2,6), 119.66 (Ph-4), 120.19 (Ph-2,6), 122.72, 123.45, 123.83, 124.41, 127.41, 128.75, 129.16, 130.53, 131.50 (C-3a, C-4, C-5, C-6, Ar-2,3,5,6, Ph-4, 2Ph-3,5), 143.53, 145.48, 145.84, 146.84, 146.93, 148.72 (C-7a, C=N, Ar-1,4, 2Ph-1), 172.19 (4''-C=O), 179.16 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для $C_{34}H_{30}N_6O_4S$: 619.2122; найдено: 619.2105.

(Z)-4'-(4-Нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-(фенилимино)-1'-циклогексилдиспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (10f). Выход 237 мг (72%); бежевый порошок; т.пл. 196–199 °С. ИК (KBr): ν 3257, 3154 (NH), 3093, 3062,

3030 (Ar), 2930, 2853 (Alk), 1712, 1641 (C=O, C=N), 1522, 1345 (NO₂) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.85-1.00 (м, 3H, Cy), 1.25-1.50 (м, 4H, Cy), 1.56-1.68 (м, 1H, Cy), 1.81-1.86 (м, 1H, Cy), 2.17-2.26 (м, 1H, Cy), 3.67 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, 5'-H), 4.11 (т, *J* = 8.9 Гц, 1H, 5'-H), 4.59 (т, *J* = 8.1 Гц, 1H, 4'-H), 6.14 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.37 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.76 (т, *J* = 6.9 Гц, 1H, Ph-4), 6.96-7.04 (м, 6H, 5-H, 7-H, Ph-3,5, Ph-4), 7.18 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.26 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, C-4), 7.41 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, 6-H), 7.71 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H, Ar-2,6), 8.29 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar-3,5), 8.62 (с, 1H, NH), 10.82 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 25.14, 25.36, 25.63, 28.84, 32.85, 49.89 (Cy), 51.78 (C-4'), 55.17 (C-5'), 67.33 (C-3'), 78.16 (C-2'), 110.11 (C-7), 112.03 (Ph-2,6), 119.66 (Ph-4), 120.21 (Ph-2,6), 122.68, 123.44, 123.96, 124.42, 127.36, 128.76, 129.17, 130.55, 131.47 (C-3a, C-4, C-5, C-6, Ar-2,3,5,6, Ph-4, 2Ph-3,5), 143.41, 145.49, 145.83, 146.86, 146.93, 148.73 (C-7a, C=N, Ar-1,4, 2Ph-1), 172.16 (4''-C=O), 179.41 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [M + H]⁺ вычислено для C₃₇H₃₄N₆O₄S: 659.2435; найдено: 659.2411.

(Z)-1'-Метил-4'-фенил-3''-(фениламино)-2''-(циклогексилимино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (10g). Выход 251 мг (91%); белый порошок; т.пл. 138–140 °С. ИК (KBr): ν 3274 (NH), 3060, 3029 (Ar), 2929, 2854, 2794 (Alk), 1717, 1654 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.85-1.12 (м, 6H, Cy), 1.30-1.43 (м, 4H, Cy), 2.11 (с, 3H, CH₃), 2.69-2.76 (м, 1H, Cy), 3.49 (т, *J* = 8.2 Гц, 1H, 5'-H), 3.98 (т, *J* = 9.5 Гц, 1H, 5'-H), 4.60 (т, *J* = 9.2 Гц, 1H, 4'-H), 6.10 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.70 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H, Ph-4), 6.88-6.98 (м, 4H, 5-H, 7-H, Ph-3,5), 7.24 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, 4-H), 7.32-7.42 (м, 6H, 6-H, Ph), 8.36 (с, 1H, NH), 10.76 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 23.43, 23.51, 24.96, 32.47, 32.69 (Cy), 34.79 (CH₃), 52.79 (C-4'), 57.27 (C-5'), 59.76 (Cy), 67.43 (C-3'), 79.65 (C-2'), 109.68 (7-C), 112.10 (Ph-2,6), 119.28 (Ph-4), 122.55, 123.69, 127.37, 127.57, 128.41, 128.46, 130.01, 130.26 (C-3a, C-4, C-5, C-6, Ar-2,6, Ph-3,5), 137.77 (Ar-1), 143.74, 144.16, 145.76 (C-7a, C=N, Ph-1), 172.54 (4''-C=O), 176.51 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [M + H]⁺ вычислено для C₃₂H₃₃N₅O₂S: 552.2428; найдено: 552.2419.

(Z)-4'-(4-Бромофенил)-1'-метил-3''-(фениламино)-2''-(циклогексилимино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (10h). Выход 234 мг (74%); белый порошок; т.пл. 138–141 °С. ИК (KBr): ν 3433, 3397, 3275 (NH), 3095, 3063, 3031 (Ar), 2927, 2856, 2799 (Alk), 1706, 1656 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.84-1.20 (м, 6H, Cy), 1.29-1.54 (м, 4H, Cy), 2.10 (с, 3H, CH₃), 2.73-2.77 (м, 1H, Cy), 3.51 (т, *J* = 8.2 Гц, 1H, 5'-H), 3.90 (т, *J* = 9.4 Гц, 1H, 5'-H), 4.44 (т, *J* = 8.7 Гц, 1H, 4'-H), 6.09 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.70 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H, Ph-4), 6.86-7.07 (м, 4H, 5-H, 7-H, Ph-3,5), 7.22 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, 4-H), 7.31-7.42 (м, 3H, 6-H, Ar-2,6), 7.63 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar-3,5), 8.37 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 23.56, 25.03, 32.63, 32.72 (Cy), 34.85 (CH₃), 52.20 (C-4'), 57.41 (C-5'), 59.94 (Cy), 67.12 (C-3'), 79.66 (C-2'), 109.84 (C-7), 112.17 (Ph-2,6), 119.43 (Ph-4), 121.01, 122.71, 123.56, 127.41, 128.60, 130.41, 131.42, 132.33 (C-3a, C-4, C-5, C-6, Ar-2,6, Ph-3,5), 137.36 (Ar-1), 143.77, 143.95, 145.76 (C-7a, C=N, Ph-1), 172.42 (4''-C=O), 176.59 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [M + H]⁺ вычислено для C₃₂H₃₂BrN₅O₂S: 630.1533, 632.1514; найдено: 630.1534, 632.1515.

(Z)-1'-Метил-4'-(4-нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-

(циклогексимилино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (10i).

Выход 271 мг (91%); серый порошок; т.пл. 149–150 °С. ИК (KBr): ν 3502, 3397, 3299 (NH), 3066, 3030 (Ar), 2929, 2855 (Alk), 1704, 1659 (C=O, C=N), 1515, 1349 (NO₂) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.82-1.16 (м, 6H, Cy), 1.25-1.51 (м, 4H, Cy), 2.13 (с, 3H, CH₃), 2.68-2.76 (м, 1H, Cy), 3.58 (т, *J* = 8.2 Гц, 1H, 5'-H), 3.98 (т, *J* = 9.4 Гц, 1H, 5'-H), 4.63 (т, *J* = 8.6 Гц, 1H, 4'-H), 6.09 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.71 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H, Ph-4), 6.87-7.06 (м, 4H, 5-H, 7-H, Ph-3,5), 7.23 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, 4-H), 7.37 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H, 6-H), 7.73 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar-2,6), 8.31 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar-3,5), 8.38 (с, 1H, NH), 10.86 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 23.37, 23.49, 24.94, 32.59 (Cy), 34.83 (CH₃), 52.17 (C-4'), 57.34 (C-5'), 59.87 (Cy), 66.68 (C-3') 79.73 (C-2'), 109.89 (C-7), 112.13 (Ph-2,6), 119.42 (Ph-4), 122.78, 123.29, 123.54, 127.36, 128.59, 130.50, 131.56 (C-3a, C-4, C-5, C-6, Ar-2,3,5,6, Ph-3,5), 143.44, 143.76, 145.68, 145.82, 146.93 (C-7a, C=N, Ar-1,4, Ph-1), 172.13 (4''-C=O), 176.55 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [M + H]⁺ вычислено для C₃₂H₃₂N₆O₄S: 597.2279; найдено: 597.2278.

(Z)-5-Бromo-1'-метил-4'-(4-нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-

(циклогексимилино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (10j).

Выход 246 мг (70%); белый порошок; т.пл. 209–212 °С. ИК (KBr): ν 3466, 3391 (NH), 3170, 3119, 3053, 3014 (Ar), 2929, 2877, 2852 (Alk), 1710, 1658 (C=O, C=N), 1524, 1354 (NO₂) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.92-1.06 (м, 6H, Cy), 1.33-1.38 (м, 4H, Cy), 2.14 (с, 3H, CH₃), 2.71-2.74 (м, 1H, Cy), 3.59 (т, *J* = 8.4 Гц, 1H, 5'-CH₂), 3.94 (т, *J* = 9.3 Гц, 1H, 5'-CH₂), 4.60 (т, *J* = 8.7 Гц, 1H, 4'-CH), 6.07 (д, 2H, *J* = 6.2 Гц, Ph-2,6), 6.72 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H, Ph-4), 6.90 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, 7-H), 6.99 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.31 (д, *J* = 1.8 Гц, 1H, 4-H), 7.55 (дд, *J* = 8.3, 1.9 Гц, 1H, 6-H), 7.70 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, Ar-3,5), 8.29 (д, *J* = 8.6 Гц, Ar-2,6), 8.43 (с, 1H, NH), 11.02 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 23.35, 23.44, 24.96, 32.48, 32.68 (Cy), 34.89 (CH₃), 52.57 (C-4'), 57.37 (C-5'), 59.84 (Cy), 66.83 (C-3'), 79.68 (C-2'), 111.96 (C-7), 112.07 (Ph-2,6), 114.82 (5-C-Br), 119.61 (Ph-4), 123.46, 125.78, 128.65, 130.33, 131.54, 133.42 (3a-C, C-4, C-6, Ar-2,3,5,6, Ph-3,5), 143.13, 143.23, 145.47, 145.61, 146.96 (C-7a, C=N, Ar-1,4, Ph-1), 172.00 (4''-C=O), 176.19 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [M + H]⁺ вычислено для C₃₂H₃₁BrN₆O₄S: 675.1384,

677.1365; найдено: 675.1383, 677.1363.

(Z)-1'-Метил-4'-(4-нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-6-хлоро-(циклогексимилино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (10k).
Выход 246 мг (78%); белый порошок; т.пл. 220–222 °С. ИК (KBr): ν 3340, 3271 (NH), 3112, 3045 (Ar), 2932, 2856, 2818 (Alk), 1712, 1650 (C=O, C=N), 1520, 1349 (NO₂) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.85-1.20 (м, 6H, Cy), 1.26-1.52 (м, 4H, Cy) 2.14 (с, 3H, CH₃), 2.72-2.76 (м, 1H, Cy), 3.59 (т, J = 8.1 Гц, 1H, 5'-H), 3.96 (т, J = 9.3 Гц, 1H, 5'-H), 4.63 (т, J = 8.3 Гц, 1H, 4'-H), 6.11 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.73 (т, J = 6.8 Гц, 1H, Ph-4), 6.95-7.02 (м, 4H, 5-H, 7-H, Ph-3,5), 7.18 (д, J = 7.9 Гц, 1H, 4-H), 7.70 (д, J = 8.0 Гц, 2H, Ar-2,6), 8.31 (д, J = 8.0 Гц, 2H, Ar-3,5), 8.42 (с, 1H, NH), 11.03 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 23.33, 23.47, 24.92, 32.59 (Cy), 34.82 (CH₃), 51.90 (C-4'), 57.38 (C-5'), 59.94 (Cy), 66.69 (C-3'), 79.49 (C-2'), 109.97 (C-7), 112.11 (Ph-2,6), 119.50 (Ph-4), 122.22, 122.68, 123.57, 128.44, 128.79, 131.48 (C-3a, C-4, C-5, Ar-2,3,5,6, Ph-3,5), 135.00 (6-C-Cl), 143.12, 145.23, 145.59, 146.96 (C-7a, C=N, Ar-1,4, Ph-1), 171.95 (4''-C=O), 176.55 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₃₂H₃₁ClN₆O₄S: 631.1889, 633.1862; найдено: 631.1886, 633.1863.

(Z)-1',7-Диметил-4'-(4-нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-(циклогексимилино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (10l).
Выход 275 мг (90%); белый порошок; т.пл. 226–228 °С. ИК (KBr): ν 3178 (NH), 3057 (Ar), 2929, 2855, 2797 (Alk), 1700, 1655 (C=O, C=N), 1522, 1348 (NO₂) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.80-1.18 (м, 6H, Cy), 1.27-1.52 (м, 4H, Cy) 2.13 (с, 3H, CH₃), 2.23 (с, 3H, CH₃), 2.71-2.75 (с, 1H, Cy), 3.58 (т, J = 8.2 Гц, 1H, 5'-H), 3.99 (т, J = 9.4 Гц, 1H, 5'-H), 4.64 (т, J = 8.7 Гц, 1H, 4'-H), 6.13 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.71 (т, J = 7.2 Гц, 1H, Ph-4), 6.86 (т, J = 7.5 Гц, 1H, 5-H), 7.01-7.07 (м, 3H, 6-H, Ph-3,5), 7.18 (д, J = 8.4 Гц, 1H, 4-H), 7.73 (д, J = 8.4 Гц, 2H, Ar-2,6), 8.27-8.38 (м, 3H, NH, Ar-3,5), 10.85 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 16.26 (CH₃), 23.31, 23.50, 24.94, 32.49, 32.62 (Cy), 34.84 (CH₃), 51.92 (C-4'), 57.34 (C-5'), 59.82 (Cy), 66.84 (C-3'), 79.91 (C-2'), 112.23 (Ph-2,6), 119.12, 119.41 (C-7, Ph4), 122.64, 123.01, 123.52, 124.47, 128.54, 131.50, 131.71 (C-3a, C-4, C-5, C-6, Ar-2,3,5,6, Ph-3,5), 142.15, 143.47, 145.69, 145.88, 146.90 (C-7a, C=N, Ar-1,4, Ph-1), 172.04 (4''-C=O), 177.12 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₃₃H₃₄N₆O₄S: 611.2435; найдено: 611.2424.

4.6 Синтез N-алкиламинокислот 8b-f

Синтез осуществляли по модифицированной литературной методике [162]. К раствору хлоруксусной кислоты (10 ммоль) в воде добавляют 20 ммоль этиламина, изопропиламина, циклогексиламина, *втор*-бутиламина (рацемат) или *R*-1-фенилэтиламин (99+%) и реакционную массу перемешивают при 40-45 °С в течение 72 ч. Далее к раствору добавляют NaHCO₃ (22

ммоль) и продолжают перемешивание в течение ещё 72 ч. Реакционная масса охлаждается, и при перемешивании добавляют соляную кислоту до значения pH равного 6 (индикатор – бромтимоловый синий), после чего растворитель упаривают досуха. Твёрдый осадок пересыпают на чашку Петри и сушат при 50 °С, после чего затирают в 20 мл метанола. Нерастворимые кристаллы NaCl отфильтровывают и промывают 5 мл метанола. Фильтрат упаривают досуха. Осадок растворяют в 10 мл ацетонитрила и оставляют кристаллизаться. Кристаллический осадок, образовавшийся на следующий день, отфильтровывают, промывают 5 мл ацетонитрила и сушат при 50 °С. Выходы составил: **8b** – 96%, **8c** – 49%, **8d** – 91%, **8e** – 69%, **8f** – 83%. ¹H ЯМР спектры соответствуют имеющимся в литературе данным [162-164].

R-2-((1-Фенилэтил)амино)уксусная кислота. Выход 1.477 г (83%); белый порошок; т.пл. 173–178 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 1.56 (д, *J* = 6.9 Гц, 3H, CH₃), 3.26 (д, *J* = 16.4 Гц, 1H, CH₂), 3.32 (д, *J* = 16.4 Гц, 1H, CH₂), 4.26 (кв, *J* = 6.8 Гц, 1H, CH), 7.40-7.50 (м, 5H, Ph).

4.7 Синтез (2*Z*,5*Z*)-3-метил-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-(2-фенил-гидразоно)тиазолидин-4-онов и (2*Z*,5*Z*)-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-(2-фенил-гидразоно)-3-этилтиазолидин-4-онов **11a-f**

К кипящей суспензии 0.221 г (1 ммоль) тиазолидино-4-она **3a** или **3b** и 1 ммоль изатина **9a,e-j** в 5 мл метанола добавляют 5 мкл 40%-ного водного раствора KOH (0.05 ммоль). Суспензию кипятят 20-30 минут, после чего охлаждают, фильтруют, осадок на фильтре промывают метанолом и высушивают.

(2*Z*,5*Z*)-3-Метил-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-(2-фенилгидразоно)тиазолидин-4-он (11a). Выход 305 мг (87%); чёрный порошок; т.пл. 236–238 °С. ИК (KBr): ν 3271 (NH), 3108, 3053 (Ar), 2948 (Alk), 1684, 1601 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.36 (с, 3H, CH₃), 6.76 (т, *J* = 7.0 Гц, 1H, Ph-4), 6.93 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, 7'-H), 7.02-7.09 (м, 3H, 5'-H, Ph-2,6), 7.20 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.33 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, 6'-H), 8.91 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, 4'-H), 9.38 (с, 1H, NH), 11.14 (с, 1H, 1'-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 29.90 (CH₃), 110.03 (C-7'), 112.83 (Ph-2,6), 119.01, 120.45, 121.62, 122.82 (C-3', C-3a', C-5', Ph-4), 127.75 (C-4'), 128.76 (Ph-3,5), 130.95, 131.95 (C-5, C-6'), 140.81, 142.55, 146.43 (Ph-1, C-7a', C=N), 163.74 (4-C=O), 168.61 (2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [M + H]⁺ вычислено для C₁₈H₁₄N₄O₂S: 351.0910; найдено: 351.0908.

(2*Z*,5*Z*)-3-Метил-5-(1-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)-2-(2-фенилгидразоно)тиазолидин-4-он (11b). Выход 343 мг (94%); чёрный порошок; т.пл. 211–213 °С. ИК (KBr): ν 3453, 3248 (NH), 3181, 3110, 3050, 3029 (Ar), 2948, 2882 (Alk), 1668, 1603 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.25 (с, 3H, CH₃), 3.35 (с, 3H, CH₃), 6.77 (т, *J* = 7.0

Гц, 1H, Ph-4), 7.08-7.13 (м, 4H, 5'-H, 7'-H, Ph-2,6), 7.21 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.41 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6'-H), 8.94 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 4'-H), 9.40 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 26.14, 28.88 (2CH₃), 108.62 (C-7'), 112.81 (Ph-2,6), 118.99 (Ph-4), 119.64 (C-3a'), 121.79 (C-5'), 122.04 (C-3'), 127.40 (C-4'), 128.73 (Ph-3,5), 130.72 (C-6'), 132.47 (C-5), 140.25, 143.46, 146.35 (C-7a', C=N, Ph-1), 163.43 (4-C=O), 166.84 (2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₁₉H₁₆N₄O₂S: 365.1067; найдено: 365.1055.

(2Z,5Z)-5-(2-Оксо-1-этилиндолин-3-илиден)-3-метил-2-(2-фенилгидразоно)тиазолидин-4-он (11c). Выход 345 мг (91%); чёрный порошок; т.пл. 244–246 °С. ИК (KBr): ν 3443, 3293, 3261 (NH), 3185, 3104, 3048 (Ar), 2976, 2941 (Alk), 1672, 1601 (C=O, C=N) см⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.20 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 3.35 (с, 3H, CH₃), 3.83 (кв, $J = 6.9$ Гц, 2H, CH₂), 6.77 (т, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ph-4), 7.07-7.23 (м, 6H, 5'-H, 7'-H, Ph-2,3,5,6), 7.40 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, 6'-H), 8.95 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 4'-H), 9.39 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.65 (CH₃), 29.02 (NCH₃), 34.47 (CH₂), 108.91 (C-7'), 112.87 (Ph-2,6), 119.09 (Ph-4), 119.88 (C-3a'), 122.10, 127.70 (C-3', C-4', C-5'), 128.79, 130.98 (C-5, C-6', Ph-3,5), 140.25, 142.54, 146.41 (C-7a', C=N, Ph-1), 164.35 (4-C=O), 167.24 (2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₂₀H₁₈N₄O₂S: 379.1223; найдено: 379.1207.

(2Z,5Z)-3-Метил-5-(2-оксо-1-пропилиндолин-3-илиден)-2-(2-фенилгидразоно)тиазолидин-4-он (11d). Выход 330 мг (84%); чёрный порошок; т.пл. 204–206 °С. ИК (KBr): ν 3448, 3299, 3264 (NH), 3053 (Ar), 2968, 2938, 2871 (Alk), 1673, 1601 (C=O, C=N) см⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.87 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃), 1.58-1.69 (м, 2H, CH₂), 3.75 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH₂), 6.77 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.06-7.24 (м, 6H, 5'-H, 7'-H, 2,3,5,6-Ph), 7.39 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6'-H), 8.95 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, 4'-H), 9.37 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.13 (CH₃), 20.44 (CH₂), 28.95 (NCH₃), 41.15 (CH₂), 108.97 (C-7'), 112.86 (Ph-2,6), 119.06 (Ph-4), 119.78 (C-3a'), 122.03 (C-5'), 122.29 (C-3'), 127.63 (C-4'), 128.77 (Ph-3,5), 130.87 (C-6'), 132.74 (C-5), 140.67, 142.92, 146.42 (Ph-1, C-7a', C=N), 163.59 (4-C=O), 167.03 (2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₂₁H₂₀N₄O₂S: 393.1380; найдено: 393.1364.

(2Z,5Z)-5-(2-Оксоиндолин-3-илиден)-2-(2-фенилгидразоно)-3-этилтиазолидин-4-он (11e). Выход 167 мг (46%); чёрный порошок; т.пл. 247–249 °С. ИК (KBr): ν 3435, 3376, 3257 (NH), 3116, 3061, 3055, 3019 (Ar), 2979, 2942 (Alk), 1662, 1600 (C=O, C=N) см⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.96 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH₂), 6.77 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 6.90-7.42 (м, 7H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, Ph-2,3,5,6), 8.92 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4'-H), 9.37 (с, 1H, NH), 11.15 (с, 1H, 1'-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.56 (CH₃), 37.47 (CH₂), 110.18 (C-7'), 112.80 (Ph-2,6), 119.07 (Ph-4), 120.37 (C-3a'), 121.62 (C-5'), 122.93 (C-3'), 127.71 (C-4'), 128.79

(Ph-3,5), 131.05 (C-5'), 131.95 (C-5), 140.53, 142.6, 146.48 (Ph-1, C-7a', C=N), 163.46 (4-C=O), 168.5 (2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{16}N_4O_2S$: 365.1067; найдено: 365.1067.

(2Z,5Z)-5-(1-Метил-2-оксоиндолин-3-илиден)-2-(2-фенилгидразоно)-3-этилтиазолидин-4-он (11f). Выход 315 мг (83%); чёрный порошок; т.пл. 189–191 °С. ИК (KBr): ν 3455, 3258 (NH), 3113, 3054 (Ar), 2973, 2934, 2874 (Alk), 1675, 1603 (C=O, C=N) cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1.30 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 3.29 (с, 3H, CH_3), 3.96 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2), 6.78 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.04–7.25 (м, 6H, 5'-H, 7'-H, Ph-2,3,5,6), 7.42 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, 6'-H), 8.94 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4'-H), 9.39 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$): δ 12.53 (CH_3), 26.24 (1'-N CH_3), 37.54 (CH_2), 108.78 (C-7'), 112.63 (Ph-2,6), 119.12 (Ph-4), 119.67 (C-3a'), 121.93 (C-5'), 122.14 (C-3'), 127.46 (C-4'), 128.80 (Ph-3,5), 131.90 (C-6'), 132.59 (C-5), 140.36, 143.58, 146.44 (Ph-1, C-7a', C=N), 163.25 (4-C=O), 166.95 (2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{12}N_4O_2S$: 379.1223; найдено: 379.1212.

4.8 Синтез (2Z,5Z)-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3-фениламино-2-фенилиминотиазолидин-4-онов и (2Z,5Z)-2-(циклогексylimино)-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3-(фениламино)тиазолидин-4-онов 12a-i.

В колбу загружают 0.283 г (1 ммоль) тиазолидино-4-она **4a** или **4b**, 0.082 г (1 ммоль) ацетата натрия и 1 моль изатина **9a,e-j**, приливают 5 мл ледяной уксусной кислоты и нагревают смесь до температуры кипения. Суспензию перемешивают 2 часа, после чего охлаждают, фильтруют, осадок на фильтре промывают метанолом и высушивают.

(2Z,5Z)-5-(2-Оксоиндолин-3-илиден)-3-(фениламино)-2-(фенилимино)тиазолидин-4-он (12a). Выход 297 мг (72%); красный порошок; т.пл. 280–282 °С. ИК (KBr): ν 3117, 3074, 3061, 3005 (Ar), 2961 (Alk) 1702, 1634 (C=O, C=N) cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 6.83–6.85 (м, 3H, Ph-2,4,6), 6.92–6.97 (м, 3H, Ph-2,6, 7'-H), 7.04 (т, 1H, $J = 7.8$ Гц, Ph-4), 7.17–7.26 (м, 3H, Ph-3,5, 5'-H), 7.34–7.44 (м, 3H, Ph-3,5, 6'-H), 8.78 (д, $J = 7.8$ Гц, 4'-H), 8.94 (с, 1H, N-NH), 11.21 (с, 1H, 1'-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$): δ 110.34 (C-7'), 112.56 (Ph-2,6), 119.99 (Ph-4), 120.07 (C-3a'), 121.71 (Ph-2,6), 121.90 (C-5'), 124.83 (Ph-4), 125.69 (C-3'), 127.77 (C-4'), 128.53 (C-5), 128.98 (Ph-3,5), 129.41 (Ph-3,5), 132.09 (C-6'), 143.39 (C-7a'), 146.04 (Ph-1), 147.17 (C=N), 163.66 (4-C=O), 168.42 (2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ вычислено для $C_{23}H_{16}N_4OS$: 413.1067; найдено: 413.1073.

(2Z,5Z)-5-(1-Метил-2-оксоиндолин-3-илиден)-3-(фениламино)-2-(фенилимино)тиазолидин-4-он (11b). Выход 380 мг (89%); красный порошок; т.пл. 243–245 °С. ИК (KBr): ν 3436, 3304 (NH), 1650, 1608, 1595 (C=O, C=N) cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ

3.20 (с, 3H, CH₃), 6.83-6.85 (м, 3H, Ph-2,4,6), 6.96 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.07-7.12 (м, 2H, Ph-4, 7'-H), 7.17-7.26 (м, 3H, Ph-3,5, 5'-H), 7.38-7.47 (м, 3H, Ph-3,5, 6'-H), 8.79 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, 4'-H), 8.98 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 26.27 (CH₃), 109.21 (C-7'), 112.66 (Ph-2,6), 119.37 (C-3a'), 120.10 (Ph-4), 120.82 (Ph-2,6), 122.52 (C-5'), 124.86 (C-3'), 124.99 (Ph-4), 127.51 (C-4'), 129.07 (Ph-3,5), 129.23 (C-5), 129.52 (Ph-3,5), 132.06 (C-6'), 144.37 (C-7a'), 146.12, 147.15 (2Ph-1), 150.24 (C=N), 163.57 (4-C=O), 166.82 (2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₃H₁₆N₄OS: 427.1223; найдено: 427.1236.

(2Z,5Z)-3-(Фениламино)-2-(фенилимино)-5-(1-этил-2-оксоиндолин-3-илиден)тиазолидин-4-он (11c). Выход 313 мг (71%); красный порошок; т.пл. 127–129 °С. ИК (KBr): ν 3434 (NH), 1643, 1609, 1593 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.16 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.78 (кв, $J = 6.9$ Гц, 2H, CH₂), 6.80-6.88 (м, 3H, Ph-2,4,6), 6.96 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.11 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ph-4), 7.15-7.29 (м, 4H, Ph-3,5, 5'-H, 7'-H), 7.36-7.50 (м, 3H, Ph-3,5, 6'-H), 8.83 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, 4'-H), 8.97 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.47 (CH₃), 34.45 (CH₂), 109.46 (C-7'), 112.56 (Ph-2,6), 119.49 (C-3a'), 119.99 (Ph-4), 120.72 (Ph-2,6), 122.33 (C-5'), 124.78 (C-3'), 124.87 (Ph-4), 127.67 (C-4'), 128.95 (Ph-3,5), 129.39 (Ph-3,5, C-5), 132.02 (C-6'), 143.25 (C-7a'), 146.02, 147.10 (2Ph-1), 150.19 (C=N), 163.51 (4-C=O), 166.15 (2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₃H₁₆N₄OS: 441.1380; найдено: 441.1371.

(2Z,5Z)-5-(2-Оксо-1-пропилиндолин-3-илиден)-3-(фениламино)-2-(фенилимино)тиазолидин-4-он (11d). Выход 309 мг (68%); красный порошок; т.пл. 185–187 °С. ИК (KBr): ν 3436, 3329 (NH), 3050 (Ar), 2966, 2931 (Alk), 1685, 1628, 1604, 1588 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.841 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃), 1.54-1.71 (м, 2H, CH₂), 3.18 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H, NCH₂), 6.78-6.89 (м, 3H, Ph-2,4,6), 6.96 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.10 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ph-4), 7.15-7.29 (м, 4H, Ph-3,5, 5'-H, 7'-H), 7.35-7.51 (м, 3H, Ph-3,5, 6'-H), 8.83 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, 4'-H), 8.97 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.04 (CH₃), 20.30 (CH₂), 41.13 (NCH₂), 109.33 (C-7'), 112.58 (Ph-2,6), 119.41 (C-3a'), 119.98 (Ph-4), 120.73 (Ph-2,6), 122.33 (C-5'), 124.63 (C-3'), 124.86 (Ph-4), 127.64 (C-4'), 128.95 (Ph-3,5), 129.39 (Ph-3,5, C-5), 131.99 (C-6'), 143.68 (C-7a'), 146.04, 147.12 (2Ph-1), 150.24 (C=N), 163.53 (4-C=O), 166.87 (2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₃H₁₆N₄OS: 455.1536; найдено: 455.1529.

(2Z,5Z)-5-(2-Оксо-1-(пентан-3-ил)индолин-3-илиден)-3-(фениламино)-2-(фенилимино)тиазолидин-4-он (11e). Выход 338 мг (70%); красный порошок; т.пл. 198–199 °С. ИК (KBr): ν 3466, 3433, 3365, 3331 (NH), 2964, 2927, 2871 (Alk), 1685, 1643, 1601 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.73 (т, $J = 7.3$ Гц, 6H, CH₃), 1.65-1.82 (м, 2H, CH₂), 1.88-

2.07 (м 2H, CH₂), 4.09 (уш.с, 1H, CH), 6.79-6.89 (м, 3H, Ph-2,4,6), 6.96 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.10 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ph-4), 7.14-7.31 (м, 4H, Ph-3,5, 5'-H, 7'-H), 7.37-7.46 (м, 3H, Ph-3,5, 6'-H), 8.89 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, 4'-H), 8.99 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10.95 (2CH₃), 24.32 (2CH₂), 56.87 (CH), 110.24 (C-7'), 112.69 (Ph-2,6), 119.57 (C-3a'), 120.06 (Ph-4), 120.85 (Ph-2,6), 122.25 (C-5'), 124.54 (C-3'), 124.93 (Ph-4), 127.88 (C-4'), 129.04 (Ph-3,5), 129.49 (Ph-3,5), 129.75 (C-5), 132.10 (C-6'), 146.19, 147.29, 150.55 (C-7a', 2Ph-1, C=N), 163.74 (4-C=O), 167.41 (2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₈H₂₆N₄OS: 483.1849; найдено: 483.1838.

(2Z,5Z)-5-(1-Бензил-2-оксоиндолин-3-илиден)-3-(фениламино)-2-

(фенилимино)тиазолидин-4-он (11f). Выход 483 мг (96%); красный порошок; т.пл. 188–190 °С. ИК (KBr): ν 3441, 3328 (NH), 3087, 3033 (Ar), 2930, 2857 (Alk), 1710, 1685, 1622, 1604, 1583 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 5.01 (с, 2H, CH₂), 6.81-6.90 (м, 3H, Ph-2,4,6), 6.99 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.05-7.15 (м, 2H, 5'-H, 7'-H), 7.16-7.47 (м, 11H, Ph, 6'-H), 8.86 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 4'-H), 9.01 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 43.03 (CH₂), 109.76 (C-7'), 112.65 (Ph-2,6), 119.62 (C-3a'), 120.12 (Ph-4), 120.83 (Ph-2,6), 122.73 (C-5'), 124.50 (C-3'), 125.03 (C-4'), 127.33, 127.64, 127.77, 128.74, 129.08, 129.53, 130.17 (Ph), 132.00 (C-5), 135.91 (C-6'), 143.29, 146.09, 147.18, 150.25 (C-7a', 2Ph-1, C=N), 163.63 (4-C=O), 167.10 (2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₃₀H₂₂N₄OS: 503.1536; найдено: 503.1523.

Этил 2-((Z)-2-оксо-3-((Z)-4-оксо-3-(фениламино)-2-(фенилимино)тиазолидин-5-илиден)индолин-1-ил)ацетат (11g). Выход 324 мг (65%); красный порошок; т.пл. 191–193 °С. ИК (KBr): ν 3325 (NH), 3112, 3055 (Ar), 2983 (Alk), 1738, 1689, 1637, 1602 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.19 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 4.14 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, OCH₂), 4.68 (с, 2H, NCH₂), 6.80-6.89 (м, 3H, Ph-2,4,6), 6.91-7.00 (м, 2H, Ph-4, 7'-H), 7.10-7.28 (м, 5H, Ph-2,4,5,6, 5'-H), 7.37-7.50 (м, 3H, Ph-3,5, 6'-H), 8.86 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, 4'-H), 8.97 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 14.05 (CH₃), 41.31 (CH₂), 61.37 (CH₂), 109.53 (C-7'), 112.66 (Ph-2,6), 119.45 (C-3a'), 120.09 (Ph-4), 120.84 (Ph-2,6), 122.87 (C-5'), 124.03 (C-3'), 125.05 (C-4'), 127.70 (C-4'), 129.07, 129.52 (2Ph-3,5), 130.48 (C-5), 132.05 (C-6'), 143.29, 149.09, 147.12, 150.07 (C-7a', 2Ph-1, C=N), 163.57 (4-C=O), 167.15, 167.58 (2'-C=O, COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₇H₂₂N₄OS: 499.1435; найдено: 499.1431.

(2Z,5Z)-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3-(фениламино)-2-

(Циклогексилимино)тиазолидин-4-он (11h). Выход 193 мг (46%); красный порошок; т.пл. 254–256 °С. ИК (KBr): ν 3434, 3303 (NH), 3118, 3053, 3012 (Ar), 2980, 2930, 2857, 2806 (Alk), 1721, 1669, 1642, 1616 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.05-1.44 (м, 5H, Cy),

1.46-1.78 (м, 5H, Cy), 6.69 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.77 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H, Ph-4), 6.9-7.08 (м, 2H, 5'-H, 7'-H), 7.17 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.35 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, 6'-H), 8.65 (с, 1H, NH), 8.77 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, 4'-H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 23.78, 25.08, 33.49 (Cy), 60.41 (Cy), 110.28 (C-7'), 112.65 (Ph-2,6), 119.89 (Ph-4), 120.22 (C-3a'), 121.22 (C-5'), 124.93 (C-3'), 127.79 (C-4'), 128.87 (Ph-3,5), 131.81 (C-6', C-5), 143.18, 145.32, 146.23 (Ph-1, C-7a', C=N), 163.62, 168.64 (4-C=O, 2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$: 419.1536; найдено: 419.1542.

(2Z,5Z)-5-(1-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)-3-(фениламино)-2-

(Циклогексилимино)тиазолидин-4-он (11i). Выход 325 мг (75%); красный порошок; т.пл. 254–256 °С. ИК (KBr): ν 3436, 3309 (NH), 3130, 3056, 3014 (Ar), 2927, 2853 (Alk), 1648, 1610 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 1.05-1.43 (м, 5H, Cy), 1.49-1.78 (м, 5H, Cy), 3.26 (с, 3H, CH_3), 3.36-3.41 (м, 1H, Cy), 6.70 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.80 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 7.04-7.26 (м, 4H, 5'-H, 7'-H, Ph-3,5), 7.44 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 7'-H), 8.67 (с, 1H, NH), 8.81 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 4'-H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 23.69, 25.00, 26.15, 33.41 (Cy, CH_3), 60.35 (Cy), 108.94 (C-7'), 112.52 (Ph-2,6), 119.41 (Ph-4), 119.82 (C-3a'), 122.26 (C-5'), 123.93 (C-3'), 127.39 (C-4'), 128.78 (Ph-3,5), 129.49 (C-6'), 131.60 (C-5), 144.06, 145.05, 146.13 (Ph-1, C-7a', C=N), 163.38, 166.81 (4-C=O, 2'-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$: 433.1693; найдено: 433.1689.

4.9 Синтез диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1H)-дионов 13a-e, 14a-f, 16 и 17a,b

В колбу на 50 мл загружают 0.5 ммоль (2-оксоиндолин-3-илиден)тиазолидин-4-она **11a,f** или **12b,g,i**, 0.089 г (1 ммоль) саркозина и 0.03 г (1 ммоль) параформа, приливают 30 мл ацетонитрила и нагревают при перемешивании до температуры кипения. Через 2 часа после начала кипения добавляется еще 0.089 г (1 ммоль) саркозина и 0.03 г параформа (1 ммоль). Суспензию кипятят ещё 3-4 часа и охлаждают. Полученный обесцвеченный раствор упаривают и образовавшийся твёрдый осадок растворяют в 3.5 мл метанола, после чего разбавляют 20 мл воды. Выпадающий после разбавления осадок отфильтровывают, промывают 5 мл метанола и высушивают. Соединения **17a** и **17b** далее разделялись методом ВЭЖХ.

rac-(3R,4'S)-1,1',3''-Триметил-2''-((Z)-2-фенилгидразоно)диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1H)-дион (13a). Выход 118 мг (56%); серый порошок; т.пл. 193–195 °С. ИК (KBr): ν 3443, 3246, 3176 (NH), 3105, 3057, 3028 (Ar), 2944, 2911, 2853, 2793 (Alk), 1692, 1641, 1603 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 2.49 (с, 3H, 1'-NCH₃), 3.06-3.17 (м, 7H, 1-NCH₃, 3''-NCH₃, CH₂), 3.43 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H, CH₂), 3.52 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H, CH₂), 3.73 (д, $J = 10.3$, 1H, CH₂), 6.68 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 6.80 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-

2,6), 7.02-7.12 (м, 4H, 5-H, 7-H, Ph-3,5), 7.20 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4-H) 7.34 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6-H), 8.42 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 26.06, 28.92 (1-NCH₃, 3''-NCH₃), 42.00 (1'-NCH₃), 60.62, 61.64, 63.48, 63.91 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 108.92 (C-7), 112.79 (Ph-2,6), 118.69, 122.55, 123.37, 123.95 (C-3a, C-4, C-5, Ph-4), 128.51 (Ph-3,5), 129.56 (C-6), 142.63, 144.65, 146.77 (Ph-1, C-7a, C=N), 171.86, 176.26 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₂₂H₂₃N₅O₂S: 422.1645; найдено: 422.1636.

***rac*-(3*R*,4'*S*)-1,3''-Диметил-2''-((*Z*)-2-фенилгидразоно)-1'-этил диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион (13b).** Выход 77 мг (35%); серый порошок; т.пл. 194–197 °С. ИК (KBr): ν 3440, 3273, 3104 (NH), 3054 (Ar), 2970, 2936, 2902, 2835 (Alk), 1699, 1605 (C=O, C=N) см⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.02 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 2.77 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH₂), 3.10 (с, 3H, CH₃), 3.14 (с, 3H, CH₃), 3.17 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H, CH₂), 3.47-3.53 (м, 2H, CH₂), 3.73 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H, CH₂), 6.68 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 6.81 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.02-7.12 (м, 4H, 5-H, 7-H, Ph-3,5), 7.19 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4-H), 7.34 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6-H), 8.43 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.19, 26.09, 28.96 (3CH₃), 49.27 (CH₂), 59.80, 60.04, 61.73, 63.45 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 108.96 (C-7), 112.78 (Ph-2,6), 118.69, 122.59, 123.49, 123.98 (C-3a, C-4, C-5, Ph-4), 128.55 (Ph-3,5), 129.58 (C-6), 142.54, 144.68, 146.79 (Ph-1, C-7a, C=N), 171.85, 176.25 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₂₃H₂₅N₅O₂S: 436.1802; найдено: 436.1807.

***rac*-(3*R*,4'*S*)-1'-Изопропил-1,3''-диметил-2''-((*Z*)-2-фенилгидразоно)диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион (13c).** Выход 94 мг (41%); серый порошок; т.пл. 187–189 °С. ИК (KBr): ν 3434, 3283 (NH), 3053 (Ar), 2967, 2932, 2864 (Alk), 1705, 1633, 1606 (C=O, C=N) см⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.04 (т, $J = 6.9$ Гц, 6H, 2CH₃), 2.90-2.98 (м, 1H, NCH), 3.09 (с, 3H, CH₃), 3.14 (с, 3H, CH₃), 3.18 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H, CH₂), 3.53 (д, $J = 10.6$ Гц, 2H, CH₂), 3.73 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H, CH₂), 6.68 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 6.81 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.02-7.12 (м, 4H, 5-H, 7-H, Ph-3,5), 7.21 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4-H), 7.34 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6-H), 8.43 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 21.36, 21.67, 26.10, 28.95 (4CH₃, CH), 52.58, 57.71, 59.79, 63.22 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 108.92 (C-7), 112.79 (Ph-2,6), 118.68, 122.57, 123.65, 124.09 (C-3a, C-4, C-5, Ph-4), 128.56 (Ph-3,5), 129.57 (C-6), 142.63, 144.68, 146.81 (Ph-1, C-7a, C=N), 171.77, 176.15 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₂₄H₂₇N₅O₂S: 450.1958; найдено: 450.1964.

***rac*-(3*R*,4'*S*)-1,3''-Диметил-2''-((*Z*)-2-фенилгидразоно)-1'-циклогексилдиспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион (13d).** Выход 178 мг (73%); серый порошок; т.пл. 189–192 °С. ИК (KBr): ν 3436, 3290, 3113 (NH), 3051 (Ar), 2929, 2852 (Alk), 1702, 1637, 1605 (C=O, C=N) см⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.09-

1.32 (м, 5H, Cy), 1.45-1.83 (м, 5H, Cy), 2.57-2.64 (м, 1H, Cy), 3.09 (с, 3H, CH₃), 3.14 (с, 3H, CH₃), 3.18 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, CH₂), 3.53 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H, CH₂), 3.73 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H, CH₂), 6.67 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 6.80 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.02-7.12 (м, 4H, 5-H, 7-H, Ph-3,5), 7.20 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4-CH), 7.34 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6-CH), 8.44 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 23.98, 24.09, 25.68, 26.07, 28.91, 30.99, 31.56 (Cy, 2CH₃), 57.27, 59.39, 59.57, 60.52, 63.10 (Cy, C-2', C-3', C-4', C-5'), 108.89 (C-7), 112.77 (Ph-2,6), 118.65, 122.54, 123.69, 124.05 (C-3a, C-4, C-5, Ph-4), 128.53 (Ph-3,5), 129.53 (C-6), 142.53, 144.69, 146.81 (Ph-1, C-7a, C=N), 171.72, 176.13 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₇H₃₁N₅O₂S: 490.2271; найдено: 490.2268.

***rac*-(3*R*,4'*S*)-1,1'-Диметил-2''-((*Z*)-2-фенилгидразоно)-3''-этилдиспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион (13e).** Выход 192 мг (88%); серый порошок; т.пл. 220–222 °С. ИК (KBr): ν 3436, 3283 (NH), 3089, 3050, 3020 (Ar), 2971, 2933, 2848, 2789 (Alk), 1702, 1630, 1599 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.07 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 2.50 (с, 3H, CH₃), 3.10-3.14 (м, 4H, CH₂, CH₃), 3.42 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H, CH₂), 3.54 (д, $J = 10.1$ Гц, 1H, CH₂), 3.62-3.78 (м, 3H, CH₂), 6.69 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph-4), 6.78 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.02-7.13 (м, 4H, 5-H, 7-H, Ph-3,5), 7.24 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4-H), 7.34 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6-H), 8.42 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.26, 26.02, 37.49 (3CH₃), 41.99 (CH₂), 60.58, 61.68, 63.68, 63.77 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 108.89 (C-7), 112.78 (Ph-2,6), 118.72, 122.36, 123.25, 124.42 (C-3a, C-4, C-5, Ph-4), 128.53 (Ph-3,5), 129.56 (C-6), 142.51, 144.64, 146.85 (Ph-1, C-7a, C=N), 171.56, 176.29 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₃H₂₅N₅O₂S: 436.1802; найдено: 436.1797.

***rac*-(3*R*,4'*S*)-1,1'-Диметил-3''-фениламино-2''-((*Z*)-фенилимино)диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион (14a).** Выход 191 мг (79%); белый порошок; т.пл. 104–106 °С. ИК (KBr): ν 3435, 3294 (NH), 3055, 3029 (Ar), 2938, 2845, 2795 (Alk), 1709, 1648, 1611 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.49 (с, 3H, 1'-NCH₃), 3.11 (с, 3H, 1-NCH₃), 3.15 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H, CH₂), 3.52 (д, $J = 10.4$ Гц, 2H, CH₂), 3.72 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H, CH₂), 6.42 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.63 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.79 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.00-7.13 (м, 5H, 5-H, 7-H, Ph-3,4,5), 7.19 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4-H), 7.27 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.44 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6-H), 8.76 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 26.11 (1-NCH₃), 41.97 (1'-NCH₃), 60.29, 61.04, 61.77, 64.57 (C-2', C-3, C-4', C-5'), 109.04 (C-7), 112.24 (Ph-2,6), 119.88 (C-3a), 120.40 (Ph-2,6), 122.98, 123.20, 124.66, 125.17 (2Ph-4, C-4, C-5), 128.83, 129.32 (2Ph-3,5), 129.80 (6-C), 144.61, 145.63, 146.94, 149.10 (2Ph-1, C-7a, C=N), 171.35, 176.05 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₇H₂₅N₅O₂S: 484.1802; найдено: 484.1795.

***rac*-(3*R*,4'*S*)-1-Метил-3''-фениламино-2''-((*Z*)-фенилимино)-1'-этилдиспиро[индолин-3,3'-пирролидине-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион (14b).** Выход 197 мг (79%); белый порошок; т.пл. 107–109 °С. ИК (KBr): ν 3434, 3295 (NH), 3056, 3030 (Ar), 2967, 2934, 2894, 2840 (Alk), 1708, 1649, 1610 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.02 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.76 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH₂) 3.11 (с, 3H, NCH₃), 3.19 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H, CH₂), 3.51-3.59 (м, 2H, CH₂), 3.73 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H, CH₂), 6.45 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.80 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, Ph-4), 7.00-7.12 (м, 5H, 5-H, 7-H, Ph-3,4,5), 7.20 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, 4-H), 7.27 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.44 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, 6-H), 8.77 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.08 (CH₃), 26.10 (NCH₃), 49.28 (NCH₂), 59.68, 59.91, 60.59, 62.78 (2'-C, 3-C, 4'-C, 5'-C), 109.03 (7-C), 112.25 (Ph-2,6), 119.89, 120.40, 122.95, 123.27, 124.65, 125.15 (3a-C, 4-C, 5-C, Ph-2,6, 2Ph-4), 128.84, 129.32 (2Ph-3,5), 129.78 (C-6), 144.63, 145.64, 146.96, 149.13 (2Ph-1, C-7a, C=N), 171.35, 176.02 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₈H₂₇N₅O₂S: 498.1958; найдено: 498.1948.

***rac*-(3*R*,4'*S*)-1'-Изопропил-1-метил-3''-фениламино-2''-((*Z*)-фенилимино)диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион (14c).** Выход 197 мг (77%); белый порошок; т.пл. 105–107 °С. ИК (KBr): ν 3448, 3427, 3307 (NH), 3056, 3031 (Ar), 2969, 2934, 2905, 2872, 2841 (Alk), 1708, 1650, 1611, 1594 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.04 (т, $J = 4.9$ Гц, 6H, 2CH₃), 2.86-2.96 (м, 1H, NCH), 3.11 (с, 3H, NCH₃), 3.21 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, CH₂), 3.52-3.62 (м, 2H, CH₂), 3.75 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H, CH₂), 6.44 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.80 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H, Ph-4), 7.02-7.11 (м, 5H, 5-H, 7-H, Ph-3,4,5), 7.20-7.30 (м, 3H, 4-H, Ph-3,4,5), 7.44 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, 6-H), 8.77 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 21.24, 21.48 (2CH₃), 26.10 (1-NCH₃), 52.64 (1'-NCH), 57.80, 59.33, 60.42, 62.73 (C-2', C-3, C-4', C-5'), 108.99 (C-7), 112.25 (Ph-2,6), 119.88, 120.42, 122.91, 123.46, 124.63, 125.27 (C-3a, C-4, C-5, Ph-2,6, 2Ph-4), 128.83, 129.32 (2Ph-3,5), 129.75 (C-6), 144.61, 145.67, 147.00, 149.20 (2Ph-1, C-7a, C=N), 171.17, 175.96 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₉H₂₉N₅O₂S: 512.2115; найдено: 512.2114.

***rac*-(3*R*,4'*S*)-1-Метил-3''-фениламино-2''-((*Z*)-фенилимино)-1'-циклогексилдиспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион (14d).** Выход 226 мг (82%); белый порошок; т.пл. 197–199 °С. ИК (KBr): ν 3315 (NH), 3058, 3029 (Ar), 2924, 2851, 2819 (Alk), 1707, 1653, 1610, 1595 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.011-1.28 (м, 5H, Cy), 1.45-1.85 (м, 5H, Cy), 2.53-2.60 (м, 1H, Cy), 3.10 (с, 3H, CH₃), 3.21 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, CH₂), 3.53 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, CH₂), 3.60 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H, CH₂), 3.74 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H, CH₂), 6.45 (уш.с, 1H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.82 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 6.97-7.33 (м, 8H, 4-H, 5-H, 7-H, 2Ph-3,5, Ph-4), 7.43 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6-H), 8.75 (с, 1H, NH). ^{13}C

ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 23.93, 24.03, 25.65, 26.08, 30.89, 31.36 (CH₃, Cy), 57.43, 59.13, 60.31, 60.49 (C-2', C-3, C-4', C-5'), 108.97 (C-7), 112.33 (Ph-2,6), 119.95, 120.42, 122.89, 123.51, 124.62, 125.24 (C-3a, C-4, C-5, Ph-2,6, 2Ph-4), 128.82, 129.29 (2Ph-3,5), 129.73 (C-6), 144.62, 145.61, 146.99, 149.18 (2Ph-1, C-7a, C=N), 171.13, 175.93 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₃₂H₃₃N₅O₂S: 552.2428; найдено: 552.2421.

Этил *rac*-2-((3*R*,4'*S*)-1'-метил-2,4''-диоксо-3''-(фениламино)-2''-((*Z*)-фенилимино)диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-1-ил)ацетат (**14e**).

Выход 244 мг (88%); белый порошок; т.пл. 89–92 °С. ИК (KBr): ν 3304 (NH), 3057, 3028 (Ar), 2977, 2938, 2854, 2794 (Alk), 1715, 1648, 1601 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.12 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH), 2.48 (с, 3H, CH₃), 3.12 (д, J = 10.3 Гц, 1H, CH₂), 3.48-3.60 (м, 2H, CH₂), 3.61 (д, J = 10.5 Гц, 1H, OCH₂), 4.01-4.13 (м, 2H, CH₂), 4.56 (кв, J = 18.4 Гц, 2H, NCH₂), 6.45 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.67-6.86 (м, 3H, Ph-2,4,6), 7.01-7.12 (м, 5H, 5-H, 7-H, Ph-3,4,5), 7.22-7.29 (м, 3H, 4-H, Ph-3,5), 7.41 (т, J = 7.6 Гц, 1H, 6-H), 8.78 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.97 (CH₃), 41.11, 41.87 (1-NCH₂, 1'-NCH₃), 60.28, 60.75, 61.03, 62.35, 64.86 (OCH₂, 2'-C, 3-C, 4'-C, 5'-C), 109.37 (C-7), 112.25 (Ph-2,6), 119.87, 120.59, 122.98, 123.16, 124.63, 125.35 (C-3a, C-4, C-5, Ph-2,6, 2Ph-4), 128.82, 129.22 (2Ph-3,5), 129.69 (C-6), 143.62, 145.63, 146.76, 149.01 (2Ph-1, C-7a, C=N), 167.31, 171.38, 176.26 (3C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₃₀H₄₉N₅O₄S: 556.2013; найдено: 556.2004.

rac-(3*R*,4'*S*)-1,1'-Диметил-3''-фениламино-2''-((*Z*)-циклогексимино)диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион (**14f**). Выход 125 мг (51%); серый порошок; т.пл. 101–103 °С. ИК (KBr): ν 3435, 3307, 3116 (NH), 3055, 3029 (Ar), 2930, 2853, 2794 (Alk), 1712, 1657, 1610 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.97-1.52 (м, 10H, Cy), 2.87-2.95 (м, 1H, Cy), 3.11-3.17 (м, 4H, CH₂, CH₃), 3.44 (д, J = 10.5 Гц, 1H, CH₂), 3.53 (д, J = 10.2 Гц, 1H, CH₂), 7.76 (д, J = 10.5 Гц, 1H, CH₂), 6.33-6.36 (м, 2H, Ph-2,6), 6.75 (т, J = 7.3 Гц, 1H, Ph-4), 6.95-7.17 (м, 5H, 4-H, 5-H, 7-H, Ph-3,5), 7.40 (т, J = 7.7 Гц, 1H, 6-H), 8.46 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 23.56, 23.61, 25.04, 26.15, 32.87 (2CH₃, Cy), 42.06 (CH₃), 60.33, 60.39, 60.65, 61.86, 64.85 (Cy, 2'-C, 3-C, 4'-C, 5'-C), 108.91 (C-7), 112.33, 112.39 (Ph-2,6), 119.60, 119.57, 122.69, 123.37, 125.17 (C-3a, C-4, C-5, Ph-4), 128.63 (Ph-3,5), 129.67 (C-6), 143.78, 144.69, 145.93 (Ph-1, C-7a, C=N), 171.34, 176.23 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₇H₃₁N₅O₂S: 490.2271; найдено: 490.2270.

rac-(3*R*,4'*S*)-1'-((*R*)-втор-Бутил)-1-метил-3''-фениламино-2''-((*Z*)-фенилимино)диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион и *rac*-(3*R*,4'*S*)-1'-((*S*)-втор-Бутил)-1-метил-3''-фениламино-2''-((*Z*)-

фенилимино)диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион (16).

Выход 166 мг (63%); белый порошок; т.пл. 86–89 °С. ИК (KBr): ν 3056 (Ar), 2966, 2934, 2874, 2838 (Alk), 1709, 1648, 1611, 1594 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 0.83-0.89 (м, 3H, CH_3), 1.02 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, CH_3), 2.70-2.75 (м, 1H, NCH), 3.11 (с, 3H, NCH_3), 3.16-3.21 (м, 1H, CH_2), 3.50-3.60 (м, 2H, CH_2), 3.72-3.78 (м, 1H, CH_2), 6.43 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.79 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 6.99-7.11 (м, 5H, 5-H, 7-H, Ph-3,4,5), 7.19-7.30 (м, 3H, 4-H, Ph-3,4,5), 7.43 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6-H), 8.75 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 9.88, 10.03 (CH_3), 16.22, 16.59 (CH_3), 26.17 (1-CH_3), 27.55, 27.65 (CH_2), 56.70, 57.12, 57.26, 57.60, 59.14, 59.80, 60.01, 60.38 (C-2', C-3, C-4', C-5', 1'-CH), 109.04 (C-7), 112.30 (Ph-2,6), 119.93, 120.50, 122.96, 123.63, 124.69, 125.40 (C-3a, C-4, C-5, Ph-2,6, 2Ph-4), 128.90, 129.39 (2Ph-3,5), 129.80 (C-6), 144.68, 145.75, 147.09, 149.31 (2Ph-1, C-7a, C=N), 171.07, 171.13, 175.98 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 526.2271; найдено: 526.2276.

(3*R*,4'*S*)-1-Метил-3''-фениламино-2''-((*Z*)-фенилимино)-1'-(*R*-1-фенилэтил)диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион и (3*S*,4'*R*)-1-Метил-3''-фениламино-2''-((*Z*)-фенилимино)-1'-(*R*-1-фенилэтил)диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион (17а и 17b). Выход 241 мг (84%); белый порошок; т.пл. 105–109 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 1.29, 1.34 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, CH_3), 3.12-3.19 (м, 4H, CH_2 , CH_3), 3.45-3.57 (м, 2H, CH_2), 3.68, 3.76 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H, CH_2), 3.90-3.97 (м, 1H, NCH), 6.46 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.65 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.81 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 7.00-7.12 (м, 5H, 5-H, 7-H, Ph-3,4,5), 7.19-7.46 (м, 9H, 4-H, 6-H, Ph), 8.76, 8.79 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 23.28, 23.65, 26.29 (2CH_3), 58.78, 59.01, 59.69, 60.38, 60.67, 61.77, 62.02, 63.23, 63.63 (C-2', C-3, C-4', C-5', 1'-CH), 109.21 (C-7), 112.41, 112.46 (Ph-2,6), 120.16, 120.55, 123.14, 123.24, 123.54, 124.84, 125.27, 125.42, 126.99, 127.14, 127.24, 128.56, 128.61, 129.02, 129.48, 130.04 (C-3a, C-4, C-5, C-6, 3Ph), 144.69, 144.76, 144.93, 145.66, 145.76, 147.10, 149.26 (3Ph-1, C-7a, C=N), 171.32, 171.63, 176.02, 176.29 (2C=O).

1-Метил-3''-фениламино-2''-((*Z*)-фенилимино)-1'-(*R*)-1-фенилэтил)диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1*H*)-дион (диастереомер 1 (17а или 17b)). Белый порошок; т.пл. 110–112 °С; $[\alpha]_D^{28} + 97.784$. ИК (KBr): ν 3435, 3307 (NH), 3060, 3031 (Ar), 2977 (Alk), 1707, 1638, 1612 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 1.34 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, CH_3), 3.13-3.18 (м, 4H, CH_2 , CH_3), 3.49-3.54 (м, 2H, CH_2), 3.68 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H, CH_2), 3.91 (кв, $J = 6.2$ Гц, 1H, NCH), 6.43 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.65 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.82 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 7.00-7.12 (м, 5H, 5-H, 7-H, Ph-3,4,5), 7.21-7.47 (м, 9H, 4-H, 6-H, Ph), 8.78 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 23.21, 26.16 (2CH_3), 58.64, 59.41, 60.51, 61.68, 63.07 (C-2', C-3, C-4', C-5', 1'-CH), 109.06 (C-7), 112.28 (Ph-2,6), 119.94,

120.42, 122.96, 123.41, 124.64, 125.28, 126.96, 127.09, 128.41, 128.83, 129.32, 129.79 (C-3a, C-4, C-5, C-6, 3Ph), 144.58, 144.85, 145.56, 146.97, 149.08 (3Ph-1, C-7a, C=N), 171.13, 176.09 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ вычислено для $C_{34}H_{31}N_5O_2S$: 574.2271; найдено: 574.2315.

1-Метил-3''-фениламино-2''-((Z)-фенилимино)-1'-((R)-1-фенилэтил)диспиро[индолин-3,3'-пирролидин-4',5''-тиазолидин]-2,4''(1H)-дион (диастереомер 2 (17a или 17b)). Белый порошок; т.пл. 122–124 °C; $[\alpha]_D^{28} + 9.424$. ИК (KBr): ν 3434, 3272 (NH), 3062, 3030 (Ar), 2931 (Alk), 1706, 1658, 1613 (C=O, C=N) cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.29 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, CH₃), 3.13 (с, 3H, CH₃), 3.17 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H, CH₂), 3.44-3.57 (м, 2H, CH₂), 3.76 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H, CH₂), 3.95 (кв, $J = 6.0$ Гц, 1H, NCH), 6.48 (уш.с, 2H, Ph-2,6), 6.65 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.82 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 7.01-7.15 (м, 5H, 5-H, 7-H, Ph-3,4,5), 7.19-7.47 (м, 9H, 4-H, 6-H, Ph), 8.80 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): δ 23.64, 26.22 (2CH₃), 58.94, 59.57, 60.25, 61.99, 63.53 (C-2', C-3, C-4', C-5', 1'-CH), 109.14 (C-7), 112.33 (Ph-2,6), 119.98, 120.48, 121.99, 123.00, 124.73, 125.16, 125.16, 126.90, 128.52, 128.92, 129.39, 129.91 (C-3a, C-4, C-5, C-6, 3Ph), 144.71, 145.63, 145.71, 147.02, 149.19 (3Ph-1, C-7a, C=N), 171.53, 175.86 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ вычислено для $C_{34}H_{31}N_5O_2S$: 574.2271; найдено: 574.2278.

4.10 Синтез 5-алкил-1,3,5-триазиан-2-тионов 23f,g

Суспензию параформа (600 мг, 20 ммоль) в 10 мл воды кипятили 1.5-2 часа до полного растворения осадка. После охлаждения до комнатной температуры в полученный раствор добавляли тиомочевину (720 мг, 10 моль) и соответствующий амин (в виде 40% в случае метиламина или 70% в случае этиламина). Полученную смесь перемешивали в течение 72 часов, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили при 50°C. Осадок далее использовали без дополнительной очистки.

5-Метил-1,3,5-триазиан-2-тион (23f). Выход 1.23 г (94%); colorless crystals; т.пл.: 179–180°C. ИК (KBr): ν 3174 (NH), 2979, 2943, 2889 (Alk), 1543 (C=S). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.37 (с, 3H, NCH₃), 3.95 (с, 2H, CH₂), 3.96 (с, 2H, CH₂), 8.05 (с, 2H, 2NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 38.59 (NCH₃), 62.57 (C-4, C-6), 175.07 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_4H_9N_3S$: 132.0590; найдено: 132.0594.

5-Этил-1,3,5-триазиан-2-тион (23j). Выход 1.44 г (99%); colorless crystals; т.пл.: 176–177°C. ИК (KBr): ν 3183 (NH), 2967, 2926, 2869 (Alk), 1639 (C=S). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.04 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 2.55 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, NCH₂), 4.00 (с, 2H, CH₂), 4.01 (с, 2H, CH₂), 7.99 (с, 2H, 2NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.81 (CH₃), 43.79 (NCH₂), 60.43 (C-4, C-6),

175.47 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_5H_{11}N_3S$: 146.0746; найдено: 146.0749.

4.11 Синтез 2-(4-оксотиазолидинилиден)ацетатов **24a-u** и (Z)-тетраэтил 2,2'-(5-ацетил-6-метил-2-тиоксо-4-фенилпиримидин-1,3(2*H*,4*H*)-диил)дифумарата **25**

К перемешиваемой суспензии или раствору тиомочевины или её производного (2 ммоль) в метаноле (10 мл в случае **23** или 30 мл в случае **1e**) добавляли диметилацетилендикарбоксилат или диэтилацетилендикарбоксилат (2.1 ммоль). Реакционную массу кипятили в течение 1 часа (для **24a-f,j-m,r-u** и **25**) или перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов (для **24g-i,n-q**). Образующийся при охлаждении осадок отфильтровывали, промывали метанолом и сушили при 50°C (соединения **24h,i** сушили при комнатной температуре).

Для разделения региоизомеров **24h,i** смесь полностью растворяли в небольшом количестве кипящего ацетонитрила. При охлаждении из реакционной массы выпадал региоизомер **24i**. Второе соединение **24h** выделялось из фильтрата дробной кристаллизацией.

Соединения **24u** и **25** образовывались в виде смеси. При охлаждении из реакционной массы выпадали белые кристаллы соединения **25**, которые отфильтровывали и промывали метанолом. Второе соединение **24 u** выделялось из фильтрата дробной кристаллизацией.

Метил (Z)-2-(2-имино-4-оксотиазолидин-5-илиден)ацетат (24a). Выход 279 мг (75%); светло серый осадок; т.пл.: 270–273°C. ИК (KBr): ν 3310 (NH), 3064 (Ar), 2957, 2840, 2803, 2767 (Alk), 1708, 1671 (C=O, C=N) cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 3.78 (с, 3H, OCH₃), 6.67 (с, 1H, =CH), 9.46 (уш.с, 1H, NH), 9.78 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$): δ 52.48 (OCH₃), 114.71 (=CH), 148.23 (C-5), 166.34 (COOMe), 177.43, 178.51 (4-C=O, 2-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_6H_6N_2O_3S$: 187.0171; найдено: 187.0169.

Этил (Z)-2-(2-имино-4-оксотиазолидин-5-илиден)ацетат (24b). Выход 264 мг (66%); светло серый осадок; т.пл.: 235–237°C. ИК (KBr): ν 3334, 3206 (NH), 3089, 3057 (Ar), 2931, 2863, 2735 (Alk), 1704, 1671, 1633, 1610 (C=O, C=N) cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1.26 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 4.23 (кв, J = 7.3 Гц, 2H, OCH₂), 6.62 (с, 1H, =CH), 9.59 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$): δ 14.00 (CH₃), 61.28 (OCH₃), 115.02 (=CH), 148.03 (C-5), 165.77 (COOEt), 177.46, 178.53 (4-C=O, 2-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_7H_8N_2O_3S$: 201.0328; найдено: 201.0335.

Метил (Z)-2-((Z)-4-оксо-3-фенил-2-(фенилимино)тиазолидин-5-илиден)ацетат (24c). Выход 581 мг (86%); жёлтый осадок; т.пл.: 127–129°C. ИК (KBr): ν 3369, 3207 (NH), 3064, 3032, 3020 (Ar), 2997, 2949, 2890, 2847 (Alk), 1729, 1700, 1652, 1608, 1591 (C=O, C=N) cm^{-1} . 1H ЯМР

(300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.78 (с, 3H, OCH₃), 6.87 (с, 1H, =CH), 6.97 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-2,6), 7.21 (т, J = 7.4 Гц, 1H, Ph-4), 7.41 (т, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.50-7.61 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 52.57 (OCH₃), 115.19 (=CH), 120.68, 124.98, 128.34, 128.89, 129.01, 129.37 (2Ph-2-6), 134.32 (Ph-1), 141.43 (C-5), 147.38 (Ph-1), 151.73 (2-C=N), 163.99, 165.82 (4-C=O, COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₄N₂O₃S: 339.0798; найдено: 339.0803.

Этил (Z)-2-((Z)-4-оксо-3-фенил-2-(фенилимино)тиазолидин-5-илиден)ацетат (24d). Выход 464 мг (66%); жёлтый осадок; т.пл.: 101–104°C. ИК (KBr): ν 3060, 3027 (Ar), 2932, 2902, 2870 (Alk), 1718, 1699, 1640, 1613, 1586 (C=O, C=N, C=C) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.25 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH₃), 4.23 (кв, J = 7.0 Гц, 2H, OCH₂), 6.84 (с, 1H, =CH), 6.97 (д, J = 7.6 Гц, 2H, Ph-2,6), 7.21 (т, J = 7.3 Гц, 1H, Ph-4), 7.41 (т, J = 7.6 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.50-7.61 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.92 (CH₃), 61.49 (OCH₂), 115.41 (=CH), 120.68, 124.96, 128.34, 128.88, 128.99, 129.35 (2Ph-2-6), 134.32 (Ph-1), 141.37 (C-5), 147.38 (Ph-1), 151.82 (2-C=N), 163.98, 165.36 (4-C=O, COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₉H₁₆N₂O₃S: 353.0954; найдено: 353.0946.

Метил (Z)-2-((Z)-3-метил-4-оксо-2-(фенилимино)тиазолидин-5-илиден)ацетат (24e). Выход 314 мг (57%); жёлтый осадок; т.пл.: 90–93°C. ИК (KBr): ν 3062, 3001 (Ar), 2949, 2848 (Alk), 1716, 1691, 1632, 1606, 1583 (C=O, C=N, C=C) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.33 (с, 3H, NCH₃), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 6.81 (с, 1H, =CH), 7.02 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-2,6), 7.24 (т, J = 7.4 Гц, 1H, Ph-4), 7.44 (т, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-3,5). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 29.26 (NCH₃), 52.50 (OCH₃), 115.01 (=CH), 120.89 (Ph-2,6), 125.03 (Ph-4), 129.41 (Ph-3,5), 141.28 (C-5), 147.32 (Ph-1), 151.47 (2-C=N), 164.30 (4-C=O), 165.71 (COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₃H₁₂N₂O₃S: 277.0641; найдено: 277.0641.

Этил (Z)-2-((Z)-3-метил-4-оксо-2-(фенилимино)тиазолидин-5-илиден)ацетат (24f). Выход 476 мг (82%); жёлтый осадок; т.пл.: 88–90°C. ИК (KBr): ν 3062 (Ar), 2972, 2937, 2911, 2871 (Alk), 1724, 1696, 1635, 1608, 1592 (C=O, C=N, C=C). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.23 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 3.33 (с, 3H, NCH₃), 4.20 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 6.78 (с, 1H, =CH), 7.02 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-2,6), 7.23 (т, J = 7.4 Гц, 1H, Ph-4), 7.44 (т, J = 7.6 Гц, 2H, Ph-3,5). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.89 (CH₃), 29.25 (NCH₃), 61.44 (OCH₂), 115.24 (=CH), 120.90 (Ph-2,6), 125.02 (Ph-4), 129.39 (Ph-3,5), 141.23 (C-5), 147.34 (Ph-1), 151.59 (2-C=N), 164.31, 165.27 (4-C=O, COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₄H₁₄N₂O₃S: 291.0798; найдено: 291.0800.

Метил (Z)-2-((Z)-4-оксо-3-(фениламино)-2-(циклогексилимино)тиазолидин-5-илиден)ацетат (24g). Выход 538 мг (75%); светло жёлтый осадок; т.пл.: 148–150°C. ИК (KBr): ν

3306, 3287 (NH), 3041 (Ar), 2924, 2853 (Alk), 1730, 1700, 1662, 1606 (C=O, C=N). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.12-1.35 (м, 5H, Cy), 1.52-1.66 (м, 5H, Cy), 3.25-3.32 (м, 1H, Cy), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 6.66 (д, $J = 7.8$ Гц, Ph-2,6), 6.80 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 6.86 (с, 1H, =CH), 7.17 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-3,5), 8.66 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 23.52, 24.94, 33.25 (Cy), 52.46 (OCH₃), 61.02 (NCH), 112.49 (Ph-2,6), 115.43 (=CH), 119.84 (Ph-4), 128.77 (Ph-3,5), 138.78 (C-5), 143.29 (2-C=N), 145.94 (Ph-1), 162.08 (4-C=O), 165.63 (COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для C₁₉H₂₃N₃O₃S: 360.1376; найдено: 360.1383.

Метил (Z)-2-((Z)-4-оксо-3-(фениламино)-2-(фенилимино)тиазолидин-5-илиден)ацетат (24h). Выход 56 мг (8%); светло жёлтый осадок; т.пл.: 139–141°C. ИК (KBr): ν 3263 (NH), 3071, 3058 (Ar), 2998, 2948 (Alk), 1741, 1694, 1647, 1611 (C=O, C=N). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.78 (с, 3H, OCH₃), 6.81-6.89 (м, 3H, Ph-2,4,6), 6.92-6.95 (м, 3H, Ph-2,6, =CH), 7.20-7.27 (м, 3H, Ph-3-5), 7.42 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 8.96 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 52.58 (OCH₃), 112.53 (Ph-2,6), 116.44 (=CH), 120.11 (Ph-4), 120.57 (Ph-2,6), 125.14 (Ph-4), 128.98, 129.47 (2Ph-3,5), 138.74 (C-5), 145.77, 146.97, 148.80 (2-C=N, 2Ph-1), 162.27 (4-C=O), 165.64 (COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для C₁₈H₁₅N₃O₃S: 354.0907; найдено: 354.0897.

Метил (Z)-2-((Z)-4-оксо-3-фенил-2-(2-фенилгидразоно)тиазолидин-5-илиден)ацетат (24i). Выход 247 мг (36%); красный осадок; т.пл.: 182–184°C. ИК (KBr): ν 3476, 3290 (NH), 3068, 3016 (Ar), 2957 (Alk), 1710, 1690, 1600 (C=O, C=N). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.83 (с, 3H, OCH₃), 6.71-6.74 (м, 1H, Ph-4), 6.79-6.82 (м, 3H, Ph-2,6, =CH), 7.10-7.14 (м, 2H, Ph-3,5), 7.50-7.58 (м, 5H, Ph-2-6), 9.32 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): δ 52.55 (OCH₃), 112.82 (Ph-2,6), 113.42 (=CH), 119.30 (Ph-4), 128.21, 128.80, 128.85, 129.01 (Ph-3,5, Ph-2-6), 134.64 (Ph-1), 140.15, 141.72 (2-C=N, C-5), 146.32 (Ph-1), 162.45 (4-C=O), 166.14 (COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для C₁₈H₁₅N₃O₃S: 354.0907; найдено: 354.0901.

Метил (Z)-2-((Z)-2-(((Z)-1-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразоно)-4-оксотиазолидин-5-илиден)ацетат (24j). Выход 529 мг (77%); красный осадок; т.пл.: 263–265°C. ИК (KBr): ν 3455, 3185 (NH), 3063 (Ar), 2956, 2933, 2770 (Alk), 1721, 1699, 1613, 1553 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.17 (с, 3H, NCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 6.75 (с, 1H, =CH), 7.07 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, 7'-H), 7.13 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, 5'-H), 7.49 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, 6'-H), 7.62 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 4'-H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.87 (NCH₃), 52.60 (OCH₃), 109.36 (C-7'), 115.44 (=CH), 119.68 (C-3a'), 121.39, 122.64 (C-5', C-6'), 128.42, 133.01, 142.10, 144.90, 146.21, 157.26, 165.86, 166.21 (Ar, C-5, 2C=N, 3C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для C₁₅H₁₂N₄O₄S: 345.0652; найдено: 345.0651.

Этил (Z)-2-((Z)-2-(((Z)-1-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразоно)-4-

оксотиазолидин-5-илиден)ацетат (24k). Выход 609 мг (85%); красный осадок; т.пл.: 255–257°C. ИК (KBr): ν 3069 (Ar), 2977, 2936, 2911, 2839 (Alk), 1729, 1690, 1630, 1605 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.32 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 3.18 (с, 3H, NCH_3), 4.30 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 6.73 (с, 1H, =CH), 7.05 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, 7'-H), 7.13 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 5'-H), 7.49 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6'-H), 7.62 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 4'-H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.99 (CH_3), 25.82 (NCH_3), 61.43 (OCH_2), 109.26, 116.09, 119.83, 121.40, 122.61, 128.55, 132.95, 141.87, 145.09, 146.22, 165.22, 166.42 (Ar, C-5, 2C=N, 3C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 359.0809; найдено: 359.0817.

Метил (Z)-2-(3-оксо-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-2(3H)-илиден)ацетат (24l). Выход 356 мг (84%); светло серый осадок; т.пл.: 165–166°C. ИК (KBr): ν 3414, 3229 (NH), 3053 (Ar), 2989, 2956, 2864 (Alk), 1718, 1686, 1630, 1609 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.78–3.84 (м, 5H, CH_2 , OCH_3), 4.35 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, CH_2), 6.77 (с, 1H, =CH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 41.59 (C-5), 52.57 (OCH_3), 61.51 (C-6), 115.11 (=CH), 148.45 (C-2), 157.43 (7a-C=N), 157.71 (3-C=O), 165.81 (COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 213.0328; найдено: 213.0319.

Этил (Z)-2-(3-оксо-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-2(3H)-илиден)ацетат (24m). Выход 289 мг (64%); светло серый осадок; т.пл.: 131–133°C. ИК (KBr): ν 2985, 2953, 2907, 2864 (Alk), 1680, 1605 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 3.81 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 4.26 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 4.35 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, CH_2), 6.74 (с, 1H, =CH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.91 (CH_3), 41.55 (C-5), 61.47 (C-6, OCH_2), 115.37 (=CH), 148.27 (C-2), 157.42, 157.72 (3-C=O, 7a-C=N), 165.26 (COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 227.0485; найдено: 227.0492.

Метил (Z)-2-(5,6-диметокси-3-оксо-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-2(3H)-илиден)ацетат (24n). Выход 413 мг (76%); светло серый осадок; т.пл.: 144–145°C. ИК (KBr): ν 3755, 3683, 3652 (NH), 2989, 2959, 2926, 2827, 2780 (Alk), 1736, 1690, 1634, 1604 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.46 (с, 3H, OCH_3), 3.60 (с, 3H, OCH_3), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 5.36 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, CH), 5.38 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, CH), 6.90 (с, 1H, =CH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 52.75, 55.71, 58.39 (3OCH_3), 90.47, 108.36 (C-5, C-6), 117.42 (=CH), 145.56 (C-2), 158.43 (7a-C=N), 160.58 (3-C=O), 165.71 (COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 273.0540; найдено: 273.0545.

Этил (Z)-2-(5,6-диметокси-3-оксо-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-2(3H)-илиден)ацетат (24o). Выход 303 мг (53%); светло серый осадок; т.пл.: 87–89°C. ИК (KBr): ν 2976, 2935, 2887, 2868, 2838 (Alk), 1728, 1690, 1630, 1604 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 3.46 (с, 3H, OCH_3), 3.59 (с, 3H, OCH_3), 4.28 (кв, J

= 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 5.35 (с, 1H, CH), 5.37 (ds, 1H, CH), 6.86 (с, 1H, =CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.91 (CH₃), 53.89, 55.72 (2OCH₃), 58.42 (OCH₂), 90.49, 108.39 (C-5, C-6), 117.71 (=CH), 145.41 (C-2), 158.44, 160.62 (4-C=O, 7a-C=N), 165.17 (COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [*M* + H]⁺ рассчитано для C₁₁H₁₄N₂O₅S: 287.0696; найдено: 287.0700.

Метил (Z)-2-(3-метил-6-оксо-3,4-дигидро-2H-тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-7(6H)-илиден)ацетат (24p). Выход 337 мг (70%); белый осадок; т.пл.: 123–124°C. ИК (KBr): ν 2955, 2848 (Alk), 1716, 1687, 1640, 1615 (C=O, C=N, C=C). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.44 (с, 3H, NCH₃), 3.80 (с, 3H, OCH₃), 4.38 (с, 2H, CH₂), 5.37 (с, 1H, CH₂), 6.79 (с, 1H, =CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 39.38 (NCH₃), 52.50 (OCH₃), 63.31, 68.60 (C-2, C-4), 114.39 (=CH), 140.62 (C-7), 147.37 (8a-C=N), 162.69 (6-C=O), 165.97 (COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [*M* + H]⁺ рассчитано для C₉H₁₁N₃O₃S: 242.0594; найдено: 242.0595.

Метил (Z)-2-(6-оксо-3-этил-3,4-дигидро-2H-тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-7(6H)-илиден)ацетат (24q). Выход 332 мг (65%); белый осадок; т.пл.: 108–110°C. ИК (KBr): ν 2968, 2927, 2867, 2767 (Alk), 1716, 1691, 1671, 1637, 1610 (C=O, C=N, C=C) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.06 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 2.64 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H, NCH₂), 4.45 (с, 2H, CH₂), 4.79 (с, 2H, CH₂), 6.78 (с, 1H, =CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.02 (CH₃), 44.95 (NCH₂), 52.46 (OCH₃), 61.03, 66.68 (C-2, C-4), 114.37 (=CH), 140.59 (C-7), 147.82 (8a-C=N), 162.50 (6-C=O), 165.91 (COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [*M* + H]⁺ рассчитано для C₁₀H₁₃N₃O₃S: 256.0750; найдено: 256.0748.

Метил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (24r). Выход 392 мг (66%); белый осадок; т.пл.: 199–201°C. ИК (KBr): ν 2977, 2960, 2933 (Alk), 1721, 1694, 1605 (C=O). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.83 (с, 3H, NCH₃), 2.87 (с, 3H, NCH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 5.77 (д, *J* = 7.2 Гц, 1H, CH), 5.92 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, CH), 6.88 (с, 1H, =CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 28.50, 30.04 (2NCH₃), 52.73 (OCH₃), 69.74, 87.73 (C-3a, C-8a), 116.95 (=CH), 146.89 (C-6), 156.97, 158.04 (2-C=O, 4a-C=N), 161.60 (7-C=O), 165.70 (COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [*M* + H]⁺ рассчитано для C₁₁H₁₂N₄O₄S: 297.0652; найдено: 297.0652.

Метил (Z)-2-(2,7-диоксо-1,3-диэтил-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (24s). Выход 323 мг (50%); белый осадок; т.пл.: 121–123°C. ИК (KBr): ν 2989, 2948, 2879 (Alk), 1714, 1694, 1627, 1600 (C=O). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.09-1.16 (м, 6H, 2CH₃), 3.14-3.30 (м, 2H, NCH₂), 3.33-3.50 (м, 2H, NCH₂), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 5.87 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, CH), 6.02 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, CH), 6.88 (с, 1H, =CH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.92, 13.36 (2CH₃), 36.64, 37.35 (2NCH₂), 52.82 (OCH₃), 67.71, 86.48 (C-

3а, C-8а), 117.07 (=CH), 146.90 (C-6), 156.26, 158.11 (2-C=O, 4а-C=N), 161.32 (7-C=O), 165.78 (COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{13}H_{16}N_4O_4S$: 325.0965; найдено: 325.0957.

Метил **(Z)-2-(6-ацетил-7-метил-3-оксо-5-фенил-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-илиден)ацетат (24t)**. Выход 520 мг (73%); красный осадок; т.пл.: 124–127°C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 6.17 (с, 1H, 5-H), 6.87 (с, 1H, =CH), 7.32-7.36 (м, 5H, Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 22.92, 30.69 (2CH₃), 52.75, 54.90 (C-5, OCH₃), 117.49 (=CH), 118.70, 127.73, 128.67, 128.77, 139.01, 139.25 (Ph, C-6, C-7), 147.68 (C-2), 154.63, 162.72 (8а-C=N, 3-C=O), 165.71 (COOMe), 197.13 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{16}N_2O_4S$: 357.0904; найдено: 357.0905.

Этил **(Z)-2-(6-ацетил-7-метил-3-оксо-5-фенил-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-илиден)ацетат (24u)**. Выход 407 мг (55%); красный осадок; т.пл.: 131–134°C. ИК (KBr): ν 3052 (Ar), 2977, 2903, 2872, 2838 (Alk), 1706, 1668, 1608, 1592 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.26 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 4.25 (кв, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂), 6.17 (с, 1H, 5-H), 6.84 (с, 1H, =CH), 7.30-7.38 (м, 5H, Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.89, 22.92, 30.69 (3CH₃), 54.90 (C-5), 61.77 (OCH₂), 117.79 (=CH), 118.70, 127.75, 128.68, 128.79, 139.04, 139.15 (Ph, C-6, C-7), 147.74 (C-2), 154.71, 162.75 (8а-C=N, 3-C=O), 165.19 (COOEt), 197.13 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{18}N_2O_4S$: 371.1060; найдено: 371.1052.

Тетраэтил **2,2'-(5-ацетил-6-метил-2-тиоксо-4-фенилпиримидин-1,3(2H,4H)-диил)дифумарат (25)**. Выход 185 мг (16%); жёлтый осадок; т.пл.: 223–225°C. ИК (KBr): ν 2987, 2939, 2903, 2874 (Alk), 1714, 1681, 1651, 1608 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.71-0.80 (м, 3H, CH₃), 1.19-1.36 (м, 9H, 3CH₃), 2.14 (с, 3H, CH₃), 2.25 (с, 3H, CH₃), 3.28-3.42 (м, 1H, OCH₂), 3.67-3.72 (м, 1H, OCH₂), 4.15-4.36 (м, 6H, 3OCH₂), 5.95 (с, 1H, 4-H), 6.75 (с, 1H, =CH), 7.03 (с, 1H, =CH), 7.33-7.36 (м, 3H, Ph), 7.56-7.58 (м, 2H, Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.04, 13.60, 13.71, 13.81, 16.67, 30.69 (6CH₃), 61.11, 61.32, 61.98, 62.50, 64.27 (C-4, 4OCH₂), 114.42, 123.52, 126.19, 128.25, 128.60, 129.13, 137.79, 138.57, 141.61, 161.82, 162.95, 174.09, 196.63 (Ph, C-5, C-6, 2=CH, 2=CN, C=O, COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{29}H_{34}N_2O_9S$: 587.2058; найдено: 587.2058.

4.12 Синтез 2-(4-оксотиазолидин-5-илиден)сукцинатов 28а-о

К суспензии 2-(4-оксотиазолидинилен)ацетатов **24а-и** или **29** (0.5 ммоль) и солей пиридиния **19** (0.75 ммоль) в дихлорметане (2.5 мл) добавляли триэтиламин (0.104 мл, 0.75 ммоль).

Реакционная масса перемешивалась при комнатной температур в течение двух часов. Далее раствор оставляли до полного высыхания растворителя и добавляли 10 мл воды. Полученная смесь суспензировалась и образовавшийся осадок фильтровали, промывали 2 мл воды и сушили. При необходимости соединения перекристаллизовывали из метанола.

Диметил (Z)-2-(2-имино-4-оксотиазолидин-5-илиден)сукцинат (28a). Выход 89 мг (69%); бежевый осадок; т.пл.: 223–225 °С. ИК (KBr): ν 3384, 3294 (NH), 2954, 2799, 2756, 2736 (Alk), 1744, 1684, 1657 (C=N, C=O) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 3.62 (с, 3H, OCH₃), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 4.20 (с, 2H, 3-CH₂), 9.32 (уш.с, 1H, NH), 9.57 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 31.65 (3 CH₂), 51.80 (OCH₃), 53.24 (OCH₃), 124.26 (C-2), 142.81 (C-5'), 167.23, 170.39 (2'-C=N, 4'-C=O), 177.16, 179.03 (2COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₉H₁₀N₂O₅S: 259.0383; найдено: 259.0391.

1-Этил 4-метил (Z)-2-(2-имино-4-оксотиазолидин-5-илиден)сукцинат (28b). Выход 123 мг (90%); белый осадок; т.пл.: 219–222 °С. ИК (KBr): ν 3287, 3175 (NH), 2904, 2762, 2646 (Alk), 1734, 1663 (C=N, C=O) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 1.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.62 (с, 3H, OCH₃), 4.21–4.28 (м, 4H, 3-CH₂, OCH₂), 9.44 (уш.с, 2H, 2NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 13.83 (CH₃), 31.61 (3-CH₂), 51.71 (OCH₃), 62.02 (OCH₂), 124.56 (C-2), 142.44 (C-5'), 166.59, 170.42 (2'-C=N, 4'-C=O), 177.12, 179.04 (COOMe, COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₀H₁₂N₂O₅S: 273.0540; найдено: 273.0544.

Диметил (Z)-2-((Z)-4-оксо-3-фенил-2-(фенилимино)тиазолидин-5-илиден)сукцинат (28c). Выход 195 мг (95%); жёлтый осадок; т.пл.: 69–71 °С. ИК (KBr): ν 3062, 3002 (Ar), 2953, 2898, 2842 (Alk), 1740, 1703, 1641 (C=N, C=O) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 3.63 (с, 3H, OCH₃), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 4.19 (с, 2H, 3-CH₂), 6.96 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.19 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph-4), 7.40 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.48–7.59 (м, 5H, Ph-2-6). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 32.47 (3 CH₂), 51.93 (OCH₃), 53.31 (OCH₃), 120.68 (Ph-2,6), 124.56, 125.03 (C-2, Ph-4), 128.45, 128.87, 128.99, 129.32 (Ph-3,5, Ph-2-6), 134.29, 136.08 (2Ph-1), 147.39 (C-5'), 151.69 (2'-C=N), 164.71 (4' C=O), 166.59, 169.89 (2COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₁₈N₂O₅S: 411.1009; найдено: 411.1019

1-Этил 4-метил (Z)-2-((Z)-4-оксо-3-фенил-2-(фенилимино)тиазолидин-5-илиден)сукцинат (28d). Выход 200 мг (94%); жёлтый осадок; т.пл.: 62–64 °С. ИК (KBr): ν 2982, 2952, 2904, 2847 (Alk), 1736, 1716, 1695, 1632, 1589 (C=N, C=O) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 1.21 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 3.62 (с, 3H, OCH₃), 4.20–4.27 (м, 4H, 3-CH₂, OCH₂), 6.97 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.18 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.39 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.44–7.56 (м, 5H, Ph-2-6). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 13.79 (CH₃), 32.49 (3-CH₂), 51.96 (OCH₃), 62.30 (OCH₂), 120.73 (Ph-2,6), 124.81, 125.36 (C-2, Ph-4), 128.49, 128.94, 129.05, 129.37 (Ph-3,5,

Ph-2-6), 134.35, 134.59 (2Ph-1), 147.47 (C-5'), 151.86 (2'-C=N), 164.80 (4'-C=O), 166.09, 170.03 (COOMe, COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₀N₂O₅S: 425.1166; найдено: 425.1167.

4-Этил 1-метил (Z)-2-((Z)-4-оксо-3-(фениламино)-2-(циклогексилимино)тиазолидин-5-илиден)сукцинат (28e). Выход 200 мг (90%); тёмно красный осадок; т.пл.: 48–50 °С. ИК (KBr): ν 3434, 3306 (NH), 3107 (Ar), 2982, 2931, 2855 (Alk), 1735, 1705, 1654 (C=N, C=O) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.13-1.41 (м, 8H, CH₃, Cy), 1.53-1.68 (м, 5H, Cy), 3.31-3.36 (м, 1H, Cy), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 4.08 (кв, J = 7.0 Гц, 2H, OCH₂), 4.17 (с, 2H, 3-CH₂), 6.63 (д, J = 8.0 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.80 (т, J = 7.3 Гц, 1H, Ph-4), 7.18 (т, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-3,5), 8.67 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO *d*₆): δ 13.99 (CH₃), 23.69, 25.01, 32.85, 33.36 (Cy, 3-CH₂), 53.19 (OCH₃), 60.45, 60.56 (Cy, OCH₂), 112.40 (Ph-2,6), 119.25 (Ph-4), 125.34 (C-2), 128.80 (Ph-3,5), 133.34 (Ph-1), 143.64 (C-5'), 146.05 (2'-C=N), 163.08 (4'-C=O), 166.46, 169.41 (COOMe, COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₇N₃O₅S: 446.1744; найдено: 446.1739.

4-Этил 1-метил (Z)-2-((Z)-4-оксо-3-фенил-2-(2-фенилгидразоно)тиазолидин-5-илиден)сукцинат (28f). Выход 176 мг (80%); серовато красный осадок; т.пл.: 154–157 °С. ИК (KBr): ν 3466, 3415, 3365, 3272 (NH), 3103, 3059 (Ar), 2987, 2946, 2905, 2875, 2845 (Alk), 1718, 1689 (C=N, C=O) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.18 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 4.09 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 4.22 (с, 2H, 3-CH₂), 6.69-6.80 (м, 3H, Ph-2,4,6), 7.12 (т, J = 7.6 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.46-7.59 (м, 6H, Ph-2-6, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 14.09 (CH₃), 32.41 (3 CH₂), 53.24 (OCH₃), 60.58 (OCH₂), 112.89 (Ph-2,6), 119.25 (Ph-4), 123.49 (C-2), 128.28, 128.76, 128.87, 129.03 (Ph-3,5, Ph-2-6), 134.54, 136.22 (2Ph-1), 141.49 (C-5'), 146.47 (2'-C=N), 163.32 (4' C=O), 166.92, 169.77 (COOMe, COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₁N₃O₅S: 440.1275; найдено: 440.1262.

Диметил (Z)-2-((Z)-2-(((Z)-1-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразоно)-4-оксотиазолидин-5-илиден)сукцинат (28g). Выход 100 мг (48%); красный осадок; т.пл.: 161–164 °С. ИК (KBr): ν 3436 (NH), 3155, 3063 (Ar), 2997, 2953, 2889, 2841 (Alk), 1737, 1702 (C=N, C=O) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.17 (с, 3H, NCH₃), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 4.18 (с, 2H, 3-CH₂), 7.05 7.16 (м, 2H, 5''-H, 7''-H), 7.49 (т, J = 7.3 Гц, 1H, 6''-H), 7.61 (д, J = 7.2 Гц, 1H, 4''-H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 25.76 (NCH₃), 32.05 (3-CH₂), 51.92, 53.25 (2OCH₃), 109.22 (C-7''), 119.73 (C-3a''), 121.17, 122.53 (C-4'', C-5''), 125.37 (C-2), 132.66 (C-6''), 136.93, 144.63, 145.53 (2'-C=N, C-5', C-7a''), 157.18, 166.57, 167.12, 169.99 (3''-C=N, 2''-C=O, 4''-C=O, 2COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₆N₄O₆S: 417.0863; найдено: 417.0853.

4-Этил 1-метил (Z)-2-((Z)-2-((Z)-(1-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразоно)-4-оксотиазолидин-5-илиден)сукцинат (28h). Выход 181 мг (84%); красный осадок; т.пл.: 206–209 °С. ИК (KBr): ν 3446, 3175 (NH), 3063 (Ar), 2986, 2950, 2898 (Alk), 1729, 1692 (C=N, C=O) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.21 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 3.19 (с, 3H, 1''-NCH₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 4.12 (кв, $J = 6.9$ Гц, 2H, OCH₂), 4.19 (с, 2H, 3-CH₂), 7.05–7.17 (м, 2H, 5''-H, 7''-H), 7.49 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-H), 7.63 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 4''-H), 13.25 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.13 (CH₃), 25.86 (NCH₃), 32.29 (3-CH₂), 53.25 (OCH₃), 60.63 (OCH₂), 109.33 (C-7''), 119.77 (C-3a''), 121.29, 122.63 (C-4'', C-5''), 125.71 (C-2), 132.81 (C-6''), 136.67, 144.75 (2'-C=N, C-5', C-7a''), 157.24, 166.66, 169.57 (3''-C=N, 2''-C=O, 4''-C=O, COOMe, COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₉H₁₈N₄O₆S: 431.1020; найдено: 431.1019.

Диметил (Z)-2-(3-оксо-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-2(3H)-илиден)сукцинат (28i). Выход 113 мг (79%); белый осадок; т.пл.: 123–125 °С. ИК (KBr): ν 3464, 3395, 3329, 3291, 3238 (NH), 3007 (Ar), 2955, 2873 (Alk), 1741, 1711, 1696, 1626 (C=N, C=O) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.60 (д, $J = 6.1$ Гц, 4H, CH₂), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 3.75–3.82 (м, 4H, CH₂, OCH₃), 4.20 (с, 2H, 3-CH₂), 4.29 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, CH₂). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 31.79 (3-CH₂), 41.88 (CH₂), 51.95 (OCH₃), 53.26 (OCH₃), 61.06 (CH₂), 124.83 (C-2), 142.77 (C-2'), 151.86 (C-7a'), 158.67 (3'-C=O), 166.54, 170.01 (2COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₁H₁₂N₂O₅S: 285.0540; найдено: 285.0549.

Диметил (Z)-2-(5,6-диметокси-3-оксо-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-2(3H)-илиден)сукцинат (28j). Выход 45 мг (26%); gray осадок; т.пл.: 84–86 °С. ИК (KBr): ν 2951, 2837 (Alk), 1734, 1698, 1624 (C=N, C=O) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.43 (с, 3H, OCH₃), 3.55 (с, 3H, OCH₃), 3.62 (с, 3H, OCH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 4.16 (с, 2H, 3-CH₂), 5.29–5.36 (м, 2H, 5-CH, 6-CH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 32.09 (3-CH₂), 51.99, 53.52, 55.60, 58.37 (4OCH₃), 90.65, 107.95 (C-5, C-6), 127.33 (C-2), 139.85 (C-2'), 159.48, 159.95 (C-7a', 3'-C=O), 166.41, 169.67 (2COOMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₃H₁₆N₂O₇S: 345.0751; найдено: 345.0743.

Диметил (Z)-2-(6-ацетил-7-метил-3-оксо-5-фенил-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2(3H)-илиден)сукцинат (28k). Выход 94 мг (44%); красный осадок; т.пл.: 65–68 °С. ИК (KBr): ν 3155 (Ar), 2952, 2848, 2769 (Alk), 1736, 1721, 1702 (C=N, C=O) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 3.57 (с, 3H, OCH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 4.10 (с, 2H, 3-CH₂), 6.14 (с, 1H, 5 H), 7.28–7.37 (м, 5H, Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 22.98 (CH₃), 30.66 (CH₃), 32.45 (3 CH₂), 51.97, 53.57, 54.68 (C-5', 2OCH₃), 118.59, 127.34, 127.69, 128.63, 128.78, 133.98, 139.11 (C 2, C-6', C-7', Ph), 147.93 (C-2'), 154.47 (8a'-C=N), 163.35 (3'-C=O), 166.45,

169.44 (2COOMe), 197.03 (COMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₀N₂O₆S: 429.1115; найдено: 429.1101.

4-Этил 1-метил (Z)-2-(6-ацетил-7-метил-3-оксо-5-фенил-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-2(3H)-илиден)сукцинат (28l). Выход 126 мг (57%); красный осадок; т.пл.: 60–63 °С. ИК (KBr): ν 2979, 2953, 2934, 2872 (Alk), 1741, 1716, 1696 (C=N, C=O) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.09 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 4.02 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 4.08 (с, 2H, 3-CH₂), 6.13 (с, 1H, 5'-H), 7.28-7.38 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO *d*₆): δ 13.92 (CH₃), 23.06 (CH₃), 30.73 (CH₃), 32.72 (3-CH₂), 53.58, 54.72, (C-5', OCH₃), 60.69 (OCH₂), 118.62, 127.53, 127.75, 128.68, 128.82, 133.92, 139.16 (C-2, C-6', C-7', Ph), 148.07 (C-2'), 154.58 (8a'-C=N), 163.39 (3'-C=O), 166.54, 168.98 (COOMe, COOEt) 197.03 (COMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₂N₂O₆S: 443.1271; найдено: 443.1253.

4-Этил 1-метил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-2,3,3a,8a-тетрагидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазол-6(7H)-илиден)сукцинат (28m). Выход 103 мг (54%); белый осадок; т.пл.: 132–134 °С. ИК (KBr): ν 2984, 2953 (Alk), 1743, 1726, 1626 (C=N, C=O) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.19 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH₃), 2.83 (с, 3H, NCH₃), 2.86 (с, 3H, NCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 4.06-4.14 (м, 3H, 3-CH₂, OCH₂), 4.27 (д, J = 17.3 Гц, 1H, 3-CH₂), 5.75 (д, J = 7.3 Гц, 1H, CH), 5.88 (д, J = 7.2 Гц, 1H, CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.99 (CH₃), 28.49, 30.19 (2NCH₃), 32.21 (3-CH₂), 53.43 (OCH₃), 60.62 (OCH₂), 70.13, 87.33 (C-3a, C-8a), 126.98 (C-2), 141.03 (C-6'), 157.02, 159.20, 160.80 (4a'-C=N, 2'-C=O, 7'-C=O), 166.43, 169.22 (COOMe, COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₅H₁₈N₄O₆S: 383.1020; найдено: 383.1018.

1-Этил 4-метил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-2,3,3a,8a-тетрагидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназол-6(7H)-илиден)сукцинат (28n). Выход 151 мг (70%); gray осадок; т.пл.: 126–127 °С. ИК (KBr): ν 2951, 2885, 2845, 2827 (Alk), 1717, 1675, 1612 (C=N, C=O) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.26 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.84 (с, 3H, NCH₃), 2.86 (с, 3H, NCH₃), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 4.13 (д, J = 17.2 Гц, 1H, 3-CH₂), 4.27-4.34 (м, 3H, 3-CH₂, OCH₂), 5.70 (д, J = 7.3 Гц, 1H, CH), 5.85 (д, J = 7.4 Гц, 1H, CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.77 (CH₃), 28.53, 30.49 (2NCH₃), 32.76 (3-CH₂), 51.99 (OCH₃), 62.95 (OCH₂), 70.27, 87.09 (C-3a', C 8a'), 129.49 (C-2), 141.19 (C-6'), 157.18, 157.93, 160.91 (4a'-C=N, 2'-C=O, 7'-C=O), 167.03, 169.76 (COOMe, COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₅H₁₈N₄O₆⁸⁰Se: 431.0465; найдено: 431.0461.

Диэтил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-2,3,3a,8a-тетрагидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназол-6(7H)-илиден)сукцинат (28o). Выход 189 мг

(85%); gray осадок; т.пл.: 102–104 °С. ИК (KBr): ν 2993, 2910, 2886 (Alk), 1717, 1674, 1612 (C=N, C=O) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO d_6): δ 1.17–1.29 (м, 6H, 2CH₃), 2.84 (с, 3H, NCH₃), 2.86 (с, 3H, NCH₃), 4.08–4.15 (м, 3H, 3-CH₂, OCH₂), 4.26–4.34 (м, 3H, 3-CH₂, OCH₂), 5.71 (д, J = 7.1 Гц, 1H, CH), 5.85 (д, J = 7.2 Гц, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.73, 14.03 (2CH₃), 28.49, 30.45 (2NCH₃), 32.91 (3-CH₂), 60.60, 62.90 (2OCH₂), 70.25, 87.07 (C-3a', C-8a'), 129.60 (C-2), 141.05 (C-6'), 157.15, 157.89, 160.89 (4a' C=N, 2'-C=O, 7'-C=O), 167.05, 169.23 (2COOEt). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₆H₂₀N₄O₆⁸⁰Se: 445.0622; найдено: 445.0623.

4.13 Синтез диспиро(имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолинов) 30a-l

Суспензию диполярофилов **22a-d** (0.5 ммоль), изатина **9a,c,e** (0.75 ммоль) и саркозина **8a** (0.75 ммоль) в 10 мл ацетонитрила кипятили в течение 8 часов. После охлаждения образовавшийся осадок фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили при 50°C.

Метил *rac*-(2'R,3aS,4'S,6R,9aR)-1,1',3-триметил-4'-(2-метокси-2-оксоэтил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (30a). Выход 219 мг (62%); белый осадок; т.пл.: 212–215°C. ИК (KBr): ν 3243 (NH), 3090, 3061, 3029 (Ar), 2978, 2950, 2859, 2791 (Alk), 1744, 1720, 1693, 1639 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.08 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 2.97 (д, J = 14.4 Гц, 1H, CH₂CO), 3.08 (д, J = 14.3 Гц, 1H, CH₂CO), 3.46 (д, J = 9.6 Гц, 1H, 5'-H), 3.57 (с, 3H, OCH₃), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 4.11 (д, J = 7.3 Гц, 1H, 5'-H), 6.15 (д, J = 7.4 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.65 (д, J = 7.3 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93–6.98 (м, 3H, 5''-H, Ph-3,5), 7.06–7.15 (м, 5H, 7''-H, Ph-3,5, 2Ph-4), 7.35 (д, J = 7.5 Гц, 1H, 4''-H), 7.55 (т, J = 7.4 Гц, 1H, 6''-H), 7.84 (с, 1H, 9-NH), 10.71 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.07, 25.94 (2NCH₃), 35.39 (1'-NCH₃), 39.95 (CH₂CO), 51.78, 52.59 (2OCH₃), 54.41 (C-5'), 59.54 (C-4'), 65.84 (C-3'), 79.43, 82.58 (C-2', C-3a, C-9a), 110.13 (C-7''), 122.09, 122.67 (C-3a'', C-5''), 126.81, 127.15, 127.31, 127.42, 127.61, 127.71, 128.04, 128.15 (C-4'', 2Ph-2,6), 130.75 (C-6''), 134.06, 134.87 (2Ph-1), 144.14 (C-7a''), 147.77 (C=N), 159.19 (2-C=O), 163.12 (7-C=O), 169.79, 170.78 (2COOMe), 175.81 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₆H₃₅N₇O₇S: 710.2391; найдено: 710.2379.

Метил *rac*-(2'R,3aS,4'S,6R,9aR)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-4'-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (30b).⁴ Выход 163 мг (45%); белый осадок; т.пл.: 225–227°C. ИК (KBr): ν 3444, 3245 (NH), 3072, 3001 (Ar), 2980, 2954, 2859, 2842, 2792 (Alk), 1747, 1731, 1691, 1640 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.19

(т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.65 (с, 3H, NCH₃), 2.95 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.04 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.45 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, 5'-H), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 4.06 (кв, $J = 6.9$ Гц, 2H, OCH₂), 4.15 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, 5'-H), 6.19 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.65 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-6.98 (м, 3H, 5''-H, Ph-3,5), 7.07-7.17 (м, 5H, 7''-H, Ph-3,5, 2Ph-4), 7.39 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-H), 7.53 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6''-H), 7.81 (с, 1H, 9-NH), 10.61 (уш.с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.90 (CH₃), 25.00, 25.83 (2NCH₃), 35.28 (1'-NCH₃), 40.15 (CH₂CO), 52.37 (OCH₃), 54.76 (C-5'), 59.13, 60.51 (C-4', OCH₂), 66.14 (C-3'), 79.15, 79.42, 82.43 (C-2', C-3a, C-9a), 109.99 (C-7''), 121.96, 122.69 (C-3a'', C-5''), 126.68, 127.06, 127.35, 127.61, 128.05 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.61 (C-6''), 134.02, 134.80 (2Ph-1), 144.05 (C-7a''), 147.65 (C=N), 159.07 (2-C=O), 163.02 (7-C=O), 169.31, 170.48 (COOMe, COOEt), 175.77 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₇H₃₇N₇O₇S: 724.2548; найдено: 724.2541.

Этил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-4'-(2-метокси-2-оксоэтил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (30с). Выход 191 мг (53%); белый осадок; т.пл.: 220–222°C. ИК (KBr): ν 3243 (NH), 3091, 3064, 3031 (Ar), 2980, 2944, 2859, 2791 (Alk), 1729, 1694, 1639 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 2.92 (д, $J = 14.0$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.16 (д, $J = 14.0$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.51-3.56 (м, 4H, 5'-H, OCH₃), 4.07-4.23 (м, 3H, 5'-H, OCH₂), 6.07 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-6.99 (м, 3H, 5''-H, Ph-3,5), 7.07-7.17 (м, 5H, 7''-H, Ph-3,5, 2Ph-4), 7.30 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 4''-H), 7.58 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, 6''-H), 7.87 (с, 1H, 9-NH), 10.69 (с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.70 (CH₃), 24.93, 25.84 (2NCH₃), 35.38 (1'-NCH₃), 39.77 (CH₂CO), 51.54 (OCH₃), 53.59 (C-5'), 59.99 (C-4'), 61.43 (OCH₂), 65.69 (C-3'), 79.23, 79.54, 82.74 (C-2', C-3a, C-9a), 110.07 (C-7''), 121.92, 122.53 (C-3a'', C-5''), 126.72, 126.81, 127.03, 127.30, 127.48, 127.57, 128.04 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.64 (C-6''), 133.99, 134.79 (2Ph-1), 144.17 (C-7a''), 147.66 (C=N), 159.06 (2-C=O), 163.05 (7-C=O), 169.53, 170.29 (COOMe, COOEt), 175.64 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₇H₃₇N₇O₇S: 724.2548; найдено: 724.2543.

Этил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-4'-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (30d).⁴ Выход 162 мг (44%); бледно бежевый осадок; т.пл.: 211–213°C. ИК (KBr): ν 3449, 3247 (NH), 3092, 3065 (Ar), 2981, 2942, 2897, 2861, 2793 (Alk), 1733, 1695, 1638 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.18 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 1.27 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H,

NCH₃), 2.65 (с, 3H, NCH₃), 2.98 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.06 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.52 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, 5'-H), 4.02-4.24 (м, 5H, 5'-H, 2OCH₂), 6.11 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-7.15 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.33 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-H), 7.57 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, 6''-H), 7.86 (с, 1H, 9-NH), 10.69 (уш.с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.71, 13.90 (2CH₃), 25.00, 25.83 (2NCH₃), 35.37 (1'-NCH₃), 40.05 (CH₂CO), 53.89 (C-5'), 59.73 (C-4'), 60.46, 61.39 (2OCH₂), 65.92 (C-3'), 79.27, 79.38, 82.69 (C-2', C-3a, C-9a), 109.99 (C-7''), 121.94, 122.59 (C-3a'', C-5''), 126.17, 126.78, 127.05, 127.33, 127.51, 127.59, 128.06 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.65 (C-6''), 134.04, 134.80 (2Ph-1), 144.10 (C-7a''), 147.65 (C=N), 159.04 (2-C=O), 163.02 (7-C=O), 169.19, 170.14 (2COOEt), 175.66 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₈H₃₉N₇O₇S: 738.2704; найдено: 738.2703.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',1'',3-тетраметил-4'-(2-метокси-2-оксоэтил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (30e). Выход 90 мг (25%); белый осадок; т.пл.: 214–217°C. ИК (KBr): ν 3434, 3164 (NH), 3059, 3031 (Ar), 2948, 2880, 2803 (Alk), 1740, 1723, 1697, 1648 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.04 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.65 (с, 3H, NCH₃), 2.97 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.10 (д, $J = 14.7$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.16 (с, 3H, CH₂, 1''-NCH₃), 3.51 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, 5'-H), 3.58 (с, 3H, OCH₃), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 4.13 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, 5'-H), 6.12 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.65 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.96 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.08-7.21 (м, 6H, 5''-H, 7''-H, Ph-3,5, 2Ph-4), 7.40 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 4''-H), 7.68 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, 6''-H), 7.88 (с, 1H, 9-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 24.99, 25.85 (2NCH₃, 1''-NCH₃), 35.30 (1'-NCH₃), 39.79 (CH₂CO), 51.71, 52.55 (2OCH₃), 54.26 (C-5'), 59.60 (C-4'), 65.87 (C-3'), 79.21, 79.35, 82.60 (C-2', C-3a, C-9a), 108.95 (C-7''), 121.93, 122.71 (C-3a'', C-5''), 126.75, 127.05, 127.32, 127.53, 127.62, 128.08 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.86 (C-6''), 133.95, 134.74 (2Ph-1), 145.46 (C-7a''), 147.48 (C=N), 159.10 (2-C=O), 162.99 (7-C=O), 169.66, 170.69 (2COOMe), 174.00 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₇H₃₇N₇O₇S: 724.2548; найдено: 724.2546.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',1'',3-тетраметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-4'-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (30f).⁴ Выход 107 мг (29%); белый осадок; т.пл.: 201–204°C. ИК (KBr): ν 3404, 3244 (NH), 3058 (Ar), 2976, 2942, 2886, 2842, 2793 (Alk), 1743, 1712, 1648 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.19 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.04 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.65 (с, 3H, NCH₃), 2.95-3.06 (м, 2H, CH₂CO), 3.16 (с, 3H, 1''-NCH₃), 3.50 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 4.06 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 4.16 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, 5'-H), 6.15 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.6$ Гц,

2H, Ph-2,6), 6.93-6.98 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.08-7.21 (м, 6H, 5''-H, 7''-H, Ph-3,5, 2Ph-4), 7.43 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-H), 7.66 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-H), 7.85 (с, 1H, 9-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.89 (CH₃), 25.01, 25.82 (2NCH₃, 1''-NCH₃), 35.28 (1'-NCH₃), 40.14 (CH₂CO), 52.45 (OCH₃), 54.60 (C-5'), 59.29, 60.53 (C-4', OCH₂), 66.19 (C-3'), 79.00, 79.39, 82.51 (C-2', C-3a, C-9a), 108.90 (C-7''), 12.99, 122.68 (C-3a'', C-5''), 126.69, 127.05, 127.32, 127.52, 127.61, 128.06 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.82 (C-6''), 133.97, 134.73 (2Ph-1), 145.42 (C-7a''), 147.45 (C=N), 159.06 (2-C=O), 162.95 (7-C=O), 169.25, 170.50 (COOMe, COOEt), 174.01 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₈H₃₉N₇O₇S: 738.2704; найдено: 738.2692.

Этил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',1'',3-тетраметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-4'-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (30g). Выход 129 мг (35%); белый осадок; т.пл.: 211–214°C. ИК (KBr): ν 3437, 3191 (NH), 3087, 3059, 3030 (Ar), 2946, 2872, 2812 (Alk), 1737, 1719, 1700, 1647 (C=O, C=N) cm⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.04 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.65 (с, 3H, NCH₃), 2.92 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.12-3.20 (м, 4H, CH₂CO, 1''-NCH₃), 3.56-3.64 (м, 4H, 5'-H, OCH₃), 4.10 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, 5'-H), 4.16-4.22 (м, 2H, OCH₂), 6.05 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.95 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.08-7.22 (м, 6H, 5''-H, 7''-H, Ph-3,5, 2Ph-4), 7.35 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 4''-H), 7.71 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6''-H), 7.91 (с, 1H, 9-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.72 (CH₃), 24.95, 25.83 (2NCH₃), 35.37 (1'-NCH₃), 39.78 (CH₂CO), 51.58 (OCH₃), 53.53 (C-5'), 60.11, 61.49 (C-4', OCH₂), 65.67 (C-3'), 79.22, 79.39, 82.79 (C-2', C-3a, C-9a), 108.92 (C-7''), 121.86, 122.66 (C-3a'', C-5''), 126.26, 126.82, 127.03, 127.28, 127.49, 127.58, 128.05 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.87 (C-6''), 133.96, 134.73 (2Ph-1), 145.49 (C-7a''), 147.46 (C=N), 159.06 (2-C=O), 162.98 (7-C=O), 169.49, 170.29 (COOMe, COOEt), 173.90 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₈H₃₉N₇O₇S: 738.2704; найдено: 738.2704.

Этил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',1'',3-тетраметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-4'-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (30h).⁴ Выход 143 мг (38%); бледно бежевый осадок; т.пл.: 202–205°C. ИК (KBr): ν 3164 (NH), 3087, 3060, 3031 (Ar), 2978, 2935, 2797 (Alk), 1733, 1733, 1717, 1648 (C=O, C=N) cm⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.18 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.05 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.65 (с, 3H, NCH₃), 2.97 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.08 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.16 (с, 3H, 1''-NCH₃), 3.56 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H, 5'-H), 4.02-4.25 (м, 5H, 5'-H, 2OCH₂), 6.07 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.63 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.95 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.05-7.22 (м, 6H, 5''-H, 7''-H, Ph-3,5, 2Ph-4), 7.37 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 4''-H), 7.69 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, 6''-H), 7.89 (с, 1H, 9-NH).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.73, 13.89 (2CH₃), 25.01, 25.84 (2NCH₃, 1''-NCH₃), 35.39 (1'-NCH₃), 40.06 (CH₂CO), 53.79 (C-5'), 59.88, 60.47, 61.45 (C-4', 2OCH₂), 65.99 (C-3'), 79.26, 82.75 (C-2', C-3a, C-9a), 108.89 (C-7''), 121.92, 122.65 (C-3a'', C-5''), 126.51, 126.80, 127.05, 127.30, 127.51, 127.58, 128.06 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.86 (C-6''), 134.01, 134.75 (2Ph-1), 145.48 (C-7a''), 147.44 (C=N), 159.03 (2-C=O), 162.95 (7-C=O), 169.14, 170.15 (2COOEt), 173.93 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [M + H]⁺ рассчитано для C₃₉H₄₁N₇O₇S: 738.2861; найдено: 752.2869.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-5''-бromo-1,1',3-триметил-4'-(2-метокси-2-оксоэтил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (30i). Выход 126 мг (32%); белый осадок; т.пл.: 237–239°C. ИК (KBr): ν 3248 (NH), 3064, 3037 (Ar), 2952, 2860, 2798 (Alk), 1750, 1737, 1710, 1691, 1642 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 2.90 (д, *J* = 14.2 Гц, 1H, CH₂CO), 3.11 (д, *J* = 13.9 Гц, 1H, CH₂CO), 3.51-3.56 (м, 4H, 5'-H, OCH₃), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 4.06 (д, *J* = 9.7 Гц, 1H, 5'-H), 6.12 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.80 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.95-7.14 (м, 7H, 7''-H, 2Ph-3,4,5), 7.39 (с, 1H, 4''-H), 7.79 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H, 6''-H), 8.22 (с, 1H, 9-NH), 10.87 (уш.с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 25.11, 25.99 (2NCH₃), 35.54 (1'-NCH₃), 39.80 (CH₂CO), 51.78, 52.71 (2OCH₃), 53.79 (C-5'), 59.92 (C-4'), 65.66 (C-3'), 79.40, 79.69, 83.01 (C-2', 2OCH₃), 112.19, 114.36 (C-5''-Br, C-7''), 124.94 (C-3a''), 127.13, 127.17, 127.59, 128.07, 128.89, 129.45, 132.27 (C-4'', 2Ph-2-6), 133.69, 134.07, 134.89 (C-6'', 2Ph-1), 143.44 (C-7a''), 147.40 (C=N), 159.19 (2-C=O), 162.77 (7-C=O), 169.55, 170.91 (2COOMe), 175.34 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [M + H]⁺ рассчитано для C₃₆H₃₄BrN₇O₇S: 788.1497, 790.1478; найдено: 788.1493, 790.1477.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-5''-бromo-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-4'-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (30j).⁴ Выход 100 мг (25%); белый осадок; т.пл.: 239–242°C. ИК (KBr): ν 3247 (NH), 3068, 3031, 3000 (Ar), 2979, 2956, 2863, 2796 (Alk), 1739, 1690, 1642 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.18 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.11 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 2.92-3.03 (м, 2H, CH₂CO), 3.53 (д, *J* = 9.9 Гц, 1H, 5'-H), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 4.02-4.10 (м, 3H, 5'-H, OCH₂), 6.15 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.79 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.96-7.17 (м, 7H, 7''-H, 2Ph-3-5), 7.43 (с, 1H, 4''-H), 7.78 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, 6''-H), 8.17 (с, 1H, 9-NH), 10.93 (уш.с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.89 (CH₃), 25.03, 25.87 (2NCH₃), 35.42 (1'-NCH₃), 39.77 (CH₂CO), 51.38 (OCH₃), 54.14 (C-5'), 59.48, 60.54 (C-4', OCH₂), 66.02 (C-3'), 79.38, 82.80 (C-2', C-

3а, C-9а), 112.13, 114.13 (C-5''-Br, C-7''), 124.98 (C-3а''), 127.08, 127.49, 127.97, 129.64 (C-4'', 2Ph-2-6), 133.51, 134.05, 134.83 (C-6'', 2Ph-1), 143.49 (C-7а''), 147.28 (C=N), 159.05 (2-C=O), 162.71 (7-C=O), 169.07, 170.59 (COOMe, COOEt), 175.30 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{37}H_{36}BrN_7O_7S$: 802.1653, 804.1635; найдено: 802.1652, 804.1634.

Этил *rac*-(2'*R*,3а*S*,4'*S*,6*R*,9а*R*)-5''-бromo-1,1',3-триметил-4'-(2-метокси-2-оксоэтил)-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (30k). Выход 132 мг (33%); белый осадок; т.пл.: 250–252°C. ИК (KBr): ν 3244 (NH), 3089, 3063, 3030 (Ar), 2975, 2956, 2941, 2883, 2865, 2796 (Alk), 1732, 1692, 1640 (C=O, C=N) cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.28 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 2.10 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.67 (с, 3H, NCH₃), 2.87 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.18 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.55-3.59 (м, 4H, 5'-H, OCH₃), 4.04 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, 5'-H), 4.16-4.20 (м, 2H, OCH₂), 6.07 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.82 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.96-7.14 (м, 7H, 7''-H, 2Ph-3-5), 7.36 (с, 1H, 4''-H), 7.82 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, 6''-H), 8.28 (с, 1H, 9-NH), 10.68 (уш.с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.81 (CH₃), 25.11, 26.01 (2NCH₃), 35.62 (1'-NCH₃), 39.76 (CH₂CO), 51.68 (OCH₃), 53.29 (C-5'), 60.38, 61.70 (C-4', OCH₂), 65.61 (C-3'), 79.37, 79.89, 83.23 (C-2', C-3а, C-9а), 112.17, 114.36 (C-5''-Br, C-7''), 124.94 (C-3а''), 127.13, 127.17, 127.56, 127.62, 128.08, 129.14 (C-4'', 2Ph-2-6), 133.72, 134.14, 134.95 (C-6'', 2Ph-1), 143.51 (C-7а''), 147.42 (C=N), 159.19 (2-C=O), 162.79 (7-C=O), 169.44, 170.47 (COOMe, COOEt), 175.28 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{37}H_{36}BrN_7O_7S$: 802.1653, 804.1635; найдено: 802.1645, 804.1629.

Этил *rac*-(2'*R*,3а*S*,4'*S*,6*R*,9а*R*)-5''-бromo-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-4'-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (30l).⁴ Выход 102 мг (25%); бледно бежевый осадок; т.пл.: 222–225°C. ИК (KBr): ν 3464, 3248 (NH), 3091, 3067 (Ar), 2982, 2939, 2897, 2865, 2796 (Alk), 1741, 1693, 1638 (C=O, C=N) cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.18 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 1.27 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 2.11 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 2.92 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.08 (д, $J = 14.0$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.58 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 4.01-4.19 (м, 5H, 5'-H, 2OCH₂), 6.09 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.80 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.95-7.14 (м, 7H, 7''-H, 2Ph-3-5), 7.39 (с, 1H, 4''-H), 7.80 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, 6''-H), 8.24 (с, 1H, 9-NH), 10.87 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.69, 13.89 (2CH₃), 25.03, 25.88 (2NCH₃), 35.49 (1'-NCH₃), 39.78 (CH₂CO), 53.42 (C-5'), 60.03, 60.49, 61.53 (C-4', 2OCH₂), 65.84 (C-3'), 79.28, 79.62, 83.07 (C-2', C-3а, C-9а), 112.02, 114.19 (C-5''-Br, C-7''), 124.89 (C-3а''), 126.83, 127.05, 127.44, 127.95, 129.25 (C-4'', 2Ph-2-6), 133.57, 134.08,

134.84 (C-6'', 2Ph-1), 143.39 (C-7a''), 147.28 (C=N), 159.02 (2-C=O), 162.67 (7-C=O), 168.96, 170.21 (2COOEt), 175.17 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{38}H_{38}BrN_7O_7S$: 816.1810, 818.1791; найдено: 816.1814, 818.1800.

4.14 Синтез карбоновых кислот **31a-f**

К суспензии соединений **30a,c,e,g,i,k** (1 ммоль) в воде (25 мл) добавляли гидроксид калия (7 ммоль). Полученная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 72 часов до полного растворения осадка. Образовавшийся раствор подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH равном 2. Выпадающий осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 50 °C.

rac-2-((2'R,3aS,4'S,6R,9aR)-1,1',3-Триметил-4'-(метоксикарбонил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-ил)уксусная кислота (31a).⁴ Выход 640 мг (92%); белый осадок; т.пл.: 216–219°C. ИК (KBr): ν 3501, 3383, 3272 (NH, OH), 3063, 3036 (Ar), 2952, 2886, 2798 (Alk), 1685, 1636 (C=O, C=N) cm^{-1} . ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.07 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 2.90 (д, $J = 14.9$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.02 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.37 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, 5'-H), 3.68 (с, 3H, OCH₃), 4.19 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, 5'-H), 6.23 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.65 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-7.17 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.43-7.53 (м, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.72 (с, 1H, 9-NH), 10.73 (с, 1H, 1''-NH), 12.59 (уш.с, 1H, COOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 25.04, 25.81 (2NCH₃), 35.21 (1'-NCH₃), 40.51 (CH₂CO), 52.34 (OCH₃), 55.16 (C-5'), 59.15 (C-4'), 66.21 (C-3'), 79.11, 79.52, 82.26 (C-2', C-3a, C-9a), 109.93 (C-7''), 121.97, 122.85 (C-3a'', C-5''), 126.64, 127.08, 127.43, 127.55, 127.65, 128.06 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.59 (C-6''), 134.12, 134.85 (2Ph-1), 144.09 (C-7a''), 147.89 (C=N), 159.09 (2-C=O), 163.19 (7-C=O), 170.54, 171.19 (COOH, COOMe), 175.78 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{35}H_{33}N_7O_7S$: 696.2235; найдено: 696.2230.

rac-2-((2'R,3aS,4'S,6R,9aR)-1,1',3-Триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-4'-(этоксикарбонил)-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-ил)уксусная кислота (31b).⁴ Выход 546 мг (77%); белый осадок; т.пл.: 216–219°C. ИК (KBr): ν 3501, 3275 (NH, OH), 3063, 3039 (Ar), 2943, 2879, 2795 (Alk), 1735, 1687, 1637 (C=O, C=N) cm^{-1} . ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.08 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 2.92-3.04 (м, 2H, CH₂CO), 3.46 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, 5'-H), 4.10-4.24 (м, 3H, 5'-H, OCH₂), 6.12 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-7.17 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.36 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4''-H), 7.55 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-H), 7.75 (с, 1H, 9-NH), 10.69 (с, 1H, 1''-NH), 12.62 (уш.с, 1H, COOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.76 (CH₃), 25.02, 25.79 (2NCH₃), 35.33 (1'-NCH₃),

40.34 (CH₂CO), 54.03 (C-5'), 59.84 (C-4'), 61.25 (OCH₂), 65.91 (C-3'), 79.32, 79.39, 82.61 (C-2', C-3a, C-9a), 109.95 (C-7''), 121.95, 122.74 (C-3a'', C-5''), 126.79, 127.07, 127.32, 127.39, 127.52, 127.60, 128.06 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.62 (C-6''), 134.19, 134.86 (2Ph-1), 144.15 (C-7a''), 147.82 (C=N), 159.05 (2-C=O), 163.14 (7-C=O), 170.30, 171.08 (COOH, COOEt), 175.71 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₆H₃₅N₇O₇S: 710.2391; найдено: 710.2395.

***rac*-2-((2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',1'',3-Тетраметил-4'-(метоксикарбонил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-ил)уксусная кислота (31c).**⁴ Выход 289 мг (41%); светло gray осадок; т.пл.: 193–195°C. ИК (KBr): ν 3270, 3231 (NH), 2916, 2853, 2780 (Alk), 1707, 1716. (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.06 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.59 (с, 3H, NCH₃), 2.78 (с, 3H, NCH₃), 2.93 (д, J = 15.0 Гц, H, CH₂CO), 3.13-3.19 (м, 4H, 1''-NCH₃, CH₂CO), 3.50 (д, J = 9.7 Гц, 1H, 5'-H), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 4.06 (д, J = 9.8 Гц, 1H, 5'-H), 6.10 (д, J = 7.8 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.98 (т, J = 7.8 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.11-7.21 (м, 6H, 5''-H, 7''-H, Ph-3,5, 2Ph-4), 7.41 (д, J = 7.5 Гц, 1H, 4''-H), 7.70 (т, J = 7.8 Гц, 1H, 6''-H), 7.94 (с, 1H, 9-NH), 12.51 (уш.с, 1H, COOH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 25.28, 25.38, 26.12, 34.94 (4NCH₃), 39.64 (CH₂CO), 50.08 (C-5'), 53.45 (OCH₃), 62.52 (C-4'), 66.71 (C-3'), 76.44, 80.58, 81.70 (C-2', C-3a, C-9a), 108.70 (C-7''), 122.71, 124.06 (C-3a'', C-5''), 124.45, 126.46, 127.09, 127.28, 127.51, 127.89, 128.17 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.19 (C-6''), 134.77, 135.53 (2Ph-1), 142.36 (C-7a''), 145.02 (4a-C=N), 158.98 (2-C=O), 167.33 (7-C=O), 171.15, 171.23 (COOH, COOEt), 173.87 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₆H₃₅N₇O₇S: 710.2391; найдено: 710.2386.

***rac*-2-((2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',1'',3-Тетраметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-4'-(этоксикарбонил)-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-ил)уксусная кислота (31d).** Выход 412 мг (57%); светло gray осадок; т.пл.: 192–195°C. ИК (KBr): ν 3233 (NH), 2930, 2853, 2796 (Alk), 1697, 1635, 1609. (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.28 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.03 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.48 (с, 3H, NCH₃), 2.65 (с, 3H, NCH₃), 2.94 (д, J = 14.2 Гц, 1H, CH₂CO), 3.03 (д, J = 14.4 Гц, 1H, CH₂CO), 3.15 (с, 3H, 1''-NCH₃), 3.49 (д, J = 9.8 Гц, 1H, 5'-H), 4.12-4.24 (м, 3H, 5'-H, OCH₂), 6.09 (д, J = 7.8 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.63 (д, J = 7.6 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.91-7.21 (м, 8H, 5''-H, 7''-H, 2Ph-3-5), 7.40 (д, J = 7.4 Гц, 1H, 4''-H), 7.67 (т, J = 7.8 Гц, 1H, 6'-H), 7.80 (с, 1H, 9-NH), 12.64 (уш.с, 1H, COOH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.71 (CH₃), 24.97, 25.72 (2NCH₃), 35.26 (1'-NCH₃), 40.27 (CH₂CO), 53.72 (C-5'), 59.96, 61.25 (C-4', OCH₂), 65.73 (C-3'), 79.21, 82.57 (C-2', C-3a, C-9a), 108.79 (C-7''), 121.89, 122.63 (C-3a'', C-5''), 126.69, 127.00, 127.28,

127.47, 127.54, 127.99 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.78 (C-6''), 134.06, 134.69 (2Ph-1), 145.43 (C-7a''), 147.58 (4a-C=N), 158.97 (2-C=O), 162.99 (7-C=O), 170.28, 170.99 (COOH, COOEt), 173.84 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для C₃₇H₃₇N₇O₇S: 724.2548; найдено: 724.2549.

***rac*-2-((2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-5''-Бromo-1,1',3-триметил-4'-(метоксикарбонил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-ил)уксусная кислота (31e).** Выход 696 мг (90%); белый осадок; т.пл.: 216–219°C. ИК (KBr): ν 3324, 3239, 3208, 3144 (NH), 2917, 2857, 2780 (Alk), 1720, 1689, 1632, 1615 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-*d*₆): δ 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 2.95 (с, 2H, CH₂CO), 3.45 (д, J = 9.7 Гц, 1H, 5'-H), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 4.12 (д, J = 9.7 Гц, 1H, 5'-H), 6.19 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.77 (д, J = 7.9 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-7.17 (м, 7H, 7''-H, 2Ph-3-5), 7.48 (с, 1H, 4''-H), 7.35 (д, J = 8.4 Гц, 1H, 6'-H), 8.05 (с, 1H, 9-NH), 10.89 (с, 1H, 1''-NH), 12.68 (уш.с, 1H, COOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСO-*d*₆): δ 24.99, 25.77 (2NCH₃), 35.29 (1'-NCH₃), 40.21 (CH₂CO), 52.44, 54.28 (OCH₃, C-5'), 59.49 (C-4'), 65.91 (C-3'), 79.28, 79.35, 82.57 (C-2', C-3a, C-9a), 111.92, 114.12 (C-5''-Br, C-7''), 125.01 (C-3a''), 127.05, 127.11, 127.50, 127.94, 130.02 (C-4'', 2Ph-2-6), 133.47, 134.09, 134.79 (C-6'', 2Ph-1), 143.31 (C-7a''), 147.46 (4a-C=N), 159.02 (2-C=O), 162.84 (7-C=O), 170.68, 170.94 (COOH, COOMe), 175.25 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для C₃₅H₃₂BrN₇O₇S: 774.1340, 776.1322; найдено: 774.1340, 776.1325.

***rac*-2-((2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-5''-Бromo-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-4'-(этоксикарбонил)-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-ил)уксусная кислота (31f).** Выход 386 мг (49%); белый осадок; т.пл.: 224–226°C. ИК (KBr): ν 3329, 3294, 3238, 3189, 3159 (NH), 2930, 2853, 2799 (Alk), 1735, 1711, 1693, 1635, 1614 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-*d*₆): δ 1.27 (т, J = 6.9 Гц, 3H, CH₃), 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.56 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 2.88 (д, J = 14.0 Гц, 1H, CH₂CO), 3.04 (д, J = 14.1 Гц, 1H, CH₂CO), 3.52 (д, J = 9.8 Гц, 1H, 5'-H), 4.05-4.24 (м, 3H, OCH₂, 5'-H), 6.09 (д, J = 7.8 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.89 (д, J = 7.6 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.94-7.16 (м, 7H, 7''-H, 2Ph-3-5), 7.41 (с, 1H, 4''-H), 7.79 (д, J = 8.7 Гц, 1H, 6'-H), 8.12 (с, 1H, 9-NH), 10.86 (с, 1H, 1''-NH), 12.64 (уш.с, 1H, COOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСO-*d*₆): δ 13.79 (CH₃), 25.08, 25.88 (2NCH₃), 35.51 (1'-NCH₃), 40.33 (CH₂CO), 53.43 (OCH₃), 60.27, 61.48 (C-4', C-5'), 65.77 (C-3'), 79.35, 79.69, 83.06 (C-2', C-3^a, C-9^a), 112.03, 114.29 (C-5''-Br, C-7''), 125.04 (C-3^a'), 126.91, 127.15, 127.53, 128.04, 129.53 (C-4'', 2Ph-2-6), 133.62, 134.28, 134.93 (C-6'', 2Ph-1), 143.48 (C-7^a'), 147.54 (4^a-C=N), 159.11 (2-C=O), 162.88 (7-C=O), 170.50, 170.91 (COOH, COOMe), 175.27 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для C₃₆H₃₄BrN₇O₇S: 788.1497,

790.1478; найдено: 788.1502, 790.1484.

4.15 Синтез аммонийных солей 32a,b

К суспензии карбоновой кислоты **31a** (0.2 ммоль) в воде (6 мл) добавляли 0.160 мл этиламина (2 ммоль, 70% водный раствор) или 0.165 мл пропиламина (2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. После полного высыхания растворителя, твёрдый осадок удаляли из колбы и сушили при 30°C.

Этиламмония *rac*-2-((2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-4'-(метоксикарбонил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-ил)ацетат (**6a**). Выход 146 мг (99%); белый осадок; т.пл.: 204–207°C. ИК (KBr): ν 3434, 3375, 3272, 3230 (NH), 3066, 3036 (Ar), 2978, 2945 (Alk), 1721, 1696, 1636 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.40 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.04 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.58 (д, J = 13.3 Гц, 1H, CH₂CO), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 2.77 (м, 2H, NCH₂), 2.85 (д, J = 14.8 Гц, 1H, CH₂CO), 3.28 (д, J = 9.5 Гц, 1H, 5'-H), 3.59 (с, 3H, OCH₃), 4.21 (д, J = 9.5 Гц, 1H, 5'-H), 6.36 (д, J = 7.8 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.66 (д, J = 7.1 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.89-7.16 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.41 (т, J = 7.5 Гц, 1H, 6''-H), 7.54 (д, J = 7.5 Гц, 1H, 4''-H), 7.63 (с, 1H, 9-NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.99 (CH₃), 25.14, 25.93 (2NCH₃), 33.91 (CH₂), 35.31 (1'-NCH₃), 44.42, 51.79, 57.43, 59.03 (CH₂, C-4', C-5', OCH₃), 67.12 (C-3'), 78.93, 79.79, 82.01 (C-2', C-3a, C-9a), 109.76 (C-7''), 121.76, 123.75 (C-3a'', C-5''), 126.61, 127.15, 127.57, 127.75, 128.11, 129.23, 130.30 (C-4'', C-6'', 2Ph-2-6), 134.32, 135.15 (2Ph-1), 144.14 (C-7a''), 148.57 (C=N), 159.30 (2-C=O), 163.59 (7-C=O), 171.28, 173.03 (COON, COOMe), 176.14 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₇H₄₀N₈O₇S: 696.2159; найдено: 696.2159.

Пропил-1-аммония *rac*-2-((2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-4'-(метоксикарбонил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-ил)ацетат (**6b**). Выход 147 мг (98%); белый осадок; т.пл.: 215–218°C. ИК (KBr): ν 3466, 3372, 3235 (NH), 3063, 3037 (Ar), 2949, 2880, 2801 (Alk), 1722, 1692, 1636 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.91 (т, J = 7.4 Гц, 3H, CH₃), 1.50-1.58 (м, 2H, CH₂), 2.04 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.61-2.71 (м, 6H, NCH₂, NCH₃, CH₂CO), 2.87 (д, J = 14.6 Гц, 1H, CH₂CO), 3.29 (д, J = 9.7 Гц, 1H, 5'-H), 3.60 (с, 3H, OCH₃), 4.21 (д, J = 9.7 Гц, 1H, 5'-H), 6.34 (д, J = 7.6 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.66 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.89-7.16 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.43 (т, J = 7.6 Гц, 1H, 6''-H), 7.52 (д, J = 7.5 Гц, 1H, 4''-H), 7.62 (с, 1H, 9-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10.97 (CH₃), 20.88 (CH₂), 25.06, 25.84 (2NCH₃), 35.23 (1'-NCH₃), 40.35 (CH₂), 43.95, 51.76, 57.05, 59.04 (CH₂, C-4', C-5', OCH₃), 66.97 (C-3'), 78.91, 79.69, 82.03 (C-2', C-3a, C-9a), 109.70 (C-7''), 121.72,

123.60 (C-3a'', C-5''), 126.56, 127.07, 127.49, 127.67, 128.04, 128.99, 130.26 (C-4'', C-6'', 2Ph-2-6), 134.24, 135.07 (2Ph-1), 144.05 (C-7a''), 148.45 (C=N), 159.24 (2-C=O), 163.49 (7-C=O), 171.12, 172.80 (COON, COOMe), 176.05 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₈H₄₂N₈O₇S: 694.1927; найдено: 694.1927.

4.16 Синтез амидов 33a-q

К суспензии кислот **31a,b** (0.2 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли карбонилдиимидазол (0.3 ммоль, 40 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли соответствующий амин (0.2 ммоль, метил- и этиламин в виде раствора в ДМФА, гексаметилендиамина добавляли 0.1 ммоль, также раствор в ДМФА). Реакционную массу перемешивали ещё в течение 4 часов и далее выливали на лёд (8 г), перемешивали и оставляли на 1-2 часа. Образовавшуюся суспензию фильтровали, осадок промывали водой и сушили при комнатной температуре.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-4'-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33a). Выход 108 мг (76%); белый осадок; т.пл.: 205–207°C. ИК (KBr): ν 3433, 3217 (NH), 3090, 3063, 3032 (Ar), 2947, 2878, 2802 (Alk), 1717, 1641 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.08 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.50-2.52 (м, 3H, NCH₃), 2.54 (с, 3H, NCH₃), 2.63 (с, 3H, NCH₃), 2.68 (д, J = 13.8 Гц, 1H, CH₂CO), 2.89 (д, J = 13.7 Гц, 1H, CH₂CO), 3.48 (д, J = 9.8 Гц, 1H, 5'-H), 3.63 (с, 3H, OCH₃), 4.12 (д, J = 9.8 Гц, 1H, 5'-H), 6.20 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.63 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-7.16 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.41 (д, J = 7.5 Гц, 1H, 4''-H), 7.49 (т, J = 7.6 Гц, 1H, 6''-H), 7.72 (с, 1H, 9-NH), 7.96 (кв, J = 4.6 Гц, 1H, NHCO), 10.68 (с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 25.10, 25.55, 26.01 (3NCH₃), 35.54 (1'-NCH₃), 40.87 (CH₂CO), 52.18 (OCH₃), 55.53 (C-5'), 58.61 (C-4'), 67.13 (C-3'), 78.63, 79.48, 82.48 (C-2', C-3a, C-9a), 109.98 (C-7''), 121.94, 123.19 (C-3a'', C-5''), 126.69, 127.16, 127.45, 127.70, 127.89, 128.14 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.54 (C-6''), 134.13, 134.84 (2Ph-1), 144.01 (C-7a''), 147.98 (C=N), 159.23 (2-C=O), 163.21 (7-C=O), 168.61, 170.82 (NHCO, COOMe), 176.08 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₆H₃₆N₈O₆S: 709.2551; найдено: 709.2565.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-4'-(2-(этиламино)-2-оксоэтил)-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33b). Выход 129 мг (89%); белый осадок; т.пл.: 210–214°C. ИК (KBr): ν 3583, 3466, 3244 (NH), 3090, 3056, 3031 (Ar), 2978, 2941, 2860, 2792 (Alk), 1735, 1709, 1694, 1674, 1640 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.99 (т, J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.62-2.69 (м,

4H, CH₂CO, NCH₃), 2.85 (д, $J = 13.6$ Гц, CH₂CO), 2.96-3.07 (м, 2H, NCH₂), 3.55 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H, 5'-H), 3.63 (с, 3H, OCH₃), 4.11 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H, 5'-H), 6.17 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.62 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-7.16 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.39 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-H), 7.51 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-H), 7.75 (с, 1H, 9-NH), 8.03 (т, $J = 5.4$ Гц, 1H, NHCO), 10.67 (уш.с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 15.08 (CH₃), 25.55, 26.37 (2NCH₃), 33.82 (NCH₂), 36.08 (1'-NCH₃), 41.25 (CH₂CO), 52.59 (OCH₃), 55.83 (C-5'), 59.08 (C-4'), 67.74 (C-3'), 79.01, 79.89, 83.06 (C-2', C-3a, C-9a), 110.44 (C-7''), 122.38, 123.65 (C-3a'', C-5''), 127.18, 127.60, 127.89, 128.14, 128.59 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.98 (C-6''), 134.57, 135.29 (2Ph-1), 144.47 (C-7a''), 148.35 (C=N), 159.69 (2-C=O), 163.61 (7-C=O), 168.21, 171.29 (NHCO, COOMe), 176.57 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₇H₃₈N₈O₆S: 723.2708; найдено: 723.2719.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-4'-(2-оксо-2-(пропиламино)этил)-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (8с). Выход 144 мг (98%); белый осадок; т.пл.: 192–194°C. ИК (KBr): ν 3466, 3372, 3235 (NH), 3063, 3037 (Ar), 2949, 2880, 2801 (Alk), 1722, 1692, 1636 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.85 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.39 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH₂), 2.10 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.51 (с, 3H, CH₃), 2.64-2.72 (м, 4H, CH₂CO, NCH₃), 2.86-3.01 (м, 3H, CH₂CO, NCH₂), 3.56 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 4.14 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 6.19 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-7.17 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.41 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-H), 7.51 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6''-H), 7.74 (с, 1H, 9-NH), 8.04 (т, $J = 5.4$ Гц, 1H, NHCO), 10.68 (уш.с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.41 (CH₃), 22.30 (CH₂), 25.11, 25.94 (2NCH₃), 30.82 (NCH₂), 35.65 (1'-NCH₃), 40.83 (CH₂CO), 52.16, 55.49, 58.66 (C-4', C-5', OCH₃), 67.34 (C-3'), 78.57, 79.48, 82.61 (C-2', C-3a, C-9a), 110.00 (C-7''), 121.94, 123.24 (C-3a'', C-5''), 126.75, 127.18, 127.46, 127.72, 127.81, 128.16 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.56 (C-6''), 134.16, 134.87 (2Ph-1), 144.04 (C-7a''), 147.94 (C=N), 159.27 (2-C=O), 163.21 (7-C=O), 167.99, 170.85 (NHCO, COOMe), 176.16 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₈H₄₀N₈O₆S: 737.2864; найдено: 737.2871.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-4'-(2-(бутиламино)-2-оксоэтил)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33d). Выход 106 мг (71%); белый осадок; т.пл.: 188–190°C. ИК (KBr): ν 3520, 3434, 3290, 3243 (NH), 3089, 3061, 3033 (Ar), 2949, 2874, 2795 (Alk), 1711, 1632 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.87 (т, $J = 6.8$ Гц, 3H, CH₃), 1.25-1.35 (м, 4H, 2CH₂), 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.51 (с, 3H,

NCH₃), 2.62-2.74 (м, 4H, CH₂CO, NCH₃), 2.84-3.06 (м, 3H, CH₂CO, NCH₂), 3.53 (д, $J = 10.1$ Гц, 1H, 5'-H), 3.62 (с, 3H, OCH₃), 4.12 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 6.18 (д, $J = 5.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.62 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.88-7.16 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.40 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, 4''-H), 7.50 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 6''-H), 7.76 (с, 1H, 9-NH), 8.03 (т, $J = 5.5$ Гц, 1H, NHCO), 10.35 (с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.66 (CH₃), 19.54 (CH₂), 25.09, 25.93 (2NCH₃), 31.11 (CH₂), 35.63 (1'-NCH₃), 38.19 (CH₂), 40.81 (CH₂CO), 52.13 (OCH₃), 55.48 (C-5'), 58.65 (C-4'), 67.01 (C-3'), 78.55, 79.46, 82.59 (C-2', C-3a, C-9a), 109.99 (C-7''), 121.91, 123.24 (C-3a'', C-5''), 126.73, 127.16, 127.45, 127.64, 127.70, 127.80, 128.15 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.54 (C-6''), 134.15, 134.87 (2Ph-1), 144.03 (C-7a''), 147.92 (C=N), 159.24 (2-C=O), 163.19 (7-C=O), 167.92, 170.82 (NHCO, COOMe), 176.14 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₉H₄₂N₈O₆S: 751.3021; найдено: 751.3009.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-4'-(2-(гексиламино)-2-оксоэтил)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33e). Выход 143 мг (92%); белый осадок; т.пл.: 175–178°C. ИК (KBr): ν 3302, 3239, 3211 (NH), 3062, 3003 (Ar), 2929, 2858, 2799 (Alk), 1713, 1672, 1632 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.89 (т, $J = 5.5$ Гц, 3H, CH₃), 1.25-1.38 (м, 8H, 4CH₂), 2.10 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.64 (с, 3H, NCH₃), 2.73 (д, $J = 11.2$ Гц, 1H, CH₂CO), 2.87 (д, $J = 11.2$ Гц, 1H, CH₂CO), 2.97-3.02 (м, 2H, NCH₂), 3.54 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, 5'-H), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 4.14 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 6.20 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-7.17 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.42 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 4''-H), 7.51 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 6''-H), 8.03 (т, $J = 5.1$ Гц, 1H, NHCO), 10.38 (уш.с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.93 (CH₃), 22.08, 25.07, 25.90, 26.04, 28.95, 30.98, 35.59, 38.50 (1,1',3-NCH₃, 5CH₂), 40.82 (CH₂CO), 52.10 (OCH₃), 55.49 (C-5'), 58.62 (C-4'), 67.28 (C-3'), 78.54, 79.45, 82.55 (C-2', C-3a, C-9a), 109.97 (C-7''), 121.90, 123.20 (C-3a'', C-5''), 126.71, 127.14, 127.44, 127.69, 127.81, 128.13 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.52 (C-6''), 134.13, 134.84 (2Ph-1), 144.01 (C-7a''), 147.92 (C=N), 159.23 (2-C=O), 163.19 (7-C=O), 167.91, 170.79 (NHCO, COOMe), 176.12 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₄₁H₄₆N₈O₆S: 779.3334; найдено: 779.3341.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-4'-(2-((4-метилпентил)амино)-2-оксоэтил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33f). Выход 122 мг (79%); белый осадок; т.пл.: 183–185°C. ИК (KBr): ν 3168 (NH), 3092 (Ar), 2995, 2953, 2872, 2800 (Alk), 1713, 1682, 1638, 1618 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.73-1.56 (м, 11H, 2CH₃, 2CH₂, CH), 2.08 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.56-3.00 (м, 7H, NCH₃,

CH₂CO, NCH₂), 3.53 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H, 5'-H), 3.63 (с, 3H, OCH₃), 4.15 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H, 5'-H), 6.21 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-7.17 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.42-7.53 (м, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.74 (с, 1H, 9-NH), 8.05 (уш.с, 1H, NHCO), 10.70 (с, H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.17, 14.22 (2CH₃), 20.45, 25.05, 25.87, 29.02, 32.45, 36.09, 38.11 (1,1',3-NCH₃, 3CH₂, CH), 40.79 (CH₂CO), 52.08 (OCH₃), 55.18 (C-5'), 58.62 (C-4'), 67.25 (C-3'), 78.51, 79.43, 82.46 (C-2', C-3a, C-9a), 109.93 (C-7''), 121.87, 123.22 (C-3a'', C-5''), 126.66, 127.12, 127.42, 127.67, 127.88, 128.09 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.49 (C-6''), 134.12, 134.83 (2Ph-1), 143.98 (C-7a''), 147.92 (C=N), 159.19 (2-C=O), 163.22 (7-C=O), 168.07, 170.76 (NHCO, COOMe), 176.11 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₄₁H₄₆N₈O₆S: 779.3334; найдено: 779.3339.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-4'-(2-(октиламино)-2-оксоэтил)-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33g). Выход 152 мг (94%); белый осадок; т.пл.: 160–162°C. ИК (KBr): ν 3308, 3161 (NH), 3065 (Ar), 2927, 2855, 2799 (Alk), 1700, 1642 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.88 (т, $J = 6.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.26-1.38 (м, 12H, 6CH₂), 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.63-2.71 (м, 4H, NCH₃, CH₂CO), 2.97 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, CH₂CO), 2.97-3.00 (м, 2H, NCH₂), 3.54 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 3.63 (с, 3H, OCH₃), 4.13 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 6.20 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-7.17 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.42 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4''-H), 7.51 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-H), 8.02 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H, NHCO), 10.32 (уш.с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.88 (CH₃), 22.03, 24.99, 25.83, 26.32, 28.62, 28.64, 28.92, 31.17, 35.53, 38.44 (1,1',3-NCH₃, 7CH₂), 40.75 (CH₂CO), 52.01 (OCH₃), 55.44 (C-5'), 58.56 (C-4'), 67.23 (C-3'), 78.48, 79.39, 82.49 (C-2', C-3a, C-9a), 109.90 (C-7''), 121.83, 123.16 (C-3a'', C-5''), 126.64, 127.07, 127.37, 127.61, 127.76, 128.06 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.44 (C-6''), 134.07, 134.78 (2Ph-1), 143.95 (C-7a''), 147.85 (C=N), 159.16 (2-C=O), 163.12 (7-C=O), 167.85, 170.71 (NHCO, COOMe), 176.05 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₄₃H₅₀N₈O₆S: 807.3647; найдено: 807.3642.

Этил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-4'-(2-оксо-2-(пропиламино)этил)-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33h).⁴ Выход 144 мг (96%); белый осадок; т.пл.: 180–182°C. ИК (KBr): ν 3435, 3245 (NH), 3089, 3064 (Ar), 2960, 2937, 2875, 2796 (Alk), 1718, 1642 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.84 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃), 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.34-1.42 (м, 2H, CH₂), 2.12 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.56 (с, 3H, NCH₃), 2.63 (с, 3H, NCH₃), 2.79 (с, 2H, CH₂CO), 2.92-2.99 (м, 2H, NCH₂), 3.71 (д, $J =$

9.6 Гц, 1H, 5'-H), 4.05-4.18 (м, 3H, 5'-H, OCH₂), 6.09 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.61 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.33 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4''-H), 7.55 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-H), 7.81 (с, 1H, 9-NH), 7.99 (т, $J = 5.3$ Гц, 1H, NHCO), 10.64 (с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.43, 13.84 (2CH₃), 22.26 (CH₂), 25.09, 25.94 (2NCH₃), 35.82 (1'-NCH₃), 40.39, 40.48 (CH₂CO, NCH₂), 54.48 (C-5'), 59.18 (C-4'), 61.15 (OCH₂), 67.39 (C-3'), 78.63, 79.29, 83.01 (C-2', C-3a, C-9a), 110.01 (C-7''), 121.92, 123.16 (C-3a'', C-5''), 126.88, 127.09, 127.17, 127.42, 127.67, 128.17 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.57 (C-6''), 134.16, 134.83 (2Ph-1), 144.08 (C-7a''), 147.82 (C=N), 159.25 (2-C=O), 163.15 (7-C=O), 167.78, 170.40 (NHCO, COOEt), 176.09 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₉H₄₂N₈O₆S: 751.3020; найдено: 751.3021.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-4'-(2-(бензиламино)-2-оксоэтил)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33i). Выход 125 мг (80%); белый осадок; т.пл.: 197–199°C. ИК (KBr): ν 3462, 3415, 3231 (NH), 3062, 3032 (Ar), 2930, 2855, 2802 (Alk), 1740, 1715, 1694, 1670, 1637 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.08 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.63 (с, 3H, NCH₃), 2.81 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH₂CO), 2.97 (д, $J = 14.0$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.52-3.56 (м, 4H, 5'-H, OCH₃), 4.14-4.20 (м, 2H, 5'-H, NCH₂), 4.26 (dd, $J = 14.9, 5.9$ Гц, 1H, NCH₂), 6.18 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.62 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-6.95 (м, 3H, Ph), 7.05-7.14 (м, 5H, 5''-H, 7''-H, Ph), 7.22-7.25 (м, 3H, Ph), 7.31-7.34 (м, 2H, Ph), 7.41 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-H), 7.49 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-H), 7.72 (с, 1H, 9-NH), 8.59 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H, NHCO), 10.67 (уш.с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 25.13, 25.93 (2NCH₃), 35.61 (1'-NCH₃), 40.84 (CH₂CO), 42.13 (NCH₂), 52.16 (OCH₃), 55.50 (C-5'), 58.78 (C-4'), 67.26 (C-3'), 78.63, 79.48, 82.55 (C-2', C-3a, C-9a), 109.98 (C-7''), 121.92, 123.24 (C-3a'', C-5''), 126.73, 126.80, 127.16, 127.30, 127.47, 127.64, 127.71, 127.89, 128.14, 128.27 (C-4'', 3Ph-2-6), 130.55 (C-6''), 134.17, 134.89, 139.34 (3Ph-1), 144.04 (C-7a''), 147.95 (C=N), 159.25 (2-C=O), 163.26 (7-C=O), 168.27, 170.85 (NHCO, COOMe), 176.15 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₄₂H₄₀N₈O₆S: 785.2864; найдено: 785.28632.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-4'-(2-оксо-2-(фенэтиламино)этил)-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33j). Выход 125 мг (78%); белый осадок; т.пл.: 173–175°C. ИК (KBr): ν 3270 (NH), 3028 (Ar), 2946, 2876, 2798 (Alk), 1703, 1635 (C=O, C=N) см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.07 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.63-2.75 (м, 6H, NCH₃, CH₂, CH₂CO), 2.91 (д, $J = 14.0$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.23-3.28 (м, 2H, NCH₂), 3.60-3.67 (м, 4H, OCH₃, 5'-H), 4.13 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H, 5'-H), 6.23 (д, $J = 7.5$

Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.91-7.34 (м, 13H, 3Ph-3-5, Ph-2,6, 5''-H, 7''-H), 7.42-7.52 (м, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.72 (с, 1H, 9-NH), 8.18 (т, $J = 5.4$ Гц, 1H, NHCO), 10.70 (уш.с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.09, 25.89 (2NCH₃), 34.95, 35.47 (1'-NCH₃, NCH₂), 40.91 (CH₂CO), 52.12 (OCH₃), 55.72 (C-5'), 58.48 (C-4'), 67.14 (C-3'), 78.59, 79.51, 82.38 (C-2', C-3a, C-9a), 109.94 (C-7''), 121.91, 123.24 (C-3a'', C-5''), 126.06, 126.67, 127.14, 127.46, 127.62, 127.70, 128.07, 128.12, 128.29, 128.62 (C-4'', 3Ph-2-6), 130.51 (C-6''), 134.14, 134.87, 139.42 (3Ph-1), 143.99 (C-7a''), 148.02 (C=N), 159.22 (2-C=O), 163.24 (7-C=O), 168.19, 170.69 (NHCO, COOMe), 176.07 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₄₃H₄₂N₈O₆S: 799.3021; найдено: 799.3007.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-4'-(2-((3-гидроксипропил)амино)-2-оксоэтил)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33k). Выход 69 мг (46%); белый осадок; т.пл.: 191–193°C. ИК (KBr): ν 3472, 3250, 3173 (NH, OH), 2927, 2855, 2795 (Alk), 1708, 1688, 1678, 1629, 1617 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.49-1.58 (м, 2H, CH₂), 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.64 (с, 3H, NCH₃), 2.69 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, CH₂CO), 2.88 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.05 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H, NCH₂), 3.45-3.64 (м, 6H, OCH₃, OCH₂, 5'-H), 4.13 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 4.45-4.46 (м, 1H, OH), 6.18 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.63 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.94-7.17 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.41 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4''-H), 7.52 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6''-H), 7.78 (с, 1H, 9-NH), 8.04 (т, $J = 5.4$ Гц, 1H, NHCO), 10.69 (уш.с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.11, 25.94 (2NCH₃), 32.32, 35.65, 35.83 (1'-NCH₃, 2CH₂), 40.79 (CH₂CO), 52.21 (OCH₃), 55.38 (C-5'), 58.46, 58.62 (C-4', OCH₂), 67.28 (C-3'), 78.55, 79.45, 82.62 (C-2', C-3a, C-9a), 110.02 (C-7''), 121.96, 123.18 (C-3a'', C-5''), 126.72, 127.18, 127.43, 127.72, 128.18 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.57 (C-6''), 134.08, 134.79 (2Ph-1), 144.01 (C-7a''), 147.92 (C=N), 159.29 (2-C=O), 163.17 (7-C=O), 168.12, 170.88 (NHCO, COOMe), 176.15 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₈H₄₀N₈O₇S: 753.2813; найдено: 753.2807.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-4'-(2-((4-метокси-4-оксобутил)амино)-2-оксоэтил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33l). Выход 117 мг (74%); белый осадок; т.пл.: 202–204°C. ИК (KBr): ν 3375, 3323, 3210 (NH), 3063 (Ar), 2946, 2872, 2807 (Alk), 1691, 1640 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.60-1.67 (м, 2H, CH₂), 2.10 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.29-2.35 (м, 2H, CH₂), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.64 (с, 3H, NCH₃), 2.68 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H, CH₂CO), 2.88 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H, CH₂CO), 3.00-3.04 (м, 2H, NCH₂), 3.54-3.66 (м, 7H, 2OCH₃, 5'-H), 4.13 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 6.19 (д, $J =$

7.7 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.63 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-7.17 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.41 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 4''-H), 7.51 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6''-H), 7.76 (с, 1H, 9-NH), 8.09 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H, NHCO), 10.69 (уш.с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): δ 24.42, 25.14, 25.95 (2NCH₃, CH₂), 30.68 (NCH₂), 35.65 (1'-NCH₃), 37.83 (CH₂), 40.80 (CH₂CO), 51.33, 52.19 (2OCH₃), 55.42 (C-5'), 58.61 (C-4'), 67.28 (C-3'), 78.54, 79.46, 82.58 (C-2', C-3a, C-9a), 110.02 (C-7''), 121.97, 123.20 (C-3a'', C-5''), 126.73, 127.19, 127.46, 127.67, 127.73, 128.18 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.58 (C-6''), 134.13, 134.84 (2Ph-1), 144.03 (C-7a''), 147.91 (C=N), 159.27 (2-C=O), 163.18 (7-C=O), 168.15, 170.85, 173.15 (NHCO, 2COOMe), 176.15 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₄₀H₄₂N₈O₈S: 795.2919; найдено: 795.2933.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-4'-(2-((4-гидроксобутил)амино)-2-оксоэтил)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33m). Выход 107 мг (70%); белый осадок; т.пл.: 193–196°C. ИК (KBr): ν 3156 (NH, OH), 3064 (Ar), 2944, 2875, 2800 (Alk), 1711, 1692, 1637 (C=O, C=N) cm⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.38-1.43 (м, 4H, 2CH₂), 2.10 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.64 (с, 3H, NCH₃), 2.73 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH₂CO), 2.88 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH₂CO), 2.95-3.08 (м, 2H, NCH₂), 3.34-3.38 (м, 2H, OCH₂), 3.54 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 4.14 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 4.40-4.41 (м, 1H, OH), 6.20 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-7.17 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.42 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-H), 7.52 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, 6''-H), 7.77 (с, 1H, 9-NH), 8.05 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H, NHCO), 10.52 (уш.с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.12, 25.70, 25.93 (2NCH₃, CH₂), 29.91, 35.63 (1'-NCH₃, 2CH₂), 40.83 (CH₂CO), 52.18 (OCH₃), 55.49 (C-5'), 58.60, 60.43 (C-4', OCH₂), 67.29 (C-3'), 78.54, 79.47, 82.56 (C-2', C-3a, C-9a), 109.99 (C-7''), 121.93, 123.22 (C-3a'', C-5''), 126.72, 127.17, 127.45, 127.65, 127.71, 127.83, 128.16 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.54 (C-6''), 134.13, 134.84 (2Ph-1), 144.03 (C-7a''), 147.95 (C=N), 159.26 (2-C=O), 163.19 (7-C=O), 167.95, 170.84 (NHCO, COOMe), 176.14 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₉H₄₂N₈O₇S: 767.2970; найдено: 767.2956.

Диметил *rac*-(2'*R*,2''''*R*,3a*S*,3a''''*S*,4'*S*,4''''*S*,6*R*,6'''*R*,9a*R*,9a'''*R*)-4',4''''-((гексан-1,6-диилбис(азанедил))бис(2-оксоэтан-2,1-диил))бис(1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат) и метил (2'*S*,3a*R*,4'*R*,6*S*,9a*S*)-1,1',3-триметил-4'-(2-((6-(2-((2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-4'-(метоксикарбонил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-ил)ацетамидо)гексил)амино)-2-оксоэтил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-

e]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33п). Выход 168 мг (57%); белый осадок; т.пл.: 212–214°C. ИК (KBr): ν 3476, 3383, 3271, 3177 (NH), 3064 (Ar), 2932, 2863, 2799 (Alk), 1738, 1689, 1639, 1621 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.24-1.39 (м, 8H, 4CH₂), 2.09 (с, 6H, 2NCH₃), 2.51 (с, 6H, 2NCH₃), 2.63-2.72 (м, 8H, 2NCH₃, 2CH₂CO), 2.88 (д, J = 14.1 Гц, 2H, 2CH₂CO), 2.96-3.02 (м, 4H, 2NCH₂), 3.54 (д, J = 9.2 Гц, 2H, 2CH), 3.64 (с, 6H, 2OCH₃), 4.14 (д, J = 10.0 Гц, 2H, 2CH), 6.19 (д, J = 7.5 Гц, 4H, 2Ph-2,6), 6.64 (д, J = 7.4 Гц, 4H, 2Ph-2,6), 6.92-7.16 (м, 16H, 4Ph-3-5, 2Ar-5,7), 7.42 (д, J = 7.5 Гц, 2H, 2Ar-4), 7.51 (т, J = 7.8 Гц, 2H, 2Ar-6), 7.76 (с, 2H, 2NH), 8.03-8.05 (м, 2H, 2NHCO), 10.54 (уш.с, 2H, 2NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.02, 25.87, 26.08 (4NCH₃, 2CH₂), 28.96 (2CH₂), 35.57 (2NCH₃), 38.45 (2NCH₂), 40.77 (2CH₂CO), 52.09 (2OCH₃), 55.42, 58.59 (C-4', C-4''', C-5', C-5'''), 67.23 (C-3', C-3'''), 78.50, 79.41, 82.52 (C-2', C-2''', C-3a, C-3a''', C-9a, C-9a'''), 109.92 (2Ar-7), 121.88, 123.16 (2Ar-3a, 2Ar-5), 126.67, 127.11, 127.39, 127.65, 127.75, 128.09 (2Ar-4, 4Ph-2-6), 130.48 (2Ar-6), 134.08, 134.79 (4Ph-1), 143.94 (2Ar-7a), 147.88 (2C=N), 159.19, 163.14 (4C=O), 167.87, 170.76 (2NHCO, 2COOMe), 176.06 (2C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₇₆H₇₈N₁₆O₁₂S₂: 1471.5499; найдено: 1471.5492.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-4'-(2-(аллиламино)-2-оксоэтил)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33о). Выход 117 мг (80%); белый осадок; т.пл.: 201–204°C. ИК (KBr): ν 3342, 3179 (NH), 3065 (Ar), 2945, 2875, 2799 (Alk), 1722, 1693, 1636 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.64 (с, 3H, NCH₃), 2.77 (д, J = 13.8 Гц, 1H, CH₂CO), 2.95 (д, J = 13.8 Гц, 1H, CH₂CO), 3.52 (д, J = 9.9 Гц, 1H, 5'-H), 3.61-3.68 (м, 5H, NCH₂, OCH₃), 4.14 (д, J = 9.9 Гц, 1H, 5'-H), 5.05-5.16 (м, 2H, =CH₂), 5.73-5.82 (м, 1H, =CH), 6.20 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-7.17 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.43 (д, J = 7.4 Гц, 1H, 4''-H), 7.51 (т, J = 8.0 Гц, 1H, 6''-H), 7.77 (с, 1H, 9-NH), 8.26 (т, J = 5.7 Гц, 1H, NHCO), 10.71 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.09, 25.89 (2NCH₃), 35.57 (1'-NCH₃), 40.75, 40.87 (CH₂CO, NCH₂), 52.19 (OCH₃), 55.47 (C-5'), 58.65 (C-4'), 67.16 (C-3'), 78.56, 79.44, 82.49 (C-2', C-3a, C-9a), 109.95 (C-7''), 115.11 (=CH₂), 121.91, 123.18 (C-3a'', C-5''), 126.68, 127.14, 127.43, 127.68, 127.86, 128.12 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.53 (C-6''), 134.11, 134.82, 135.15 (=CH, 2Ph-1), 143.99 (C-7a''), 147.93 (C=N), 159.21 (2-C=O), 163.19 (7-C=O), 168.02, 170.79 (NHCO, COOMe), 176.09 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₈H₃₈N₈O₆S: 735.2708; найдено: 735.2691.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-триметил-4'-(2-((2-морфолиноэтил)амино)-2-оксоэтил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-

e]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33р). Выход 136 мг (84%); белый осадок; т.пл.: 187–190°C. ИК (KBr): ν 3239, 3191 (NH), 3065 (Ar), 2946, 2852, 2816 (Alk), 1711, 1692, 1637 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.29-2.38 (м, 6H, 3CH₂), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.63-2.75 (м, 4H, NCH₃, CH₂CO), 2.92 (д, J = 13.1 Гц, 1H, CH₂CO), 3.10-3.18 (м, 2H, NCH₂), 3.52-3.65 (м, 8H, OCH₃, 5'-H, 2CH₂), 4.14 (д, J = 9.7 Гц, 1H, 5'-H), 6.23 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, J = 7.4 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-7.17 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.43-7.52 (м, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.74 (с, 1H, 9-NH), 8.03 (т, J = 5.0 Гц, 1H, NHCO), 10.73 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.10, 25.89 (2NCH₃), 35.52, 35.75 (1'-NCH₃, NCH₂), 40.97 (CH₂CO), 52.16, 53.23, 55.79, 57.33, 58.44 (C-4', C-5', 2NCH₂, OCH₃), 66.17, 67.09 (2OCH₂, C-3'), 78.59, 79.48, 82.37 (C-2', C-3a, C-9a), 109.94 (C-7''), 121.91, 123.23 (C-3a'', C-5'), 126.65, 127.14, 127.45, 127.69, 128.07 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.52 (C-6''), 134.12, 134.84 (2Ph-1), 143.99 (C-7a''), 147.99 (C=N), 159.20 (2-C=O), 163.22 (7-C=O), 168.15, 170.66 (NHCO, COOMe), 176.07 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₄₁H₄₅N₉O₇S: 808.3235; найдено: 808.3237.

Метил *rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-4'-(2-((2-(1*H*-индол-3-ил)этил)амино)-2-оксоэтил)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (33q). Выход 157 мг (94%); белый осадок; т.пл.: 188–200°C. ИК (KBr): ν 3186 (NH), 3062 (Ar), 2880, 2803, 2683 (Alk), 1699, 1643 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.08 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.65 (с, 3H, NCH₃), 2.70 (д, J = 13.9 Гц, 1H, CH₂CO), 2.81 (т, J = 7.3 Гц, 2H, CH₂), 2.92 (д, J = 14.0 Гц, 1H, CH₂CO), 3.30-3.36 (м, 2H, NCH₂), 3.51 (dd, J = 9.6, 4.0 Гц, 1H, 5'-H), 3.63 (с, 3H, OCH₃), 4.15 (д, J = 9.8 Гц, 1H, 5'-H), 6.22 (д, J = 7.0 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.64 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-7.16 (м, 11H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H, Ar-2,5,7), 7.34 (д, J = 7.9 Гц, 1H, Ar), 7.42-7.55 (м, 3H, 4''-H, 6''-H, Ar), 7.74 (с, 1H, 9-NH), 8.21 (т, J = 5.4 Гц, 1H, NHCO), 10.69 (с, 1H, NH), 10.82 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.04, 25.10, 25.90 (2NCH₃, CH₂), 35.52, 35.78 (1'-NCH₃, NCH₂), 40.91 (CH₂CO), 52.12 (OCH₃), 55.59 (C-5'), 58.54 (C-4'), 67.26 (C-3'), 78.56, 79.47, 82.49 (C-2', C-3a, C-9a), 109.95, 111.34, 111.75 (C-7'', Ar-3,7), 118.23, 120.89, 121.89, 122.59, 123.23, 126.68, 127.13, 127.21, 127.44, 127.62, 127.68, 127.91, 128.12 (C-3a'', C-5'', C-4'', 2Ph-2-6, Ar), 130.53 (C-6''), 134.12, 134.85 (2Ph-1), 136.23 (Ar-7a), 143.99 (C-7a''), 147.95 (C=N), 159.23 (2-C=O), 163.19 (7-C=O), 168.09, 170.78 (NHCO, COOMe), 176.09 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₄₅H₄₃N₉O₆S: 838.3130; найдено: 838.3133.

4.17 Синтез триспироциклических соединений 34a-m

Метод А (для **34a-m**). К суспензии кислоты **31a** (139 мг, 0.2 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли карбонилдиимидазол (40 мг, 0.3 ммоль). Полученную смесь перемешивали до полного растворения осадка в течение 1 часа и добавляли соответствующие амины (1 ммоль, этиламин в виде раствора ДМФА). Реакционную массу перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре и выливали в 8 г льда, затирали и оставляли на 1-2 часа. Полученную суспензию фильтровали, осадок промывали водой и сушили при комнатной температуре.

Метод Б (для **34g,n**). К суспензии амида **33j** или **33n** (0.2 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли триэтиламина 0.70 мл (5 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре и выливали в 8 г льда, затирали и оставляли на 1-2 часа. Полученную суспензию фильтровали, осадок промывали водой и сушили при комнатной температуре.

***rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-Триметил-3a,9a-дифенил-1'''-этил-3,3a,9,9a-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3'-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34a)**. Выход 77 мг (56%); белый осадок; т.пл.: 237–240°C. ИК (KBr): ν 3466, 3433, 3258 (NH), 3066, 3041 (Ar), 2983, 2952, 2880 (Alk), 1718, 1700, 1649, 1620 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 1.06 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3), 2.15 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.45 (с, 3H, NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 3.10 (д, $J = 18.1$ Гц, 1H, 5'-H), 3.41-3.48 (м, 2H, 1'''-NCH₂), 3.62 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, 4'''-H), 3.80 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, 4'''-H), 4.20 (д, $J = 18.1$ Гц, 1H, 5'-H), 6.18 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.50 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.89-7.16 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.51 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-H), 7.58 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-H), 7.99 (с, 1H, 9-NH), 10.60 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 12.74 (CH_3), 25.08, 25.90 (2NCH₃), 33.35, 34.26 (1'-NCH₃, 1'''-NCH₂), 41.19 (C-4'''), 56.65, 58.87, 68.43 (C-3', C-4', C-5'), 78.98, 79.17, 82.58 (C-2', C-3a, C-9a), 109.93 (C-7''), 120.92, 122.26 (C-3a'', C-5''), 126.70, 127.02, 127.11, 127.49, 127.57, 128.02, 129.01 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.65 (C-6''), 133.39, 134.58 (2Ph-1), 143.71 (C-7a''), 146.14 (C=N), 159.03 (2-C=O), 161.25 (7-C=O), 174.04, 174.62 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 177.67 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$: 691.2446; найдено: 691.2447.

***rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-Триметил-1'''-пропил-3a,9a-дифенил-3,3a,9,9a-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3'-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34b)**. Выход 138 мг (98%); белый осадок; т.пл.: 202–205°C. ИК (KBr): ν 3467, 3243 (NH), 3090, 3057, 3031 (Ar), 2940, 2863, 2793 (Alk), 1736, 1711, 1694, 1672, 1641 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 0.83 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH_3), 1.52-1.55 (м, 2H, CH_2), 2.09 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.46 (с, 3H, NCH₃), 2.57 (с, 3H,

NCH₃), 3.17 (с, 2H, 4'''-CH₂), 3.30-3.39 (м, 3H, 1'''-NCH₂, 5'-H), 4.04 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, 5'-H), 5.95-5.97 (м, 2H, Ph-2,6), 6.48-6.50 (м, 2H, Ph-2,6), 6.91-7.09 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.27 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-H), 7.56 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-H), 7.89 (с, 1H, 9-NH), 10.64 (с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.14 (CH₃), 20.53 (CH₂), 25.28, 25.98 (2NCH₃), 34.78 (1'-NCH₃), 39.85 (1'''-NCH₂), 43.57 (C-4'''), 54.52, 64.11, 65.71 (C-3', C-4', C-5'), 78.87, 80.97, 83.13 (C-2', C-3a, C-9a), 109.68 (C-7''), 121.47, 121.85 (C-3a'', C-5''), 126.83, 126.89, 127.11, 127.18, 127.54, 128.05 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.99 (C-6''), 134.15, 135.00 (2Ph-1), 144.38 (C-7a''), 146.70 (C=N), 159.25 (2-C=O), 163.23 (7-C=O), 174.16, 174.51 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 176.06 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₇H₃₆N₈O₅S: 705.2602; найдено: 705.2603.

***rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1'''-Бутил-1,1',3-триметил-3a,9a-дифенил-3,3a,9a-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3'-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34с).** Выход 126 мг (88%); белый осадок; т.пл.: 210–212°C. ИК (KBr): ν 3467, 3434, 3324, 3293 (NH), 3089, 3063, 3030 (Ar), 2953, 2864, 2794 (Alk), 1714, 1677, 1647, 1619 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.92 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.22-1.32 (м, 2H, CH₂), 1.47-1.55 (м, 2H, CH₂), 2.11 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.48 (с, 3H, NCH₃), 2.59 (с, 3H, NCH₃), 3.19 (с, 2H, 4'''-CH₂), 3.31-3.34 (м, 1H, 5'-H), 3.44 (м, 2H, $J = 7.8$ Гц, 1'''-NCH₂), 4.06 (д, $J =$ Гц, 1H, 5'-H), 5.99 (д, $J =$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.51 (д, $J =$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.91-7.13 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.29 (д, $J =$ Гц, 1H, 4''-H), 7.58 (т, $J =$ Гц, 1H, 6''-H), 7.89 (с, 1H, 9-NH), 10.37 (с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.44 (CH₃), 19.35 (CH₂), 25.21, 25.90 (2NCH₃), 29.13 (CH₂), 34.69 (1'-NCH₃), 37.82 (1'''-NCH₂), 43.53 (C-4'''), 54.33, 63.98, 65.55 (C-3', C-4', C-5'), 78.73, 80.86, 83.03 (C-2', C-3a, C-9a), 109.58 (C-7''), 121.39, 121.71 (C-3a'', C-5''), 126.69, 126.81, 127.00, 127.10, 127.44, 127.95 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.92 (C-6''), 134.06, 134.89 (2Ph-1), 144.26 (C-7a''), 146.59 (C=N), 159.16 (2-C=O), 163.10 (7-C=O), 174.07, 174.41 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 175.95 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₈H₃₈N₈O₅S: 719.2759; найдено: 719.2750.

***rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1'''-Гексил-1,1',3-триметил-3a,9a-дифенил-3,3a,9a-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3'-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34d).** Выход 72 мг (48%); белый осадок; т.пл.: 176–178°C. ИК (KBr): ν 3434, 3327, 3290, 3244 (NH), 3088, 3063, 3031 (Ar), 2953, 2932, 2861, 2796 (Alk), 1712, 1643 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.85-0.92 (м, 3H, CH₃), 1.21-1.36 (м, 6H, 3CH₂), 1.47-1.59 (м, 2H, CH₂), 2.11 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.59 (с, 3H, NCH₃), 3.18 (с, 2H, 4'''-CH₂), 3.34-3.43 (м, 3H, 1'''-NCH₂, 5'-H), 4.06 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, 5'-H), 5.98 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.51 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.90-7.12 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.29 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-H), 7.58 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6''-H), 7.88 (с, 1H, 9-

NH), 10.64 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.89 (CH₃), 21.97 (CH₂), 25.33, 25.78, 26.01, 27.00 (2CH₂, 2NCH₃), 30.69 (CH₂), 34.79 (1'-NCH₃), 38.17 (1'''-NCH₂), 43.67 (C-4'''), 54.40, 64.11, 65.62 (C-3', C-4', C-5'), 78.82, 80.95, 83.14 (C-2', C-3a, C-9a), 109.69 (C-7''), 121.49, 121.79 (C-3a'', C-5''), 126.76, 126.93, 127.10, 127.22, 127.55, 128.06 (C-4'', 2Ph-2-6), 131.04 (C-6''), 134.16, 134.99 (2Ph-1), 144.37 (C-7a''), 146.71 (C=N), 159.27 (2-C=O), 163.20 (7-C=O), 174.19, 174.50 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 176.06 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₄₀H₄₂N₈O₅S: 747.3072; найдено: 747.3068.

***rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-Триметил-1'''-октил-3a,9a-дифенил-3,3a,9,9a-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3'-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34e).** Выход 151 мг (98%); белый осадок; т.пл.: 190–192°C. ИК (KBr): ν 3235, 3166 (NH), 3064, 3038, 3010 (Ar), 2957, 2930, 2871, 2798 (Alk), 1703, 1641, 1618 (C=O, C=N) cm⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.81-0.91 (м, 3H, CH₃), 1.26-1.55 (м, 12H, CH, 6CH₂), 2.11 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.63 (с, 3H, NCH₃), 3.18 (с, 2H, 1'''-NCH₂), 3.30-3.43 (м, 3H, 1'''-NCH₂, 5'-H), 4.05 (д, J = 8.5 Гц, 1H, 5'-H), 5.99 (д, J = 7.2 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.51 (д, J = 7.4 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-7.14 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.29 (д, J = 7.5 Гц, 1H, 4''-H), 7.59 (т, J = 7.6 Гц, 1H, 6''-H), 7.90 (с, 1H, 9-NH), 10.64 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.02 (CH₃), 22.13 (CH₂), 25.33, 25.99, 26.10, 27.03, 28.43, 28.56, 31.19 (5CH₂, 2NCH₃), 34.78 (1'-NCH₃), 38.17 (1'''-NCH₂), 43.67 (C-4'''), 54.38, 64.11, 65.61 (C-3', C-4', C-5'), 78.80, 80.94, 83.12 (C-2', C-3a, C-9a), 109.68 (C-7''), 121.48, 121.78 (C-3a'', C-5''), 126.75, 126.93, 127.09, 127.21, 127.53, 128.04 (C-4'', 2Ph-2-6), 131.03 (C-6''), 134.16, 134.99 (2Ph-1), 144.36 (C-7a''), 146.72 (C=N), 159.26 (2-C=O), 163.19 (7-C=O), 174.18, 174.48 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 176.04 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₄₂H₄₆N₈O₅S: 775.3385; найдено: 775.3387.

***rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1'''-Бензил-1,1',3-триметил-3a,9a-дифенил-3,3a,9,9a-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3'-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34f).** Выход 50 мг (33%); белый осадок; т.пл.: 214–217°C. ИК (KBr): ν 3387, 3242 (NH), 3088, 3061, 3032 (Ar), 2948, 2865, 2797 (Alk), 1718, 1641 (C=O, C=N) cm⁻¹. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.10 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.61 (с, 3H, NCH₃), 3.28 (с, 2H, 4'''-CH₂), 3.34-3.40 (м, 1H, 5'-H), 4.01 (д, J = 8.9 Гц, 1H, 5'-H), 4.64 (с, 2H, 1'''-NCH₂), 5.98 (д, J = 6.4 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.51 (д, J = 7.1 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-7.12 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.27-7.43 (м, 6H, 4''-H, Ph-2-6), 7.59 (т, J = 7.4 Гц, 1H, 6''-H), 7.90 (с, 1H, 9-NH), 10.66 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.26, 25.95 (2NCH₃), 34.71 (1'-NCH₃), 41.54, 43.68 (C-4''', 1'''-NCH₂), 54.37, 63.87, 64.12 (C-3', C-4', C-5'), 78.73, 80.89, 83.03 (C-2', C-3a, C-9a), 109.61 (C-7''), 121.42, 121.65 (C-3a'', C-5''), 126.65, 126.86,

127.01, 127.18, 127.48, 127.98, 128.62 (C-4'', 3Ph-2-6), 130.97 (C-6''), 134.09, 134.93, 136.00 (3Ph-1), 144.28 (C-7a''), 146.59 (C=N), 159.22 (2-C=O), 163.09 (7-C=O), 174.05, 174.42 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 175.77 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₄₁H₃₆N₈O₅S: 753.2602; найдено: 753.2591.

***rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-Триметил-3a,9a-дифенил-1'''-(2-фенилэтиламино)-3,3a,9,9a-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34g).** Method A: Выход 101 мг (66%); method B: Выход 60 мг (39%); белый осадок; т.пл.: 232–235°C. ИК (KBr): ν 3387, 3242 (NH), 3088, 3061, 3032 (Ar), 2948, 2865, 2797 (Alk), 1718, 1641 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.08 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.61 (с, 3H, NCH₃), 2.88-2.94 (м, 3H, 2CH₂), 3.12-3.14 (м, 3H, 1'''-NCH₂, CH₂), 3.67-3.72 (м, 2H, CH₂), 3.87 (д, J = 8.2 Гц, 1H, 5'-H), 5.98 (д, J = 7.0 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.51 (д, J = 6.9 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93-7.29 (м, 14H, 2Ph-3-5, 4''-H, 5''-H, 7''-H), 7.58 (т, J = 7.7 Гц, 1H, 6''-H), 7.91 (с, 1H, 9-NH), 10.59 (с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 25.26, 26.03 (2NCH₃), 32.46, 34.71 (1'-NCH₃, 1'''-NCH₂), 43.58 (C-4'''), 54.22, 61.27, 64.05, 65.79 (CH₂, C-3', C-4', C-5'), 78.81, 80.78, 83.15 (C-2', C-3^a, C-9^a), 109.66 (C-7''), 121.44, 121.72 (C-3^{aa}, C-5''), 126.50, 126.68, 126.88, 127.07, 127.19, 127.54, 128.06, 128.39, 128.65, 128.83 (C-4'', 3Ph-2-6), 130.98 (C-6''), 134.04, 134.89, 137.69 (3Ph-1), 144.33 (C-7a''), 146.60 (C=N), 159.33 (2-C=O), 163.11 (7-C=O), 173.86, 174.31 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 175.70 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₄₂H₃₈N₈O₅S: 767.2770; найдено: 767.2752.

***rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1'''-(2-Гидроксиэтил)-1,1',3-триметил-3a,9a-дифенил-3,3a,9,9a-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34h).** Выход 47 мг (33%); белый осадок; т.пл.: 206–209°C. ИК (KBr): ν 3397, 3238 (NH, OH), 3090, 3062, 3033 (Ar), 2947, 2869, 2796 (Alk), 1708, 1649, 1621 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.12 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.59 (с, 3H, NCH₃), 3.09-3.23 (м, 2H, 4'''-CH₂), 3.30 (д, J = 8.8 Гц, 1H, 5'-H), 3.52-3.67 (м, 5H, 1'''-NCH₂, CH₂, OH), 4.07 (д, J = 8.8 Гц, 1H, 5'-H), 5.98 (д, J = 7.0 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.51 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-7.13 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.29 (д, J = 7.5 Гц, 1H, 4''-H), 7.59 (т, J = 7.6 Гц, 1H, 6''-H), 7.89 (с, 1H, 9-NH), 10.65 (с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 25.36, 26.03 (2NCH₃), 34.80 (1'-NCH₃), 41.13, 43.77 (1'''-NCH₂, C-4'''), 54.34, 57.25, 64.38, 65.57 (OCH₂, C-3', C-4', C-5'), 78.82, 81.00, 83.12 (C-2', C-3^a, C-9^a), 109.69 (C-7''), 121.48, 121.80 (C-3^{aa}, C-5''), 126.69, 127.23, 127.56, 128.06 (C-4'', 2Ph-2-6), 131.06 (C-6''), 134.16, 135.02 (2Ph-1), 144.39 (C-7a''), 146.82 (C=N), 159.30 (2-C=O), 163.28 (7-C=O), 174.23, 174.47 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 176.12 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI):

m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{36}H_{34}N_8O_6S$: 707.2395; найдено: 707.2400.

***rac*-(2'*R*,3*aS*,4'*S*,6*R*,9*aR*)-1'''-(3-гидроксипропил)-1,1',3-триметил-3*a*,9*a*-дифенил-3,3*a*,9,9*a*-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34i).** Выход 35 мг (24%); белый осадок; т.пл.: 192–195°C. ИК (KBr): ν 3544, 3414, 3244 (NH, OH), 3090, 3063, 3034 (Ar), 2948, 2872, 2797 (Alk), 1708, 1642 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.67-1.73 (м, 2H, CH_2), 2.12 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.60 (с, 3H, NCH₃), 3.19 (с, 2H, 4'''-CH₂), 3.31 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, 5'-H), 3.43-3.51 (м, 4H, 1'''-NCH₂, CH₂), 3.71 (уш.с, 1H, OH), 4.06 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, 5'-H), 5.99 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.51 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-7.13 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.29 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, 4''-H), 7.60 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, 6''-H), 7.89 (с, 1H, 9-NH), 10.67 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 25.35, 26.02 (2NCH₃), 30.56 (CH₂), 34.80, 36.01 (1'-NCH₃, 1'''-NCH₂), 43.73 (C-4'''), 54.34, 58.56, 64.13, 65.57 (OCH₂, C-3', C-4', C-5'), 78.81, 80.96, 83.11 (C-2', C-3^a, C-9^a), 109.67 (C-7''), 121.48, 121.78 (C-3''', C-5''), 126.61, 126.74, 126.92, 127.18, 127.54, 128.05, 128.15 (C-4'', 2Ph-2-6), 131.04 (C-6''), 134.16, 134.99 (2Ph-1), 144.36 (C-7'''), 146.77 (C=N), 159.28 (2-C=O), 163.22 (7-C=O), 174.17, 174.48 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 176.02 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{37}H_{36}N_8O_6S$: 721.2551; найдено: 721.2534.

***rac*-(2'*R*,3*aS*,4'*S*,6*R*,9*aR*)-1,1',3-Триметил-1'''-(4-метилпентил)-3*a*,9*a*-дифенил-3,3*a*,9,9*a*-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34j).** Выход 143 мг (96%); белый осадок; т.пл.: 177–178°C. ИК (KBr): ν 3174 (NH), 3061 (Ar), 2925, 2854, 2799 (Alk), 1702, 1675, 1638, 1617 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.76 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H, CH₃), 0.82-0.93 (м, 5H, CH₃, CH₂), 1.17-1.84 (м, 3H, CH, CH₂), 2.12 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.48 (с, 3H, NCH₃), 2.63 (с, 3H, NCH₃), 3.20-3.37 (м, 5H, 1'''-NCH₂, 4'''-CH₂, 5'-H), 4.07 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, 5'-H), 5.99 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.51 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-7.14 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.29 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4''-H), 7.59 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6''-H), 7.90 (с, 1H, 9-NH), 10.64 (уш.с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.94, 14.07 (2CH₃), 20.07 (CH₂), 25.16, 25.87 (2NCH₃), 32.36, 34.66, 35.94 (1'-NCH₃, CH₂, CH), 39.06 (1'''-NCH₂), 42.88 (C-4'''), 54.22, 63.96, 65.52 (C-3', C-4', C-5'), 78.65, 80.79, 83.03 (C-2', C-3^a, C-9^a), 109.55 (C-7''), 121.34, 121.61 (C-3''', C-5''), 126.61, 126.77, 126.94, 127.07, 127.39, 127.91 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.88 (C-6''), 134.01, 134.83 (2Ph-1), 144.22 (C-7'''), 146.54 (C=N), 159.13 (2-C=O), 160.87 (7-C=O), 174.25, 174.37 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 176.20 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{40}H_{42}N_8O_5S$: 747.3072; найдено: 747.3069.

***rac*-(2'*R*,3*aS*,4'*S*,6*R*,9*aR*)-1'''-(3-Гидроксибутил)-1,1',3-триметил-3*a*,9*a*-дифенил-3,3*a*,9,9*a*-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3'''-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34*k*).** Выход 43 мг (29%); белый осадок; т.пл.: 219–222°C. ИК (KBr): ν 3375, 3151 (NH, OH), 2926, 2856, 2793 (Alk), 1698, 1637, 1619 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 1.38-1.45 (м, 2H, CH_2), 1.53-1.60 (м, 2H, CH_2), 2.11 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.59 (с, 3H, NCH₃), 3.19 (с, 2H, 4'''-CH₂), 3.31 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, 5'-H), 3.41-3.52 (м, 5H, 1'''-NCH₂, CH₂, OH), 4.06 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, 5'-H), 5.98 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.51 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-7.13 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.29 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-H), 7.59 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, 6''-H), 7.89 (с, 1H, 9-NH), 10.66 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 24.05 (CH₂), 25.34, 26.02 (2NCH₃), 29.74 (CH₂), 34.80, 38.22 (1'-NCH₃, 1'''-NCH₂), 43.70 (C-4'''), 54.36, 60.18, 64.13, 65.57 (OCH₂, C-3', C-4', C-5'), 78.80, 80.97, 83.12 (C-2', C-3^a, C-9^a), 109.68 (C-7''), 121.49, 121.78 (C-3''', C-5''), 126.75, 126.92, 127.08, 127.21, 127.54, 128.05 (C-4'', 2Ph-2-6), 131.04 (C-6''), 134.16, 134.99 (2Ph-1), 144.36 (C-7'''), 146.74 (C=N), 159.28 (2-C=O), 163.21 (7-C=O), 174.20, 174.51 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 176.06 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$: 735.2708; найдено: 735.2704.

***rac*-(2'*R*,3*aS*,4'*S*,6*R*,9*aR*)-1'''-Аллил-1,1',3-триметил-3*a*,9*a*-дифенил-3,3*a*,9,9*a*-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3'''-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34*l*).** Выход 120 мг (86%); белый осадок; т.пл.: 217–219°C. ИК (KBr): ν 3243, 3206 (NH), 2927, 2863, 2766 (Alk), 1708, 1690, 1672, 1636, 1616 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 2.11 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.59 (с, 3H, NCH₃), 3.23 (м, 2H, 4'''-CH₂), 3.65 (д, $J = 11.5$ Гц, 1H, 5'-H), 4.01-4.09 (м, 3H, 5'-H, 1'''-NCH₂), 5.08-5.19 (м, 2H, =CH₂), 5.80-5.90 (м, 1H, =CH), 5.98 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-2,6), 6.51 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.91-7.13 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.29 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-H), 7.59 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-H), 7.93 (с, 1H, 9-NH), 10.67 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 25.31, 25.98 (2NCH₃), 34.77, 35.79 (1'-NCH₃, 1'''-NCH₂), 43.69 (C-4'''), 54.43, 64.13, 65.56 (C-3', C-4', C-5'), 78.78, 80.92, 83.11 (C-2', C-3^a, C-9^a), 109.66 (C-7''), 116.52 (=CH₂), 121.47, 121.72 (C-3''', C-5''), 125.86, 126.59, 126.71, 127.06, 127.19, 127.52, 128.02 (C-4'', 2Ph-2-6), 131.02, 131.61 (=CH, C-6''), 134.12, 134.95 (2Ph-1), 144.32 (C-7'''), 146.67 (C=N), 159.25 (2-C=O), 163.15 (7-C=O), 173.76, 174.00 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 175.57 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$: 703.2446; найдено: 703.2433.

***rac*-(2'*R*,3*aS*,4'*S*,6*R*,9*aR*)-1,1',3-Триметил-1'''-(2-морфолиноэтил)-3*a*,9*a*-дифенил-3,3*a*,9,9*a*-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3'''-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34*m*).** Выход 64

мг (41%); белый осадок; т.пл.: 191–195°C. ИК (KBr): ν 3458, 3267, 3200 (NH), 3093, 3057, 3033, 3009 (Ar), 2947, 2887, 2851, 2791 (Alk), 1718, 1701, 1649, 1616 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 2.12 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.48 (с, 3H, NCH₃), 2.59 (с, 3H, NCH₃), 3.12-3.23 (м, 2H, CH₂), 3.27-3.35 (м, 7H, 3CH₂, 5'-H), 3.51-3.65 (м, 6H, 3CH₂), 4.21 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, 5'-H), 5.98 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.51 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-7.13 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.29 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 4''-H), 7.59 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, 6''-H), 7.89 (с, 1H, 9-NH), 10.60 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 25.19, 25.94 (2NCH₃), 34.70, 35.75 (1'-NCH₃, CH₂), 40.31, 43.56 (1'''-NCH₂, C-4'''), 52.87, 54.37, 64.23, 65.49, 65.90 (2NCH₂, 2OCH₂, C-3', C-4', C-5), 78.75, 80.87, 83.11 (C-2', C-3^a, C-9^a), 109.63 (C-7''), 121.39, 121.73 (C-3^{av}, C-5''), 126.58, 126.83, 127.02, 127.13, 127.47, 127.99 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.92 (C-6''), 134.04, 134.87 (2Ph-1), 144.31 (C-7^{av}), 146.65 (C=N), 159.20 (2-C=O), 163.15 (7-C=O), 173.89, 174.29 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 175.82 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для C₄₀H₄₁N₉O₆S: 776.2973; найдено: 776.2949.

***rac*-(2'*R*,3*aS*,4'*S*,6*R*,9*aR*)-1'''-(2-(1*H*-индол-3-ил)этил)-1,1',3-триметил-3*a*,9*a*-дифенил-3,3*a*,9*a*-тетрагидро-7*H*-триспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин-4',3'''-пирролидин]-2,2'',2''',5''',7(1*H*)-пентаон (34n).** Выход 60 мг (37%); белый осадок; т.пл.: 191–193°C. ИК (KBr): ν 3341, 3245, 3187, 3141 (NH), 3057, 3037 (Ar), 2943, 2861, 2796, 2775 (Alk), 1699, 1637, 1616 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 2.06 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.50 (с, 3H, NCH₃), 2.61 (с, 3H, NCH₃), 2.90-3.19 (м, 5H, 1'''-NCH₂, 4'''-CH₂, 5'-H), 3.67-3.74 (м, 2H, CH₂), 3.86 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, 5'-H), 5.99 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.52 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92-7.39 (м, 12H, 5''-H, 7''-H, 2Ph-3-5, Ar), 7.54-7.62 (м, 1H, 4''-H, 6''-H), 7.92 (с, 1H, 9-NH), 10.64 (с, 1H, 1''-NH), 10.89 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 22.89 (CH₂), 25.34, 25.99 (2NCH₃), 34.71 (1'-NCH₃), 39.21 (1'''-NCH₂), 43.58 (C-4'''), 54.29, 63.98, 65.57 (C-3', C-4', C-5'), 78.80, 80.86, 83.09 (C-2', C-3^a, C-9^a), 118.05, 118.39, 121.06, 121.42, 121.74, 123.08, 126.69, 126.87, 127.07, 127.17, 127.51, 128.02 (C-7'', C-3^{av}, C-5'', C-4'', 2Ph-2-6, Ar), 130.98 (C-6''), 134.09, 134.94, 136.23 (2Ph-1, Ar-7^a), 144.32 (C-7^{av}), 146.72 (C=N), 159.31 (2-C=O), 163.18 (7-C=O), 174.04, 174.37 (2'''-C=O, 5'''-C=O), 175.91 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для C₄₄H₃₉N₉O₅S: 806.2868; найдено: 806.2852.

4.18 Синтез диамидов 35a,b и 36a,b

Метод А (35a,b). К суспензии кислоты 31a (139 мг, 0.2 ммоль) в ДМФА при перемешивании добавили карбонилдиимидазол (40 мг, 0.3 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение часа при комнатной температуре, после чего пропускали газообразные метил- или этиламин в течение 20 минут. Полученную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 часов и выливали на 8 г льда, затирали и оставляли на 1-2 часа. Полученную суспензию фильтровали, осадок промывали водой и сушили при комнатной температуре.

Метод Б (36a,b). К суспензии кислоты **31a** (139 мг, 0.2 ммоль) в ДМФА при перемешивании добавили карбонилдиимидазол (40 мг, 0.3 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение часа при комнатной температуре, после чего добавляли 2-фенилэтиламин или метиламин (0.2 ммоль, метиламин в виде раствора в ДМФА). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов, после чего добавляли пропиламин (2 ммоль). Перемешивание продолжали ещё 20 часов, после чего выливали реакционную массу на 8 г льда, затирали и оставляли на 1-2 часа. Полученную суспензию фильтровали, осадок промывали водой и сушили при комнатной температуре.

***rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-*N*,1,1',3-Тетраметил-4'-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксамида (35a).** Выход 103 мг (73%); белый осадок; т.пл.: 202–205°C. ИК (KBr): ν 3573, 3434, 3336, 3249, 3216 (NH), 3067 (Ar), 2976, 2942, 2860, 2840 (Alk), 1703, 1677 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.17 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.60-2.67 (м, 9H, CH₂, 3NCH₃), 2.75 (д, J = 14.2 Гц, 1H, CH₂CO), 2.95 (д, J = 14.3 Гц, 1H, CH₂CO), 3.77 (д, J = 10.4 Гц, 1H, 5'-H), 3.99 (д, J = 10.4 Гц, 1H, 5''-H), 6.04 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.54 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.91-7.13 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.28 (д, J = 7.6 Гц, 1H, 4''-H), 7.55 (т, J = 7.7 Гц, 1H, 6''-H), 7.65 (с, 1H, 9-NH), 7.83 (кв, J = 4.8 Гц, 1H, NHCO), 8.11 (кв, J = 4.4 Гц, 1H, NHCO), 10.69 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): δ 24.99, 25.36, 25.95, 26.46 (4NCH₃), 35.64 (1'-NCH₃), 40.35 (CH₂CO), 54.22, 60.94, 68.48 (C-3', C-4', C-5'), 78.95, 79.36, 82.24 (C-2', C-3a, C-9a), 109.90 (C-7''), 121.56, 122.82 (C-3a'', C-5''), 126.83, 127.08, 127.18, 127.29, 127.51, 128.01 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.52 (C-6''), 134.14, 134.97 (2Ph-1), 143.76 (C-7a''), 147.56 (C=N), 159.32 (2-C=O), 163.34 (7-C=O), 170.32, 171.38 (2NHCO), 176.08 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₆H₃₇N₉O₅S: 708.2711; найдено: 708.2720.

***rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-Триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-*N*-этил-4'-(2-(этиламино)-2-оксоэтил)-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксамида (35b).** Выход 53 мг (36%); белый осадок; т.пл.: 201–203°C. ИК (KBr): ν 3597, 3465, 3338, 3249 (NH), 3060 (Ar), 2975, 2942, 2932, 2873, 2815 (Alk), 1704, 1681 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.99 (т, J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 1.09 (т, J = 6.5 Гц, 3H, CH₃), 2.15 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.62 (с, 3H, NCH₃), 2.79 (д, J = 14.6 Гц, 1H, CH₂CO), 2.93 (д, J = 14.6 Гц, 1H, CH₂CO), 3.00-3.17 (м, 4H,

2NCH₂), 3.76 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H, 5'-H), 3.98 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H, 5'-H), 6.03 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.53 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.91-7.13 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.28 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4''-H), 7.56 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, 6''-H), 7.63 (с, 1H, 9-NH), 7.90 (т, $J = 5.3$ Гц, 1H, NHCO), 8.14 (т, $J = 5.0$ Гц, 1H, NHCO), 10.75 (с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 14.13, 14.65 (2CH₃), 25.03, 26.01 (2NCH₃), 33.26, 34.43, 35.57 (2NCH₂, 1'-NCH₃), 40.59 (CH₂CO), 54.23, 61.37, 68.25 (C-3', C-4', C-5'), 79.02, 79.64, 83.28 (C-2', C-3a, C-9a), 109.97 (C-7''), 121.72, 122.95 (C-3a'', C-5''), 126.89, 127.15, 127.58, 128.09 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.62 (C-6''), 134.24, 135.05 (2Ph-1), 143.83 (C-7a''), 147.74 (C=N), 159.39 (2-C=O), 163.47 (7-C=O), 169.87, 170.64 (2NHCO), 176.96 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₈H₄₁N₉O₅S: 736.3024; найдено: 736.3011.

***rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-N,1,1',3-Тетраметил-2,2'',7-триоксо-4'-(2-оксо-2-(пропиламино)этил)-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксамид (36a).** Выход 51 мг (35%); белый осадок; т.пл.: 179–182°C. ИК (KBr): ν 3191, 3165 (NH), 3065 (Ar), 2936, 2875, 2807 (Alk), 1689, 1639, 1621 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.84 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃), 1.34-1.43 (м, 2H, CH₂), 2.17 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.59-2.68 (м, 6H, NCH₃, NCH₃), 2.72 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H, CH₂CO), 2.84-3.07 (м, 3H, CH₂CO, NCH₂), 3.84 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H, 5'-H), 3.99 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H, 5'-H), 6.03 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.54 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.91-7.14 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-H, 7''-H), 7.27 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 4''-H), 7.55 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-H), 7.71 (с, 1H, 9-NH), 7.92-8.02 (м, 2H, 2NHCO), 10.74 (с, 1H, 1''-NH). ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.92 (CH₃), 22.86 (CH₂), 25.52, 26.49, 27.04 (3NCH₃), 36.27 (1'-NCH₃), 39.77, 40.83 (NCH₂, CH₂CO), 54.55, 61.24, 69.18 (C-3', C-4', C-5'), 79.50, 79.59, 83.79 (C-2', C-3a, C-9a), 110.41 (C-7''), 122.02, 123.41 (C-3a'', C-5''), 127.37, 127.60, 127.83, 128.03, 128.54 (C-4'', 2Ph-2-6), 130.98 (C-6''), 134.68, 135.48 (2Ph-1), 144.35 (C-7a''), 148.26 (C=N), 159.84 (2-C=O), 163.91 (7-C=O), 170.07, 171.89 (2NHCO), 177.29 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₈H₄₁N₉O₅S: 736.3024; найдено: 736.3021.

***rac*-(2'*R*,3a*S*,4'*S*,6*R*,9a*R*)-1,1',3-Триметил-2,2'',7-триоксо-4'-(2-оксо-2-(пропиламино)этил)-3a,9a-дифенил-*N*-фенэтил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксамид (36b).** Выход 83 мг (50%); белый осадок; т.пл.: 173–175°C. ИК (KBr): ν 3242, 3205 (NH), 3064 (Ar), 2944, 2896, 2875, 2746 (Alk), 1686, 1659, 1635 (C=O, C=N) cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.83 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.34-1.42 (м, 2H, CH₂), 2.14 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.63 (с, 3H, NCH₃), 2.78-3.05 (м, 6H, CH₂, 2NCH₂), 3.74 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H, 5'-H), 3.95 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H, 5'-H), 6.04 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.54 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.91-

7.34 (м, 14H, 4''-H, 5''-H, 7''-H, Ph-2-6, 2Ph-3-5), 7.55 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-H), 7.66 (с, 1H, 9-NH), 7.90-7.94 (м, 1H, NH), 8.18-8.22 (м, 1H, NHCO), 10.75 (с, 1H, 1''-NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.42 (CH_3), 22.29 (CH_2), 24.99, 25.93 (2NCH_3), 32.12, 34.69, 35.53 (CH_2 , NCH_2 , $1'\text{-NCH}_3$), 39.49, 41.36 (NCH_2 , CH_2CO), 54.18, 56.90, 61.23 (C-3', C-4', C-5'), 78.95, 79.31, 83.18 (C-2', C-3^a, C-9^a), 109.90 (C-7''), 121.61, 122.87 (C-3^{a''}, C-5''), 126.08, 126.46, 126.82, 127.08, 127.21, 127.49, 128.01, 128.36, 128.61, 128.79 (C-4'', 3Ph-2-6), 130.53 (C-6''), 134.68, 135.48, 139.61 (3Ph-1), 143.76 (C-7^{a''}), 147.67 (C=N), 159.29 (2-C=O), 163.38 (7-C=O), 169.85, 170.87 (2NHCO), 176.82 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{N}_9\text{O}_5\text{S}$: 826.3494; найдено: 826.3498.

4.19 Синтез карбоновой кислоты 37

К суспензии диамида **35a** (141 мг, 0.2 ммоль) в воде (5 мл) при перемешивании добавили 0.5 мл раствора гидроксида калия (5 ммоль, 40% водный раствор). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов до полного растворения осадка. Раствор подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 2. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили при комнатной температуре.

rac-2-((2'R,3aS,4'S,6R,9aR)-1,1',3'-Триметил-4'-(метилкарбомойл)-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-ил)уксусная кислота (37). Выход 87 мг (63%); белый осадок; т.пл.: 213–215°C. ИК (KBr): ν 3438, 3223 (NH, OH), 3058, 3013 (Ar), 2987, 2954, 2870 (Alk), 1717, 1709, 1645 (C=O, C=N) cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.13 (с, 3H, $1'\text{-NCH}_3$), 2.50 (с, 3H, NCH_3), 2.61 (с, 3H, NCH_3), 2.69 (д, $J = 4.2$ Гц, 3H, NCH_3), 3.00 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H, CH_2CO), 3.24 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, CH_2CO), 3.48 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H, 5'-H), 3.97 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H, 5'-H), 6.06 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.52 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.91-7.14 (м, 8H, 5''-H, 7''-H, 2Ph-3-5), 7.34 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4''-H), 7.56 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, 6''-H), 7.65 (с, 1H, 9-NH), 8.59 (кв, $J = 4.4$ Гц, 1H, NHCO), 10.94 (с, 1H, 1''-NH), 12.10 (уш.с, 1H, COOH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.57, 26.41, 26.78 (3NCH_3), 35.67 ($1'\text{-NCH}_3$), 55.29, 62.47, 67.83 (C-3', C-4', C-5'), 79.41, 81.15, 83.49 (C-2', C-3a, C-9a), 110.55 (C-7''), 122.38, 123.02 (C-3^{a''}, C-5''), 127.30, 127.61, 127.99, 128.19, 128.48 (C-4'', 2Ph-2-6), 131.29 (C-6''), 134.65, 135.52 (2Ph-1), 144.07 (C-7^{a''}), 147.46 (C=N), 159.69 (2-C=O), 163.82 (7-C=O), 171.81, 172.94 (NHCO, COOH), 177.81 (2''-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$: 695.2395; найдено: 695.2387.

5 ВЫВОДЫ

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

6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Doyle A. C. Arthur Conan Doyle takes it to the limit (1879) // *Br. Med. J.* – V. 339. – №. 7716. – P. 342.
2. Venard C., Boujedaini N., Belon P., Mensah-Nyagan A. G., Patte-Mensah C. Regulation of neurosteroid allopregnanolone biosynthesis in the rat spinal cord by glycine and the alkaloidal analogs strychnine and gelsemine // *Neuroscience*. – 2008. – V. 153. – №. 1. – P. 154–161.
3. Zhang J. Y., Gong N., Huang J. L., Guo L. C., Wang Y. X. Gelsemine, a principal alkaloid from *Gelsemium sempervirens* Ait., exhibits potent and specific antinociception in chronic pain by acting at spinal $\alpha 3$ glycine receptors // *PAIN*. – 2013. – V. 154. – №. 11. – P. 2452–2462.
4. Chen R., Zhang L., Zhao X., Fang Z., Zhang L., Zhang Q., Zhang C., Zhu Y. Discovery, bioactivities and biosynthesis of spirooxindole alkaloids. // *Nat. Prod. Rep.* – 2026. – V. 43. – №. 4. – P. 650–684.
5. Cui C. B., Kakeya H., Osada H. Spirotryprostatin B, a novel mammalian cell cycle inhibitor produced by *Aspergillus fumigatus* // *J. Antibiot.* – 1996. – V. 49. – №. 8. – P. 832–835.
6. Von Nussbaum F., Danishefsky S. J. A rapid total synthesis of spirotryprostatin B: proof of its relative and absolute stereochemistry // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000. – V. 39. – №. 12. – P. 2175–2178.
7. Bagul T. D., Lakshmaiah G., Kawabata T., Fuji K. Total synthesis of spirotryprostatin B via asymmetric nitroolefination // *Org. Lett.* – 2002. – V. 4. – №. 2. – P. 249–251.
8. Meyers C., Carreira E. M. Total Synthesis of (–)-Spirotryprostatin B // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – V. 42. – №. 6. – P. 694–696.
9. Ding K., Lu Y., Nikolavska-Coleska Z., Qiu S., Ding Y., Gao W., Stuckey J., Krajewski K., Roller P. P., Tomita Y., Parrish D. A., Deschamps J. R., Wang S. Structure-based design of potent non-peptide MDM2 inhibitors // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – №. 29. – P. 10130–10131.
10. Wang, W., Albadari, N., Du, Y., Fowler, J. F., Sang, H. T., Xian, W., McKeon, F., Li, W., Zhou, J., Zhang, R. (2024). MDM2 inhibitors for cancer therapy: the past, present, and future. // *Pharmacol. Rev.* – 2024. – V. 76. – №. 3. – P. 414–453.
11. Twarda-Clapa, A. An update patent review of MDM2–p53 interaction inhibitors (2019–2023) // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2024. – V. 34. – №. 12. – P. 1177–1198.
12. Molteni G., Silvani A. Spiro-2-oxindoles via 1,3-dipolar cycloadditions: A decade update // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – V. 2021. – №. 11. – P. 1653–1675.
13. Marti C., Carreira E. M. Construction of Spiro [pyrrolidine-3,3'-oxindoles] – recent applications to the synthesis of oxindole alkaloids // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – V. 2003. – №. 12. – P. 2209–2219.

14. Harley-Mason J., Ingleby R. F. J. 728. Hydroxytryptamines. Part IV. Synthesis and reactions of 2-3'-oxindolyethylamines // *J.Chem. Soc.* – 1958. – P. 3639–3642.
15. Ban Y., Oishi T. The Synthesis of 3-Spirooxindole Derivatives. I. Syntheses of 1-Methyl-2',3',10',10'a-tetrahydrospiro [indoline-3,1'(5'H)-pyrrolo[1,2-b]-isoquinoline]-2-one and its Homologs // *Chem. Pharm. Bull.* – 1963. – V. 11. – №. 4. – P. 441–445.
16. Jansen A. B. A., Richards C. G. A synthesis of some spiro[indoline-3,3'-pyrrolidines] // *Tetrahedron.* – 1965. – V. 21. – №. 6. – P. 1327–1331.
17. Mori M., Ban Y. Reactions and syntheses with organometallic compounds. IX. The total synthesis of iso-6-hydroxy-2'-(2-methylpropyl)-3,3'-spirotetrahydropyrrolidino-oxindole via arylnickel complex // *Heterocycles.* – 1978. – V. 9 – №. 4. – P. 391–397.
18. Dorneyi G., Incze M., Kajtar-Peredy M., Szantay C. Intramolecular Mannich reaction of 2-oxotryptamine and homologues with oxo reagents yielding spiro compounds. Part II // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2002. – V. 67. – №. 11. – P. 1669–1680.
19. Tang G., Akompong S. K., Gao L., Zeng C., Cong H., Yang M., Ye L., Liu Y. Stereoselective synthesis of 3,3'-pyrrolidinyl-spirooxindoles via the Zn (OAc)₂-mediated asymmetric Mannich-type reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2021. – T. 67. – C. 152819.
20. Wanner M. J. Ingemann, S., van Maarseveen, J. H., Hiemstra, H. Total synthesis of the spirocyclic oxindole alkaloids corynoxine, corynoxine B, corynoxine, and rhynchophylline // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – V. 2013. – №. 6. – P. 1100–1106.
21. Ban Y., Seto M., Oishi T. The synthesis of 3-spirooxindole derivatives. VII. Total synthesis of alkaloids (±)-rhynchophylline and (±)-isorhynchophylline // *Chem. Pharm. Bull.* – 1975. – V. 23. – №. 11. – P. 2605–2613.
22. Seto M., Oishi T., Mitsuhashi H., Ban Y. The Synthesis of 3-Spirooxindole Derivatives. IX. The Reactions of 2-Hydroxytryptamine with Hemiacetals // *Chem. Pharm. Bull.* – 1976. – V. 24. – №. 6. – P. 1393–1397.
23. Van Tamelen E. E. Yardley J. P., Miyano M., Hinshaw Jr W. B. Total synthesis of rhynchophyllol and *dl*-isorhynchophyllol // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1969. – V. 91. – №. 26. – P. 7333–7341.
24. Takano S., Yonaga M., Ogasawara K. Enantioselective route to both (+)- and (–)-enantiomers of quebrachamine using a single chiral synthon // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1981. – №. 22. – P. 1153–1155.
25. Braekman J. C., Kaisin M., Pecher J. Indole Alkaloids XXV: The Oxidation of Voachalotine with Potassium Dichromate // *Bull. Soc. Chim. Bel.* – 1970. – V. 79. – №. 11–12. – P. 665–677.
26. Finch N., Taylor W. I. Oxidative transformations of indole alkaloids. I. The preparation of oxindoles from yohimbine; the structures and partial syntheses of mitraphylline,

- rhyncophylline and corynoxine // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1962. – V. 84. – №. 20. – P. 3871–3877.
27. Takayama H., Seki N., Kitajima M., Aimi N., Seki H., Sakai S. I. Synthesis of Na-methoxyindole and Na-methoxy-oxindole alkaloids having yohimbine skeleton // *Heterocycles*. – 1992. – V. 33. – №. 1. – P. 121–125.
28. Jossang A., Jossang P., Hadi H. A., Sevenet T., Bodo B. Horsfiline, an oxindole alkaloid from *Horsfieldia superba* // *J. Org. Chem.* – 1991. – V. 56. – №. 23. – P. 6527–6530.
29. Majumder P. L., Joardar S., Chanda T. K. Stereochemistry and relative stability of the oxindoles derived from venenatine and alstovenine. the two c-3 epimeric 9-methoxy-d/e-cis-yohimbinoide // *Tetrahedron*. – 1978. – V. 34. – №. 22. – P. 3341–3344.
30. Pellegrini C., Weber M., Borschberg H. J. Total Synthesis of (+)-Elacomine and (–)-Isoelacomine, Two Hitherto Unnamed Oxindole Alkaloids from *Elaeagnus commutata* // *Helv. Chim. Acta*. – 1996. – V. 79. – №. 1. – P. 151–168.
31. Carmona C., Ghanem R., Balón M., Guardado P., Muñoz M. A. Mechanism of the oxidation of yohimbine and two of its 7*H*-substituted derivatives by sodium peroxodisulfate // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. – 2000. – №. 4. – P. 839–845.
32. Schendera E., Lerch S., Von Drathen T., Unkel L. N., Brasholz M. Phosphoric Acid Catalyzed 1,2-Rearrangements of 3-Hydroxyindolenines to Indoxyls and 2-Oxindoles: Reagent-Controlled Regioselectivity Enabled by Dual Activation // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – V. 2017. – №. 22. – P. 3134–3138.
33. Marçal L. L., Garden S. J. Synthesis of spiro-pyrrolidinoyloxindoles by oxidative rearrangement of N-acyltetrahydro- β -carboline using an oxone/aqueous acetone mixture // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2019. – V. 30. – №. 1. – P. 19–32.
34. Xu J., Liang L., Zheng H., Chi Y. R., Tong R. Green oxidation of indoles using halide catalysis // *Nat. Commun.* – 2019. – V. 10. – №. 1. – P. 4754.
35. Sathish M., Sakla A. P., Nachtigall F. M., Santos L. S., Shankaraiah N. TCCA-mediated oxidative rearrangement of tetrahydro- β -carboline: facile access to spirooxindoles and the total synthesis of ($\pm$)-coerulescine and ($\pm$)-horsfiline // *RSC Adv.* – 2021. – V. 11. – №. 27. – P. 16537–16546.
36. Zhao G., Liang L., Wang E., Lou S., Qi, R., Tong R. Fenton chemistry enables the catalytic oxidative rearrangement of indoles using hydrogen peroxide // *Green Chem.* – 2021. – V. 23. – №. 6. – P. 2300–2307.
37. Sato E., Kangawa S., Mitsudo K., Suga S. A Facile Access to Spirooxindoles by Halogen-mediated Electrochemical Semi-pinacol Rearrangement // *Chem. Lett.* – 2022. – V. 51. – №. 11. – P. 1067–1069.

38. Giraldo J. J. A., Lindsay A. C., Seo R. C. Y., Kilmartin P. A., Sperry J. Electrochemical oxidation of 3-substituted indoles // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – V. 21. – №. 27. – P. 5609–5615.
39. Shi J., Wang R. A., Wu W., Song J. R., Chi Q., Pan W. D., Ren H. Copper-Catalyzed Aerobic Selective Oxidation of Tetrahydrocarbolines // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24. – №. 18. – P. 3358–3362.
40. Deiters A., Pettersson M., Martin S. F. General strategy for the syntheses of corynanthe, tacaman, and oxindole alkaloids // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – №. 17. – P. 6547–6561.
41. Kuehne M. E., Roland D. M., Hafter R. Studies in biomimetic alkaloid syntheses. 2. Synthesis of vincadifformine from tetrahydro-.beta.-carboline through a secodine intermediate // *J. Org. Chem.* – 1978. – V. 43. – №. 19. – P. 3705–3710.
42. Martin S. F., Mortimore M. New methods for the synthesis of oxindole alkaloids. Total syntheses of isopteropodine and pteropodine // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – V. 31. – №. 32. – P. 4557–4560.
43. Martin S. F., Hunter J. E., Benage B., Geraci L. S., Mortimore M. Unified strategy for synthesis of indole and 2-oxindole alkaloids // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – V. 113. – №. 16. – P. 6161–6171.
44. Qian C., Li P., Sun J. Catalytic enantioselective synthesis of spirooxindoles by oxidative rearrangement of indoles // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2021. – V. 60. – №. 11. – P. 5871–5875.
45. Ma Y., Ren D., Wu H., Zhang J., Feng T., Li Y. Synthesis of Indolyldiketopiperazines with NBS // *Chirality.* – 2014. – V. 26. – №. 12. – P. 790–792.
46. Wang H., Ganesan A. A biomimetic total synthesis of (–)-spirotryprostatin B and related studies // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – №. 15. – P. 4685–4693.
47. Chen L. Xie J., Song H., Liu Y., Gu Y., Wang L., Wang Q. Design, synthesis, and biological activities of spirooxindoles containing acylhydrazone fragment derivatives based on the biosynthesis of alkaloids derived from tryptophan // *J. Agric. Food. Chem.* – 2016. – V. 64. – №. 34. – P. 6508–6516.
48. Hati S., Tripathy S., Dutta P. K., Agarwal R., Srinivasan R., Singh A., Sing S., Sen S. Spiro [pyrrolidine-3,3-oxindole] as potent anti-breast cancer compounds: Their design, synthesis, biological evaluation and cellular target identification // *Sci. Rep.* – 2016. – V. 6. – №. 1. – P. 32213.
49. Fonseca G. O. Wang Z. J., Namjoshi O. A., Deschamps J. R., Cook J. M. First stereospecific total synthesis of (–)-affinisine oxindole as well as facile entry into the C (7)-diastereomeric chitosenine stereochemistry // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – №. 23. – P. 3052–3056.

50. Kulkarni M. G., Dhondge A.P., Chavhan S. W., Borhade A. S., Shaikh Y. B., Bihade D. R., Desai M. P., Dhatrak N. R. Total synthesis of ($\pm$)-coerulescine and ($\pm$)-horsfiline // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2010. – V. 6. – №. 1. – P. 876–879.
51. Kornet M. J., Thio A. P. Oxindole-3-spiropyrrolidines and-piperidines. Synthesis and local anesthetic activity // *J. Med. Chem.* – 1976. – V. 19. – №. 7. – P. 892–898.
52. Bell S. E. V., Brown R. F., Eastwood F. W., Horvath J. M. An approach to some spiro oxindole alkaloids through cycloaddition reactions of 3-methylideneindolin-2-one // *Aust. J. Chem.* – 2000. – V. 53. – №. 3. – P. 183–190.
53. Yan R. J., Liu B. X., Xiao B. X., Du W., Chen Y. C. Asymmetric (4+3) and (4+1) Annulations of Isatin-derived Morita–Baylis–Hillman Carbonates to Construct Diverse Chiral Heterocyclic Frameworks // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – №. 11. – P. 4240–4244.
54. Lu J., Yao B., Zhan D., Sun Z., Ji Y., Zhang X. One-pot double annulations to confer diastereoselective spirooxindolepyrrolothiazoles // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2022. – V. 18. – №. 1. – P. 1607–1616.
55. Gong P. Ma Y., Wang X., Yu L., Zhu S. A facile and diverse synthesis of coumarin substituted spirooxindole and dispiro oxindole-pyrrolizidine/pyrrolothiazole/pyrrolidine derivatives via 1, 3-dipolar cycloaddition // *Tetrahedron.* – 2021. – V. 91. – P. 132221.
56. Deng Y., Li Y., Wang Y., Sun S., Ma S., Jia P., Li W., Wang K., Yan W. Efficient enantioselective synthesis of CF₂H-containing dispiro [benzo[*b*]thiophene-oxindole-pyrrolidine]s via organocatalytic cycloaddition // *Org. Chem. Front.* – 2022. – V. 9. – №. 1. – P. 210–215.
57. Sebahar P. R., Williams R. M. The asymmetric total synthesis of (+)- and (–)-spirotryprostatin B // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2000. – V. 122. – №. 23. – P. 5666–5667.
58. Wang Z. H., Zhang T., Shen L.-W., Yang X., Zhang Y.-P., You Y., Zhao J.-Q., Yuan W.-C. Diverse Synthesis of Fused Polyheterocyclic Compounds via [3+2]-Cycloaddition of In Situ-Generated Heteroaromatic N-Ylides and Electron-Deficient Olefins // *Molecules.* – 2023. – V. 28. – №. 11. – P. 4410.
59. Fu Q., Yan C. G. Molecular diversity of cycloaddition reactions of the functionalized pyridinium salts with 3-phenacylideneoxindoles // *Tetrahedron.* – 2013. – V. 69. – №. 29. – P. 5841–5849.
60. Day J., Uroos M., Castledine R. A., Lewis W., McKeever-Abbas B., Dowden J. Alkaloid inspired spirocyclic oxindoles from 1,3-dipolar cycloaddition of pyridinium ylides // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – №. 38. – P. 6502–6509.
61. Suman K., Srinu L., Thennarasu S. Lewis Acid Catalyzed Unprecedented [3+2]-Cycloaddition Yields 3,3'-Pyrrolidinyldispirooxindoles Containing Four Contiguous Chiral Stereocenters with

- Two Contiguous Quaternary Spirostereocenters // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – №. 14. – P. 3732–3735.
62. Buev E. M., Khardina P. A., Moshkin V. S., Sosnovskikh V. Y. Phosphonium ylides in the multicomponent synthesis of pyrrolidines // *Tetrahedron Lett.* – 2022. – V. 111. – P. 154205.
63. Jia B., Sun Z., Miao X., Ma S., Dong Y., Dang G., Zhang X., Ma Y. Copper-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Spirohydroindoles by Ethoxyformylmethylene Oxindole and Iminoester 1,3-Dipole Cycloaddition: An Examination of Associated Biological Activities // *ACS Omega.* – 2024. – V. 9. – №. 23. – P. 24406–24414.
64. Hu B., Zhang X., Mo Y., Li J., Lin L., Liu X., Feng X. Catalytic Asymmetric Tandem Cycloisomerization/[5+2] Cycloaddition Reaction of N-Aryl Nitron Alkynes with Methyleneindolinones // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – №. 3. – P. 1034–1039.
65. Singh B., Bera T., Singh V. P., Priyasha P., Das D., Saha J. Construction of Spiropyrrroloindolines by Dearomative [3+2]-Cycloaddition of Indoles with Oxindole-Embedded Azaoxyallyl Cations // *Synlett.* – 2023. – V. 34. – №. 05. – P. 465–470.
66. Singh S. Pandey R., Christopher V., Ravva M. K., Ganguly R., Sen S. Metal- and base-free spirocyclization of alkylidene oxindoles *via* photo- and mechanochemically-generated nitrile ylides and nitrile imines as 1,3-dipoles // *Org. Chem. Front.* – 2025. – V. 12. – №. 17. – P. 4698–4707.
67. Peng T., Liu T., Zhao J., Dong J., Zhao Y., Yang Y., Yan X., Xu W., Shen X. Enantioselective total synthesis of spirotryprostatin A // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 87. – №. 24. – P. 16743–16754.
68. Görmən M., Le Goff R., Lawson A. M., Daïch A., Comesse S. Tandem aza-Michael/spiro-ring closure sequence: access to a versatile scaffold and total synthesis of (±)-coerulescine // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – №. 17. – P. 2174–2176.
69. Monecke M., Lindel T. Tackling the spiro tetracyclic skeleton of cyanogramide: Incorporation of a hydantoin moiety // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – №. 24. – P. 7969–7972.
70. Wu C., Jing L., Qin D., Yin M., He Q. Organocatalytic asymmetric synthesis of trans-configured trispirooxindoles through a cascade Michael-cyclization reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – №. 26. – P. 2857–2860.
71. Sternativo S., Battistelli B., Bagnoli L., Santi C., Testaferri L., Marini F. Synthesis of γ -lactams *via* a domino Michael addition/cyclization reaction of vinyl selenone with substituted amides // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – №. 49. – P. 6755–6757.
72. Song H., Song J., Yan L., He W., Wang P., Xu Y., Wei H., Xie W. A concise synthesis of (-)-dihydrospirotryprostatin B *via* tandem Michael addition // *Tetrahedron Lett.* – 2021. – V. 85. – P. 153486.

73. Wang P., Chen J., He W., Song J., Song H., Wei H., Xie W. An Asymmetric Synthesis of (+)-Isostrychnine Based on Catalytic Asymmetric Tandem Double Michael Addition // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – №. 14. – P. 5476–5479.
74. Zhao B. L., Du D. M. Organocatalytic Enantioselective Cascade Aza-Michael/Michael Addition Sequence for Asymmetric Synthesis of Chiral Spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindole]s // *Asian J. Org. Chem.* – 2015. – V. 4. – №. 10. – P. 1120–1126.
75. Alper P. B., Meyers C., Lerchner A., Siegel D. R., Carreira E. M. Facile, novel methodology for the synthesis of spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindoles]: catalyzed ring expansion reactions of cyclopropanes by aldimines // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1999. – V. 38. – №. 21. – P. 3186–3189.
76. Fischer C., Meyers C., Carreira E. M. Efficient Synthesis of (±)-Horsfiline through the MgI₂-Catalyzed Ring-Expansion Reaction of a Spiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'-one // *Helv. Chim. Act.* – 2000. – V. 83. – №. 6. – P. 1175–1181.
77. Akaev A. A., Villemson E. V., Vorobyeva N. S., Majouga A. G., Budynina E. M., Melnikov M. Y. 3-(2-Azidoethyl)oxindoles: advanced building blocks for one-pot assembly of spiro [pyrrolidine-3,3'-oxindoles] // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – №. 11. – P. 5689–5701.
78. Lerchner A., Carreira E. M. First total synthesis of (±)-strychnofoline via a highly selective ring-expansion reaction // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – №. 50. – P. 14826–14827.
79. Marti C., Carreira E. M. Total synthesis of (–)-spirotryprostatin B: synthesis and related studies // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – №. 32. – P. 11505–11515.
80. Zhang Z., Zhang W., Kang F., Ip F. C., Ip N. Y., Tong R. Asymmetric total syntheses of rhynchophylline and isorhynchophylline // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – №. 17. – P. 11359–11365.
81. Zaytsev S. V., Ivanov K. L., Skvortsov D. A., Bezzubov S. I., Melnikov M. Y., Budynina E. M. Nucleophilic ring opening of donor–acceptor cyclopropanes with the cyanate ion: Access to spiro[pyrrolidone-3,3'-oxindoles] // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – №. 15. – P. 8695–8709.
82. Akaev A. A., Bezzubov S. I., Desyatkin V. G., Vorobyeva N. S., Majouga A. G., Melnikov M. Y., Budynina E. M. Stereocontrolled [3+2]-Cycloaddition of Donor–Acceptor Cyclopropanes to Iminooxindoles: Access to Spiro[oxindole-3,2'-pyrrolidines] // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – №. 6. – P. 3340–3356.
83. Saleh S. K. A., Hazra A., Singh M. S., Hajra S. Selective C3-allylation and formal [3+2]-annulation of spiro-aziridine oxindoles: Synthesis of 5'-substituted spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindoles] and coerulescine // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 87. – №. 13. – P. 8656–8671.

84. Bhandari S., Sana S., Lahoti V., Tokala R., Shankaraiah N. Ring-opening cyclization of activated spiro-aziridine oxindoles with heteroarenes: a facile synthetic approach to spiro-oxindole-fused pyrroloindolines // *RSC Adv.* – 2020. – V. 10. – №. 27. – P. 16101–16109.
85. Bhandari S., Kulkarni N., Sakla A. P., Shankaraiah N. Lewis-acid catalyzed dehydrative [3+2]-cycloaddition reaction: A facile synthetic approach to spiro-benzindoline oxindoles // *Tetrahedron Lett.* – 2020. – V. 61. – №. 25. – P. 152007.
86. Hajra S., Bhosale S. S., Hazra A., Kanaujia N. The one pot asymmetric synthesis of 3,3'-pyrrolidonyl spirooxindoles via a regio- and stereoselective domino reaction // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – №. 35. – P. 8140–8148.
87. Syam Kumar U. K., Ila H., Junjappa H. A new route to spiropyrrolidinyl-oxindole alkaloids via iodide ion induced rearrangement of [(N-aziridinomethylthio)methylene]-2-oxindoles // *Org. Lett.* – 2001. – V. 3. – №. 26. – P. 4193–4196.
88. Zhang S., Cheng B., Wang S. A., Zhou L., Tung C. H., Wang J., Xu Z. Gold-catalyzed cycloisomerization/1,5-H migration/Diels–alder reaction cascade: synthesis of complex nitrogen-containing heterocycles // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – №. 5. – P. 1072–1075.
89. Kamisaki H., Nanjo T., Tsukano C., Takemoto Y. Domino Pd-Catalyzed Heck Cyclization and Bismuth-Catalyzed Hydroamination: Formal Synthesis of Elacomine and Isoelacomine // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – №. 2. – P. 626–633.
90. Zhou Y., Xi Y., Zhao J., Sheng X., Zhang S., Zhang H. Copper-Catalyzed Arylation of *o*-Bromoanilides: Highly Flexible Synthesis of Hexahydropyrroloindole Alkaloids // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – №. 12. – P. 3116–3119.
91. Wei H. L., Piou T., Dufour J., Neuville L., Zhu J. Iodo-carbocyclization of electron-deficient alkenes: Synthesis of oxindoles and spirooxindoles // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – №. 9. – P. 2244–2247.
92. Wu L., Chen P., Liu G. AgF-Mediated Dialkylation of Activate Alkenes: An Efficient Access to Nitrile-Containing Spirooxindoles // *Chin. J. Chem.* – 2014. – V. 32. – №. 8. – P. 681–684.
93. Li N. K., Zhang J. Q., Sun B. B., Li H. Y., Wang X. W. Chiral Diphosphine–Palladium-Catalyzed Sequential Asymmetric Double-Friedel–Crafts Alkylation and N-Hemiketalization for Spiro-polycyclic Indole Derivatives // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – №. 8. – P. 1954–1957.
94. Zhu Y. S., Yuan B. B., Guo J. M., Jin S. J., Dong H. H., Wang Q. L., Bu Z. W. A Copper-Catalyzed Friedel–Crafts Alkylation/Cyclization Sequence: an Approach to Functionalized Pyrrolo[1,2-*a*]indole Spirooxindoles and 9*H*-Pyrrolo[1,2-*a*]indoles // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – №. 11. – P. 5669–5677.

95. Yang C., Zou J., Shi P., Li B., Ma C., Zhang X., Fan X. Synthesis of Oxindole Spiropyrrolidines Based on [1+1+1+2] Spiroannulation Featuring Release and Reuse of Me₂NH // *Org. Lett.* – 2025. – V. 27. – №. 41. – P. 11537–11542.
96. Hilton S. T., Ho T. C., Pljevaljcic G., Jones K. A new route to spirooxindoles // *Org. Lett.* – 2000. – V. 2. – №. 17. – P. 2639–2641.
97. Lizos D., Tripoli R., Murphy J. A. A novel and economical route to (±)-horsfiline using an aryl iodoazide tandem radical cyclisation strategy // *Chem. Commun.* – 2001. – №. 24. – P. 2732–2733.
98. Ueda M., Uenoyama Y., Terasoma N., Doi S., Kobayashi S., Ryu I., Murphy J. A. A construction of 4, 4-spirocyclic γ-lactams by tandem radical cyclization with carbon monoxide // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2013. – V. 9. – №. 1. – P. 1340–1345.
99. Litvajova M., Sorrentino E., Twamley B., Connon S. J. Base-free enantioselective S_N2 alkylation of 2-oxindoles via bifunctional phase-transfer catalysis // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2021. – V. 17. – №. 1. – P. 2287–2294.
100. Chen G. Y., Zhong F., Lu Y. Asymmetric Allylic Alkylation of Isatin-Derived Morita–Baylis–Hillman Carbonates with Nitroalkanes // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – №. 15. – P. 3955–3957.
101. Zeng Z., Yang L., Xiao Z., Chen L., Zhong Z., Wang F., Liu X., Dong S., Feng X. A Remarkable Influence of La(III)/N,N'-Dioxide Structure on Asymmetric Formal Substitution of 3-Bromo-3-substituted Oxindoles with TMSCN // *ACS Catal.* – 2024. – V. 14. – №. 5. – P. 2908–2916.
102. Wei X. H., Li Y. M., Zhou A. X., Yang T. T., Yang S. D. Silver-catalyzed carboazidation of arylacrylamides // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – №. 16. – P. 4158–4161.
103. Hirschhäuser C., Parker J. S., Perry M. W., Haddow M. F., Gallagher T. Spiro-fused pyrrolidine, piperidine, and oxindole scaffolds from lactams // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – №. 18. – P. 4846–4849.
104. Ivanov K. L., Villemson E. V., Budynina E. M., Ivanova O. A., Trushkov I. V., Melnikov M. Y. Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with the Azide Ion: A Tool for Construction of N-Heterocycles // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – №. 13. – P. 4975–4987.
105. Reddy V. J., Douglas C. J. Highly enantioselective intramolecular cyanoamidation: (+)-horsfiline, (–)-coerulescine, and (–)-esermethole // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – №. 5. – P. 952–955.
106. De S., Das M. K., Bhunia S., Bisai A. Unified Approach to the Spiro(pyrrolidinyl-oxindole) and Hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole Alkaloids: Total Syntheses of Pseudophrynamines 270 and 272A // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – №. 23. – P. 5922–5925.

107. Kim M. H., Kim G. C. Intramolecular Allylation to Coerulescine and a New Route to Formal Synthesis of Horsfiline // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2012. – V. 33. – №. 6. – P. 1821–1822.
108. Ou W., Zhang G., Wu J., Su C. Photocatalytic cascade radical cyclization approach to bioactive indoline-alkaloids over donor–acceptor type conjugated microporous polymer // *ACS Catal.* – 2019. – V. 9. – №. 6. – P. 5178–5183.
109. Xie C., Kim J., Mai B. K., Cao S., Ye R., Wang X. Y., Liu P., Kwon O. Enantioselective synthesis of quaternary oxindoles: desymmetrizing Staudinger–aza-Wittig reaction enabled by a bespoke HypPhos oxide catalyst // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – V. 144. – №. 46. – P. 21318–21327.
110. Castedo L., Harley-Mason J., Kaplan M. Synthesis of a reduction product of the oxindole alkaloid vincatine and of ($\pm$)-8-oxovincatine // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1969. – №. 23. – P. 1444.
111. Blowers J. W., Saxton J. E., Swanson A. G. Approaches to the synthesis of aspidosperma alkaloids: Part II. The synthesis of 18,19-didehydrotabersonine // *Tetrahedron.* – 1986. – V. 42. – №. 21. – P. 6071–6095.
112. Laronze J. Y., Cartier D., Laronze J., Lévy J. Synthesis and transformations of a 20-deethyl 3-oxo vincadifformine // *Tetrahedron. Lett.* – 1980. – V. 21. – №. 46. – P. 4441–4444.
113. Cartier D., Ouahrani M., Hugel G., IKvy J. Ion-radical cyclization of a 6-vinylimine: the total synthesis of (2)-tuboxenine // *Heterocycles.* – 1988. – V. 27. – №. 3. – P. 657–661.
114. Zhang H, Ma X., Kang H., Hong L., Wang R. The enantioselective formal synthesis of rhynchophylline and isorhynchophylline // *Chem. Asian J.* – 2013. – V. 8. – №. 3. – P. 542–545.
115. Okada K., Murakami K., Tanino H. Asymmetric synthesis of the pentacyclic ring system of Aspidosperma alkaloids // *Tetrahedron.* – 1997. – V. 53. – №. 42. – P. 14247–14254.
116. Sawant R. T. Stevens M. Y., Skold C., Odell L. R. Microwave-Assisted Branching Cascades: A Route to Diverse 3,4-Dihydroquinazolinone-Embedded Polyheterocyclic Scaffolds // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – №. 20. – P. 5392–5395.
117. Bathula C., Dangi P., Hati S., Agarwal R., Munshi P., Singh A., Singh S., Sen. S. Diverse synthesis of natural product inspired fused and spiro-heterocyclic scaffolds *via* ring distortion and ring construction strategies // *New J. Chem.* – 2015. – V. 39. – №. 12. – P. 9281–9292.
118. Liddon J. T. R., Clarke A. K., Taylor R. J., Unsworth W. P. Preparation and reactions of indoleninyl halides: scaffolds for the synthesis of spirocyclic indole derivatives // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – №. 24. – P. 6328–6331.

119. Förster T. López-Tosco S., Ziegler S., Antonchick A. P., Waldmann H. Enantioselective Organocatalytic Synthesis of a Secoyohimbane-Inspired Compound Collection with Neuritogenic Activity // *ChemBioChem*. – 2017. – V. 18. – №. 12. – P. 1098–1108.
120. Huang X. Liu M., Pham K., Zhang X., Yi W. B., Jasinski J. P., Zhang W. Organocatalytic one-pot asymmetric synthesis of thiolated spiro- γ -lactam oxindoles bearing three stereocenters // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – №. 13. – P. 5362–5369.
121. Zhao K. Zhi Y., Li X., Puttreddy R., Rissanen K., Enders D. Asymmetric synthesis of 3,3'-pyrrolidinyl-dispirooxindoles *via* a one-pot organocatalytic Mannich/deprotection/aza-Michael sequence // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – №. 11. – P. 2249–2252.
122. Buev E. M., Moshkin V. S., Sosnovskikh V. Y. Nonstabilized azomethine ylides in the Mannich reaction: synthesis of 3,3-disubstituted pyrrolidines, including oxindole alkaloids // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – №. 23. – P. 12827–12833.
123. Izmet'sev A. N., Karnoukhova V. A., Larin A. A., Kravchenko A. N., Fershtat L. L., Gazieva G. A. Synthesis, Structure and Stereochemistry of Dispirocompounds Based on Imidazothiazolotriazine and Pyrrolidineoxindole // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – V. 23. – №. 22. – P. 13820.
124. Jin Q., Zheng C., Zhao G., Zou G. Enantioselective direct Mannich reactions of 3-substituted oxindoles catalyzed by chiral phosphine *via* dual-reagent catalysis // *Tetrahedron*. – 2018. – V. 74. – №. 30. – P. 4134–4144.
125. Yu C., Lyu H., Cai Y., Miao X., Miao Z. An environmentally benign approach for the synthesis of 3,3'-pyrrolidonyl spirooxindole derivatives *via* a cascade Knoevenagel–Michael–cyclization multicomponent reaction // *RSC Adv.* – 2013. – V. 3. – №. 41. – P. 18857–18862.
126. Beltran F., Fabre I., Ciofini I., Miesch L. Direct spirocyclization from keto-sulfonamides: an approach to azaspiro compounds // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – №. 19. – P. 5042–5045.
127. Pandya V. G., Mhaske S. B. Divergent synthesis of oxindolylidene acetates and spirooxindolopyrrolidones from arynes // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – №. 6. – P. 1483–1486.
128. Markus J., Ferko B., Berkeš D., Moncol J., Lawson A. M., Othman M., Daich A. Indolylglycines Backbones in the Synthesis of Enantiopure 3,3-Spiroindolenines, Indolyl Tetracyclic Hemiaminals, and 3-Indolyl-maleimides Frameworks // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 2019. – №. 33. – P. 5662–5677.
129. Verma K., Tailor Y. K., Khandelwal S., Rushell E., Agarwal M., Kumar, M. Efficient and environmentally sustainable domino protocol for the synthesis of diversified spiroheterocycles with privileged heterocyclic substructures using bio-organic catalyst in aqueous medium // *Mol. Divers.* – 2020. – V. 24. – №. 4. – P. 1355–1365.

130. Maiti S., Parui N., Halder J., Dash J. Synthesis of triazole-fused tetracyclic spirooxindole derivatives *via* metal-free Huisgen cycloaddition // *Chem. Commun.* – 2024. – V. 60. – №. 73. – P. 10009–10012.
131. Zha T., Tong X., Deng Y., Peng F., Shao Z. Catalytic asymmetric and divergent synthesis of tricyclic and tetracyclic spirooxindoles: Controllable site-selective electrophilic halocyclization of 1,6-enynes // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – №. 15. – P. 6068–6073.
132. Li P., Buchwald S. L. Continuous-Flow Synthesis of 3,3-Disubstituted Oxindoles by a Palladium-Catalyzed α -Arylation/Alkylation Sequence // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – V. 50. – №. 28. – P. 6396.
133. Tomasic T., Masic L. P. Rhodanine as a privileged scaffold in drug discovery // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – V. 16. – №. 13. – P. 1596–1629.
134. Altıntaş H., Ates O., Uydeş-Doğan B. S., İlkay F. A., Kaleli D., Özdemir O., Birteksoz S., Otuk G., Satana D., Uzun M. Synthesis and evaluation of antimicrobial and anticonvulsant activities of some new 3-[2-(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)/4-carbethoxymethylthiazol-2-yl] imino-4-thiazolidinon-5-ylidene]-5-substituted/nonsubstituted 1*H*-indole-2-ones and investigation of their structure-activity relationships // *Arzneim.-Forsch.* – 2006. – V. 56. – №. 03. – P. 239–248.
135. Kunze J., Todoroff N., Schneider P., Rodrigues T., Geppert T., Reisen F., Schreuder H., Saas J., Hessler G., Baringhaus K.-H., Schneider G. Targeting dynamic pockets of HIV-1 protease by structure-based computational screening for allosteric inhibitors // *J. Chem. Inf. Model.* – 2014. – V. 54. – №. 3. – P. 987–991.
136. Zawahir Z., Dayam R., Deng J., Pereira C., Neamati N. Pharmacophore guided discovery of small-molecule human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – №. 1. – P. 20–32.
137. Gazieva G. A., Izmet'sev A. N. Oxindolinylidene derivatives of thiazolidin-4-ones: methods of synthesis and biological activity // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – V. 50. – №. 11. – P. 1515–1527.
138. Motornov V. A., Ioffe S. L., Tabolin A. A. [3+2]-Annulation reactions with nitroalkenes in the synthesis of aromatic five-membered nitrogen heterocycles // *Targets in Heterocycl. Syst.* – 2019. – V. 23. – P. 237–260.
139. Abaszadeh M., Seifi M. Ultrasound-assisted 1,3-dipolar cycloaddition and cyclopropanation reactions for the synthesis of bis-indolizine and bis-cyclopropane derivatives // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V. 12. – №. 39. – P. 7859–7863.

140. Izmet'sev A. N., Motornov V. A., Vinogradov D. B., Ioffe S. L., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. Tandem Michael addition/elimination—novel reactivity of pyridinium ylides in reaction with electron-deficient alkenes // *Org. Chem. Fron.* – 2022. – V. 9. – №. 18. – P. 4998–5004.
141. Vargas J. A. M., Mandrekar K. S., Echemendía R., Burtoloso A. C. Innovations in isocyanate synthesis for a sustainable future // *Org. Biomol. Chem.* – 2025. – V. 23. – №. 3. – P. 487–505.
142. Ferrari M. B., Pelizzi C., Pelosi G., Rodríguez-Argüelles M. C. Preparation, characterization and X-ray structures of 1-methylisatin 3-thiosemicarbazone copper, nickel and cobalt complexes // *Polyhedron.* – 2002. – V. 21. – №. 25–26. – P. 2593–2599.
143. Gazieva G. A., Nelyubina Y. V., Kravchenko A. N., Sigachev A. S., Glukhov I. V., Struchkova M. I., Lyssenko A., Makhova N. N. α -Thioureidoalkylation of urea heteroanalogs // *Rus. Chem. Bull.* – 2009. – V. 58. – №. 9. – P. 1945–1954.
144. Baranov V. V., Nelyubina Y. V., Kravchenko A. N., Kolotyrkina N. G., Biriukova K. A. New access to thioglycolurils by condensation of 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-ones (thiones) with HSCN // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – №. 44. – P. 6085–6088.
145. Yadav J. S., Reddy B. V. S., Srinivas R., Venugopal C., Ramalingam T. LiClO₄-catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidinones: an improved protocol for Biginelli reaction // *Synthesis.* – 2001. – V. 2001. – №. 09. – P. 1341–1345.
146. Vinogradov D. B., Izmet'sev A. N., Kravchenko A. N., Strelenko Y. A., Gazieva G. A. Synthesis of imidazo[4,5-*e*][1,3]thiazino[2,3-*c*][1,2,4]triazines via a base-induced rearrangement of functionalized imidazo[4,5-*e*]thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazines // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2023. – V. 19. – №. 1. – P. 1047–1054.
147. Vögeli U., von Philipsborn W., Nagarajan K., Nair M. D. Structures of Addition Products of Acetylenedicarboxylic Acid Esters with Various Dinucleophiles. An application of C,H-spin-coupling constants // *Helv. Chim. Acta.* – 1978. – V. 61. – №. 2. – P. 607–617.
148. Galochkin A. A., Astakhova M. K., Alekseenko A. L., Baranov V. V., Strelenko Y. A., Popkov S. V., Kravchenko A. N. Synthesis of the First Representatives of new 3,3a-Dihydro-1*H*-Imidazo[4',5':4,5]Imidazo[2,1-*b*]thia(selena)zole Heterocyclic Systems with Fungicidal Activity // *ChemistrySelect.* – 2024. – V. 9. – №. 15. – P. e202400624.
149. Feng G. L., Li Y., Geng L. J., Zhang H. L., Shi Y. J., Wang K. F. Expedient Approach for the Synthesis of Trispiropyrrolidine Bisoxindoles Through 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions // *Synth. Commun.* – 2015. – V. 45. – №. 10. – P. 1259–1268.
150. Deivasigamani G., Adukamparai Rajukrishnan S. B. An easy access to highly substituted trispiroheterocycles—Synthesis of novel pyrazolo-1,4-dioxo-spiro[4,5]decane grafted spiro-oxindolopyrrolidines via a sequential multicomponent reaction // *Synth. Commun.* – 2021. – V. 51. – №. 7. – P. 1066–1075.

151. Krow G., Hill R. K. Absolute configuration of a dissymmetric spiran // *Chem. Commun. (London)*. – 1968. – №. 8. – P. 430–431.
152. Kamata M., Yamashita T., Kina A., Funata M., Mizukami A., Sasaki M., Tani A., Funami M., Amano N., Fukatsu K. Design, synthesis, and structure–activity relationships of novel spiro-piperidines as acetyl-CoA carboxylase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – №. 11. – P. 3643–3647.
153. Opatz T., Kallus C., Wunberg T., Schmidt W., Henke S., Kunz H. D-Glucose as a multivalent chiral scaffold for combinatorial chemistry // *Carbohydr. Res.* – 2002. – V. 337. – №. 21–23. – P. 2089–2110.
154. Rivadulla M. L., Pérez-García X., Pérez M., Gómez G., Fall Y. Pd-allylic substitution mediated synthesis of 25-amino vitamin D3 derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – №. 24. – P. 3164–3166.
155. Armstrong A., Li W. N,N'-Carbonyldiimidazole // *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. – 2001.
156. И Измest'ev A. N., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. Synthesis and antiproliferative activity characterization of new imidazothiazolotriazine oxindolylidene derivatives containing various substituents in the oxindole ring // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2022. – V. 58. – №. 10. – P. 531–538.
157. Измest'ev A. N., Anikina L. V., Zanin I. E., Kolotyrykina N. G., Izmalkova E. S., Kravchenko A. N., Gazieva, G. A. Design, synthesis and *in vitro* evaluation of the hybrids of oxindolylidene and imidazothiazolotriazine as efficient antiproliferative agents // *New J. Chem.* – 2022. – V. 46. – №. 24. – P. 11632–11647.
158. Jensen K. A., Anthoni U., Kagi B., Larsen C., Pedersen C. T. Studies of Thioacids and Their Derivatives. IX. Thiosemicarbazides. // *Acta Chem. Scand* –. 1968. – V. 22. – P. 1–50.
159. Sousa-Pereira D., Chaves O. A., Dos Reis C. M., de Oliveira M. C., Sant'Anna C. M. R., Netto-Ferreira J. C., Echevarria A. Synthesis and biological evaluation of N-aryl-2-phenyl-hydrazinecarbothioamides: Experimental and theoretical analysis on tyrosinase inhibition and interaction with HSA // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 81. – P. 79–87.
160. Doleschall G. Novel aldehyde syntheses based on selective reduction of s-triazole derivatives // *Tetrahedron*. – 1976. – V. 32. – P. 2549–2558.
161. Ohta M., Ueda H. The reaction of 1-benzoyl-4-substituted thiosemicarbazides or 1,4-disubstituted thiosemicarbazides with ethyl chloroacetate // *Nippon Kagaku Zasshi* – 1961. – V. 82. – P. 1530–1533.
162. Hashimoto Y., Imanishi Y. Enantiomer selection in the addition reaction of optically active 3-methyl-5-substituted hydantoins to N-[(S)- α -methylbenzyl]glycine N-Carboxyanhydride:

- Model Reaction for the Stereoselective Polymerization of α -amino acid N-carboxyanhydride // *Biopolymers*. – 1981. – V. 20. – №. 3. – P. 489–505.
163. Elokda H., Sulkowski T. S., Abou-Gharbia M., Butera J. A., Chai S. Y., McFarlane G. R., McKean M.-L., Babiak J. L., Adelman S. J., Quinet E. M. Design, synthesis, and biological evaluation of thio-containing compounds with serum HDL-cholesterol-elevating properties // *J. Med Chem.* – 2004. – V. 47. – №. 3. – P. 681–695.
164. Hu C., Chen Z., Yang G. Soluble polymer-supported synthesis of α -amino acid derivatives // *Synth. Commun.* – 2004. – V. 34. – №. 2. – P. 219–224.