

ВЗАИМНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОДУКТОВ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ АЗОМЕНИЛИДОВ И ИЛИДЕНМАЛОНОНИТРИЛОВ

© 2024 г. С. В. Борисова^{1,*}, А. А. Мещерякова², В. В. Сорокин²

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, 410012 Россия

² Саратовский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Саратов, 410012 Россия

*e-mail: chuvaikinasv@gmail.com

Поступило в редакцию 10 июня 2024 г.

После доработки 7 июля 2024 г.

Принято к печати 9 июля 2024 г.

Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения илиденмалононитрилов и азоменилидов, полученных *in situ* конденсацией изатина с α -аминокислотами (саркозина, пролина), синтезированы новые замещенные спиропирроли(зи)дины. Выяснены особенности регио- и диастереохимического строения продуктов в зависимости от природы аминокислоты и условий реакции. На основании данных спектроскопии ЯМР продуктов циклоприсоединения, полученных в различных условиях, а также некоторых дополнительных экспериментов предложена вероятная схема образования продуктов, включающая ретро-1,3-диполярное циклоприсоединение. Разработаны методики селективного синтеза изомерных спиропирролизидинов.

Ключевые слова: спирооксоиндолы, 1,3-диполярное циклоприсоединение, азоменилиды, илидема-
лононитрилы, ретро-1,3-диполярное циклоприсоединение

DOI: 10.31857/S0044460X24040038, **EDN:** EBMKQF

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время 1,3-диполярное циклоприсоединение азоменилидов является надежным способом введения в молекулу спиропирроли(зи)-динового фрагмента [1–6]. Известны многочисленные примеры использования данного метода не только для синтеза гетероциклических соединений [7–9], но и как стадии в тандемных процессах [9]. Во всех этих работах отмечены преимущества метода: регио- и диастереоселективность, простота проведения синтеза, доступность реагентов, отсутствие необходимости использования катализаторов или специфических растворителей. В большинстве опубликованных примеров данные взаимодействия относят к согласованным реакциям, имеющим в настоящее время хорошо проработанную теоретическую базу, использование которой позволяет, не прибегая

к квантово-химическим расчетам, предложить, как наиболее предпочтительные исходные реагенты, так и строение диастереомерного продукта [10, 11].

Однако среди огромного количества стандартных работ с предсказуемыми результатами особенно выделяются несколько исследований. В частности, результаты работ [12–15], посвященных использованию арилиден-2-тиоксоимидазол-4-онов и арилиден-2-тиоксоиазолидин-4-онов в качестве диполярофилов, описывают получение региоизомеров с различным положением заместителя, несмотря на схожее строение исходных соединений. Описаны также примеры получения регио- и диастереомерной смеси продуктов [16–18], а также примеры, когда 1,3-диполярное циклоприсоединение не происходит вовсе, а уступает место другим процессам конденсации [19]. Очевидно, что по различным причинам

подобные взаимодействия находятся в деликатной области, связывающей согласованные процессы и реакции ступенчатой конденсации. Именно поэтому описание и анализ причин их наблюдения позволяет расширить границы применимости современных теоретических представлений органической химии и заслуживает особого внимания.

Наше внимание привлекли бензилиденмалонитрилы, применение которых в качестве диполярфилов при использовании азометинилидов, полученных конденсацией 2-аминометилпиридина с 4-нитробензальдегидом, привело к продуктам различной природы в зависимости от условий реакции [20]. Имеются также некоторые сведения о продуктах взаимодействия этих диполярфилов и азометинилидов, являющихся производными изатина [21–23]. В этих работах использовано небольшое количество исходных соединений, а результат некоторых из них противоречит друг другу и требует анализа и дальнейшего исследования.

Таким образом, целью нашей работы является исследование особенностей поведения илиденма-

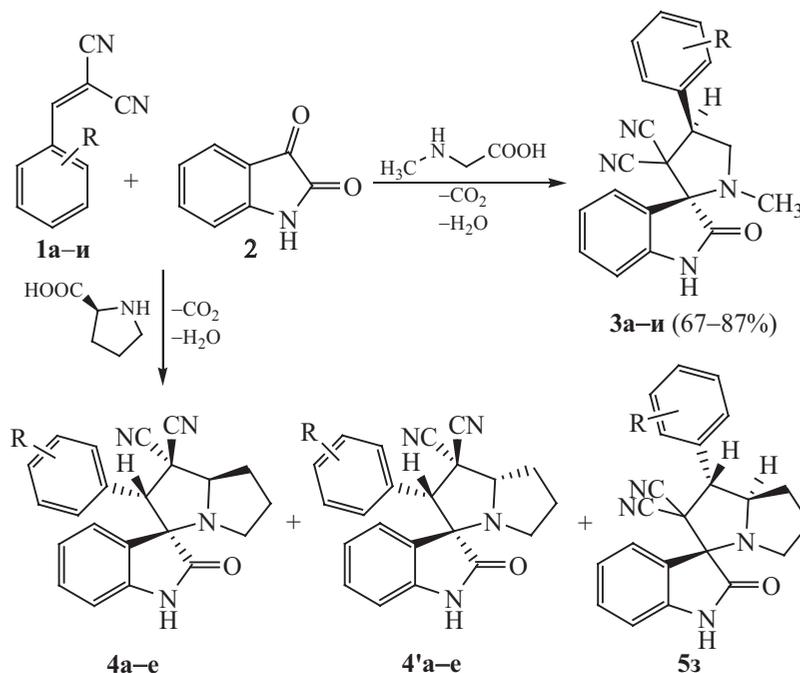
лонитрилов как диполярфилов в реакции циклоприсоединения с использованием в качестве диполей азометинилидов, полученных конденсацией *in situ* изатина и различных N-нуклеофилов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Бензилиденмалонитрилы **1a–и** введены в реакцию циклоприсоединения с изатином **2** и различными нуклеофилами: пролином, саркозином. Использование комбинации таких реагентов хорошо известно и приводит к получению *in situ* пролинового и саркозинового диполей соответственно в мягких условиях. Активность этих диполей в реакциях циклоприсоединения уменьшается в приведенном ряду, что было отмечено ранее [24].

Первоначально эквимольярную смесь исходных реагентов нагревали до 65–70°C при перемешивании в среде изопропилового спирта. В этих условиях использование саркозина привело к получению 1'-метил-2-оксо-4'-фенилспиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрилов **3a–и** с высокими выходами за 5–12 ч. Несмотря на наличие

Схема 1.



R = 2-Cl (**a**), 4-Cl (**б**), 2-NO₂ (**в**), 4-NO₂ (**г**), 3,4-Cl (**д**), 4-OBn (**е**), 3,4-OCH₃ (**ж**), 2,4,6-OCH₃ (**з**), 4-OC₂H₅ (**и**).

различных заместителей в ароматическом кольце илиденмалонитрилов, в исследованных реакциях получают спиропирролидины в виде единственного диастереомера. Природа заместителей влияет на время реакции: быстрее всего реакция проходит при наличии электрооакцепторных нитрогруппам, медленнее – электронодонорных метокси-заместителей (схема 1).

В подобных условиях результатом взаимодействия илиденмалонитрилов **1a–z** и пролинового илида является смесь продуктов различного регио- и диастереомерного состава, в которой для исходных соединений **1a–e** основными продуктами являются спиропирролизидины **4a–e**, минорными – **4'a–e**. Однако для исходного бензилиденмалонитрила **1z**, содержащего три метокси-заместителя, единственным продуктом является спиропирролизидин **5z** другого региоизомерного состава, образование некоторого количества подобного региоизомера наблюдалось и в реакции с илиденмалонитрилом **1d** (схема 1). Вид заместителя в бензилиденмалонитриле и состав смеси, определенный на основании наличия и интегральной интенсивности характеристических сигналов протонов пирролизидиновых фрагментов изомеров, приведены в табл. 1.

Нами проведены дополнительные исследования взаимодействия пролинового илида и бензилиденмалонитрилов, так как первоначальные результаты не содержали четкой корреляции между строением исходных соединений и изомерным составом про-

дуктов. Поиск такой корреляции необходим для обобщения результатов взаимодействия, исследованных диполярфилов и всех выбранных илидов. Определение особенностей происходящих изменений осуществлено несколькими способами.

Прежде всего исследовано поведение диастереомерных смесей продуктов **4ж** и **4'ж** и **4д** и **4'д**, полученных в ранее описанных условиях. Их состав, а также строение диастереомеров изучено методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , результаты которой позволяют сделать вывод об отсутствии исходных соединений (изатина, пролина, бензилиденмалонитрилов), а также других веществ в качестве примесей. Кипячение в этаноле таких смесей приводит к получению региоизомеров **5ж** и **5д** без примесей минорного диастереомера. Строение продуктов **5ж** и **5д** подтверждено спектральными данными, доказывающими регио- и диастереохимическое сходство таких продуктов с ранее описанным спиропирролизидином **5z**. Доказано, что соединения **5** образуются именно при участии пролинового илида и илиденмалонитрила, наличие фрагментов которых подтверждено описанными далее экспериментами.

При добавлении к нагреваемой смеси диастереомеров гидразингидрата выделяется гидразон (вне зависимости от природы заместителя), который в данных условиях может образоваться только при взаимодействии между полученным в результате разрушения пирролизидинового цикла илиденмалонитрилом и гидразингидратом. При добавлении

Таблица 1. Соотношение изомеров, время реакции и выходы продуктов циклоприсоединения илиденмалонитридов и пролинового илида^a.

№	R	Доля образованного изомера, % ^b			τ, мин	Выход, %
		4	4'	5		
a	2-Cl	75	25	0	30	91
б	4-Cl	55	45	0	75	87
в	2-NO ₂	78	22	0	35	79
г	4-NO ₂	86	14	0	55	85
д	3,4-Cl	48	36	16.8	90	88
е	4-OCH ₂ Ph	81	19	0	60	81
ж	3,4-OCH ₃	17	83	0	45	76
з	2,3,4-OCH ₃	10	0	90	10	75

^a При нагревании эквимолярной смеси исходных реагентов при 65–70°C в среде изопропилового спирта.

^b Определена по соотношению интегральных интенсивностей в спектрах ЯМР ^1H .

к диастереомерам **4ж** и **4'ж** ($R = 3,4\text{-OCH}_3$) избытка 2-(3,4-дихлорбензилиден)малононитрила **1д**, кипячении полученной смеси в этаноле в течение 2 ч и последующем охлаждении смеси наблюдалось образование осадка **А**, содержащего спиропирролизидин **5д**, который может быть получен только при наличии в нагреваемой смеси пролинового илида и его реакции с нитрилом **1д**. Кипячение смеси диастереомеров **4д** и **4'д** и бензилидемалононитрила **1ж** привело к получению осадка **Б**, содержащего спиропирролизидин **5ж** и 2-(3,4-диметоксбензилиден)малононитрил **1ж**. В спектрах ЯМР ^1H полученных смесей **А** и **Б** характеристическими являются сигналы протонов пирролизидинового фрагмента соединений **5д** и **5ж** соответственно.

Таким образом, вне зависимости от природы ароматического заместителя, при нагревании сме-

си диастереомеров **4** и **4'** происходит образование исходного илиденмалононитрила и пролинового илида, взаимодействие которых при температуре выше 70°C приводит к получению продуктов **5**. Описанные превращения показаны на схеме 2.

Так как нагревание смеси спиропирролизидинов приводит к изменению ее состава, то для дальнейших исследований осуществлено взаимодействие эквимолярной смеси илиденмалононитрилов, изатина и пролина при комнатной температуре. Выбранные для этого илиденмалононитрилы **1в** ($R = 2\text{-NO}_2$), **1д** ($R = 3,4\text{-Cl}$), **1к** ($R = \text{H}$) содержат различные по электронному эффекту заместители в ароматическом фрагменте. В данных условиях содержание минорных продуктов **4'** уменьшается (10–15%).

Растворы продуктов **4в** ($R = 2\text{-NO}_2$), **4д** ($R = 3,4\text{-Cl}$), **4к** ($R = \text{H}$) в ДМСО- d_6 нагревали до 50°C

Схема 2.

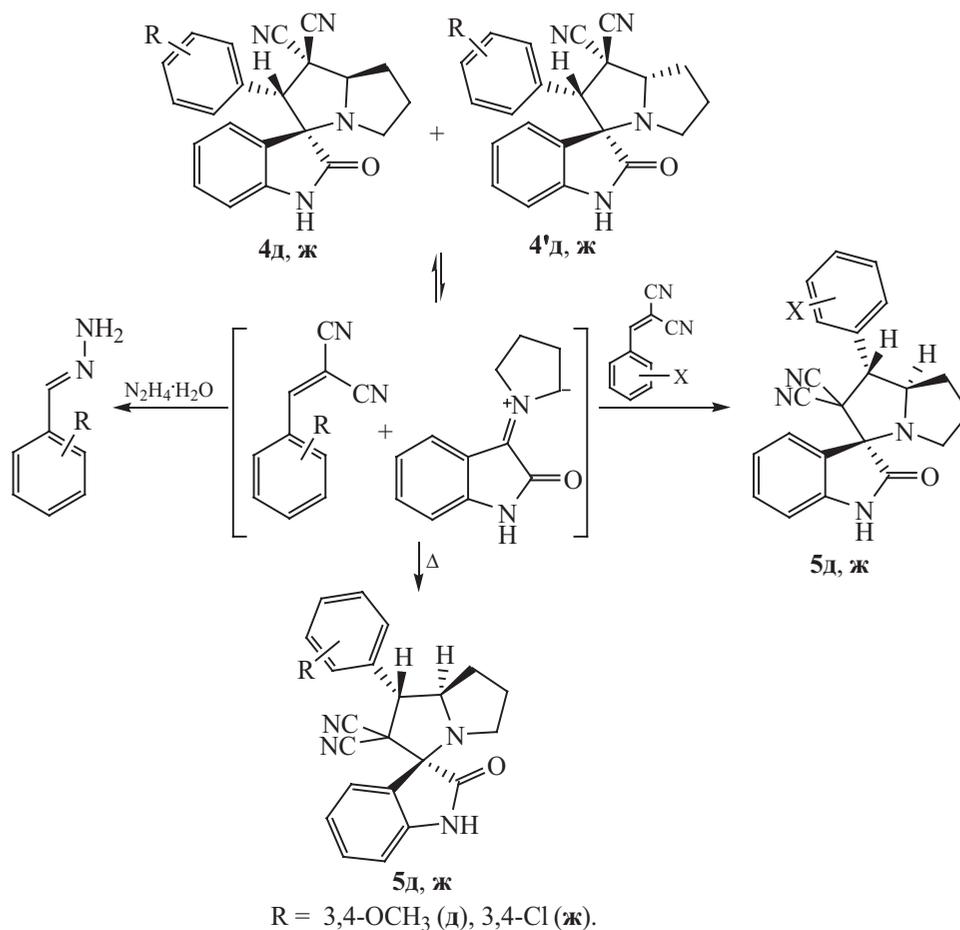


Таблица 2. Соотношение изомеров 4, 4' и 5.

R	4		Относительное снижение доли изомера 4 ^a	4'		5	
	0 мин	10 мин		0 мин	10 мин	0 мин	10 мин
	<i>a</i>	<i>b</i>					
4-NO ₂ (г)	0.85	0.84	0.01	0.15	0.16	0	0
3,4-Cl (д)	0.89	0.23	0.74	0.11	0.08	0	0.69
H (к)	0.90	0.60	0.33	0.10	0.28	0	0.12

$$^a x = 1 - (a/b).$$

в ампуле спектрометра в течение 10 мин, затем состав полученной смеси анализировали с помощью спектроскопии ЯМР ¹H. Появление в характеристической области новых сигналов, а также изменение их интегральной интенсивности служило однозначным критерием изменения региоизомерного состава. Результаты приведены в табл. 2.

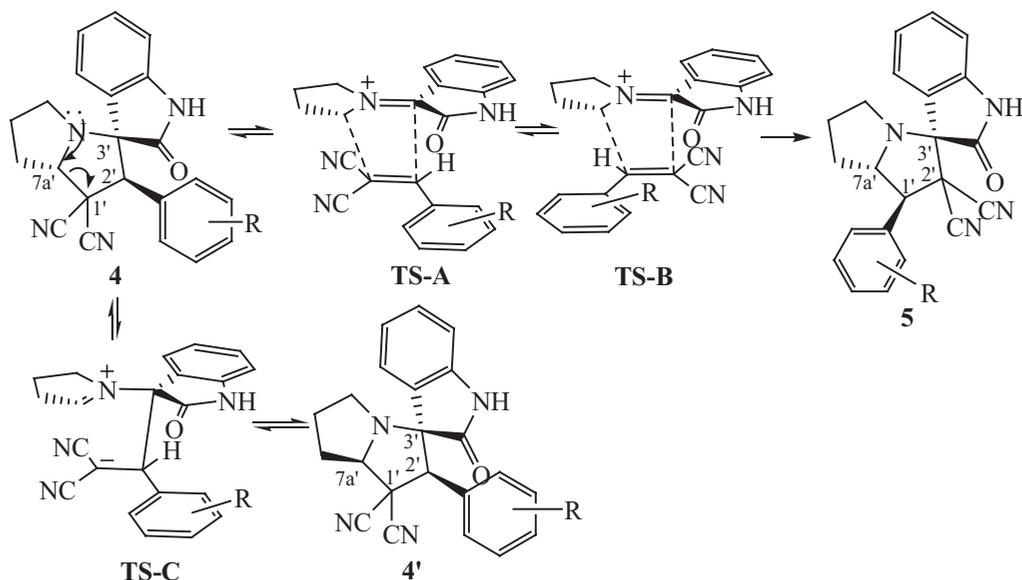
Данные спектров свидетельствуют о том, что во всех экспериментах происходит уменьшение доли соединения 4 в результате нагревания раствора. Прослеживается зависимость относительной разности между начальной (*a*) и конечной (*b*) долями соединения 4 и природой заместителей в илиденмалонитриле: наибольшая разность достигнута в случае соединения 4д (R = 3,4-Cl), наименьшая – 4в (R = NO₂). Важно заметить, что уменьшение доли соединения 4 сопровождается синхронным увеличением доли продукта 5, как видно на примере спиропирролизидинов 4д, 4'д, 5д (R = 3,4-Cl). Такие результаты могут наблюдаться, если продукты 4' и 5 получают в связанном процессе.

Результаты полученных экспериментов убедительно доказывают, что при нагревании растворов спиропирролизидинов или смеси их изомеров происходит образование пролинового илида и его взаимодействие с илиденмалонитрилом. Диастереоселективность позволяет рассматривать этот процесс как согласованное циклоприсоединение пролинового илида и бензилиденмалонитрилов. Различная ориентация диполя и диполярофила приводит к двум типам переходных состояний TS-A и TS-B, в результате которых получают структурные региоизомеры 4 (а также 4') и 5. Применение высокореакционноспособных бензилиденмалонитрилов в качестве диполярофилов способствует понижению энергии обоих типов переходных состояний.

В кинетически контролируемых условиях основным фактором выгодности переходного состояния является отсутствие стерических препятствий, в результате чего происходит реализация переходного состояния TS-B, так как в состоянии TS-A присутствуют пространственные препятствия для образования связи между β-углеродным атомом диполярофила, содержащим 2 цианогруппы в качестве заместителей, и спироциклическим концом диполя. Поэтому в этих условиях образуется продукт 4. При повышении температуры влияние пространственного фактора уменьшается, и на первый план выходит электронный фактор, в результате чего переходное состояние TS-A, в котором реализуется связь между наиболее электрофильным и нуклеофильным центрами диполярофила и диполя соответственно (схема 3). Таким образом, в термодинамически контролируемых условиях образуется только продукт 5.

Согласованное циклоприсоединение W-формы азометинида и бензилиденмалонитрила приводит к образованию продуктов 4', однако в этом случае наблюдалось бы и образование диастереомера 5', что не подтверждается данными спектроскопии ЯМР, поэтому соединение 4' не является продуктом взаимодействия илиденмалонитрилов и азометинилов, наличие которых обусловлено процессом ретро-диполярного циклоприсоединения. В этом случае, вероятно, происходит разрыв связи между атомами углерода C^{7a'} и C^{1'} с образованием состояния TS-C. Отрицательный заряд локализован на атоме углерода C^{1'}, содержащем две электроноакцепторные цианогруппы, стабилизирующие его. В дальнейшем возможно замыкание цикла с изменением или сохранением конфигурации атома C^{7a'}, что приводит к образованию соединений 4' и 4 соответственно. Также возможен разрыв второй связи C^{3'}-C^{2'} и

Схема 3.



образование S-пролинового илида и бензилиден-малонитрила, которые могут взаимодействовать с получением соединений **4** и **5** в зависимости от условий. Наличие электронодонорных заместителей в ароматическом фрагменте дестабилизирует вторую связь C–C, поэтому вместо повторного замыкания цикла вероятнее становится разрыв второй связи, поэтому наблюдается увеличение доли продукта **5**, а не **4'**. Похожие результаты описаны в работах исследователей из Уральского федерального университета [25, 26].

На основе полученных результатов разработаны методики синтеза спиропирролидинов **4** и **5**. Синтези-

рованы 2'-(R-арил)-2-оксо-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2H)-дикарбонитрилы **4г, д, к** и 2-оксо-1'-(R-арил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2',2'(1H)-дикарбонитрилов **5г, д, к** (схема 4). Синтез соединений **4г, д, к** проводили в кинетически контролируемых условиях (при комнатной температуре и смешивании эквимольных количеств реагентов в среде изопропилового спирта), а соединений **5г, д, к** – в термодинамически контролируемых условиях (при кипячении эквимольной смеси исходных соединений в этиловом спирте). Высокие выходы продуктов реакции и отсутствие других изомеров свидетельствует о состоятельности приведенных представлений.

Схема 4.

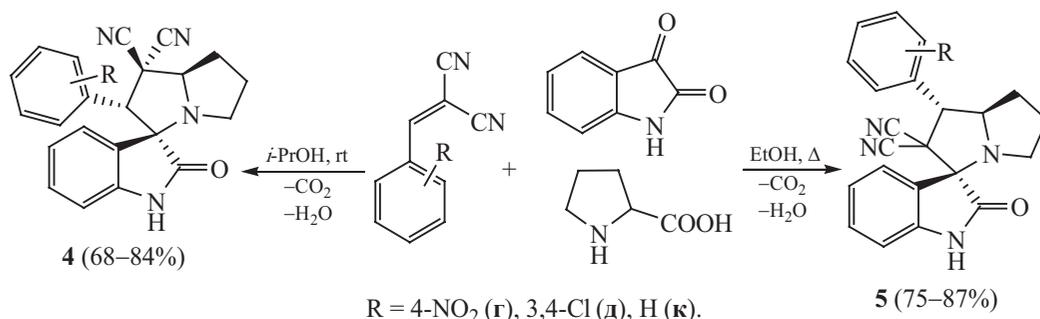
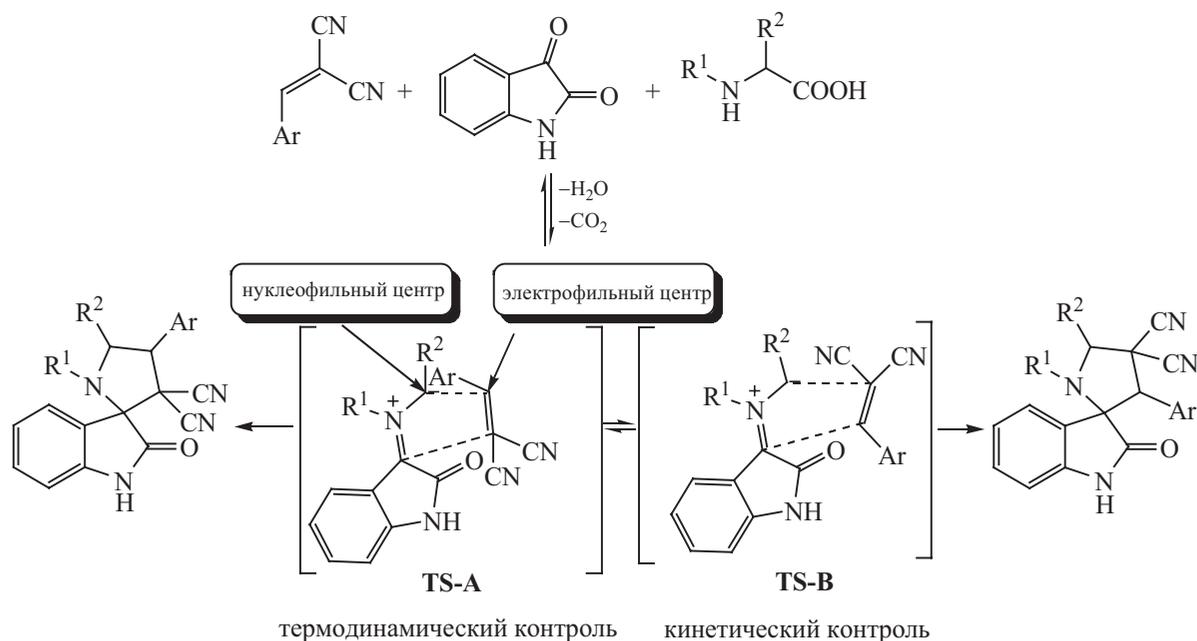


Схема 5.



Диастереомеры **4'** образуются в растворе и всегда будут находиться в равновесии с изомерами **4**, поэтому выделить эти соединения не представляется возможным.

Представления о процессах, происходящих в растворе изомерных спиропирролизидинов, могут быть применены и для объяснения результатов взаимодействия илиденмалонитрилов, изатина и других нуклеофилов. На первой стадии таких процессов образуются соответствующие азометинилиды, которые в случае саркозина и пролина вступают в реакцию согласованного циклоприсоединения с илиденмалонитрилами. Однако этот процесс является обратимым, вследствие чего для самого активного пролинового илида возможно образование как продукта кинетического контроля (**4**), так и термодинамического (**5**). Использование менее активного саркозинового диполя приводит к продолжительному нагреванию и получению продукта только термодинамического контроля **3**.

Показательно поведение триметоксизамещенного бензилиденмалонитрила **1з** и пролинового илида, взаимодействие которых осуществляется значительно дольше (3–4 ч) и приводит к продукту **5з**. Это может быть вызвано тем, что объемные заместители

в арильном фрагменте затрудняют взаимодействие β-углеродного атома диполярофила и спироциклического центра диполя, и увеличивают энергию переходного состояния **TS-B**, поэтому реакция происходит только в термодинамически контролируемых условиях через состояние **TS-A**. Это доказывает, что истинной причиной образования продуктов **4** является отсутствие стерических препятствий.

Возможность осуществления побочной реакции ретро-Манниха обеспечена некоторой степенью асинхронности процесса циклоприсоединения и стабилизацией переходного состояния **TS-C**. Появление такого продукта не противоречит предложенной схеме 5.

ВЫВОДЫ

Таким образом, варьирование заместителей ароматического фрагмента илиденмалонитрилов в сочетании с использованием более активных диполей приводит к получению смеси различных продуктов циклоприсоединения, способных к взаимопревращениям в зависимости от условий реакции, однако в подобранных условиях наблюдается селективное получение единственного типа продуктов регио- и диастереомерного строения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Общая методика синтеза 1'-арил-2'-(1*H*-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7*a*'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-онов 3*a*-и. Суспензию бензилиденмалонитрила **1** (4.5 ммоль), изатина **2** (0.66 г, 4.5 ммоль) и саркозина (0.4 г, 4.5 ммоль) в 10 мл абсолютного изопропилового спирта нагревали при постоянном перемешивании до 65°C. После окончания реакции осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

4'-(2-Хлорфенил)-1'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (3*a*) получали из 2-(2-хлорбензилиден)малонитрила (0.85 г, 4.5 ммоль). Выход 1.27 г (78%), белый порошок, т. пл. 191–193°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.29 с (3*H*, 1'- NCH_3), 3.41 – 3.56 м (1*H*, 5'- CH_2), 4.20 т (1*H*, 5'- CH_2 , J 9.6 Гц), 4.98–5.13 м (1*H*, 4'- CH), 6.90 д (1*H*, *ArH*, J 7.8 Гц), 7.20–7.26 м (3*H*, *ArH*), 7.33 т. д (1*H*, *ArH*, J 7.6, 1.6 Гц), 7.42 т. т (2*H*, *ArH*, J 7.7, 1.6 Гц), 7.47–7.56 м (2*H*, *ArH*), 7.68 д (1*H*, *ArH*, J 7.6 Гц), 8.01 д. д (1*H*, J 7.9, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 174.11, 141.35, 135.84, 131.59, 130.95, 130.12, 129.78, 127.56, 127.45, 123.76, 122.12, 110.00, 77.31, 55.86, 49.38, 35.02. Найдено, %: С 66.21; Н 4.17; N 15.44. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 66.11; Н 4.43; N 15.71.

4'-(4-Хлорфенил)-1'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (3*b*) получали из 2-(4-хлорбензилиден)малонитрила (0.85 г, 4.5 ммоль). Выход 1.16 г (71%), белый порошок, т. пл. 195–198°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.27 с (3*H*, 1'- NCH_3), 3.49 д. д (1*H*, 5'- CH_2 , J 9.7, 7.9 Гц), 4.09 т (1*H*, 5'- CH_2 , J 9.9 Гц), 4.37 д. д (1*H*, 4'- CH , J 10.0, 7.9 Гц), 6.93 д (1*H*, *ArH*, J 7.8 Гц), 7.23 т (1*H*, *ArH*, J 7.7 Гц), 7.41–7.45 м (3*H*, *ArH*), 7.58–7.65 м (3*H*, *ArH*). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 175.23, 158.21, 135.43, 132.24, 131.63, 127.24, 123.73, 115.19, 113.41, 113.41, 112.31, 112.31, 111.89, 110.46, 110.00, 56.97, 54.83, 34.91. Найдено, %: С 66.57; Н 4.45; N 15.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 66.21; Н 4.17; N 15.44.

4'-(2-Нитрофенил)-1'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (3*b*) получали из 2-(2-нитробензилиден)малонитрила (0.90 г, 4.5 ммоль). Выход 1.44 г (86%), белый порошок, т. пл. 176–178°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.27 с (3*H*, 1'- NCH_3), 3.53 д. д (1*H*, 5'- CH_2 ,

J 9.7, 5.1 Гц), 3.98 т (1*H*, 5'- CH_2 , J 9.8 Гц), 5.66 д. д (1*H*, 4'- CH , J 10.0, 5.0 Гц), 7.01 д (1*H*, *ArH*, J 7.8 Гц), 7.20 т (1*H*, *ArH*, J 7.7 Гц), 7.43 т (1*H*, *ArH*, J 7.7 Гц), 7.58 т (1*H*, *ArH*, J 7.8 Гц), 7.71 д (1*H*, *ArH*, J 7.7 Гц), 7.78 т (1*H*, *ArH*, J 7.7 Гц), 7.96 д (1*H*, *ArH*, J 8.2 Гц), 8.03 д (1*H*, *ArH*, J 8.0 Гц), 8.48 с (1*H*, $\text{NH}_{\text{индолин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 174.49, 150.40, 141.80, 133.31, 131.91, 130.89, 130.45, 129.96, 126.79, 124.89, 123.77, 121.03, 112.41, 112.26, 111.05, 77.89, 57.60, 49.17, 42.89, 35.42. Найдено, %: С 64.07; Н 4.42; N 18.21. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 64.34; Н 4.05; N 18.76.

4'-(4-Нитрофенил)-1'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (3*g*) получали из 2-(4-нитробензилиден)малонитрила (0.90 г, 4.5 ммоль). Выход 1.46 г (87%), белый порошок, т. пл. 216–218°C. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м. д.: 2.84 с (3*H*, 1'- NCH_3), 3.82 т (1*H*, 5'- CH_2 , J 10.0 Гц), 3.92 д. д (1*H*, 5'- CH_2 , J 9.8, 6.5 Гц), 5.23 д. д (1*H*, 4'- CH , J 10.3, 6.5 Гц), 7.11 д (1*H*, *ArH*, J 7.8 Гц), 7.23 т (1*H*, *ArH*, J 7.6 Гц), 7.49 т (1*H*, *ArH*, J 7.8 Гц), 7.96 д (2*H*, *ArH*, J 8.3 Гц), 8.39 д (2*H*, *ArH*, J 8.4 Гц), 10.14 с (1*H*, $\text{NH}_{\text{индолин}}$). Найдено, %: С 64.69; Н 4.46; N 18.24. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 64.34; Н 4.05; N 18.76.

4'-(3,4-Дихлорфенил)-1'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (3*d*) получали из 2-(3,4-дихлорбензилиден)малонитрила (1.00 г, 4.5 ммоль). Выход 1.23 г (69%), белые кристаллы, т. пл. 168–170°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.14 с (3*H*, 1'- NCH_3), 3.63 т (1*H*, 5'- CH_2 , J 10.1 Гц), 3.77 д. д (1*H*, 5'- CH_2 , J 10.0, 6.5 Гц), 5.04 д. д (1*H*, 4'- CH , J 10.3, 6.2 Гц), 6.99–7.86 м (*ArH*, 7*H*), 6.99 д (1*H*, J 7.8 Гц), 7.18 т (1*H*, J 7.6 Гц), 7.40–7.48 м (1*H*), 7.54–7.48 м (1*H*), 7.54–7.61 м (1*H*), 7.77 д (1*H*, J 8.3 Гц), 7.86 д (1*H*, J 2.2 Гц), 11.15 с (1*H*, $\text{NH}_{\text{индолин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 174.15, 143.59, 136.35, 132.41, 132.12, 132.08, 131.58, 131.30, 129.72, 126.10, 123.31, 121.29, 113.41, 112.61, 111.37, 76.95, 54.33, 49.85, 48.17, 35.46. Найдено, %: С 60.11; Н 3.92; N 15.01. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 60.47; Н 3.55; N 14.63.

4'-(4-Бензилоксифенил)-1'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (3*e*) получали из 2-(4-бензилоксибензилиден)малонитрила (1.17 г, 4.5 ммоль). Выход 1.70 г

(70%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 175–176°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.27 с (3H, 1'-NCH₃), 3.73 м (2H, 5'-CH₂), 5.02 т (1H, 4'-CH, J 8.9 Гц), 5.09 с (2H, OCH₂Ph), 6.93 д (1H, ArH, J 7.8 Гц), 7.06 д (2H ArH, J 8.2 Гц), 7.16–7.27 м (1H, ArH), 7.35 д (1H, ArH, J 7.1 Гц), 7.40 т (3H, ArH, J 7.6 Гц), 7.45 д (2H, ArH, J 7.6 Гц), 7.51 д (2H, ArH, J 8.2 Гц), 7.75 д (1H, ArH, J 7.6 Гц), 8.12 уш. с (1H, ArH), 7.62 с (1H, NH_{индол}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 174.72, 159.50, 141.43, 131.55, 130.16, 128.64, 128.08, 127.54, 126.74, 126.00, 123.81, 121.71, 115.35, 112.97, 112.03, 110.59, 77.34, 77.30, 77.02, 76.70, 70.11, 55.15, 50.17, 49.18, 35.41. Найдено, %: С 74.96; Н 4.98; N 13.21. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.64; Н 5.10; N 12.89.

4'-(3,4-Диметоксифенил)-1'-метил-2-оксопири[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (Зж) получали из 2-(3,4-диметоксибензилиден)-малононитрила (0.96 г, 4.5 ммоль). Выход 1.28 г (73%), желтые кристаллы, т. пл. 190–191°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.26 с (3H, 1'-NCH₃), 3.48 т (1H, 5'-CH₂, J 8.9 Гц), 3.90 с (3H, OCH₃), 3.96 с (3H, OCH₃), 4.08 т (1H, 5'-CH₂, J 9.8 Гц), 4.36 т (1H, 4'-CH, J 9.0 Гц), 6.91 т (2H, ArH, J 7.1 Гц), 7.15 д (1H, ArH, J 8.3 Гц), 7.22 т (1H, ArH, J 7.9 Гц), 7.40 т (1H, ArH, J 7.8 Гц), 7.60 с (1H, ArH), 7.62 с (1H, NH_{индол}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 191.81, 174.20, 149.70, 131.50, 127.21, 123.66, 122.32, 115.44, 112.51, 112.12, 111.07, 110.40, 57.37, 55.98, 55.85, 55.50, 49.52, 34.95. Найдено, %: С 67.75; Н 5.52; N 14.07. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 68.03; Н 5.19; N 14.42.

4'-(2,3,4-Триметоксифенил)-1'-метил-2-оксопири[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (Зз) получали из 2-(2,4,6-триметоксибензилиден)-малононитрила (1.09 г, 4.5 ммоль). Выход 1.26 г (67%), желтые кристаллы, т. пл. 186–188°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 2.11 с (3H, 1'-NCH₃), 3.43 т (1H, J 8.6 Гц, 5'-CH₂), 4.08 д. д (1H, 5'-CH₂, J 6.9, 1.8 Гц), 3.73 с (3H, OCH₃), 3.81 с (3H, OCH₃) 3.92 с (3H, OCH₃), 4.01 т (1H, 5'-CH₂, J 9.5 Гц), 4.61 д. д (1H, 4'-CH, J 9.7, 8.0 Гц), 6.86 д (1H, J 8.8 Гц), 6.94 д (1H, J 7.9 Гц), 7.13–7.20 м (1H), 7.28 д (1H, J 8.9 Гц), 7.41 т. д (1H, J 7.7, 1.3 Гц), 7.50 д. д (1H, J 7.6, 1.2 Гц), 11.06 уш. с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 174.24, 154.21, 152.30, 143.59, 141.39, 131.98, 126.99, 123.59, 122.94, 122.51, 120.38, 116.40, 113.17, 110.97, 107.68, 61.02, 60.80, 25.93.

Найдено, %: С 66.45; Н 5.97; N 13.74. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.02; Н 5.30; N 13.39.

4'-(4-Этоксифенил)-1'-метил-2-оксопири[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (Зи) получали из 2-(4-этоксифенилиден)малононитрила (0.89 г, 4.5 ммоль). Выход 1.22 г (73%), желтые кристаллы, т. пл. 202–204°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.43 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 2.27 с (3H, 1'-NCH₃), 3.48 д. д (1H, 5'-CH₂, J 9.7, 7.9 Гц), 4.14 д. д (1H, 5'-CH₂, J 6.9, 1.8 Гц), 4.09 м (2H, CH₂), 4.38 д. д (1H, 4'-CH, J 9.7, 7.9 Гц), 6.94 д. д (2H, ArH, J 8.2, 2.2 Гц), 7.21 т (2H, ArH, J 7.8 Гц), 7.27 к (1H, ArH, J 2.2 Гц), 7.35 т (1H, ArH, J 7.9 Гц), 7.37–7.43 м (1H, ArH), 7.60 д (1H, ArH, J 7.6 Гц), 8.46 уш. с (1H, ArH), 7.62 с (1H, NH_{индол}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 174.78, 159.39, 141.53, 141.51, 135.04, 131.54, 130.02, 127.08, 127.06, 123.63, 122.73, 121.76, 115.61, 115.60, 115.54, 115.52, 115.23, 112.05, 110.78, 110.74, 77.01, 63.55, 56.79, 55.30, 55.28, 49.42, 35.04, 14.80. Найдено, %: С 71.18; Н 5.74; N 13.74. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.02; Н 5.30; N 13.39.

Общая методика синтеза изомерных пирролизидинов 4 и 4'. Суспензию бензилиденмалононитрила (4.5 ммоль), изатина (0.66 г, 4.5 ммоль) и пролина (0.52 г, 4.5 ммоль) в 10 мл изопропилового спирта нагревали при постоянном перемешивании при 65°C. После окончания реакции осадок отфильтровывали и сушили.

Смесь диастереомерных 2'-(2-хлорфенил)-2-оксо-5',6',7',7а'-тетрагидроспири[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2'Н)-дикарбонитрилов (4а и 4'а) получали из 2-(2-хлоробензилиден)малононитрила (0.85 г, 4.5 ммоль). Выход 1.54 г (91%), бежевый порошок, т. пл. 141–143°C. Смесь диастереомеров 75:25. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: основной продукт **4а**, 1.77–1.85 м (1H, 6'-CH₂), 1.99–2.11 м (1H, 6'-CH₂), 2.22 м (1H, 7'-CH₂), 2.51–2.55 м (1H, 7'-CH₂), 2.72 д. д. д (1H, 5'-CH₂, J 9.1, 7.0, 2.2 Гц), 3.24 т. д (1H, 5'-CH₂, J 9.5, 6.4 Гц), 5.08 д. д (1H, 7а'-CH, J 8.1, 4.4 Гц), 5.19 с (1H, 2'-CH), 6.70 д (1H, ArH, J 7.7 Гц), 6.96 т. д (1H, ArH, J 7.7, 1.2 Гц), 7.20 т. д (1H, ArH, J 7.7, 1.1 Гц), 7.33 д. д (1H, ArH, J 7.7, 1.8 Гц), 7.38 д. д (1H, ArH, J 7.7, 1.6 Гц), 7.44 д. д (1H, ArH, J 7.8, 1.6 Гц), 7.61 д (1H, ArH, J 7.4 Гц), 7.81 д. д (1H, ArH, J 7.9, 1.7 Гц), 10.80 с (1H); минорный продукт **4'а**, 1.99–2.11 м (1H, 6'-CH₂), 2.22 м (2H, 7'-CH₂, 6'-CH₂), 2.59 м (1H, 7'-CH₂), 2.72 м (2H,

5'-CH₂), 4.66 т (1H, 7a'-CH, *J* 6.5 Гц), 5.43 с (1H, 2'-CH), 6.56 д (1H, *J* 7.7 Гц), 6.96 т. д (1H, *J* 7.7, 1.2 Гц), 7.36 д (1H, *J* 1.6 Гц), 7.38 д. д (1H, *J* 7.7, 1.6 Гц), 7.44 д. д (1H, *J* 7.8, 1.6 Гц), 7.07–7.12 м (1H), 7.61 д (1H, *J* 7.4 Гц), 8.07 д. д (1H, *J* 7.9, 1.6 Гц), 10.61 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: основной продукт **4a**, 176.82, 143.11, 135.44, 131.28, 131.16, 130.62, 130.35, 128.34, 128.07, 126.52, 123.85, 122.35, 116.25; 115.49, 110.61, 52.84, 75.91, 73.04, 50.17, 42.52, 24.72, 29.2; минорный продукт **4'a**, 176.33, 141.80, 135.32, 131.26, 130.85, 130.35, 130.43, 128.34, 127.79, 127.55, 125.37, 122.68, 113.40, 115.49, 110.12, 75.33, 71.97, 57.08, 47.18, 42.86, 29.52, 27.48. Найдено, %: C 67.58; H 4.01; N 14.98. C₂₂H₁₇ClN₄O. Вычислено, %: C 67.95; H 4.41; N 14.41.

Смесь диастереомерных 2'-(4-хлорфенил)-2-оксо-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрилов (4б и 4'б) получали из 2-(4-хлорбензилиден)малононитрила (0.85 г, 4.5 ммоль). Выход 1.47 г (87%), светло-бежевый порошок, т. пл. 136–138°C. Смесь диастереомеров 55:45. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: основной продукт **4б**: 1.69–1.80 м (1H, 6'-CH₂), 2.01 м (1H, 6'-CH₂), 2.21 м (2H, 7'-CH₂), 2.62 т. д (1H, 5'-CH₂, *J* 7.9, 7.5, 4.1 Гц), 3.26 д. т (1H, 5'-CH₂, *J* 9.5, 4.7 Гц), 4.83 с (1H, 2'-CH), 4.96–4.99 м (1H, 7a'-CH), 6.70 д (1H, ArH, *J* 7.8 Гц), 6.93 т. д (1H, ArH, *J* 7.7, 1.1 Гц), 7.18 т. д (1H, ArH, *J* 7.7, 1.1 Гц), 7.39–7.43 м (1H, ArH), 7.46–7.50 м (2H, ArH), 7.41 м (1H, ArH), 7.77 д (1H, ArH, *J* 7.5 Гц), 10.70 с (1H, NH_{индол}); минорный продукт **4'б**, 1.89 м (1H, 6'-CH₂), 1.93 м (1H, 7'-CH₂), 2.17 м (1H, 6'-CH₂), 2.20 м (1H, 7'-CH₂), 2.71 м (1H, 5'-CH₂), 2.57 м (1H, 5'-CH₂), 4.49–4.54 м (1H, 7a'-CH), 4.95 с (1H, 2'-CH), 6.56 д (1H, *J* 7.7 Гц), 7.10 т. д (1H, *J* 7.7, 1.4 Гц), 7.16 м (1H), 7.21–7.27 м (1H), 77.43–7.39 м (1H), 7.46–7.50 м (1H) 7.53–7.60 м (1H), 7.64 т. д (1H, *J* 6.5, 1.6 Гц), 10.50 с (1H, NH_{индол}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: основной продукт **4б**, 177.10, 143.23, 134.32, 131.87, 131.81, 130.76, 129.27, 127.12, 124.54, 122.25, 116.48, 116.00, 110.38, 75.6, 72.17, 56.40, 49.86, 46.47, 29.49, 24.63; минорный продукт, 176.17, 141.87, 131.84, 130.05, 129.27, 128.83, 125.23, 122.75, 116.23, 113.76, 110.04, 75.23, 71.89, 61.81, 43.10. Найдено, %: C 68.23; H 4.12; N 14.32. C₂₂H₁₇ClN₄O. Вычислено, %: C 67.95; H 4.41; N 14.41.

Смесь диастереомерных 2'-(2-нитрофенил)-2-оксо-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрилов (4в и 4'в)

получали из 2-(2-нитробензилиден)малононитрила (0.89 г, 4.5 ммоль). Выход 1.47 г (79%), бежевый порошок, т. пл. 165–166°C. Смесь диастереомеров 70:30. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: основной продукт **4в**, 1.99 т (1H, 6'-CH₂, *J* 9.6 Гц), 2.55 д. д. т (2H, 7'-CH₂, 6'-CH₂, *J* 30.1, 17.3, 6.9 Гц), 2.79–2.97 м (1H, 5'-CH₂), 2.97–3.18 м (1H, 5'-CH₂), 5.27–5.34 м (1H, 7a'-CH₂), 5.37 с (1H, 2'-CH₂), 7.04 т (2H, ArH, *J* 7.4 Гц) 7.33 д (1H, ArH, *J* 7.7 Гц), 7.43 т (1H, ArH, *J* 7.7 Гц), 7.58 т (1H, ArH, *J* 7.8 Гц), 7.71 д (2H, ArH, *J* 9.8 Гц), 8.15 д (1H, ArH, *J* 8.0 Гц); минорный продукт **4'в**, 1.76 д (1H, 6'-CH₂, *J* 10.6 Гц), 2.03–2.18 м (1H, 6'-CH₂), 2.19–2.34 м (1H, 7'-CH₂), 4.50–4.56 м (1H, 7a'-CH₂), 5.16 с (1H, 2'-CH₂), 6.74 т (2H, ArH, *J* 8.3 Гц), 7.77–7.85 м (1H, ArH), 7.96 м (1H, ArH), 8.28 д (1H, ArH, *J* 8.1 Гц). Найдено, %: C 66.43; H 4.02; N 18.00. C₂₂H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: C 66.16; H 4.29; N 17.53.

Смесь диастереомерных 2'-(4-нитрофенил)-2-оксо-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрилов (4г и 4'г) получали из 2-(4-нитробензилиден)малононитрила (0.89 г, 4.5 ммоль). Выход 1.46 г (84%), серый порошок, т. пл. 180–181°C. Смесь диастереомеров 86:14. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: основной продукт **4г**, 1.83–1.70 м (1H, 7'-CH₂), 1.96–2.06 м (1H, 6'-CH₂), 2.23 д. д. т (2H, 7'-CH₂, *J* 13.5, 8.7, 4.3 Гц), 2.63 д. д. д (1H, 5'-CH₂, *J* 9.2, 7.0, 2.2 Гц), 3.32 м (2H, 5'-CH₂), 5.01 д. д (1H, 7a'-CH, *J* 8.0, 4.5 Гц), 5.06 с (1H, 2'-CH), 6.70 д (1H, ArH, *J* 7.8 Гц), 6.94 т. д (1H, ArH, *J* 7.6, 1.0 Гц), 7.18 т. д (1H, ArH, *J* 7.7, 1.2 Гц), 7.71–7.77 м (2H, ArH), 7.80 д (1H, ArH, *J* 7.6 Гц), 8.16–8.24 м (2H, ArH), 10.77 с (1H, NH_{индол}); минорный продукт **4'г**, 3.32 м (2H, 5'-CH₂), 4.54 т (1H, 7a'-CH, *J* 6.5 Гц), 5.22 с (1H, 2'-CH), 6.56 д (1H, ArH, *J* 7.7 Гц), 7.10 т. д (1H, ArH, *J* 7.7, 1.3 Гц), 7.44 д (1H, ArH, *J* 7.8 Гц), 7.49 д (1H, ArH, *J* 8.9 Гц), 7.92 д (1H, ArH, *J* 8.8 Гц), 8.12 д. д (1H, ArH, *J* 9.1, 2.3 Гц), 8.33–8.37 м (1H, ArH), 10.56 с (1H, NH_{индол}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: основной продукт **4г**, 176.86, 148.28, 143.17, 138.99, 131.30, 131.43, 130.95, 127.18, 124.31, 124.21, 122.36, 116.21, 115.83, 110.51, 75.79, 72.50, 56.10, 49.9, 29.55, 24.61; минорный продукт **4'г**, 131.10, 130.12, 110.16, 72.10, 61.27. Найдено, %: C 65.89; H 4.51; N 17.74. C₂₂H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: C 66.16; H 4.29; N 17.53.

Смесь диастереомерных 2'-(3,4-дихлорфенил)-2-оксо-5',6',7',7а'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2'Н)-дикарбонитрилов (**4д** и **4'д**) получали из 2-(3,4-дихлоробензилиден)малононитрила (1.00 г, 4.5 ммоль). Выход 1.46 г (79%), светло-розовый порошок, т. пл. 156–158°C. Смесь диастереомеров 75:25. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: основной продукт **4д**, 1.75 м (1H, 6'-CH₂), 1.91–2.06 м (1H, 6'-CH₂), 2.18–2.28 м (2H, 6'-CH₂), 2.48 д. д (2H, 5'-CH₂, J 3.7, 1.8 Гц), 2.55–2.66 м (1H, 5'-CH₂), 3.24 т. д (1H, 5'-CH₂, J 9.5, 6.4 Гц), 4.91 с (1H, 2'-CH), 4.98 д. д (1H, 7а'-CH, J 8.1, 4.4 Гц), 6.72 д (1H, ArH, J 7.8 Гц), 6.97 д (1H, ArH, J 7.6 Гц), 7.20 т (1H, ArH, J 7.7 Гц), 7.42 д. д (1H, ArH, J 8.6, 2.3 Гц) 7.46 д. д (1H, ArH, J 8.5, 2.1 Гц), 7.65 м (2H, ArH), 7.78 м (1H, ArH), 10.81 с (1H, NH_{индолин}); минорный продукт **4'д**, 1.90 м (1H, 6'-CH₂), 2.18 м (1H, 6'-CH₂), 2.58 м (1H, 7'-CH₂), 2.18 м (1H, 7'-CH₂), 4.50 т (1H, 7а'-CH, J 6.8 Гц), 5.05 с (1H, 2'-CH), 6.59 д (1H, ArH, J 7.7 Гц), 7.12 т (1H, ArH, J 7.7 Гц), 7.58 д. д (1H, ArH, J 8.3, 2.7 Гц), 7.65 д (3H, ArH, J 8.6 Гц), 7.71 д (1H, ArH, J 2.1 Гц), 7.75 д (1H, ArH, J 2.0 Гц), 7.77 д (2H, ArH, J 7.7 Гц), 10.62 с (1H, NH_{индолин}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: основной продукт **4д**, 176.97, 143.17, 132.57, 132.50, 132.00, 131.77, 131.57, 130.96, 130.40, 127.17, 124.26, 122.40, 116.20, 115.85, 110.51, 75.71, 72.33, 55.49, 49.90, 46.35, 29.47, 24.57; минорный продукт **4'д**, 176.15, 142.50, 141.81, 132.99, 132.38, 129.60, 128.46, 126.12, 125.34, 124.11, 123.35, 122.97, 115.99, 113.60, 110.16, 75.22, 71.97, 65.99, 60.66, 43.03, 31.04, 27.41. Найдено, %: С 62.81; Н 4.17; N 13.58. C₂₂H₁₆Cl₂N₄O. Вычислено, %: С 62.42; Н 3.81; N 13.24.

Смесь диастереомерных 2'-(4-бензилметоксифенил)-2-оксо-5',6',7',7а'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2'Н)-дикарбонитрилов (**4е** и **4'е**) получали из 2-(4-бензилметоксибензилиден)малононитрила (1.18 г, 4.5 ммоль). Выход 1.57 г (75%), светло-розовый порошок, т. пл. 152–153°C. Смесь диастереомеров 81:19. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: основной продукт **4е**, 1.74 д. д. д (1H, 6'-CH₂, J 12.2, 9.9, 7.2 Гц), 1.94–2.05 м (1H, 7'-CH₂), 2.20 д. д. д (1H, 6'-CH₂, J 14.3, 9.7, 5.0 Гц), 2.39–2.46 м (1H, 7'-CH₂), 2.55–2.62 м (1H, 5'-CH₂), 3.31 м (1H, 5'-CH₂), 4.71 с (1H, 2'-CH), 4.94 д. д (1H, 7а'-CH₂, J 8.1, 4.6 Гц), 4.99 с (2H, 4-OCH₂Ph), 6.69 д (1H, ArH, J 7.8 Гц), 6.93 д (3H, ArH, J 8.8 Гц), 7.14–7.19 м (1H, ArH), 7.33–7.42 м (7H, ArH), 7.75 д (1H, ArH, J 7.6 Гц),

10.64 с (1H, NH_{индолин}); минорный продукт **4'е**, 3.31 м (2H), 4.49 м (1H, 7а'-CH₂), 4.80 с (1H, 2'-CH₂), 5.12 с (2H, 4-OCH₂Ph), 6.93 д (3H, ArH, J 8.8 Гц), 7.33–7.42 м (7H, ArH), 10.47 с (1H, NH_{индолин}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: основной продукт **4е**, 177.38, 159.16, 143.32, 137.21, 131.38, 130.59, 128.88, 128.38, 127.07, 124.93, 123.24, 122.15, 116.80, 116.21, 115.21, 110.26, 75.51, 71.82, 56.96, 49.86, 29.47, 25.94, 24.67. Найдено, %: С 76.03; Н 4.96; N 12.51. C₂₉H₂₄N₄O₂. Вычислено, %: С 75.63; Н 5.25; N 12.17.

Смесь диастереомерных 2'-(3,4-диметоксифенил)-2-оксо-5',6',7',7а'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2'Н)-дикарбонитрилов (**4ж** и **4'ж**) получали из 2-(3,4-диметоксибензилиден)малононитрила (0.96 г, 4.5 ммоль). Выход 1.26 г (70%), светло-желтый порошок, т. пл. 172–175°C. Смесь диастереомеров 83:17. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: основной продукт **4'ж**, 2.09–2.29 м (2H, 6'-CH₂, 7'-CH₂), 2.48 м (2H, 5'-CH₂), 3.59 м (3H, OCH₃), 3.67 д (3H, OCH₃, J 4.5 Гц) 4.48 т (1H, 7а'-CH, J 5.6 Гц), 4.77 с (1H, 2'-CH), 6.55 д (1H, ArH, J 7.7 Гц), 6.83 д (1H, ArH, J 8.4 Гц), 6.86–6.93 м (1H, ArH), 6.97 т (1H, ArH, J 7.5 Гц), 7.05–7.16 м (2H, ArH), 7.62 д (2H, ArH, J 8.0 Гц), 10.48 с (1H, NH_{индолин}); минорный продукт **4ж**, 1.74 д (2H, 6'-CH₂, 7'-CH₂, J 8.4 Гц), 1.98 м (3H, 6'-CH₂, 7'-CH₂, 5'-CH₂), 3.25 д (1H, 5'-CH₂, J 7.6 Гц), 3.63 с (3H, OCH₃), 3.77 с (3H, OCH₃), 4.71 с (1H, 2'-CH), 4.95 д. д (1H, 7а'-CH, J 8.3, 4.6 Гц), 6.69 д (1H, ArH, J 7.9 Гц), 7.13–7.19 м (3H, ArH), 7.21 д (2H, ArH, J 8.7 Гц), 7.40 т (1H, ArH, J 8.2 Гц), 7.75 д (1H, J 7.6 Гц), 8.35 м (2H, ArH), 10.68 с (1H, NH_{индолин}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: основной продукт **4ж**, 176.53, 161.16, 149.78, 148.49, 142.03, 129.81, 129.36, 127.75, 125.12, 122.85, 122.55, 116.60, 112.94, 109.94, 75.33, 71.70, 62.81, 55.70, 55.63, 47.31, 43.47, 29.31, 27.36; минорный продукт **4ж**, 177.59, 149.47, 143.32, 130.58, 127.75, 127.12, 124.97, 124.62, 123.24, 116.83, 112.03, 109.94, 75.58, 71.92, 62.81, 57.32, 56.54, 55.94, 47.31, 46.66, 29.46, 25.94. Найдено, %: С 69.12; Н 5.78; N 13.95. C₂₄H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: С 69.55; Н 5.35; N 13.52.

2-Оксо-1'-(2,3,4-триметоксифенил)-5',6',7',7а'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2',2'(1'Н)-дикарбонитрил (**5з**) получали из 2-(2,3,4-триметоксибензилиден)малононитрила (1.10 г, 4.5 ммоль). Выход 1.46 г (78%), желтый порошок, т. пл. 160–162°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.63 м (1H, 7'-CH₂, 6'-CH₂),

1.86 м (1H, 6'-CH₂), 2.00 к (2H, 7'-CH₂, *J* 9.9, 9.4 Гц), 2.75 д. т (2H, 5'-CH₂, *J* 35.3, 8.7 Гц), 3.70–3.96 м (1H, 5'-CH₂), 4.39 д (1H, *J* 10.2 Гц), 4.58 д. д (1H, 7a'-CH, *J* 10.6, 5.5 Гц), 6.91 д (1H, ArH, *J* 8.9 Гц), 6.98 д (1H, ArH, *J* 7.9 Гц), 7.18 т (1H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.34 д (1H, ArH, *J* 8.8 Гц), 7.44 т (1H, ArH, *J* 7.8 Гц), 7.65 д (1H, ArH, *J* 7.7 Гц), 11.01 с (1H, NH_{индол}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 177.20, 154.15, 152.88, 143.22, 141.33, 130.80, 126.51, 124.80, 123.80, 122.16, 117.17, 116.21, 115.86, 110.47, 107.83, 107.40, 75.21, 72.32, 71.09, 62.09, 61.79, 61.19, 60.80, 60.61, 60.54, 56.14, 50.43, 49.84, 45.90, 40.60, 40.39, 40.18, 39.98, 39.77, 39.56, 39.35, 29.43, 28.79, 24.42. Найдено, %: С 67.14; Н 5.83; N 13.01. C₂₅H₂₄N₄O₄. Вычислено, %: С 67.55; Н 5.44; N 12.60.

Общая методика синтеза 2'-(R-арил)-2-оксо-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрилов. Суспензию бензилиденмалонитрила (4.5 ммоль), изатина (0.66 г, 4.5 ммоль) и пролина (0.52 г, 4.5 ммоль) в 10 мл изопропилового спирта перемешивали при комнатной температуре. За ходом реакции следили методом ТСХ. После окончания реакции осадок отфильтровывали и сушили.

2'-(4-Нитрофенил)-2-оксо-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил (4г) получали из 2-(4-нитробензилиден)малонитрила (0.89 г, 4.5 ммоль). Выход 1.30 г (84%), светло-серый порошок, т. пл. 183–184°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.70–1.83 м (1H, 7'-CH₂), 1.96–2.06 м (1H, 6'-CH₂), 2.23 д. д. т (2H, 7'-CH₂, *J* 13.5, 8.7, 4.3 Гц), 2.63 д. д. д (1H, 5'-CH₂, *J* 9.2, 7.0, 2.2 Гц), 3.32 м (2H, 5'-CH₂), 5.01 д. д (1H, 7a'-CH, *J* 8.0, 4.5 Гц), 5.06 с (1H, 2'-CH), 6.70–8.24 (8H, ArH), 10.77 с (1H, NH_{индол}). Найдено, %: С 64.07; Н 4.42; N 18.21. C₂₂H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: С 64.34; Н 4.05; N 18.76.

2'-(3,4-Дихлорфенил)-2-оксо-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил (4д) получали из 2-(3,4-дихлорбензилиден)малонитрила (1.00 г, 4.5 ммоль). Выход 1.25 г (68%), светло-кремовый порошок, т. пл. 128–130°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.75 м (1H, 6'-CH₂), 1.91–2.06 м (1H, 6'-CH₂), 2.18–2.28 м (2H, 6'-CH₂), 2.48 д. д (2H, 5'-CH₂, *J* 3.7, 1.8 Гц), 2.55–2.66 м (1H, 5'-CH₂), 3.24 т. д (1H, 5'-CH₂, *J* 9.5, 6.4 Гц), 4.91 с (1H, 2'-CH), 4.98 д. д (1H, 7a'-CH, *J* 8.1,

4.4 Гц), 6.72 д (1H, ArH, *J* 7.8 Гц), 6.97 д (1H, ArH, *J* 7.6 Гц), 7.20 т (1H, ArH, *J* 7.7 Гц), 7.42 д. д (1H, ArH, *J* 8.6, 2.3 Гц), 7.46 д. д (1H, ArH, *J* 8.5, 2.1 Гц), 7.65 м (2H, ArH), 7.78 м (1H, ArH), 10.81 с (1H, NH_{индол}). Найдено, %: С 62.01; Н 3.96; N 13.79. C₂₂H₁₆Cl₂N₄O. Вычислено, %: С 62.42; Н 3.81; N 13.42.

2'-Фенил-2-оксо-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил (4к) получали из бензилиденмалонитрила (0.89 г, 4.5 ммоль). Выход 1.19 г (70%), белый порошок, т. пл. 191–193°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.74 м (1H, 6'-CH₂), 2.00 м (1H, 6'-CH₂), 2.18–2.28 м (2H, 7'-CH₂), 2.21 д. д (2H, 5'-CH₂, *J* 3.7, 1.8 Гц), 2.60 м (1H, 5'-CH₂), 3.25 м (1H, 5'-CH₂), 4.77 с (1H, 2'-CH), 4.96 д. д (1H, 7a'-CH, *J* 8.1, 4.5 Гц), 6.68–7.76 (ArH, 7H), 10.67 с (1H, NH_{индол}). Найдено, %: С 74.13; Н 5.38; N 15.49. C₂₂H₁₈N₄O. Вычислено, %: С 74.56; Н 5.12; N 15.81.

Общая методика синтеза 2-оксо-1'-(R-арил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2',2'(1'H)-дикарбонитрилов. Смесь бензилиденмалонитрила (4.5 ммоль), изатина (0.66 г, 4.5 ммоль) и пролина (0.52 г, 4.5 ммоль) в 15 мл этилового спирта кипятили в течение 2 ч. После охлаждения к полученному раствору добавляли 10 мл дистиллированной воды, полученный осадок отфильтровывали и сушили.

2-Оксо-1'-(4-нитрофенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2',2'(1'H)-дикарбонитрил (5г) получали из 2-(4-нитробензилиден)малонитрила (0.89 г, 4.5 ммоль). Выход 1.35 г (87%), светло-желтый порошок, т. пл. 179–180°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.62–2.03 (6H, 5',6',7'-CH₂), 4.42 м (1H, 7a'-CH), 4.92 д (1H, 1'-CH, *J* 9.6 Гц), 6.98–8.01 м (ArH, 7H), 11.32 с (1H, NH_{индол}). Найдено, %: С 64.69; Н 4.46; N 18.24. C₂₂H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: С 64.34; Н 4.05; N 18.76.

2-Оксо-1'-(3,4-дихлорфенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2',2'(1'H)-дикарбонитрил (5д) получали из 2-(3,4-дихлорбензилиден)малонитрила (1.00 г, 4.5 ммоль). Выход 1.37 г (75%), кремовый порошок, т. пл. 128–130°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.78–2.04 м (6H, 5',6',7'-CH₂), 4.43 м (1H, 7a'-CH), 4.81 д (*J* 9.5 Гц, 1H, 1'-CH), 6.96–7.85 (ArH, 7H), 11.30 с (1H, NH_{индол}). Найдено, %: С, 62.01; Н, 3.96; N, 13.79. C₂₂H₁₆Cl₂N₄O. Вычислено, %: С, 62.42; Н, 3.81; N, 13.42.

2-Оксо-1'-фенил-5',6',7',7а'-тетрагидроспи-ро[индолин-3,3'-пирролизин]-2',2'(1'Н)-дикар-бонитрил (5к) получали из бензилиденмалоно-нитрила (0.89 г, 4.5 ммоль). Выход 1.30 г (76%), бежевый порошок, т. пл. 185–186°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.59–2.01 м (6H, 5',6',7'-CH₂), 4.42 т (1H, 7а'-CH, *J* 6.9 Гц), 4.58 д (1'-CH, *J* 2.1 Гц), 6.87–7.81 м (ArH, 7H), 10.98 с (1H, NH_{индол}). Найдено, %: С 74.83; Н 5.52; N 15.97. C₂₂H₁₈N₄O. Вычислено, %: С 74.56; Н 5.12; N 15.81.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Борисова Светлана Васильевна, <https://orcid.org/0000-0001-8025-1296>

Мещерякова Анна Аркадьевна, <https://orcid.org/0000-0002-8039-1106>

Сорокин Виталий Викторович, <http://orcid.org/0000-0002-5861-3307>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Molteni G., Silvani A. // Eur. J. Org. Chem. 2021. Vol. 202. P. 1653. doi 10.1002/ejoc.202100121
- Izmest'ev A.N., Gazieva G., Kravchenko A.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 56. N 3. P. 255. doi 10.1007/s10593-020-02654-z
- Zhao H., Zhao Y. // Molecules. 2023. Vol. 28. P. 113. doi 10.3390/molecules28186488
- Breugst M., Reissig H. U. // Angew. Chem. Int. Ed. 2020. Vol. 59. P. 12293. doi 10.1002/anie.202003115
- Brandão P., Marques C.S., Carreiro E.P., Pineiro M., Burke A.J. // Chem. Record. 2021. Vol. 21. N 4. P. 924. doi 10.1002/tcr.202000167
- Panda S.S., Girgis A.S., Aziz M.N., Bekheit M.S. // Molecules. 2021. Vol. 28. doi 10.3390/molecules28020618
- Boddy A.J., Bull J.A. // Org. Chem. Front. 2021. Vol. 8. P. 1026. doi 10.1039/d0qo01085e
- Nasri S., Bayat M., Mirzaei F. // Top. Curr. Chem. 2021. Vol. 379. P. 121. doi 10.1007/s41061-021-00337-7
- Ratmanova N.K., Andreev I.A., Leontiev A.V., Momotova D., Novoselov A.M., Ivanova O.A., Trushkov I.V. // Tetrahedron. 2020. Vol. 76 P. 25. doi 10.1016/j.tet.2020.131031
- Chiacchio M.A., Legnani L. // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol. 25. P. 12. doi 10.3390/ijms25021298
- Domingo L.R., Kula K., Rios-Gutiérrez M. // Eur. J. Org. Chem. 2020. Vol. 37. P. 5938. doi 10.1002/ejoc.202000745
- Senthil Kumar G., Satheeshkumar R., Kaminsky W., Platts J., Rajendra Prasad K.J. // Tetrahedron Lett. 2014. Vol. 55. P. 5475. doi 10.1016/j.tetlet.2014.08.036
- Altowyan M.S., Soliman S.M., Haukka M., Al-Shaalan N.H., Alkharboush A.A., Barakat A. // Crystals. 2022. Vol. 12. N 1. Art. no. 5. doi 10.3390/cryst12010005
- Barakat A., Haukka M., Soliman, S.M., Ali M., Al-Majid A.M., El-Faham A., Domingo L.R. // Molecules. 2021. Vol. 26. N 23. Art. no. 7276. doi 10.3390/molecules26237276
- Barakat A., Soliman S.M., Al-Majid A.M., Ali M., Islam M.S., Elshaier Y.A.M.M., Ghabbour H.A. // J. Mol. Struct. 2018. Vol. 1152. P. 101. doi 10.1016/j.molstruc.2017.09.086
- Peng C., Ren J., Xiao J.A., Zhang H., Yang H., Luo Y. // Beilstein J. Org. Chem. 2014. Vol. 10. P. 352. doi 10.3762/bjoc.10.33
- Anis'kov A., Klochkova I., Tumskiy R., Yegorova A. // Molecules. 2017. Vol. 22. N 12. Art. no. 2134. doi 10.3390/molecules22122134
- Haddad S., Boudrigha S., Porzio F., Soldera A., Askri M., Knorr M., Rousselin Y., Kubicki M.M., Golz C., Strohm-ann C. // J. Org. Chem. 2015. Vol. 80. N 18. P. 9064. doi 10.1021/acs.joc.5b01399
- Moshkin V.S., Martynov K.V., Sosnovskikh V.Y. // Tetrahedron Lett. 2020. Vol. 61. N 16. Art. no. 151770. doi 10.1016/j.tetlet.2020.151770
- Taha A.G., Elboray E.E., Kobayashi Y., Furuta T., Abbas-Temirek H.H., Aly M.F. // J. Org. Chem. 2021. Vol. 86. N 1. P. 547. doi 10.1021/acs.joc.0c02241
- Dandia A., Khan S., Soni P., Indora A., Mahawar D.K., Pandya P., Chauhan C.S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. N 13. P. 2873. doi 10.1016/j.bmcl.2017.04.083
- Tabatabaei Rezaei S.J., Nabid M.R., Yari A., Ng S.W. // Ultrasonics Sonochemistry. 2011. Vol. 18. N 1. P. 49. doi 10.1016/j.ultsonch.2010.05.016
- Vidya S., Priyan K., Velayudhan Jayasree D., Deepthi A., Biju P.G. // Synth. Commun. 2019. Vol. 49. N 12. P. 1592. doi 10.1080/00397911.2019.1605444
- Борисова С.В., Сорокин В.В. // ЖОХ. 2022. Т. 92. Вып. 1. С. 22. doi 10.31857/S00444460X22010048; Borisova S.V., Sorokin V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 1. P. 10. doi 10.1134/S1070363222010030
- Kutyashev I.B., Ulitko M.V., Barkov A.Y., Zimitskiy N.S., Korotaev V.Y., Sosnovskik V.Y. // New J. Chem. 2019. Vol. 43. P. 18495. doi 10.1039/C9NJ04498A
- Кутяшев И.Б., Барков А.Ю., Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я. // ХГС. 2019. Т. 55. № 6. С. 529; Kutyashev I.B., Barkov A.Yu., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. N 6. P. 529. doi 10.1007/s10593-019-02490-w

Interconversions of 1,3-Dipolar Cycloaddition Products of Azomethine Ylides and Ylidenemalonitriles

S. V. Borisova^{a,*}, A. A. Meshcheryakova^b, and V. V. Sorokin^b

^a *Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, 410012 Russia*

^b *Saratov State University named after N. G. Chernyshevsky, Saratov, 410012 Russia*

**e-mail: chuvaikinasv@gmail.com*

Received June 10, 2024; revised July 7, 2024; accepted July 9, 2024

New substituted spiropyrrole(z)idynes were synthesized by the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of ylidenemalonitriles and azomethine ylides generated *in situ* by condensation of isatin and α -amino acids (sarcosine, proline). The products's features of the regio- and diastereochemical structure were elucidated depending on the nature of the amino acid and the reaction conditions. Based on data from the analysis of the spectra of cycloaddition products obtained under various conditions, as well as some additional experiments, a probable scheme for the formation of products was proposed, including retro-1,3-dipolar cycloaddition and the retro-Mannich reaction. Methods for the selective synthesis of isomeric spiropyrrolizidines were developed.

Keywords: spirooxindoles, 1,3-dipolar cycloaddition, azomethine ylides, idemalonitriles, retro-1,3-dipolar cycloaddition