

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Филатов Вадим Евгеньевич

**Спиро- и диспиро-индолинон- β -лактамы: синтез и исследование
биологической активности**

1.4.3 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель
Доктор химических наук, доцент
Белоглазкина Е.К.

Москва – 2022

Оглавление

1. Введение	4
2. Обзор литературы	8
Белок-белковое взаимодействие p53-MDM2 как мишень противоопухолевой терапии. Синтез и противоопухолевые свойства спироиндолин-2-онов.....	8
2.1.Таргетная терапия онкологических заболеваний	8
2.1.1.Терапия на основе низкомолекулярных ингибиторов	10
2.1.2.Клеточный белок MDM2 - перспективная мишень для таргетной терапии	11
Цис-имидазолины – ингибиторы MDM2.....	13
Пиперидиноны как ингибиторы MDM2	14
Пирролидины – ингибиторы MDM2	16
Дигидроизохинолиноны как ингибиторы MDM2.....	17
Спиро-индолин-2-оны – ингибиторы MDM2	17
2.2. Синтетические подходы к получению спироиндолинонов	18
2.3. Стереохимия кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру	39
2.4. Подходы к получению синтетических предшественников спирооксиндоло-β-лактамов	44
3. Обсуждение результатов.....	50
3.1. Компьютерное моделирование	50
3.2. Выбор синтетической стратегии и получение предшественников спирооксиндоло-β-лактамов.....	55
3.2.1. Синтез N-арил-3-иминоиндолин-2-онов	56
3.2.2. Синтез фенилуксусных кислот	65
3.3. Синтез спирооксиндоло-β-лактамов.....	67
3.3.1. Разработка и оптимизация синтетических подходов	67
3.3.2. Анализ структуры спирооксиндоло-β-лактамов.....	75
3.3.3. Анализ факторов, влияющих на диастереоселективность реакции.....	77
3.3.4. Тестирование биологической активности спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диононов	79
Противоопухолевая активность	79
Антибактериальная активность.....	83
3.4. Получение диспиро-оксиндоло-β-лактамов	84
3.4.1. Получение синтетических предшественников диспироиндолин-2-онов	87

3.4.2. Синтез диспироиндолин-2-онов	89
3.4.3. Анализ структуры диспироиндолин-2-онов.....	90
3.4.4. Анализ факторов, влияющих на диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения.....	93
3.4.5. Исследование биологической активности диспироиндолин-2-онов	95
Противоопухолевая активность	95
Антибактериальная активность.....	96
4. Экспериментальная часть.....	98
4.1. Общие сведения.....	98
4.2. Синтез исходных соединений	98
4.3. Синтез фенилазидов (общая методика).....	112
4.4. Синтез алкоксифенилазидов (общая методика).....	115
4.5. Синтез фенилуксусных кислот (общая методика).....	116
4.6. Синтез бис-арил спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов (общая методика)	117
4.7. Синтез N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот (общая методика).....	141
4.8. Синтез диспирооксиндоло- β -лактамов (общая методика).....	145
Заключение.....	150
Список литературы.....	151

1. Введение

Актуальность темы. Онкологические заболевания представляют собой острую социальную проблему, являясь главной причиной высокой смертности по всему миру. Классические подходы к терапии онкологических заболеваний не всегда позволяют быстро и эффективно подавить развитие опухоли, и зачастую сопряжены с рисками для здоровья пациента. При этом таргетная противоопухолевая терапия, предполагающая преимущественное или исключительное воздействие на опухолевые клетки с минимальным повреждением здоровых тканей, является привлекательной альтернативой классической химиотерапии. В связи с этим активно развиваются направления исследований, связанные с поиском молекулярных мишеней, отвечающих за рост и развитие опухолей, и разработкой терапевтических агентов, воздействующих на эти мишени. Одним из актуальных направлений дизайна и синтеза таргетных противоопухолевых агентов является разработка низкомолекулярных ингибиторов клеточного белка MDM2, гиперэкспрессия которого способствует устойчивому развитию опухолей. Эффективное блокирование MDM2 приводит к высвобождению клеточного белка p53, одной из функций которого является запуск механизма апоптоза в опухолевых клетках.

Степень разработанности темы. К настоящему моменту известно несколько эффективных ингибиторов клеточного белка MDM2, включая соединения класса спироиндолин-2-онов. Эти соединения находятся на различных стадиях испытаний и еще не введены в широкую клиническую практику. На момент начала данной диссертационной работы в литературе отсутствовали сведения о синтезе диарилзамещенных спиро-оксиндоло- β -лактамов и изучении моно-спирооксиндоло- β -лактамов в качестве противоопухолевых агентов. Диспиро-оксиндоло- β -лактамы до наших исследований описаны не были.

Целью работы являлся дизайн новых эффективных ингибиторов онкобелка MDM2 на основе структуры спирооксиндоло- β -лактама, а также разработка универсальных и эффективных методов их синтеза и изучение зависимости цитотоксической активности от структуры синтезированных спиросоединений.

Задачами исследования являлись: 1) дизайн нового класса индолин-2-онов, спиросочленённых с β -лактамным циклом и обладающих потенциалом в качестве низкомолекулярных противоопухолевых агентов – ингибиторов онкобелка MDM2; 2) разработка и оптимизация подходов к получению 3-арилиминоиндолин-2-онов – основных синтетических предшественников спиро-индолин- β -лактамов; 3) разработка

и оптимизация методов диастереоселективного синтеза спиро- и диспиро-[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов реакциями кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру; 4) синтез серии спиро- и диспиро-оксиндоло- β -лактамов с экзоциклическими заместителями, выбранными на основе данных компьютерного моделирования; 6) изучение антипролиферативной активности полученных соединений, исследование зависимости биологической активности от структуры.

Объектами исследования являлись 3-арилиминоиндолин-2-оны, фенилуксусные кислоты, N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновые кислоты и их спиро- и диспиро-производные.

Предметом исследования являлись методы получения 3-арилиминоиндолин-2-онов, N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот, спиро- и диспиро-оксиндоло- β -лактамов, диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру, а также зависимость цитотоксичности оксиндоло- β -лактамов от их структуры.

Научная новизна работы состоит в том, что: 1) осуществлен дизайн новых классов ингибиторов MDM2 на основе индолин-2-онов, спирочленённых с β -лактамым циклом; 2) разработаны методологии синтеза новых классов моно-спиро-оксиндоло- β -лактамов; 3) показана возможность изменения диастереоселективности реакции кетен-иминового циклоприсоединения в зависимости от температурного режима и полярности растворителя; 4) впервые осуществлен синтез ди-спиро-оксиндоло- β -лактамов; 5) исследована цитотоксическая активность полученных спиро- и диспиро-индолин- β -лактамов, установлена ее зависимость от структуры.

Теоретическая и практическая значимость работы: 1) представлен структурно-ориентированный подход к дизайну новых низкомолекулярных ингибиторов MDM2 на основе спиро- β -лактамов; 2) разработана методология получения 3-арилиминоиндолин-2-онов аза-реакцией Виттига; 3) разработаны методологии получения бис-арил спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов и диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин]-2,2'',4'-трионов; 4) исследована зависимость диастереоселективности реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру между арилкетенами и изатинимидами от температурного режима и полярности растворителя; 5) изучена цитотоксическая активность полученных спиро- и диспирозоединений *in vitro*.

Методология диссертационного исследования. Методическая часть исследования состояла в осуществлении дизайна и синтеза новых классов ингибиторов онкобелка MDM2 на основе спироиндолин-2-онов. Молекулярное моделирование структуры новых соединений проводилось с использованием программных пакетов ChemBio3D и

AutoDockVina. Исходные соединения были получены с помощью методов, основанных на реакциях конденсации аминов с карбонильными соединениями, нуклеофильного замещения, аза-реакции Виттига, окислительной перегруппировки ацетофенонов. Целевые спироиндолин-2-оны были получены с помощью методов, основанных на реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру. Очистка полученных соединений проводилась хроматографическими методами, перекристаллизацией и экстракцией. Структура, состав и чистота полученных соединений определялась методами ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ТСХ, ЖХМС, РСА.

Положения, выносимые на защиту:

1) Новые классы спироиндолин-2-онов – спиро- и диспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионы обладают потенциалом в качестве низкомолекулярных противоопухолевых агентов – ингибиторов онкобелка MDM2;

2) Соединения класса бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов диастереоселективно могут быть получены в реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру 3-арилиминоиндолин-2-онов с производными фенилуксусных кислот с препаративными выходами;

3) Изменение температурного режима и полярности растворителя позволяет регулировать диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру;

4) *Цис*-диастереомеры бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов проявляют более высокую цитотоксическую активность по сравнению с *транс*-диастереомерами;

5) Диспирооксиндоло- β -лактамы класса диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин]-2,2'',4'-трионов могут быть получены реакциями замещенных 3-арилиминоиндолин-2-онов с производными N-замещенных 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот с высокой *транс*-диастереоселективностью;

6) Введение второго спиросочленения в β -лактамный цикл спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов повышает их цитотоксическую активность.

Личный вклад автора. Автором осуществлен сбор и анализ литературных данных по тематике исследования. Автор принимал участие в составлении плана исследований. Автором осуществлен дизайн структур методом молекулярного докинга, синтез целевых соединений, регистрация спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка материалов исследования к публикации в научных изданиях. Подготовка к публикации полученных результатов проводилась совместно с соавторами, причём вклад соискателя был основополагающим.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ: 4 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3 - органическая химия, 7 тезисов докладов на международных и российских конференциях

Апробация результатов. Основные результаты диссертационной работы были представлены на международных и российских конференциях: XV Всероссийская научно-практическая конференция имени А.Ю. Барышникова (2018), Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней" (WSOC-2019), The Fifth International Scientific Conference "Advances in Synthesis and Complexing" (2019), Школа-конференция ХимРар по медицинской химии (МедХимРар-21), Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии (MEDCHEMSCHOOL2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021», Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022».

Структура и объем работы. Работа состоит из шести разделов: введения, обзора литературы на тему «Белок-белковое взаимодействие p53-MDM2 как мишень противоопухолевой терапии. Синтез и противоопухолевые свойства спироиндолин-2-онов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 173 листах машинописного текста, содержит 77 схем, 28 рисунков, 23 таблицы. Список цитируемой литературы включает 213 наименований.

2. Обзор литературы

Белок-белковое взаимодействие p53-MDM2 как мишень противоопухолевой терапии. Синтез и противоопухолевые свойства спироиндолин-2-онов

Учитывая, что задачей диссертационной работы является дизайн и синтез ингибиторов онкобелка MDM2, содержащих спирооксиндоло- β -лактамный фрагмент, обзор литературы состоит из четырех основных разделов. В первой части рассмотрены общие сведения о таргетной терапии онкологических заболеваний, клеточном белке MDM2 и его известных низкомолекулярных ингибиторах. Во втором разделе описаны известные к настоящему времени синтетические подходы к получению спироиндолинонов. В третьей части подробно рассмотрены стереохимические аспекты реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру, как наиболее удобного и универсального метода создания спиро- β -лактамного фрагмента. В четвертом разделе представлены методы получения синтетических предшественников спирооксиндоло- β -лактамов, синтез которых было необходимо провести в ходе диссертационного исследования.

2.1. Таргетная терапия онкологических заболеваний

Несмотря на то, что классическая химиотерапия является наиболее распространённым методом терапии опухолевых заболеваний, ее успех ограничен недостаточной селективностью по отношению к опухолевым тканям. Это приводит к недостаточной концентрации терапевтического агента в опухолевых клетках, так как агент распределяется, в том числе, и в здоровые ткани, что влечет за собой нежелательные побочные эффекты. К наиболее широко применяемым цитотоксическим препаратам вырабатывается резистентность, что делает дальнейшую терапию неэффективной или даже опасной. Кроме того, резистентность к эндогенным токсическим агентам в опухолевых тканях вырабатывается быстрее, чем в здоровых [1,2].

На этом фоне в последние годы всё большее развитие получает таргетная терапия онкологических заболеваний. Растущая роль таргетной терапии подтверждается статистическими исследованиями рынка противоопухолевых препаратов [3,4]. Особенностью терапевтических агентов, применяемых в рамках таргетной терапии, является специфичность к опухолевым клеткам. Такая специфичность позволяет достигать концентрации препарата в пораженных тканях, необходимой для эффективного уничтожения злокачественного образования, при минимальном токсическом воздействии на здоровые клетки. Эффект достигается за счет направленного воздействия на определенные молекулярные мишени, характерные исключительно или в большей

степени для опухолевых клеток, либо играющие ключевую роль в росте и развитии опухоли. Таким образом, к таргетной терапии можно отнести подходы, основанные на направленной доставке токсических агентов, либо на блокировании пролиферации клеток за счет внешней модуляции клеточных циклов.

Среди направлений таргетной терапии наибольшее развитие получили:

1) терапия с использованием моноклональных антител, позволяющая на основе комплементарного связывания с соответствующими антигенами добиться максимальной специфичности [5,6];

2) терапия с использованием пролекарств, заключающаяся в селективной активации изначально не токсичных агентов в опухолевых клетках. Переключение терапевтического агента в активную форму происходит под действием эндогенных факторов или энзимов, характерных для опухолевых клеток, либо экзогенных, обладающих возможностью селективной доставки в опухоль [7,8];

3) терапия с использованием низкомолекулярных ингибиторов, нацеленных на специфические молекулы-мишени, необходимые для роста и развития опухоли, метастазирования и ангиогенеза [9,10].

Одним из важных преимуществ последнего метода является возможность перорального введения препаратов, что в значительной мере упрощает терапевтическую процедуру и, следовательно, её стоимость [1]. Кроме того, широкий выбор известных мишеней открывает возможности для дизайна наиболее селективного и, как следствие, эффективного терапевтического агента. По состоянию на 2020 год *Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США* одобрено более 30 низкомолекулярных агентов таргетной терапии (Таблица 1) [11].

Таблица 1. Низкомолекулярные агенты таргетной противоопухолевой терапии

<i>Препарат</i>	<i>Мишень</i>	<i>Заболевание</i>
Alectinib, brigatinib, crizotinib, ceritinib, lorlatinib	ALK	Немелкоклеточный рак легкого
Venetoclax	BCL2	Хронический и острый миелоидный лейкоз
Bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	BCR–ABL	Хронический миелоидный лейкоз

Imatinib	BCR–ABL	Хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миелодиспластические и миелопролиферативные заболевания
Vemurafenib	BRAF	Меланома, болезнь Эрдгейма-Честера
Dabrafenib	BRAF	Меланома, немелкоклеточный рак легкого, анапластический рак щитовидной железы
Encorafenib	BRAF	Меланома
Acalabrutinib	BTK	Мантийноклеточная лимфома, хронический лимфолейкоз
Ibrutinib	BTK	Хронический лимфолейкоз и малая лимфоцитарная лимфома, мантийноклеточная лимфома, лимфома маргинальной зоны, макроглобулинемия Вальденстрема
Zanubrutinib	BTK	Мантийноклеточная лимфома

Представленные данные свидетельствуют о возможности применения таргетной терапии для подавления широкого спектра злокачественных новообразований, в том числе таких трудноизлечимых разновидностей, как рак лёгкого и различные формы лейкоза. В связи с этим растёт интерес к дизайну и синтезу соединений, обладающих потенциалом в качестве таргетных препаратов [12].

2.1.1. Терапия на основе низкомолекулярных ингибиторов

В основе применения низкомолекулярных соединений-ингибиторов для блокирования специфических молекулярных мишеней лежит идея внешнего регулирования клеточных циклов. Такое регулирование может позволить остановить рост опухоли за счет направленного воздействия на белки, ответственные за клеточное деление. Так например, комбретастатин А4, связываясь в белком тубулином, препятствует осуществлению функции, отвечающей за формирование веретена деления – важного этапа в размножении клетки [13].

Особого внимания заслуживает направление таргетной терапии, в основе которого лежит модуляция клеточных циклов для контролируемого запуска апоптоза (Рисунок 1). Особенностью апоптотического пути утилизации опухоли является отсутствие воспалительных процессов, сопровождающих гибель клетки. В клетках млекопитающих основной причиной запуска апоптоза является разрушение митохондриальной мембраны с последующим высвобождением цитохрома С. Данный процесс приводит к активации

ферментов группы каспаз, которые участвуют в протеолитической деградации белков [14].

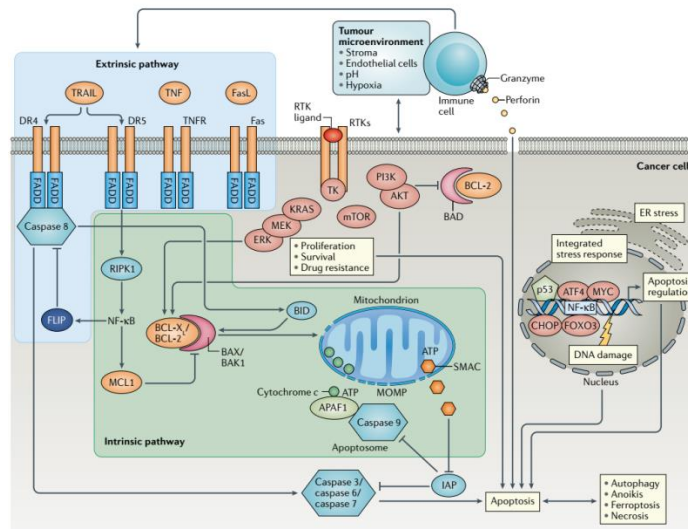


Рисунок 1. Сигнальные пути запуска апоптоза.

Высвобождению цитохрома С способствуют про-апоптотические белки, относящиеся к семейству BCL-2, такие как BAX, BAK1 и др. В тоже время ряд белков той же группы, например, BCL-2, BCL-W, BCL-X_L, препятствуют разрушению митохондриальной мембраны. В здоровых клетках про-апоптотические белки находятся в динамическом равновесии с белками-антагонистами. В случае критического повреждения ДНК происходит смещение равновесия за счет фосфорилирования и активации транскрипции соответствующих белков [15].

2.1.2. Клеточный белок MDM2 - перспективная мишень для таргетной терапии

Среди транскрипционных факторов важное место занимает клеточный белок p53. Данный белок участвует в активации транскрипции ряда про-апоптотических белков, таких как BAX, PUMA, NOXA. Помимо этого, p53 участвует в регуляции метаболизма, восстановлении ДНК, дифференцировке и возобновлении стволовых клеток (Рисунок 2). В нормальных условиях активность белка p53 поддерживается на низком уровне. Однако в случае возникновения стрессового сигнала активируется накопление в клетке p53, который запускает остановку клеточного цикла и проверку целостности структуры ДНК. В случае критического повреждения происходит активация транскрипции про-апоптотических белков, что приводит к гибели клетки [16].

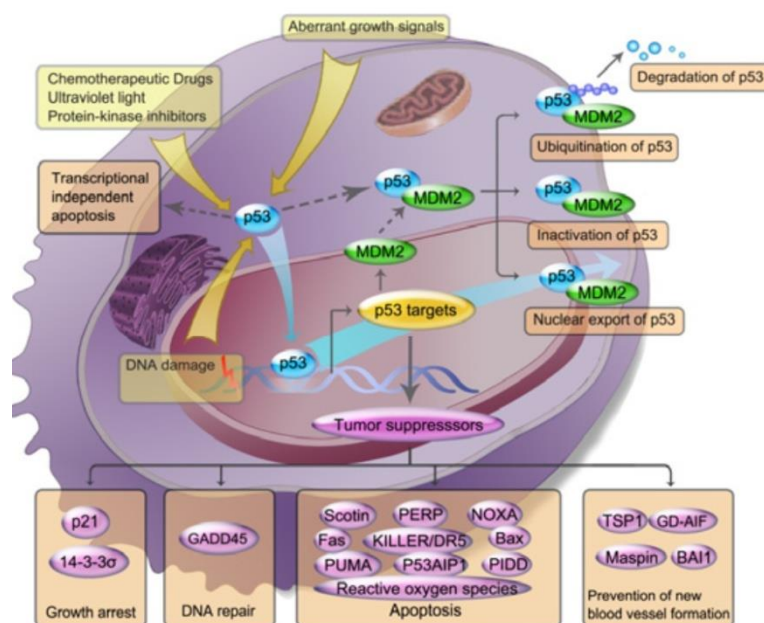


Рисунок 2. Роль белка p53 в клеточном цикле

Таким образом, p53 выполняет функцию «стража генома» и способствует подавлению развития опухолевых клеток. Пролиферация опухолей зачастую сопряжена с нарушением нормальной работы белка p53 за счет мутаций генов, кодирующих его функциональные домены, либо за счет полного ингибирования белками-антагонистами. Наиболее известным среди последних является клеточный белок MDM2, связывающий и убиквитинирующий p53 для последующей протеасомной деградации. В здоровых клетках p53 участвует в транскрипции MDM2, формируя цикл обратной связи, позволяющий поддерживать нормальную активность p53. Однако, как показано в ряде работ, в опухолевых клетках может происходить избыточная экспрессия белка MDM2. Это приводит к полному подавлению p53 и как следствие к устойчивому развитию опухоли [11,17,18]. В связи с этим ингибирование клеточного белка MDM2 и блокирование его взаимодействия с белком p53 рассматривается как перспективный подход терапии опухолевых заболеваний [18,19].

Анализ структуры белков p53 и MDM2, а также их комплекса, позволил установить строение основного сайта связывания и сформулировать структурные требования к потенциальным ингибиторам. Основной вклад в связывание белков вносит взаимодействие аминокислотных остатков Phe19, Trp23 и Leu26 белка p53 с гидрофобным карманом MDM2. При этом индольный фрагмент триптофана размещается в наиболее глубокой точке гидрофобного кармана, обеспечивая эффективное связывание белков [20–22].

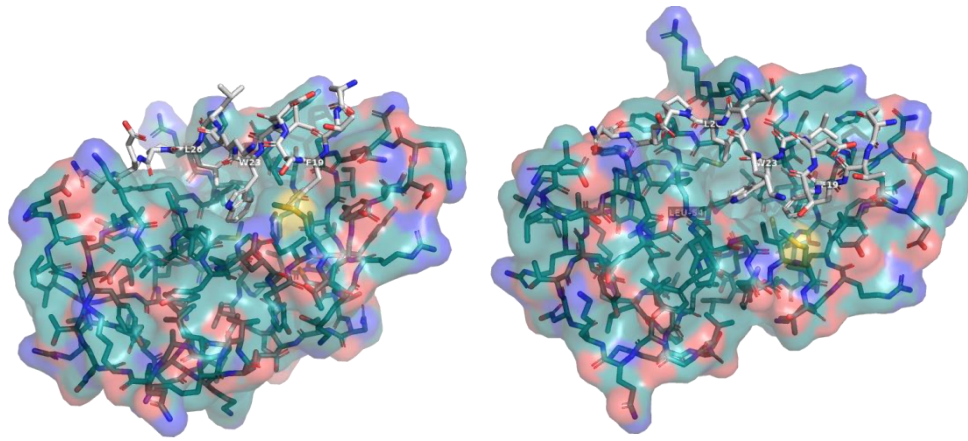


Рисунок 3. Белковый комплекс p53-MDM2

На основе полученных данных было предложено несколько альтернативных структурных типов ингибиторов MDM2 (Рисунок 3), направленных на восстановление функций белка p53 через блокирование MDM2/X [23]. Среди них - представители класса имидазолов (Nutlin-3a и его структурные аналоги, такие как RG-7112), пиперидинов (HDM201 [24], AMG 232 [25]), пирролидинов (RG-7388 [26]), дигидроизохинолинонов (CGM-097 [27]), спироиндолинонов (APG-115, SAR405838). Несмотря на значительные структурные различия, все указанные ингибиторы демонстрируют высокую антипролиферативную активность. Отдельные представители ингибиторов MDM2 успешно прошли доклиническое тестирование и находятся на различных стадиях клинических испытаний. Далее в обзоре рассмотрены представители указанных структурных типов соединений.

Цис-имидазолины – ингибиторы MDM2

Первым соединением, продемонстрировавшим эффективное ингибирование MDM2, является Nutlin-3a (Рисунок 4), относящийся к классу имидазолинов. Nutlin-3a или (-)-Nutlin-3 является одним из энантиомеров Nutlin-3; изомерный ему Nutlin-3b или (+)-Nutlin-3 имеет активность в 150 раз ниже, чем Nutlin-3a.

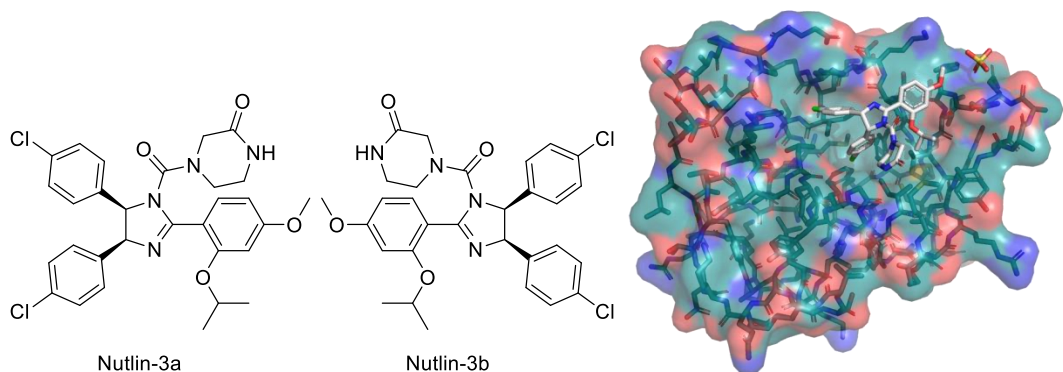


Рисунок 4. Структура Nutlin-3a и Nutlin-3b; комплекс Nutlin-3a с мишенью (MDM2) [28].

Препарат успешно прошел первую фазу клинических испытаний, однако выявленная позднее высокая токсичность не позволила ввести Nutlin в клиническую практику. Кроме того, была показана недостаточная эффективность препарата против опухолей, в которых наблюдается гиперэкспрессия белка MDMX, известного также как MDM4. Так, согласно данным, представленным в [29], показатели ингибирования белка MDM2 и MDM4 различаются на два порядка. Последний белок имеет структуру, схожую с MDM2, в связи с чем способен эффективно связывать p53. Поэтому при проведении доклинических испытаний препаратов, механизм действия которых основан на реактивации белка p53, особое внимание уделяется способности агента эффективно ингибировать как MDM2, так и MDM4. Это в значительной степени ограничивает возможности применения Nutlin-3a[30].

Несмотря на это, исследования ингибиторов на основе имидазолинов продолжают [31,32]. Так, на основе Nutlin-3a было разработано соединение RG-7112 (Рисунок 5). Утверждается, что по сравнению с Nutlin-3a соединение RG-7112 обладает лучшими фармакокинетическими параметрами, большей химической стабильностью и сродством к MDM2.

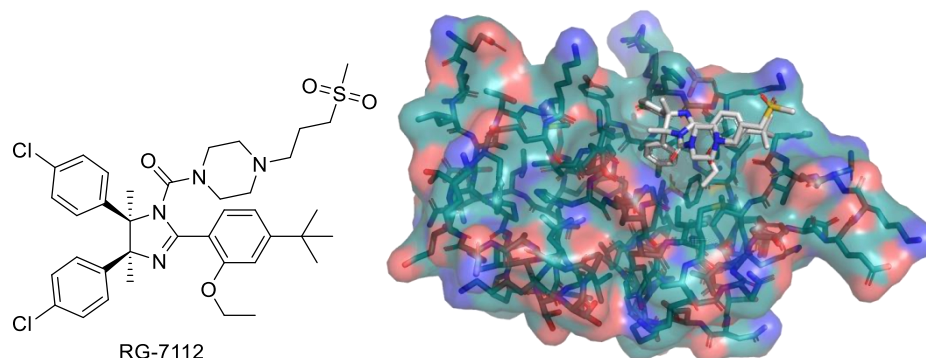


Рисунок 5. Структура молекулы RG-7112; ее связывание с мишенью (MDM2) [33].

Однако несмотря на высокий потенциал RG-7112 в терапии липосаркомы, его применение сопровождается различными побочными эффектами, что накладывает ограничения на применение препаратов на основе RG-7112 [34].

Пиперидиноны как ингибиторы MDM2

В результате успешного применения методов молекулярного моделирования, учитывающих структурные особенности белкового комплекса p53-MDM2, сотрудниками компании Amgen был разработан новый структурный мотив ингибиторов MDM2. В качестве основы нового класса было выбрано пиперидиновое ядро, и в ходе исследования зависимости комплексов ингибиторна основе пиперидинона с белком MDM2 было разработано соединение AMG232 [34].

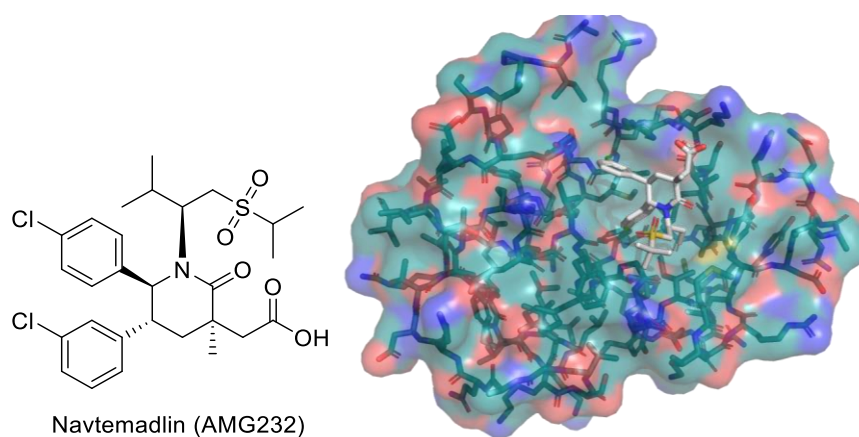


Рисунок 6. Структура AMG232; связывание с мишенью (MDM2) [35].

In vitro исследование антипролиферативной активности AMG232 на клеточных линиях HCT116(p53^{wt}) и p53-дефицитной линии HCT116(p53^{-/-}) продемонстрировало высокую (в более чем 2500 раз) селективность, свидетельствующую в пользу p53-опосредованного механизма. Дальнейшее исследование эффективности препарата *in vivo* подтвердило терапевтический потенциал AMG232. Однако согласно данным отчета о проведении 1-й фазы клинических испытаний [25], позднее было установлено, что применение препарата вызывает серьезные побочные эффекты, такие как нейтропения (снижение концентрации белых кровяных клеток). В связи с этим испытания AMG232 были остановлены.

Соединение Siremadlin, известное также как HDM201, является примером альтернативного подхода к дизайну ингибиторов MDM2, содержащих пиперидиновое ядро. Строение молекулы HDM201 позволяет отнести ее как к пиперидинонам, так и к имидазолинам и пирролидинам. Плоская структура имидазоло-пирролидинового ядра молекулы HDM201 эффективно блокирует гидрофобную впадину MDM2, повышая селективность и ингибирующую активность.

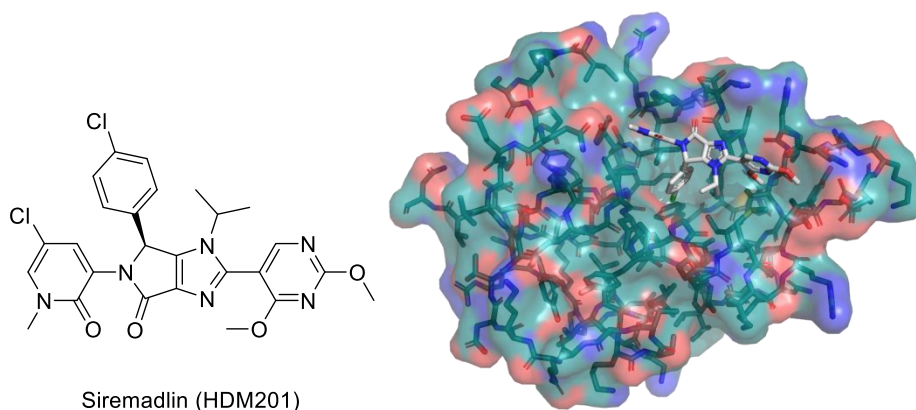


Рисунок 7. Структура HDM201; связывание с мишенью (MDM2) [36].

Согласно данным отчета о проведении доклинических испытаний [35], применение HDM201 позволило добиться устойчивого противоопухолевого эффекта. В рамках

проводимых исследований было обнаружено, что введение единовременной высокой дозы препарата индуцирует повышение активности про-апоптотического белка PUMA, приводя к полному подавлению опухоли. Такой подход может позволить избежать негативных побочных эффектов, вызываемых длительным приемом противоопухолевых препаратов. Дальнейшие клинические испытания подтвердили высокую противоопухолевую активность HDM201 при лечении лейкоза [36]. Основным побочным эффектом терапии с применением HDM201 является тромбоцитопения (снижение уровня тромбоцитов в крови), возникающая в результате блокирования MDM2 в клетках костного мозга.

Пирролидины – ингибиторы MDM2

В процессе исследования корреляции между конформационной динамикой пирролидинового цикла и связыванием лигандов на его основе с белковой мишенью MDM2 был обнаружен новый структурный тип ингибиторов MDM2, в основе которых лежит 3-цианопирролидиновое ядро. В результате анализа зависимости биологической активности от строения ингибитора была выбрана наиболее перспективная структура противоопухолевого агента – RG-7388 (Рисунок 8).

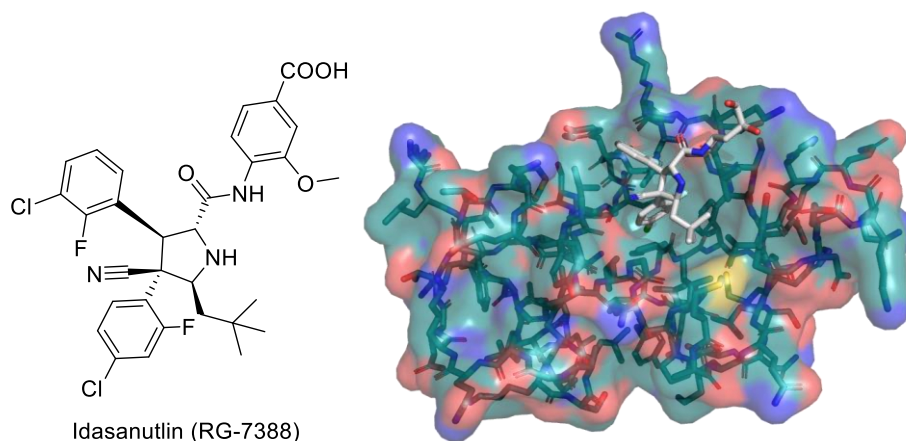


Рисунок 8. Структура RG-7388; связывание с мишенью (MDM2) [38].

Согласно данным, представленным в работе [38], ингибитор RG-7388 демонстрирует селективное связывание с мишенью с последующей активацией p53. RG-7388 обладает аналогичным с RG-7112 внутриклеточным механизмом действия, но проявляет более высокую ингибирующую активность и селективность. Так, RG-7388 проявляет цитотоксическую активность при концентрации агента на порядок ниже, чем RG-7112. Несмотря на подтвержденную клиническую эффективность RG-7388 [37], применение его сопровождается рядом побочных эффектов. Утверждается, что данные эффекты являются результатом действия агента на мишень – MDM2 – в нормальных неопухолевых клетках.

Дигидроизохинолиноны как ингибиторы MDM2

Согласно работе [38], первые представители ингибиторов клеточного белка MDM2 на основе дигидроизохинолинонового ядра были разработаны в результате успешного применения методов виртуального скрининга. Дальнейшая оптимизация структуры на основе данных о характере связывания модельного соединения с мишенью позволила определить структуру наиболее эффективного ингибитора – CGM-097 (Рисунок 9).

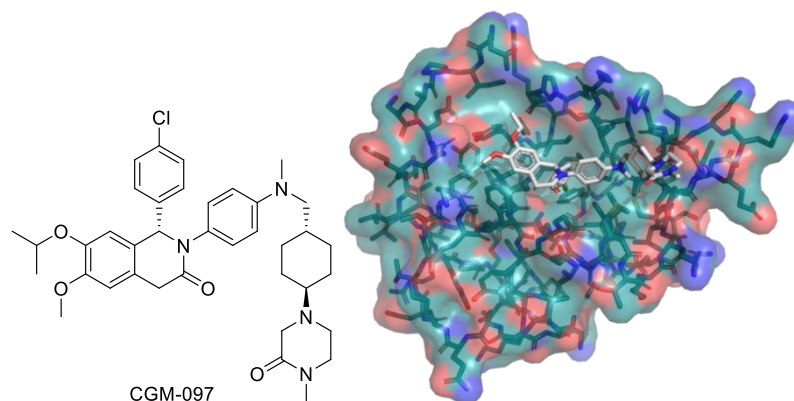


Рисунок 9. Структура CGM-097; связывание с мишенью (MDM2) [40]

Интересной особенностью соединений дигидроизохинолинонового ряда является их видовая специфичность. Так, согласно данным *in vivo* исследований, CGM-097 в 16, 37 и 51 раз более эффективно ингибирует человеческий белок MDM2 по сравнению с MDM2 собак, крыс и мышей соответственно. Согласно данным отчета о клинических испытаниях [27], эффективность CGM-097 в терапии солидных опухолей (на выборке из 51 пациента) составила 39%. В источнике указывается, что терапия сопровождается характерными для ингибиторов MDM2 побочными эффектами.

Спиро-индолин-2-оны – ингибиторы MDM2

Большое внимание различных научных групп привлекает направление, связанное с дизайном и синтезом низкомолекулярных ингибиторов MDM2 на основе спироиндолинонов. Главной причиной такого интереса является то, что строение ингибитора в данном случае имитирует структуру белка p53 (Рисунок 10).

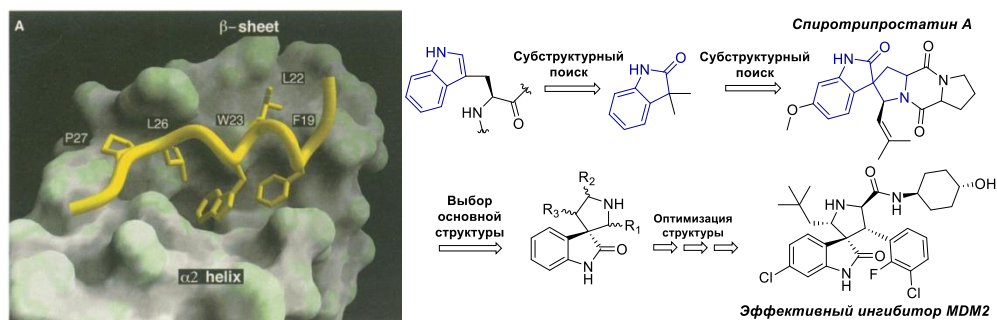


Рисунок 10. Структурно-ориентированный дизайн новых классов ингибиторов MDM2

Индольный фрагмент триптофана, играющий значительную роль в связывании p53 с MDM2, в структуре ингибитора можно заменить на оксиндольный. Последний является не только удачной биоизостерической заменой триптофану, но и обеспечивает возможность введения спиросоочленения, которое позволяет повысить стабильность и конформационную жесткость молекулы ингибитора [41,42]. Применение данного подхода привело к появлению ряда новых ингибиторов MDM2 [39] с улучшенными биологическими характеристиками (Рисунок 11).

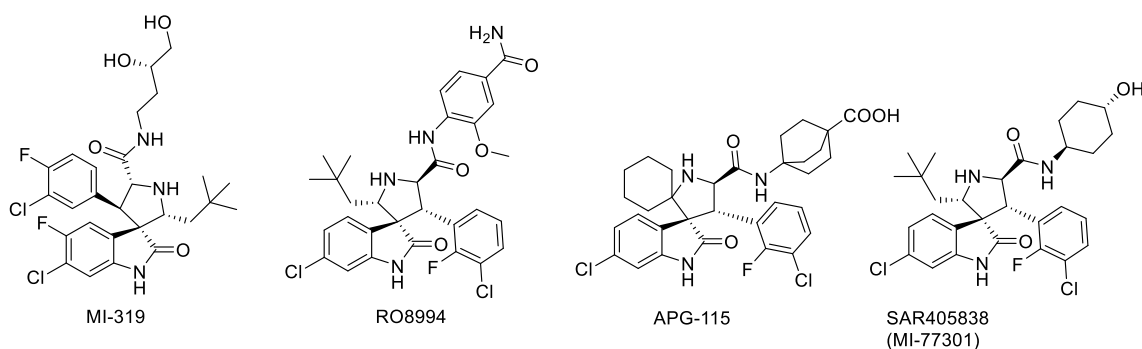


Рисунок 11. Ингибиторы MDM2 на основе спироиндолинонов

Ранние представители данного класса соединений, такие как MI-319 [40] и RO8994 [41], демонстрировали высокую ингибирующую активность по отношению к белку MDM2. Однако высокая токсичность и недостаточная селективность по отношению к MDMX не позволила внедрить данные спироиндолиноны в клиническую практику. В то же время соединение SAR405838, представляющее собой дальнейшее развитие структурного типа RO8994, успешно завершило I фазу клинических испытаний, продемонстрировав хорошую эффективность в подавлении солидных опухолей [42]. Кроме того, существуют данные об эффективности ингибитора на клеточных линиях нейробластомы [43].

Таким образом, дизайн большинства ингибиторов MDM2 основан на создании структуры, геометрически комплементарной участку MDM2, отвечающему за связывание с белком p53. Однако в основе дизайна ингибиторов MDM2, принадлежащих к классу спироиндолин-2-онов, лежит имитация структуры аминокислотных остатков p53, участвующих в связывании с гидрофобным карманом MDM2. Важно отметить, что в литературе основное внимание уделяется исследованиям ингибиторов MDM2 на основе индолин-2-онов, спиросоочлененных с пятичленным пирролидиновым циклом, тогда как ингибиторы с иными типами спиросоочленения мало изучены.

2.2. Синтетические подходы к получению спироиндолинонов

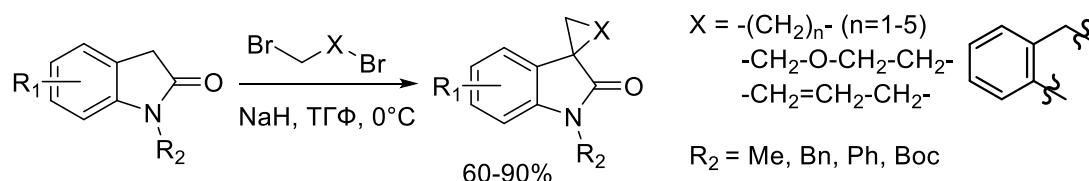
Данный раздел обзора литературы посвящен методам синтеза спироиндолин-2-онов. Информация в разделе сгруппирована по типу химических превращений и содержит

сведения о подходах к получению индолин-2-онов, спиросочлененных с различными карбо- и гетероциклами.

2.2.1. Реакции циклизации с применением дигалогеналканов

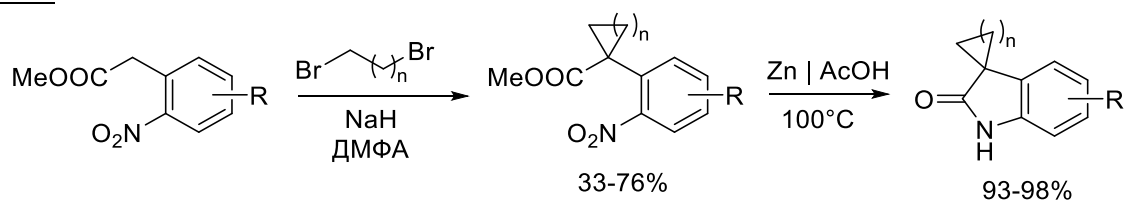
В литературных источниках представлен ряд примеров успешного применения дигалогеналканов в синтезе спироиндолинонов. Наиболее распространены методы, основанные на алкилировании индолин-2-она. Так, описанная в работах [44,45] методология (Схема 1) позволяет получать спироиндолин-2-оны с широким спектром заместителей с высоким выходом.

Схема 1



Одним из недостатков метода является невозможность применения в синтезе индолин-2-онов, не имеющих заместителя на атоме азота. При этом важно отметить, что для возможности ингибировать MDM2 спиропроизводные индолин-2-онов не должны иметь заместителей при атоме азота индолинового цикла. В связи с этим, при рассмотрении указанного подхода важно учитывать стадии введения и удаления защитной группы (R^2), а это увеличивает число синтетических стадий, усложняя процесс наработки библиотек целевых соединений. Проблема может быть решена применением альтернативного синтетического подхода (Схема 2), представленного в работе [50]. Данный метод предполагает применение в качестве предшественника целевого спироиндолинона метил-2-(2-нитрофенил)ацетата. Формирование необходимого спиросочленения осуществляется на этапе, предшествующем восстановлению нитрогруппы и циклизации с образованием индолинового ядра.

Схема 2



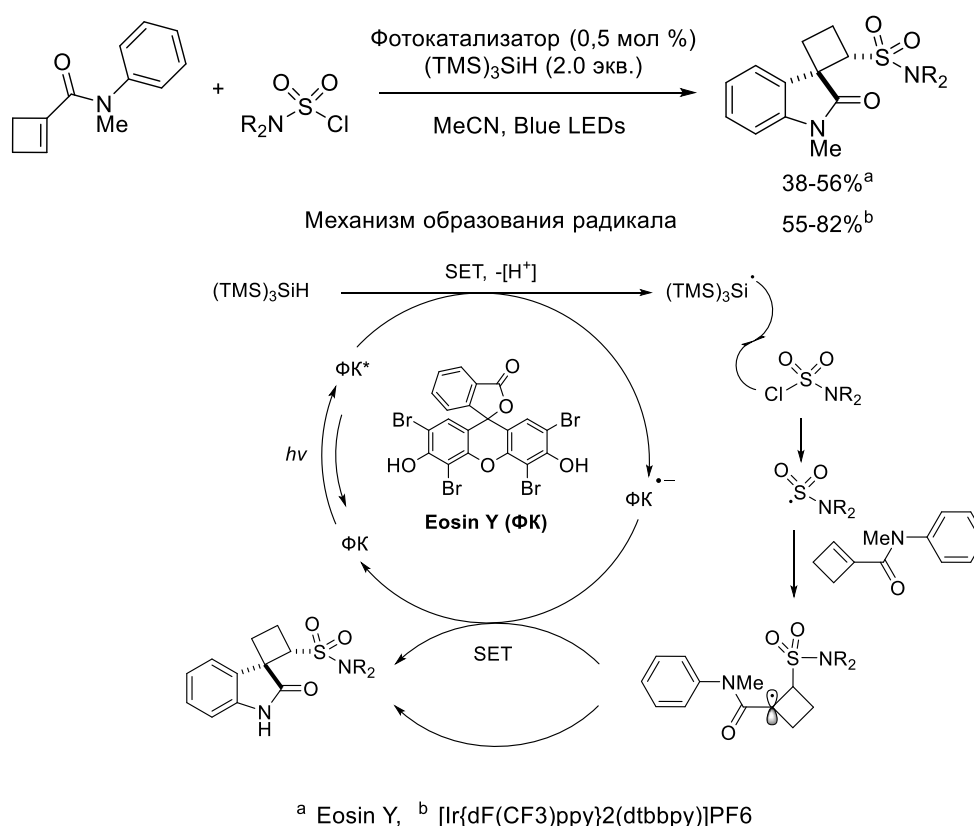
Стоит отметить, что, несмотря на отсутствие необходимости применения защиты, выход продукта на стадии алкилирования несколько ниже по сравнению с ранее рассмотренным подходом. При учете стадий введения и удаления защитных групп выходы конечного продукта сопоставимы. Это позволяет одинаково эффективно

применять оба метода для синтеза индолин-2-онов спироочлененных с различными карбо и гетероциклами.

2.2.2. Каскадные радикальные спироциклизации

Необычным методом синтеза циклобутил-спирооксиндолов является применение реакции каскадной радикальной спироциклизации, протекающей при фотоактивации сульфамойлхлоридов (Схема 3). Согласно данным, представленным в работах [46,47], реакция протекает с образованием двух диастереомеров с преобладанием *транс*-диастереомера продукта. Наблюдается снижение диастереоселективности с увеличением размера заместителя при атоме серы.

Схема 3

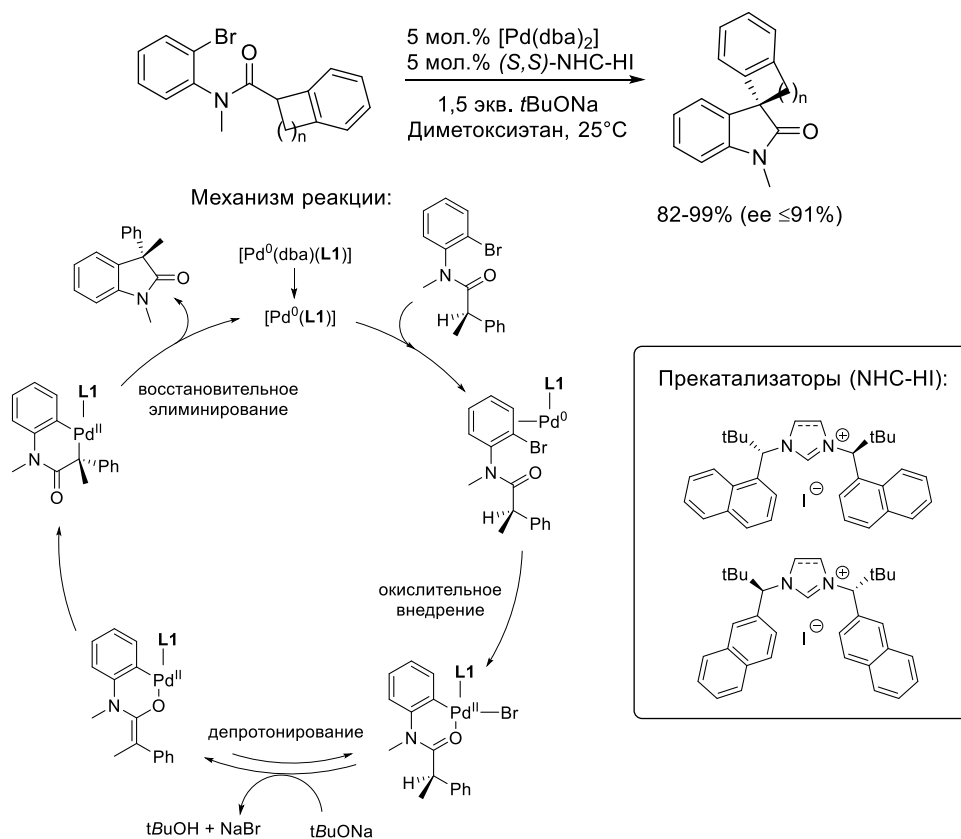


Отмечается, что выбор фотокатализатора в значительной степени влияет на выход конечного продукта. Так, в случае применения в качестве катализатора [Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbbpy)]PF₆ вместо EosinY выход продукта увеличивается на 20-25%. Важным преимуществом рассмотренного подхода является возможность получения циклобутилспирооксиндолов, содержащих сульфонамидную функциональную группу, обладающую фармакофорными свойствами. При этом в литературе отсутствуют примеры получения спиро-индолинон-циклобутанов со свободной амидной группой, а выбор заместителей циклобутанового фрагмента напрямую зависит от исходного циклобутенкарбоксиамида.

2.2.3. Реакции, катализируемые комплексами переходных металлов

Палладий-катализируемое внутримолекулярное α -арилирование амидов является одним из часто используемых подходов к синтезу 3,3-замещенных индолин-2-онов в целом и 3-спироиндолин-2-онов в частности (Схема 4). Значительная часть статей посвящена изучению подходов к асимметричному синтезу спироиндолин-2-онов ввиду их потенциальной биологической активности. Согласно результатам одного из ранних исследований, посвященного изучению влияния различных катализаторов на выход и энантиомерный избыток целевых спироиндолинонов, наибольшую эффективность в реакциях внутримолекулярного α -арилирования проявляют катализаторы на основе N-гетероциклических карбенов [48]. В результате многолетней эволюции катализаторов данного типа был обнаружен ряд структурных факторов, влияющих на энантиоселективность реакций с их участием. Наибольшую энантиомерную чистоту продукта обеспечивают катализаторы на основе пятичленных N-гетероциклических карбенов. Переход к шестичленным гетероциклам заметно снижает энантиомерный избыток. Представленное в работе [49] палладий-катализируемое внутримолекулярное α -арилирование амидов (Схема 4) позволяет эффективно синтезировать 4-7-членные спироциклы, в том числе содержащие гетероатомы. Наибольшего энантиомерного избытка удается достичь в результате применения хиральных катализаторов на основе бис-1,3-нафталин-1-ил имидазолов.

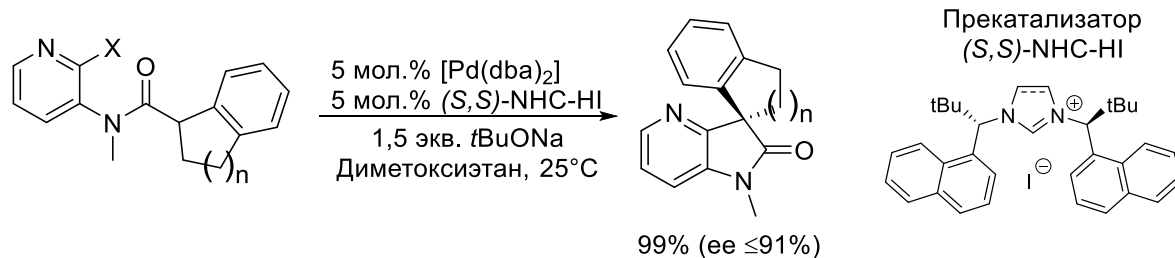
Схема 4



На Схеме 4 представлен предполагаемый механизм реакции. Установлено, что стадия окислительного внедрения палладия по связи С-Вг является скоростью-лимитирующей. Интересно отметить, что интермедиат, образующийся в результате окислительного внедрения, может быть выделен в свободном виде.

Важной особенностью предложенной синтетической методологии является возможность получать не только «классические» спироиндолин-2-оны, но и их аза-аналоги (Схема 5) [49].

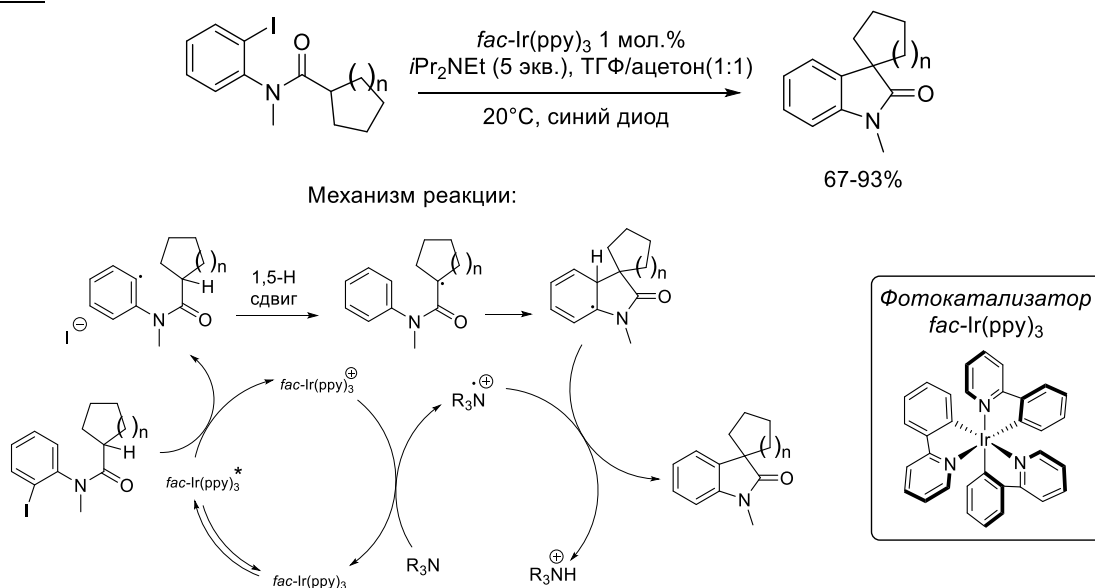
Схема 5



Среди недостатков реакции можно отметить невозможность использования в синтезе вторичных амидов для получения спироиндолин-2-онов со свободной NH-группой. Применение защитных групп позволяет обойти данное ограничение, но снижает энантиомерный избыток целевого продукта. В то же время важным преимуществом реакции палладий-катализируемого внутримолекулярного α-ариллирования амидов являются ее широкие субстратные рамки. Согласно данным работы [50], введение в реакцию замещенных N-(2-бромфенил)-N-метил-N-циклобутанкарбоксамидов приводит к образованию соответствующих спироиндолин-2-онов.

Альтернативный подход к синтезу спироиндолин-2-онов предполагает введение схожих с предыдущим методом субстратов – 2-иодариламидов – в реакцию фотоиндуцируемого 1,5-водородного сдвига (Схема 6) [51].

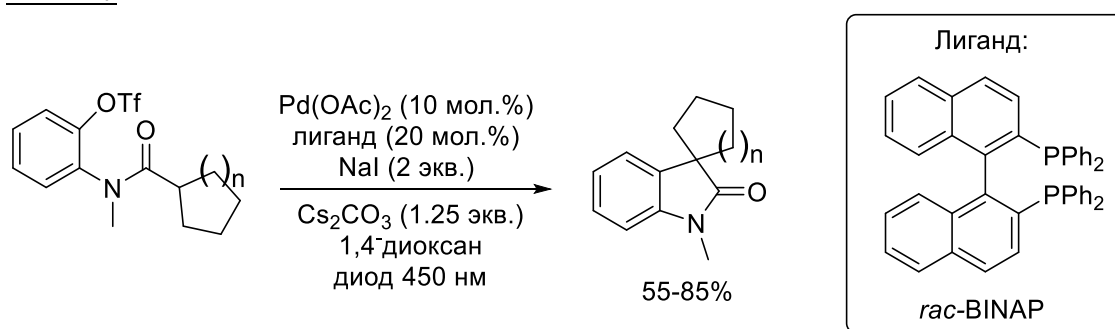
Схема 6



Облучение реакционной смеси видимым (синим) светом переводит фотокатализатор (*fac*-Ir(ppy)₃) в возбужденное состояние, проявляющее восстановительные свойства. Перенос электрона с активированного фотокатализатора на 2-иодариламид приводит к образованию высокорекреационного арил-радикала. Дальнейшая миграция атома водорода с α-атома углерода амидной группы приводит к образованию стабилизированного третичного радикала, в результате циклизации которого формируется циклогександиенил-радикал. Отщепление атома водорода от последнего приводит к образованию индолинового цикла. Авторы указывают, что применение фотовозбуждения делает возможным синтез в более мягких условиях по сравнению с другими радикальными реакциями.

Аналогичный пример фотоиндуцируемой радикальной циклизации [52] предполагает использование в качестве исходных субстратов 2-(N-метил-N-амидо)фенил трифторметансульфонатов (Схема 7).

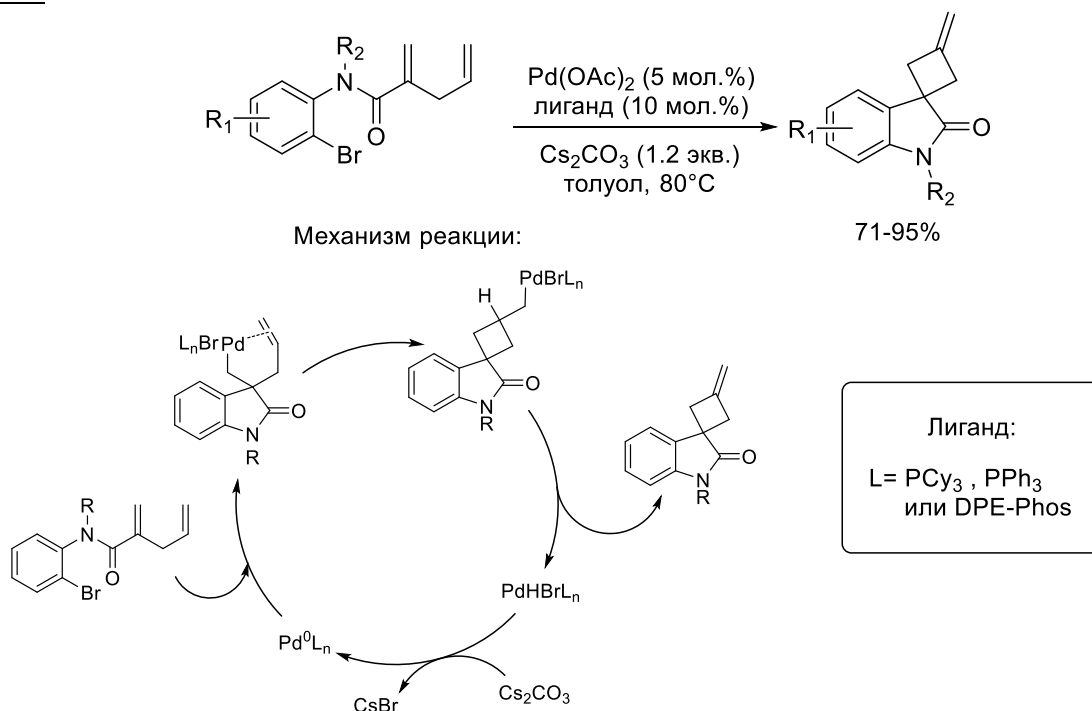
Схема 7



В отличие от ранее упомянутого подхода, где в качестве катализатора выступает иридиевый комплекс 2-фенилпиридина, в данном случае применяется генерируемый *in situ* комплекс палладия с BINAP. Механизм реакции аналогичен предыдущему, однако в силу характера каталитической системы имеют место дополнительные процессы, связанные с образованием активной формы катализатора, внедрением металла по связи C-OTf, лигандным обменом и дополнительными окислительно-восстановительными процессами. Разработанная методология позволяет осуществлять синтез спироиндолин-2-онов с широким набором заместителей, включая малые алициклы.

Интересным примером металлокаталитического синтеза спирооксиндолов является описанный в работе [53] процесс каскадной циклизации 1,4-диенов (Схема 8).

Схема 8



В качестве катализатора выступает генерируемый *in situ* комплекс палладия с фосфиновыми лигандами. Отмечается, что выбор фосфинового лиганда практически не влияет на выход целевых спироиндолин-2-онов. Однако конверсия сильно зависит от характера заместителей в исходном субстрате. Так, в случае, когда R₂ представляет собой алкильный заместитель (Me, Et, Bn), реакция протекает с заметно более высоким выходом, чем в случае N-Вос- и N-*para*-толуолсульфонил-замещенных амидов. Введение электронодонорных заместителей (R₁) в 5-е положение ароматического цикла заметно повышает выход конечного продукта, тогда как те же заместители в 4-м положении не оказывают существенного влияния на ход реакции. В случае субстратов, содержащих электроноакцепторные заместители, конверсия повышается. Важным достоинством предложенной синтетической методологии является возможность формирования индолин-2-она, спиросочленённого с циклобутановым ядром, содержащим экзоциклическую двойную связь. Функционализация последней открывает доступ к широкому спектру производных спирооксиндолов.

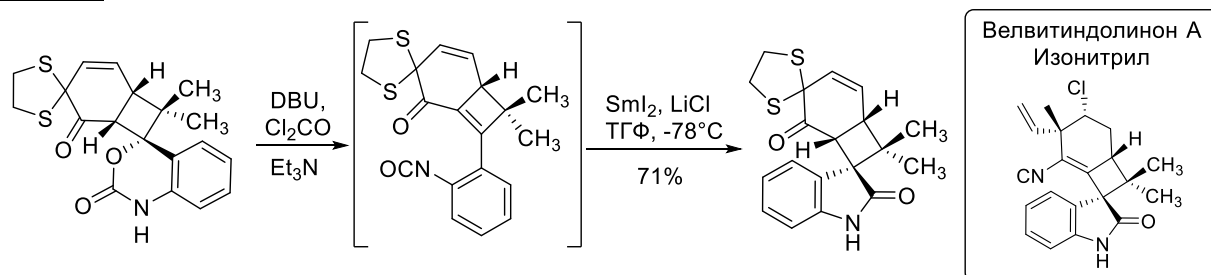
Таким образом, представленные в данном разделе синтетические подходы позволяют получать индолиноны, спиросочленённые с различными карбо- и гетероциклами. Однако возможности функционализации конечной структуры ограничены низкой доступностью исходных субстратов. Кроме того, имеющиеся примеры свидетельствуют об образовании исключительно спироиндолинонов, содержащих заместители при атоме азота индолинового цикла, что, как уже было упомянуто ранее,

снижает привлекательность подхода применительно к синтезу ингибиторов MDM2 на их основе.

2.2.4. Циклизация изоцианатов как мягкий и эффективный синтез спирооксиндолов

Получение природных алкалоидов представляет собой сложную синтетическую задачу. Известные методологии зачастую оказываются недостаточно эффективными или совершенно неподходящими для формирования определенных структурных блоков, присущих природным соединениям. В результате ретросинтетического анализа природного алкалоида оксиндольной группы *Велвитиндолинона А* в работе [54] был предложен ряд путей его синтеза на основе превращений, катализируемых комплексами переходных металлов. Однако указанные подходы не обладали необходимой стереоселективностью и протекали в жестких условиях. В связи с этим, на основе SmI_2 -катализируемого сочетания изоцианатов с акрилатами был разработан новый синтетический подход, заключающийся во внутримолекулярной циклизации изоцианатов с образованием оксиндольного ядра (Схема 9).

Схема 9

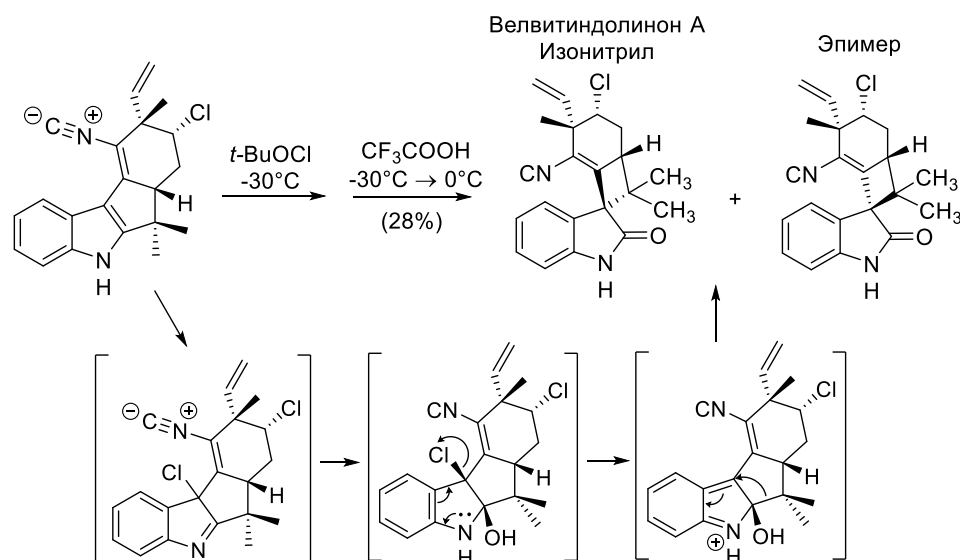


Применение данного подхода позволило осуществить полный синтез *Велвитиндолинона А Изонитрила* [55]. Особенности предложенной методологии формирования оксиндольного ядра являются высокая стереоселективность и сравнительно мягкие условия реакции. При этом важно отметить возможность получения индолинонов со свободной NH-группой. Однако существенным недостатком метода является малая доступность исходных изоцианатов, получение которых представляет собой достаточно трудоёмкую синтетическую задачу. В связи с этим реакция мало подходит для наработки больших библиотек новых биологически активных спироиндолинонов.

2.2.5. Перегруппировки

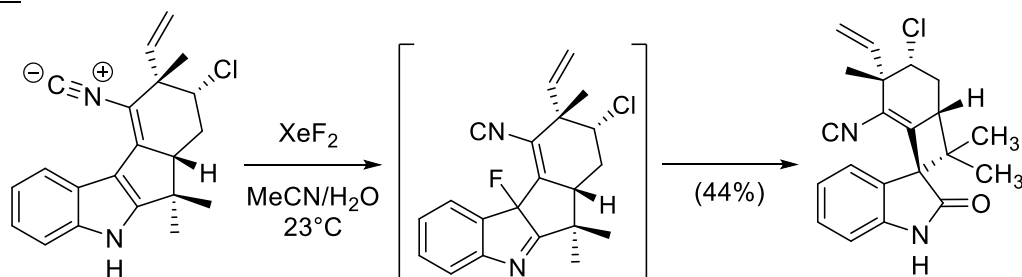
Альтернативным подходом к синтезу упомянутого выше алкалоида *Велвитиндолинона А* является предложенная в 2005 году Ф. Бараном и Д. Рихтером перегруппировка индола Фишера с образованием спироиндолин-2-она (Схема 10) [56].

Схема 10



Ключевой синтетической стадией, приводящей к образованию желаемого спиросочленения, является окислительное сужение конденсированного с индольным ядром пятичленного цикла. Предложенный подход позволяет проводить стереоселективный синтез природных спироиндолин-2-онов. Достоинством, отмечаемым авторами, является возможность проведения синтеза без введения защитных групп, а также масштабируемость ключевых синтетических стадий. Однако в своей последующей работе [57], посвященной развитию предложенной методологии, авторы указывают на серьезные недостатки подхода, такие как эпимеризация и сравнительно невысокий выход целевого продукта (25-28%). В качестве основной причины обнаруженных недостатков отмечается низкая стабильность изонитрильной группы субстрата по отношению к электрофильным хлорирующим агентам. Для обхода выявленных синтетических ограничений было предложено заменить хлорирующий агент *трет*-бутилгипохлорит на фторирующий XeF_2 (Схема 11).

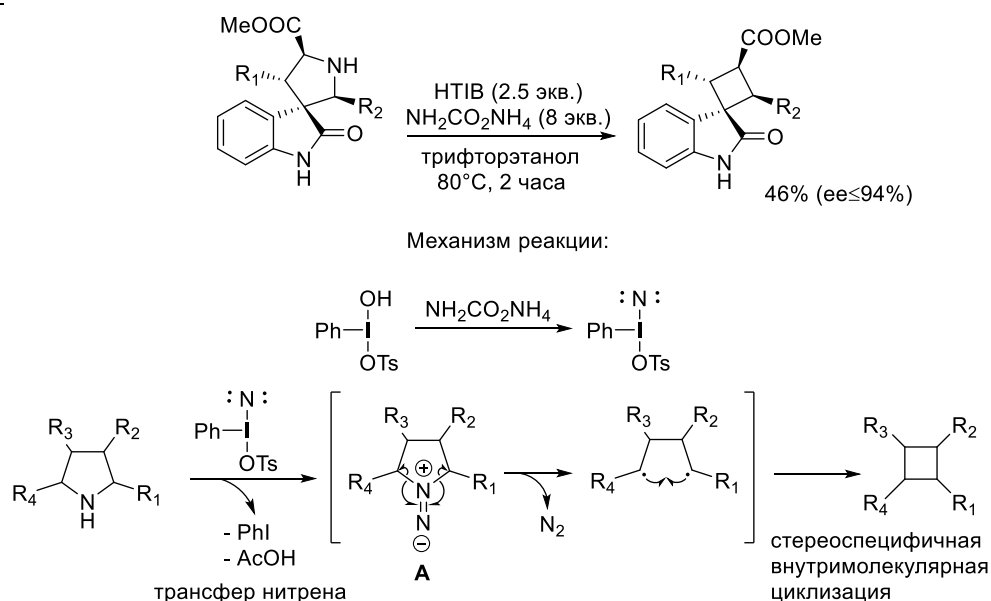
Схема 11



Данный выбор обусловлен большей жесткостью фтора по сравнению с хлором, что повышает хемоселективность процесса галогенирования-гидроксилирования в присутствии прочих функциональных групп. Применение XeF_2 в качестве галогенирующего агента позволило повысить выход целевого продукта до 44% при абсолютной диастереоселективности.

Интересным подходом к получению спиро-циклобутан-индолин-2-онов является рассматриваемая в работе [58] конверсия пирролидинов в циклобутаны под действием реагента Козера – гидроксид(тозилокси)иодбензола (НТІВ). Образующийся при взаимодействии НТІВ с карбаматом аммония иодонитрен взаимодействует с пирролидином с образованием малостабильного интермедиата А (Схема 12). Элиминирование азота из этого интермедиата дает неустойчивый бирадикал, циклизирующийся с образованием циклобутана.

Схема 12



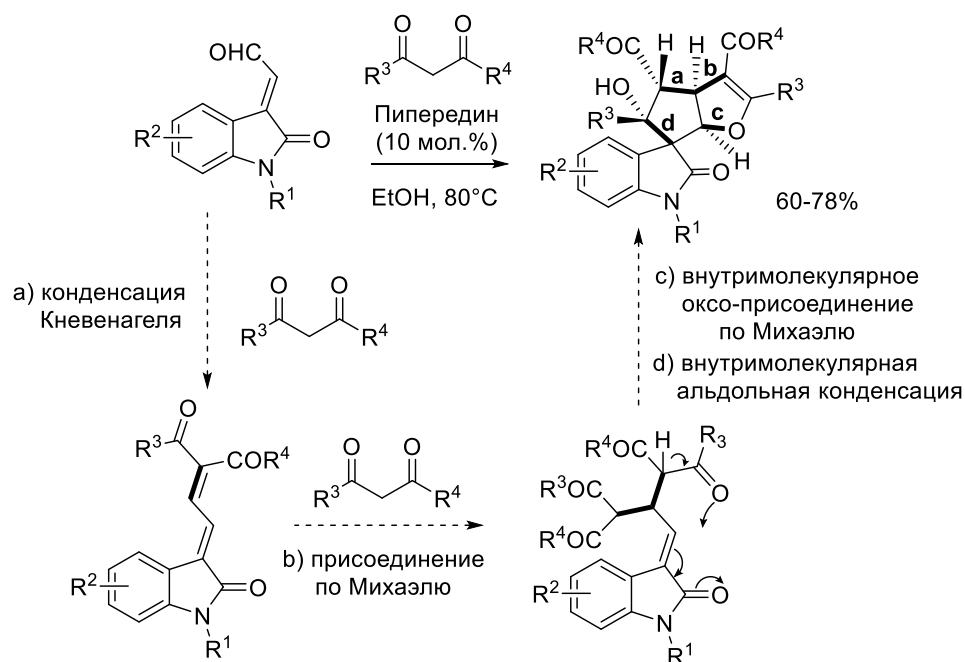
Таким образом, основным недостатком рассмотренных в разделе 2.2.5 превращений является сравнительно низкий выход целевого продукта. При этом реакции, основанные на перегруппировке индолов Фишера в спироиндолины, мало подходят для наработки больших библиотек целевых соединений, ввиду низкой доступности исходных субстратов. В то же время перегруппировка пирролидинов в циклобутаны с сохранением стереоконфигурации заместителей может рассматриваться как подход к модификации спиро-индолин-пирролидинов, получаемых реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения (более подробно будут рассмотрены в разделе 2.2.7).

2.2.6. Применение домино-реакций в синтезе спироиндолин-2-онов

Домино-реакции представляют собой процессы, в которых образование двух или большего количества связей протекает в одинаковых условиях, а последующие превращения происходят с функциональными группами, полученными на предшествующей стадии [59]. Одним из примеров успешного применения домино-процесса в синтезе спироиндолин-2-онов служит рассмотренная в работе [60]

трехкомпонентная реакция 2-(2-оксоиндолин-3-илиден)ацетальдегида с 1,3-дикарбонильными соединениями (Схема 13).

Схема 13



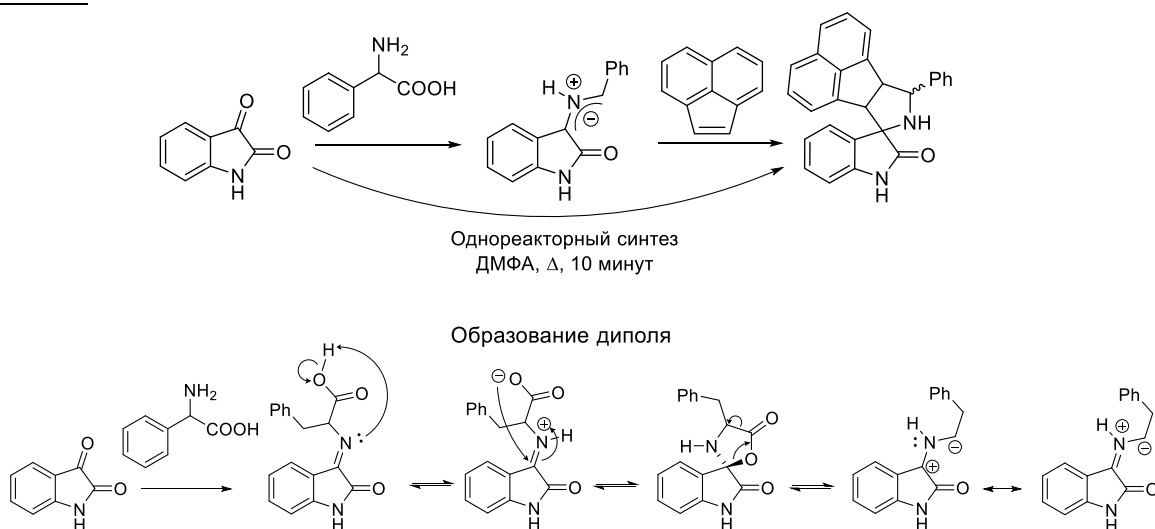
На первом этапе альдегид вступает в реакцию конденсации по Кневенагелю с 1,3-дикарбонильным соединением. Получаемый таким образом аддукт присоединяет второй эквивалент дикарбонильного соединения по Михаэлю. Последующая циклизация полученного интермедиата приводит к образованию спироциклического продукта. Главными достоинствами подхода являются высокий выход целевого продукта и диастереоселективность реакции. Помимо этого, высокая доступность исходных субстратов позволяет получать спиросоединения с широким спектром заместителей. В связи с этим реакция подходит для синтеза библиотек спироиндолинонов, что важно при поиске эффективных ингибиторов MDM2.

2.2.7. Применение реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе спироиндолин-2-онов

Анализ литературных данных показал, что основным методом получения спиро-пирролидин-3-индолин-2-онов на протяжении более чем 20 лет является подход, основанный на использовании реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Наибольшее внимание уделяется применению диполей на основе азометинилидов, получаемых, как правило, реакцией карбонильных соединений с аминокислотами и их производными. Одним из первых примеров таких реакций является описанное Григгом взаимодействие аценафтилена, выступающего в роли диполярофила, с 1,3-диполем, полученным реакцией изатина с фенилглицином (Схема 14) [61]. Согласно данным,

представленным в работе, реакция циклоприсоединения протекает стереоселективно с образованием одного стереоизомера.

Схема 14



Дальнейшее развитие методологии синтеза спиропирролидин-оксиндолов с применением многокомпонентной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения позволило осуществлять синтез библиотек спироиндолин-2-онов [62].

За долгую историю применения реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе спироиндолинонов было получено значительное число различных классов спиро- и диспиро-индолин-2-онов [63–67] (см., например, Рисунок 12).

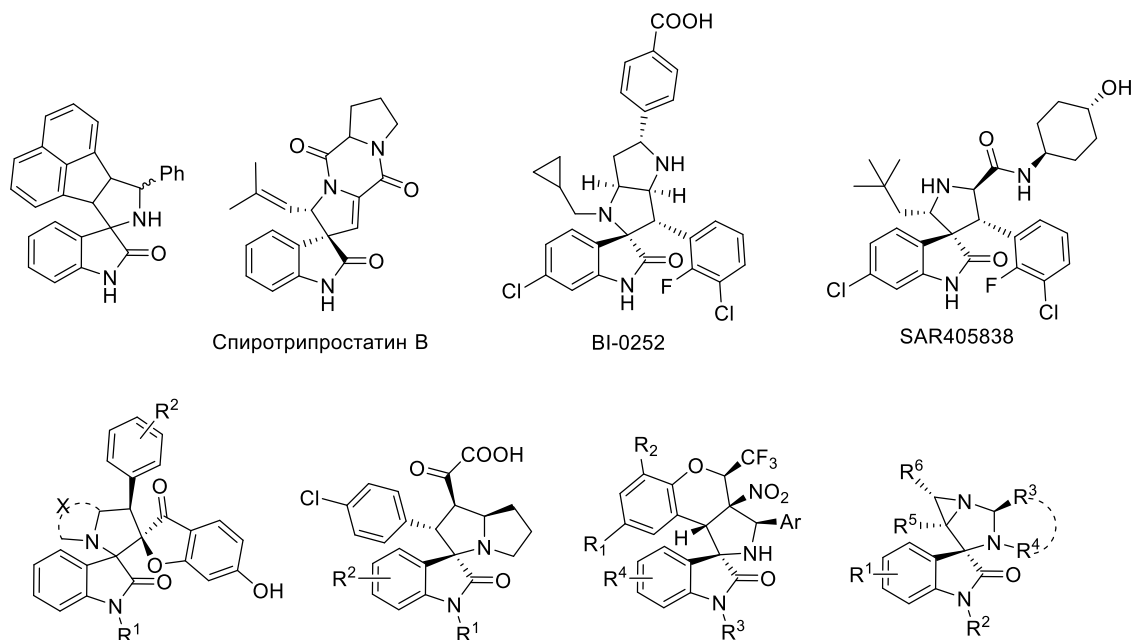
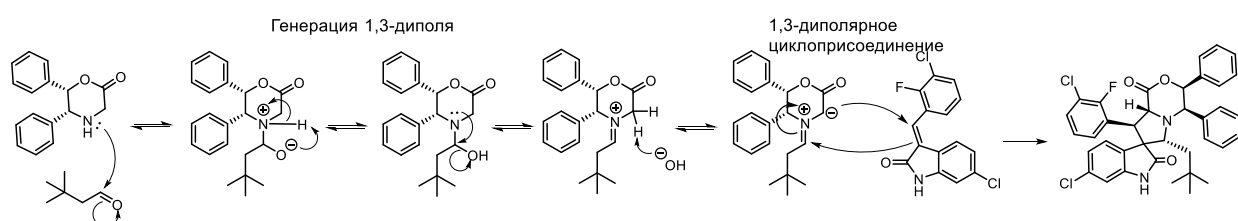
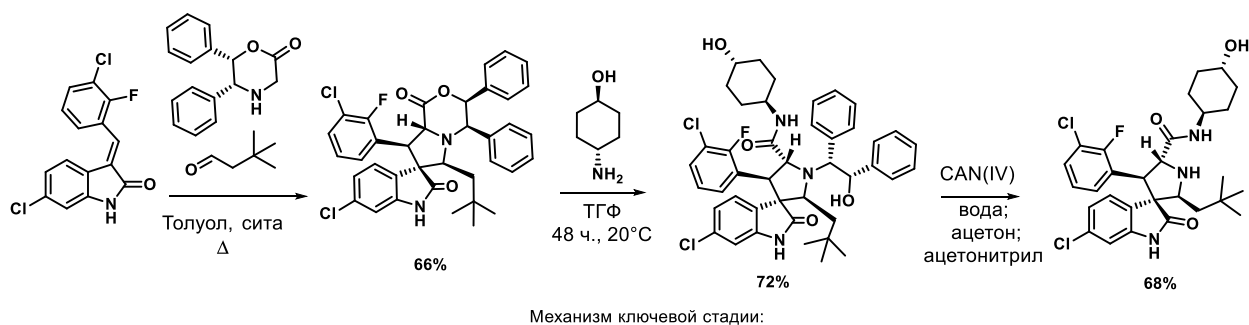


Рисунок 12. Некоторые классы спироиндолин-2-онов, полученные реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Такое разнообразие соединений обуславливается использованием широкого круга 1,3-диполей, а также возможностью высокой активностью производных изатина в

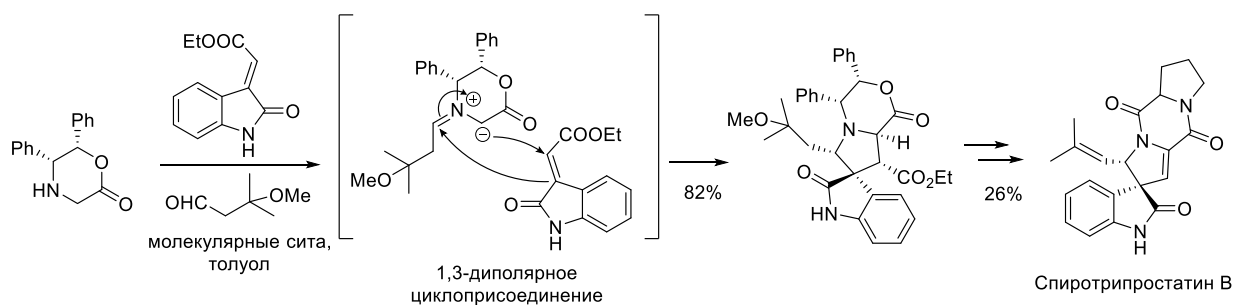
качестве диполярфилов. Так, в синтезе противоопухолевого агента SAR405838 к (*E*)-6-хлор-3-(2-фтор-3-хлорбензилиден)индолин-2-ону присоединяли 1,3-диполь, получаемый реакцией (*5R,6S*)-5,6-дифенилморфолин-2-она с 3,3-диметилбутаналем (Схема 15) [68].

Схема 15



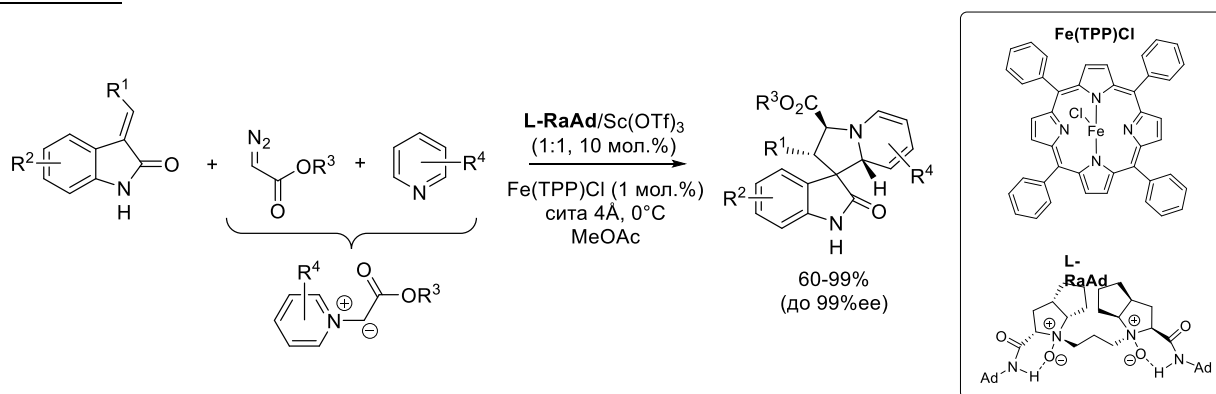
Интересной особенностью данной реакции является применение хирального дифенилморфолин-2-она для повышения стереоселективности процесса. Данный подход впервые был описан Себахаром и Уильямсом в синтезе природного индольного алкалоида *Спиротрипростатина В* (Схема 16)[69].

Схема 16



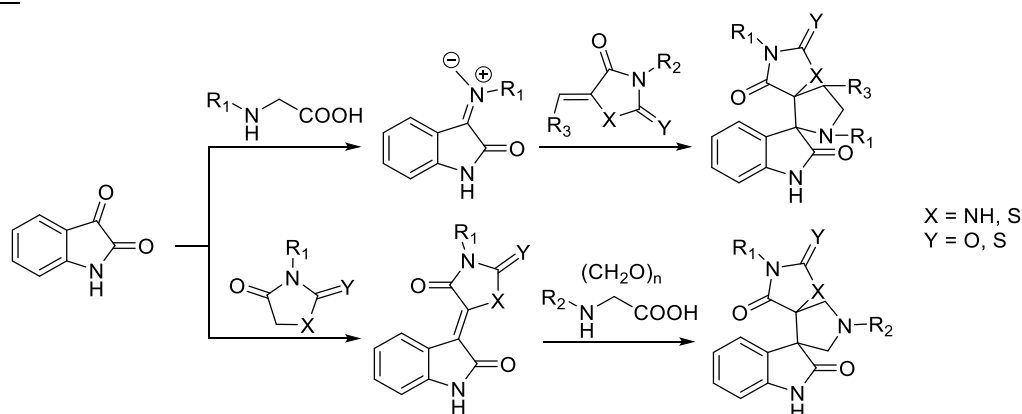
Другим примером применения азометинилидов в синтезе спироиндолино-2-нов является рассмотренное в работе [70] взаимодействие илида пиридиния с 3-илиден-индолин-2-онами (Схема 17). Генерация илида из замещенного пиридина и α -дiazоэфира происходит *in situ* под действием Fe(TPP)Cl (TPP = тетрафенилпорфирин).

Схема 17



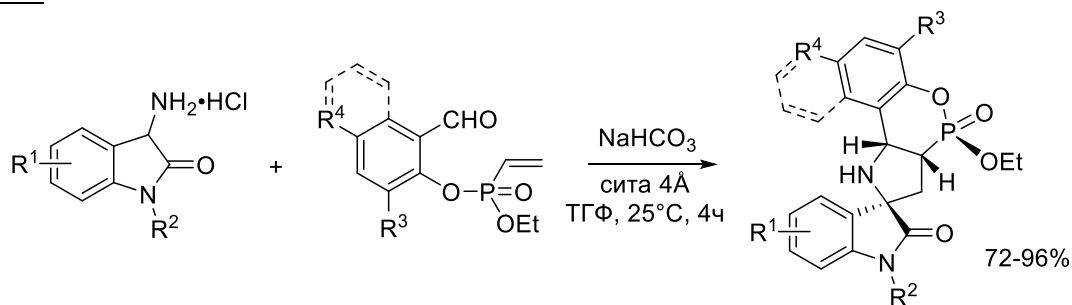
Распространение основанных на реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения синтетических подходов на получение биологически активных спироиндолинов позволило успешно осуществить синтез индолин-2-онов, спиросочлененных с гидантоиновым, тиогидантоиновым, а также роданиновым циклами [71]. Варьирование исходного диполя и диполярофила позволяет получать диспироиндолины с разной региохимией спиросочленения (Схема 18).

Схема 18



Помимо получившего широкое распространение многокомпонентного одnoreакторного подхода к синтезу спироиндолин-2-онов, в литературе также встречаются примеры введения в реакцию полифункциональных соединений, содержащих в одной молекуле прекурсор 1,3-диполя и диполярофил (Схема 19) [72].

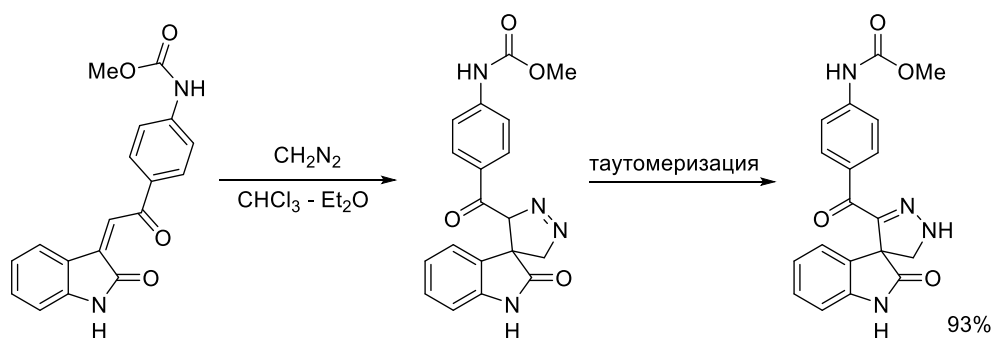
Схема 19



Образующийся на первой стадии азометинилид подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием спироциклического продукта.

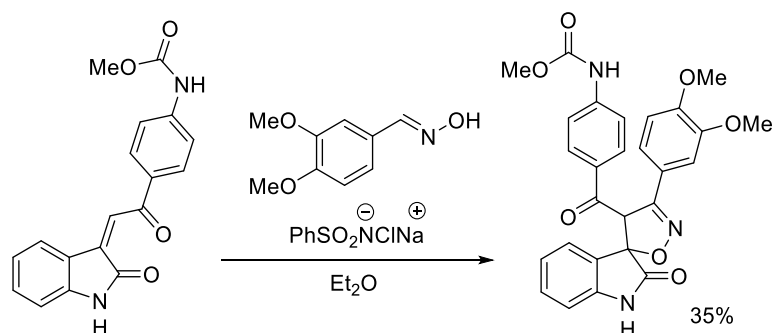
Помимо описанных выше реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения, где роль диполя выполняет азометинилид, в литературе встречается ряд примеров успешного применения иных 1,3-диполей в синтезе спироиндолин-2-онов. Так, например, рассмотренная в работе [73] реакция (*Z*)-(4-(2-(2-оксидолин-3-илиден)ацетил)фенил)метилкарбамата с диазометаном приводит к образованию дигидроспиро[индолин-3,4'-пиразола (Схема 20).

Схема 20



В указанной работе также рассматривается взаимодействие данного дипольофила с генерируемым *in situ* нитрилоксидом, которое приводит к образованию соответствующего спироизоксазола (Схема 21).

Схема 21



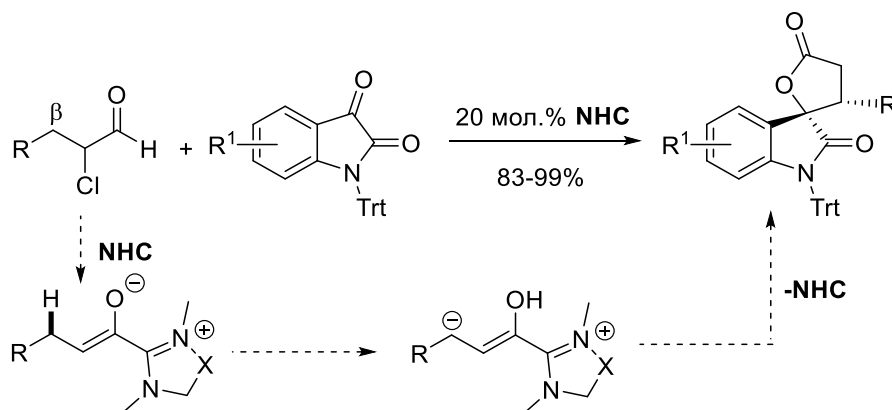
Еще одним примером синтеза индолин-2-онов, спиросочленённых с изоксазолидиновым циклом, является описанное в работе [74] присоединение нитронов к 3-илиден-индолин-2-онам. Данные реакции, аналогично рассмотренным ранее синтезам с участием азометинилидов, характеризуются высокой диастереоселективностью.

Таким образом, достоинством реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения является возможность получения широкого спектра полифункциональных производных спироиндолин-2-онов с высокой регио- и стереоселективностью. Данная реакция подходит для синтеза эффективных ингибиторов MDM2, что подтверждается на практике.

2.2.8. Применение иных подходов, основанных на [3+2], [4+1] и [5+1]-процессах, в синтезе спироиндолин-2-онов

Среди реакций [3+2]-циклоприсоединения, применяемых в синтезе спироиндолинонов, описаны примеры синтезов с участием N-гетероциклических карбенов (Схема 22) [75].

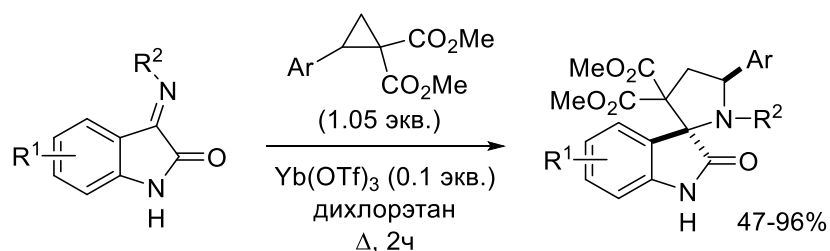
Схема 22



В рассмотренном примере N-гетероциклический карбен (NHC) участвует в активации связи (β)C-H, что приводит к образованию цвиттерионного интермедиата, который вступает в реакцию с замещенными изатинами. В результате происходит образование спиро-лактона.

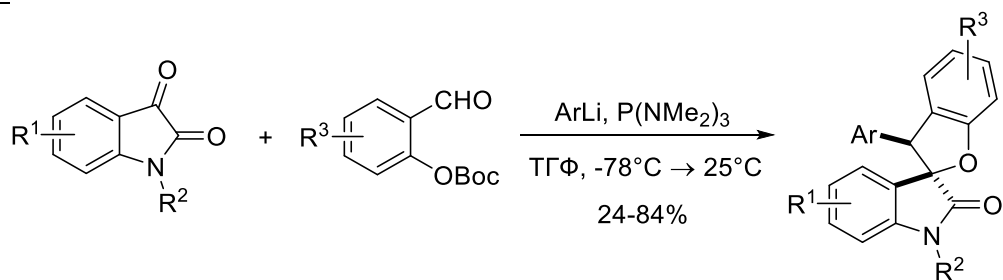
Другим примером реакции [3+2]-циклоприсоединения без участия 1,3-диполей является присоединение донорно-акцепторных циклопропанов к изатиниминам под действием кислот Льюиса [76] (Схема 23).

Схема 23

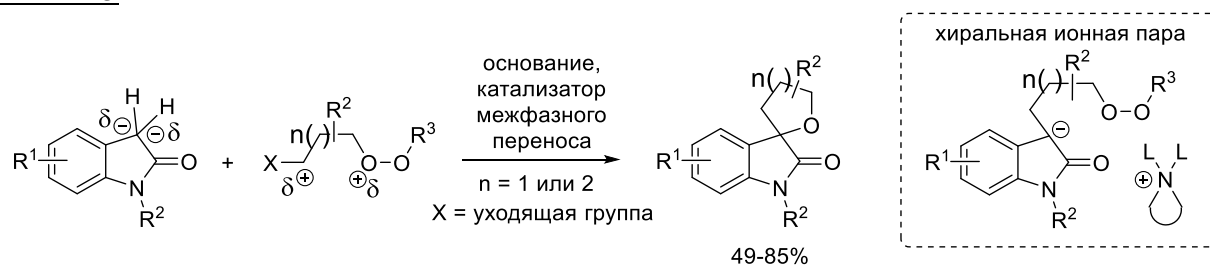


Достоинствами представленного метода является высокий выход целевого продукта при высокой диастереоселективности процесса. Кроме того, стоит отметить возможность введения в реакцию субстратов с широким спектром заместителей, в том числе производных изатина, не защищенного по амидной группе.

Помимо [3+2]-реакций в синтезе спироиндолин-2-онов успешно применяются реакции [4+1] и [5+1]-циклоприсоединения. Так, например, взаимодействие замещенных изатинов с (2-формилфенил)-*трет*-бутил-карбонатами в присутствии литийорганических соединений и трис(диметиламино)фосфина приводит к образованию замещенных спироиндолин-2-он-тетрагидрофуранов (Схема 24) [77].

Схема 24

Другим примером [4+1]-процесса, приводящего к образованию спироиндолин-2-он-тетрагидрофуранов, является реакция индолин-2-онов с биелектрофилами, рассмотренная в работе [78]. Отмечается, что применение хирального катализатора межфазного переноса позволяет проводить реакцию в асимметрическом варианте. В основе рассматриваемого подхода лежит использование в синтезе пероксидов как уникальных биелектрофильных синтонов (Схема 25):

Схема 25

Ключевыми стадиями реакции являются нуклеофильное замещение уходящей группы с последующим перезарядом ионного интермедиата и образованием связи С-О. В случае применения пятиатомного биелектрофила реакционный процесс можно классифицировать как [5+1] циклоприсоединение. Среди достоинств подхода авторы отмечают высокую энантиоселективность процесса, возможность проведения реакций в мягких условиях, а также масштабируемость синтеза.

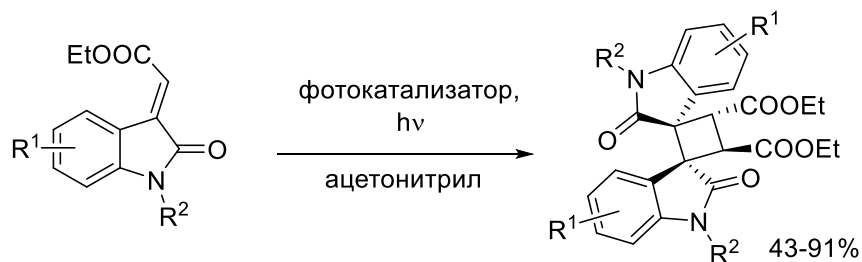
Среди рассмотренных в данном разделе реакций наиболее подходящим для синтеза ингибиторов MDM2 представляется метод, основанный на присоединении донорно-акцепторных циклопропанов, ввиду возможности получения спироиндолинонов со свободной NH-группой. Указанный метод также обладает преимуществом в доступности исходных субстратов и сравнительной простоте синтетической процедуры.

2.2.9. Применение реакций [2+2]-циклоприсоединения в синтезе спироиндолин-2-онов

Реакции [2+2]-циклоприсоединения находят широкое применение в синтезе различных четырехчленных циклов, в том числе спиротсочленённых с оксиндольным фрагментом. Наиболее распространенным является подход, основанный на применении

фотохимической [2+2]-реакции [79–82]. В качестве субстратов, как правило, выступают различные замещенные 2-оксоиндолин-3-илидены (Схема 26):

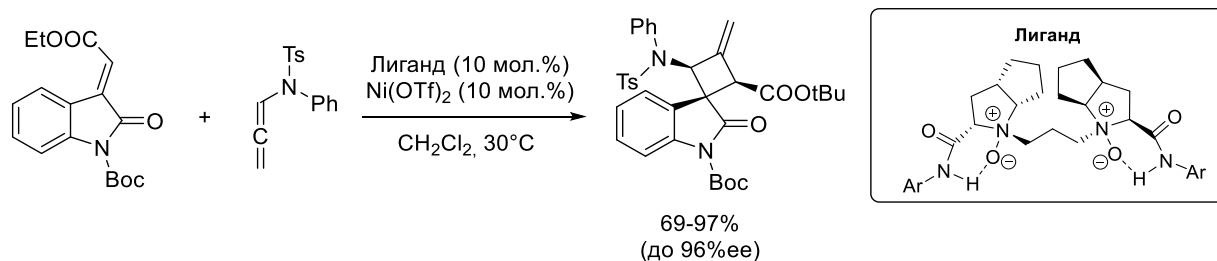
Схема 26



В результате реакции образуется циклобутан, спиросочлененный с двумя индолиноновыми фрагментами. Квантовый выход реакции удастся повысить благодаря применению различных фотокаталитических систем. Применение фотокатализатора позволяет проводить реакции при облучении видимым светом.

Помимо димеризации 2-оксоиндолин-3-илиденов в литературе встречаются примеры «несимметричных» реакций [2+2]-циклоприсоединения. Одним из таких примеров является асимметрический каталитический синтез спироциклобутил-оксиндолов [83]. Отличительной особенностью данной реакции является применение катализа кислотами Льюиса вместо фотоактивации (Схема 27):

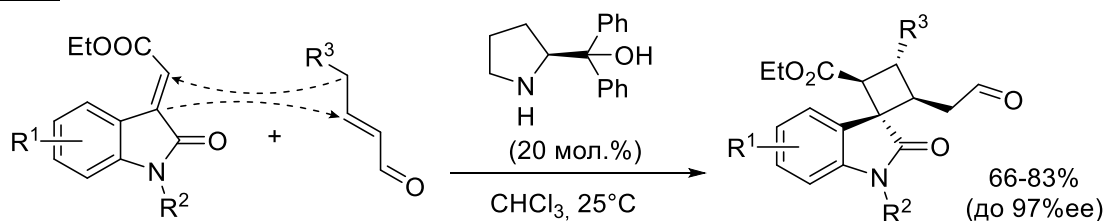
Схема 27



Достоинствами предлагаемой методологии являются высокая регио- и стереоселективность присоединения алкенилоксиндолов к N-алленамидам. Авторами работы также отмечается высокий выход целевых спироциклобутил-оксиндолов.

К реакциям [2+2]-циклоприсоединения также относят представленное в работе [84] взаимодействие 2-оксоиндолин-3-илиденов с α,β -ненасыщенными альдегидами (Схема 28).

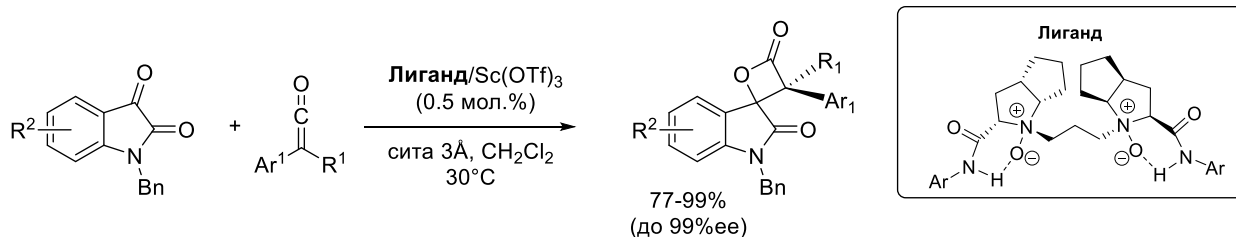
Схема 28



Применение хирального катализатора дает возможность проводить реакцию энантиоселективно. Предложенный подход позволяет проводить синтез спироциклобутил-оксиндолов с высокой региоселективностью и хорошим выходом. Отмечается также возможность введения в реакцию субстратов с широким спектром заместителей.

Среди реакций [2+2]-циклоприсоединения, приводящих к образованию спироциклического продукта, особый интерес представляют взаимодействия различных производных индолин-2-она с кетенами. Одним из примеров такого взаимодействия может служить рассматриваемая в работе [85] реакция арилалкилкетенов с замещенными изатинами (Схема 29):

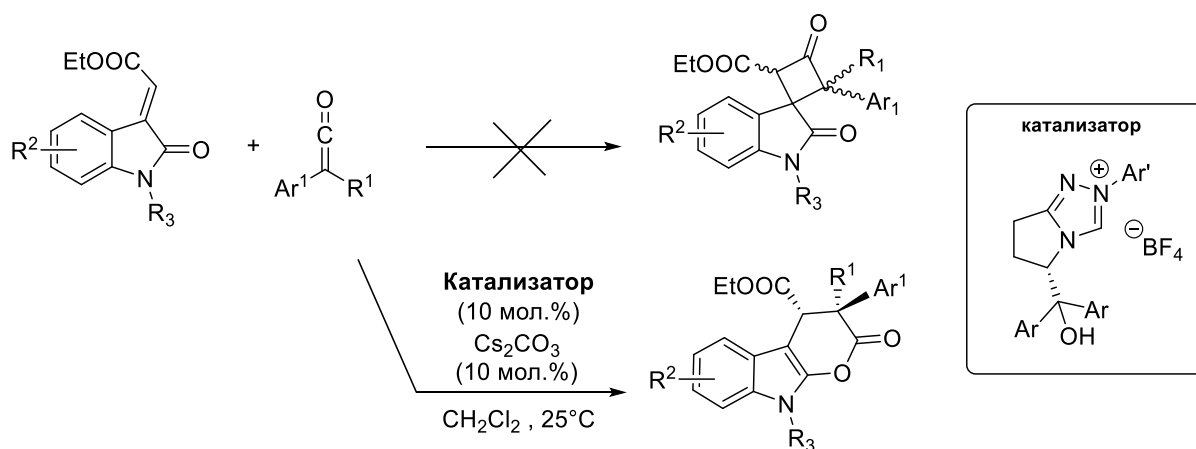
Схема 29



Достоинствами предложенной синтетической процедуры являются высокий выход конечного продукта, а также стереоселективность процесса. Представленная реакция в настоящий момент является единственным примером получения в одну синтетическую стадию четырехчленных лактонов, спирочленённых с индолин-2-оном.

В литературе также имеются примеры взаимодействия кетенов с алкенами с образованием соответствующих циклобутанов. Однако сведения о присоединении кетенов к 2-оксоиндолин-3-илиденам с образованием спироциклобутанов отсутствуют. Согласно имеющимся данным, реакция кетенов с алкенил-оксиндолами приводит к образованию конденсированных тетрагидропираноиндолов (Схема 30):

Схема 30



Данная реакция представляет значительный интерес с точки зрения успешного применения хиральных N-гетероциклических карбенов в энантиоселективном синтезе

конденсированных органических соединений, однако её рассмотрение выходит за рамки настоящего литературного обзора.

Рассмотренные в данном разделе реакции [2+2]-циклоприсоединения позволяют получать индолиноны, спиросочленённые с четырехчленными карбо- и гетероциклами с различными заместителями с хорошими выходами. Применение хиральных катализаторов позволяет добиться высокой стереоселективности реакции. Однако для рассмотренных превращений в литературе отсутствуют примеры синтеза спироиндолин-2-онов со свободной NH-группой в изатининовом цикле.

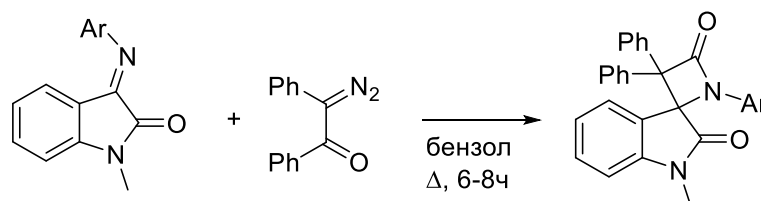
2.2.9. Применение реакции кетен-иминового [2+2]-циклоприсоединения по Штаудингеру в синтезе спирооксиндоло-β-лактамов

Среди широкого спектра органических соединений β-лактамы выделяются проявляемой рядом их представителей биологической (в частности антибактериальной) активностью. Кроме того, на примере синтеза аналогов комбретастина-А4 было показано, что введение азетидин-2-онового ядра в структуру молекулы позволяет повысить устойчивость к биодegradации при сохранении антипролиферативной активности [86].

В литературе можно встретить различные подходы к формированию β-лактамного цикла, такие как родий- или иридий-катализируемые циклизации [87,88], реакция Реформатского [86,89], катализируемое комплексами переходных металлов региоспецифичное карбонилирование азиридинов [90], а также реакция Кинугасы [91–93]. Одним из наиболее распространенных подходов к синтезу β-лактамов является реакция кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру, открытая в 1907 году. Данная реакция находит применение в синтезе индолин-2-онов, спиросочленённых с β-лактамным циклом, ввиду её универсальности.

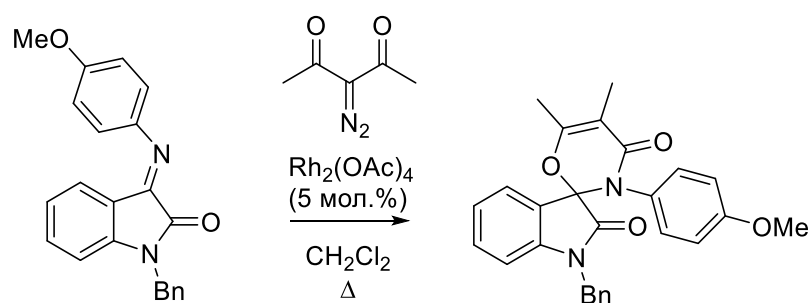
Первым примером успешного синтеза спирооксиндоло-β-лактамов по Штаудингеру была опубликованная в 1985 году реакция дифенилкетена, полученного термическим разложением 2-диазо-1,2-дифенилэтанона, и 3-арилимино-N-метилиндолин-2-онов [94] (Схема 31).

Схема 31



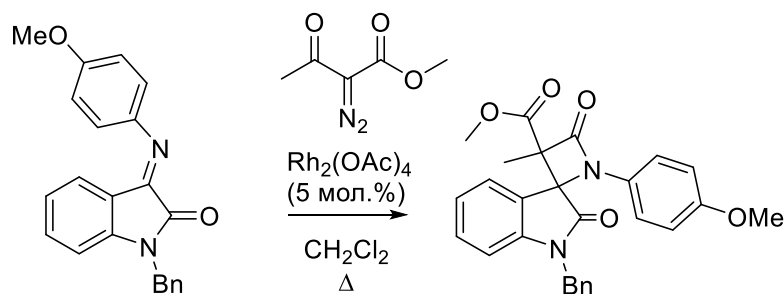
Данная работа продемонстрировала высокую реакционную способность изатиниминов в реакциях с кетенами и открыла путь к синтезу новых классов спироиндолин-2-онов. Важно отметить, что в том случае, когда в качестве источника кетена выступает 2-диазо-1,3-дикарбонильное соединение, региоселективность процесса определяется характером заместителей. Так, в результате реакции 3-диазо-пентан-2,4-диона с изатинимином, представленной в работе [95], вместо формирования четырехчленного азетидин-2-онового цикла происходит образование шестичленного оксазинона (Схема 32):

Схема 32



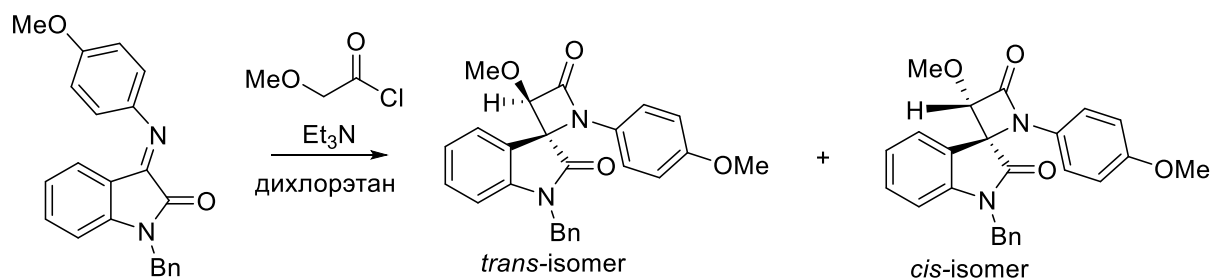
В то же время реакция изатиновых оснований Шиффа с диазоацетоацетатами, протекающая в тех же условиях, приводит к образованию спиро- β -лактама (Схема 33):

Схема 33



В опубликованной в 1990 году работе Д. Скайлза и Д. МакНила, посвященной синтезу новых ингибиторов 3С-протеиназ полиовируса и риновируса [96], была представлена несколько измененная методология синтеза спирооксиндоло- β -лактамов. В данном случае, в отличие от подхода, описанного ранее, источником кетена служил хлорангидрид 2-метоксиуксусной кислоты. Генерация кетена проводилась *in situ* под действием основания (Схема 34):

Схема 34



Представленная реакция является первым примером взаимодействия несимметричного кетена с изатининовым основанием Шиффа. Это особенно важно, так как взаимодействие изатиниминов с симметричным кетеном, продемонстрированное в работе [94], приводит к образованию спиро-продукта лишь с одним асимметрическим центром. В случае же реакций несимметричного кетена возможно образование двух диастереомеров спироиндолин-2-она. В связи с этим возникает необходимость в оценке диастереоселективности рассматриваемой реакции. В работе [96] указывается на образование *цис*- и *транс*-диастереомеров спироиндолин-азетидинона, однако, к сожалению, отсутствуют данные об их соотношении. Несмотря на это, методология синтеза азетидин-2-онов по Штаудингеру с применением замещенных ацетилхлоридов в качестве источника кетена успешно применяется в синтезе различных структурных типов спирооксиндоло- β -лактамов, обладающих биологической активностью [97–100].

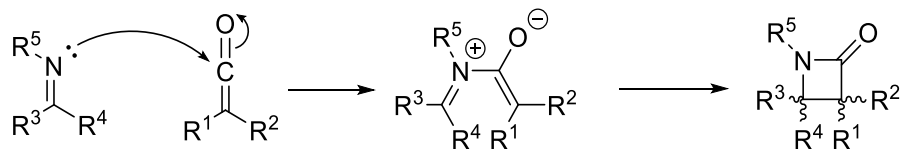
Таким образом, из литературных данных можно заключить, что реакция кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру позволяет получать спирооксиндоло- β -лактамы с заместителями различной природы в 4-членном цикле на основе легкодоступных исходных субстратов. Однако в литературе имеются сведения о введении в реакцию исключительно производных изатина, содержащих заместитель при амидном атоме азота. Кроме того при синтезе индолин-2-онов, спирочлененных с азетидиновым циклом, недостаточно внимания уделяется вопросам стереоселективности процесса. В связи с этим следующий раздел будет посвящен рассмотрению стереоселективности реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру.

2.3. Стереохимия кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру

Кетен-иминовое циклоприсоединение по Штаудингеру, представляющее собой формально [2+2]-циклоприсоединение, является термически разрешенным процессом в соответствии с правилами Вудворда-Хоффмана при $[\pi 2s + \pi 2a]$ -конфигурации взаимодействующих орбиталей. Однако, по имеющимся данным, реакция протекает не как синхронный, а как последовательный процесс. На первом этапе неподеленная пара электронов имина атакует электрон-дефицитный карбонильный центр кетена, приводя к

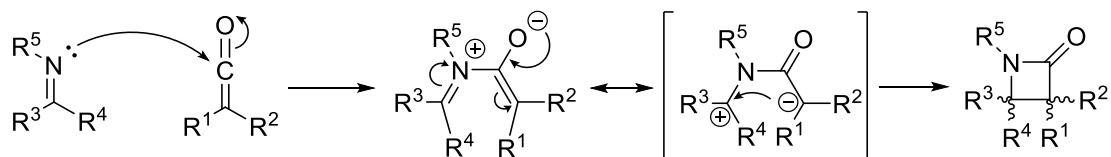
образованию цвиттерионного интермедиата, который затем циклизуется с образованием четырехчленного β -лактамного цикла (Схема 35):

Схема 35



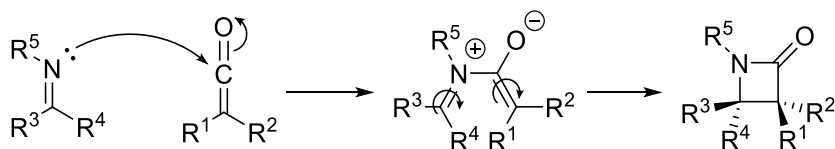
При исследовании механизма кетен-иминового циклоприсоединения значительное внимание уделялось этапу циклизации, оказывающему существенное влияние на стереохимический результат реакции Штаудингера. В ранних исследованиях механизма можно встретить два альтернативных объяснения этой стадии. В первом из них процесс рассматривается как внутримолекулярная нуклеофильная атака атома углерода енолят-иона по электронодефицитному иминиевому атому углерода [101] (Схема 36):

Схема 36



Однако такая модель недостаточно хорошо объясняла наблюдаемую диастереоселективность реакции Штаудингера. В связи с этим более популярным стало рассмотрение этапа циклизации цвиттериона как электроциклической конротаторной реакции [102,103] (Схема 37):

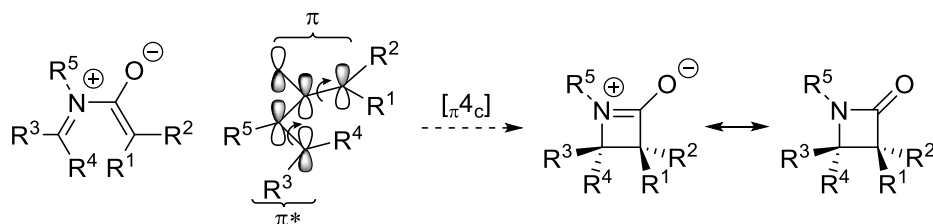
Схема 37



В данном случае стереохимия конечного продукта напрямую зависит от конфигурации исходного цвиттерионного интермедиата. Позднее на основе накопленного массива экспериментальных данных, а также подробных квантово-химических расчетов, Коссио с коллегами представил подробный анализ стереохимии реакции Штаудингера [104]. Данная работа позволила систематизировать имеющиеся представления о механизме реакции, а также разрешить спор о характере стадии циклизации цвиттериона. Коссио указывает на отсутствие принципиального различия в рассмотрении этапа циклизации цвиттериона как конротаторного электроциклического процесса или же нуклеофильного взаимодействия: даже если рассматривать циклизацию как

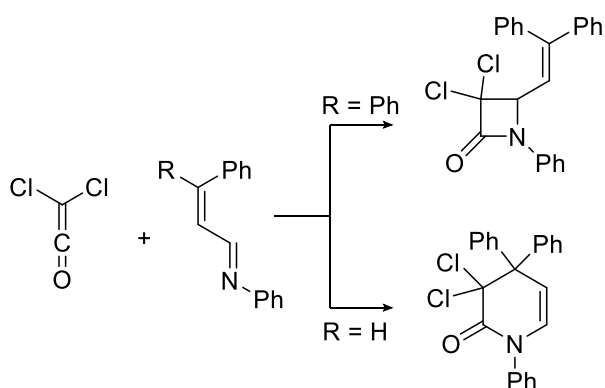
нуклеофильную атаку, топология атомов π -системы цвиттериона схожа с ВЗМО бутадиена, циклизующегося конротаторно (Схема 38).

Схема 38



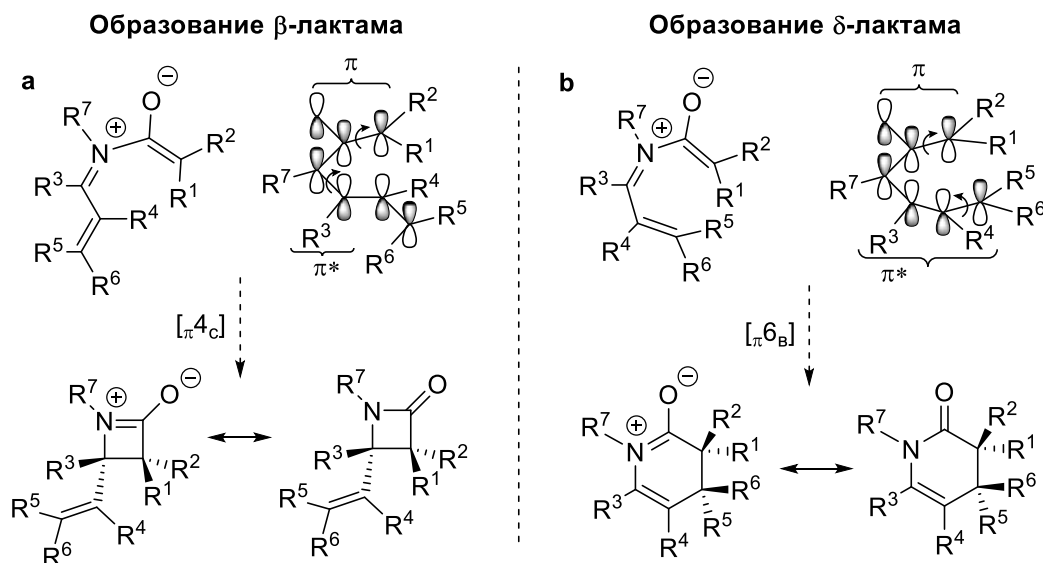
Кроме того, в указанной работе поднимается вопрос периселективности (региоселективности перициклического процесса) при взаимодействии кетенов с α,β -ненасыщенными имидами (Схема 39):

Схема 39



Было показано, что в данной реакции возможно образование как четырехчленного β -лактамного цикла, так и шестичленного δ -лактама. Причем, как было указано ранее, образование β -лактама происходит при конротаторном замыкании цикла, тогда как замыкание в шестичленный цикл представляет собой дисротаторный процесс (Схема 40):

Схема 40



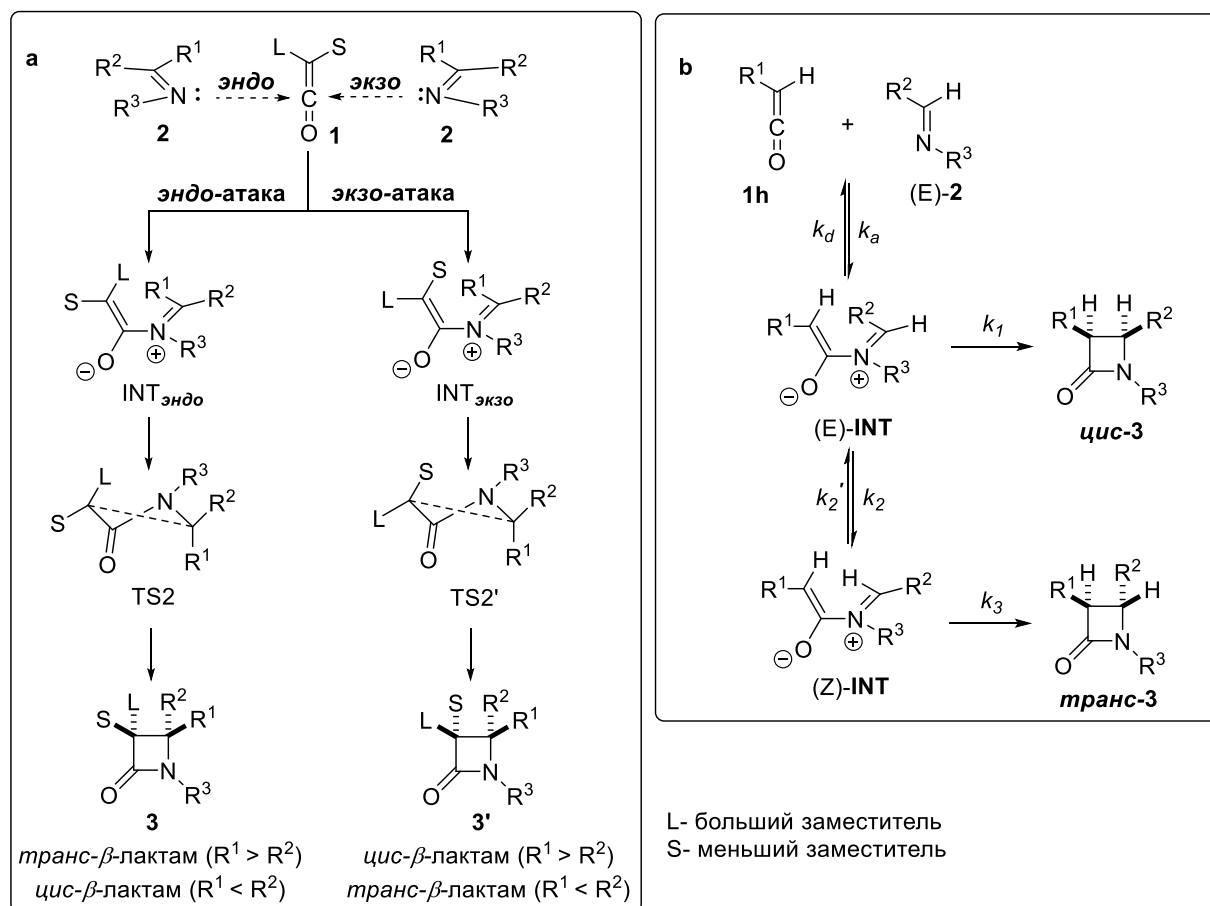
Таким образом, периселективность зависит от соотношения свободных энергий конротаторного (Схема 40а) и дисротаторного (Схема 40b) переходных состояний. Данные энергии определяются главным образом стерическими эффектами, как было показано в примере, представленном на Схема 39.

Опираясь на результаты ранних исследований и собственные квантово-химические расчеты, Коссио показал, что стереохимический результат кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру зависит от следующих факторов:

- 1) начального направления атаки имиона по карбонильному центру кетена – *эндо* или *экзо* (Схема 41а);
- 2) соотношения скоростей циклизации и изомеризации цвиттерионного интермедиата (Схема 41b).

В случае *экзо*-атаки подход имиона происходит со стороны меньшего заместителя кетена, в случае *эндо*-атаки – большего. Принимая во внимание стерические эффекты, можно заключить, что *экзо*-процесс является предпочтительным.

Схема 41



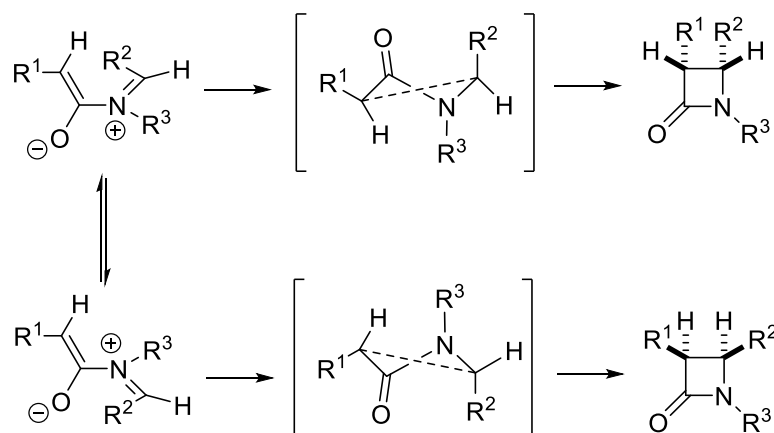
Отмечалось также, что *экзо*-атака приводит к формированию интермедиата, при циклизации которого образуется переходное состояние с экваториальным расположением более объемного заместителя (Схема 41а, *TS2'*). Такое переходное состояние

обеспечивает меньший по сравнению с TS2 активационный барьер в случае конротаторной циклизации, приводя к образованию *цис*- β -лактама для (*E*)-имина и *транс*- β -лактама в случае (*Z*)-имина.

При рассмотрении влияния процесса изомеризации (Схема 41b) авторами подчеркивается влияние заместителей R^2 и R^3 на стереохимию конечного продукта. Так, в случае, когда заместитель R^2 представляет собой алкокси-группу, скорость циклизации цвиттериона ниже скорости изомеризации, что подтверждается образованием значительного количества *транс*-изомера продукта. При $R^3 = \text{Ph}$ нуклеофильная атака и последующая циклизация протекают быстрее, чем изомеризация; однако при замене фенила на нафтил наблюдается обратная картина.

В работе Коссио значительное внимание уделяется также вопросам энантиоселективности реакции Штаудингера. Отмечается, что в отсутствие хиральных заместителей энантиомерные формы цвиттериона (Схема 42) имеют одинаковую свободную энергию и способны свободно переходить друг в друга, что приводит к образованию рацемической смеси энантиомеров β -лактама.

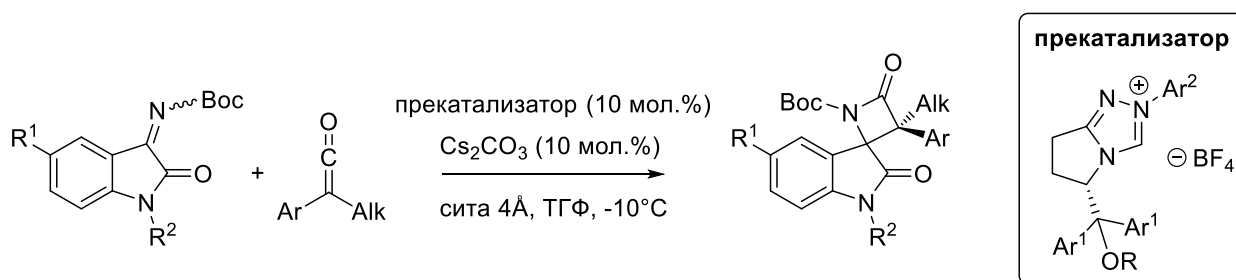
Схема 42



Однако при наличии хиральных заместителей в исходных субстратах реакция протекает энантиоселективно [105–108]. При этом наряду с энантиоселективностью наблюдается и повышение диастереоселективности процесса [109,110].

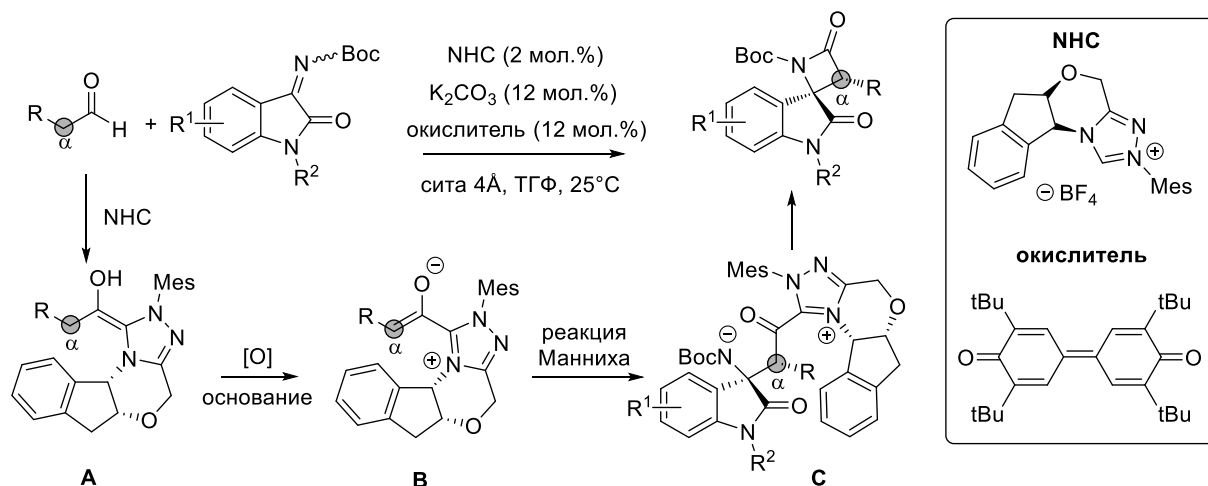
Стоит отметить, что в литературных источниках, посвященных синтезу индолин-2-онов, спирочленённых с β -лактамным ядром, мало внимания уделяется рассмотрению стереоселективности процесса. Исключением является представленное в работе [111] взаимодействие замещенных 2-оксоиндолин-3-илиден *трет*-бутилкарбаматов с арил-алкил кетенами в присутствии хирального N-гетероциклического карбена, генерируемого *in situ* (Схема 43):

Схема 43



Согласно данным этой работы, хиральный N-гетероциклический карбен является катализатором и участвует в образовании хиральных интермедиатов, которые циклизуются с образованием энантиомерно чистого спиро-β-лактама. Наиболее подробно каталитический цикл с участием N-гетероциклических карбенов рассмотрен в работе [112]. В литературе также можно встретить пример схожего по механизму синтеза спирооксиндоло-β-лактамов [113] (Схема 44):

Схема 44



Несмотря на то, что вместо кетена субстратом данной реакции является α-замещенный ацетальдегид, рассмотренные на схеме интермедиаты **B** и **C** аналогичны таковым для одного из возможных каталитических циклов, рассмотренных в работе [112].

Таким образом, по имеющимся данным, варьирование заместителей в исходных соединениях позволяет управлять диастереоселективностью реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру. Введение в субстрат хиральных заместителей, а также применение хиральных катализаторов позволяет осуществлять энантиоселективный синтез β-лактамов.

2.4. Подходы к получению синтетических предшественников спирооксиндоло-β-лактамов

Принимая во внимание, что исходными соединениями в синтезе спирооксиндоло-β-лактамов по Штаудингеру выступают производные изатина – иминоиндолин-2-оны, а

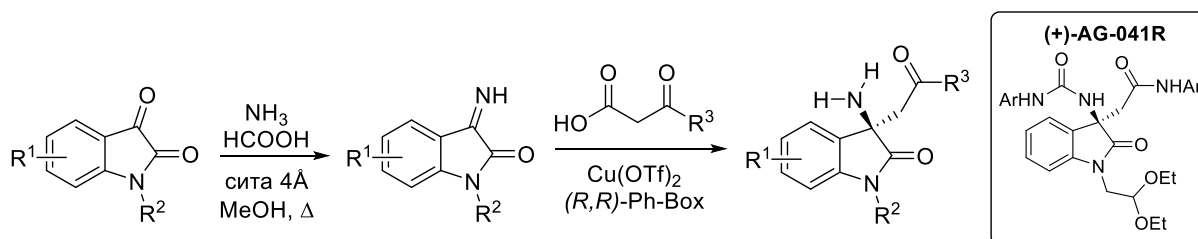
также кетены, в данном разделе будут рассмотрены описанные в литературе методы синтеза изатиниминов и основные подходы к получению кетенов.

2.4.1. Методы получения изатиниминов

Иминоиндолин-2-оны представляют интерес в качестве удобного структурного блока, позволяющего синтезировать органические соединения, обладающие широким спектром биологической активности [114–116]. В связи с этим в литературе можно найти значительное число работ, посвященных синтезу различных классов изатиниминов.

Наиболее распространённым подходом к получению изатиновых оснований Шиффа является конденсация изатинов с соответствующим амином. Простейшим примером такого синтеза может служить реакция изатина с аммиаком, в результате которой происходит образование 3-иминоиндолин-2-она [117]. Получаемый N-незамещенный кетимин может применяться для синтеза антагониста рецептора гастрин / ССК-В – (+)-AG-041R и его аналогов [118] (Схема 45):

Схема 45



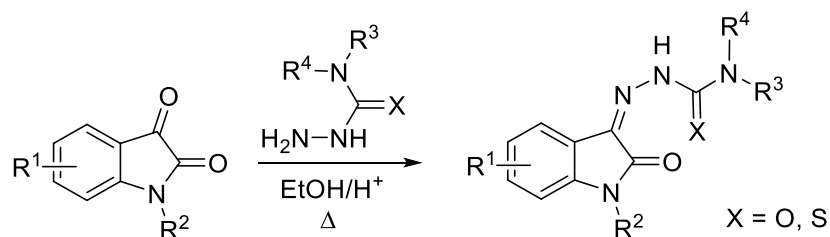
Также описаны реакции индолин-2,3-дионов с гидразином с образованием соответствующих гидразонов. Стоит отметить разнообразие синтетических методологий, применяемых для получения 3-гидразоиндолин-2-онов: помимо классического варианта проведения реакции при кипячении [119–121], описаны методы, основанные на применении микроволнового облучения [122] и кавитационного эффекта, вызываемого воздействием ультразвука [123] (Схема 46):

Схема 46



Получаемые гидразоны могут быть введены в реакции с альдегидами с образованием дииминов [124–127]. Различные замещенные гидразоны могут быть также получены реакцией соответствующего гидразида и изатина. Описан также синтез соответствующих гидразономочевин и тиомочевин [128–131] (Схема 47):

Схема 47



Получаемые таким образом гидразоны демонстрируют высокую противогрибковую и антибактериальную активность [133].

N-Арилимины получают, как правило, конденсацией изатина и соответствующего ароматического амина при кипячении [132–134]. В литературе можно также встретить подход, основанный на применении микроволнового облучения [135].

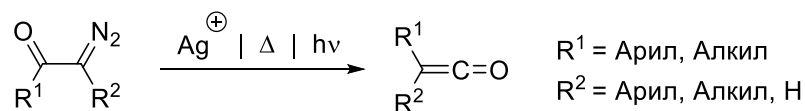
Достоинством синтеза изатиниминов реакциями конденсации изатинов с аминами является универсальность существующих методологий, а также высокий выход целевого продукта. Среди недостатков можно отметить обратимость реакции и, как следствие, наблюдаемую иногда чувствительность конечного продукта к влаге. В то же время, согласно литературным данным, отдельные представители изатиниминов устойчивы к гидролизу ввиду низкой растворимости, что позволяет проводить их синтез в воде [136].

В литературе также описан синтез иминов изатина на основе аза-реакции Виттига. Данная реакция зарекомендовала себя как надежный и эффективный метод получения различных иминов, включая гетероциклические соединения [137–142]. Известны также примеры успешного применения данной реакции в синтезе 2-оксоиндолин-3-илиденкарбаматов и их производных [143–148]. При этом существует единственный пример синтеза 3-арилиминоиндолин-2-она аза-реакцией Виттига [149]. Согласно имеющимся данным, в аза-реакцию до начала наших исследований вводились исключительно индолин-2,3-дионы, содержащие заместители при амидном атоме азота.

2.4.2. Методы генерации кетенов

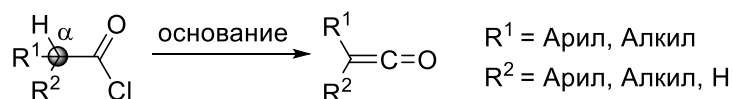
Ввиду высокой реакционной способности кетены находят широкое применение в органическом синтезе. Однако выделение их в чистом виде затруднено ввиду активного взаимодействия с влагой и способности к димеризации. В связи с этим наиболее распространены подходы, основанные на получении кетенов *in situ* из более стабильных предшественников. В качестве таких предшественников обычно используются α -дiazокетоны или карбоновые кислоты и их производные.

Метод получения кетенов из α -дiazокетонов основан на перегруппировке Вольфа и позволяет получать моно и дизамещенные кетены с широким спектром заместителей [150,151] (Схема 48):

Схема 48

Главным достоинством метода является возможность проведения реакции в мягких условиях при использовании катализа или облучения. При необходимости реакция может осуществляться в термических условиях. К недостаткам можно отнести сравнительную труднодоступность исходных α -дiazокетонов.

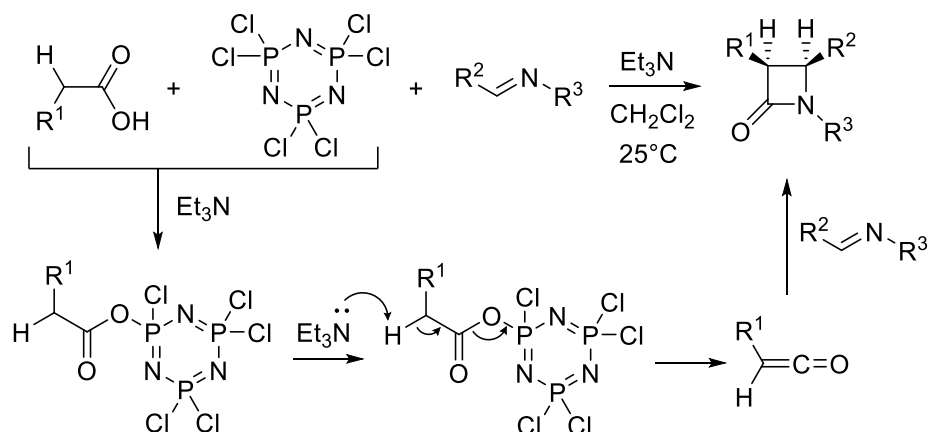
В сравнении с α -diazокетонами производные карбоновых кислот являются более доступными исходными соединениями. Наиболее распространенным подходом к получению кетенов является дегидрохлорирование хлорангидридов α -замещенных карбоновых кислот [152–156] (Схема 49):

Схема 49

В качестве основания обычно используется третичный амин, например триэтиламин. В зависимости от характера заместителей R^1 и R^2 реакция может проводиться как при комнатной температуре, так и при нагревании. Среди недостатков получения кетенов из хлорангидридов стоит отметить высокую электрофильность последних. В связи с этим при проведении реакции необходимо использовать ненуклеофильные основания во избежание побочных реакций. Основным преимуществом метода по сравнению с рассмотренной ранее перегруппировкой Вольфа является сравнительно более высокая доступность исходных хлорангидридов.

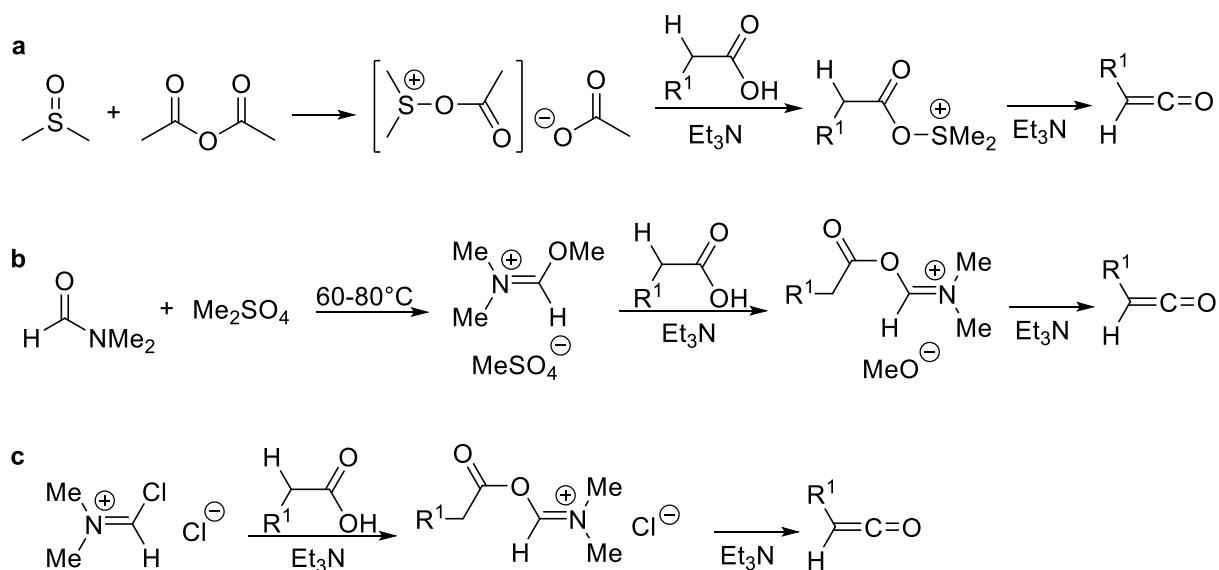
Известны также различные методологии одnoreакторного синтеза кетенов непосредственно из карбоновых кислот при активации карбоксильной группы действием различных реагентов. Так, в одной из работ, посвященных разработке одnoreакторного синтеза β -лактамов из карбоновых кислот, в качестве активирующего агента предложен фосфонитрилхлорид [157] (Схема 50):

Схема 50



В литературе можно обнаружить примеры синтеза β-лактамов по Штаудингеру с активацией карбоновых кислот комплексом диметилсульфида с уксусным ангидридом [158] (Схема 51a), а также продуктом реакции диметилсульфата с ДМФА [159] (Схема 51b). Также упоминается успешное применение в синтезе азетидин-2-онов реагента Вильсмейера [160] (Схема 51c).

Схема 51



Представленные методы основаны на получении так называемых активированных эфиров и введении их в реакцию с основаниями Шиффа без выделения, что позволит упростить синтетическую процедуру за счет проведения синтеза в одnoreакторном варианте.

Стоит упомянуть, что популярными активирующими агентами, применяемыми для получения кетенов из карбоновых кислот, являются также сульфонилхлориды. Так, в литературе имеются примеры использования *para*-толуолсульфонилхлорида для

активации α -замещенных уксусных кислот в синтезе β -лактамов по Штаудингеру [161–164].

Таким образом, представленные в обзоре литературы данные показывают, что в настоящее время значительные усилия направлены на разработку препаратов таргетной противоопухолевой терапии, ингибирующих клеточный белок MDM2. Соединения класса спироиндолин-2-онов являются предметом активных исследований в качестве таких ингибиторов, ввиду особенностей их структуры, имитирующей фрагмент белка p53, отвечающий за связывание с MDM2. При этом наибольшее внимание уделяется разработке ингибиторов на основе индолин-2-онов, спиросочленённых с пятичленным пирролидиновым циклом.

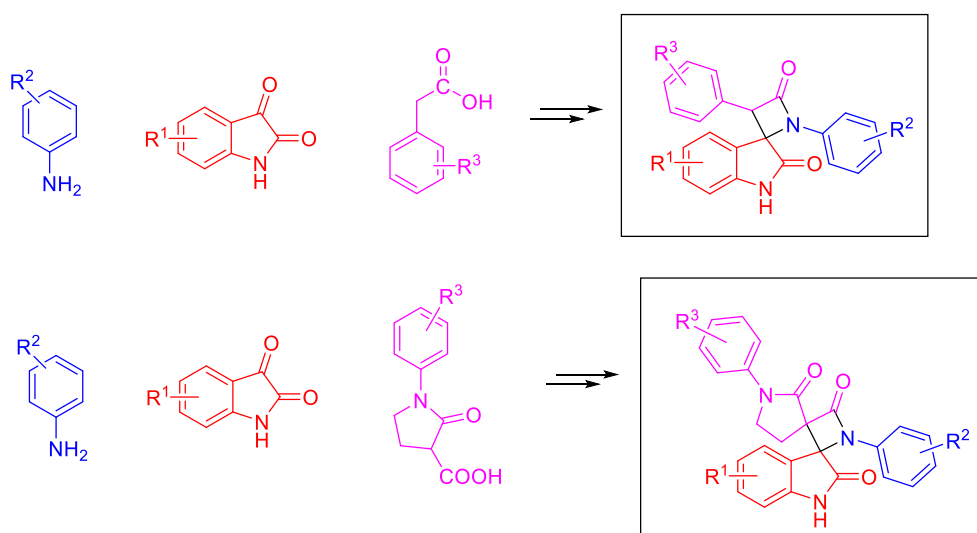
В то же время производные индолин-2-онов, спиросочлененных с β -лактамным фрагментом, к настоящему времени остаются мало изученными, хотя подобные соединения представляют значительный интерес ввиду метаболической стабильности β -лактамов в биологической среде человеческого организма. Одним из наиболее синтетически удобных способов синтеза спиро-индолин- β -лактамов представляется реакция кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру, главным достоинством которой является высокая доступность исходных субстратов, а также возможность регио- и стереоселективного проведения реакции циклизации.

Исходные 3-иминоиндолин-2-оны для реакции Штаудингера могут быть получены реакцией конденсации замещенных изатинов с аминами, а генерацию исходных кетеновудобно проводить *in situ* из галогенангидридов и смешанных ангидридов карбоновых кислот под действием оснований.

3. Обсуждение результатов

В ходе настоящей диссертационной работы были разработаны методы синтеза двух новых структурных классов индолин-2-нов, спиросочленённых с β -лактамым ядром (Схема 52), как потенциальных ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53-MDM2. На первом этапе было осуществлено компьютерное моделирование и молекулярный докинг потенциальных ингибиторов в сайт связывания белка MDM2 для выбора оптимальной структуры синтезируемых соединений. Далее был осуществлён синтез целевых спиро- β -лактамов из доступных предшественников – ариламинов, изатинов, арилукусных и N-арил-3-оксопирролидин-карбоновых кислот (Схема 52), ключевой стадией которого стала реакция кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру.

Схема 52



Структуры спирооксиндоло- β -лактамов, полученных в данной работе, и их синтетические предшественники

На заключительном этапе работы были проведены первичные исследования биологической активности полученных соединений и анализ зависимости цитотоксичности от структуры.

3.1. Компьютерное моделирование

Для установления оптимальной структуры ингибиторов MDM2 на основе спиро- β -лактама-индолин-2-она первоначально мы провели компьютерное моделирование спиро- β -лактамов с экзоциклическими арильными заместителями методом молекулярного докинга. Были рассмотрены два возможных структурных типа спирооксиндоло- β -лактамов: 3-(2-арилокси)-1-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионы и бис-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионы (Рисунок 13).

На момент начала наших исследований в литературе отсутствовали какие-либо сведения о синтезе *бис*-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов, в то время как примеры синтеза 3-(2-арилокси)-1-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов были описаны [165].

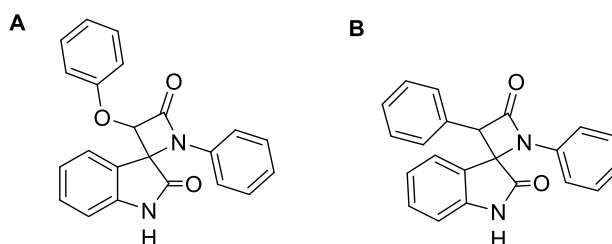


Рисунок 13. Структуры потенциальных ингибиторов MDM2, выбранные для предварительного компьютерного моделирования: А) 3-(2-фенилокси)-1-фенилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион; В) дифенилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.

Наличие в выбранных структурах двух асимметрических атомов углерода делает возможным существование для каждого соединения на Рисунке 13 четырех стереоизомеров. В связи с этим на первом этапе компьютерного моделирования с помощью программного обеспечения ChemBio3D 14.0 и AutoDockTools 1.5.6 была подготовлена серия структур, состоящая из четырех стереоизомеров 3-(2-фенилокси)-1-фенилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона **A**, четырех стереоизомеров дифенилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона **B**, а также известного ингибитора MDM2 – SAR405838 (см. Рисунок 11 в обзоре литературы). Для данных молекул был проведен молекулярный докинг в сайт белка MDM2, отвечающий за связывание с белком p53 и определены энергии сродства каждого стереоизомера к мишени (Рисунок 14):

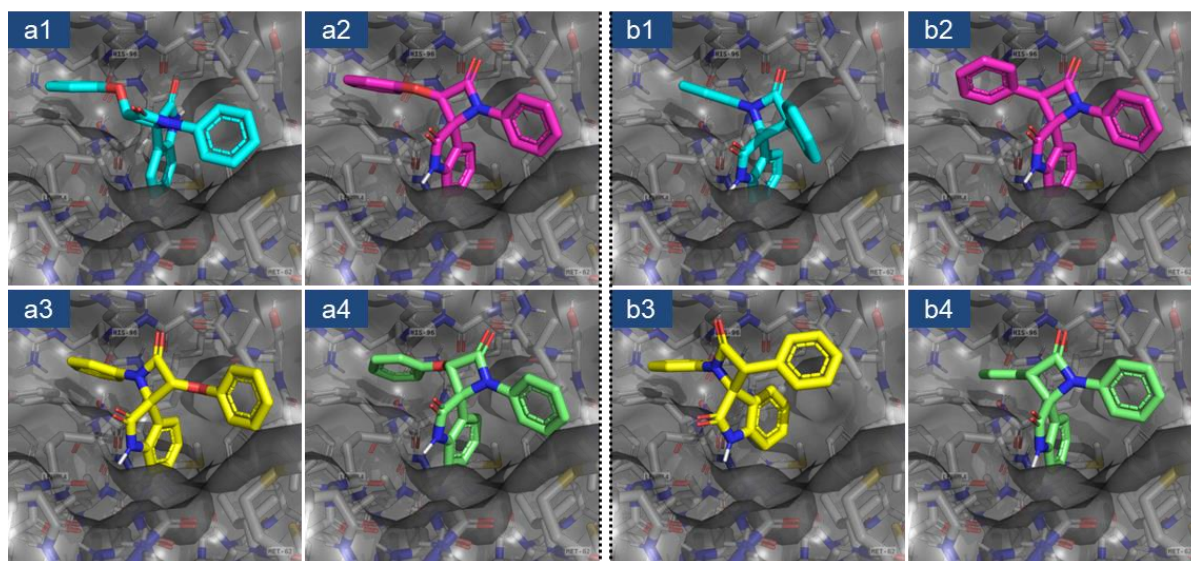
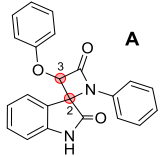
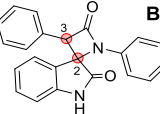
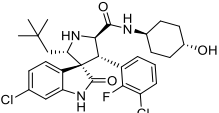


Рисунок 14. Молекулярный докинг в сайт связывания MDM2 стереоизомеров 3-(2-фенилокси)-1-фенилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона **A** и дифенилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона **B**: a1 (2*S*,3*S*), a2 (2*R*,3*R*), a3 (2*S*,3*R*), a4 (2*R*,3*S*); b1 (2*R*,3*S*), b2 (2*S*,3*R*), b3 (2*R*,3*R*), b4 (2*S*,3*S*).

Таблица 2. Значения энергий связывания с MDM2 соединений **A** и **B** (Рисунок 13)

Структура	Диастереомер	Номер (Рисунок 14)	Стереизомер	Сродство к MDM2 (ккал/моль)
 A	<i>цис</i>	a1	(2S,3S)	-8.6
		a2	(2R,3R)	-9.2
	<i>транс</i>	a3	(2S,3R)	-9.0
		a4	(2R,3S)	-9.1
 B	<i>цис</i>	b1	(2R,3S)	-9.2
		b2	(2S,3R)	-8.6
	<i>транс</i>	b3	(2R,3R)	-7.8
		b4	(2S,3S)	-9.1
 SAR405838				-8.4

Полученные данные позволили сделать следующие выводы:

- 1) Сродство к сайту связывания MDM2 некоторых стереоизомеров спиро- β -лактамов превосходит таковое для известного ингибитора SAR405838;
- 2) Сродство стереоизомеров 3-(2-фенилокси)-1-фенилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона **A** к мишени незначительно превосходит сродство изомеров дифенил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона.

Последнее связано с бóльшим объемом фенокси-группы по сравнению с фенильным заместителем, что увеличивает эффективность Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий ингибитора с гидрофобным карманом MDM2. В тоже время разница в сродстве рассмотренных структур невелика и, вероятно, может быть компенсирована за счет введения дополнительных заместителей в фенильные фрагменты бис-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона **B**. При этом ограниченные размеры сайта связывания позволяют варьировать заместители компактного бис-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона **B** в более широком диапазоне, что важно при оптимизации структуры ингибитора. На основании этого, а также ввиду большей доступности исходных соединений, необходимых для синтеза бис-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов, последние были выбраны в качестве основного объекта исследований.

Для оценки вклада арильных заместителей в связывание с MDM2 далее было проведено моделирование ряда моно-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов (Рисунок 15, Таблица 3).

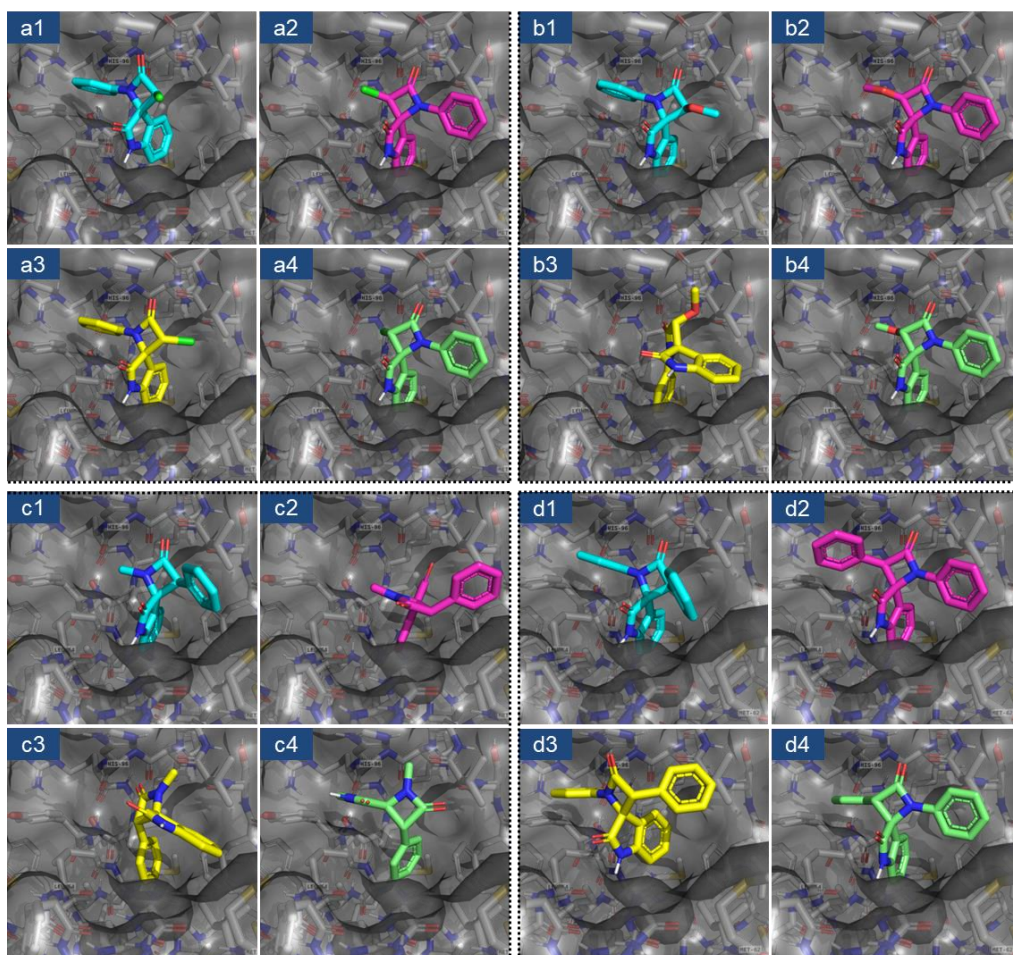


Рисунок 15. Молекулярный докинг в сайт связывания MDM2 стереоизомеров 3-хлор-1-фенилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2,4-диона (a1-a4), 3-метокси-1-фенилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2,4-диона (b1-b4), 1-метил-3-фенилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2,4-диона (c1-c4) и дифенил спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2,4-диона (d1-d4).

Таблица 3. Значение энергий связывания MDM2 моно-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2,4-дионов (Рисунок 15)

Структура	Диастереомер	Номер (Рисунок 15)	Стереоизомер	Сродство к MDM2 (ккал/моль)
	<i>цис</i>	a1	(2R,3S)	-7.7
		a2	(2S,3R)	-8.0
	<i>транс</i>	a3	(2R,3R)	-8.3
		a4	(2S,3S)	-8.2
	<i>цис</i>	b1	(2S,3S)	-8.4
		b2	(2R,3R)	-7.8
	<i>транс</i>	b3	(2S,3R)	-6.8
		b4	(2R,3S)	-8.0
	<i>цис</i>	c1	(2R,3S)	-7.0
		c2	(2S,3R)	-7.2
	<i>транс</i>	c3	(2R,3R)	-7.3
		c4	(2S,3S)	-7.9
	<i>цис</i>	d1	(2R,3S)	-9.2
		d2	(2S,3R)	-8.6
	<i>транс</i>	d3	(2R,3R)	-7.8
		d4	(2S,3S)	-9.1

Полученные данные свидетельствуют о значительном вкладе в энергию взаимодействия ингибитора с MDM2 арильных заместителей как в положении 3 азетидин-2-она, так и в положении 1, так как замена любого из экзоциклических ароматических колец дифенил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона на неароматический заместитель приводит к резкому снижению сродства ингибитора к мишени.

Далее, чтобы установить характер модификации основной структуры бис-арил спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона, необходимый для повышения сродства ингибитора к сайту связывания, мы провели моделирование серии спирооксиндоло- β -лактамов с различными заместителями в экзоциклических арильных заместителях и индолиноновом фрагменте (Рисунок 16, Таблица 4).

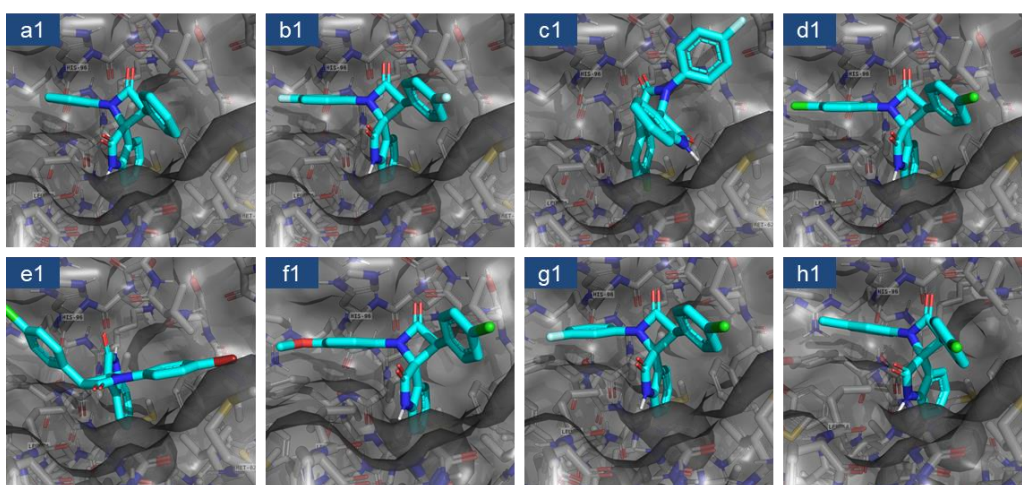
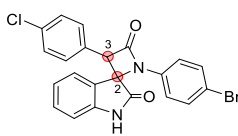
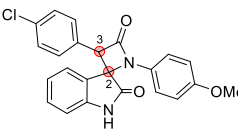
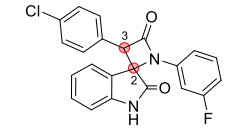
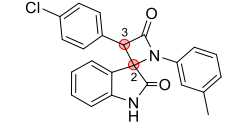


Рисунок 16. Молекулярный докинг в сайт связывания MDM2 (2R,3S)-стереоизомеров бис-арил спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов с различными заместителями.

Таблица 4. Сравнение энергии связывания с MDM2 стереоизомеров бис-арил спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов с различными заместителями (Рисунок 16).

Структура	Диастереомер	Номер (Рисунок 16)	Стереоизомер	Сродство (ккал/моль)
	<i>цис</i>	a1	(2R,3S)	-9.2
			(2S,3R)	-8.6
	<i>транс</i>		(2R,3R)	-7.8
			(2S,3S)	-9.1
	<i>цис</i>	b1	(2R,3S)	-9.4
			(2S,3R)	-8.9
	<i>транс</i>		(2R,3R)	-8.0
			(2S,3S)	-7.7*
	<i>цис</i>	c1	(2R,3S)	-8.1*
			(2S,3R)	-9.2
	<i>транс</i>		(2R,3R)	-7.8*
			(2S,3S)	-7.7*
	<i>цис</i>	d1	(2R,3S)	-9.1
			(2S,3R)	-9.2
	<i>транс</i>		(2R,3R)	-7.8*
			(2S,3S)	-7.1*

	<i>цис</i>	e1	(2R,3S)	-8.7
			(2S,3R)	-9.0
	<i>транс</i>		(2R,3R)	-7.8*
			(2S,3S)	-6.9*
	<i>цис</i>	f1	(2R,3S)	-8.9
			(2S,3R)	-8.9
	<i>транс</i>		(2R,3R)	-7.5*
			(2S,3S)	-6.7*
	<i>цис</i>	g1	(2R,3S)	-9.1
			(2S,3R)	-9.0
	<i>транс</i>		(2R,3R)	-8.5
			(2S,3S)	-7.5*
	<i>цис</i>	h1	(2R,3S)	-9.5
			(2S,3R)	-9.2
	<i>транс</i>		(2R,3R)	-8.9
			(2S,3S)	-7.9*

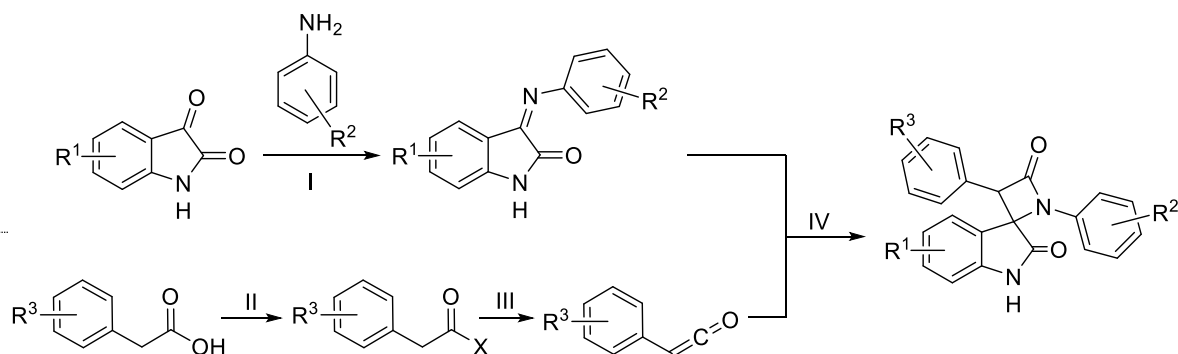
* связывание с сайтом происходит за счет вхождения в гидрофобный карман бокового заместителя или β-лактамного цикла.

Данные компьютерного моделирования позволили выявить ограничения, накладываемые строением сайта связывания на заместители, вводимые в боковые арильные фрагменты. Так, введение объемного заместителя в *para*-положение бензольного кольца, связанного с атомом азота β-лактамного цикла, приводит к снижению энергии связывания ингибитора с белком. При этом *meta*-замещение, напротив, повышает сродство спироиндолинона к мишени. В ряде случаев наблюдается связывание ингибитора с мишенью за счет вхождения бокового заместителя в гидрофобный карман. Однако, согласно данным моделирования, энергия такого взаимодействия невелика. Важно отметить, что *цис*-диастереомеры спиро-β-лактамов во всех случаях показывают более высокое сродство к мишени.

3.2. Выбор синтетической стратегии и получение предшественников спирооксиндоло-β-лактамов

Для получения целевых спирооксиндоло-β-лактамов нами была выбрана синтетическая стратегия, основанная на применении реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру (Схема 53). Данная реакция обладает рядом достоинств, таких как возможность варьирования условий синтеза и доступность исходных соединений (см. обзор литературы, раздел 2.2.9).

Схема 53



Предложенная схема представляет собой четырёхстадийный конвергентный синтез из анилинов, изатин-2-онов и фенилуксусных кислот. Стадии III и IV обычно проводятся в однореакторном режиме. Кроме того, в обзоре литературы были рассмотрены методологии, позволяющие проводить стадии II-IV без выделения промежуточного продукта.

3.2.1. Синтез N-арил-3-иминоиндолин-2-онов

Для получения исходных оснований Шиффа мы первоначально использовали синтетическую процедуру, описанную в работе [132], и представляющую собой конденсацию изатина с анилинами при кипячении в этаноле в присутствии каталитического количества ледяной уксусной кислоты. В результате была получена серия N-арилиминоиндолин-2-онов **1-21** (Схема 54), представляющих собой смеси *E*- и *Z*-изомеров, которые, как и в предшествующих исследованиях подобных соединений [136], вводились в дальнейшие реакции без разделения из-за очень близкой хроматографической подвижности и растворимости изомеров. Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H (Рисунок 17), а также литературным данным, в смеси преобладает *E*-изомер имида (Таблица 5).

Схема 54

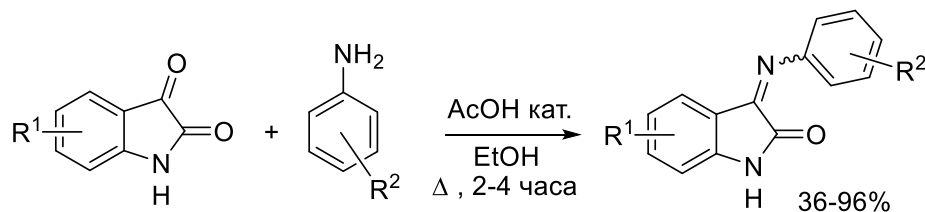


Таблица 5*.

№	R ¹	R ²	Выход, % [E/Z]	№	R ¹	R ²	Выход, % [E/Z]
1	H	2-F	36 [2/1]	15	5-Cl	4-F	63 [2/1]
2	H	3-F	60 [4/1]	16	5-Cl	4-OMe	88 [4/1]
3	H	4-F	56 [2/1]	17	5-Cl	3-Me	85 [3/1]

4	H	3-Cl	52 [2/1]	18	5-Cl	4-Me	91 [3/1]
5	H	4-Cl	83 [2/1]	19	5-Br	4-F	73 [5/3]
6	H	3-Br	51 [2/1]	20	5-Br	4-OMe	79 [4/1]
7	H	4-Br	89 [3/1]	21	5-Br	3-Me	82 [5/2]
8	H	3-I	96 [3/1]		H	3-OH	-
9	H	3-Cl, 4-F	89 [5/2]		H	3,4-OMe	-
10	H	4-OH	92 [5/1]		H	2-Cl	-
11	H	4-OMe	93 [4/1]		H	2-NO ₂	-
12	H	4-OEt	87 [5/1]		H	3-NO ₂	-
13	H	3-Me	84[3/1]		H	4-NO ₂	-
14	H	4-Me	93[4/1]		6-Cl	3-Me	-

* Здесь и в последующих таблицах выходов заливкой цветом отмечены продукты, которые не удалось получить в рамках указанной синтетической процедуры

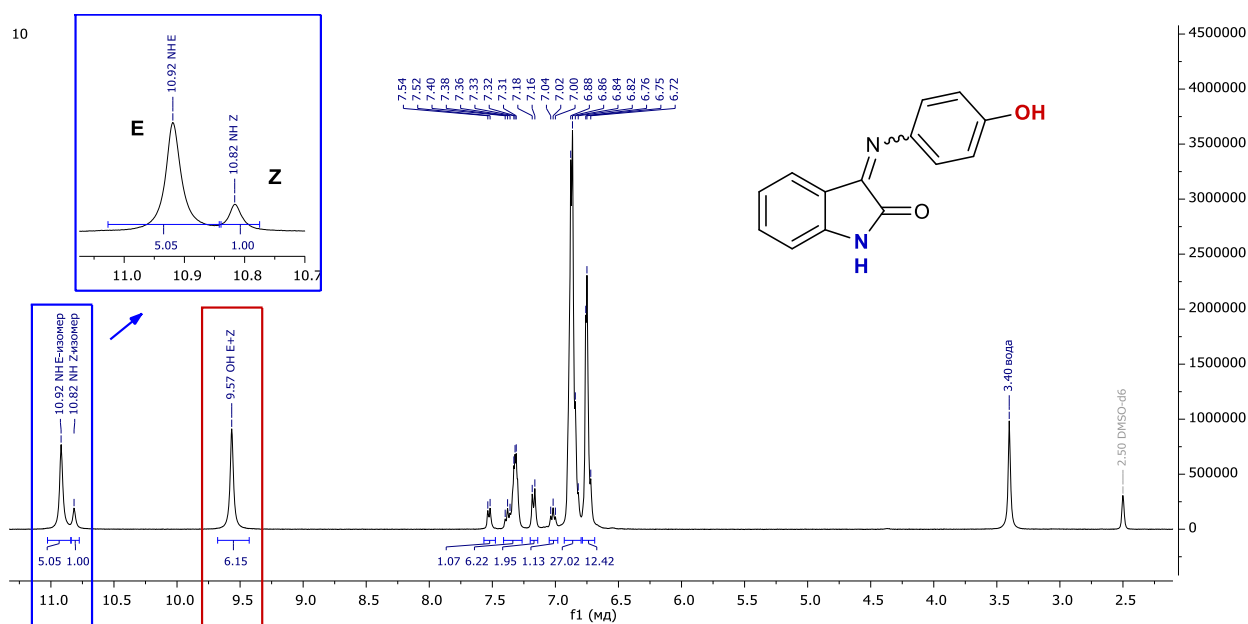
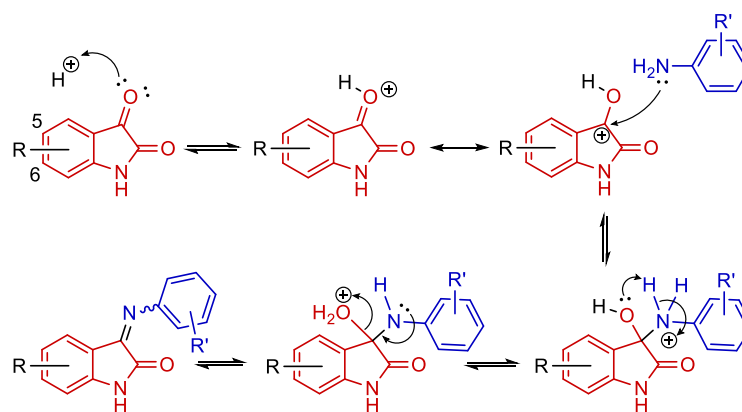


Рисунок 17. Оценка соотношения *E*- и *Z*-изомеров при синтезе *N*-арилминоиндолин-2-онов **1-21** по спектрам ЯМР ¹H (на примере соединения **10**).

Из данных, представленных в Таблица 5, можно сделать вывод, что на выход продукта реакции оказывают влияние как стерические факторы, так и электронные эффекты заместителей в ароматических циклах изатина и анилина. Так, при реакции с 2-Ф-анилином выход продукта составляет всего 36%, а при введении изатина в реакцию с 2-хлоранилином образования соответствующего иминоиндолин-2-она не происходит. Реакция изатина с 3,4-диметокси-анилином приводит к осмолению реакционной смеси, в то время как реакция изатина с нитроанилинами и 3-гидроксианилином в данных условиях не идет вообще, как и реакция 6-хлоризатина с 3-метиланилином. Это можно объяснить, рассмотрев механизм реакции (Схема 55):

Схема 55



Наличие акцепторных заместителей, таких как $-\text{NO}_2$, в ароматическом цикле анилина понижает нуклеофильность аминогруппы, затрудняя ее атаку на кето-группу изатина; одновременно присутствие акцепторов в ароматическом заместителе, связанном с атомом азота имида, ускоряет протекание обратной реакции – гидролиза изатинимина. Введение электронодонорных заместителей в 6-е положение изатинового цикла понижает электрофильность карбонильного атома углерода кето-группы, что также затрудняет ее атаку анилином. Введение заместителей в 5-е положение изатина не оказывает существенного влияния на протекание конденсации.

Нами также была проведена серия реакций изатинов с анилинами с применением методологии, основанной на облучении реакционной смеси микроволновым излучением (см. обзор литературы, раздел 2.4.1) (Схема 56, Таблица 6).

Схема 56

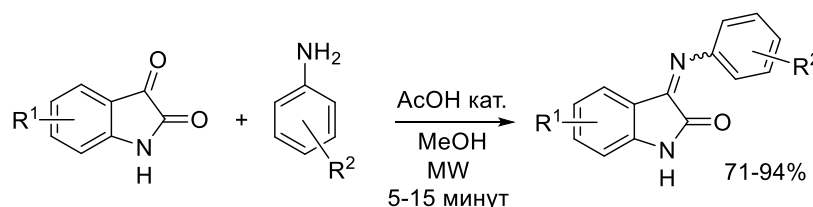


Таблица 6. Выходы и *E/Z*-селективность реакций с применением микроволнового излучения

№	R ¹	R ²	Выход, % [E/Z]	№	R ¹	R ²	Выход, % [E/Z]
4	H	3-Cl	78 [3/1]	11	H	4-OMe	93 [5/1]
5	H	4-Cl	71 [3/1]	13	H	3-Me	81 [8/1]
7	H	4-Br	93 [3/1]		H	3-OH	-
9	H	3-Cl, 4-F	91 [5/2]		H	4-NO ₂	-
10	H	4-OH	94 [5/1]		6-Cl	3-Me	-

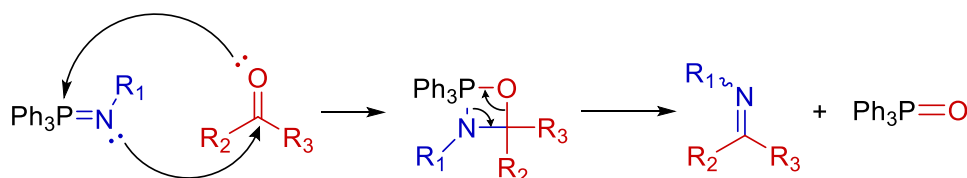
Важным преимуществом данной методологии является то, что проведение реакции при микроволновом облучении позволило сократить время, затрачиваемое на

синтетическую процедуру, до 30 минут, включая очистку получаемого продукта. При сравнении данных Таблиц 5 и 6 можно видеть, что применение микроволнового излучения в ряде случаев способствует повышению *E/Z*-селективности процесса, приводя к увеличению содержания *E*-имины. Данное явление, по-видимому, связано с меньшим временем протекания реакции, что позволяет предотвратить изомеризацию двойной связи имины в термических условиях. Продукт реакции 3-аминофенола с изатином в условиях реакции при микроволновом облучении выпадает в осадок, однако при его выделении происходит гидролиз, что, как мы считаем, связано с протеканием обратной реакции при наличии воды, образующейся в процессе реакции. Как при термической активации, так и при микроволновом облучении реакции изатина с анилином, содержащим сильный электроноакцепторный (4-NO₂) заместитель, и 6-хлоризатина с донорным анилином не протекают.

Таким образом, независимо от условий реакции, конденсация изатинов с анилинами не позволяет получить производные 6-галогензамещенных изатинов, а также производные 3-гидроксианилина. При этом получение данных соединений целесообразно для синтеза ингибиторов MDM2 ряда спирооксиндоло-β-лактамов, эффективно связывающихся с мишенью, поскольку, как было установлено ранее, введение атомов фтора или хлора в 6-е положение изатинового фрагмента спироиндолинона повышает сродство ингибитора к MDM2 [42,166]. Отсутствие конверсии в случае реакций 6-галогензамещенных изатинов поэтому представляло проблему. Производные 3-замещенных анилинов наиболее эффективно связываются с MDM2 по данным квантово-химических расчетов (раздел 3.1). Однако получение изатиновых производных 3-аминофенола реакцией конденсации также оказалось затруднено.

Расширить серию доступных *N*-арилиминоиндолин-2-онов удалось с использованием альтернативного реакционного пути, впервые применив для синтеза *N*-незамещенных изатиниминов аза-реакцию Виттига вместо реакции конденсации (Схема 57).

Схема 57



Исходные фосфазены были получены реакцией ароматических азидов с трифенилфосфином. Предварительно диазотированием анилинов с последующим

нуклеофильным замещением диазогруппы азид-анионом был осуществлен синтез серии арилазидов **22-36** с высокими выходами (Схема 58, Таблица 7):

Схема 58

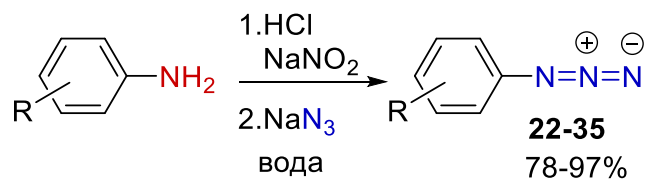


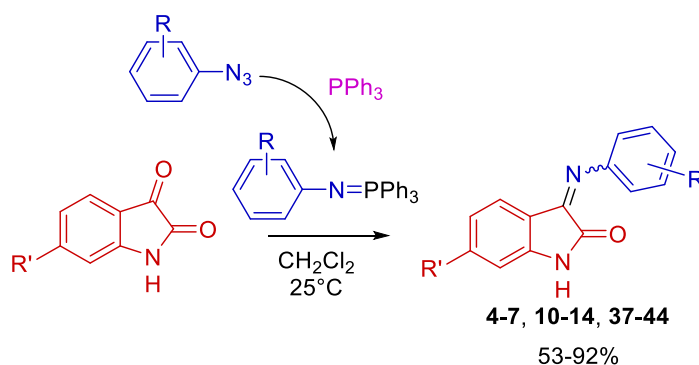
Таблица 7. Выходы реакции нуклеофильного замещения диазо-группы

№	R	Выход, %	№	R	Выход, %
22	3-Cl	83	30	2-OMe	86
23	4-Cl	85	31	4-OMe	82
24	3-Br	93	32	3-Me	78
25	4-Br	92	33	4-Me	80
26	3-Cl, 4-F	92	34	2-NO ₂	95
27	2-OH	86	35	3-NO ₂	97
28	3-OH	92	36	4-NO ₂	80
29	4-OH	92			

Данные Таблица 7 показывают, что характер заместителя и его положение в исходном анилине не оказывают значительного влияния на выход продукта реакции, что позволяет использовать в качестве исходных соединений широкий спектр анилинов.

Полученные арилазиды **22-36** были введены в реакцию с трифенилфосфином и различными изатинами в рамках одnoreакторной процедуры. Такой подход позволяет избежать выделения чувствительного к влаге фосфазена. При проведении пробной реакции азида **23** с изатином при 25°C в тетрагидрофуране было обнаружено, что и исходный трифенилфосфин, и образующиеся изатинимин и трифенилфосфиноксид одинаково хорошо растворимы в ТГФ, что затрудняло выделение и очистку целевого иминоиндолинона и привело к невысокому выходу целевого продукта. В связи с этим в последующих реакциях тетрагидрофуран был заменен на дихлорметан (ДХМ), ввиду низкой растворимости N-арилиминоиндолин-2-онов в последнем. Данный растворитель также обладает некоторыми преимуществами по сравнению с ТГФ: дихлорметан имеет более простую процедуру очистки и не смешивается с водой, что важно при работе с соединениями, чувствительными к влаге. В результате реакций арилазидов **22-33**, **35** и **36** с изатином была получена серия 3-арилиминоиндолин-2-онов (Схема 59, Таблица 8):

Схема 59

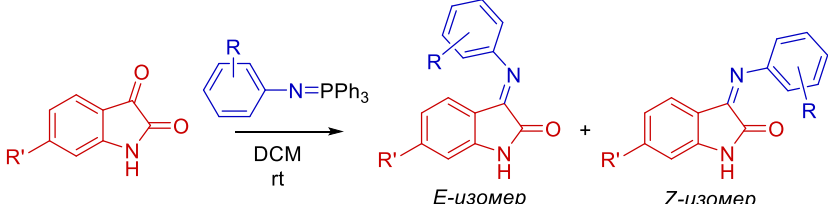
Таблица 8. Выходы изатиниминов и *E/Z*-стереоселективность аза-реакции Виттига

№	R'	R	Выход, % [E/Z]	№	R'	R	Выход, % [E/Z]
4	H	3-Cl	80 [3.5/1]	11	H	4-OMe	88 [5/1]
5	H	4-Cl	76 [4/1]	13	H	3-Me	80 [7.3/1]
6	H	3-Br	67 [3/1]	14	H	4-Me	78 [6.7/1]
7	H	4-Br	91 [4/1]	40	H	3-NO ₂	85 [2/1]
37	H	2-OH	45 [8/1]	41	H	4-NO ₂	92 [2/1]
38	H	3-OH	53 [11/1]	42	F	3-Cl, 4-F	82 [3/1]
10	H	4-OH	80 [5/1]	43	Cl	3-Cl, 4-F	71 [2/1]
39	H	2-OMe	61 [5.4/1]	44	Cl	3-Me	89 [7/1]

Реакция получения изатиниминов проводилась в два этапа. На первом этапе к раствору трифенилфосфина в ДХМ прибавляли арилазид. После окончания выделения газа к реакционной смеси добавляли изатин. Окончание реакции фиксировалось по прекращению выпадения осадка. Значительный разброс в выходах конечных продуктов (Таблица 7, 8) связан в основном с потерями при очистке изатинимина от примеси трифенилфосфиноксида ввиду различной растворимости получаемых оснований Шиффа. Исключением является реакция 2-нитрофенилазида с изатином: при добавлении азида к раствору трифенилфосфина происходило выделение газа, что свидетельствует об образовании фосфазена, однако, согласно результатам анализа реакционной смеси методом тонкослойной хроматографии, при добавлении изатина не происходило образования соответствующего изатинимина.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что методология получения 3-арилиминоиндолин-2-онов, основанная на применении аза-реакции Виттига, обладает рядом преимуществ по сравнению с классической конденсацией изатина с анилинами.

Таблица 9. Сравнение стереоселективности получения изатиниминов аза-реакцией Виттига и конденсацией.



E-изомер *Z*-изомер

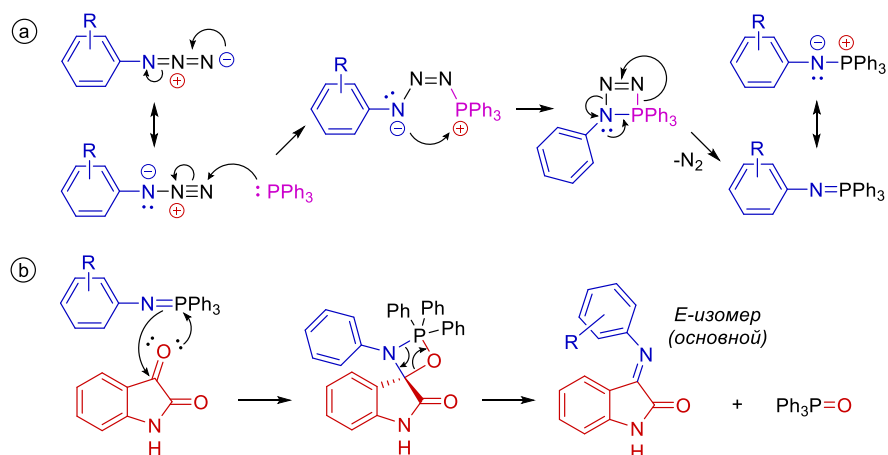
E/Z (по спектрам ЯМР ¹H
реакционных смесей)

№	R'	R	<i>E/Z</i> (по спектрам ЯМР ¹ H реакционных смесей)	
			аза-реакция	конденсация, Δ
4	H	3-Cl	3.5/1	2/1
5	H	4-Cl	4/1	2/1
6	H	3-Br	3/1	2/1
7	H	4-Br	3.5/1	3/1
10	H	4-OH	5/1	5/1
11	H	4-OMe	5/1	4/1
13	H	3-Me	7.3/1	3/1
14	H	4-Me	6.7/1	4/1
37	H	2-OH	7.8/1	не получен
38	H	3-OH	11/1	не получен
39	H	2-OMe	5.4/1	не получен
40	H	3-NO ₂	2/1	не получен
41	H	4-NO ₂	2/1	не получен
42	F	3-Cl, 4-F	3/1	не получен
43	Cl	3-Cl, 4-F	2/1	не получен
44	Cl	3-Me	7/1	не получен

Во-первых, аза-реакция Виттига дает возможность вводить в реакцию субстраты с более широким спектром заместителей, в том числе 6-галогензамещенные изатины. Во-вторых, проведение реакции в мягких условиях позволяет получать иминоиндолин-2-оны с более высокой, по сравнению с анилин-изатиновой конденсацией, стереоселективностью (Таблица 9), которая зависит от электронных свойств и положения заместителя в ароматическом цикле фосфазена. Так, образование производных 2- и 4-нитрофенилазида происходит с самой низкой стереоселективностью.

Достоинством применения аза-реакции Виттига является и достаточно высокий выход конечного продукта, который, однако, зависит от стерических факторов. Так, выход 2-замещенных арилиминов заметно ниже, чем 3- и 4-замещенных. В то же время, электронные свойства заместителей исходных арилазидов не оказывает существенного влияния на выход продукта. Мы предполагаем, что данный факт связан с особенностями механизма реакции (Схема 60):

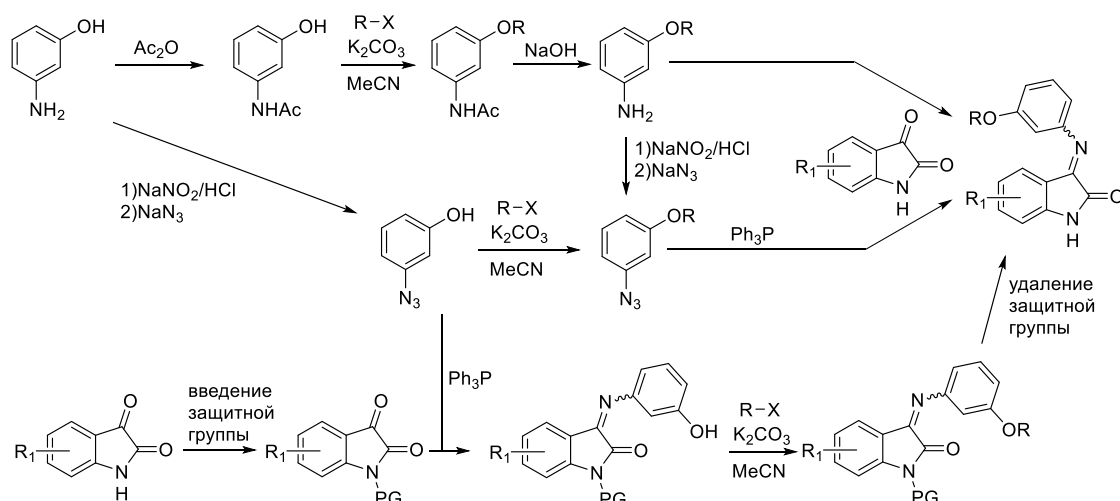
Схема 60



На первой стадии (Схема 60a) происходит присоединение трифенилфосфина к азиду. Электроноакцепторные заместители ускоряют протекание данного процесса. На практике мы действительно наблюдали образование продуктов **4**, **6** и **40** менее чем за 1 час. Быстрое протекание реакции наблюдалось также для продуктов **5** и **7**. Данный факт, предположительно, может быть связан с тем, что электронодонорные заместители ускоряют перегруппировку четырехчленного триазафосфетного цикла, приводящую к элиминированию N₂. В то же время электронные эффекты заместителей слабо влияют на протекание второй стадии процесса (Схема 60b): смещение электронной плотности от атома азота за счет наличия акцепторных заместителей приводит к поляризации связи P–N, в результате чего нуклеофильность атома азота возрастает. В то же электронодонорные заместители увеличивают электронную плотность на атоме азота даже без поляризации связи P–N. Стоит, однако, отметить, что в случае поляризации фосфазена атом фосфора становится более электрофилен, что содействует присоединению илида к карбонильной группе. В связи с этим, электроноакцепторные заместители в ароматическом цикле исходных анилинов могут быть несколько более предпочтительными, однако в любом из указанных случаев происходит повышение нуклеофильности атома азота фосфазена, что способствует его присоединению к кето-группе изатина.

Согласно данным молекулярного моделирования (Раздел 3.1) введение заместителя в *мета*-положение экзоциклического арильного фрагмента бис-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона повышает сродство молекулы к мишени – MDM2. Для получения необходимых для их синтеза *мета*-алкокси-замещенных изатиниминов было рассмотрено несколько возможных синтетических путей (Схема 61):

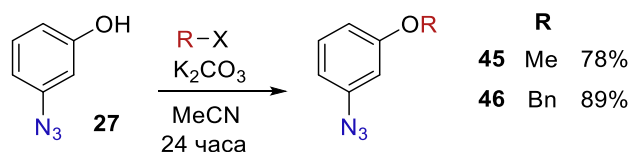
Схема 61



Первый возможный вариант основан на алкилировании 3-аминофенола и введении его в реакцию конденсации с изатиним. При этом для алкилирования исходного аминофенола исключительно по гидроксильной группе необходима предварительная защита амино-группы, что увеличивает число синтетических стадий за счет введения и удаления защитной группы. Кроме того, в случае низкой конверсии на стадии конденсации и переходе к аза-реакции дополнительно увеличивается число синтетических шагов. Аналогичным недостатком обладает путь, основанный на введении защитной группы в изатин с последующей аза-реакцией с 3-азидофенолом. Алкилирование полученного изатинимина может приводить к образованию 3-(3-алкоксифенил)иминоиндолин-2-онов, однако введение и удаление защитной группы также увеличивает число необходимых синтетических стадий.

В связи с этим, опробовав три возможные схемы синтеза, мы выбрали для получения *мета*-алкокси-замещенных изатинимининов синтетическую последовательность, показанную в центральной части Схемы 61, и основанную на диазотировании аминофенола с последующим нуклеофильным замещением диазогруппы азид-анионом, алкилировании полученного 3-азидофенола, и введении 3-алкоксифенилазида в аза-реакцию Виттига с изатинами. Основным преимуществом данного подхода является минимальное число синтетических шагов, необходимых для получения 3-(3-алкоксифенил)иминоиндолин-2-онов.

Синтез 3-алкоксифенилазидов проводился по методике, описанной в литературе [167,168] (Схема 62):

Схема 62

Полученные таким образом 3-алкоксифенилазиды далее вводились в аза-реакцию Виттига (Схема 63):

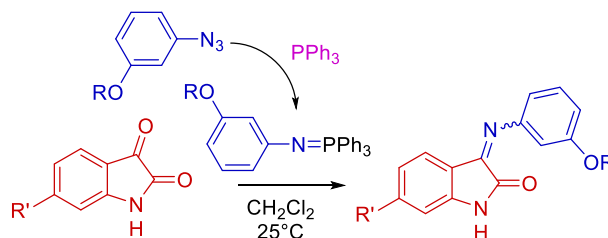
Схема 63

Таблица 10. Синтез 3-(3-алкоксифенил)иминоиндолин-2-онов.

№	R'	R	Выход, % [E/Z]
38	H	H	53 [11/1]
47	H	Me	56 [5/1]
48	H	Bn	51 [8/1]
49	F	Bn	75 [5/1]
50	Cl	Bn	64 [5/1]

Отметим, что применение аза-реакции Виттига позволило получить производные 6-фтор- и 6-хлоризатинов, получение которых иными методами было невозможно.

Таким образом, методами изатин-алининовой конденсации и аза-реакции Виттига была синтезирована серия исходных 3-арилиминоиндолин-2-онов с широким спектром заместителей в арильном фрагменте. Было показано, что реакция конденсации обладает рядом субстратных ограничений. Аза-реакция, несмотря на необходимость предварительного получения исходных арилазидов, позволила обойти субстратные ограничения реакции конденсации. Описанные в данном разделе соединения **12**, **17**, **21**, **48-50** были получены впервые.

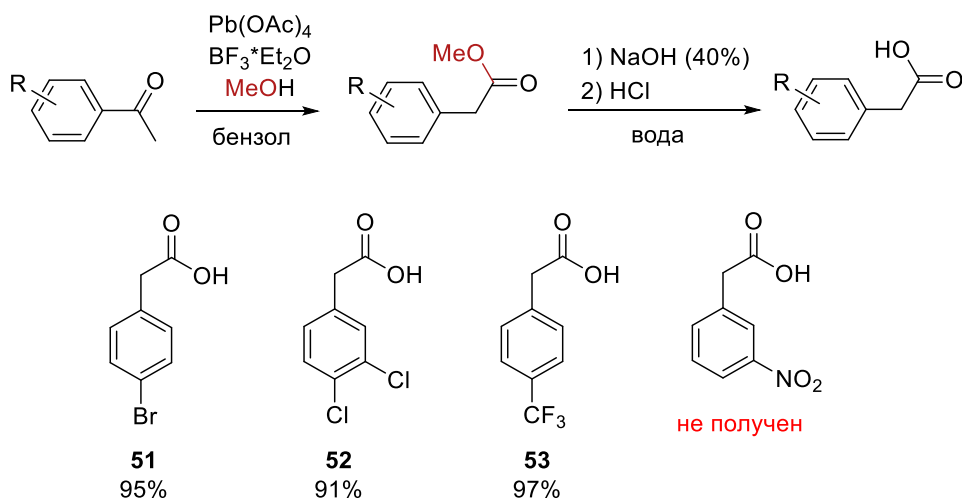
3.2.2. Синтез фенилуксусных кислот

Источником одного из арильных фрагментов целевых спироиндолиноно-β-лактамов являются фенилуксусные кислоты. В качестве исходных соединений мы синтезировали фенилуксусные кислоты **51-53** с различными заместителями в бензольном фрагменте.

В литературе описано несколько методов получения замещенных фенилуксусных кислот: реакции Вильгеродта [169] и Вильгеродта-Киндлера [170], взаимодействие

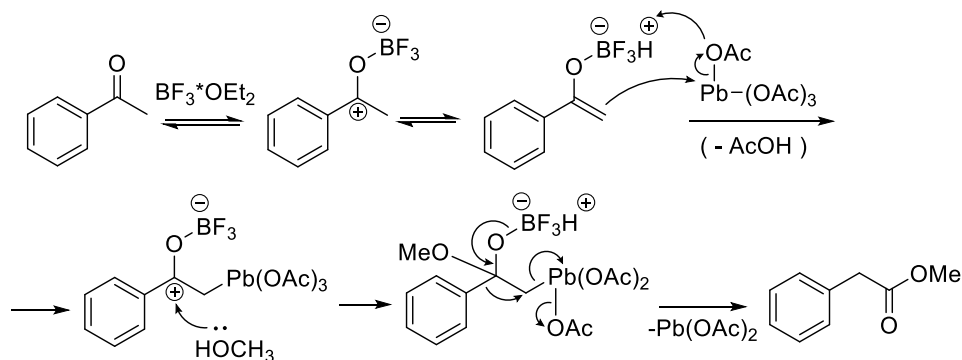
бензилгалогенидов с цианидами с последующим гидролизом образующегося бензилцианида [171]. Нами был выбран метод, основанный на окислительной перегруппировке ацетофенонов [172] (Схема 64), ввиду доступности последних.

Схема 64



Синтез замещенных фенилуксусных кислот проводился в два этапа. На первом этапе замещенные ацетофеноны вводили в реакцию с эфиром трёхфтористого бора и тетраацетатом свинца в смеси бензола и метанола с получением метиловых эфиров соответствующих фенилуксусных кислот. Эти эфиры далее подвергались гидролизу 40%-м раствором гидроксида натрия с последующим подкислением реакционной смеси концентрированной соляной кислотой до выпадения осадка кислоты. В случае продукта **52** наблюдалось частичное растворение осадка, поэтому выделение дополнительной порции продукта проводили с помощью экстракции. Достоинством представленной методологии является высокий выход целевого продукта, однако реакция чувствительна к электронным свойствам заместителей. Так для 3-нитроацетофенона не было получено соответствующей фенилуксусной кислоты, что может быть объяснено при рассмотрении механизма реакции (Схема 65):

Схема 65



По-видимому, акцепторный заместитель в бензольном фрагменте может препятствовать атаке активированного ацетофенона на электронодефицитный центр тетраацетата свинца.

3.3. Синтез спирооксиндоло- β -лактамов

3.3.1. Разработка и оптимизация синтетических подходов

Полученные фенилуксусные кислоты и изатинимины далее были использованы для синтеза целевых спирооксиндоло- β -лактамов. Для получения бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионон мы в первую очередь опробовали классический вариант проведения реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру [100], при котором источниками кетенов служат хлорангидриды, получаемые из фенилуксусных кислот. Синтез хлорангидридов осуществляли реакцией оксалилхлорида с фенилуксусными кислотами в присутствии каталитического количества ДМФА [173]. Далее хлорангидриды вводили в реакцию кетен-иминового циклоприсоединения с изатиниминами **1**, **3**, **5**, **7**, **9**, **10**, **12** при кипячении в ДМФА в присутствии триэтиламина в качестве основания (Схема 66, Таблица 11).

Схема 66

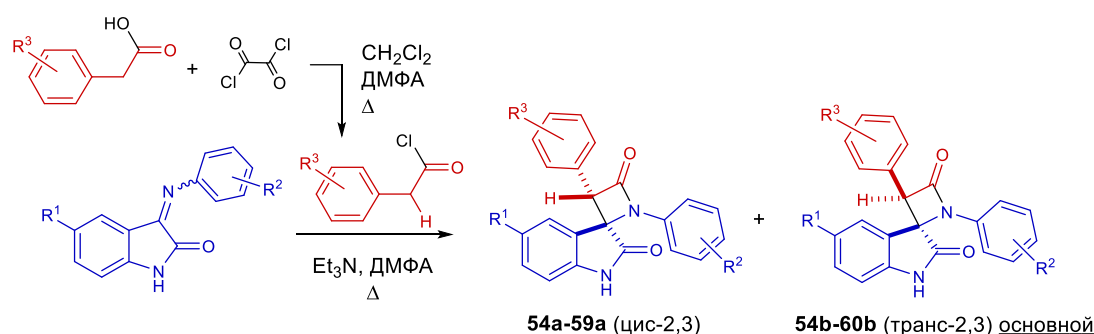


Таблица 11. Выходы продуктов реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру и соотношение полученных диастереомеров продукта.

№	R ¹	R ²	R ³	a/b*	Выход a, %	Выход b, %
54a,b	H	4-F	4-Cl	1/2	21	43
55a,b	H	4-Cl	4-Cl	1/2	18	35
56a,b	H	4-Br	4-Cl	1/2	16	33
57a,b	H	4-OH	4-Cl	1/2	21	41
58a,b	H	4-OEt	4-Cl	1/5	9	48
59a,b	H	3-Cl, 4-F	4-Cl	2/5	16	39
60b	H	2-F	4-Cl	-	-	44

* Соотношение продукта/a/b приведено для реакционной смеси; выходы указаны для выделенных индивидуальных диастереомеров. В случае, когда соотношение a/b не указано, реакционную смесь не анализировали и из смеси выделяли только основной диастереомер b.

В результате была получена серия бис-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов **54-60** в виде смесей *цис*-и *транс*-диастереомеров, которые были разделены методом колоночной хроматографии. Соотношение диастереомеров определяли по данным спектроскопии ЯМР ^1H реакционных смесей (Рисунок 18).

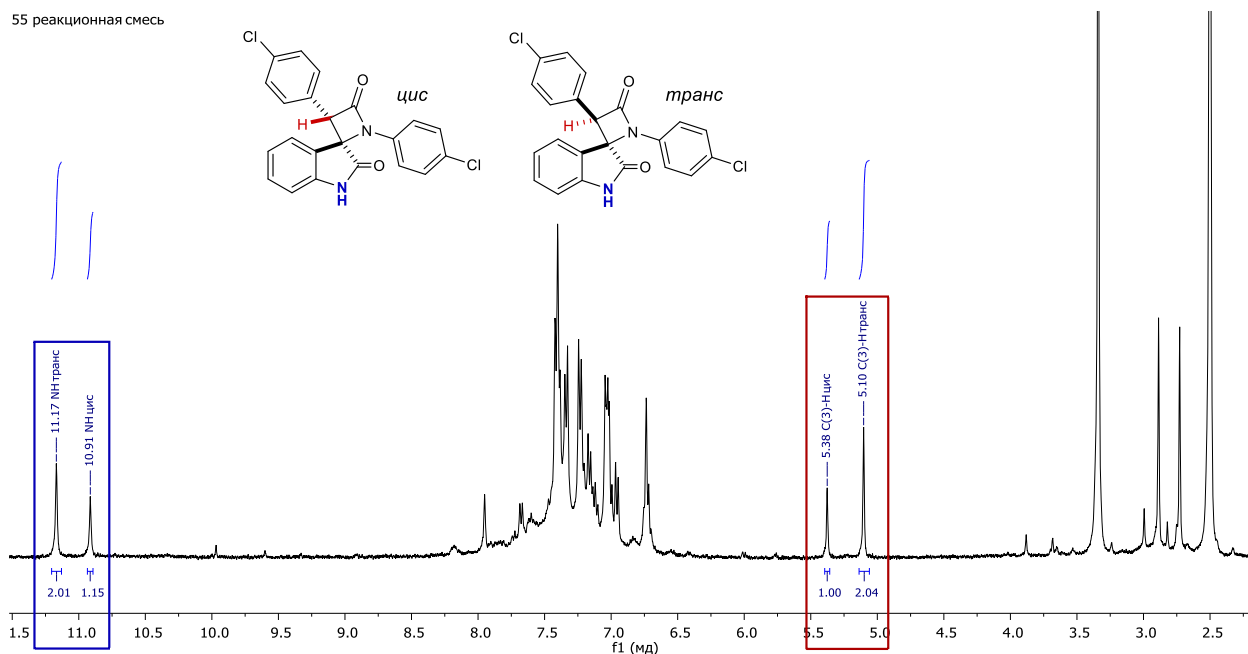


Рисунок 18. Определение диастереоселективности реакции кетен-иминового циклоприсоединения по спектру ЯМР ^1H реакционной смеси (на примере соединения **55**).

Данные Таблица 11 показывают, что во всех случаях преимущественно образуется *транс*-диастереомер продукта **54-60**. Стоит отметить, что по данным молекулярного докинга (раздел 3.1) в качестве ингибиторов MDM2 предпочтительны, напротив, *цис*-диастереомеры спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов. В связи с этим мы протестировали альтернативные методики синтеза спирооксиндоло- β -лактамов, основным требованием к которым была возможность проведения реакции в более мягких условиях. При поиске подходящей методологии были опробованы описанные в литературе подходы, основанные на превращении карбоновой кислоты в кетен под действием фосфонитрилхлорида [157] и комплекса уксусного ангидрида с ДМСО [158], однако их использование оказалось затруднено плохой растворимостью активирующих реагентов в ТГФ и усложнением процедуры очистки. Поэтому мы разработали модифицированную синтетическую процедуру, основанную на активации оксалилхлоридом карбоксильной группы фенилуксусных кислот (Схема 67).

На первом этапе была проведена оптимизация условий реакции, в ходе которой варьировались растворитель, температурный режим, а также число эквивалентов вводимых в реакцию кислоты и DIPEA (Таблица 12).

Таблица 12. Оптимизация условий одnoreакторной реакции кетен-иминового циклоприсоединения с применением оксалилхлорида в качестве активирующего агента на примере получения соединения **55**. Количество эквивалентов реагентов приводится в расчете на 1 эквивалент изатинимина **5**.

#	Растворитель	T°C	Кислота. эквив.	DIPEA. эквив.	Соотношение <i>цис</i> - <i>/транс</i> -диастереомеров 55	Выход 57 , %
1	ТГФ	20	1	3.0	1/1	56
2	ТГФ	20	1.5	3.0	1.2/1	73
3	ТГФ	20	1.5	6.0	1/1	58
4	ТГФ	0	1.5	6.0	1/1	60
5	CH ₂ Cl ₂	20	1.5	3.0	1/1	4
6	CH ₂ Cl ₂	0	1.5	3.0	1.2/1	9
7	ацетон	20	1.5	3.0	1/1	26
8	ацетон	0	1.5	3.0	-	-
9	Et ₂ O	20	1.5	3.0	-	-

При оптимизации условий реакции кетен-иминового циклоприсоединения было обнаружено смещение диастереоселективности реакции в сторону образования *цис*-диастереомера по сравнению с методологией, описанной в предыдущем разделе. Было также замечено, что время протекания реакции, выход целевого продукта и доля побочных продуктов зависит от растворимости исходного основания Шиффа. Тетрагидрофуран растворяет изатинимины лучше других выбранных растворителей, что приводит к более высоким выходам. Понижение температуры приводит к ухудшению растворимости и, как следствие, падению конверсии. Из данных Таблица 12 также можно видеть, что соотношение реагентов заметно влияет на диастереоселективность реакции и выход спиро-β-лактама. При использовании полуторакратного избытка кислоты наблюдается рост соотношения диастереомеров в пользу *цис*-диастереомера спиро-оксидоло-β-лактама, а также увеличение выхода продукта. Однако дальнейшее увеличение избытка кислоты негативно сказывается на конверсии. Уменьшение выхода продукта **54** наблюдалось также при увеличении количества основания, что может быть связано с побочными процессами депротонирования амидной группы изатинового цикла с последующим ацилированием её 4-хлорфенилкетеном. Также были опробованы два варианта проведения синтеза:

- 1) многокомпонентный с одновременным введением в реакцию всех субстратов;
- 2) многокомпонентный с порционным добавлением оксалилхлорида к смеси остальных реагентов.

В первом случае был получен низкий выход целевого продукта при увеличении содержания побочных продуктов. Второй метод показал лучшие результаты и поэтому был выбран для получения серии спироиндолин-2-онов. С его использованием удалось осуществить синтез серии целевых спироиндолин-2-онов в мягких условиях с преимущественным образованием *цис*-диастереомеров продуктов (Схема 67, Таблица 13).

Схема 67

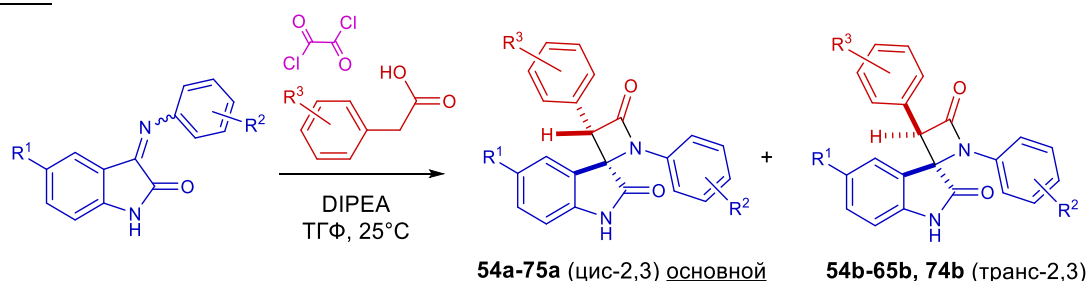


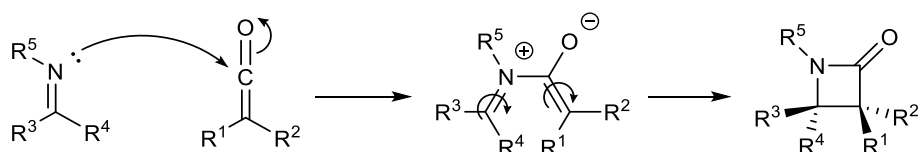
Таблица 13. Выходы и соотношения диастереомеров спироиндолин-2-онов, полученных при использовании оксалилхлорида

№	R ¹	R ²	R ³	a/b [*]	Выход a, %	Выход b, %
54a,b	H	4-F	4-Cl	2/1	43	22
55a,b	H	4-Cl	4-Cl	1.2/1	39	32
56a,b	H	4-Br	4-Cl	1.5/1	35	24
57a,b	H	4-OH	4-Cl	-	-	-
58a,b	H	4-OEt	4-Cl	3.4/1	58	17
59a,b	H	3-Cl, 4-F	4-Cl	5/1	34	7
60b	H	2-F	4-Cl	-	32	-
61a,b	H	3-F	4-Cl	1.5/1	27	18
62b	H	3-Cl	4-Cl	-	-	25
63a,b	H	3-Br	4-Cl	1.4/1	27	20
64a,b	H	3-I	4-Cl	1.3/1	45	35
65a,b	H	4-OMe	4-Cl	4.5/1	64	14
66a	H	3-Me	4-Cl	-	65	-
67a	H	4-Me	4-Cl	-	73	-
68a	Cl	4-F	4-Cl	-	27	-
69a	Cl	4-OMe	4-Cl	-	48	-
70a	Cl	3-Me	4-Cl	-	58	-
71a	Cl	4-Me	4-Cl	-	54	-
72a	Br	4-F	4-Cl	-	51	-
73a	Br	4-OMe	4-Cl	-	74	-
74a,b	Br	3-Me	4-Cl	4/1	67	17
75a	H	4-OMe	4-Br	-	75	-

* Соотношение продуктов **a/b** приведено для реакционной смеси; выходы указаны для выделенных индивидуальных диастереомеров. В случаях, когда соотношение **a/b** не указано, реакционную смесь не анализировали и из смеси выделяли только основной диастереомер **a**.

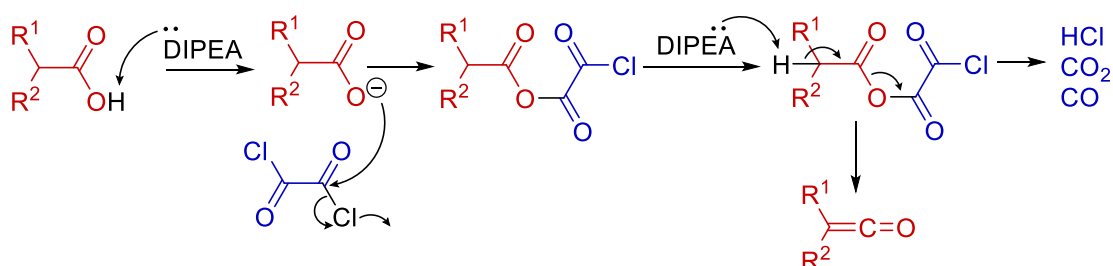
Данные, представленные в Таблица 13, показывают, что соотношение диастереомеров полученных спирооксиндоло- β -лактамов зависит от электронных свойств заместителей исходных изатиниминов. В общем случае, чем выше донорная способность заместителя, тем более диастереоселективность смещена в сторону образования *цис*-изомера и тем выше общий выход реакции. Такой результат можно объяснить тем, что донорные заместители в ароматическом цикле 3-арилиминоиндолин-2-онов повышают нуклеофильность имиона и ускоряют протекание первой стадии процесса кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру (Схема 68) с образованием цвиттерионного интермедиата.

Схема 68



Отметим, что в данном случае оксалилхлорид является не хлорирующим агентом, как в предыдущем методе, а, по-видимому, играет роль активатора карбоксильной группы кислоты за счет образования смешанного ангидрида (Схема 69):

Схема 69



Для доказательства данного предположения мы провели попытку синтеза хлорангирида 4-хлорфенилуксусной кислоты под действием оксалилхлорида в отсутствие ДМФА. Было обнаружено, что в данных условиях не происходит образования 4-хлорфенил-ацетилхлорида. При взаимодействии же оксалилхлорида с диизопропилэтиламином в отсутствие иных реагентов происходит осмоление реакционной смеси. Таким образом, предложенный механизм генерации кетена является наиболее вероятным.

Достоинством предложенной одnoreакторной процедуры является смещение диастереоселективности реакции кетен-иминового циклоприсоединения в сторону преимущественного образования *цис*-диастереомера спиро- β -лактама. Однако метод обладает и рядом недостатков. К ним можно отнести высокую реакционную способность оксалилхлорида, которая, приводит к образованию значительного количества побочных

продуктов и, как следствие, недостаточно высоким выходам целевых соединений. Кроме того, оксалилхлорид чувствителен к влаге, что усложняет процедуру синтеза.

В связи с этим при дальнейшей оптимизации методики мы заменили оксалилхлорид на более стабильный *para*-толуолсульфонилхлорид (TsCl), который также образует смешанные ангидриды с карбоновыми кислотами [174–177]. Пробные реакции изатинимина **5** с 4-фенилуксусной кислотой в присутствии TsCl проводились в соответствии с методологией, применяемой для оксалилхлорида, в двух режимах: перемешивание в ТГФ при 20°C в течение 24 часов и кипячение в ТГФ в течение 8 часов. Оказалось, что в первом случае реакция протекает с очень низкой скоростью, тогда как во втором случае образуется большое число побочных продуктов. Для решения данной проблемы была изменена последовательность добавления реагентов, а реакционная процедура была разделена на два этапа:

- 1) предварительное получение смешанного ангидрида фенилуксусной и *para*-толуолсульфо-кислот в присутствии основания при 100-120°C;
- 2) последующее добавление изатинимина к реакционной смеси при комнатной температуре.

В результате использования такой методики удалось успешно осуществить синтез модельного соединения **55**, добившись при этом увеличения *Z*-/*E*-диастереоселективности по сравнению с реакцией с использованием оксалилхлорида. При дальнейшей оптимизации выхода и диастереоселективности была проведена серия реакций 4-хлорфенилуксусной кислоты с 3-(4-метоксифенил)иминоиндолин-2-оном в присутствии основания и TsCl в качестве активирующего агента в *ortho*-ксилоле при комнатной температуре, при 120°C и при кипячении. В результате анализа реакционной смеси методом ЯМР ¹H было обнаружено, что температурный режим оказывает влияние на стереоселективность процесса: с ростом температуры увеличивается содержание *транс*-диастереомера продукта в реакционной смеси. Замена растворителя с *ortho*-ксилола на более полярный 1,4-диоксан при одинаковой температуре также приводит к увеличению содержания *транс*-диастереомера (Рисунок 19).

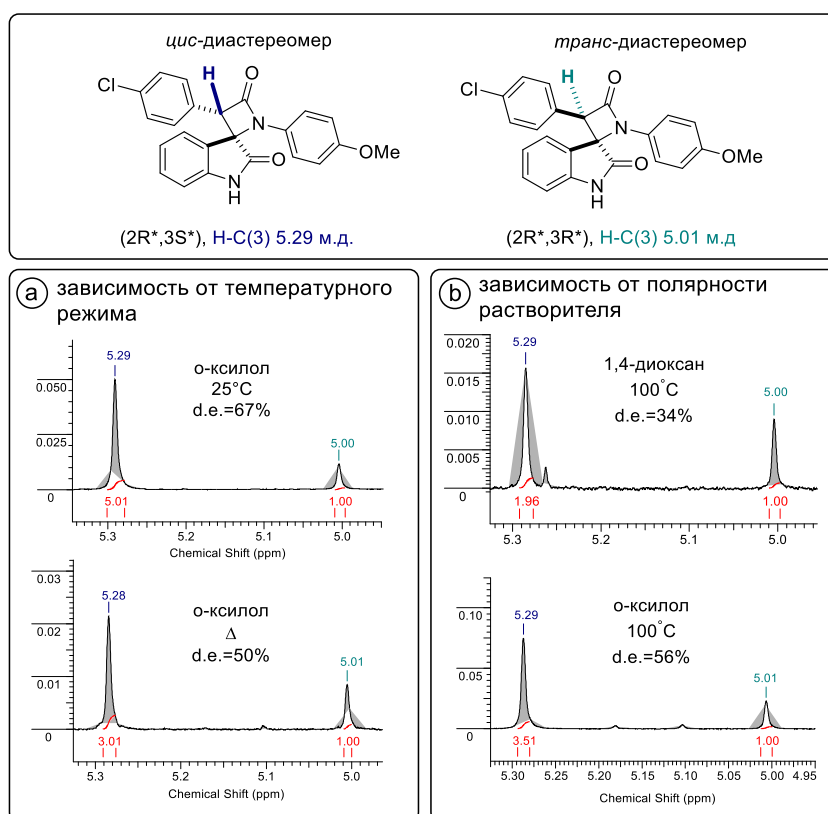


Рисунок 19. Зависимости диастереоселективности кетен-иминового циклоприсоединения от температурного режима и полярности растворителя (на примере синтеза соединения **65**).

Сходные корреляции наблюдались также при проведении реакции в дихлорметане, тетрагидрофуране и ацетонитриле, однако низкая растворимость исходного основания Шиффа в этих случаях приводит к высокому содержанию побочных продуктов, затрудняющих количественный анализ реакционной смеси.

В оптимизированных условиях синтез *cis*-бис-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов проводили в два этапа: 1) получение смешанного ангидрида при нагревании в *орто*-ксилоле и 2) добавление к полученному смешанному ангидриду изатинимина при комнатной температуре. Применение такого метода позволило получить серию спироиндолин-2-онов (Схема 70, Таблица 14):

Схема 70

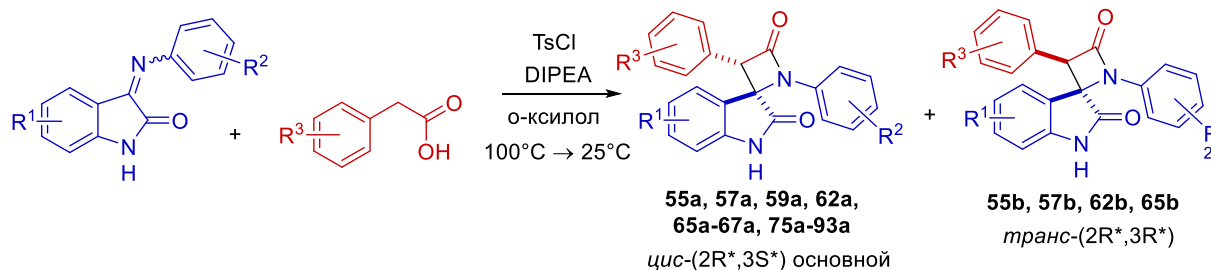


Таблица 14. Выходы реакции кетен-иминового циклоприсоединения с использованием TsCl в качестве активирующего агента.

№	R ¹	R ²	R ³	a/b *	Выход а, %	Выход б, %
55a,b	H	4-Cl	4-Cl	2.9/1	31	11
57a,b*	H	4-OH	4-Cl	5.3/1	20**	4
59a,b	H	3-Cl, 4-F	4-Cl	5/1	34	7
62a	H	3-Cl	4-Cl			
65a,b	H	4-OMe	4-Cl	4.5/1	55	12
66a	H	3-Me	4-Cl	1.7/1	14	8
67a	H	4-Me	4-Cl	1.5/1	20	14
75a	H	4-OMe	4-Br	5.4/1	63	12
76a	H	4-Me	4-Br	4/1	52	13
77a	H	4-Cl	4-Br	1.9/1	13	7
78a	H	3-Cl,4-F	4-Br	1.9/1	14	7
79a	H	4-OMe	4-F	2.7/1	50	19
80a	H	4-Me	3,4-F	5.3/1	31	6
81a	H	4-OMe	3,4-Cl	16/1	56	3
82a	H	3-OMe	3,4-Cl	-	64	-
83a	H	3-Me	3,4-Cl	-	54	-
84a	H	3-Cl	3,4-Cl	-	51	-
85a	H	3-Cl,4-F	3,4-Cl	-	32	-
86a	H	3-OBn	3,4-Cl	-	35	-
87a	H	3-Cl,4-F	3-CF ₃	-	17	-
88a	H	3-Me	3-CF ₃	-	67	-
89a	H	3-OBn	4-Cl	-	23	-
90a	F	3-OBn	3,4-Cl	-	29	-
91a	F	3-OBn	3-CF ₃	-	33	-
92a	Cl	3-OBn	3,4-Cl	-	39	-
93a	Cl	3-Cl,4-F	3,4-Cl	-	34	-

* Соотношение продуктов **a/b** приведено для реакционной смеси; выходы указаны для выделенных индивидуальных диастереомеров. В случаях, когда соотношение **a/b** не указано, реакционную смесь не анализировали и из смеси выделяли только основной диастереомер **a**.

Синтез соединений **57a,b проводили в 1,4-диоксане ввиду низкой растворимости исходного 3-(4-гидроксифенил)иминоиндолин-2-она в *o*-ксилоле.

3.3.2. Анализ структуры спирооксиндоло- β -лактамов

Подтверждение строения полученных спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов и соотнесение данных ЯМР ^1H и коэффициентов подвижности (R_f) со структурой диастереомеров проводилось с помощью рентгеноструктурного анализа кристаллов соединений **54a,b**, **55b**, **57a**, **60b**, **61b**, **76a**, **78a**, молекулярные структуры которых представлены на рисунках 20, 21.

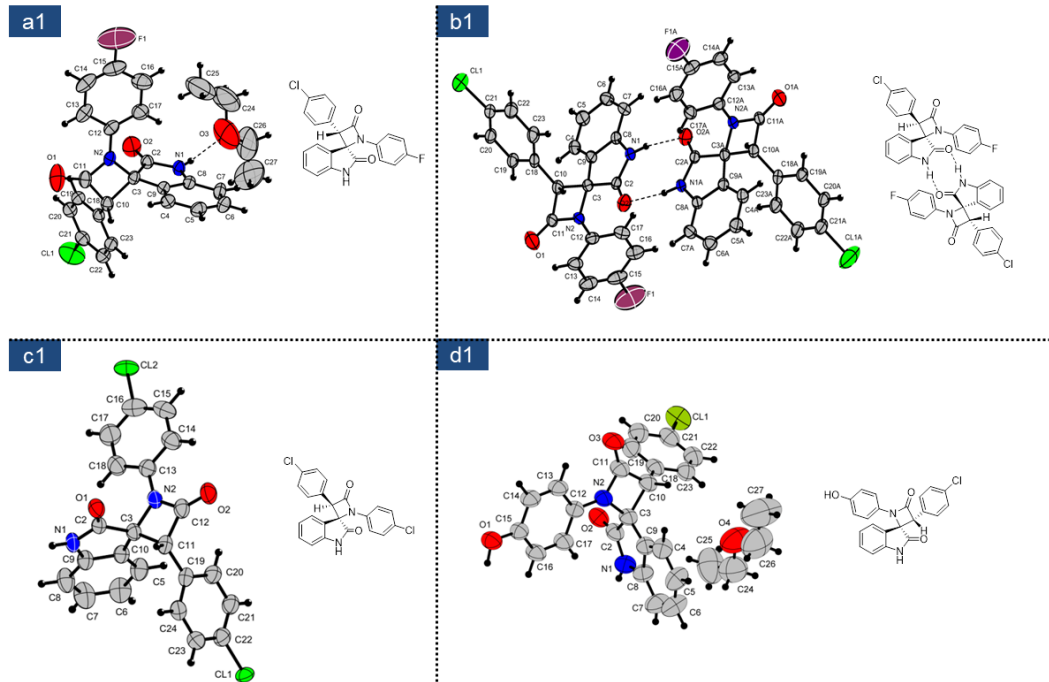


Рисунок 20. Молекулярная структура спироиндолин-2-онов **54a(a)**, **54b (b)**, **55b(c)**, **57a (d)**.

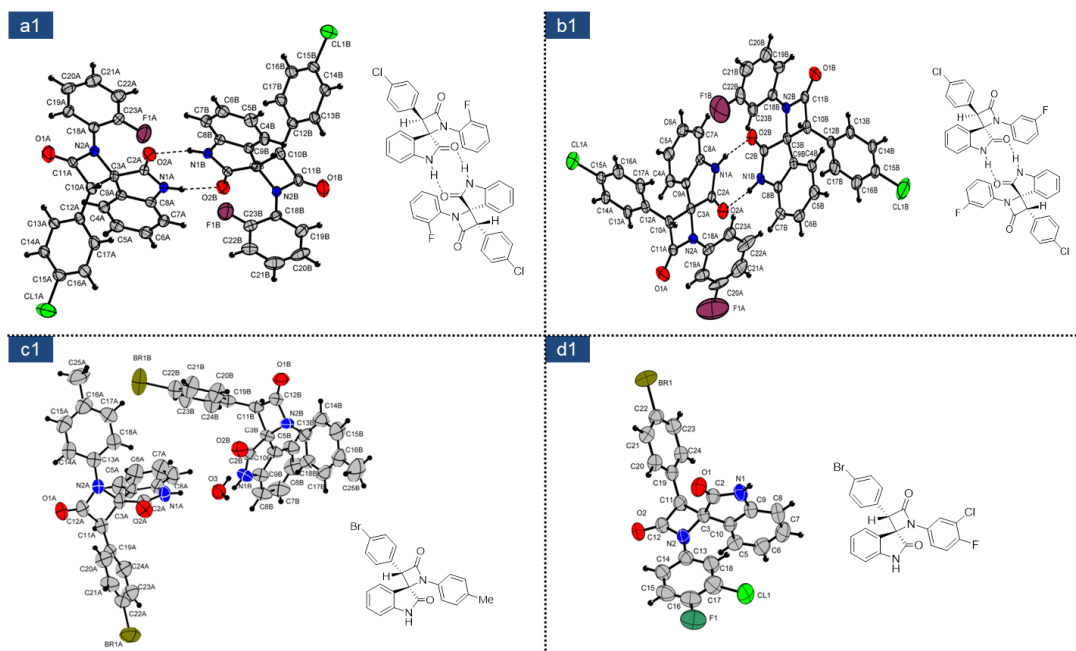
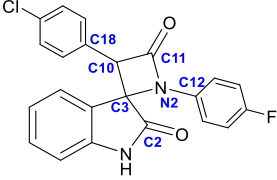


Рисунок 21. Молекулярная структура спироиндолин-2-онов **60b(a)**, **61b (b)**, **76a(c)**, **78a (d)**.

Избранные длины связей и валентные углы представлены в Таблица 15

Таблица 15. Избранные длины связей (Å) и валентные углы (°) соединений **54a,b**, **57a**, **60b** и **61b**.

Длина/Угол	54a	54b	57a	60b	61b
Нумерация атомов (на примере соединения 55a):					
					
C2-C3	1.541	1.540	1.539	1.534	1.524
C3-C9	1.494	1.489	1.495	1.495	1.501
C3-N2	1.468	1.458	1.480	1.476	1.475
C3-C10	1.582	1.609	1.583	1.592	1.579
C10-C11	1.525	1.527	1.522	1.523	1.53
N2-C11	1.363	1.378	1.353	1.384	1.371
N2-C12	1.404	1.407	1.417	1.415	1.415
C10-C18	1.493	1.493	1.493	1.479	1.495
C2-C3-C9	103.31	103.50	103.31	103.3	103.7
C2-C3-N2	114.04	118.04	115.27	117.7	117.9
C9-C3-C10	117.74	118.88	118.00	118.3	118.4
C3-N2-C11	95.48	96.05	95.16	95.1	94.7
C3-C10-C11	84.84	84.46	84.77	85.3	85.4
N2-C3-C10	86.68	86.54	86.45	86.5	86.3
N2-C11-C10	92.81	92.75	93.63	92.7	92.9
C18-C10-H	113.21	111.12	110.07	109.9	110.9

Анализ данных рентгеноструктурного исследования показал, что соединение с бóльшим R_f при хроматографическом разделении реакционной смеси является *цис*-диастереомером. Этому диастереомеру соответствуют характеристические сигналы в спектрах ЯМР ^1H в области ~ 10.90 м.д. (NH группа изатина) и ~ 5.35 м.д. (C(3)-H азетидин-2-онового цикла). Энантиомерные пары *цис*-диастереомеров – (*2R,3S*)- и (*2S,3R*)-диарил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов **54a**, **57a**, **76a**, **78a** кристаллизуются в ячейке моноклинной centrosymmetric пространственной группы $P2_1/c$.

Структуре *транс*-диастереомера в спектре ЯМР ^1H соответствуют характеристические сигналы при ~ 11.10 м.д. (NH группа изатина) и ~ 5.10 м.д. (C(3)-H азетидин-2-онового цикла). Энантиомеры (*2R,3R*)- и (*2S,3S*) *транс*-диастереомеров **54b**,

60b, **61b** кристаллизуются в нецентросимметричной ячейке пространственной группы P41.

Данные Таблица 15 показывают, что длины связей и валентные углы в молекулах пролученных спироиндолинонов слабо зависят от характера заместителей в ароматических фрагментах. Плоскости спиросочленённых гетероциклов практически перпендикулярны друг другу. Атом азота азетидин-2-онового цикла имеет плоскую тригональную геометрию, а связанный с ним арильный заместитель практически копланарен β -лактамному кольцу, что совпадает с данными, полученными при компьютерном моделировании (раздел 3.1).

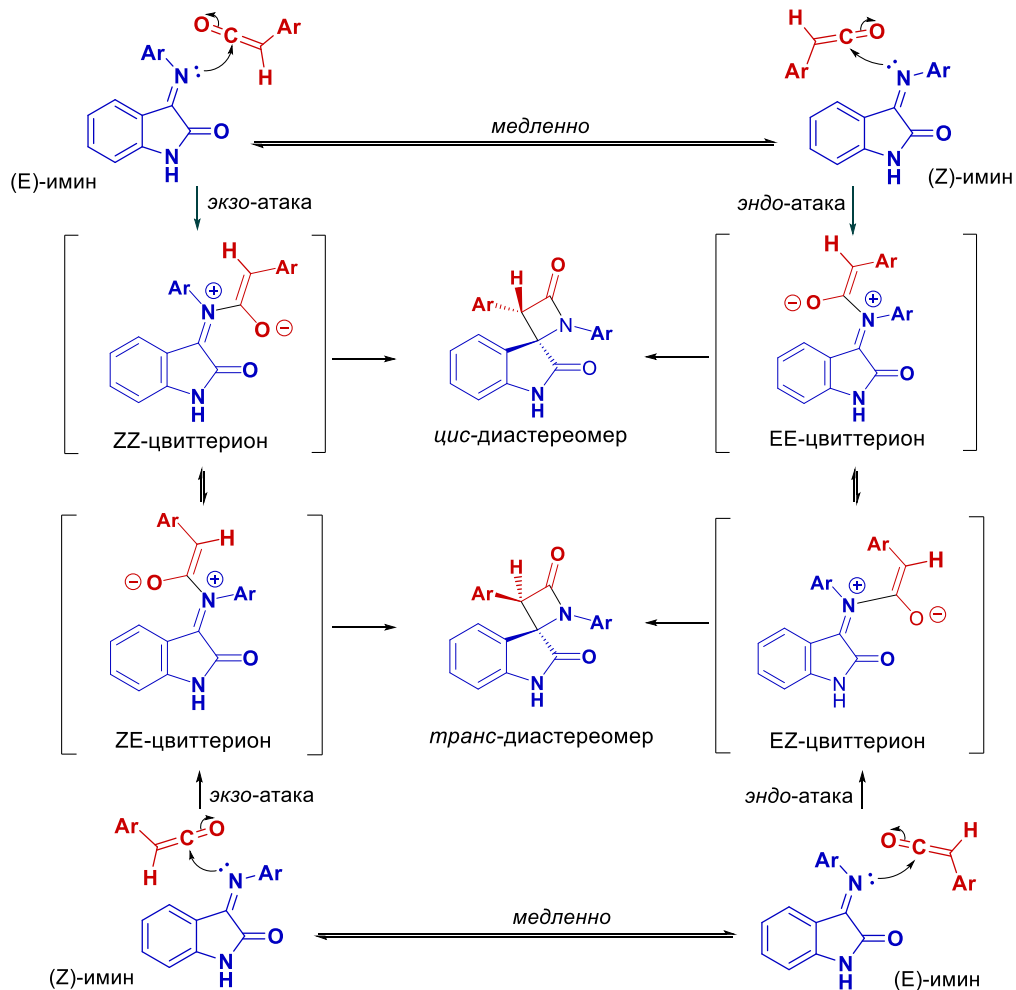
3.3.3. Анализ факторов, влияющих на диастереоселективность реакции

При анализе факторов, влияющих на диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру применительно к синтезу спирооксиндоло- β -лактамов, было установлено, что селективность реакции зависит от характера заместителей в исходных субстратах, температурного режима и полярности растворителя. Наблюдаемые зависимости можно объяснить, подробно рассмотрев механизм реакции кетен-иминового циклоприсоединения (Схема 71).

Два возможных направления атаки неподеленной пары азота *E*- и *Z*-изомеров имиона на электрофильный карбонильный атом углерода кетена (*экзо*- со стороны большего заместителя, *эндо*- со стороны меньшего заместителя) могут приводить к образованию четырех возможных изомеров цвиттерионного интермедиата, отличающихся геометрией двойных связей (*ZZ*, *EE*, *ZE* и *EZ*). Кроме того, как исходные имионы, так и цвиттерионные интермедиаты способны измеризоваться в ходе реакции. При этом:

- 1) На первой стадии реакции Штаудингера *экзо*-атака *Z*-имиона наиболее предпочтительна с точки зрения пространственных ограничений, и она приводит к образованию *ZE*-цвиттериона, который циклизуется в *транс*-диастереомер спиро- β -лактама.
- 2) Вторая стадия реакции – циклизация цвиттериона – должна легче протекать для *ZZ*- и *ZE*-цвиттерионов (приводя к образованию *цис*- и *транс*-диастереомеров спиро- β -лактама соответственно), чем для их *EZ*- и *EE*-изомеров.
- 3) При повышении температуры ускоряются процессы изомеризации как исходных имионов, так и промежуточных цвиттер-ионов.
- 4) Более полярные растворители лучше стабилизируют промежуточные цвиттерионные интермедиаты, чем менее полярные.

Схема 71



Следовательно, при низкой температуре диастереоселективность кетен-иминового циклоприсоединения определяется прежде всего соотношением *E* и *Z*-изомеров исходного имина. В случае преобладания в реакционной смеси *E*-имина преимущественно образуется *цис*-диастереомер спиро- β -лактама, так как стадия циклизации при *экзо*-атаке протекает легко, а *EE*-/*EZ*-изомеризация цвиттерионов происходит медленнее, чем циклизация. При этом реализуется кинетический контроль реакции кетен-иминового циклоприсоединения. При повышении температуры возрастает доля *EE*- и *EZ*-цвиттерионных интермедиатов, способных к циклизации, а также увеличивается скорость изомеризации исходного имина, что приводит к увеличению содержания *транс*-диастереомера продукта.

Более полярный растворитель стабилизирует цвиттерионный интермедиат за счет диполь-дипольных взаимодействий, что увеличивает время жизни цвиттериона и тем самым вероятность изомеризации *EE*- и *EZ*-цвиттерионов. Это также приводит к повышению содержания *транс*-изомера в реакционной смеси (термодинамический контроль реакции).

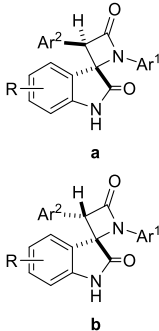
Таким образом, для эффективного синтеза *цис*-диастереомеров бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов, демонстрирующих более высокое сродство к мишени (MDM2) по сравнению с *транс*-диастереомерами, предпочтительно проводить реакцию в малополярном растворителе при пониженной температуре.

3.3.4. Тестирование биологической активности спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов ¹

Цитотоксическая активность

Исследование цитотоксичности полученных в ходе работы бис-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов проводилось в несколько этапов. На первом этапе была протестирована цитотоксичность небольшой серии спироиндолинонов, включающей соединения **54a,b-57a,b**; **59a,b**. Тестирование проводилось с применением стандартного метода МТТ [178] (выживаемость клеток отслеживалась по восстановлению желтой соли 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтераразола в темно-синий формазан митохондриями живых клеток) на клеточных линиях рака предстательной железы, экспрессирующего белок p53 (p53+)-LNCap, рака предстательной железы, не экспрессирующего белок p53 (p53-)-PC3, и колоректального рака HCTwt (p53+) и HCT -/-(p53-) (Таблица 16).

Таблица 16. Цитотоксичность спироиндолин-2-онов **56a,b-59a,b;61a,b** (МТТ тест).

Соединение	#	R	Ar ¹	Ar ²	IC50 (μM)			
					LNCap	PC3	HCTwt	HCT -/-
Nutlin-3a					0.86± 0.03	36.95± 0.15		
	54a				36,2± 4,2	26,2± 2,8	94,0± 17,3	70,9± 15,6
	54b	H	4-F-Ph	4-Cl-Ph	11,7± 1,2	>50M	121,2± 10,7	>50M
	55a				14,3± 4,5	27,6± 3,0	141,6± 40,1	152,1± 26,6
	55b	H	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	37,0± 18,1	>50M	81,8± 16,0	>50M
	56a	H	4-Br-Ph	4-Cl-Ph	9,9± 1,3	>50M	93,1± 32,4	>50M
	56b				>50M	>50M	>50M	>50M
	57a	H	4-OH-Ph	4-Cl-Ph	>50M	>50M	>50M	>50M
	57b				>50M	>50M	>50M	>50M
	59a				13,1± 5,8	>50M	29,6± 16,9	>50M
	59b	H	3-Cl,4-F-Ph	4-Cl-Ph	17,2± 3,3	>50M	127,7± 14,3	>50M

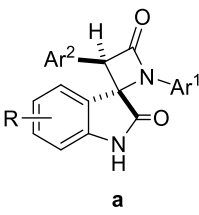
¹ Биологические исследования полученных соединений выполнены совместно с к.х.н. Д.А. Скворцовым (кафедра химии природных соединений МГУ имени М.В. Ломоносова), к.б.н. Н.А. Воробьевой (МИСИС) и О.А.Королевой (РОНЦ имени Н.Н. Блохина)

* Красной заливкой выделены соединения, проявляющие наименьшую цитотоксическую активность на указанных клеточных линиях. Синей заливкой выделены соединения-лидеры.

Полученные данные в целом подтвердили закономерности зависимости активности спирооксидоло- β -лактамов от структуры, обнаруженные на этапе компьютерного моделирования. Так, в большинстве случаев *цис*-диастереомер спироиндолинона действительно проявляет более высокую цитотоксическую активность по сравнению с *транс*-изомером. При сравнении цитотоксичности соединений **54a**, **55a**, **56a** на р53-экспрессирующей клеточной линии LNCap наблюдается рост токсичности с увеличением объема арильного заместителя, что может свидетельствовать об увеличении сродства ингибитора к MDM2. При этом замена брома в *para*-положении одного из бензольных колец OH-группой (ср. соединения **56** и **57**) приводит к полной потере активности, вероятно, из-за низкого сродства гидрофильной полярной OH-группы к гидрофобному сайту связывания белка MDM2. Стоит отметить, что активность соединений представленной выборки уступает таковой для известного ингибитора MDM2 – соединения Nutlin-3a.

Далее было проведено тестирование *цис*-диастереомеров расширенной выборки соединений **54a-56a** и **59a-65a** на клеточных линиях VA13 (нераковые эпителиальные фибробласты легких), HEK293t (производная линия эмбриональных клеток человека, экспрессирующая мутантную версию большого T-антигена SV40), A549 (аденокарцинома легкого) и MCF7 (аденокарцинома молочной железы) (Таблица 17).

Таблица 17. Цитотоксичность спироиндолин-2-онов **54a-56a**, **59a-65a** и **75a-81a** (MTT тест).

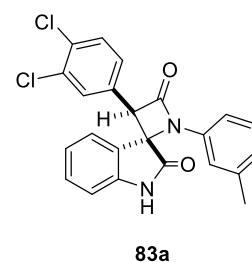
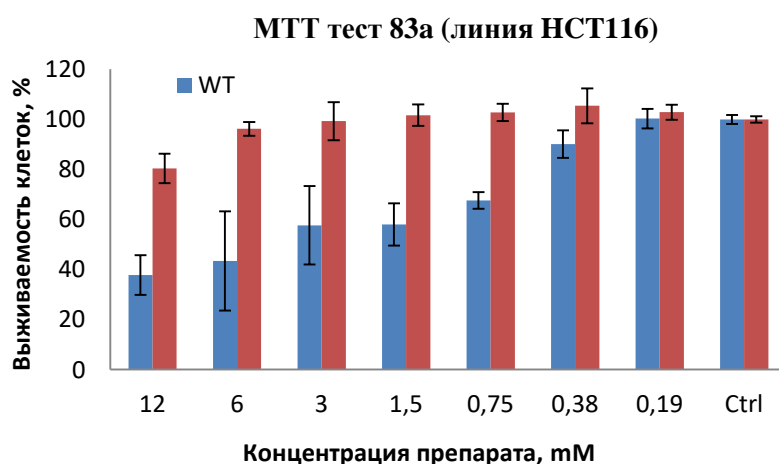
Соединение	#	R	Ar ¹	Ar ²	IC ₅₀ (μM)			
					VA13	HEK293T	A549	MCF7
 <p style="text-align: center;">a</p>	54a	H	4-F-Ph	4-Cl-Ph	17.2± 1.4	17.7± 2.1	11.3± 0.6	18.6± 1.9
	55a	H	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	~100	14.9± 2.6	20.2± 3.0	41.1± 6.1
	56a	H	4-Br-Ph	4-Cl-Ph	6.4± 1.7	8.3± 0.5	5.4± 0.3	8.3± 0.9
	59a	H	3-Cl,4-F-Ph	4-Cl-Ph	16.2± 2.2	12.7± 0.7	9.3± 1.2	16.8± 1.3
	60a	H	2-F-Ph	4-Cl-Ph	26.0± 2.1	25.5± 2.1	16.7± 0.8	38.1± 2.2
	61a	H	3-F-Ph	4-Cl-Ph	15.7± 1.3	21.4± 1.5	12.9± 0.5	25.0± 2.4
	62a	H	3-Cl-Ph	4-Cl-Ph	15.8± 1.4	15.4± 1.6	8.8± 0.6	16.2± 1.4
	63a	H	3-Br-Ph	4-Cl-Ph	28.4± 2.1	25.8± 4.7	18.1± 0.8	27.0± 1.3
	64a	H	3-I-Ph	4-Cl-Ph	16.6± 1.1	10.5± 2.6	7.5± 0.5	19.2± 1.6
	65a	H	4-OMe-Ph	4-Cl-Ph	79.5± 7.8	31.9± 10.0	28.4± 11.3	41.9± 3.4

75a	H	4-OMe-Ph	4-Br-Ph	-	16.0± 1.5	21.0± 2.4	30.7± 2.4
76a	H	4-Me-Ph	4-Br-Ph	-	9.6± 0.7	12.6± 0.7	21.6± 1.5
77a	H	4-Cl-Ph	4-Br-Ph	-	8.6± 0.7	9.9± 0.8	20.6± 1.7
79a	H	4-OMe-Ph	4-F-Ph	-	20.5± 2.2	31.1± 1.8	78.4± 9.2
81a	H	4-OMe-Ph	3,4-Cl-Ph	-	7.22± 0.66	8.77± 0.63	18.62± 2.61

* Синей заливкой выделены соединения-лидеры.

Данные, представленные в Таблица 17, демонстрируют корреляции, аналогичные обсуждавшимся выше (Таблица 16). Особое внимание привлекает результат, полученный для соединения **81a**. Несмотря на наличие в *para*-положении одного из арильных заместителей метокси-группы, обычно снижающей активность спиро-β-лактамов, токсичность спироиндолиона **81a** незначительно уступает таковой только для соединения **56a**.

На основе выявленных закономерностей было проведено компьютерное моделирование оптимизированных структур бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов, по результатам которого была исследована дополнительная серия спироиндолинов **82a-90a**, с *meta*-алкокси- и *meta*-Cl заместителями в арильных фрагментах. Предварительный анализ антипролиферативной активности соединений **81a**, **83a** на клеточной линии колоректального рака HCT116 показал высокую цитотоксичность спиропроизводных 3,4-дихлоруксусной кислоты (Рисунок 22): диспироиндолины **83a**, **85a** имеют показатели цитотоксичности, сопоставимые с известным ингибитором MDM2 – соединением Нутлин-3а.



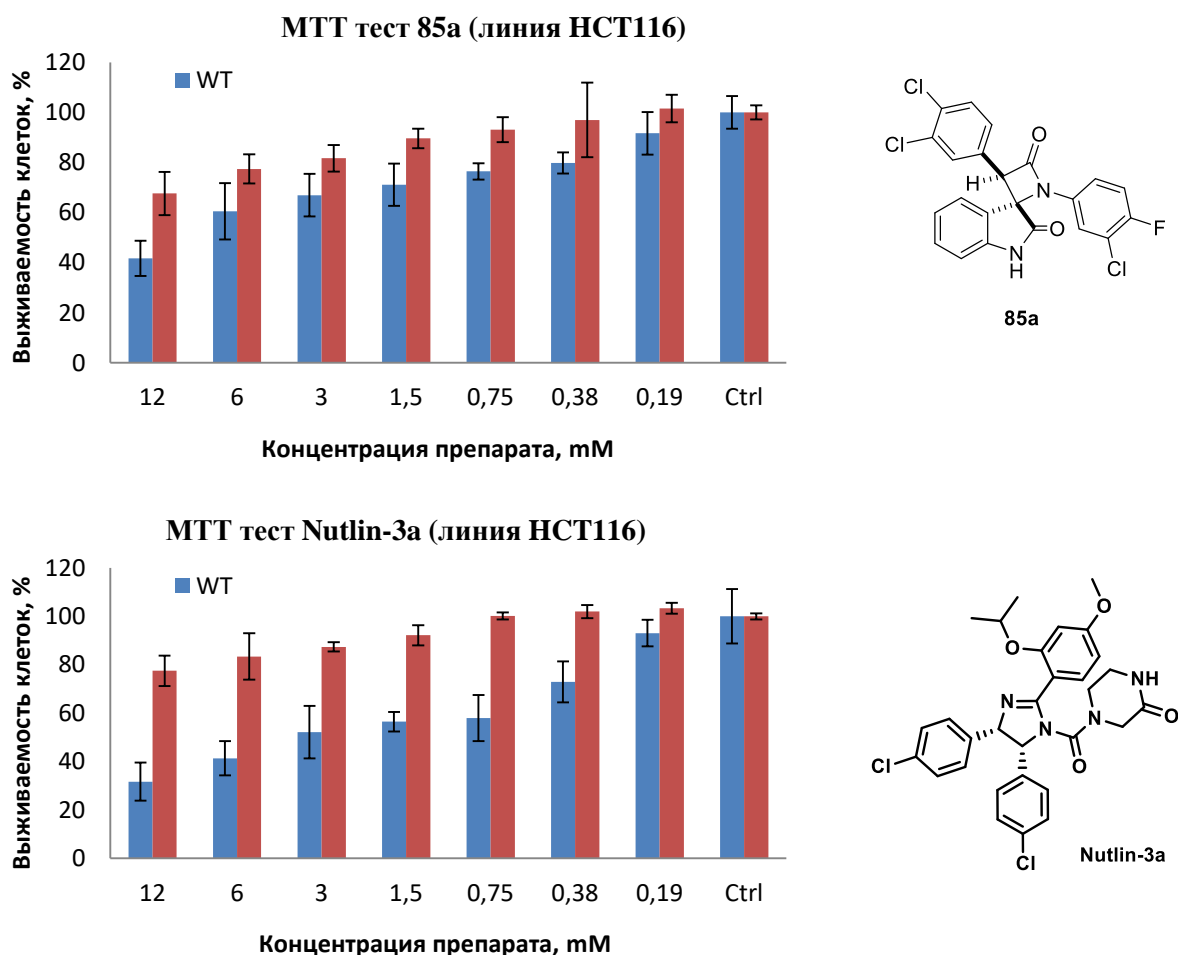


Рисунок 22. MTT тест цитотоксичности спироиндолинонов **85a** и **87a**.

Последующее тестирование антипролиферативной активности более широкой выборки спиро- β -лактамов **82a**, **83a**, **85a**, **89a**, **90a** на клеточной линии колоректального рака HCT116 (Таблица 18) подтвердило, что введение дополнительного заместителя в *мета*-положение C(3)-фенильного кольца β -лактамного цикла способствует увеличению цитотоксичности спироиндолинона. В то же время наличие атома фтора в *пара*-положении ароматического цикла, связанного с атомом N(1) β -лактама, повышает активность сильнее, чем заместитель в *мета*-положении арильного фрагмента. Однако введение в *мета*-положение более объемного заместителя (ср. соединения **85a**, **87a** и **93a**, Таблица 18) позволяет минимизировать данное различие.

Таблица 18. Цитотоксичность спироиндолин-2-онов **84a**, **85a**, **87a**, **92a**, **93a*** (MTT тест).

Соединение	#	R	Ar ¹	Ar ²	IC50 (μ M) HCT116
Nutlin-3a					6,75 \pm 0,99
	82a	H	3-OMe-Ph	3,4-Cl-Ph	17,98 \pm 0,65
	83a	H	3-Me-Ph	3,4-Cl-Ph	15,12 \pm 1,16

85a	H	3-Cl,4-F-Ph	3,4-Cl-Ph	10,63± 1,19
89a	H	3-OBn-Ph	4-Cl-Ph	14,80± 0,61
90a	H	3-OBn-Ph	3,4-Cl-Ph	13,79± 0,83

* Синей заливкой выделено соединение-лидер.

В настоящий момент проводится тестирование расширенной серии бис-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов **83a-93a**.

Антибактериальная активность

Учитывая проявляемую многими представителями класса β-лактамов антибактериальную активность, было проведено тестирование спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов **54a,b-59a,b**, полученных в рамках данной работы, на клеточных культурах двух штаммов бактерий: BW25113 (*Escherichia coli* дикий тип) и dtolC (мутантный штамм, гиперчувствительный к антибиотикам за счет нарушений в мембране).

При измерении диаметра зон ингибирования вокруг капли раствора с образцом соединения, помещенной на клеточную культуру, было обнаружено, что из всех исследованных β-лактамов активность проявляют только соединения **57a** и **57b**, что возможно связано с их более высокой растворимостью в биологической среде, за счет наличия гидроксильной группы. При этом наблюдаемый эффект значительно уступает таковому для известных антибактериальных агентов.

Таким образом, в данном разделе работы нами были разработаны три альтернативных способа проведения кетен-иминового циклоприсоединения между изатинимидами и производными фенилуксусных кислот, позволяющие получать бис-арил спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионы с различной диастереоселективностью:

1) «классический» подход с генерацией кетена из хлорангидрида карбоновой кислоты и оксалилхлорида в DMF при нагревании, позволяющий преимущественно получать *транс*-диастереомеры спиро-β-лактамов;

2) однореакторный синтез с использованием для генерации кетенов из фенилуксусных кислот оксалилхлорида при комнатной температуре; в этом случае реакция предположительно протекает через образование смешанного ангидрида фенилуксусной и щавелевой кислот и приводит к преимущественному получению *цис*-диастереомеров спиро-индолин-β-лактамов;

3) однореакторный синтез с использованием тозилхлорида как активирующего агента, также приводящий к преимущественному образованию *цис*-диспиро-индолинон- β -лактамов.

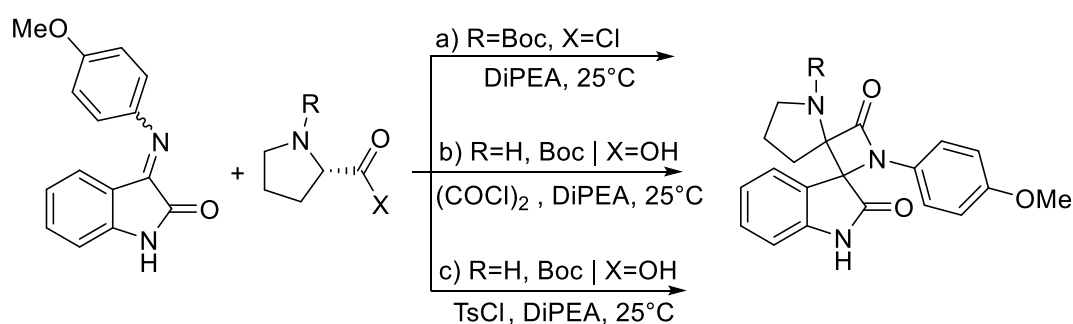
При исследовании цитотоксичности полученных спироиндолинонов выявлена зависимость цитотоксичности от расположения и характера заместителей, коррелирующая с данными молекулярного моделирования. Обнаружено, что *цис*-диастереомеры спироиндолинонов проявляет более высокую цитотоксическую активность по сравнению с *транс*-изомерами. Спироиндолиноны с оптимизированной структурой имеют показатели цитотоксичности, сопоставимые с известным ингибитором MDM2 – соединением Нутлин-3а.

3.4. Получение диспиро-оксиндоло- β -лактамов

Известно, что введение в органическую молекулу дополнительного спиросочленения повышает её структурную жесткость, что важно для эффективного взаимодействия с биологической мишенью. В литературе к началу наших исследований отсутствовали данные о получении диспирозосочлѐнных азетидин-индолинонов. В рамках данной работы мы впервые осуществили синтез ди-спирооксиндоло- β -лактамов, а также исследовали влияние дополнительного спиросочленения на цитотоксическую активность полученных производных.

Для получения диспирооксиндоло- β -лактамов удалось успешно применить реакцию кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру, показавшую высокую эффективность в синтезе библиотеки бис-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов. На начальном этапе исследования в качестве источника дополнительного спиросочлененного цикла мы выбрали *L*-пролин и его производные ввиду их высокой доступности. Кроме того в литературе имеются сведения о применении хлорангидридов *L*-пролин-*N*-карбаматов в синтезе спироциклических β -лактамов [179,180]. *L*-пролин и *N*-Вос-*L*-пролин были введены в реакцию с изатинимином **11** в условиях, ранее оптимизированных в этой работе для синтеза моно-спиро- β -лактамов (Схема 72):

Схема 72



К сожалению, независимо от условий проведения реакции были получены лишь следовые количества соответствующих диспироиндолинонов, обнаруженные методом ЖХ-МС. Приняв во внимание низкую реакционную способность производных пролина, мы заменили их на структурно подобные N-замещенные-2-оксопирролидин-3-карбоновые кислотами (Рисунок 23).

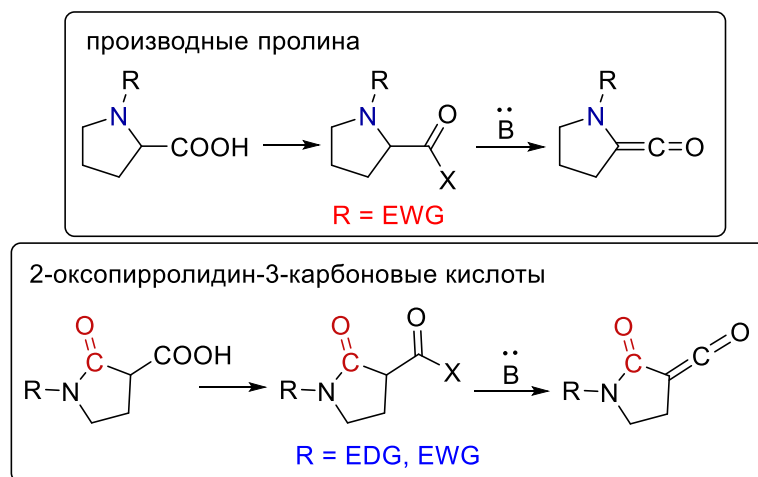


Рисунок 23. Сравнение возможных заместителей пролина и 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот при их применении в синтезе β -лактамов по Штаудингеру.

Являясь 1,3-дикарбонильными соединениями, производные 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот должны легче подвергаться депротонированию, ведущему к образованию кетена, чем пролиновые аналоги. Кроме того, заместители, которые можно легко ввести к атому азота пролина, обычно ограничены электрооакцепторными группами, в то время как атом азота 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот входит в состав циклического амида, что делает возможным его более разнообразную модификацию. Важно отметить, что по результатам проведенного молекулярного моделирования диспиро-производные 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот проявляют более высокое сродство к сайту связывания MDM2, чем производные пролина (Рисунок 24, Таблица 19):

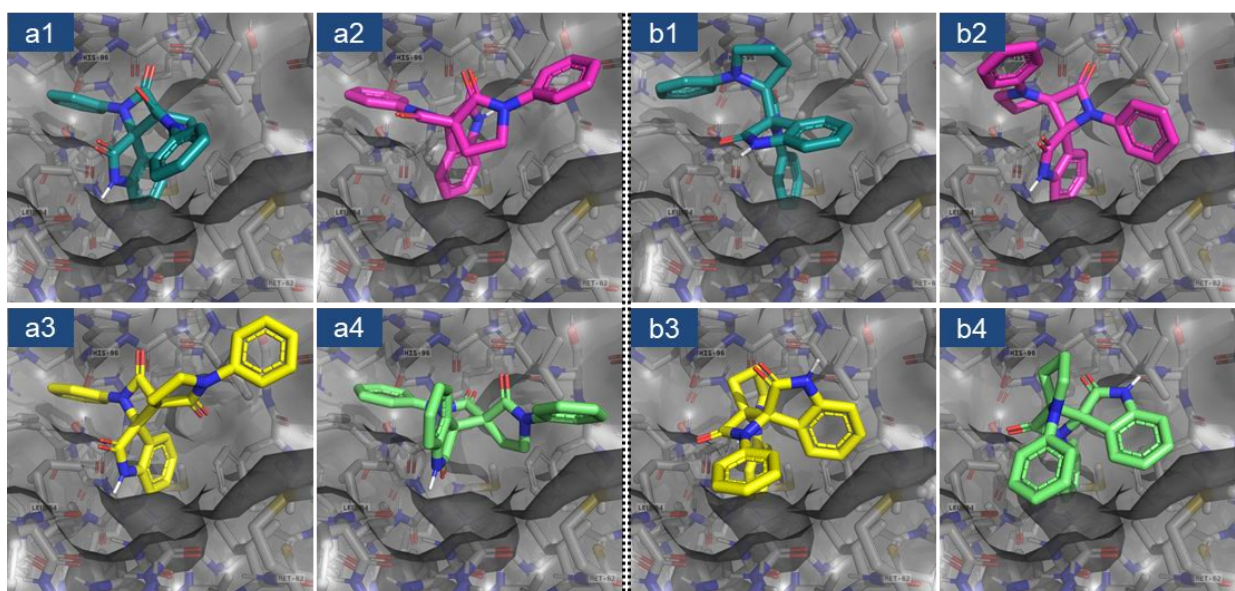


Рисунок 24. Сравнение связывания с MDM2 диспиропроизводных 2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (a1-a4) и пролина (b1-b4).

Таблица 19. Энергии связывания стереоизомеров диспироиндолинонов в сайте связывания MDM2

Структура	Диастереомер	Номер (Рисунок 24)	Сtereoизомер	Сродство (ккал/моль)
	<i>цис</i> -	a1	(3S,3'R)	-9.4
		a2	(3R,3'S)	-8.9
	<i>транс</i> -	a3	(3S,3'S)	-9.6
		a4	(3R,3'R)	-8.4
	<i>цис</i> -	b1	(3S,3'S)	-8.5
		b2	(3R,3'R)	-8.5
	<i>транс</i> -	b3	(3S,3'R)	-9.0
		b4	(2R,3'S)	-8.2

При сравнении связывания стереоизомеров ди-спироиндолин-2-она и ранее полученного моно-спирооксиндоло- β -лактама с мишенью было обнаружено, что наличие в молекуле N-арил-2-оксопирролидинового фрагмента увеличивает сродство ингибитора к MDM2. Представленные на Рисунок 25 и в Таблица 20 данные показывают, что *цис*-диастереомеры моно-спирооксиндола (Рисунок 25 (b1) и Рисунок 25 (b2)) более эффективно заполняют глубокий гидрофобный карман сайта связывания, чем *цис*-диастереомеры ди-спирооксиндоло- β -лактама (Рисунок 25 (a1) и Рисунок 25(a2)).

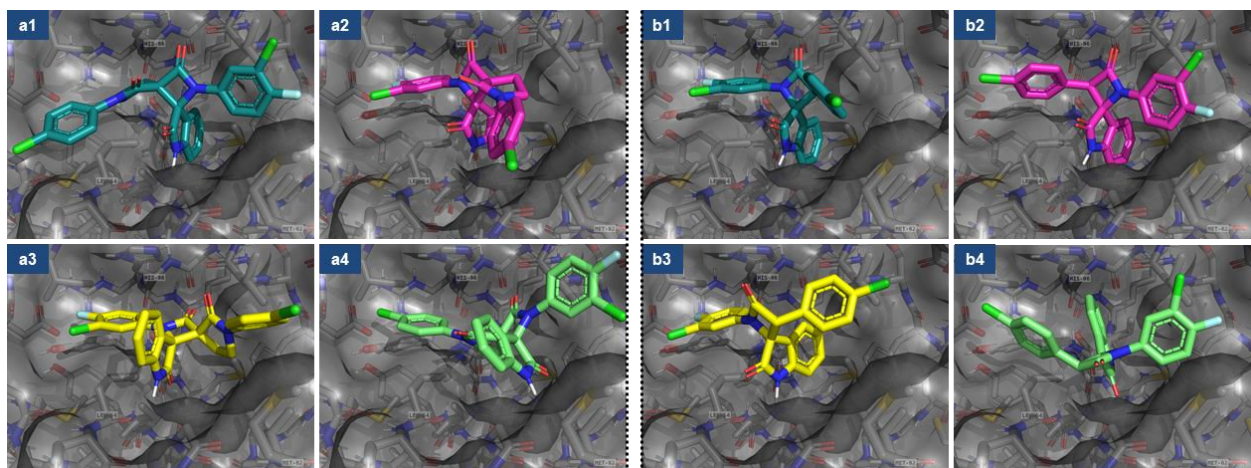


Рисунок 25. Сравнение связывания с MDM2 четырех стереоизомеров диспироксиндол-β-лактама (a1-a4) с изомерами ранее изученного спирооксиндол-β-лактама (b1-b4) с одинаковыми экзоциклическими арильными заместителями: a1 (3R,3'S), a2 (3S,3'R), a3 (3R,3'R), a4 (3S,3'S); b1 (2R,3S), b2 (2S,3R), b3 (2R,3R), b4 (2S,3S).

Таблица 20. Сравнение энергий связывания диспироксиндол-β-лактама (a1-a4) и ранее изученного моно-спирооксиндол-β-лактама (b1-b4) с MDM2.

Структура	диастереомер	Рисунок 25 номер	стереоизомер	средство (ккал/моль)
	<i>цис</i> -	a1	(3R,3'S)	-10.1
		a2	(3S,3'R)	-9.1
	<i>транс</i> -	a3	(3R,3'R)	-8.8
		a4	(3S,3'S)	-8.1
	<i>цис</i> -	b1	(2R,3S)	-9.2
		b2	(2S,3R)	-9.4
	<i>транс</i> -	b3	(2R,3R)	-8.1
		b4	(2S,3S)	-7.3

По-видимому, благодаря наличию дополнительного N-арил-2-оксопирролидинового цикла повышается эффективность Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий диспироиндолинонов с сайтом связывания MDM2, что приводит к увеличению средства к мишени. Таким образом, можно заключить, что диспиропроизводные 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот и 3-арилиминоиндолин-2-онов обладают высоким потенциалом в качестве ингибиторов MDM2.

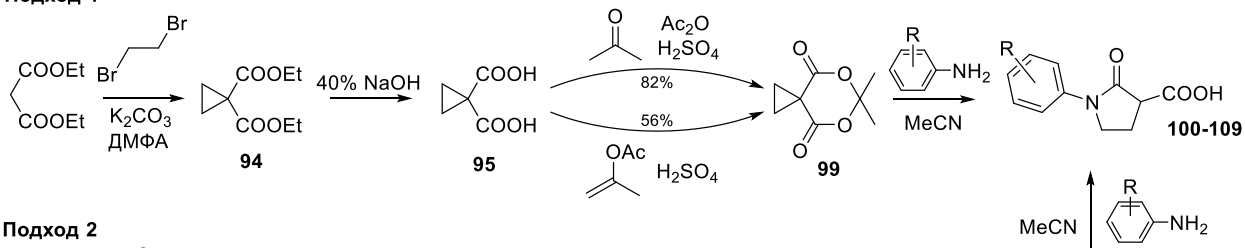
3.4.1. Получение синтетических предшественников диспироиндолин-2-онов

В литературе описан ряд методов, позволяющих получать N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновые кислоты [181–184]. Все они являются вариацией реакции сопряженного присоединения нуклеофилов к циклопропил-1,1-дикарбоксилатам, открытого С. Данишевским [185].

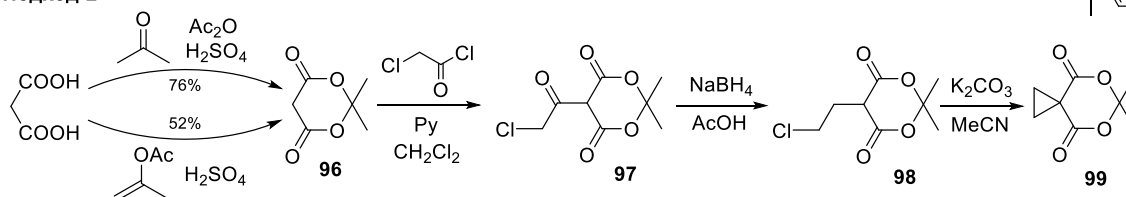
Получение исходного циклопропил-1,1-дикарбоксилата, а также синтез целевых 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот осуществлялись нами с применением подходов, описанных в работах [185–187] (Схема 73):

Схема 73

Подход 1



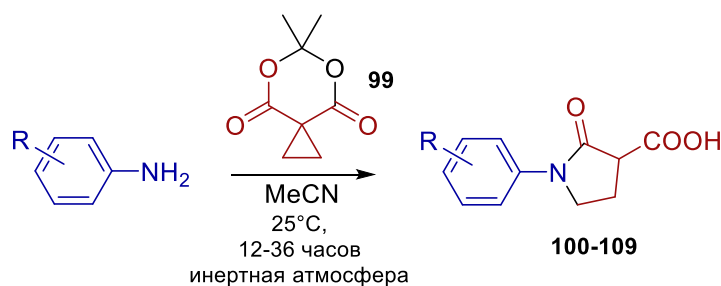
Подход 2



В Подходе 1 взаимодействие диэтилового эфира малоновой кислоты с дибромэтаном с последующим гидролизом полученного эфира приводило к образованию циклопропандикарбоновой кислоты **95**. При реакции кислоты **95** с ацетоном или изопропенилацетатом в кислой среде в присутствии водоотнимающего агента образовывался 6,6-диметил-5,7-диоксаспиро[2.5]октан-4,8-дион **99**, при взаимодействии которого с анилинами получались соответствующие N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновые кислоты **100-109**. При использовании Подхода 2 из малоновой кислоты в условиях, аналогичных синтезу соединения **99**, была получена кислота Мельдрума **96**, ацилирование которой хлорацетилхлоридом в присутствии пиридина привело к образованию замещенной кислоты Мельдрума **96**. Восстановление карбонильной группы соединения **97** и последующая циклизация продукта **98** позволили получить циклопропил-1,1-дикарбоксилат **99**. Подход 1 представляет собой более простую синтетическую процедуру, с более высоким выходом целевых соединений, однако выделение циклопропил-1,1-дикарбоновой кислоты **95** сильно осложняется её высокой растворимостью в воде.

Далее реакцией циклопропил-1,1-дикарбоксилата **99** с замещенными анилинами была получена серия 1-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот **100-109** (Схема 74), из которых соединения **106-109** были получены впервые, а соединения **100-103** синтезированы с более высокими выходами по сравнению с описанными в литературе методами:

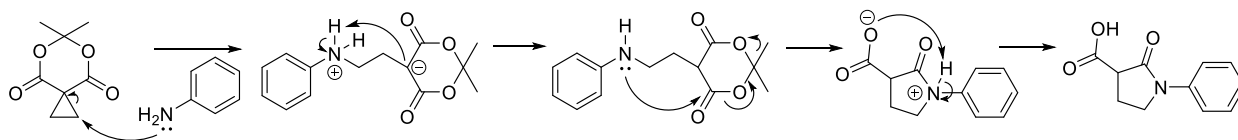
Схема 74

Таблица 21. Выходы 1-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот **100-109**.

№	R	Выход, %	№	R	Выход, %
100	4-OMe	76	105	2-OMe	75%
101	4-Me	87	106	2-OH	39%
102	3-Me	84	107	3-OH	45%
103	4-Cl	86	108	4-OH	64%
104	3-Cl,4-F	65	109	4-NO ₂	28%

Реакции проводились в атмосфере аргона для предотвращения окисления анилинов. Достоинством представленной методики является возможность введения в реакцию анилинов с широким спектром заместителей. Однако выход реакции зависит от донорной способности заместителя в анилине и его положения в ароматическом цикле, что объясняется особенностями механизма реакции (Схема 75):

Схема 75



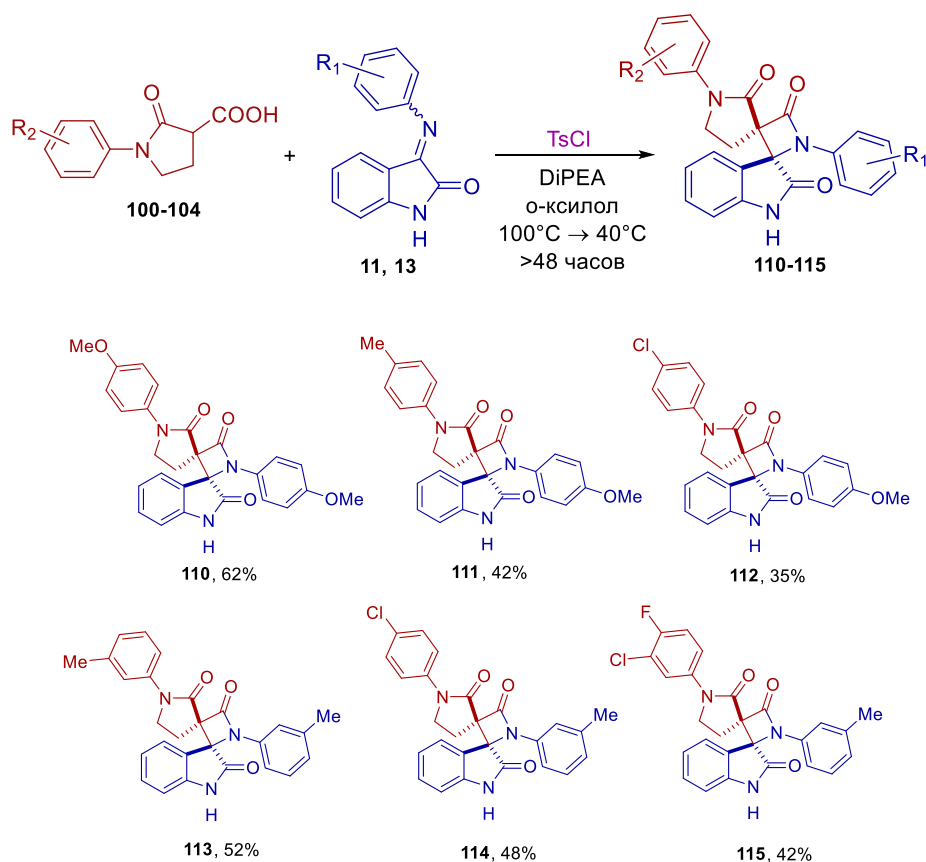
Электронодонорные заместители в ароматическом цикле повышают нуклеофильность аминогруппы анилина, облегчая протекание первых двух стадий процесса. Однако введение заместителей в *орто*-положение ароматического кольца снижает выход продукта ввиду стерических эффектов.

3.4.2. Синтез диспироиндолин-2-онов

На следующем этапе 2-оксопирролидин-3-карбоновые **100-104** вводились в одnoreакторный синтез β -лактамов с изатинимидами **11** и **13** с применением тозилхлорида для активации карбоксильной группы кислоты. Синтез диспироиндолин-2-онов проводился в соответствии с методологией, разработанной для получения бис-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов (раздел 3.3). В результате была получена серия соединений нового, ранее неизвестного в литературе структурного типа индолинон-

β -лактамов с двумя спиро-сочленениями в 4-членном цикле - диспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионы **110-115** (Схема 76):

Схема 76



Реакция характеризуется удовлетворительными выходами, однако протекает с более низкой скоростью по сравнению с реакциями замещенных фенилуксусных кислот, что, по-видимому, связано со стерическими затруднениями на каждой из стадий кетен-иминового циклоприсоединения.

Анализ реакционной смеси методом ЖХ-МС показывает образование единственного продукта, молекулярная масса которого соответствует структуре диспироиндолин-2-она, что может свидетельствовать о диастереоселективном протекании реакции.

3.4.3. Анализ структуры диспироиндолин-2-онов

Для установления строения полученных соединений и оценки диастереоселективности реакции был проведен подробный анализ соединения **110**. Строение этого диспироиндолинона было исследовано методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 26, Таблица 22):

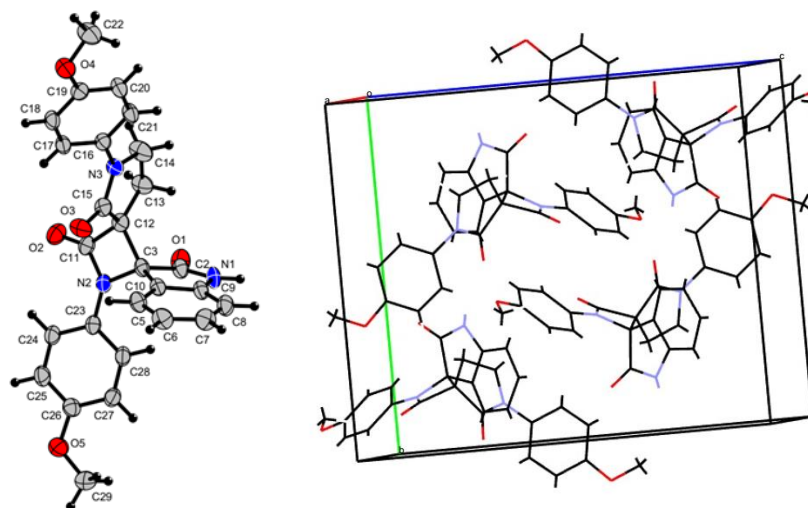


Рисунок 26. Молекулярная структура и элементарная ячейка соединения **110**.

Таблица 22. Избранные длины связей и валентные углы в молекуле **110**.

Связь	длина [Å]	Валентный угол (торсион*)	[°]
N(2)-C(23)	1.410(3)	C(11)-N(2)-C(3)	95.8(2)
N(2)-C(11)	1.348(4)	N(2)-C(11)-C(12)	93.2(2)
N(2)-C(3)	1.467(3)	N(2)-C(3)-C(12)	86.3(18)
C(3)-C(12)	1.596(4)	C(11)-C(12)-C(3)	83.8(19)
C(11)-C(12)	1.534(4)	C(13)-C(12)-C(15)	104.3(2)
O(2)-C(11)	1.202(3)	C(13)-C(12)-C(15)	104.3(2)
N(3)-C(16)	1.434(3)	C(14)-C(13)-C(12)	106.9(2)
N(3)-C(15)	1.342(3)	C(15)-N(3)-C(14)	112.7(2)
N(3)-C(14)	1.455(3)	N(3)-C(14)-C(13)	106.3(3)
C(12)-C(13)	1.518(4)	C(11)-N(2)-C(3)-C(10)*	134.3(2)
C(12)-C(15)	1.519(3)	N(2)-C(11)-C(12)-C(13)*	131.6(2)
C(13)-C(14)	1.478(4)	C(11)-N(2)-C(23)-C(28)*	160.1(3)
O(3)-C(15)	1.224(3)	C(23)-N(2)-C(3)-C(2)*	70.4(3)

Согласно полученным данным, соединение **110** представляет собой *транс*-изомер 1',1''-бис(4-метоксифенил) диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин]-2,2'',4'-триона с конфигурацией заместителей *3R**,*3'R** (Рисунок 26, Схема 76). Диспиро-β-лактам **110** образует моноклинную элементарную ячейку пространственной группы P21/n. Четырехчленный азетидин-2-оновый и пятичленный оксопирролидиновый циклы имеют практически плоское строение, при этом спиросочлененные циклы перпендикулярны друг другу.

Структура соединения **110** была также исследована методами спектроскопии ЯМР. Спектральное отнесение было проведено с применением двумерных корреляционных

экспериментов gCOSY, ROESYAD, gHSQCAD и gHMBCAD. Было установлено, что даже для взаимодействия между самыми удаленными протонами (максимальное расстояние 3,06 Å в случае *транс*-изомера соединения **110**) диметиленового фрагмента пирролидинонового кольца наблюдается эффект Оверхаузера. Однако в спектре ROESYAD (Рисунок 27) отсутствует кросс-пик, соответствующий взаимодействию метиленовых протонов с наиболее близко расположенным ароматическим протоном индолин-2-она из-за значительного расстояния (>5 Å) между пирролидиноновыми и изатиновыми протонами. Такое взаимодействие следует ожидать для *цис*-диастереомера диспиринодолинона, где соответствующее расстояние ≤ 3 Å.

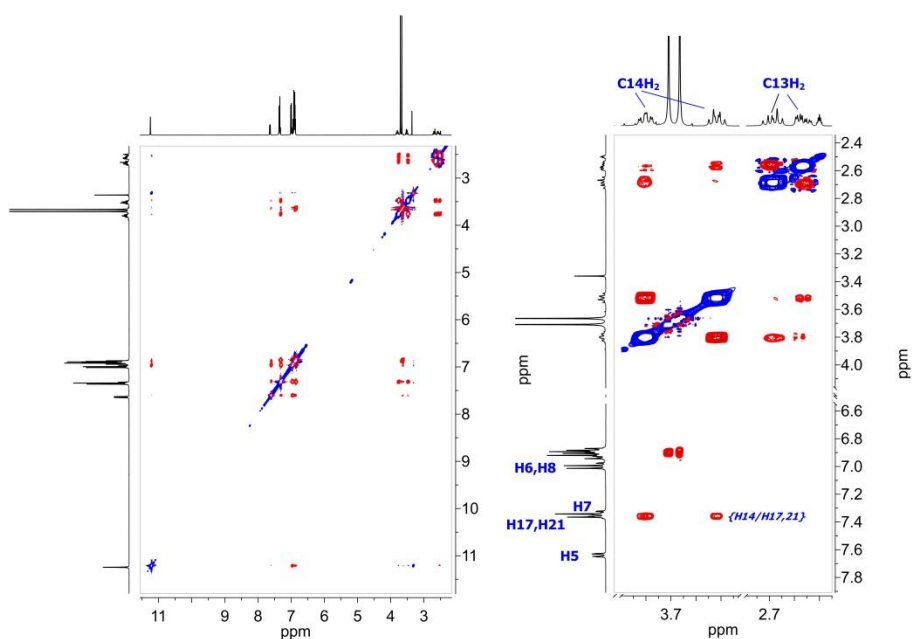


Рисунок 27. Спектр ROESYAD соединения **110**. Нумерация атомов соответствует структуре, представленной на Рисунок 26.

Таким образом, было подтверждено, что реакции N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот с 3-арилиминоиндолин-2-онами в присутствии TsCl протекают диастереоселективно с образованием *транс*-диастереомера продукта.

Также нам удалось выделить некоторые побочные продукты синтеза соединения **110**: N,1-бис(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоксамид **116** и *пара*-толуолсульфониламид **117** (Рисунок 28):

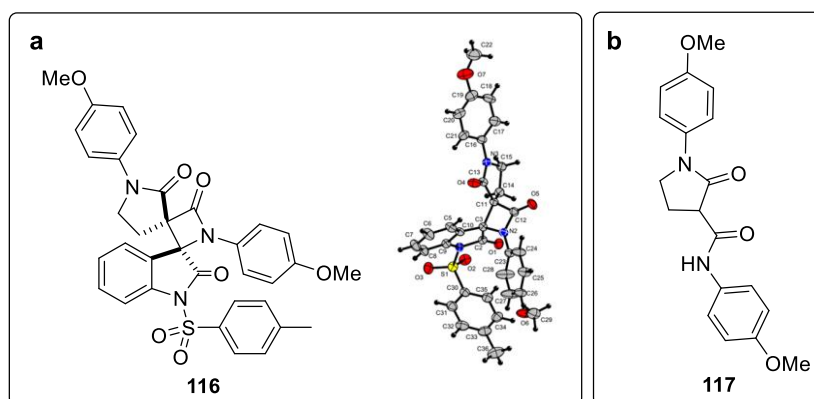


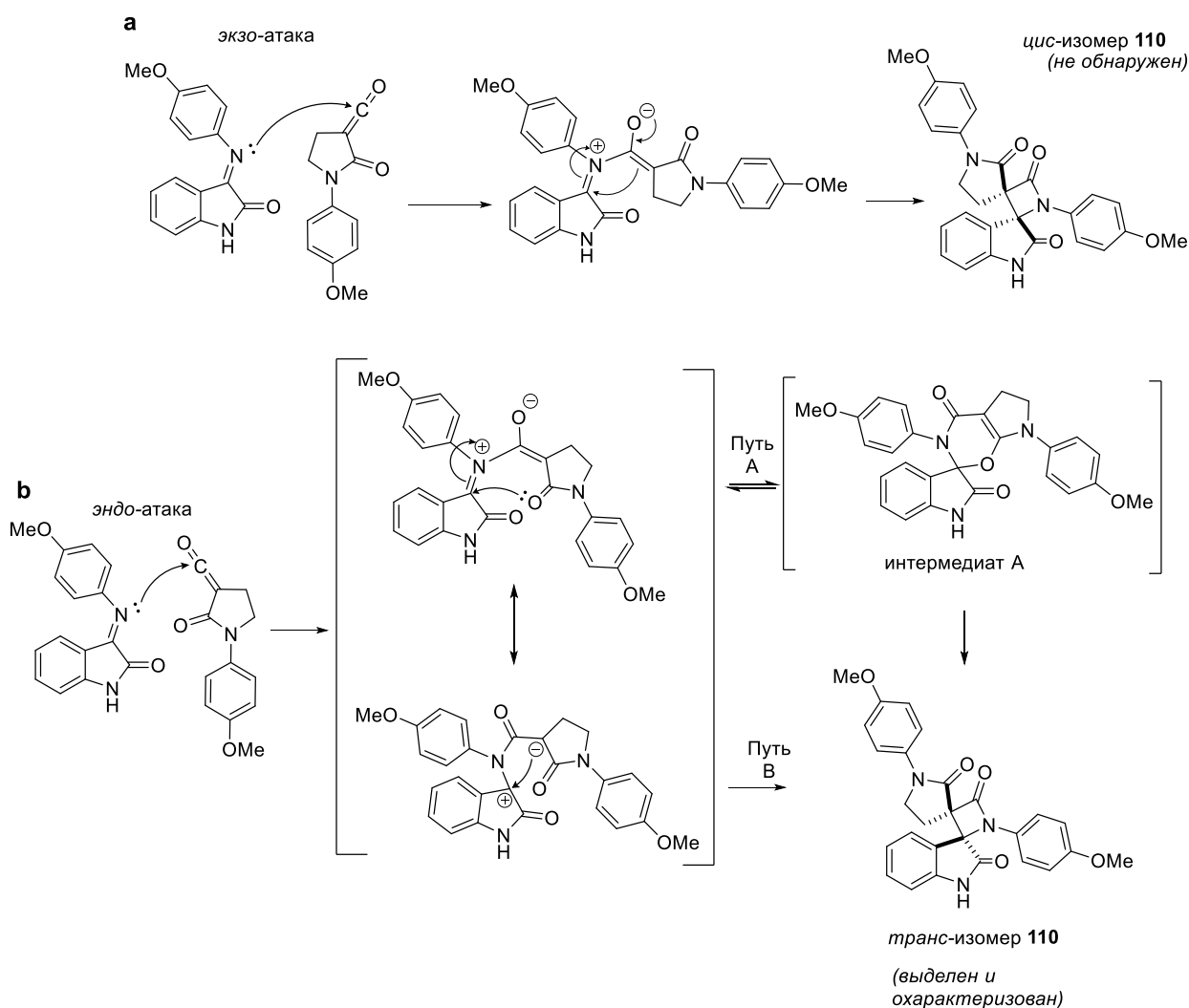
Рисунок 28. Побочные продукты синтеза соединения **110**: а) *N*,1-бис(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоксамид **116**; б) *para*-толуолсульфонамид **117**.

Оба соединения были получены в количестве, не превышающем 5% от теоретически возможного. Строение *N*,1-бис(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоксамид **116** было подтверждено методом РСА. Соединение **116**, являющееся продуктом тозилрования амидной группы изатинового цикла диспироиндолинона **110**, было выделено исключительно в виде *транс*-диастереомера, что является дополнительным подтверждением диастереоселективности реакции. Карбоксамид **117**, по нашему предположению, является продуктом ацилирования 4-метоксианилина, образующегося в результате частичного гидролиза исходного основания Шиффа.

3.4.4. Анализ факторов, влияющих на диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения

Для объяснения наблюдаемой *транс*-диастереоселективности в реакции кетен-иминового циклоприсоединения с участием производных оксопирролидинкарбоновых кислот можно предложить следующую схему протекания реакции на примере *экзо*- и *эндо*-атаки *E*-изомеров имина **110** на электронодефицитный карбонильный центр кетена, получаемого из 1-(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты, с последующей циклизацией полученных цвиттерионных интермедиатов (Схема 77).

Схема 77



При экзо-атаке реакция может протекать в две стадии по «классической» схеме реакции Штаудингера, с образованием цвиттерионного интермедиата и его последующей циклизацией (Схема 77a). Однако циклизация цвиттериона, получающегося в результате эндо-атаки (Схема 77b), возможна как с образованием четырехчленного *транс*- β -лактама (путь В), так и в результате нуклеофильной атаки атома кислорода амидной группы пирролидин-2-онового цикла на электронодефицитный иминиевый атом углерода (путь А), приводящей к образованию шестичленного циклического интермедиата А; реакция по этому направлению, по-видимому, протекает быстрее циклизации в четырехчленный цикл. Далее интермедиат А может превращаться в β -лактама либо напрямую, либо, что более вероятно, в результате обратной реакции раскрытия полуаминального цикла и последующей циклизации в β -лактама. Таким образом, можно предположить, что наблюдаемая *транс*-диастереоселективность реакции является результатом промежуточного образования циклического шестичленного интермедиата, что согласуется с данными работы [95], где в результате реакций 3-диазо-пентан-2,4-диона с

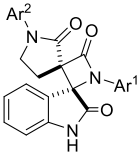
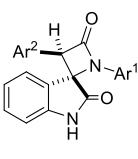
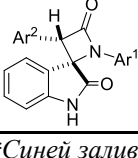
изатинимидами вместо формирования четырехчленного азетидин-2-онового цикла зафиксировано образование шестичленного оксазинона (см. Обзор литературы, Схема 32).

3.4.5. Исследование биологической активности диспироиндолин-2-онов

Цитотоксическая активность

Предварительный *in vitro* анализ цитотоксической активности полученных диспироиндолин-2-онов **110-115** проводился с применением стандартного метода МТТ [178] на клеточных линиях MCF7 (аденокарцинома молочной железы), A549 (рак легкого), HEK293t (производная линия эмбриональных клеток человека, экспрессирующая мутантную версию большого Т-антигена SV40) и VA13 (нераковые эпителиальные фибробласты легких). Результаты представлены в Таблица 23. Для сравнения в Таблица 23 также приведены данные по цитотоксичности моноспирооксиндоло-β-лактамов с аналогичными заместителями в арильных фрагментах на тех же клеточных линиях.

Таблица 23. Значения IC₅₀ (μM; МТТ тест) диспирооксиндоло-β-лактамов **110-115**.

Соединение	№	Ar ¹	Ar ²	Mcf7	VA13	A549	Hek293t
	110	4-OMe-Ph	4-OMe-Ph	104.270± 20.014	103.141± 2.022	65.991± 8.747	26.947± 3.632
	111	4-OMe-Ph	4-Me-Ph	27.065± 2.141	23.455± 7.237	17.380± 1.694	13.914± 0.947
	112	4-OMe-Ph	4-Cl-Ph	5.687± 1.072	~10	6.417± 0.41	~5
	113	3-Me-Ph	3-Me-Ph	17.891± 2.953	12.487± 0.435	7.982± 1.119	8.817± 0.84
	114	3-Me-Ph	4-Cl-Ph	7.627± 0.676	7.731± 0.99	7.139± 0.463	6.498± 0.442
	115	3-Me-Ph	4-F,3-Cl- Ph	5.550± 0.559	7.324± 1.147	6.890± 0.389	6.144± 0.442
	55a cis	4-Cl-Ph	4-F,3-Cl- Ph	14.4± 1.9	16.2± 2.2	8.6± 0.6	12.7± 0.7
	79a cis	4-Cl-Ph	4-OMe-Ph	41.9± 3.4	25.0± 1.9	28.4± 11.3	27.6± 4.1
	55b trans	4-Cl-Ph	4-F,3-Cl- Ph	18.4± 2.1	16.6± 2.9	9.6± 0.6	17.8± 4.1

*Синей заливкой выделено соединение-лидер.

Согласно данным Таблица 23, диспироиндолинон **110** обладает наименьшей цитотоксической активностью. Это может быть связано с тем, что соединение с двумя 4-метоксифенильными заместителями обладает наименьшей комплиментарностью к сайту связывания. Пониженная активность также наблюдается для соединения **111** с одним 4-метоксифенильным заместителем. Можно предположить, что объемные липофильные

заместители в 4-м положении боковых ароматических циклов снижают эффективность взаимодействия ингибитора с MDM2. При этом введение в *para*-положение небольших атома хлора заметно увеличивает цитотоксичность. Наличие в молекулах **113-115** *meta*-замещенных ароматических циклов также приводит к увеличению цитотоксичности. Сходные корреляции наблюдались и для моно-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов (Раздел 3.6). Следует отметить, что, несмотря на образование в исследованных реакциях менее предпочтительного (согласно результатам молекулярного моделирования) *транс*-диастереомера, ди-спирооксиндоло- β -лактамы **112**, **114**, **115** демонстрируют более высокую антипролиферативную активность по сравнению с моно-спиро- β -лактамами.

Таким образом, введение дополнительного спиро-сочлененного пирролидинового цикла в молекулы оксиндоло- β -лактамов позволяет увеличить их цитотоксичность.

Антибактериальная активность

Диспироиндолин-2-оны **110-115** были также протестированы на антибактериальную активность. Испытания проводились на двух гиперчувствительных к антибиотикам штаммах кишечной палочки DTC [188] и LPTD [189]. Штамм *E. coli* DTC лишен гена *tolC*, который кодирует один из компонентов наружной мембраны [190]. LPTD *E. coli* имеет 23-аминокислотную делецию в гене *lptD*, который кодирует незаменимый белок, функционирующий на финальных стадиях сборки липополисахаридов в наружной мембране [191]. Для диспирооксиндол- β -лактама **115**, показавшего наибольшую активность в отношении штамма LPTD, минимальная ингибирующая концентрация составила $1,30 \pm 0,45$ мкМ. Это говорит о том, что соединение **115** проявляет антибактериальный эффект в концентрации, при которой оно ещё не обладает заметной цитотоксичностью (Таблица 23), что делает перспективным дальнейшее исследование его антибактериальных свойств. Соединения **110-114** не проявляли активности даже при высоких концентрациях. При этом диспиро- β -лактама **115** не проявил активности в отношении DTC *E. Coli*, что можно объяснить низким проникновением молекулы в клетки с нормальным белком *lptD*. При анализе механизма антибактериальной активности диспироиндолинона **115** помощью описанной системы *pDualrep2* [192], позволяющей обнаруживать ингибиторы трансляции и индукторы SOS-ответа, установлено, что ни один из указанных механизмов антибактериальной активности не был задействован в случае исследованных соединений.

Таким образом, в данном разделе работы нами показана возможность введения в реакцию кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру производных 2-

оксопирролидин-3-карбоновых кислот. Впервые получены спирооксиндоло- β -лактамы с двумя спиросочленениями в цикле азетидин-2-она. Обнаружено, что реакции активированных производных 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот с изатиниминами протекают диастереоселективно с образованием исключительно *транс*-диастереомеров продуктов, в отличие от реакций замещенных фенилуксусных кислот, протекающих с образованием смесей *цис*- и *транс*-диастереомеров спиро- β -лактамов. По результатам тестирования цитотоксической активности установлено, что цитотоксичность некоторых ди-спирооксиндоло- β -лактамов выше, чем моно-спироиндолинонов.

4. Экспериментальная часть

4.1. Общие сведения.

Все используемые растворители были очищены и обезвожены по методикам, описанным в [193]. Исходные реагенты были приобретены из коммерческих источников (Sigma-Aldrich, ABCR, AKSci). Реакции с микроволновым нагревом для получения изатиниминов проводили в реакторе Monowave 300 – Anton Paar в герметичных стеклянных сосудах с внешним контролем температуры. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ с использованием пластин с силикагелем с флуоресцентным индикатором (254 нм) и визуализации с помощью УФ-лампы. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах BrukerAvance и Agilent 400-MR (400 МГц для ^1H , 100 МГц для ^{13}C) в DMSO-d_6 и CDCl_3 . Химические сдвиги приведены в м.д. по отношению к ТМС. Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией электрораспылением регистрировали в режиме положительных ионов на квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре TripleTOF 5600+ (ABSciex, Concord, Канада), оснащённом источником ионов DuoSpray. Применялись следующие параметры МС: капиллярное напряжение 5,5 кВ; давление распыляющего газа и газовой завесы – 15 и 25 psi соответственно; температура источника ионов – окружающая среда; диапазон m/z 100–1200. Элементный состав обнаруженных ионов определяли на основе точных масс и изотопного распределения с использованием программного обеспечения Formula Finder (ABSciex, Concord, Канада).

Данные РСА получены при комнатной температуре с использованием дифрактометра STOE Pilatus100K, $\text{CuK}\alpha$ (1,54086 Å). Структуры были решены с помощью SHELXT и уточнены с помощью SHELX. Положение неводородных атомов уточняли с использованием анизотропной полноматричной процедуры наименьших квадратов.

Молекулярный докинг проводился с применением программного обеспечения AutoDock Vina [194], модели структур создавались в программном обеспечении ChemBioOffice 14.0 и AutoDock Tools 1.5.6.

4.2. Синтез исходных соединений

4.2.1. Синтез изатиниминов (общая методика)

Метод А

В кипящий раствор изатина (1 ммоль) в 25 мл абсолютного этанола, содержащий несколько капель ледяной уксусной кислоты, добавляли 1.1 ммоль ароматического амина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3-5 часов (контроль по ТСХ). После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее

фильтровали при пониженном давлении. Осадок промывали холодным EtOH (2.5 мл), затем сушили на воздухе.

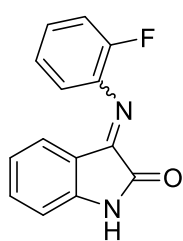
Метод В

Суспензию ароматического амина (1.1 ммоль) и изатина (1 ммоль) в 15 мл абсолютного MeOH, содержащего несколько капель ледяной уксусной кислоты, перемешивали при микроволновом излучении в течение 15 минут при 70°C (мощность регулируется автоматически). Завершение реакции проверяли по ТСХ. Охлажденную до комнатной температуры реакционную смесь фильтровывали при пониженном давлении. Осадок дважды промывали холодным Et₂O (2.5 мл), затем сушили на воздухе.

Метод С

К трифенилфосфину (262 мг, 1 ммоль), растворенному в сухом дихлорметане (5 мл), медленно добавляли замещенный фенилазид (1 ммоль). После окончания выделения газа добавляли изатин (147 мг, 1 ммоль) одной порцией. Затем реакционную смесь перемешивали до образования осадка. Завершение реакции проверяли по ТСХ. Осадок отделяли фильтрованием при пониженном давлении и промывали двумя порциями метанола (5 мл) и одной порцией диэтилового эфира (5 мл) с получением конечного продукта. Дополнительную порцию продукта можно выделить осаждением из маточного раствора.

1. 3-((2-фторфенил)имино)индолин-2-он [195]

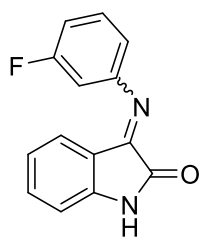


Реакция 2-фторанилина (1222 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 865 мг (36%) желтого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 2/1$).

(*E*) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.06 (с, 1H), 7.42 – 7.36 (м, 1H), 7.34 – 7.25 (м, 2H), 7.20 – 7.08 (м, 2H), 6.91 (т, J = 8.7 Гц, 1H), 6.79 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 6.47 (д, J = 7.5 Гц, 1H).

(*Z*) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.95 (с, 1H), 7.65 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.49 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.42 – 7.36 (м, 2H), 7.34 – 7.08 (м, 3H), 6.94 – 6.90 (м, 1H).

2. 3-((3-фторфенил)имино)индолин-2-он [195]

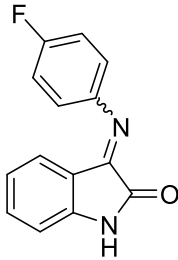


Реакция 3-фторанилина (1222 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 1441 мг (60%) желтого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 4/1$).

(*E*) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.01 (с, 1H), 7.36 (т, J = 7.7 Гц, 1H), 7.10 – 7.04 (м, 1H), 6.92 – 6.74 (м, 5H), 6.37 (д, J = 7.4 Гц, 1H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.89 (с, 1H), 7.63 – 7.57 (м, 1H), 7.54 – 7.45 (м, 2H), 7.38 – 7.30 (м, 1H), 7.10 – 7.05 (м, 1H), 6.92 – 6.74 (м, 2H).

3. 3-((4-фторфенил)имино)индолин-2-он [195]

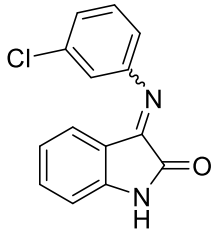


Реакция 4-фторанилина (1222 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 1345 мг (56%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 2/1$).

(*E*) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.99 (с, 1H) 7.27 - 7.38 (м, 3H) 7.01 - 7.07 (м, 2H) 6.90 (д, $J=7.82$ Гц, 1H) 6.76 (т, $J=7.70$ Гц, 1H) 6.43 (д, $J=7.70$ Гц, 1H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.87 (с, 1H) 7.58 (д, $J=7.34$ Гц, 1H) 7.45 (тд, $J=7.70$, 1.10 Гц, 1H) 7.27 - 7.38 (м, 1H) 7.07 - 7.17 (м, 3H) 6.86 (д, $J=7.82$ Гц, 1H).

4. 3-((3-хлорфенил)имино)индолин-2-он [195]



Реакция 3-хлоранилина (1403 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 1335 мг (52%) желтого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 2/1$); (*Метод В*) 2002 мг (78%) желтого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 3/1$).

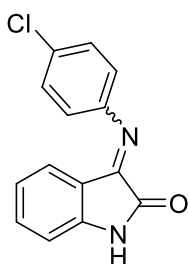
(*Метод С*) Реакция 1-азидо-3-хлорбензола (1536 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 2054 мг (80%) желтого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 3.5/1$).

(*E*) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.01 (уш. с, 1H) 7.49 (т, $J=8.03$ Гц, 1H) 7.36 (т, $J=7.65$ Гц, 1H) 7.27 - 7.33 (м, 1H) 7.12 (с, 1H) 6.97 (д, $J=7.84$ Гц, 1H) 6.90 (д, $J=7.84$ Гц, 1H) 6.77 (т, $J=7.62$ Гц, 1H) 6.35 (д, $J=7.67$ Гц, 1H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.90 (уш. с, 1H) 7.59 (д, $J=7.34$ Гц, 1H) 7.43 - 7.52 (м, 1H) 7.27 - 7.35 (м, 1H) 7.04 - 7.16 (м, 3H) 6.84 - 6.99 (м, 2H).

HRMS (ESI): расч. для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}^+$: 257.0476; найдено: 257.0475.

5. 3-((4-хлорфенил)имино)индолин-2-он [76]



Реакция 4-хлоранилина (1403 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 2131 мг (83%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 2/1$); (*Метод В*) 1823 мг (71%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 3/1$).

(*Метод С*) Реакция 1-азидо-4-хлорбензола (1536 мг, 10 ммоль, 1 экв.),

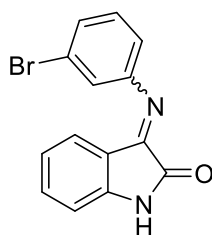
трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 1951 мг, 76% оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 4/1$).

(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.00 (с, 1H) 7.51 (д, $J=8.55$ Гц, 2H) 7.31 - 7.38 (м, 1H) 7.04 (д, $J=8.61$ Гц, 2H) 6.89 (д, $J=7.84$ Гц, 1H) 6.76 (т, $J=7.65$ Гц, 1H) 6.43 (д, $J=7.67$ Гц, 1H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.90 (с, 1H) 7.58 (д, $J=7.56$ Гц, 1H) 7.45 (т, $J=7.73$ Гц, 1H) 7.31 - 7.38 (м, 2H) 7.00 - 7.09 (м, 2H) 6.86 (д, $J=7.89$ Гц, 1H).

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}^+$: 257.0476; найдено: 257.0476.

6. 3-((3-бромфенил)имино)индолин-2-он [195]



Реакция 3-броманилина (1892 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 1536 мг (51%) желтого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 2/1$).

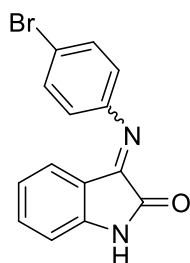
(*Метод С*) Реакция 1-азидо-3-бромбензола (1980 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 2018 мг (67%) желтого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 3/1$).

(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.99 (уш. с, 1H) 7.44 (с, 2H) 7.37 (тд, $J=7.73$, 0.77 Гц, 1H) 7.25 (с, 1H) 7.01 (дт, $J=6.47$, 2.11 Гц, 1H) 6.90 (д, $J=7.84$ Гц, 1H) 6.77 (т, $J=7.59$ Гц, 1H) 6.36 (д, $J=7.62$ Гц, 1H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.99 (уш. с, 1H) 7.60 (с, 1H) 7.45 - 7.49 (м, 1H) 7.41 - 7.43 (м, 1H) 7.26 - 7.29 (м, 1H) 7.19 - 7.23 (м, 1H) 7.07 (т, $J=7.51$ Гц, 1H) 6.96 - 6.99 (м, 1H) 6.87 (д, $J=7.84$ Гц, 1H).

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}^+$: 300.9971; найдено: 300.9971.

7. 3-((4-бромфенил)имино)индолин-2-он [76]



Реакция 4-броманилина (1892 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 2680 мг, 89% оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 3/1$); (*Метод В*) 2801 мг (93%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 3/1$).

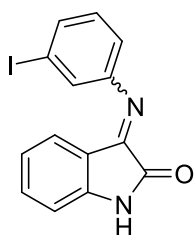
(*Метод С*) Реакция 1-азидо-4-бромбензола (1980 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 2740 мг, 91% оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 4/1$).

(*E*) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.01 (с, 1H) 7.64 (д, J=8.60 Гц, 2H) 7.36 (т, J=7.76 Гц, 1H) 6.98 (д, J=8.60 Гц, 2H) 6.90 (д, J=7.84 Гц, 1H) 6.77 (т, J=7.65 Гц, 1H) 6.43 (д, J=7.67 Гц, 1H).

(*Z*) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.90 (с, 1H) 7.61 - 7.67 (м, 1H) 7.43 - 7.49 (м, 3H) 7.06 (т, J=7.56 Гц, 1H) 6.94 - 7.00 (м, 2H) 6.86 (д, J=7.84 Гц, 1H).

HRMS (ESI): расщ. для C₁₄H₁₀BrN₂O⁺: 300.9971; найдено: 300.9969.

8. 3-((3-иодофенил)имино)индолин-2-он

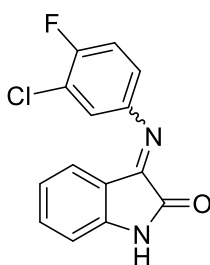


Реакция 3-иоданилина (2409 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 3342 мг (96%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (*E/Z* = 3/1).

(*E*) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.00 (с, 1H), 7.61 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.41 – 7.33 (м, 2H), 7.27 (т, J = 7.9 Гц, 1H), 7.03 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 6.90 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 6.77 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 6.36 (д, J = 7.7 Гц, 1H).

(*Z*) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10.89 (с, 1H), 7.58 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 7.50 – 7.42 (м, 2H), 7.40 – 7.33 (м, 1H), 7.14 – 6.97 (м, 3H), 6.90 – 6.84 (м, 1H).

9. 3-((3-хлор-4-фторфенил)имино)индолин-2-он [196]

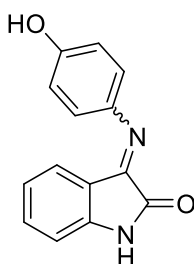


Реакция 3-хлор-4-фторанилина (1601 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 2445 мг (89%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (*E/Z* = 5/2); (*Метод В*) 2500 мг (91%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (*E/Z* = 5/2).

(*E*) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 11.01 (с, 1H) 7.51 (т, J=8.99 Гц, 1H) 7.26 - 7.39 (м, 2H) 7.00 - 7.08 (м, 1H) 6.90 (д, J=7.82 Гц, 1H) 6.78 (т, J=7.64 Гц, 1H) 6.46 (д, J=7.64 Гц, 1H).

(*Z*) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10.90 (с, 1H) 7.57 (д, J=7.46 Гц, 1H) 7.45 (т, J=7.76 Гц, 1H) 7.26 - 7.39 (м, 2H) 7.00 - 7.08 (м, 2H) 6.86 (д, J=7.82 Гц, 1H).

10. 3-((4-гидроксифенил)имино)индолин-2-он [197]



Реакция 4-аминофенола (1200 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 2192 мг (92%) красного порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (*E/Z* = 5/1); (*Метод В*) 2240 мг (94%) красного порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (*E/Z* = 5/1).

(*Метод С*) Реакция 4-азидофенола (1351 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 1906 мг (80%) красного порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (*E/Z* = 5/1).

(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.92 (с, 1H) 9.57 (уш. с, 1H) 6.82 - 6.91 (м, 5H) 6.70 - 6.79 (м, 3H).

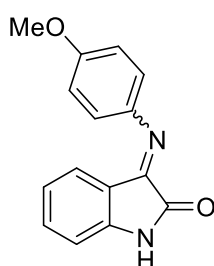
(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.82 (уш. с, 1H), 9.55 (уш. с, 1H), 7.53 (д, $J = 7.34$ Гц, 1H), 7.39 (т, $J = 7.70$ Гц, 1H), 7.17 (д, $J = 8.68$ Гц, 2H), 7.03 (т, $J = 7.52$ Гц, 1H), 6.82–6.91 (м, 1H), 6.70–6.79 (м, 2H).

(E) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 163.80, 155.48, 154.03, 146.67, 141.60, 134.02, 124.85, 123.89, 121.66, 119.85, 115.96, 115.88, 114.76, 111.41.

ИК (cm^{-1}): 3265, 1714, 1611, 1599, 1503, 1462, 1346.

HRMS (ESI): рассч. для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 239.0815; найдено: 239.0811.

11. 3-((4-метоксифенил)имино)индолин-2-он [76]



Реакция 4-метоксианилина (1355 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 2346 мг (93%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 4/1$); (*Метод В*) 2346 мг (93%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 5/1$).

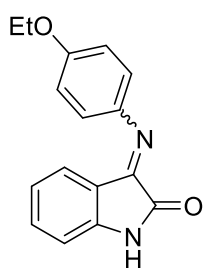
(*Метод С*) Реакция 1-азидо-4-метоксибензола (1492 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 2220 мг (88%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 5/1$).

(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.96 (с, 1H) 7.33 (т, $J=7.70$ Гц, 1H) 7.03 (д, $J=8.71$ Гц, 2H) 6.98 (д, $J=8.93$ Гц, 2H) 6.89 (д, $J=7.67$ Гц, 1H) 6.75 (т, $J=7.65$ Гц, 1H) 6.65 (д, $J=7.67$ Гц, 1H) 3.79 (с, 3H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.85 (с, 1H) 7.55 (д, $J=7.23$ Гц, 2H) 7.40 (т, $J=7.70$ Гц, 1H) 7.18 (д, $J=8.77$ Гц, 2H) 6.86 - 6.92 (м, 2H) 6.84 (д, $J=7.78$ Гц, 1H) 3.77 (с, 3H).

HRMS (ESI): рассч. для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 253.0972; найдено: 253.0973.

12. 3-((4-этоксифенил)имино)индолин-2-он [198]



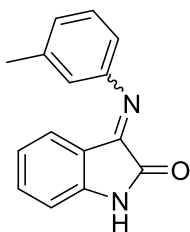
Реакция 4-этоксанилина (1509 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 2317 мг (87%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 5/1$).

(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) (с, 1H), 7.34 (тд, $J = 7.7, 1.0$ Гц, 1H), 7.05 – 6.99 (м, 2H), 6.96 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.91 – 6.87 (м, 1H), 6.76 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.65 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.06 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H), 1.35 (т, $J =$

6.9 Гц, 3H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) (с, 1H), 7.55 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.41 (тд, $J = 7.7$, 1.1 Гц, 1H), 7.17 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.06 – 7.01 (м, 1H), 6.88 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.84 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 4.04 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H), 1.35 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H).

13. 3-((3-толил)имино)индолин-2-он [135]



Реакция м-толуидина (1179 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 1985 мг (84%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 3/1$); (*Метод В*) 1914 мг (81%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 8/1$).

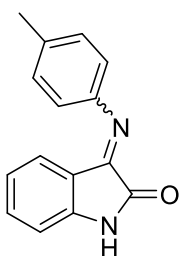
(*Метод С*) Реакция 1-азидо-3-метилбензола (1332 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 1890 мг (80%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 7.3/1$).

(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.98 (с, 1H) 7.33 (тд, $J=7.70$, 3.78 Гц, 2H) 7.03 - 7.09 (м, 1H) 6.89 (д, $J=7.84$ Гц, 1H) 6.68 - 6.81 (м, 3H) 6.38 (д, $J=7.67$ Гц, 1H) 2.33 (с, 3H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.86 (с, 1H) 7.57 (д, $J=7.45$ Гц, 1H) 7.44 (тд, $J=7.73$, 1.10 Гц, 1H) 7.18 (т, $J=7.62$ Гц, 1H) 7.02 - 7.09 (м, 1H) 6.83 - 6.94 (м, 2H) 6.67 - 6.81 (м, 2H) 2.28 (с, 1H).

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}^+$: 237.1022; найдено: 237.1020.

14. 3-((4-толил)имино)индолин-2-он [199]



Реакция п-толуидина (1179 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 2197 мг (93%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 4/1$).

(*Метод С*) Реакция 1-азидо-4-метилбензола (1332 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 1843 мг (78%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 6.7/1$).

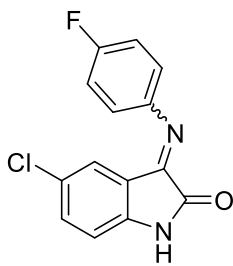
(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.98 (с, 1H) 7.33 (тд, $J=7.73$, 1.09 Гц, 1H) 7.26 (д, $J=8.19$ Гц, 2H) 6.88 (д, $J=8.24$ Гц, 3H) 6.72 (т, $J=7.66$ Гц, 1H) 6.48 (д, $J=7.51$ Гц, 1H) 2.35 (с, 3H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.86 (с, 1H) 7.57 (д, $J=7.04$ Гц, 1H) 7.43 (тд, $J=7.72$, 1.15 Гц, 1H) 7.11 (д, $J=8.24$ Гц, 2H) 7.04 (т, $J=7.55$ Гц, 1H) 6.94 (д, $J=8.24$ Гц, 2H) 6.85 (д, $J=7.81$ Гц, 1H) 2.29 (с, 3H).

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}^+$: 237.1022; найдено: 237.1021.

15. 5-хлор-3-((4-фторфенил)имино)индолин-2-он

Реакция 4-фторанилина (1222 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и 5-хлоризатина (1816 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 1731 мг (63%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 2/1$).



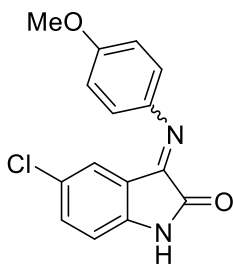
(*E*) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.12 (с, 1H), 7.40 (дд, $J = 8.4$, 2.2 Гц, 1H), 7.37 – 7.30 (м, 2H), 7.09 – 7.03 (м, 2H), 6.91 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.31 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H).

(*Z*) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.99 (с, 1H), 7.54 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.47 (дд, $J = 8.3$, 2.2 Гц, 1H), 7.16 – 7.11 (м, 4H), 6.86 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H).

(*E*) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 163.17, 145.83, 133.85, 125.34, 119.53, 119.45, 116.81, 116.61, 116.39.

HRMS (ESI): рассч. для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClFN}_2\text{O}^+$: 275.0382; найдено: 275.0384.

16. 5-хлор-3-((4-метоксифенил)имино)индолин-2-он [200]



Реакция 4-метоксианилина (1355 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и 5-хлоризатина (1816 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 2523 мг (88%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 4/1$).

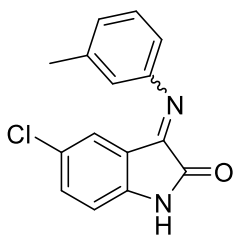
(*E*) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.08 (с, 1H), 7.14 – 6.82 (м, 3H), 6.58 (с, 1H), 3.81 (с, 3H).

(*Z*) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.96 (с, 1H), 7.56 – 7.48 (м, 1H), 7.46 – 7.34 (м, 4H), 7.27 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.88 – 6.81 (м, 1H), 3.78 (с, 3H).

(*E*) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 163.40, 157.50, 145.58, 133.52, 125.25, 124.25, 123.61, 119.67, 116.96, 114.80, 113.06, 55.41.

HRMS (ESI): рассч. для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2^+$: 287.0582; найдено: 287.0583.

17. 5-хлор-3-((3-толил)имино)индолин-2-он



Реакция м-толуидина (1179 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и 5-хлоризатина (1816 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (*Метод А*) 2301 мг (85%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 3/1$).

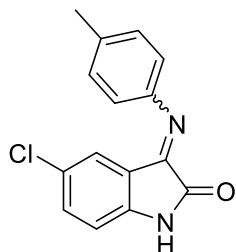
(*E*) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.11 (с, 1H), 7.41 – 7.32 (м, 2H), 7.10 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.90 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.83 – 6.74 (м, 2H), 6.27 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 2.34 (с, 3H).

(*Z*) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.97 (с, 1H), 7.54 – 7.51 (м, 1H), 7.46 (дд, $J = 8.3$, 2.3 Гц, 1H), 7.28 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.18 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.95 – 6.84 (м, 3H), 2.27 (с, 3H).

(E) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 163.26, 154.03, 150.17, 145.71, 139.31, 133.73, 129.54, 125.99, 125.33, 124.84, 117.69, 116.85, 114.16, 113.14, 21.02.

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}^+$: 271.0633; найдено: 271.0631.

18. 5-хлор-3-((4-толил)имино)индолин-2-он [200]



Реакция п-толуидина (1179 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и 5-хлоризатина (1816 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (Метод А) 2464 мг (91%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (E/Z = 3/1).

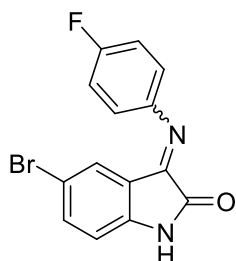
(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 11.10 (с, 1H), 7.40 (дд, J = 8.4, 2.2 Гц, 1H), 7.30 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 6.91 (д, J = 7.6 Гц, 3H), 6.40 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 2.37 (с, 3H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 10.97 (с, 1H), 7.55 (д, J = 2.1 Гц, 1H), 7.47 (дд, J = 8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.13 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 6.99 (д, J = 8.2 Гц, 2H), 6.87 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 2.31 (с, 3H).

(E) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 163.27, 153.83, 147.40, 145.67, 134.74, 133.67, 130.07, 125.26, 124.58, 117.50, 116.90, 113.12.

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}^+$: 271.0633; найдено: 271.0635.

19. 5-бром-3-((4-фторфенил)имино)индолин-2-он



Реакция 4-фторанилина (1222 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и 5-бромизатина (2260 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (Метод А) 2330 мг (73%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (E/Z = 5/3).

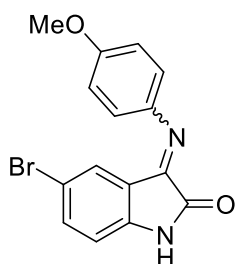
(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 11.12 (с, 1H), 7.52 (дд, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.37 – 7.30 (м, 2H), 7.08 – 7.03 (м, 2H), 6.86 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 6.43 (д, J = 1.9 Гц, 1H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 10.99 (с, 1H), 7.66 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.60 (дд, J = 8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.15 – 7.11 (м, 4H), 6.82 (д, J = 8.3 Гц, 1H).

(E) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 163.05, 154.63, 146.39, 146.19, 136.65, 127.48, 119.54, 119.46, 117.37, 116.62, 116.40, 113.68, 112.97.

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrFN}_2\text{O}^+$: 318.9877; найдено: 318.9876.

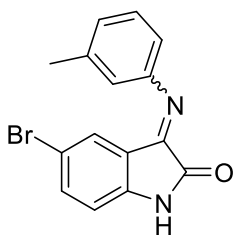
20. 5-бром-3-((4-метоксифенил)имино)индолин-2-он [200]



Реакция 4-метоксианилина (1355 мг, 11 ммоль, 1.1 экв.) и 5-бромизатина (2260 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (Метод А) 2616 мг (79%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (E/Z = 4/1).

(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.08 (с, 1H), 7.50 (дд, $J = 8.4, 2.0$ Гц, 1H), 7.08 – 7.03 (м, 2H), 7.03 – 6.97 (м, 2H), 6.85 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.70 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H), 3.80 (с, 3H).
 (Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.97 (с, 1H), 7.63 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.56 (дд, $J = 8.3, 2.1$ Гц, 1H), 7.30 – 7.24 (м, 2H), 6.93 – 6.89 (м, 2H), 6.81 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.78 (с, 3H).
 HRMS (ESI): рассч. для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$: 331.0077; найдено: 331.0075.

21. 5-бром-3-((*m*-толил)имино)индолин-2-он



Реакция *m*-толуидина (1179 мг, 11 ммоль, 1 экв.) и 5-бромизатина (2260 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт: (Метод А) 2585 мг (82%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 5/2$).

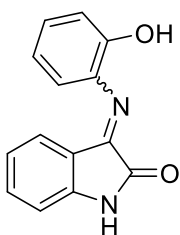
(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.11 (с, 1H), 7.51 (дд, $J = 8.4, 2.0$ Гц, 1H), 7.36 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.11 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.86 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.83 – 6.75 (м, 3H), 6.42 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H), 2.34 (с, 3H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.97 (с, 1H), 7.65 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H), 7.59 (дд, $J = 8.3, 2.1$ Гц, 1H), 7.18 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.93 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.86 – 6.74 (м, 3H), 2.27 (с, 3H).

(E) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 163.12, 153.94, 150.18, 146.05, 139.28, 136.49, 129.53, 127.70, 125.98, 117.71, 117.35, 114.20, 113.59, 112.96, 21.04.

HRMS (ESI): рассч. для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}^+$: 315.0128; найдено: 315.0129.

37. 3-((2-гидроксифенил)имино)индолин-2-он



(Метод С) Реакция 2-азидофенола (1351 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 1072 мг (45%) красного порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 8/1$).

(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.94 (с, 1H) 9.36 (уш. с, 1H) 7.34 (тд, $J = 7.73, 1.15$ Гц, 1H) 7.03 – 7.10 (м, 1H) 6.94 (д, $J = 8.06$ Гц, 1H) 6.82 – 6.92 (м, 3H) 6.76 (тд, $J = 7.63, 0.79$ Гц, 1H) 6.56 (д, $J = 7.62$ Гц, 1H).

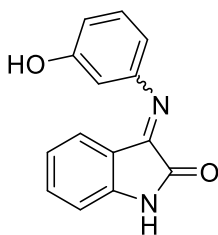
(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.79 (с, 1H) 9.16 (с, 1H) 7.62 (д, $J = 7.23$ Гц, 1H) 7.44 (тд, $J = 7.76, 0.99$ Гц, 1H) 7.03 – 7.10 (м, 1H) 6.70 – 6.92 (м, 5H).

(E) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 163.78, 155.62, 146.43, 145.45, 137.78, 134.25, 126.09, 125.28, 121.95, 119.70, 119.14, 116.73, 116.45, 111.28.

ИК (cm^{-1}): 3244, 3130, 1722, 1615, 1590, 1463, 1451, 1343.

HRMS (ESI): рассч. для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 239.0815; найдено: 239.0810.

38. 3-((3-гидроксифенил)имино)индолин-2-он



(Метод С) Реакция 3-азидофенола (1351 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 1263 мг (53%) желтого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 11/1$).

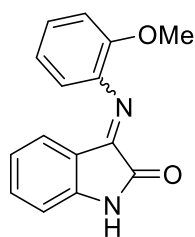
(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.97 (с, 1H) 9.65 (с, 1H) 7.33 (т, $J=7.62$ Гц, 1H) 7.24 (т, $J=7.84$ Гц, 1H) 6.89 (д, $J=7.78$ Гц, 1H) 6.75 (т, $J=7.56$ Гц, 1H) 6.64 (д, $J=7.67$ Гц, 1H) 6.48 (д, $J=7.62$ Гц, 1H) 6.31 - 6.39 (м, 2H).

(E) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 163.60, 158.51, 154.79, 151.87, 146.89, 134.42, 130.62, 125.66, 121.78, 115.63, 111.88, 111.51, 107.52, 103.95.

ИК (cm^{-1}): 3404, 3334, 3210, 1721, 1704, 1615, 1592, 1463, 1452, 1336.

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 239.0815; найдено: 239.0813.

39. 3-((2-метоксифенил)имино)индолин-2-он



(Метод С) Реакция 1-азидо-2-метоксибензола (1492 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 1539 мг (61%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 5.4/1$).

(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.97 (с, 1H) 7.34 (т, $J=7.72$ Гц, 1H) 7.23 (т, $J=7.74$ Гц, 1H) 7.15 (д, $J=8.15$ Гц, 1H) 7.03 (т, $J=7.62$ Гц, 1H) 6.89 (дд, $J=7.85, 3.54$ Гц, 2H) 6.74 (т, $J=7.64$ Гц, 1H) 6.44 (д, $J=7.68$ Гц, 1H) 3.70 (с, 3H).

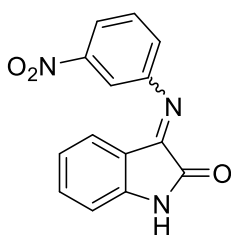
(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.80 (с, 1H) 7.61 (д, $J=7.64$ Гц, 1H) 7.45 (т, $J=7.70$ Гц, 1H) 6.96 - 7.10 (м, 3H) 6.84 - 6.93 (м, 3H) 3.70 (с, 3H).

($E+Z$) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 163.55, 155.64, 147.57, 146.52, 139.00, 134.43, 126.14, 124.97, 121.97, 121.10, 118.45, 116.35, 112.21, 111.44, 55.48.

ИК (cm^{-1}): 3154, 3092, 1747, 1727, 1608, 1489, 1459, 1245.

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 253.0972; найдено: 253.0973.

40. 3-((3-нитрофенил)имино)индолин-2-он



(Метод С) Реакция 1-азидо-3-нитробензола (1641 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 2272 мг (85%) желтого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 2/1$).

(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.04 (с, 1H) 8.10 (ддд, $J=8.22,$

2.25, 0.82 Гц, 1H) 7.84 - 7.87 (м, 1H) 7.76 (т, J=8.08 Гц, 1H) 7.47 - 7.51 (м, 1H) 7.36 (тд, J=7.74, 1.12 Гц, 1H) 6.89 (т, J=8.22 Гц, 1H) 6.72 (тд, J=7.66, 0.85 Гц, 1H) 6.35 (д, J=7.62 Гц, 1H).

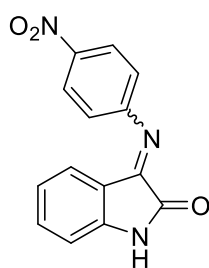
(Z) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.93 (с, 1H) 7.96 (ддд, J=8.18, 2.23, 0.88 Гц, 1H) 7.86 (т, J=1.62 Гц, 1H) 7.57 - 7.64 (м, 2H) 7.43 - 7.51 (м, 2H) 7.05 - 7.11 (м, 1H) 6.89 (т, J=8.22 Гц, 1H).

(E+Z) ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 163.24, 158.70, 156.39, 154.82, 151.44, 150.61, 148.72, 147.97, 147.40, 146.34, 135.03, 134.89, 131.29, 129.85, 125.80, 125.72, 124.50, 123.33, 122.46, 122.01, 120.95, 119.57, 118.69, 115.59, 113.60, 112.38, 111.71, 111.01.

ИК (см⁻¹): 3204, 1745, 1616, 1524, 1350, 1339 см⁻¹.

HRMS (ESI): рассч. для C₁₄H₁₀N₃O₃⁺: 268.0717; найдено: 268.0718.

41. 3-((4-нитрофенил)имино)индолин-2-он



(Метод С) Реакция 1-азидо-4-нитробензола (1641 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 2459 мг (92%) желтого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (E/Z = 2/1).

(E) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.06 (уш. с, 1H) 8.34 (д, J=8.66 Гц, 2H) 7.37 (т, J=7.70 Гц, 1H) 7.24 (д, J=8.60 Гц, 2H) 6.90 (д, J=7.78 Гц, 1H)

6.74 (т, J=7.56 Гц, 1H) 6.36 (д, J=7.62 Гц, 1H).

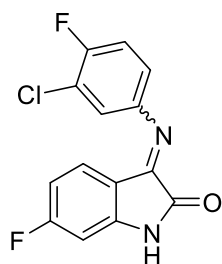
(Z) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.98 (уш. с, 1H) 8.19 (д, J=8.44 Гц, 2H) 7.63 (д, J=6.80 Гц, 1H) 7.46 - 7.53 (м, 1H) 7.16 (д, J=8.55 Гц, 2H) 7.09 (т, J=6.99 Гц, 1H) 6.90 (д, J=7.78 Гц, 1H).

(E) ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 163.06, 156.58, 155.43, 147.47, 144.31, 135.18, 125.98, 125.69, 122.07, 118.27, 115.48, 111.75.

ИК (см⁻¹): 3271, 1739, 1722, 1617, 1585, 1513, 1340.

HRMS (ESI): рассч. для C₁₄H₁₀N₃O₃⁺: 268.0717; найдено: 268.0717.

42. 6-фтор-3-((3-хлор-4-фторфенил)имино)индолин-2-он



(Метод С) Реакция 4-азидо-2-хлор-1-фторбензола (1716 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и 6-фторизатина (1651 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 2400 мг (82%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (E/Z= 3/1).

(E) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.17 (с, 1H), 7.51 (т, J = 9.0 Гц, 1H), 7.29 (дд, J = 6.2, 1.9 Гц, 1H), 7.03 (ддд, J = 8.7, 4.1, 2.6 Гц, 1H),

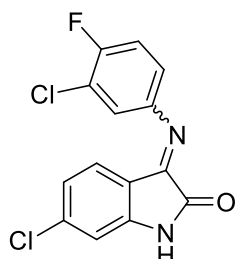
6.71 (тд, J = 8.9, 2.2 Гц, 2H), 6.50 (дд, J = 8.5, 5.7 Гц, 1H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 11.08 (с, 1H), 7.63 (дд, J = 8.3, 5.8 Гц, 1H), 7.35 (т, J = 9.0 Гц, 1H), 7.29 (дд, J = 6.2, 1.9 Гц, 1H), 7.03 (ддд, J = 8.7, 4.1, 2.6 Гц, 1H), 6.86 (тд, J = 9.4, 8.5, 2.2 Гц, 1H), 6.72 (дд, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H).

(E) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 163.61, 158.74, 154.86, 149.80, 147.34, 128.11, 120.67, 119.57, 118.30, 112.42, 108.89, 99.83.

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}^+$: 293.0288; найдено: 293.0286.

43. 6-хлор-3-((3-хлор-4-фторфенил)имино)индолин-2-он



(Метод С) Реакция 4-азидо-2-хлор-1-фторбензола (1716 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и 6-хлоризатина (1816 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 2195 мг (71%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (E/Z= 2/1).

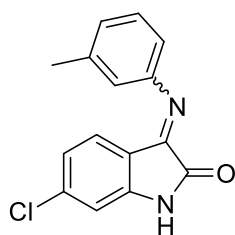
(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 11.17 (с, 1H), 7.52 (т, J = 9.0 Гц, 1H), 7.33 – 7.27 (м, 1H), 7.06 – 6.99 (м, 1H), 6.94 – 6.83 (м, 2H), 6.47 (д, J = 8.3 Гц, 1H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 11.05 (с, 1H), 7.60 – 7.54 (м, 1H), 7.35 (т, J = 9.0 Гц, 1H), 7.33 – 7.27 (м, 1H), 7.09 (дд, J = 8.0, 1.7 Гц, 1H), 7.06 – 6.99 (м, 1H), 6.93 – 6.82 (м, 1H).

(E) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 163.34, 148.57, 147.22, 147.20, 138.88, 126.92, 124.55, 121.96, 119.57, 118.20, 114.46, 111.63.

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}^+$: 308.9992; найдено: 308.9996.

44. 6-хлор-3-(m-толилимино)индолин-2-он



(Метод С) Реакция 1-азидо-3-метилбензола (1332 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и 6-хлоризатина (1816 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 2409 мг, 89% оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (E/Z= 7/1).

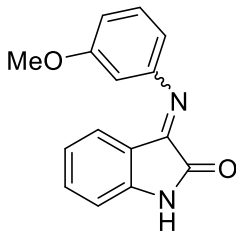
(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 11.13 (с, 1H), 7.34 (т, J = 7.7 Гц, 1H), 7.07 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 6.91 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 6.85 – 6.73 (м, 3H), 6.38 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 2.33 (с, 3H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 11.01 (с, 1H), 7.58 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.18 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 7.12 – 7.09 (м, 1H), 6.93 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 6.88 (д, J = 1.7 Гц, 1H), 6.84 – 6.73 (м, 2H), 2.28 (с, 3H).

(E) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 163.51, 153.71, 150.26, 139.20, 138.42, 129.52, 126.67, 125.85, 121.70, 117.70, 114.54, 111.51, 21.05.

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}^+$: 271.0633; найдено: 271.0632.

47. 3-((3-метоксифенил)имино)индолин-2-он [201]



(Метод С) Реакция 1-азидо-3-метоксибензола (1492 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 1413 мг (56%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 5/1$).

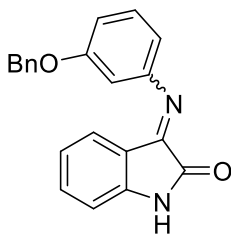
(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.98 (с, 1H), 7.38 – 7.29 (м, 2H), 6.89 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.80 (дд, $J = 8.2, 2.1$ Гц, 1H), 6.73 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.59 – 6.55 (м, 1H), 6.53 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.44 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.75 (с, 3H).

(Z) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.86 (с, 1H), 7.44 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.39 – 7.29 (м, 1H), 7.20 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.05 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.87 – 6.84 (м, 1H), 6.67 (дд, $J = 8.2, 2.1$ Гц, 1H), 6.59 – 6.49 (м, 2H), 3.73 (с, 3H).

(E) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 163.53, 160.39, 154.98, 151.90, 146.98, 134.46, 130.61, 125.57, 121.78, 115.65, 111.53, 110.51, 109.15, 102.83, 55.22.

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 253.0972; найдено: 253.0974.

48. 3-((3-бензоксифенил)имино)индолин-2-он



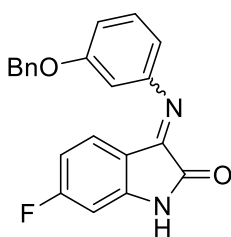
(Метод С) Реакция 1-азидо-(3-бензокси)бензола (1492 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и изатина (1471 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 1287 мг (51%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 8/1$).

(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.00 (с, 1H), 7.43 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.39 – 7.28 (м, 6H), 6.93 – 6.87 (м, 2H), 6.71 (тд, $J = 7.8, 7.7, 0.6$ Гц, 1H), 6.66 (т, $J = 2.1$ Гц, 1H), 6.56 – 6.51 (м, 1H), 6.42 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 5.12 (с, 2H).

(E) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 163.50, 159.41, 155.00, 151.89, 146.95, 136.89, 134.45, 130.63, 128.40, 127.81, 127.69, 127.65, 125.58, 121.78, 115.61, 111.52, 109.38, 103.71, 69.27.

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 329.1285; найдено: 329.1285.

49. 6-фтор-3-((3-бензоксифенил)имино)индолин-2-он



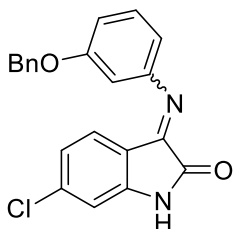
(Метод С) Реакция 1-азидо-(3-бензокси)бензола (1492 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и 6-фторизатина (1651 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 2027 мг (75%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров ($E/Z = 5/1$).

(E) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.15 (с, 1H), 7.45 – 7.40 (м, 2H), 7.36 (т, $J = 7.8$ Гц, 3H), 7.33 – 7.28 (м, 1H), 6.89 (дд, $J = 8.1, 2.5$ Гц, 1H), 6.73 – 6.68 (м, 1H), 6.65 (т, $J = 2.2$ Гц, 1H), 6.54 (дд, $J = 8.4, 2.0$ Гц, 2H), 6.44 (дд, $J = 8.6, 5.7$ Гц, 1H), 5.12 (с, 2H).

(*E*) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 166.54, 164.04, 163.76, 159.45, 153.63, 151.65, 149.44, 136.88, 130.70, 128.42, 127.82, 127.66, 112.40, 111.65, 109.46, 108.64, 103.76, 99.39, 69.28.

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2^+$: 347.1190; найдено: 347.1193.

50. 6-хлор-3-((3-бензоксифенил)имино)индолин-2-он



(Метод С) Реакция 1-азидо-(3-бензокси)бензола (1492 мг, 10 ммоль, 1 экв.), трифенилфосфина (2623 мг, 10 ммоль, 1 экв.) и 6-хлоризатина (1816 мг, 10 ммоль, 1 экв.) даёт 1835 мг (64%) оранжевого порошка продукта в виде смеси стереоизомеров (*E/Z* = 5/1).

(*E*) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.13 (с, 1H), 7.45 – 7.41 (м, 2H), 7.39 – 7.33 (м, 4H), 7.31 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 6.93 – 6.87 (м, 2H), 6.78 (дд, $J = 8.2, 1.9$ Гц, 1H), 6.66 (т, $J = 2.0$ Гц, 1H), 6.55 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.40 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 5.11 (с, 2H).

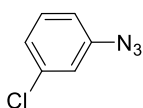
(*E*) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 163.52, 159.46, 153.91, 151.58, 148.32, 138.53, 136.91, 130.73, 128.46, 127.87, 127.71, 126.83, 121.76, 114.45, 111.87, 111.53, 109.48, 103.76, 69.33.

HRMS (ESI): расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2^+$: 363.0895; найдено: 363.0897.

4.3. Синтез фенилазидов (общая методика)

Анилин (930 мг, 10 ммоль), воду (15 мл) и концентрированную HCl (37%, 4 мл) добавляли в круглодонную колбу, которую охлаждали до 0°C на бане со льдом. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор NaNO₂ (690 мг, 10 ммоль) в воде (2.5 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Затем порциями добавляли NaN₃ (780 мг, 12 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа, при этом реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Раствор экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Органические слои объединяли и последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na₂SO₄, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении.

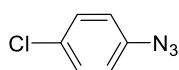
22. 1-азидо-3-хлорбензол [202]



Реакция 3-хлоранилина (2551 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азидата натрия (1625 мг, 25 ммоль) даёт 1-азидо-3-хлорбензол в виде коричневого масла (2548 мг, 83 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.) 7.29 (т, $J=8.06$ Гц, 1H) 7.13 (ддд, $J=8.03, 1.89, 0.87$ Гц, 1H) 7.04 (т, $J=2.05$ Гц, 1H) 6.93 (ддд, $J=8.06, 2.18, 0.85$ Гц, 1H).

23. 1-азидо-4-хлорбензол [3]

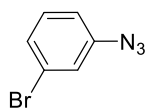


Реакция 4-хлоранилина (2551 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 1-азидо-4-хлорбензол в

виде масла желтого цвета, темнеющего при хранении (2605 мг, 85%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.29 - 7.35 (м, 2H) 6.93 - 7.00 (м, 2H).

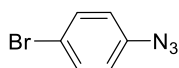
24. 1-азидо-3-бромбензол [4]



Реакция 3-броманилина (3441 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 1-азидо-3-бромбензол в виде оранжевого масла, темнеющего при хранении (3689 мг, 93%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.21 - 7.30 (м, 2H) 7.17 - 7.21 (м, 1H) 6.97 (ддд, $J=7.87$, 2.09, 1.04 Гц, 1H).

25. 1-азидо-4-бромбензол [203]

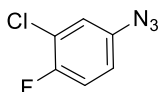


Реакция 4-броманилина (3441 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 1-азидо-4-бромбензол в

виде желтого масла, темнеющего при хранении (3634 мг, 92%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.43 - 7.50 (м, 2H) 6.87 - 6.95 (м, 2H).

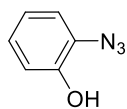
26. 4-азидо-2-хлор-1-фторбензол [204]



Реакция 3-хлор-4-фторанилина (2911 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 4-азидо-2-хлор-1-фторбензол в виде желтого масла, темнеющего при хранении (3157 мг, 92%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.13 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.07 (дд, $J = 6.1$, 2.7 Гц, 1H), 6.89 (ддд, $J = 8.8$, 3.8, 2.9 Гц, 1H).

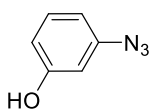
27. 2-азидофенол [203]



Реакция 2-аминофенола (2183 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 2-азидофенол в виде бесцветного масла, темнеющего при хранении (2324 мг, 86%).

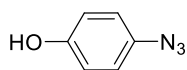
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.02 - 7.13 (м, 2H) 6.90 - 7.00 (м, 2H) 5.34 (уш. с, 1H).

28. 3-азидофенол [5]



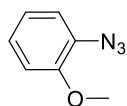
Реакция 3-аминофенола (2183 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 3-азидофенол в виде оранжевого масла, темнеющего при хранении (2382 мг, 92%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.22 (т, $J=8.07$ Гц, 1H) 6.59 - 6.69 (м, 2H) 6.52 (т, $J=2.20$ Гц, 1H) 5.19 (уш. с, 1H).

29. 4-азидофенол [5]

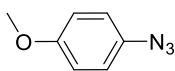
Реакция 4-аминофенола (2183 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 4-азидофенол в виде коричневого масла (2494 мг, 92%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 6.89 - 6.95 (м, 2H) 6.80 - 6.86 (м, 2H).

30. 1-азидо-2-метоксибензол [205]

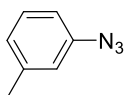
Реакция 2-метоксианилина (2463 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 1-азидо-2-метоксибензол в виде масла желтого цвета, темнеющего при хранении (2578 мг, 86%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.09 - 7.14 (м, 1H) 7.03 (дд, $J=7.84$, 1.64 Гц, 1H) 6.95 (тд, $J=7.56$, 1.26 Гц, 1H) 6.91 (дд, $J=8.17$, 1.15 Гц, 1H).

31. 1-азидо-4-метоксибензол [206]

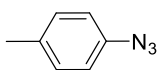
Реакция 4-метоксианилина (2463 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 1-азидо-4-метоксибензол в виде коричневого масла (2454 мг, 82 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 6.94 - 7.00 (м, 2H) 6.86 - 6.93 (м, 2H).

32. 1-азидо-3-метилбензол [8]

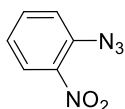
Реакция м-толуидина (2143 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 1-азидо-3-метилбензол в виде бесцветного масла, темнеющего при хранении (2069 мг, 78%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.21 - 7.29 (м, 1H) 6.97 (д, $J=7.51$ Гц, 1H) 6.81 - 6.90 (м, 2H) 2.37 (с, 3H).

33. 1-азидо-4-метилбензол [7]

Реакция п-толуидина (2143 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 1-азидо-4-метилбензол в виде оранжевого масла (2137 мг, 80%).

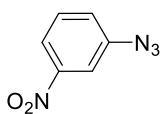
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.17 (д, $J=8.07$ Гц, 2H) 6.94 (д, $J=8.44$ Гц, 2H) 2.34 (с, 3H).

34. 1-азидо-2-нитробензол [207]

Реакция 2-нитроанилина (2763 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 1-азидо-2-нитробензол в виде коричневого масла (3197 мг, 97%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.95 (дд, $J=8.19, 1.45$ Гц, 1H) 7.60 - 7.67 (м, 1H) 7.35 (дд, $J=8.17, 1.10$ Гц, 1H) 7.23 - 7.30 (м, 1H).

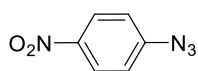
35. 1-азидо-3-нитробензол [207]



Реакция 3-нитроанилина (2763 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 1-азидо-4-нитробензол в виде желтого масла (2640 мг, 80%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 8.01 (ддд, $J=8.22, 2.08, 0.77$ Гц, 1H) 7.90 (т, $J=2.16$ Гц, 1H) 7.55 (т, $J=8.14$ Гц, 1H) 7.36 (ддд, $J=8.06, 2.22, 0.79$ Гц, 1H).

36. 1-азидо-4-нитробензол [205]



Реакция 4-нитроанилина (2763 мг, 20 ммоль), нитрита натрия (1725 мг, 25 ммоль) и азиды натрия (1625 мг, 25 ммоль) дает 1-азидо-2-нитробензол в

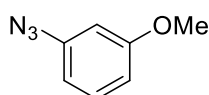
виде твердого вещества красного цвета (3108 мг, 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 8.22 - 8.29 (м, 2H) 7.11 - 7.19 (м, 2H).

4.4. Синтез алкоксифенилазидов (общая методика)

К раствору азидофенола (1 экв.) в ацетонитриле добавляли карбонат калия (2 экв.). Через реакционную смесь в течение 10 минут продували аргон и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Далее к реакционной смеси добавляли алкилгалогенид (1.25 экв.). Завершение реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии.

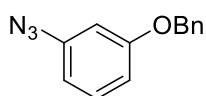
45. 1-азидо-3-метоксибензол [208]



Реакция 3-азидофенола (1351 мг, 10 ммоль), карбоната калия (2764 мг, 20 ммоль) и метилиодида (1775 мг, 0.778 мл, 12,5 ммоль) дает 1-азидо-3-метоксибензол в виде черного масла (1163 мг, 78%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.26 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.69 (дд, $J = 8.3, 2.4$ Гц, 1H), 6.65 (ддд, $J = 8.0, 2.1, 0.7$ Гц, 1H), 6.56 (т, $J = 2.2$ Гц, 1H), 3.81 (с, 3H).

46. 1-азидо-3-(бензилокси)бензол [168]



Реакция 3-азидофенола (1351 мг, 10 ммоль), карбоната калия (2764 мг, 20 ммоль) и бензилбромида (2138 мг, 1.485 мл, 12,5 ммоль) дает 1-азидо-

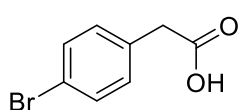
3-(бензилокси)бензол в виде черного масла (2004 мг, 89%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.47 - 7.35 (м, 6H), 7.28 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.81 - 6.76 (м, 1H), 6.70 - 6.65 (м, 2H), 5.07 (с, 2H).

4.5. Синтез фенилуксусных кислот (общая методика)

Раствор ацетофенона (1 экв) и эфирата трифторида бора (8 экв) в метаноле (6 экв) добавляли при перемешивании к суспензии тетраацетата свинца (1.05 экв) в бензоле. Реакционную смесь оставляли при перемешивании при комнатной температуре в течение 24 часов. Образовавшийся зеленый раствор с белым осадком ацетата свинца (II) разбавляли водой и экстрагировали бензолом с промыванием насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, а затем насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические фракции сушили над сульфатом магния. Далее растворитель удаляли при пониженном давлении. К полученному желтому маслу далее прибавляли 40%-ный раствор гидроксида натрия (1.05 экв) в воде и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По окончании реакции смесь медленно подкисляли концентрированной соляной кислотой при охлаждении до окончания выпадения осадка (pH~2). Осадок отфильтровали, промыли двумя порциями холодной воды и высушили. Дополнительные порции кислоты были получены экстракцией из подкисленного маточного раствора в этилацетат.

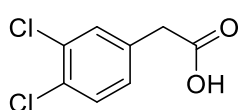
51. 2-(4-бромфенил)уксусная кислота [209]



Реакция 4-бромацетофенона (1990 мг, 10 ммоль), эфирата трифторида бора (11.35 г, 9.87 мл, 80 ммоль), метанола (1920 мг, 2.42 мл, 60 ммоль), тетраацетата свинца (466 мг, 10.5 ммоль) дает 2-(4-бромфенил)уксусную кислоту в виде твердого вещества белого цвета (2042 мг, 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 12.35 (уш.с., 1H), 7.48 (д, J = 7.5 Гц, 2H), 7.21 (д, J = 7.4 Гц, 2H), 3.54 (с, 2H)

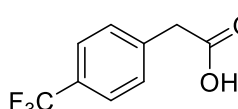
52. 2-(3,4-дихлорфенил)уксусная кислота [210]



Реакция 3,4-дихлорацетофенона (1890 мг, 10 ммоль), эфирата трифторида бора (11.35 г, 9.87 мл, 80 ммоль), метанола (1920 мг, 2.42 мл, 60 ммоль), тетраацетата свинца (466 мг, 10.5 ммоль) дает 2-(3,4-дихлорфенил)уксусную кислоту в виде твердого вещества белого цвета (1865 мг, 91%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 11.90 (уш.с., 1H), 7.55 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.55 (д, J = 1.6 Гц, 1H), 7.22 (дд, J = 8.1 Гц, 1.9 Гц, 1H) 3.63 (с, 2H).

53. 2-(4-(трифторметил)фенил)уксусная кислота [211]



Реакция 4-(трифторметил)ацетофенона (1882 мг, 10 ммоль), эфирата трифторида бора (11.35 г, 9.87 мл, 80 ммоль), метанола (1920 мг, 2.42 мл, 60 ммоль), тетраацетата свинца (466 мг, 10.5 ммоль) дает 2-(4-

(трифторметил)фенил)уксусную кислоту в виде твердого вещества белого цвета (1979 мг, 91%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 12.35 (уш.с., 1H), 7.67 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.50 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 3.73 (с, 2H)

4.6. Синтез бис-арил спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов (общая методика)

Метод А

К кипящей смеси основания Шиффа (1 ммоль) и Et_3N (3 ммоль) в 30 мл безводного ДМФА добавляли 4-хлорфенилацилхлорид (2 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 7-9 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и смешивали с холодной водой. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь петролейный эфир-этилацетат (4:1) в качестве элюента.. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из диэтилового эфира, получая продукт в виде твердого вещества белого цвета.

Метод В

Раствор оксалилхлорида (1.5 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору основания Шиффа (1 ммоль), замещенной фенилуксусной кислоты (1,5 ммоль) и диизопропилэтиламин (ДИПЭА) (3 ммоль) в безводном ТГФ. Окончание реакции контролировали методом ТСХ. Затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь петролейный эфир-этилацетат (4:1) в качестве элюента. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из диэтилового эфира, получая продукт в виде твердого вещества белого цвета. В случае, если продукт представлял собой твердое вещество желтого или оранжевого цвета или коричневое масло, его промывали элюентом и затем снова перекристаллизовывали из диэтилового эфира или очищали с помощью дополнительной колоночной хроматографии до получения продукта в виде белого порошка.

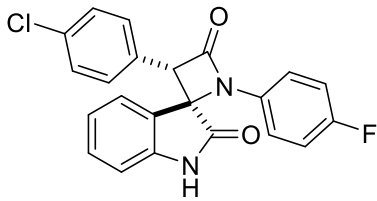
Метод С

К раствору фенилуксусной кислоты (1,5 ммоль) и ДИПЭА (1,5 ммоль) в 15 мл сухого о-ксиллола добавляли TsCl (2 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 100°C , перемешивали в течение 1.5 часов при 100°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли дополнительное количество ДИПЭА (1.5 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 минут и затем добавляли изатинимин 1 (1

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции по данным ТСХ. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением вязкого маслянистого остатка, который затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексан-этилацетат (4:1) (во всех случаях *цис*-изомер имеет более высокую хроматографическую подвижность). Растворитель удаляли при пониженном давлении и фракции, соответствующие *цис*- и *транс*-диастереомерам продукта, перекристаллизовывали из диэтилового эфира, получая белые твердые вещества.

В случае реакции с 3-(4-гидроксифенил)иминоиндолин-2-оном в качестве растворителя вместо *о*-ксилола использовали 1,4-диоксан, а хроматографическое разделение проводили в смеси гексан-этилацетат (2:1) в качестве элюента.

54a. (2*R**,3*S**)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **3** (240 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) получили 82 мг (21%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

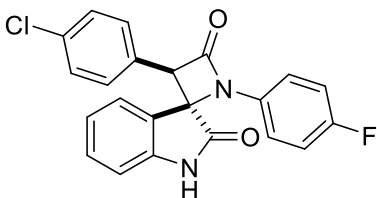
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **3** (240 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 169 мг (43%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.88 (с, 1H), 7.67 (д, J=7.34 Гц, 1H), 7.36-7.42 (м, 3H), 7.15-7.22 (м, 4H), 7.12 (т, J=7.58 Гц, 1H), 7.02-7.07 (м, 2H), 7.00 (д, J=7.70 Гц, 1H), 5.35 (с, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.52, 164.06, 141.93, 133.04, 132.87, 131.05, 130.33, 130.23, 128.48, 124.78, 123.99, 122.91, 118.10, 118.02, 116.67, 116.44, 111.07, 66.29, 64.63.

HRMS (ESI) расчч. для C₂₂H₁₄ClFN₂O₂ [M⁻]: 392.0733; найдено: 392.0731.

54b. (2*R**,3*R**)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **3** (240 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и

триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) получили 169 мг (43%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

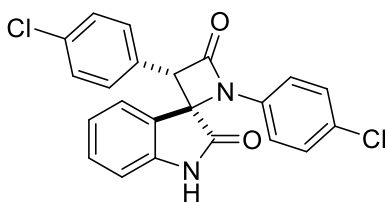
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **3** (240 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 86 мг (22%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.14 (с, 1H), 7.34 (д, J=8.31 Гц, 2H), 7.21-7.25 (м, 3H), 7.17-7.21 (м, 2H), 7.05 (дд, J=9.11, J=4.71 Гц, 2H), 6.95 (д, J=7.82 Гц, 1H), 6.71-6.74 (м, 2H), 5.08 (с, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 174.72, 163.81, 142.53, 132.87, 131.45, 130.92, 130.77, 130.68, 128.70, 128.25, 125.50, 122.04, 120.99, 118.13, 116.70, 116.47, 111.02, 65.55, 63.69.

HRMS (ESI) расщ. для C₂₂H₁₄ClFN₂O₂ [M⁺]: 392.0733; найдено: 392.0727.

55a. (2R*,3S*)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **5** (257 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) получили 74 мг (18%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **5** (257 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 160 мг (39%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

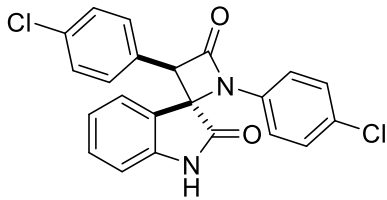
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **5** (257 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 127 мг (31%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.91 (с, 1H), 7.67 (д, J=7.39 Гц, 1H), 7.42-7.38 (м, 5H), 7.16 (д, J=8.37 Гц, 2H), 7.12 (т, J= 7.52 Гц, 1H), 7.04-6.99 (м, 3H), 5.37 (с, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.27, 164.14, 141.83, 135.27, 132.80, 130.95, 130.14, 130.10, 129.59, 128.38, 128.18, 124.70, 123.81, 110.98, 66.13, 64.91, 64.62, 15.16.

HRMS (ESI) расщ. для C₂₂H₁₄Cl₂N₂O₂ [M⁺]: 408.0438; найдено: 408.0437.

55b. (2R*,3R*)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **5** (257 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) получили 143 мг (35%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **5** (257 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 131 мг (32%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

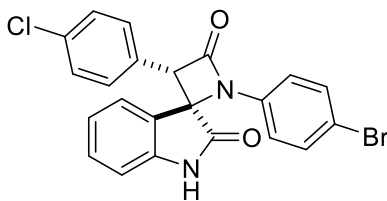
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **5** (257 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 45 мг (11%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 11.16 (с, 1H) 7.40 (д, J=8.80 Гц, 2H) 7.32 (д, J=8.44 Гц, 2H) 7.18 - 7.25 (м, 3H) 7.02 (д, J=8.80 Гц, 2H) 6.95 (д, J=7.76 Гц, 1H) 6.67 - 6.75 (м, 2H) 5.09 (с, 1H)

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 174.48, 174.36, 163.92, 142.26, 135.27, 132.80, 130.86, 130.69, 130.50, 129.64, 128.60, 128.41, 125.44, 121.94, 120.76, 117.78, 110.90, 65.37, 63.65.

HRMS (ESI) расщ. для C₂₂H₁₄Cl₂N₂O₂ [M⁺]: 408.0438; найдено: 408.0440.

56a. (2R*,3S*)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-бромфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **7** (301 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) получили 73 мг (16%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

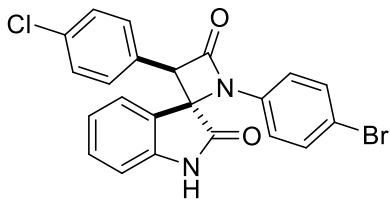
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **7** (301 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 159 мг (35%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10.91 (с, 1H) 7.67 (д, J=7.39 Гц, 1H) 7.53 (д, J=8.76 Гц, 2H) 7.35 - 7.43 (м, 3H) 7.16 (д, J=8.38 Гц, 2H) 7.12 (т, J=7.58 Гц, 1H) 7.00 (д, J=7.99 Гц, 1H) 6.97 (д, J=8.76 Гц, 2H) 5.37 (с, 1H)

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 172.26, 164.17, 141.81, 135.66, 132.79, 132.47, 130.96, 130.11, 130.09, 128.39, 124.71, 123.78, 122.79, 118.00, 116.20, 110.98, 66.11, 64.62.

HRMS (ESI) расщ. для C₂₂H₁₄BrClN₂O₂ [M⁺]: 451.9933; найдено: 451.9933.

56b. (2*R**,3*R**)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-бромфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **7** (301 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) получили 150 мг (33%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

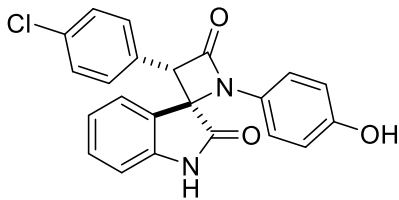
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **7** (301 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 109 мг (24%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.16 (с, 1H) 7.53 (д, J=8.68 Гц, 2H) 7.29 - 7.36 (м, 2H) 7.18 - 7.26 (м, 3H) 6.97 (т, J=9.18 Гц, 3H) 6.67 - 6.77 (м, 2H) 5.10 (с, 1H)

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 174.43, 163.90, 142.40, 135.63, 132.77, 132.48, 130.81, 130.64, 130.45, 128.56, 125.39, 121.89, 120.76, 118.07, 116.42, 110.91, 65.34, 63.65.

HRMS (ESI) расщ. для C₂₂H₁₄BrClN₂O₂ [M]: 451.9933; найдено: 451.9930.

57a. (2*R**,3*S**)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-гидроксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **10** (238 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) получили 82 мг (21%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

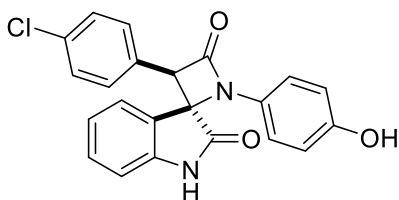
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **10** (238 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 78 мг (20%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.78 (с, 1H), 9.43 (с, 1H), 7.62 (д, J=7.34 Гц, 1H), 7.33-7.41 (м, 3H), 7.16 (д, J=8.44 Гц, 2H), 7.10 (т, J=7.58 Гц, 1H), 6.97 (д, J=7.82 Гц, 1H), 6.88 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.68 (д, J=8.80 Гц, 2H), 5.24 (с, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆М 172.79, 163.41, 154.39, 141.86, 132.63, 130.71, 130.66, 130.20, 128.47, 128.32, 124.57, 124.50, 122.65, 118.24, 115.86, 110.80, 66.17, 64.33.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₂H₁₅ClN₂O₃ [M]: 390.0777; найдено: 390.0777.

57b. (2*R**,3*R**)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-гидроксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **10** (238 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) получено 160 мг (41%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

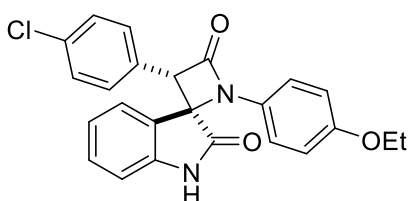
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **10** (238 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получено 16 мг (4%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.04 (с, 1H), 9.46 (с, 1H), 7.33 (д, J=8.31 Гц, 2H), 7.21 (д, J=8.44 Гц, 3H), 6.92 (д, J=7.83 Гц, 1H), 6.88 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.65-6.74 (м, 4H), 4.97 (с, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 175.03, 163.17, 154.54, 142.46, 132.63, 131.02, 130.65, 130.58, 128.56, 128.46, 125.34, 121.80, 121.48, 118.30, 115.86, 110.75, 65.44, 63.27.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₂H₁₅ClN₂O₃ [M]: 390.0777; найдено: 390.0779.

58a. (2R*,3S*)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-этоксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **12** (266 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) образуется 38 мг (9%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

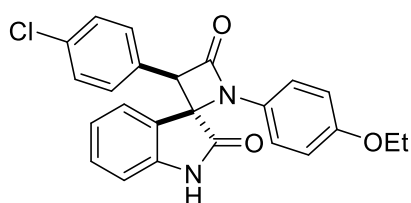
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **12** (266 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) образуется 243 мг (58%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10.82 (уш. с, 1H) 7.64 (д, J=7.39 Гц, 1H) 7.35 - 7.41 (м, 3H) 7.18 (д, J=8.30 Гц, 2H) 7.10 (т, J=7.50 Гц, 1H) 6.94 - 7.01 (м, 3H) 6.87 (д, J=8.91 Гц, 2H) 5.28 (с, 1H) 3.92 (кв, J=6.90 Гц, 2H) 1.26 (т, J=6.93 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 172.65, 163.52, 155.30, 141.86, 132.63, 130.73, 130.52, 130.13, 129.70, 128.29, 124.55, 124.33, 122.65, 117.88, 115.21, 110.79, 66.12, 64.37, 63.21, 14.52.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₄H₁₉ClN₂O₃ [M]: 418.1090; найдено: 418.1093.

58b. (2R*,3R*)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-этоксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **12** (266 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) получили 201 мг (48%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

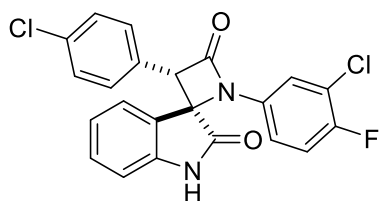
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **12** (266 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 71 мг (17%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.09 (с, 1H) 7.33 (д, J=8.31 Гц, 2H) 7.17 - 7.25 (м, 3H) 6.92 - 6.99 (м, 3H) 6.87 (д, J=8.93 Гц, 2H) 6.68 - 6.74 (м, 2H) 5.01 (с, 1H) 3.92 (кв, J=6.95 Гц, 2H) 1.26 (т, J=6.94 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 174.91, 163.31, 155.45, 142.47, 132.65, 130.91, 130.66, 129.70, 128.56, 125.36, 121.83, 121.33, 117.93, 115.23, 110.78, 65.38, 63.33, 63.23, 14.56

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₄H₁₉ClN₂O₃ [M⁻]: 418.1090, найдено: 418.1089.

59a. (2R*,3S*)-3-(4-хлорфенил)-1-(3-хлор-4-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **9** (275 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) получили 68 мг (16%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **9** (275 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 145 мг (34%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

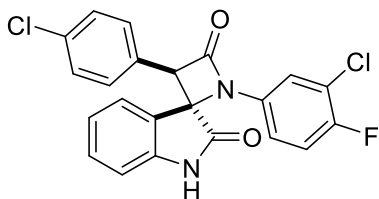
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **9** (275 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 145 мг (34%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.94 (с, 1H) 7.70 (д, J=7.52 Гц, 1H) 7.34 - 7.43 (м, 5H) 7.09 - 7.18 (м, 3H) 7.00 (д, J=7.76 Гц, 1H) 6.72 (дд, J=7.27, 4.46 Гц, 1H) 5.41 (с, 1H)

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 171.90, 171.78, 170.12, 164.05, 152.33, 141.63, 141.47, 133.23, 132.63, 130.93, 129.87, 129.73, 128.20, 124.67, 123.17, 122.68, 120.21, 120.02, 117.97, 115.74, 110.75, 66.12, 64.52.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₂H₁₃Cl₂FN₂O₂ [M⁻]: 426.0344; найдено: 426.0341.

59b. (2*R**,3*R**)-3-(4-хлорфенил)-1-(3-хлор-4-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **9** (275 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) получили 167 мг (39%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **9** (275 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 30 мг (7%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

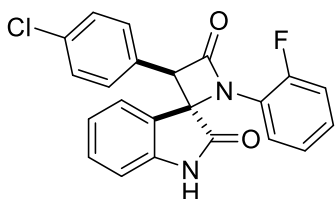
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **9** (275 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 30 мг (7%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.19 (с, 1H) 7.38 - 7.44 (м, 2H) 7.34 (д, J=8.44 Гц, 2H) 7.21 - 7.28 (м, 3H) 6.97 (д, J=7.76 Гц, 1H) 6.69 - 6.80 (м, 3H) 5.14 (с, 1H)

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 174.31, 164.02, 152.68, 142.48, 132.86, 131.02, 130.74, 130.36, 128.60, 125.58, 122.02, 120.46, 120.26, 118.46, 118.30, 118.08, 116.10, 110.95, 65.62, 63.86.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₂H₁₃Cl₂FN₂O₂ [M⁺]: 426.0344; найдено: 426.0343.

60b. (2*R**,3*R**)-3-(4-хлорфенил)-1-(2-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод А) В результате реакции иминоиндолинона **1** (240 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилацилхлорида (378 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль) получили 173 мг (44%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

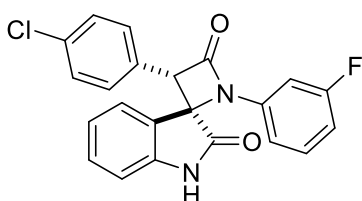
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **1** (240 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 126 мг (32%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.88 (с, 1H) 7.87 (тд, J=7.58, 1.45 Гц, 1H) 7.33 (д, J=8.45 Гц, 2H) 7.15 - 7.25 (м, 5H) 7.12 (тд, J=7.63, 1.10 Гц, 1H) 6.83 (д, J=7.69 Гц, 1H) 6.69 - 6.74 (м, 1H) 6.61 - 6.68 (м, 1H) 5.14 (с, 1H)

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 175.53, 164.75, 153.40, 150.94, 142.71, 132.73, 130.96, 130.51, 130.39, 128.61, 127.22, 127.15, 125.28, 124.88, 123.20, 123.08, 122.72, 122.30, 121.46, 116.81, 116.61, 110.42, 67.73, 64.41.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ [M]: 392.0733, найдено: 392.0729.

61a. (2*R**,3*S**)-3-(4-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



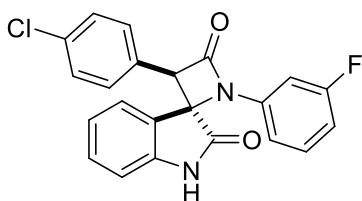
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **2** (240 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 106 мг (27%) спиро- β -лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.93 (с, 1H) 7.70 (д, $J=7.40$ Гц, 1H) 7.40 (д, $J=8.56$ Гц, 3H) 7.32 - 7.38 (м, 1H) 7.11 - 7.18 (м, 3H) 7.02 (д, $J=7.70$ Гц, 1H) 6.92 - 6.99 (м, 2H) 6.59 - 6.66 (м, 1H) 5.41 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 172.26, 164.45, 141.86, 137.85, 132.88, 131.81, 131.71, 131.11, 130.15, 130.08, 128.47, 124.85, 123.77, 122.90, 111.60, 111.05, 103.70, 103.44, 66.29, 64.56.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ [M+H $^+$]: 393.0801; найдено: 393.0790.

61b. (2*R**,3*R**)-3-(4-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



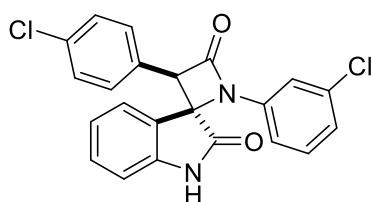
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **2** (240 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 71 мг (18%) спиро- β -лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.19 (с, 1H) 7.31 - 7.40 (м, 3H) 7.20 - 7.27 (м, 3H) 6.93 - 7.02 (м, 3H) 6.69 - 6.78 (м, 2H) 6.63 (дд, $J=8.10, 1.19$ Гц, 1H) 5.13 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 174.40, 164.16, 163.43, 161.00, 142.44, 137.78, 132.84, 131.78, 131.69, 130.93, 130.71, 130.41, 128.62, 125.50, 121.98, 120.74, 111.65, 111.62, 111.54, 111.33, 110.94, 103.83, 103.57, 65.51, 63.61.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ [M+H $^+$]: 393.0801; найдено: 393.0790.

62b. (2*R**,3*R**)-3-(4-хлорфенил)-1-(3-хлорфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



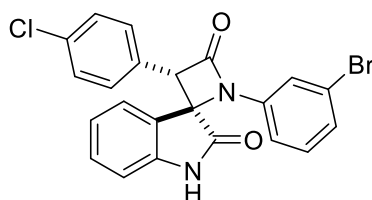
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **4** (257 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 102 мг (25%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.20 (с, 1H) 7.31 - 7.37 (м, 3H) 7.23 - 7.28 (м, 4H) 7.19 (тд, J=8.07, 1.10 Гц, 1H) 6.97 (д, J=7.82 Гц, 1H) 6.69 - 6.79 (м, 3H) 5.13 (с, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 174.41, 164.20, 142.43, 137.57, 133.82, 132.86, 130.97, 130.75, 130.40, 128.62, 125.55, 124.50, 122.01, 120.68, 116.27, 114.18, 110.94, 65.46, 63.66.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₂H₁₅Cl₂N₂O₂ [M+H⁺]: 409.0505; найдено: 409.0498.

63a. (2R*,3S*)-3-(4-хлорфенил)-1-(3-бромфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4'-дион.



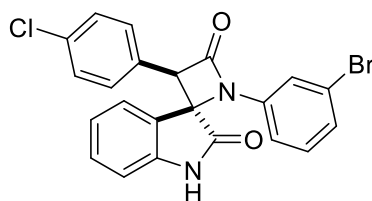
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **6** (301 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 123 мг (27%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.91 (с, 1H) 7.67 (д, J=7.27 Гц, 1H) 7.53 (д, J=8.86 Гц, 2H) 7.37 - 7.43 (м, 3H) 7.16 (д, J=8.44 Гц, 2H) 7.12 (тд, J=7.55, 0.67 Гц, 1H) 7.00 (д, J=7.70 Гц, 1H) 6.96 (д, J=8.86 Гц, 2H) 5.37 (с, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.28, 164.20, 150.16, 141.82, 135.67, 132.80, 132.51, 130.99, 130.14, 130.12, 128.42, 124.75, 123.79, 122.82, 118.00, 116.22, 111.01, 66.11, 64.62.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₂H₁₅BrClN₂O₂ [M+H⁺]: 453.0000; найдено: 452.9981.

63b. (2R*,3R*)-3-(4-хлорфенил)-1-(3-бромфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4'-дион.



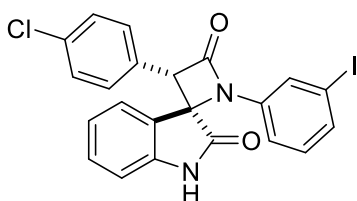
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **6** (301 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 91 мг (20%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.20 (с, 1H) 7.42 (с, 1H) 7.32 - 7.36 (м, 2H) 7.30 (д, J=6.42 Гц, 1H) 7.20 - 7.27 (м, 4H) 6.97 (д, J=7.76 Гц, 1H) 6.70 - 6.79 (м, 3H) 5.13 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 174.41, 164.18, 142.43, 137.68, 132.85, 131.77, 130.96, 130.75, 130.40, 128.61, 127.37, 125.56, 122.20, 120.67, 119.17, 114.48, 110.91, 65.43, 63.65.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrClN}_2\text{O}_2$ [M+H⁺]: 453.0000; найдено: 452.9984.

64a. (2*R**,3*S**)-3-(4-хлорфенил)-1-(3-иодофенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



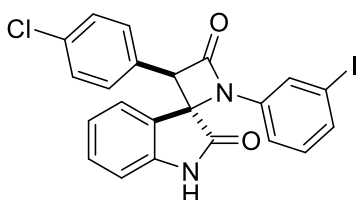
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **8** (348 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 225 мг (45%) спиро- β -лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10.94 (с, 1H) 7.69 (д, J=7.34 Гц, 1H) 7.59 (с, 1H) 7.46 (д, J=7.82 Гц, 1H) 7.40 (д, J=8.50 Гц, 3H) 7.16 (д, J=8.56 Гц, 2H) 7.07 - 7.13 (м, 2H) 7.01 (д, J=7.76 Гц, 1H) 6.76 (д, J=8.31 Гц, 1H) 5.39 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 172.26, 164.35, 141.81, 137.59, 132.99, 132.83, 131.62, 131.07, 130.12, 128.43, 124.88, 124.84, 123.75, 122.86, 114.74, 110.94, 95.39, 66.07, 64.47.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClIN}_2\text{O}_2$ [M+H⁺]: 500.9861; найдено: 500.9848.

64b. (2*R**,3*R**)-3-(4-хлорфенил)-1-(3-иодофенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



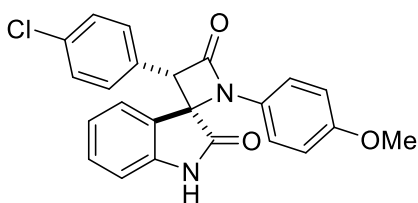
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **8** (348 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 175 мг (35%) спиро- β -лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 11.20 (с, 1H) 7.64 (уш. с, 1H) 7.46 (д, J=7.64 Гц, 1H) 7.34 (д, J=8.01 Гц, 2H) 7.19 - 7.28 (м, 3H) 7.09 (т, J=7.92 Гц, 1H) 6.97 (д, J=7.64 Гц, 1H) 6.69 - 6.78 (м, 3H) 5.11 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 174.46, 164.10, 161.77, 153.07, 142.42, 137.55, 133.20, 132.83, 131.59, 130.74, 130.44, 128.60, 125.54, 125.06, 121.97, 114.76, 110.87, 95.39, 65.32, 63.58.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClIN}_2\text{O}_2$ [M+H⁺]: 500.9861; найдено: 500.9845.

65a. (2*R**,3*S**)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-метоксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **11** (252 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 259 мг (64%) спиро-β-лактами в виде белого порошка.

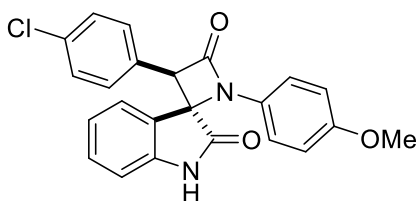
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **11** (252 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 223 мг (55%) спиро-β-лактами в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.83 (с, 1H) 7.64 (д, J=7.40 Гц, 1H) 7.35 - 7.40 (м, 3H) 7.18 (д, J=8.13 Гц, 2H) 7.10 (т, J=7.52 Гц, 1H) 6.96 - 7.00 (м, 3H) 6.86 - 6.90 (м, 2H) 5.28 (с, 1H) 3.66 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.71, 163.57, 156.07, 141.92, 132.70, 130.79, 130.56, 130.19, 129.86, 128.35, 124.62, 124.36, 122.70, 117.89, 114.76, 110.85, 66.15, 64.40, 55.28.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₃H₁₈ClN₂O₃ [M+H⁺]: 405.1000; найдено: 405.0997.

65b. (2R*,3R*)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-метоксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **11** (252 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 57 мг (14%) спиро-β-лактами в виде белого порошка.

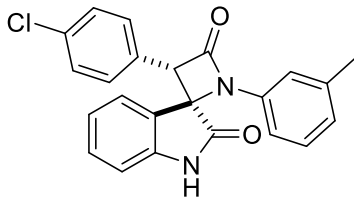
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **11** (252 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 49 мг (12%) спиро-β-лактами в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 11.10 (с, 1H) 7.34 (д, J=8.50 Гц, 2H) 7.23 (д, J=8.50 Гц, 2H) 7.18 - 7.21 (м, 1H) 6.87 - 7.00 (м, 5H) 6.69 - 6.73 (м, 2H) 5.01 (с, 1H) 3.66 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 174.89, 163.29, 156.17, 142.48, 132.66, 131.32, 130.88, 130.62, 129.80, 128.55, 125.34, 121.81, 121.31, 117.93, 114.73, 110.76, 68.25, 65.38, 55.25.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₃H₁₈ClN₂O₃ [M+H⁺]: 405.1000; найдено: 405.1000.

66a. (2R*,3S*)-3-(4-хлорфенил)-1-(m-толил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **13** (236 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 253 мг (65%) спиро-β-лактами в виде белого порошка.

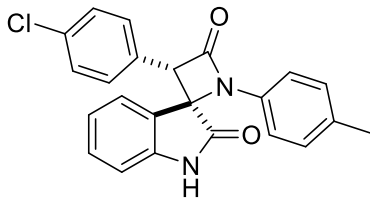
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **13** (236 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 54 мг (14%) спиро-β-лактами в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.87 (с, 1H) 7.64 (д, J=7.34 Гц, 1H) 7.36 - 7.42 (м, 3H) 7.14 - 7.19 (м, 3H) 7.08 - 7.14 (м, 2H) 7.00 (д, J=7.76 Гц, 1H) 6.90 (д, J=7.58 Гц, 1H) 6.58 (д, J=8.25 Гц, 1H) 5.32 (с, 1H) 2.21 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.19, 163.85, 141.37, 138.74, 136.32, 132.48, 130.59, 129.92, 129.11, 128.13, 124.89, 124.38, 122.50, 116.81, 112.49, 110.55, 64.00, 59.53, 20.89.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₃H₁₈ClN₂O₂ [M+H⁺]: 389.1051; найдено: 389.1046.

67a. (2R*,3S*)-3-(4-хлорфенил)-1-(*n*-толил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **14** (236 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 284 мг (73%) спиро-β-лактами в виде белого порошка.

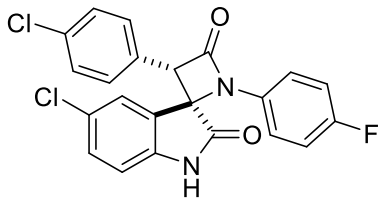
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **14** (236 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 78 мг (20%) спиро-β-лактами в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.86 (с, 1H) 7.63 (д, J=7.40 Гц, 1H) 7.37 - 7.41 (м, 3H) 7.17 (д, J=7.89 Гц, 2H) 7.10 (д, J=7.76 Гц, 3H) 7.00 (д, J=7.70 Гц, 1H) 6.93 (д, J=7.82 Гц, 2H) 5.31 (с, 1H) 2.19 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.68, 163.91, 141.87, 134.18, 133.75, 132.77, 131.42, 130.87, 130.49, 130.23, 129.92, 128.42, 128.21, 124.64, 124.36, 122.78, 116.19, 110.93, 66.02, 64.38, 20.47.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₃H₁₇ClN₂O₂ [M+H⁺]: 389.1051; Найдено: 389.1045.

68a. (2*R**,3*S**)-5'-хлор-3-(4-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



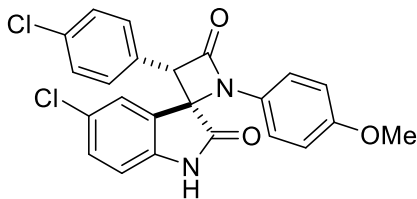
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **15** (275 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 115 мг (27%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.01 (с, 1H) 7.87 (д, J=1.98 Гц, 1H) 7.45 (дд, J=8.38, 2.13 Гц, 1H) 7.39 (д, J=8.45 Гц, 2H) 7.15 - 7.25 (м, 4H) 6.98 - 7.09 (м, 3H) 5.41 (с, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.05, 163.69, 159.77, 157.37, 140.62, 132.90, 130.84, 130.28, 130.02, 128.60, 128.41, 126.87, 125.92, 125.12, 118.05, 116.67, 116.44, 112.47, 66.10, 64.65.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₂H₁₄Cl₂FN₂O₂ [M+H⁺]: 427.0411; найдено: 427.0404.

69a. (2*R**,3*S**)-5'-хлор-3-(4-хлорфенил)-1-(4-метоксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



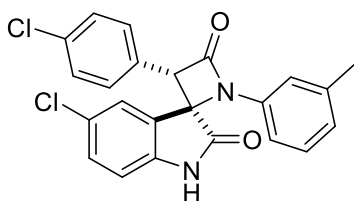
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **16** (287 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 211 мг (48%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10.97 (с, 1H) 7.84 (с, 1H) 7.44 (дд, J=8.30, 1.29 Гц, 1H) 7.39 (д, J=8.07 Гц, 2H) 7.20 (д, J=8.30 Гц, 2H) 6.95 - 7.02 (м, 3H) 6.91 (д, J=8.83 Гц, 2H) 5.36 (с, 1H) 3.68 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 172.45, 163.31, 156.12, 140.79, 132.79, 130.68, 130.29, 129.66, 128.36, 126.77, 126.35, 125.01, 117.88, 114.84, 112.36, 66.04, 64.41, 55.27.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₃H₁₇Cl₂N₂O₃ [M+H⁺]: 439.0611; найдено: 439.0601.

70a. (2*R**,3*S**)-5'-хлор-3-(4-хлорфенил)-1-(*m*-толил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



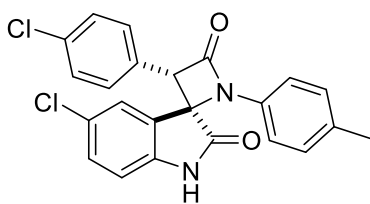
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **17** (271 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 246 мг (58%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.00 (с, 1H) 7.84 (д, $J=2.14$ Гц, 1H) 7.45 (дд, $J=8.38$, 2.20 Гц, 1H) 7.39 (д, $J=8.50$ Гц, 2H) 7.15 - 7.21 (м, 3H) 7.09 (с, 1H) 7.01 (д, $J=8.31$ Гц, 1H) 6.92 (д, $J=7.52$ Гц, 1H) 6.56 (дд, $J=8.01$, 1.71 Гц, 1H) 5.38 (с, 1H) 2.23 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 172.30, 163.82, 140.68, 139.08, 136.43, 132.84, 130.28, 130.11, 129.45, 128.39, 126.78, 126.32, 125.24, 125.01, 117.05, 112.64, 112.38, 65.86, 64.31, 21.14.

HRMS(ESI) Рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 423.0662; найдено: 423.0657.

71a. (2*R**,3*S**)-5'-хлор-3-(4-хлорфенил)-1-(*n*-толил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **18** (271 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 229 мг

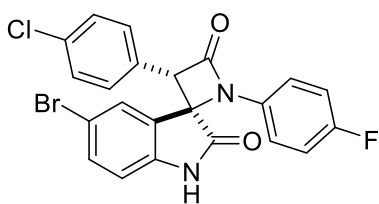
(54%) спиро- β -лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.98 (с, 1H) 7.82 (с, 1H) 7.44 (дд, $J=8.34$, 1.94 Гц, 1H) 7.39 (д, $J=8.38$ Гц, 2H) 7.19 (д, $J=8.30$ Гц, 2H) 7.12 (д, $J=8.22$ Гц, 2H) 7.01 (д, $J=8.30$ Гц, 1H) 6.92 (д, $J=8.30$ Гц, 2H) 5.37 (с, 1H) 2.21 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 172.33, 163.53, 140.71, 133.97, 133.75, 132.79, 130.65, 130.25, 130.17, 129.90, 128.34, 126.74, 126.31, 124.94, 116.10, 112.35, 65.85, 64.36, 20.40.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 423.0662; найдено: 423.0654.

72a. (2*R**,3*S**)-5'-бром-3-(4-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **19** (319 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 241 мг

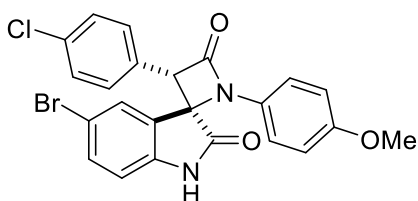
(51%) спиро- β -лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.03 (с, 1H) 7.99 (д, $J=1.83$ Гц, 1H) 7.58 (дд, $J=8.31$, 2.02 Гц, 1H) 7.36 - 7.42 (м, 2H) 7.17 - 7.24 (м, 4H) 7.02 - 7.09 (м, 2H) 6.97 (д, $J=8.31$ Гц, 1H) 5.41 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 172.07, 163.69, 159.78, 157.38, 141.22, 133.69, 132.91, 130.28, 130.05, 128.42, 127.79, 126.33, 118.04, 117.96, 116.69, 116.46, 114.58, 112.98, 66.05, 64.67.

HRMS (ESI) Рассч. для $C_{22}H_{14}BrClFN_2O_2$ $[M+H^+]$: 470.9906; найдено: 470.9898.

73a. (2*R**,3*S**)-5'-бром-3-(4-хлорфенил)-1-(4-метоксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



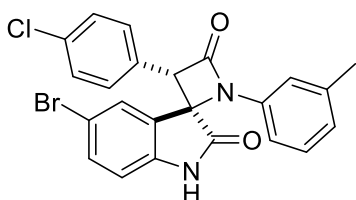
(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **20** (331 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 358 мг (74%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.98 (с, 1H) 7.94 (с, 1H) 7.57 (дд, $J=8.31, 1.96$ Гц, 1H) 7.39 (д, $J=8.44$ Гц, 2H) 7.19 (д, $J=8.44$ Гц, 2H) 6.88 - 6.99 (м, 5H) 5.36 (с, 1H) 3.67 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 171.95, 163.04, 155.87, 140.95, 140.79, 133.28, 132.54, 130.04, 129.41, 128.11, 127.42, 126.41, 117.60, 114.60, 114.23, 112.54, 65.70, 64.17, 55.03.

HRMS (ESI) Рассч. для $C_{23}H_{17}BrClN_2O_3$ $[M+H^+]$: 483.0106; найдено: 483.0100.

74a. (2*R**,3*S**)-5'-бром-3-(4-хлорфенил)-1-(*m*-толил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **21** (315 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 313 мг

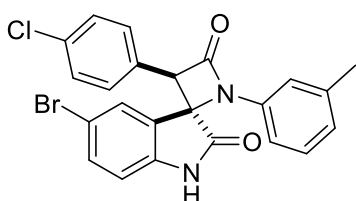
(67%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.01 (уш. с, 1H) 7.95 (д, $J=1.59$ Гц, 1H) 7.57 (дд, $J=8.31, 1.65$ Гц, 1H) 7.39 (д, $J=8.38$ Гц, 2H) 7.14 - 7.21 (м, 3H) 7.09 (с, 1H) 6.97 (д, $J=8.31$ Гц, 1H) 6.93 (д, $J=7.52$ Гц, 1H) 6.55 (д, $J=7.95$ Гц, 1H) 5.38 (с, 1H) 2.23 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 172.17, 163.81, 141.10, 139.09, 136.43, 133.57, 132.84, 130.28, 130.12, 129.46, 128.39, 127.68, 126.68, 125.24, 117.05, 114.49, 112.84, 112.62, 64.95, 64.32, 21.15.

HRMS (ESI) Рассч. для $C_{23}H_{17}BrClN_2O_2$ $[M+H^+]$: 467.0156; найдено: 467.0148.

74b. (2*R**,3*R**)-5'-бром-3-(4-хлорфенил)-1-(*m*-толил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **21** (315 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5

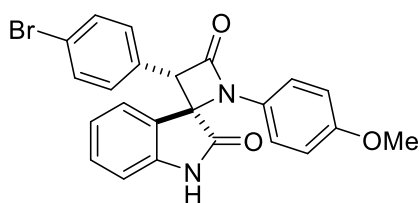
ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 80 мг (17%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.27 (с, 1H) 7.34 - 7.42 (м, 3H) 7.27 (д, J=8.44 Гц, 2H) 7.13 - 7.22 (м, 2H) 6.87 - 6.97 (м, 3H) 6.54 (д, J=8.62 Гц, 1H) 5.08 (с, 1H) 2.23 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 174.31, 163.44, 141.61, 139.12, 136.42, 133.37, 132.99, ¹³O.82, 130.45, 129.46, 128.58, 128.10, 125.47, 123.65, 117.23, 113.54, 112.66 (д, J=3.13 Гц) 65.05, 63.63, 21.13.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₃H₁₇BrClN₂O₂ [M+H⁺]: 467.0156; найдено: 467.0148.

75a. (2R*,3S*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-метоксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод В) В результате реакции иминоиндолинона **11** (252 мг, 1 ммоль), 4-бромфенилуксусной кислоты (323 мг, 1.5 ммоль), оксалилхлорида (130 мкл, 1.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 337 мг (75%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

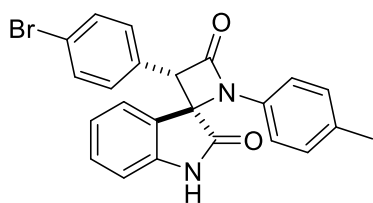
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **11** (252 мг, 1 ммоль), 4-бромфенилуксусной кислоты (323 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 283 мг (63%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.84 (с, 1H) 7.64 (д, J=7.34 Гц, 1H) 7.52 (д, J=8.38 Гц, 2H) 7.38 (т, J=7.37 Гц, 1H) 7.07 - 7.14 (м, 3H) 6.95 - 7.01 (м, 3H) 6.89 (д, J=9.05 Гц, 2H) 5.27 (с, 1H) 3.66 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.68, 163.50, 156.04, 141.89, 131.26, 130.98, 130.46, 129.82, 124.63, 124.32, 122.70, 121.28, 117.87, 114.76, 110.84, 66.06, 64.39, 55.27.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₃H₁₈BrN₂O₃ [M+H⁺]: 449.0495; найдено: 449.0477.

76a. (2R*,3S*)-3-(4-бромфенил)-1-(*n*-толил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



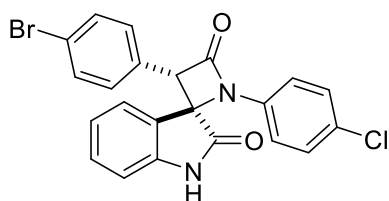
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **14** (236 мг, 1 ммоль), 4-бромфенилуксусной кислоты (323 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 225 мг (52%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 8.5 (с, 1H) 7.63 (д, J=7.46 Гц, 1H) 7.52 (д, J=8.38 Гц, 2H) 7.38 (тд, J=7.73, 1.16 Гц, 1H) 7.06 - 7.13 (м, 5H) 7.00 (д, J=7.76 Гц, 1H) 6.92 (д, J=8.38 Гц, 2H) 5.29 (с, 1H) 2.19 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 172.61, 163.78, 141.83, 134.14, 133.66, 131.28, 130.88, 130.80, 130.44, 129.86, 124.60, 124.31, 122.70, 121.31, 116.13, 110.87, 65.89, 64.35, 20.43.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 433.0546; найдено: 433.0541.

77a. (2*R**,3*S**)-3-(4-бромфенил)-1-(4-хлорфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона 5 (257 мг, 1 ммоль), 4-бромфенилуксусной кислоты (323 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 59 мг

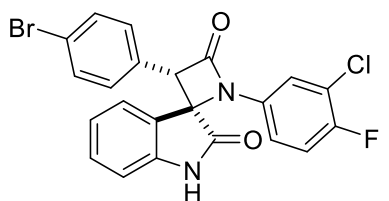
(13%) спиро- β -лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 10.92 (с, 1H) 7.68 (д, $J=7.34$ Гц, 1H) 7.53 (д, $J=8.44$ Гц, 2H) 7.38 - 7.43 (м, 3H) 7.08 - 7.14 (м, 3H) 6.99 - 7.04 (м, 3H) 5.36 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 172.30, 164.11, 141.84, 135.29, 131.34, 131.00, 130.58, 130.40, 129.63, 128.20, 124.75, 123.81, 122.82, 121.43, 117.69, 111.02, 66.08, 64.65.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrClN}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 453.0000; найдено: 452.9997.

78a. (2*R**,3*S**)-3-(4-бромфенил)-1-(3-хлор-4-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона 9 (275 мг, 1 ммоль), 4-бромфенилуксусной кислоты (323 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 66 мг

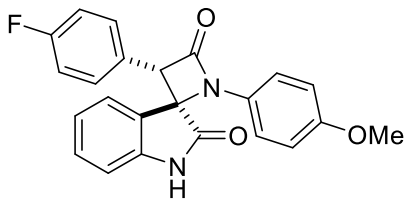
(14%) спиро- β -лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 10.95 (с, 1H) 7.71 (д, $J=7.40$ Гц, 1H) 7.53 (д, $J=8.44$ Гц, 2H) 7.36 - 7.44 (м, 3H) 7.08 - 7.16 (м, 3H) 7.02 (д, $J=7.82$ Гц, 1H) 6.71 - 6.76 (м, 1H) 5.41 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.) 172.13, 164.22, 141.88, 133.50, 133.47, 131.36, 131.17, 130.38, 124.91, 123.45, 122.91, 121.48, 120.45, 120.26, 118.31, 118.21, 116.05, 115.98, 111.04, 66.30, 64.79.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{BrClFN}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 470.9906; найдено: 470.9896.

79a. (2*R**,3*S**)-3-(4-фторфенил)-1-(4-метоксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **11** (252 мг, 1 ммоль), 4-фторфенилуксусной кислоты (231 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 194

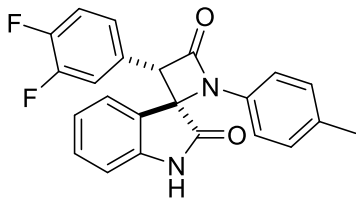
мг (50%) спиро-β-лактами в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.82 (с, 1H) 7.64 (д, J=7.46 Гц, 1H) 7.37 (т, J=7.73 Гц, 1H) 7.07 - 7.23 (м, 5H) 6.98 (д, J=7.95 Гц, 3H) 6.87 - 6.91 (м, 2H) 5.26 (с, 1H) 3.66 (д, J=0.79 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.75, 163.85, 162.99, 160.56, 160.34, 156.02, 141.88, 130.72, 130.63, 130.54, 129.87, 127.69, 127.66, 124.56, 124.42, 122.66, 117.86, 115.27, 115.06, 114.75, 110.78, 66.23, 64.57, 55.26.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₃H₁₈FN₂O₃ [M + H⁺]: 389.1296; найдено: 389.1303.

80a. (2R*,3S*)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(n-толил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **14** (236 мг, 1 ммоль), 3,4-дифторфенилуксусной кислоты (258 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 121 мг

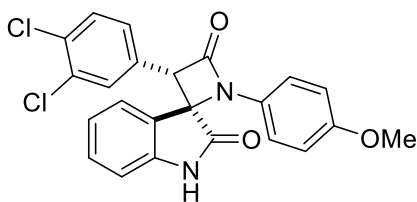
(31%) спиро-β-лактами в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.90 (с, 1H) 7.63 (д, J=7.40 Гц, 1H) 7.35 - 7.44 (м, 2H) 7.19 (ддд, J=11.31, 7.95, 1.65 Гц, 1H) 7.07 - 7.13 (м, 3H) 7.00 (д, J=7.76 Гц, 2H) 6.92 (д, J=8.38 Гц, 2H) 5.32 (с, 1H) 2.19 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.59, 163.58, 141.83, 134.03, 133.78, 130.87, 129.88, 125.78, 125.74, 125.70, 125.69, 124.67, 124.13, 122.75, 117.63, 117.55, 117.46, 117.37, 116.20, 110.91, 65.98, 63.83, 20.42.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₃H₁₇F₂N₂O₂ [M + H⁺]: 391.1253; найдено: 391.1254.

81a. (2R*,3S*)-3-(3,4-дихлорфенил)-1-(4-метоксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **11** (252 мг, 1 ммоль), 3,4-дихлорфенилуксусной кислоты (308 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 246

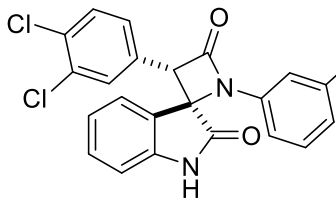
мг (56%) спиро-β-лактами в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.90 (с, 1H) 7.65 (д, $J=7.34$ Гц, 1H) 7.60 (д, $J=8.31$ Гц, 1H) 7.37 - 7.42 (м, 2H) 6.96 - 7.02 (м, 3H) 6.87 - 6.92 (м, 2H) 5.34 (с, 1H) 3.67 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 174.67, 162.81, 156.28, 142.58, 132.99, 131.16, 130.83, 130.10, 129.70, 129.64, 129.14, 125.43, 121.91, 121.12, 118.12, 118.01, 114.76, 110.89, 65.33, 62.60, 55.29.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 439.0611; найдено: 439.0607.

82a. 3-(3,4-дихлорфенил)-1-(3-метоксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



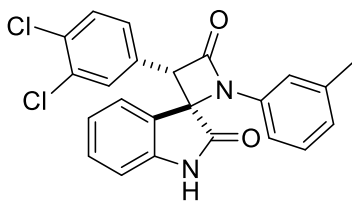
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **47** (252 мг, 1 ммоль), 3,4-дихлорфенилуксусной кислоты (308 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 281 мг (64%) спиро- β -лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.94 (с, 1H), 7.66 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.60 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.39 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H), 7.20 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.15 - 7.07 (м, 2H), 7.02 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.70 - 6.64 (м, 1H), 6.61 (с, 1H), 6.55 - 6.48 (м, 1H), 5.39 (с, 1H), 3.63 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 172.45, 163.74, 159.84, 141.82, 137.47, 132.37, 131.08, 130.92, 130.70, 130.10, 128.84, 124.90, 123.97, 122.91, 111.01, 109.73, 108.27, 102.39, 65.97, 63.33, 55.08.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 439.0611; найдено: 439.0610.

83a. 3-(3,4-дихлорфенил)-1-(*m*-толил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



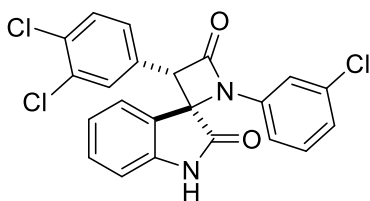
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **13** (236 мг, 1 ммоль), 3,4-дихлорфенилуксусной кислоты (308 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 229 мг (54%) спиро- β -лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.)

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.)

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 423.0662; найдено: 423.0656.

84a. 1-(3-хлорфенил)-3-(3,4-дихлорфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **4** (257 мг, 1 ммоль), 3,4-дихлорфенилуксусной кислоты (308 мг, 1.5

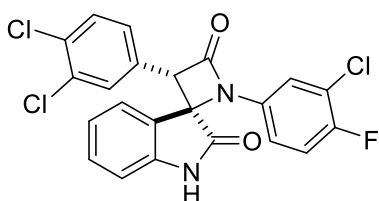
ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 226 мг (51%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.00 (с, 1H), 7.70 (д, J = 7.1 Гц, 1H), 7.60 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.54 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.44 – 7.37 (м, 2H), 7.33 (т, J = 8.1 Гц, 2H), 7.28 – 7.20 (м, 1H), 7.19 – 7.09 (м, 1H), 7.03 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 6.78 – 6.70 (м, 1H), 5.45 (с, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 174.22, 172.20, 163.96, 142.55, 141.85, 137.50, 133.88, 133.83, 132.48, 132.09, 131.25, 130.98, 130.97, 130.73, 125.01, 123.47, 120.53, 116.24, 114.25, 111.14, 66.18, 65.41.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₂H₁₄Cl₃N₂O₂⁺ [M + H⁺]: 443.0115; найдено: 443.0111.

85a. 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3,4-дихлорфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **9** (275 мг, 1 ммоль), 3,4-дихлорфенилуксусной кислоты (308 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 148 мг

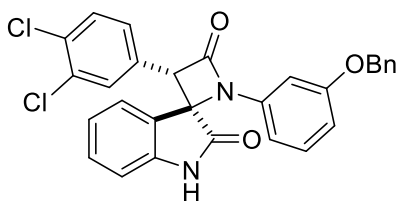
(32%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.99 (с, 1H), 7.71 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 7.60 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.44 – 7.34 (м, 4H), 7.16 – 7.09 (м, 2H), 7.02 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 6.72 (ддд, J = 9.0, 4.0, 2.7 Гц, 1H), 5.46 (с, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.12, 163.82, 141.91, 133.39, 132.05, 131.34, 131.06, 130.97, 130.74, 130.09, 128.83, 125.08, 123.25, 123.04, 120.53, 120.34, 118.41, 118.14, 116.19, 111.17, 66.34, 63.94.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₂H₁₃Cl₃FN₂O₂⁺ [M + H⁺]: 461.0021; найдено: 461.0017.

86a. 1-(3-(бензилокси)фенил)-3-(3,4-дихлорфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **48** (252 мг, 1 ммоль), 3,4-дихлорфенилуксусной кислоты (308 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 154

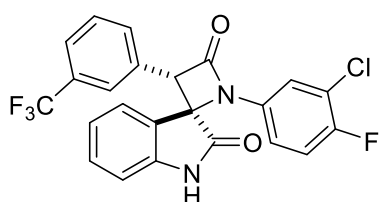
мг (35%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.97 (с, 1H), 7.65 (д, J = 7.4 Гц, 1H), 7.59 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.43 – 7.28 (м, 7H), 7.22 – 7.16 (м, 1H), 7.15 – 7.08 (м, 2H), 7.03 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 6.75 (дд, J = 5.0, 2.7 Гц, 2H), 6.52 – 6.47 (м, 1H), 5.38 (с, 1H), 4.98 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 172.44, 163.77, 158.92, 141.77, 137.45, 136.52, 132.31, 131.11, 130.96, 130.94, 130.69, 130.09, 128.81, 128.54, 128.49, 128.03, 127.80, 124.84, 123.93, 122.96, 111.06, 110.69, 108.43, 103.32, 69.31, 66.02, 63.42.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 515.0924; найдено: 515.0923.

87a. 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



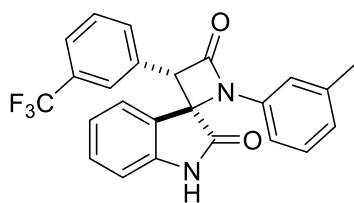
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **9** (275 мг, 1 ммоль), 3-(трифторметил)фенилуксусной кислоты (306 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 78 мг (17%) спиро- β -лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.98 (с, 1H), 7.73 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.70 – 7.65 (м, 1H), 7.60 – 7.50 (м, 3H), 7.44 – 7.35 (м, 3H), 7.17 – 7.10 (м, 1H), 7.02 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.78 – 6.70 (м, 1H), 5.55 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 172.18, 164.09, 155.14, 152.71, 141.94, 133.45, 133.42, 132.84, 132.62, 132.39, 131.32, 129.67, 128.83, 125.06, 124.73, 123.35, 123.03, 120.55, 118.38, 118.12, 116.19, 111.12, 66.44, 64.69.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 461.0674; найдено: 461.0669.

88a. 1-(*m*-толил)-3-(3-(трифторметил)фенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



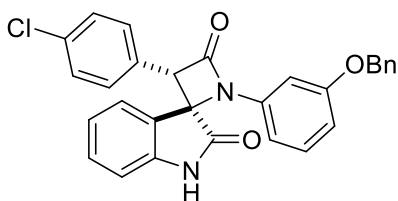
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **13** (236 мг, 1 ммоль), 3-(трифторметил)фенилуксусной кислоты (306 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 283 мг (67%) спиро- β -лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.90 (с, 1H), 7.67 (т, $J = 6.2$ Гц, 2H), 7.59 – 7.50 (м, 2H), 7.44 – 7.36 (м, 2H), 7.18 – 7.07 (м, 3H), 7.01 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.90 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.57 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 5.46 (с, 1H), 2.20 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 172.58, 163.91, 141.83, 139.08, 136.51, 132.75, 132.69, 131.00, 129.62, 129.43, 125.28, 124.93, 124.91, 124.89, 124.78, 124.19, 122.86, 117.17, 112.78, 110.93, 83.34, 66.01, 64.18, 21.15.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 423.1315; найдено: 423.1317.

89a. 1-(3-(бензилокси)фенил)-3-(4-хлорфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



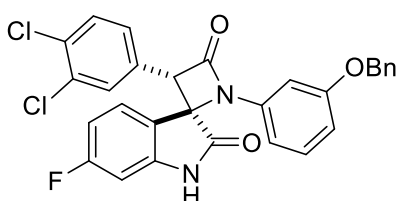
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **48** (252 мг, 1 ммоль), 4-хлорфенилуксусной кислоты (256 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 93 мг (23%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 10.86 (с, 1H), 7.65 (д, J = 7.4 Гц, 1H), 7.41 – 7.29 (м, 8H), 7.19 – 7.14 (м, 3H), 7.11 (тд, J = 7.6, 1.0 Гц, 1H), 7.00 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 6.78 – 6.72 (м, 2H), 6.52 – 6.47 (м, 1H), 5.33 (с, 1H), 4.97 (с, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.50, 164.27, 158.94, 141.84, 137.65, 136.58, 132.81, 130.94, 130.63, 130.34, 130.18, 128.53, 128.43, 128.01, 127.80, 124.73, 124.27, 122.83, 110.94, 110.54, 108.40, 103.31, 69.32, 66.12, 64.30.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₉H₂₂ClN₂O₃⁺ [M + H⁺]: 481.1313; найдено: 481.1311.

90a. 1-(3-(бензилокси)фенил)-3-(3,4-дихлорфенил)-6'-фторспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



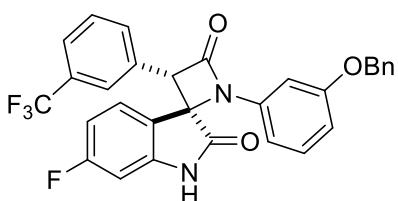
(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **49** (270 мг, 1 ммоль), 3,4-дихлорфенилуксусной кислоты (308 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 133 мг (29%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.09 (с, 1H), 7.72 (дд, J = 8.3, 5.4 Гц, 1H), 7.60 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.42 – 7.28 (м, 6H), 7.20 (т, J = 8.5 Гц, 1H), 7.13 (дд, J = 8.3, 2.1 Гц, 1H), 6.93 (ддд, J = 10.2, 8.3, 2.4 Гц, 1H), 6.86 (дд, J = 9.0, 2.4 Гц, 1H), 6.79 – 6.74 (м, 2H), 6.47 – 6.42 (м, 1H), 5.39 (с, 1H), 5.00 (с, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.75, 163.66, 162.51, 158.94, 143.63, 143.50, 137.35, 136.54, 132.17, 130.97, 130.95, 130.69, 130.15, 130.10, 128.81, 128.49, 127.97, 127.72, 126.89, 126.77, 119.75, 119.73, 110.78, 108.29, 69.30, 65.59, 64.96.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₉H₂₀Cl₂FN₂O₃⁺ [M + H⁺]: 533.0830; найдено: 533.0819.

91a. 1-(3-(бензилокси)фенил)-6'-фтор-3-(3-(трифторметил)фенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **49** (270 мг, 1 ммоль), 3-(трифторметил)фенилуксусной кислоты

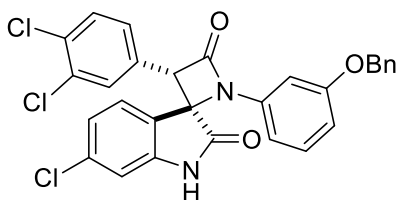
(306 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 151 мг (33%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.08 (с, 1H), 7.76 (дд, $J = 8.3, 5.4$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.58 – 7.54 (м, 1H), 7.46 – 7.30 (м, 7H), 7.22 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H), 6.99 – 6.92 (м, 1H), 6.87 (дд, $J = 9.0, 2.4$ Гц, 1H), 6.82 – 6.75 (м, 2H), 6.51 – 6.46 (м, 1H), 5.50 (с, 1H), 5.02 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 172.83, 163.96, 162.54, 158.99, 143.68, 143.55, 137.43, 136.59, 132.66, 132.53, 130.72, 129.64, 129.13, 128.52, 127.99, 127.73, 127.65, 126.77, 125.41, 124.96, 124.79, 119.86, 110.82, 108.35, 103.35, 69.34, 65.71, 64.24.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 533.1483; найдено: 533.1478.

92a. 1-(3-(бензилокси)фенил)-6'-хлор-3-(3,4-дихлорфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **50** (287 мг, 1 ммоль), 3,4-дихлорфенилуксусной кислоты (308 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 185

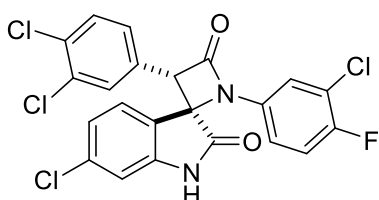
мг (39%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.09 (с, 1H), 7.71 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.60 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.44 – 7.31 (м, 6H), 7.24 – 7.13 (м, 3H), 7.06 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H), 6.82 – 6.75 (м, 2H), 6.47 – 6.42 (м, 1H), 5.40 (с, 1H), 5.02 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 172.41, 163.58, 158.98, 143.27, 137.33, 136.58, 135.30, 132.10, 131.05, 130.99, 130.74, 130.70, 130.20, 128.91, 128.52, 128.00, 127.72, 126.53, 122.83, 122.72, 111.30, 110.93, 108.32, 103.40, 69.36, 65.65, 63.55.

HRMS (ESI) Рассч. для $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 549.0534; найдено: 549.0538.

93a. 6'-хлор-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3,4-дихлорфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дион.



(Метод С) В результате реакции иминоиндолинона **43** (309 мг, 1 ммоль), 3,4-дихлорфенилуксусной кислоты (308 мг, 1.5 ммоль), тозилхлорида (380 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламина (522 мкл, 3 ммоль) получили 169 мг

(34%) спиро-β-лактама в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.15 (с, 1H), 7.77 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.61 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.46 (дд, $J = 6.4, 2.6$ Гц, 1H), 7.43 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.39 (т, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.18

(ддд, J = 16.3, 8.2, 1.8 Гц, 2H), 7.06 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 6.68 (дт, J = 8.9, 3.4 Гц, 1H), 5.47 (с, 1H).

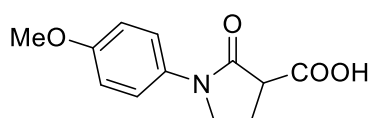
^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 172.11, 163.63, 155.21, 143.40, 135.53, 133.18, 131.81, 131.17, 131.03, 130.73, 130.19, 128.90, 126.74, 122.81, 122.13, 120.60, 120.41, 118.66, 116.08, 111.41, 65.99, 64.05.

HRMS (ESI) Рассч. для C₂₂H₁₂Cl₄FN₂O₂⁺ [M + H⁺]: 494.9631; найдено: 494.9628.

4.7. Синтез N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот (общая методика)

Циклопропан-1,1-дикарбоксилат **2** (4 ммоль) растворяли при комнатной температуре в безводном ацетонитриле (10 мл) в круглодонной колбе. Полученный раствор продували сухим аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли замещенный анилин (8 ммоль) при комнатной температуре и через реакционный раствор барботировали сухой аргон в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре (контроль по ТСХ). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением твердого вещества, которое растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали двумя порциями 10%-ной HCl (10 мл). Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением твердого продукта. Для получения N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот более высокой чистоты можно использовать дополнительную очистку с помощью колоночной хроматографии с использованием смеси петролейный эфир-этилацетат (2:1) в качестве элюента.

100. 2-оксо-1-(4-метоксифенил)-пирролидин-3-карбоновая кислота [212].



При взаимодействии 4-метоксианилина (985 мг, 8 ммоль) и циклопропан-1,1-дикарбоксилата **102** (681 мг, 4 ммоль) получили 1-(п-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-

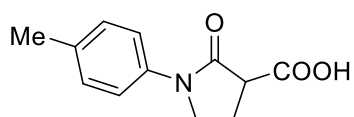
карбоновую кислоту в виде порошка бежевого цвета (715 мг, 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) 9.57 (уш.с, 1H), 7.49 – 7.42 (м, 2H), 6.96 – 6.89 (м, 2H), 3.95 – 3.82 (м, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.64 (т, J = 9.9 Гц, 1H), 2.62 – 2.41 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) 170.6, 169.1, 157.3, 130.5, 122.0, 113.9, 55.1, 47.1, 46.9, 20.5.

HRMS (ESI) Рассч. для C₁₂H₁₄NO₄ [M + H⁺]: 236.0917; найдено: 236.0916.

101. 2-оксо-1-(4-метилфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота [181].



При взаимодействии п-толуидина (857 мг, 8 ммоль) и циклопропан-1,1-дикарбоксилата **102** (681 мг, 4 ммоль) получили 2-оксо-1-(п-толил)пирролидин-3-карбоновую

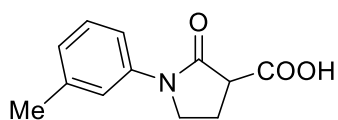
кислоту в виде белого порошка (763 мг, 87%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 9.87 (с, 1H), 7.43 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.20 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 3.95 – 3.83 (м, 2H), 3.64 (т, $J = 9.7$ Гц, 1H), 2.60 – 2.44 (м, 2H), 2.34 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 171.2, 169.9, 136.1, 135.6, 129.8, 120.8, 47.8, 47.4, 21.2, 21.1.

HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 220.0968; найдено 220.0967.

102. 2-оксо-1-(3-метилфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота [212].



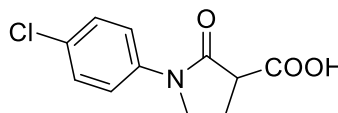
При взаимодействии м-толуидина (857 мг, 8 ммоль) и циклопропан-1,1-дикарбоксилата 102 (681 мг, 4 ммоль) получили 2-оксо-1-(м-толил)пирролидин-3-карбоновую кислоту в виде порошка бежевого цвета (737 мг, 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 10.22 (с, 1H), 7.37 (с, 1H), 7.32 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.24 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.01 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.91 – 3.79 (м, 2H), 3.64 (т, $J = 9.2$ Гц, 1H), 2.50 – 2.39 (м, 2H), 2.34 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 171.0, 170.7, 139.0, 138.1, 128.8, 126.7, 121.4, 117.8, 48.5, 47.5, 21.5, 21.5.

HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 220.0968; найдено: 220.0967.

103. 2-оксо-1-(4-хлорфенил)-пирролидин-3-карбоновая кислота [181].



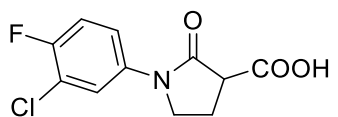
При взаимодействии 4-хлоранилина (1021 мг, 8 ммоль) и циклопропан-1,1-дикарбоксилата 102 (681 мг, 4 ммоль) получили 1-(4-хлорфенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту в виде белого твердого порошка (824 мг, 86%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.55 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.38 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.90 (кв, $J = 9.7$, 8.7 Гц, 2H), 3.66 (т, $J = 9.8$ Гц, 1H), 2.66 – 2.44 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.) 171.4, 131.5, 129.4, 121.7, 47.7, 47.1, 21.0.

HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClNO}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 240.0422; найдено: 240.0419.

104. 2-оксо-1-(3-хлор-4-фторфенил)-пирролидин-3-карбоновая кислота [181].

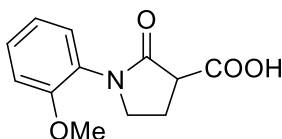


При взаимодействии 3-хлор-4-фторанилина (1164 мг, 8 ммоль) и циклопропан-1,1-дикарбоксилата 102 (681 мг, 4 ммоль) получили 1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (670 мг, 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.) 12.85 (с, 1H), 7.94 (дд, $J = 6.7, 2.7$ Гц, 1H), 7.62 (ддд, $J = 9.1, 4.2, 2.8$ Гц, 1H), 7.45 (т, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.93 – 3.78 (м, 2H), 3.64 – 3.58 (м, 1H), 2.42 – 2.24 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 171.1, 169.9, 155.0, 152.6, 136.3, 121.4, 120.1, 120.0, 119.5, 119.3, 117.0, 116.7, 49.8, 46.8, 21.9.

HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClFNO}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 258.0328; найдено: 258.0328.

105. 1-(2-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновая кислота [213]

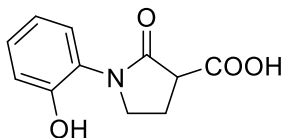
При взаимодействии 2-метоксианилина (985 мг, 8 ммоль) и циклопропан-1,1-дикарбоксилата 102 (681 мг, 4 ммоль) получили 1-(2-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту в виде

белого твердого порошка (706 мг, 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 7.39 – 7.31 (м, 1H), 7.23 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.05 – 6.95 (м, 2H), 3.92 – 3.80 (м, 4H), 3.78 – 3.69 (м, 1H), 3.63 (т, $J = 10.0$ Гц, 1H), 2.63 – 2.46 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 172.6, 169.6, 154.6, 120.0, 125.5, 121.1, 112.3, 48.3, 46.2, 21.8.

HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 236.0917; найдено: 236.0918.

106. 1-(2-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновая кислота

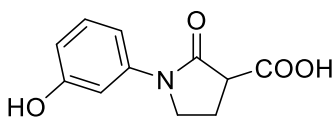
При взаимодействии 2-аминофенола (873 мг, 8 ммоль) и циклопропан-1,1-дикарбоксилата 102 (681 мг, 4 ммоль) получили 1-(2-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту в

виде белого твердого порошка. (345 мг, 39%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12.68 (с, 1H), 9.66 (с, 1H), 7.17 – 7.08 (м, 2H), 6.91 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.82 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.74 – 3.62 (м, 2H), 3.48 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H), 2.40 – 2.27 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 170.4, 153.6, 128.6, 128.4, 125.8, 121.7, 118.7, 117.0, 59.8, 20.8, 14.1.

HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 222.0761, найдено: 222.0761.

107. 1-(3-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновая кислота

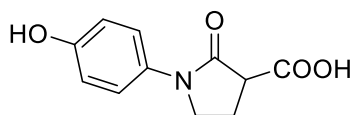
При взаимодействии 3-аминофенола (873 мг, 8 ммоль) и циклопропан-1,1-дикарбоксилата 102 (681 мг, 4 ммоль)

получили 1-(3-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту в виде белого твердого порошка (398 мг, 45%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.) 12.82 (с, 1H), 9.54 (с, 1H), 7.20 (т, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.15 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.97 (ддд, $J = 8.2, 2.1, 0.9$ Гц, 1H), 6.57 (ддд, $J = 8.1, 2.3, 0.7$ Гц, 1H), 3.87 – 3.73 (м, 2H), 3.61 – 3.54 (м, 1H), 2.39 – 2.20 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.) 171.5, 169.5, 157.6, 140.2, 129.5, 111.6, 110.2, 107.0, 50.1, 46.8, 22.0.

HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 222.0761, найдено: 222.0759.

108. 1-(4-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновая кислота

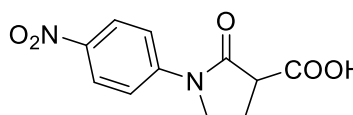
При взаимодействии 4-аминофенола (873 мг, 8 ммоль) и циклопропан-1,1-дикарбоксилата 102 (681 мг, 4 ммоль) получили 1-(4-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-3-

карбоновую кислоту в виде порошка бежевого цвета (566 мг, 64%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 12.73 (с, 1H), 9.38 (с, 1H), 7.39 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.76 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.84 – 3.70 (м, 2H), 3.53 (т, $J = 8.4$ Гц, 1H), 2.37 – 2.20 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 171.6, 168.9, 154.4, 130.8, 121.8, 115.1, 49.6, 47.1, 22.0.

HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 222.0761; найдено: 222.0756.

109. 1-(4-нитрофенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновая кислота

Реакция 4-нитроанилина (1105 мг, 8 ммоль) и циклопропан-1,1-дикарбоксилата 2 (681 мг, 4 ммоль) дает 1-(4-нитрофенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту в виде

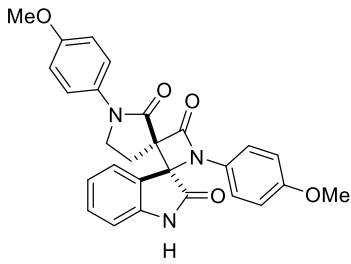
желтоватого порошка. (280 мг, 28%).

HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 251.0662; найдено: 251.0660.

4.8. Синтез диспирооксиндоло- β -лактамов (общая методика).

N-Арил-2-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту (1.5 ммоль) растворяли при комнатной температуре в безводном о-ксилоле (15 мл) в круглодонной колбе. К полученному раствору добавляли N,N-диизопропилэтиламин (ДИПЭА; 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 10 минут. Затем к раствору добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (1,6 ммоль) при 40°C одной порцией. Раствор нагревали до 100°C, перемешивали в течение 30 минут и затем охлаждали до 40°C. Затем добавляли дополнительную порцию о-ксилола (15 мл) и ДИПЭА (1,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли изатинимин (1 ммоль) и третью порцию о-ксилола (5 мл) и перемешивали смесь при 40°C в течение 48-72 часов (окончание реакции проверяли с помощью ТСХ). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением вязкого масла, которое очищали с помощью колоночной хроматографии с градиентным элюированием, петролейный эфир-этилацетат (2:1) \rightarrow этилацетат в качестве элюента. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из диэтилового эфира.

110. (3*S**,3'*S*'*)-1',1''-ди(4-метоксифенил)диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин] -2,2'',4'-трион.



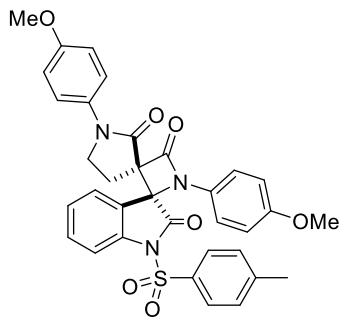
Реакция 3-((4-метоксифенил)имино)индолин-2-она **11** (252 мг, 1 ммоль), 1-(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты **100** (353 мг, 1,5 ммоль), 4-толуолсульфонилхлорид (305 мг, 1,6 ммоль) и ДИПЭА (388 мг, 523 мкл, 3 ммоль) приводит к образованию диспиро-β-лактама **110** в виде белого твердого вещества (291 мг, 62%) и побочных продуктов **116** (44 мг, 7%) и **117** (7 мг, 2%).

(**110**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 10.95 (с, 1H), 7.36 – 7.32 (м, 1H), 7.09 – 7.01 (м, 3H), 6.74 – 6.54 (м, 8H), 3.50 (ддд, $J = 9.9, 8.7, 2.9$ Гц, 1H), 3.41 (с, 3H), 3.37 (с, 3H), 3.22 (дт, $J = 9.8, 7.6$ Гц, 1H), 2.39 (дт, $J = 14.4, 8.4$ Гц, 1H), 2.26 (ддд, $J = 14.5, 7.3, 2.8$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 174.1, 166.3, 163.0, 156.6, 156.2, 142.7, 131.4, 131.2, 129.4, 127.8, 122.0, 122.0, 118.2, 114.8, 114.0, 110.9, 71.6, 68.1, 55.3, 55.2, 45.9, 22.1.

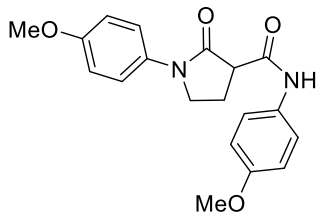
HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 470.1710; найдено: 470.1704.

(**116**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 8.01 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.97 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.75 (дд, $J = 7.7, 1.4$ Гц, 1H), 7.58 (ддд, $J = 8.3, 7.7, 1.4$ Гц, 1H), 7.52 (дт, $J = 8.6, 2.1$ Гц, 2H), 7.36 – 7.31 (м, 2H), 7.26 (тд, $J = 7.7, 0.9$ Гц, 1H), 6.93 – 6.88 (м, 2H), 6.62 – 6.57 (м, 2H), 6.47 – 6.42 (м, 2H), 3.79 – 3.73 (м, 1H), 3.72 (с, 3H), 3.65 (с, 3H), 3.43 – 3.37 (м, 1H), 2.69 – 2.58 (м, 2H), 2.42 (с, 3H), 2.27 (ддд, $J = 14.5, 7.5, 3.2$ Гц, 2H).



^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 172.3, 165.1, 156.4, 146.9, 139.1, 133.5, 132.2, 131.2, 130.5, 128.4, 128.0, 127.5, 125.2, 122.0, 119.8, 118.2, 114.6, 114.0, 113.7, 73.0, 55.3, 48.6, 45.6, 22.1, 21.2.

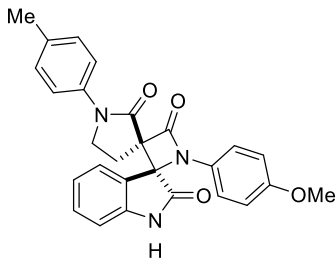
HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 624.1799; найдено: 624.1782.



(**117**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 14 (с, 1H), 7.56 (дд, $J = 9.0, 4.3$ Гц, 4H), 6.96 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 6.90 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 3.92 – 3.79 (м, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 3.67 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H), 2.46 – 2.27 (м, 2H).

HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 341,1496; найдено: 341,1496.

111. (3*S**,3'*S*'*)-1'-*(*4-метоксифенил)-1''-*(*4-толил)диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин]-2,2'',4'-трион.



Реакция 3-((4-метоксифенил)имино)индолин-2-она **11** (252 мг, 1 ммоль), 2-оксо-1-(4-толил)пирролидин-3-карбоновой кислоты **101** (329 мг, 1,5 ммоль), 4-толуолсульфонилхлорид (305 мг, 1,6 ммоль) и ДИПЭА (388 мг, 523 мкл, 3 ммоль) приводит к образованию диспиро-β-лактама **111** в виде белого твердого вещества (190 мг, 42%).

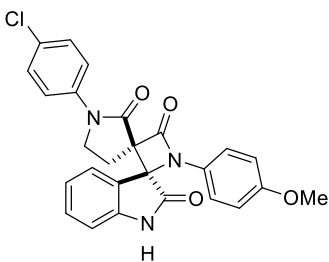
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.24 (с, 1H), 7.62 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 7.40 – 7.28 (м, 3H), 7.14 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 7.02 – 6.94 (м, 2H), 3.82 (т, J = 9.8, 2.9 Гц, 1H), 3.67 (с, 3H), 3.59 – 3.48 (м, 1H), 2.74 – 2.62 (м, 1H), 2.56 (ддд, J = 14.5, 7.3, 2.9 Гц, 1H), 2.24 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 174.1, 166.6, 156.3, 142.7, 135.9, 134.4, 131.2, 129.4, 129.3, 127.8, 122.1, 120.7, 120.1, 118.2, 114.8, 111.0, 71.8, 68.1, 55.3, 45.6, 22.1, 20.4.

HRMS (ESI) расч. для C₂₇H₂₄N₃O₄ [M + H⁺]: 454.1761; найдено: 454.1764.

112. (3*S**,3'*S*'*)-1'-*(*4-хлорфенил)-1''-*(*4-метоксифенил)диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин]-2,2'',4'-трион.

Реакция 3-((4-метоксифенил)имино)индолин-2-она **11** (252 мг, 1 ммоль), 1-(4-хлорфенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты **103** (359 мг, 1,5 ммоль), 4-толуолсульфонилхлорид (305 мг, 1,6 ммоль) и ДИПЭА (388 мг, 523 мкл, 3 ммоль) приводит к образованию диспиро-β-лактама **112** в виде белого твердого вещества (166 мг, 35%).



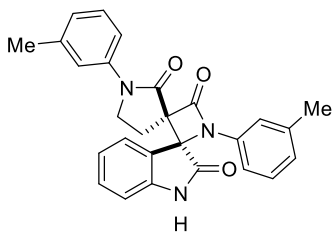
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 11.26 (с, 1H), 7.61 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 7.58 – 7.53 (м, 2H), 7.44 – 7.38 (м, 2H), 7.33 (т, J = 7.8, 1.0 Гц, 1H), 6.98 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 6.94 – 6.85 (м, 4H), 3.85 (т, J = 9.3, 8.8, 3.0 Гц, 1H), 3.66 (с, 3H), 3.63 – 3.54 (м, 1H), 2.75 – 2.64 (м, 1H), 2.58 (ддд, J = 14.4, 7.4, 3.0 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.) 174.0, 167.0, 162.7, 156.3, 142.8, 137.3, 131.28, 129.3, 129.0, 128.8, 127.7, 122.1, 121.5, 120.6, 118.3, 114.9, 111.0, 71.7, 68.1, 55.3, 45.5, 22.0.

HRMS (ESI) расч. для C₂₆H₂₁ClN₃O₄ [M + H⁺]: 474.1215; найдено: 474.1210.

113. (3*S**,3'*S*'*)-1',1''-ди(3-толил)диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин]-2,2'',4'-трион.

Реакция 3-(3-толилимимино)индолин-2-она **13** (236 мг, 1 ммоль), 2-оксо-1-(3-толил)пирролидин-3-карбоновой кислоты **102** (329 мг, 1,5 ммоль), 4-



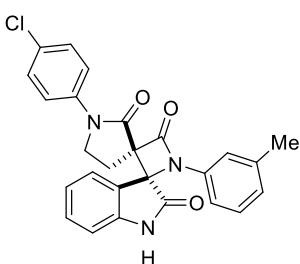
толуолсульфонилхлорид (305 мг, 1,6 ммоль) и ДИПЭА (388 мг, 523 мкл, 3 ммоль) приводит к образованию диспиро-β-лактама **113** в виде белого твердого вещества (227 мг, 52%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11.29 (с, 1H), 7.61 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.35 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.30 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.22 (дд, $J = 14.4, 6.6$ Гц, 2H), 7.15 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.05 – 6.95 (м, 4H), 6.92 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.57 – 6.49 (м, 1H), 3.82 (тд, $J = 10.1, 2.5$ Гц, 1H), 3.60 – 3.50 (м, 1H), 2.74 – 2.64 (м, 1H), 2.58 (ддд, $J = 14.5, 7.1, 2.5$ Гц, 1H), 2.25 (с, 3H), 2.20 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 174.0, 166.6, 163.3, 142.6, 139.1, 138.3, 138.2, 136.1, 131.3, 129.4, 128.7, 127.7, 125.9, 125.5, 122.1, 120.8, 117.5, 117.4, 113.0, 111.0, 71.7, 67.9, 45.7, 22.2, 21.1.

HRMS (ESI) расчч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3 + [\text{M} + \text{H}^+]$: 438.1812; найдено: 438.1805.

114. (3*S**,3'*S*'*)-1''-(4-Хлорфенил)-1'-(3-толил)диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин]-2,2'',4'-трион.



Реакция 3-(3-толилимينو)индолин-2-она **13** (236 мг, 1 ммоль), 1-(4-хлорфенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты **104** (359 мг, 1,5 ммоль), 4-толуолсульфонилхлорид (305 мг, 1,6 ммоль) и ДИПЭА (388 мг, 523 мкл, 3 ммоль) приводит к образованию диспиро-β-лактама **114** в виде белого твердого вещества (220 мг, 48%).

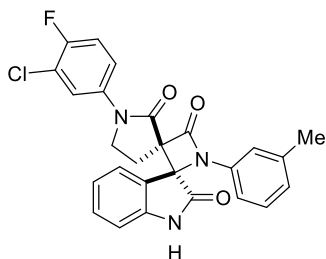
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.30 (с, 1H), 7.60 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.55 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.41 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.34 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.15 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 6.99 (дд, $J = 16.7, 8.1$ Гц, 3H), 6.92 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.52 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.85 (тд, $J = 9.6, 2.7$ Гц, 1H), 3.58 (кв, $J = 7.7$ Гц, 1H), 2.71 (дт, $J = 16.4, 8.3$ Гц, 1H), 2.59 (ддд, $J = 14.5, 7.3, 2.8$ Гц, 1H), 2.19 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 173.9, 166.9, 163.2, 142.6, 139.1, 137.2, 136.1, 131.3, 129.4, 128.8, 127.7, 125.5, 122.1, 121.5, 120.5, 117.4, 113.1, 111.0, 71.6, 67.9, 45.5, 22.0, 21.1.

HRMS (ESI) расчч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_3 + [\text{M} + \text{H}^+]$: 458.1266; найдено: 458.1257.

115. (3*S**,3'*S*'*)-1''-(3-хлор-4-фторфенил)-1'-(3-толил)диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин]-2,2'',4'-трион.

Реакция 3-(3-толилимينو)индолин-2-она **13** (236 мг, 1 ммоль), 1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты **104** (386 мг, 1 ммоль), 1,5 ммоль), 4-



толуолсульфонилхлорид (305 мг, 1,6 ммоль) и DIPEA (388 мг, 523 мкл, 3 ммоль) приводит к образованию диспиро- β -лактама **115** в виде белого твердого вещества (200 мг, 42%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 11.31 (с, 1H), 7.75 (дд, $J = 6.6, 2.6$ Гц, 1H), 7.59 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.50 (ддд, $J = 9.1, 4.2, 2.7$ Гц, 1H), 7.41 (т, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.35 (тд, $J = 7.7, 1.0$ Гц, 1H), 7.15 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.00 (дд, $J = 13.2, 7.2$ Гц, 3H), 6.92 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.52 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 3.86 (тд, $J = 9.4, 9.0, 2.7$ Гц, 1H), 3.65 – 3.55 (м, 1H), 2.70 (дт, $J = 14.8, 8.4$ Гц, 1H), 2.59 (ддд, $J = 14.4, 7.2, 2.8$ Гц, 1H), 2.20 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.) 173.9, 167.0, 163.0, 142.7, 139.2, 136.1, 135.4, 131.4, 129.5, 127.6, 125.6, 122.2, 122.0, 120.8, 120.7, 120.5, 117.4, 117.2, 117.0, 113.08, 111.1, 71.5, 67.9, 45.7, 22.0, 21.1.

HRMS (ESI) расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 476.1172; найдено: 476.1163.

Заключение

На основании полученных в рамках работы данных можно сделать следующие основные выводы:

- 1) Проведено молекулярное моделирование структур новых классов спиро- и диспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов, результаты которого демонстрируют перспективность исследования спиро- β -лактамов в качестве низкомолекулярных ингибиторов онкобелка MDM2.
- 2) Предложено три методологии синтеза бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов реакцией кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру: классическая реакция замещенных 3-арилиминоиндолин-2-онов с хлорангидридами фенилуксусных кислот, позволяющая преимущественно получать *транс*-диастереомеры спиро- β -лактамов, и одnoreакторные процедуры синтеза из изатиниминов и фенилуксусных кислот с использованием оксалилхлорида или *пара*-толуолсульфонилхлорида в качестве активирующих агентов с преимущественным образованием *цис*-диастереомеров продукта.
- 3) Показано, что варьирование температурного режима и полярности растворителя в рамках одnoreакторной процедуры синтеза спиро- β -лактамов с использованием *пара*-толуолсульфонилхлорида в качестве активирующего агента позволяет регулировать диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения.
- 4) Исследование *in vitro* цитотоксичности полученных бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов показало, что *цис*-диастереомеры спиро- β -лактамов проявляют более высокую антипролиферативную активность по сравнению с *транс*-диастереомерами.
- 5) Впервые получены спирооксиндоло- β -лактамы с двумя спиросочленениями в цикле азетидин-2-она реакцией кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру активированных производных 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот с изатиниминами. Показано диастереоселективное протекание реакции с образованием исключительно *транс*-диастереомерных продуктов.
- 6) Исследование *in vitro* цитотоксичности диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин]-2,2'',4'-трионов показало, что введение дополнительного спиросочленения в β -лактамый цикл спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона повышает цитотоксическую активность.

Список литературы

1. Padma, V. V. An Overview of Targeted Cancer Therapy. *Biomed.* **2015**, 5 (4), 1–6. <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0019-4>.
2. Llovet, J. M.; Montal, R.; Sia, D.; Finn, R. S. Molecular Therapies and Precision Medicine for Hepatocellular Carcinoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2018**, 15 (10), 599–616. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4>.
3. Prasad, V.; Mailankody, S. Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues after Approval. *JAMA Intern. Med.* **2017**, 177 (11), 1569–1575. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3601>.
4. Coudert, P. Oral Chemotherapies, an Advance in Cancer Treatment. *Actual. Pharm.* **2022**, 61 (612), 23–26. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.12.006>.
5. Silver, A. B.; Leonard, E. K.; Gould, J. R.; Spangler, J. B. Engineered Antibody Fusion Proteins for Targeted Disease Therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* **2021**, 42 (12), 1064–1081. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.09.009>.
6. Zatovicova, M.; Kajanova, I.; Barathova, M.; Takacova, M.; Labudova, M.; Csaderova, L.; Jelenska, L.; Svastova, E.; Pastorekova, S.; Harris, A. L.; Pastorek, J. Novel Humanized Monoclonal Antibodies for Targeting Hypoxic Human Tumors via Two Distinct Extracellular Domains of Carbonic Anhydrase IX. *Cancer Metab.* **2022**, 10 (1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40170-022-00279-8>.
7. Najafi, M.; Majidpoor, J.; Toolee, H.; Mortezaee, K. The Current Knowledge Concerning Solid Cancer and Therapy. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2021**, 35 (11). <https://doi.org/10.1002/jbt.22900>.
8. Song, S.; Gao, P.; Sun, L.; Kang, D.; Kongsted, J.; Poongavanam, V.; Zhan, P.; Liu, X. Recent Developments in the Medicinal Chemistry of Single Boron Atom-Containing Compounds. *Acta Pharm. Sin. B* **2021**, 11 (10), 3035–3059. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.01.010>.
9. Zhong, L.; Li, Y.; Xiong, L.; Wang, W.; Wu, M.; Yuan, T.; Yang, W.; Tian, C.; Miao, Z.; Wang, T.; Yang, S. Small Molecules in Targeted Cancer Therapy: Advances, Challenges, and Future Perspectives. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2021**, 6 (1). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>.
10. Yetkin-Arik, B.; Kastelein, A. W.; Klaassen, I.; Jansen, C. H. J. R.; Latul, Y. P.; Vittori, M.; Biri, A.; Kahraman, K.; Griffioen, A. W.; Amant, F.; Lok, C. A. R.; Schlingemann, R. O.; van Noorden, C. J. F. Angiogenesis in Gynecological Cancers and the Options for Anti-Angiogenesis Therapy. *Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer* **2021**, 1875 (1). <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188446>.

11. Bedard, P. L.; Hyman, D. M.; Davids, M. S.; Siu, L. L. Small Molecules, Big Impact: 20 Years of Targeted Therapy in Oncology. *Lancet* **2020**, 395 (10229), 1078–1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30164-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30164-1).
12. Sheng, C.; Georg, G. I. *Targeting Protein-Protein Interactions by Small Molecules*; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-0773-7>.
13. Review, A.; Of, U.; Current, T. H. E.; Of, S. Vasculature Disabling Agent Combretastatin-A4. **2013**, 18 (2), 189–197. <https://doi.org/10.1517/13543780802691068.A>.
14. Liu, W.; Jin, W.; Zhu, S.; Chen, Y.; Liu, B. Targeting Regulated Cell Death (RCD) with Small-Molecule Compounds in Cancer Therapy: A Revisited Review of Apoptosis, Autophagy-Dependent Cell Death and Necroptosis. *Drug Discov. Today* **2022**, 27 (2), 612–625. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.10.011>.
15. Carneiro, B. A.; El-Deiry, W. S. Targeting Apoptosis in Cancer Therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2020**, 17 (7), 395–417. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0341-y>.
16. Bykov, V. J. N.; Eriksson, S. E.; Bianchi, J.; Wiman, K. G. Targeting Mutant P53 for Efficient Cancer Therapy. *Nat. Rev. Cancer* **2018**, 18 (2), 89–102. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.109>.
17. Moll, U. M.; Petrenko, O. The MDM2-P53 Interaction. **2003**, 1 (December), 1001–1008.
18. Wade, M.; Wahl, G. M. Targeting Mdm2 and Mdmx in Cancer Therapy. **2010**, 7 (1), 1–11. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-08-0423.Targeting>.
19. Shaikh, M. F.; Morano, W. F.; Lee, J.; Gleeson, E.; Babcock, B. D.; Michl, J.; Sarafraz-Yazdi, E.; Pincus, M. R.; Bowne, W. B. Emerging Role of MDM2 as Target for Anti-Cancer Therapy: A Review. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **2016**, 46 (6), 627–634.
20. Kussie, P. H.; Gorina, S.; Marechal, V.; Elenbaas, B.; Moreau, J.; Levine, A. J.; Pavletich, N. P. Structure of the MDM2 Oncoprotein Bound to the P53 Tumor Suppressor Transactivation Domain. *Science* (80-.). **1996**, 274 (5289), 948–953. <https://doi.org/10.1126/science.274.5289.948>.
21. Chi, S. W.; Lee, S. H.; Kim, D. H.; Ahn, M. J.; Kim, J. S.; Woo, J. Y.; Torizawa, T.; Kainosho, M.; Han, K. H. Structural Details on Mdm2-P53 Interaction. *J. Biol. Chem.* **2005**, 280 (46), 38795–38802. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508578200>.
22. Uhrinova, S.; Uhrin, D.; Powers, H.; Watt, K.; Zheleva, D.; Fischer, P.; McInnes, C.; Barlow, P. N. Structure of Free MDM2 N-Terminal Domain Reveals Conformational Adjustments That Accompany P53-Binding. *J. Mol. Biol.* **2005**, 350 (3), 587–598. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.05.010>.
23. Burgess, A.; Chia, K. M.; Haupt, S.; Thomas, D.; Haupt, Y.; Lim, E. Clinical Overview of MDM2/X-Targeted Therapies. *Front. Oncol.* **2016**, 6 (JAN), 1–7.

- <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00007>.
24. Wu, C. E.; Huang, C. Y.; Chen, C. P.; Pan, Y. R.; Chang, J. W. C.; Chen, J. S.; Yeh, C. N.; Lunec, J. WIP1 Inhibition by GSK2830371 Potentiates HDM201 through Enhanced P53 Phosphorylation and Activation in Liver Adenocarcinoma Cells. *Cancers (Basel)* **2021**, 13 (15). <https://doi.org/10.3390/cancers13153876>.
 25. Gluck, W. L.; Gounder, M. M.; Frank, R.; Eskens, F.; Blay, J. Y.; Cassier, P. A.; Soria, J. C.; Chawla, S.; de Weger, V.; Wagner, A. J.; Siegel, D.; De Vos, F.; Rasmussen, E.; Henary, H. A. Phase 1 Study of the MDM2 Inhibitor AMG 232 in Patients with Advanced P53 Wild-Type Solid Tumors or Multiple Myeloma. *Invest. New Drugs* **2020**, 38 (3), 831–843. <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00840-1>.
 26. Italiano, A.; Miller, W. H.; Blay, J. Y.; Gietema, J. A.; Bang, Y. J.; Mileskin, L. R.; Hirte, H. W.; Higgins, B.; Blotner, S.; Nichols, G. L.; Chen, L. C.; Petry, C.; Yang, Q. J.; Schmitt, C.; Jamois, C.; Siu, L. L. Phase I Study of Daily and Weekly Regimens of the Orally Administered MDM2 Antagonist Idasanutlin in Patients with Advanced Tumors. *Invest. New Drugs* **2021**, 39 (6), 1587–1597. <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01141-2>.
 27. Bauer, S.; Demetri, G. D.; Halilovic, E.; Dummer, R.; Meille, C.; Tan, D. S. W.; Guerreiro, N.; Jullion, A.; Ferretti, S.; Jeay, S.; Van Bree, L.; Hourcade-Potelleret, F.; Wuerthner, J. U.; Fabre, C.; Cassier, P. A. Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Guided Optimisation of Dose and Schedule of CGM097, an HDM2 Inhibitor, in Preclinical and Clinical Studies. *Br. J. Cancer* **2021**, 125 (5), 687–698. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01444-4>.
 28. Anil, B.; Riedinger, C.; Endicott, J. A.; Noble, M. E. M. The Structure of an MDM2–Nutlin-3a Complex Solved by the Use of a Validated MDM2 Surface-Entropy Reduction Mutant. *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.* **2013**, 69 (8), 1358–1366. <https://doi.org/10.1107/S0907444913004459>.
 29. Zhang, S.; Lou, J.; Li, Y.; Zhou, F.; Yan, Z.; Lyu, X.; Zhao, Y. Recent Progress and Clinical Development of Inhibitors That Block MDM4/P53 Protein-Protein Interactions. *J. Med. Chem.* **2021**, 64 (15), 10621–10640. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00940>.
 30. Hu, J.; Cao, J.; Topatana, W.; Juengpanich, S.; Li, S.; Zhang, B.; Shen, J.; Cai, L.; Cai, X.; Chen, M. Targeting Mutant P53 for Cancer Therapy: Direct and Indirect Strategies. *J. Hematol. Oncol.* **2021**, 14 (1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01169-0>.
 31. Lu, M.; Xia, L.; Elmansy, N.; Clementelli, C.; Tremblay, D.; Hoffman, R. Combined Drug Targeting of P53-Dependent and -Independent Pathways Depletes Myelofibrosis Hematopoietic Stem/Progenitor Cells. *Leukemia* **2021**, No. June.

- <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01446-4>.
32. Gohil, C. J.; Noolvi, M. N. Design and in Silico Study of the Novel Small Molecular Mdm2 Inhibitors. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2021**, 11 (1), 8052–8064.
<https://doi.org/10.33263/BRIAC111.80528064>.
 33. Tovar, C.; Graves, B.; Packman, K.; Filipovic, Z.; Xia, B. H. M.; Tardell, C.; Garrido, R.; Lee, E.; Kolinsky, K.; To, K. H.; Linn, M.; Podlaski, F.; Wovkulich, P.; Vu, B.; Vassilev, L. T. MDM2 Small-Molecule Antagonist RG7112 Activates P53 Signaling and Regresses Human Tumors in Preclinical Cancer Models. *Cancer Res.* **2013**, 73 (8), 2587–2597.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2807>.
 34. Rew, Y.; Sun, D. Discovery of a Small Molecule MDM2 Inhibitor (AMG 232) for Treating Cancer. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (15), 6332–6341.
<https://doi.org/10.1021/jm500627s>.
 35. Jeay, S.; Ferretti, S.; Holzer, P.; Fuchs, J.; Chapeau, E. A.; Wartmann, M.; Sterker, D.; Romanet, V.; Murakami, M.; Kerr, G.; Durand, E. Y.; Gaulis, S.; Cortes-Cros, M.; Ruetz, S.; Stachyra, T. M.; Kallen, J.; Furet, P.; Würthner, J.; Guerreiro, N.; Halilovic, E.; Jullion, A.; Kauffmann, A.; Kuriakose, E.; Wiesmann, M.; Jensen, M. R.; Hofmann, F.; Sellers, W. R. Dose and Schedule Determine Distinct Molecular Mechanisms Underlying the Efficacy of the P53–MDM2 Inhibitor HDM201. *Cancer Res.* **2018**, 78 (21), 6257–6267. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0338>.
 36. Stein, E. M.; DeAngelo, D. J.; Chromik, J.; Chatterjee, M.; Bauer, S.; Lin, C.-C.; Suarez, C.; de Vos, F.; Steeghs, N.; Cassier, P. A.; Tai, D.; Kiladjian, J.-J.; Yamamoto, N.; Mous, R.; Esteve, J.; Minami, H.; Ferretti, S.; Guerreiro, N.; Meille, C.; Radhakrishnan, R.; Pereira, B.; Mariconti, L.; Halilovic, E.; Fabre, C.; Carpio, C. Results from a First-in-Human Phase I Study of Siremadlin (HDM201) in Patients with Advanced Wild-Type TP53 Solid Tumors and Acute Leukemia. *Clin. Cancer Res.* **2021**.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-1295>.
 37. Khurana, A.; Shafer, D. A. <p>MDM2 Antagonists as a Novel Treatment Option for Acute Myeloid Leukemia: Perspectives on the Therapeutic Potential of Idasanutlin (RG7388)</P>. *Oncotargets Ther.* **2019**, Volume 12, 2903–2910.
<https://doi.org/10.2147/ott.s172315>.
 38. Holzer, P.; Masuya, K.; Furet, P.; Kallen, J.; Valat-Stachyra, T.; Ferretti, S.; Berghausen, J.; Bouisset-Leonard, M.; Buschmann, N.; Pissot-Soldermann, C.; Rynn, C.; Ruetz, S.; Stutz, S.; Chène, P.; Jeay, S.; Gessier, F. Discovery of a Dihydroisoquinolinone Derivative (NVP-CGM097): A Highly Potent and Selective MDM2 Inhibitor Undergoing Phase 1 Clinical Trials in P53wt Tumors. *J. Med. Chem.* **2015**, 58 (16), 6348–6358.

- <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00810>.
39. Sheng, C.; Georg, G. I. *Targeting Protein-Protein Interactions by Small Molecules*; Springer Singapore, 2018. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-0773-7>.
 40. Mohammad, R. M.; Wu, J.; Azmi, A. S.; Aboukameel, A.; Sosin, A.; Wu, S.; Yang, D.; Wang, S.; Al-Katib, A. M. An MDM2 Antagonist (MI-319) Restores P53 Functions and Increases the Life Span of Orally Treated Follicular Lymphoma Bearing Animals. *Mol. Cancer* **2009**, 8, 1–14. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-8-115>.
 41. Zhang, Z.; Ding, Q.; Liu, J. J.; Zhang, J.; Jiang, N.; Chu, X. J.; Bartkovitz, D.; Luk, K. C.; Janson, C.; Tovar, C.; Filipovic, Z. M.; Higgins, B.; Glenn, K.; Packman, K.; Vassilev, L. T.; Graves, B. Discovery of Potent and Selective Spiroindolinone MDM2 Inhibitor, RO8994, for Cancer Therapy. *Bioorganic Med. Chem.* **2014**, 22 (15), 4001–4009. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.05.072>.
 42. de Weger, V. A.; de Jonge, M.; Langenberg, M. H. G.; Schellens, J. H. M.; Lolkema, M.; Varga, A.; Demers, B.; Thomas, K.; Hsu, K.; Tuffal, G.; Goodstal, S.; Macé, S.; Deutsch, E. A Phase I Study of the HDM2 Antagonist SAR405838 Combined with the MEK Inhibitor Pimasertib in Patients with Advanced Solid Tumours. *Br. J. Cancer* **2019**, 120 (3), 286–293. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0355-8>.
 43. Chen, Y. L.; Zhang, Z. M.; Li, X. L.; Tao, Y. F.; Wu, S. Y.; Fang, F.; Xie, Y.; Liao, X. M.; Li, G.; Wu, D.; Wang, H. R.; Zuo, R.; Cao, H. B.; Pan, J. J.; Yu, J. J.; Zhang, Z.; Chu, X. R.; Zhang, Y. P.; Feng, C. X.; Wang, J. W.; Lu, J.; Hu, S. Y.; Li, Z. H.; Pan, J. MI-773, a Breaker of the MDM2/P53 Axis, Exhibits Anticancer Effects in Neuroblastoma via Downregulation of INSM1. *Oncol. Lett.* **2021**, 22 (6), 1–13. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.13099>.
 44. Li, H.; Yan, X.; Zhang, J.; Guo, W.; Jiang, J.; Wang, J. Enantioselective Synthesis of C–N Axially Chiral N-Aryloxindoles by Asymmetric Rhodium-Catalyzed Dual C–H Activation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, 58 (20), 6732–6736. <https://doi.org/10.1002/anie.201901619>.
 45. Bojack, G.; Baltz, R.; Dittgen, J.; Fischer, C.; Freigang, J.; Getachew, R.; Grill, E.; Helmke, H.; Hohmann, S.; Lange, G.; Lehr, S.; Porée, F.; Schmidt, J.; Schmutzler, D.; Yang, Z.; Frackenpohl, J. Synthesis and Exploration of Abscisic Acid Receptor Agonists Against Drought Stress by Adding Constraint to a Tetrahydroquinoline-Based Lead Structure. *European J. Org. Chem.* **2021**, 2021 (23), 3442–3457. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100415>.
 46. Hell, S. M.; Meyer, C. F.; Laudadio, G.; Misale, A.; Willis, M. C.; Noël, T.; Trabanco, A. A.; Gouverneur, V. Silyl Radical-Mediated Activation of Sulfamoyl Chlorides Enables

- Direct Access to Aliphatic Sulfonamides from Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (2), 720–725. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b13071>.
47. Hell, S. M.; Meyer, C. F.; Misale, A.; Sap, J. B. I.; Christensen, K. E.; Willis, M. C.; Trabanco, A. A.; Gouverneur, V. Hydrosulfonylation of Alkenes with Sulfonyl Chlorides under Visible Light Activation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, 59 (28), 11620–11626. <https://doi.org/10.1002/anie.202004070>.
48. Lee, S.; Hartwig, J. F. Improved Catalysts for the Palladium-Catalyzed Synthesis of Oxindoles by Amide α -Arylation. Rate Acceleration, Use of Aryl Chloride Substrates, and a New Carbene Ligand for Asymmetric Transformations. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (10), 3402–3415. <https://doi.org/10.1021/jo005761z>.
49. Katayev, D.; Jia, Y. X.; Sharma, A. K.; Banerjee, D.; Besnard, C.; Sunoj, R. B.; Kündig, E. P. Synthesis of 3,3-Disubstituted Oxindoles by Palladium-Catalyzed Asymmetric Intramolecular α -Arylation of Amides: Reaction Development and Mechanistic Studies. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, 19 (36), 11916–11927. <https://doi.org/10.1002/chem.201301572>.
50. Reisman, S. E.; Ready, J. M.; Weiss, M. M.; Hasuoka, A.; Hirata, M.; Tamaki, K.; Ovaska, T. V.; Smith, C. J.; Wood, J. L. Evolution of a Synthetic Strategy: Total Synthesis of (\pm)- Welwitindolinone A Isonitrile. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (6), 2087–2100. <https://doi.org/10.1021/ja076663z>.
51. Chen, J. Q.; Wei, Y. L.; Xu, G. Q.; Liang, Y. M.; Xu, P. F. Intramolecular 1,5-H Transfer Reaction of Aryl Iodides through Visible-Light Photoredox Catalysis: A Concise Method for the Synthesis of Natural Product Scaffolds. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (38), 6455–6458. <https://doi.org/10.1039/c6cc02007k>.
52. Ratushnyy, M.; Kvasovs, N.; Sarkar, S.; Gevorgyan, V. Visible-Light-Induced Palladium-Catalyzed Generation of Aryl Radicals from Aryl Triflates. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, 59 (26), 10316–10320. <https://doi.org/10.1002/anie.201915962>.
53. Azizollahi, H.; Pérez-Gómez, M.; Mehta, V. P.; García-López, J. A. Synthesis of [3.4]-Spirooxindoles through Cascade Carbopalladation of Skipped Dienes. *Adv. Synth. Catal.* **2020**. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000111>.
54. Ready, J. M.; Reisman, S. E.; Hirata, M.; Weiss, M. M.; Tamaki, K.; Ovaska, T. V.; Wood, J. L. A Mild and Efficient Synthesis of Oxindoles: Progress towards the Synthesis of Welwitindolinone A Isonitrile. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, 43 (10), 1270–1272. <https://doi.org/10.1002/anie.200353282>.
55. Reisman, S. E.; Ready, J. M.; Hasuoka, A.; Smith, C. J.; Wood, J. L. Total Synthesis of (\pm)-Welwitindolinone A Isonitrile. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (5), 1448–1449. <https://doi.org/10.1021/ja057640s>.

56. Baran, P. S.; Richter, J. M. Enantioselective Total Syntheses of Welwitindolinone A and Fischerindoles I and G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (44), 15394–15396. <https://doi.org/10.1021/ja056171r>.
57. Richter, J. M.; Ishihara, Y.; Masuda, T.; Whitefield, B. W.; Llamas, T.; Pohjakallio, A.; Baran, P. S. Enantiospecific Total Synthesis of the Hapalindoles, Fischerindoles, and Welwitindolinones via a Redox Economic Approach. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (52), 17938–17954. <https://doi.org/10.1021/ja806981k>.
58. Hui, C.; Brieger, L.; Strohmman, C.; Antonchick, A. P. Stereoselective Synthesis of Cyclobutanes by Contraction of Pyrrolidines. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143 (45), 18864–18870. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c10175>.
59. Majumdar, K. C.; Taher, A.; Nandi, R. K. Synthesis of Heterocycles by Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron* **2012**, 68 (29), 5693–5718. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.04.098>.
60. Vivekanand, T.; Vachan, B. S.; Karuppasamy, M.; Muthukrishnan, I.; Maheswari, C. U.; Nagarajan, S.; Bhuvanesh, N.; Sridharan, V. Diastereoselective ABB' Three-Component Synthesis of Highly Functionalized Spirooxindoles Bearing Five Consecutive Asymmetric Carbons. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (7), 4009–4016. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b03270>.
61. Grigg, R.; Thianpatanagul, S. Decarboxylative Transamination. Mechanism and Applications to the Synthesis of Heterocyclic Compounds. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, No. 3, 180–181. <https://doi.org/10.1039/C39840000180>.
62. Fokas, D.; Ryan, W. J.; Casebier, D. S.; Coffen, D. L. Solution Phase Synthesis of a Spiro[Pyrrolidine-2,3'-Oxindole] Library via a Three Component 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (16), 2235–2238. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00234-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00234-2).
63. Zhang, M.; Yang, W.; Li, K.; Sun, K.; Ding, J.; Yang, L.; Zhu, C. Facile Synthesis of Dispiroheterocycles through One-Pot [3+2] Cycloaddition, and Their Antiviral Activity. *Synth.* **2019**, 51 (20), 3847–3858. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611900>.
64. Pavlovska, T. L.; Lipson, V. V.; Shishkina, S. V.; Musatov, V. I.; Borisov, A. V.; Mazepa, A. V. 1,3-Dipolar Cycloaddition of (E)-4-(4-Chlorophenyl)-2-Oxobut-3-Enic Acid to 2-Oxindole Azomethine Ylides. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55 (7), 679–683. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02517-2>.
65. Korotaev, V. Y.; Barkovskii, S. V.; Kutyashev, I. B.; Ulitko, M. V.; Barkov, A. Y.; Zimnitskiy, N. S.; Kochnev, I.; Sosnovskikh, V. Y. Two Approaches toward the Regio- and Stereoselective Synthesis of N-Unsubstituted 3-Aryl-4-(Trifluoromethyl)-4H-Spiro-

- [Chromeno[3,4-c]Pyrrolidine-1,3'-Oxindoles]. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57 (6), 679–690. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02967-7>.
66. Korotaev, V. Y.; Zimnitskiy, N. S.; Denikaev, A. D.; Barkov, A. Y.; Kutyashev, I. B.; Sosnovskikh, V. Y. 1,5-Diarylpent-4-Ene-1,3-Diones in the Synthesis of Spiro[(Thia)Pyrrolizidine-3,3'-Oxindoles] and 1,3-Diaryl-5-Spiro[Oxindole-3,3'-Pyrrolizidin-2'-Yl]-1H-Pyrazoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57 (1), 81–91. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02871-0>.
67. Angyal, A.; Demjén, A.; Harmat, V.; Wölfling, J.; Puskás, L. G.; Kanizsai, I. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Isatin-Derived Azomethine Ylides with 2 H-Azirines: Stereoselective Synthesis of 1,3-Diazaspiro[Bicyclo[3.1.0]Hexane]Oxindoles. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (7), 4273–4281. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00242>.
68. WANG SHAOMENG; SHANGHAI, Y.; WEI, S.; KUMAR, S. S. SPIRO-OXINDOLE MDM2 ANTAGONISTS. US2011112052, 2011.
69. Sebahar, P. R.; Williams, R. M. The Asymmetric Total Synthesis of (+)- and (-)- Spirotryprostatin B [16]. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (23), 5666–5667. <https://doi.org/10.1021/ja001133n>.
70. Zhang, D.; Lin, L.; Yang, J.; Liu, X.; Feng, X. Asymmetric Synthesis of Tetrahydroindolizines by Bimetallic Relay Catalyzed Cycloaddition of Pyridinium Ylides. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, 57 (38), 12323–12327. <https://doi.org/10.1002/anie.201806630>.
71. Ivanenkov, Y. A.; Vasilevski, S. V.; Beloglazkina, E. K.; Kukushkin, M. E.; Machulkin, A. E.; Veselov, M. S.; Chufarova, N. V.; Chernyaginab, E. S.; Vanzcool, A. S.; Zyk, N. V.; Skvortsov, D. A.; Khutorenko, A. A.; Rusanov, A. L.; Tonevitsky, A. G.; Dontsova, O. A.; Majouga, A. G. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Potent MDM2/P53 Small-Molecule Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2015**, 25 (2), 404–409. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.09.070>.
72. Huang, T.; Liu, L.; Wang, Q.; Wu, M.; Kong, D. 1,3-Dipolar Cycloaddition of 3-Amino Oxindole-Based Azomethine Ylides and O-Vinylphosphonylated Salicylaldehydes for Diastereoselective Synthesis of Oxindole Spiro-P, N-Polycyclic Heterocycles. *Synth.* **2020**, 52 (9), 1387–1397. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1691597>.
73. Velikorodov, A. V.; Poddubnyi, O. Y.; Kuanchalieva, A. K.; Krivosheev, O. O. Synthesis of New Spiro Compounds Containing a Carbamate Group. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46 (12), 1826–1829. <https://doi.org/10.1134/S1070428010120092>.
74. Zhang, D.; Yin, C.; Zhou, Y.; Xu, Y.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. Chiral: N, N'-Dioxide/Co(II)-Promoted Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones with

- Methyleneindolinones. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (56), 7925–7928.
<https://doi.org/10.1039/c7cc03575f>.
75. Liu, B.; Luo, G.; Wang, H.; Hao, L.; Yang, S.; Jin, Z.; Chi, Y. R. Carbene-Catalyzed Direct Functionalization of the β -Sp³-Carbon Atoms of α -Chloroaldehydes. *Chem. - A Eur. J.* **2019**, 25 (55), 12719–12723. <https://doi.org/10.1002/chem.201903592>.
76. 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**, 84 (6), 3340–3356. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b03208>.
77. Gulotty, E. M.; Rodriguez, K. X.; Parker, E. E.; Ashfeld, B. L. Oxyphosphonium Enolate Equilibria in a (4+1)-Cycloaddition Approach toward Quaternary C3-Spirooxindole Assembly. *Chem. - A Eur. J.* **2021**, 27 (40), 10349–10355.
<https://doi.org/10.1002/chem.202100355>.
78. Gao, M.; Luo, Y.; Xu, Q.; Zhao, Y.; Gong, X.; Xia, Y.; Hu, L. A Unified Catalytic Asymmetric (4+1) and (5+1) Annulation Strategy to Access Chiral Spirooxindole-Fused Oxacycles. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2021**, 60 (36), 19813–19820.
<https://doi.org/10.1002/anie.202105282>.
79. Zou, Y. Q.; Duan, S. W.; Meng, X. G.; Hu, X. Q.; Gao, S.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. Visible Light Induced Intermolecular [2+2]-Cycloaddition Reactions of 3-Ylideneoxindoles through Energy Transfer Pathway. *Tetrahedron* **2012**, 68 (34), 6914–6919. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.011>.
80. Gurry, M.; Allart-Simon, I.; McArdle, P.; Gérard, S.; Sapi, J.; Aldabbagh, F. Photochemical Aryl Radical Cyclizations to Give (E)-3-Ylideneoxindoles. *Molecules* **2014**, 19 (10), 15891–15899. <https://doi.org/10.3390/molecules191015891>.
81. Jiang, Y. H.; Yang, R. Y.; Sun, J.; Yan, C. G. Diastereoselective Synthesis of Dispiro[Indoline-3,1'-Cyclobutane-2',3"-Indolines] via Visible Light Catalyzed Cyclodimerization of 3-Phenacylideneoxindoles. *Heterocycl. Commun.* **2016**, 22 (3), 151–156. <https://doi.org/10.1515/hc-2016-0022>.
82. Wu, L. L.; Yang, G. H.; Guan, Z.; He, Y. H. Metal-Free Visible-Light-Promoted Intermolecular [2+2]-Cycloaddition of 3-Ylideneoxindoles. *Tetrahedron* **2017**, 73 (14), 1854–1860. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.02.035>.
83. Zhong, X.; Tan, J.; Qiao, J.; Zhou, Y.; Lv, C.; Su, Z.; Dong, S.; Feng, X. Catalytic Asymmetric Synthesis of Spirocyclobutyl Oxindoles and Beyond via [2+2] Cycloaddition and Sequential Transformations. *Chem. Sci.* **2021**, 12 (29), 9991–9997.
<https://doi.org/10.1039/d1sc02681j>.

84. Qi, L. W.; Yang, Y.; Gui, Y. Y.; Zhang, Y.; Chen, F.; Tian, F.; Peng, L.; Wang, L. X. Asymmetric Synthesis of 3,3-Spirooxindoles Fused with Cyclobutanes through Organocatalytic Formal [2 + 2] Cycloadditions under h-Bond-Directing Dienamine Activation. *Org. Lett.* **2014**, 16 (24), 6436–6439. <https://doi.org/10.1021/ol503266q>.
85. Hao, X.; Liu, X.; Li, W.; Tan, F.; Chu, Y.; Zhao, X.; Lin, L.; Feng, X. Chiral Lewis Acid Catalyzed Asymmetric Cycloadditions of Disubstituted Ketenes for the Synthesis of β -Lactones and δ -Lactones. *Org. Lett.* **2014**, 16 (1), 134–137. <https://doi.org/10.1021/ol4031217>.
86. O'Boyle, N. M.; Carr, M.; Greene, L. M.; Bergin, O.; Nathwani, S. M.; McCabe, T.; Lloyd, D. G.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J. Synthesis and Evaluation of Azetidinone Analogues of Combretastatin A-4 as Tubulin Targeting Agents. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (24), 8569–8584. <https://doi.org/10.1021/jm101115u>.
87. Isoda, M.; Sato, K.; Kunugi, Y.; Tokonishi, S.; Tarui, A.; Omote, M.; Minami, H.; Ando, A. Rh-Catalyzed Reductive Mannich-Type Reaction and Its Application towards the Synthesis of (\pm)-Ezetimibe. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 1608–1615. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.157>.
88. Townes, J. A.; Evans, M. A.; Queffelec, J.; Taylor, S. J.; Morken, J. P. Stereoselective Synthesis of Trans β -Lactams through Iridium-Catalyzed Reductive Coupling of Imines and Acrylates. *Org. Lett.* **2002**, 4 (15), 2537–2540. <https://doi.org/10.1021/ol020106u>.
89. Malebari, A. M.; Greene, L. M.; Nathwani, S. M.; Fayne, D.; O'Boyle, N. M.; Wang, S.; Twamley, B.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J. β -Lactam Analogues of Combretastatin A-4 Prevent Metabolic Inactivation by Glucuronidation in Chemoresistant HT-29 Colon Cancer Cells. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 130, 261–285. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.049>.
90. Alper, H.; Urso, F.; Smith, D. J. H. Regiospecific Metal-Catalyzed Ring Expansion of Aziridines to β -Lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105 (22), 6737–6738. <https://doi.org/10.1021/ja00360a045>.
91. Kinugasa, M.; Hashimoto, S. The Reactions of Copper(1) Phenylacetylide with Nitrones. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, No. 8, 466–467.
92. Pal, R.; Basak, A. A Novel Synthesis of β -Lactam Fused Cyclic Ene-diyne by Intramolecular Kinugasa Reaction. *Chem. Commun.* **2006**, 16 (28), 2992–2994. <https://doi.org/10.1039/b605743h>.
93. Banerjee, D. R.; Biswas, R.; Das, A. K.; Basak, A. Design, Synthesis and Characterization of Dual Inhibitors against New Targets FabG4 and HtdX of Mycobacterium Tuberculosis. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 100, 223–234. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.007>.

94. Singh, G. S.; D'Hooghe, M.; De Kimpe, N. Synthesis and Reactivity of Spiro-Fused β -Lactams. *Tetrahedron* **2011**, 67 (11), 1989–2012.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.01.013>.
95. Subba Reddy, B. V.; Karthik, G.; Rajasekaran, T.; Antony, A.; Sridhar, B. Rh 2(OAc) 4 Catalyzed Substrate Selective [4+2]/[2+2] Cycloaddition of Acylketenes: A Highly Chemo- and Regioselective Synthesis of Spiro(Oxindolyl)Oxazinones and β -Lactams. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (19), 2396–2401. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.02.106>.
96. Skiles, J. W.; McNeil, D. Spiro Indolinone Beta-Lactams, Inhibitors of Poliovirus and Rhinovirus 3C-Proteinases. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (50), 7277–7280.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)88543-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)88543-3).
97. Singh, G. S.; Siddiqui, N.; Pandeya, S. N. Synthesis and Anticonvulsant Activity of New 1-Substituted 1'-Methyl-3-Chloro-2-Oxospiro (Azetidin-3',4-Indol-2' Ones). *Boll. Chim. Farm.* **1994**, 133 (2), 76–79.
98. Singh, G. S.; Singh, T.; Lakhan, R. Synthesis ¹³C-NMR and Anticonvulsant Activity of New Isatin-Based Spiroazetidinones. *Indian J. Chem.* **1997**, 36 B (10).
99. Azizian, J.; Sarrafi, Y.; Mehrdad, M.; Jadidi, K. Synthesis of Some New 1-Methyl-3', 3'-Dichlorospiro[Indol-3, 4'-Azetidine]-2(3H), 2'-Diones and Bis[1-Methyl-3', 3'-Dichlorospiro(Indole-3, 4'-Azefidine)-2(3H), 2'-Diones]. *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* **2000**, 39 (4), 304–307.
100. Shah, R. J.; Modi, N. R.; Patel, M. J.; Patel, L. J.; Chauhan, B. F.; Patel, M. M. Design, Synthesis and in Vitro Antibacterial and Antifungal Activities of Some Novel Spiro[Azetidine-2,30-Indole]-2,4(10H)-Dione. *Med. Chem. Res.* **2011**, 20 (5), 587–594.
<https://doi.org/10.1007/s00044-010-9354-x>.
101. Wang, Y.; Liang, Y.; Jiao, L.; Du, D. M.; Xu, J. Do Reaction Conditions Affect the Stereoselectivity in the Staudinger Reaction? *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (18), 6983–6990.
<https://doi.org/10.1021/jo0611521>.
102. Liang, Y.; Jiao, L.; Zhang, S.; Xu, J. Microwave- and Photoirradiation-Induced Staudinger Reactions of Cyclic Imines and Ketenes Generated from α -Diazoketones. A Further Investigation into the Stereochemical Process. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (1), 334–337.
<https://doi.org/10.1021/jo048328o>.
103. Jiao, L.; Liang, Y.; Xu, J. Origin of the Relative Stereoselectivity of the β -Lactam Formation in the Staudinger Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (18), 6060–6069.
<https://doi.org/10.1021/ja056711k>.
104. Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Sierra, M. A. The Mechanism of the Ketene-Imine (Staudinger) Reaction in Its Centennial: Still an Unsolved Problem? *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41 (8),

- 925–936. <https://doi.org/10.1021/ar800033j>.
105. Hatanaka, N.; Abe, R.; Ojima, I. β -LACTAM AS SYNTHETIC INTERMEDIATE: SYNTHESIS OF LEUCINE-ENKEPHALIN. *Chem. Lett.* **1981**, 10 (9), 1297–1298. <https://doi.org/10.1246/cl.1981.1297>.
106. Ojima, I.; Chen, H. J. C. Novel and Effective Routes to Optically Pure Amino Acids, Dipeptides, and Their Derivatives via β -Lactams Obtained through Asymmetric Cycloaddition. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, No. 8, 625–626. <https://doi.org/10.1039/C39870000625>.
107. Ojima, I.; Komata, T.; Qiu, X. Asymmetric Alkylations of a Phenylalanylglycinate Equivalent. Novel Route to Dipeptides Bearing α -Alkyl- α -Amino Acid Residues. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (2), 770–774. <https://doi.org/10.1021/ja00158a041>.
108. Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. Asymmetric Synthesis of β -Lactams by Staudinger Ketene-Imine Cycloaddition Reaction. *European J. Org. Chem.* **1999**, 1999 (12), 3223–3235. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199912\)1999:12<3223::AID-EJOC3223>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199912)1999:12<3223::AID-EJOC3223>3.0.CO;2-1).
109. Palomo, C.; Aizpurua, J.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. Asymmetric Synthesis of β -Lactams Through the Staudinger Reaction and Their Use as Building Blocks of Natural and Nonnatural Products. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11 (14), 1837–1872. <https://doi.org/10.2174/0929867043364900>.
110. Benfatti, F.; Bottoni, A.; Cardillo, G.; Fabbroni, S.; Gentilucci, L.; Stenta, M.; Tolomelli, A. The Cycloaddition Reaction between α -Bromo Vinylketenes and Imines: A Combined Experimental and Theoretical Study. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350 (14–15), 2261–2273. <https://doi.org/10.1002/adsc.200800348>.
111. Zhang, H. M.; Gao, Z. H.; Ye, S. Bifunctional N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Highly Enantioselective Synthesis of Spirocyclic Oxindolo- β -Lactams. *Org. Lett.* **2014**, 16 (11), 3079–3081. <https://doi.org/10.1021/ol501205v>.
112. Zhang, Y. R.; He, L.; Wu, X.; Shao, P. L.; Ye, S. Chiral N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Staudinger Reaction of Ketenes with Imines: Highly Enantioselective Synthesis of N-Boc β -Lactams. *Org. Lett.* **2008**, 10 (2), 277–280. <https://doi.org/10.1021/ol702759b>.
113. Xu, J.; Yuan, S.; Peng, J.; Miao, M.; Chen, Z.; Ren, H. Enantioselective [2+2] Annulation of Simple Aldehydes with Isatin-Derived Ketimines via Oxidative N-Heterocyclic Carbene Catalysis. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (24), 3430–3433. <https://doi.org/10.1039/c7cc01232b>.
114. Liu, S. J.; Mao, Q.; Zhan, G.; Qin, R.; Chen, B. H.; Xue, J.; Luo, M. L.; Zhao, Q.; Han, B. Stereoselective Synthesis of Trifluoroethyl 3,2'-Spirooxindole γ -Lactam through the

- Organocatalytic Cascade Reaction of 3-((2,2,2-Trifluoroethyl)Amino)Indolin-2-One. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19 (2), 467–475. <https://doi.org/10.1039/d0ob02166k>.
115. Sai Allaka, B.; Basavoju, S.; Rama Krishna, G. A Photoinduced Multicomponent Regioselective Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-Triazoles: Transition Metal-, Azide- and Oxidant-Free Protocol. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363 (14), 3560–3565. <https://doi.org/10.1002/adsc.202100321>.
116. Luczywo, A.; González, L. G.; Aguiar, A. C. C.; Oliveira de Souza, J.; Souza, G. E.; Oliva, G.; Aguilar, L. F.; Casal, J. J.; Guido, R. V. C.; Asís, S. E.; Mellado, M. 3-Aryl-Indolinones Derivatives As Antiplasmodial Agents: Synthesis, Biological Activity and Computational Analysis. *Nat. Prod. Res.* **2021**, 0 (0), 1–7. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1895149>.
117. Žari, S.; Kudrjashova, M.; Pehk, T.; Lopp, M.; Kanger, T. Remote Activation of the Nucleophilicity of Isatin. *Org. Lett.* **2014**, 16 (6), 1740–1743. <https://doi.org/10.1021/ol500421k>.
118. Sawa, M.; Miyazaki, S.; Yonesaki, R.; Morimoto, H.; Ohshima, T. Catalytic Enantioselective Decarboxylative Mannich-Type Reaction of N-Unprotected Isatin-Derived Ketimines. *Org. Lett.* **2018**, 20 (17), 5393–5397. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02306>.
119. Swathy, S. S.; Biju, R.; Mohanan, K. Synthesis, Spectroscopic Characterization, Antibacterial and Corrosion Inhibitory Activities of Some 3d-Metal Complexes of [(2-Pyrrole-2-Carboxaldehyde)-3-Isatin]Bishydrazone. *Asian J. Chem.* **2015**, 27 (12), 4679–4685. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2015.19346>.
120. Bayya, C.; Manda, S. Synthesis, Characterization and Anticancer Activity of (5,1-Substituted)-3-(Indoline-4-(Thiophene-2-Yl-Methylene)-2-(p-Tolyl)-2-Methylene)-4,3-Dihydro-1H-Imidazole-5-One Derivatives. *Asian J. Chem.* **2021**, 33 (9), 2027–2032. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2021.23271>.
121. Al-Salem, H. S.; Arifuzzaman, M.; Alkahtani, H. M.; Abdalla, A. N.; Issa, I. S.; Alqathama, A.; Albalawi, F. S.; Rahman, A. F. M. M. A Series of Isatin-Hydrazones with Cytotoxic Activity and CDK2 Kinase Inhibitory Activity: A Potential Type II ATP Competitive Inhibitor. *Molecules* **2020**, 25 (19), 4400. <https://doi.org/10.3390/molecules25194400>.
122. El-Faham, A.; Hozzein, W. N.; Wadaan, M. A. M.; Khattab, S. N.; Ghabbour, H. A.; Fun, H. K.; Siddiqui, M. R. Microwave Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of Some Novel Isatin Derivatives. *J. Chem.* **2015**, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/716987>.

123. Tiwari, S. V.; Sharif, N. S.; Gajare, R. I.; Seijas Vazquez, J. A.; Sangshetti, J. N.; Damale, M. D.; Nikalje, A. P. G. New 2-Oxoindolin Phosphonates as Novel Agents to Treat Cancer: A Green Synthesis and Molecular Modeling. *Molecules* **2018**, 23 (8), 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules23081981>.
124. Afsah, E. M.; Elmorsy, S. S.; Abdelmageed, S. M.; Zaki, Z. E. Synthesis of Some New Mixed Azines, Schiff and Mannich Bases of Pharmaceutical Interest Related to Isatin. *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. B J. Chem. Sci.* **2015**, 70 (6), 393–402. <https://doi.org/10.1515/znb-2014-0262>.
125. Karunanidhi, S.; Chandrasekaran, B.; Karpoomath, R.; Patel, H. M.; Kayamba, F.; Merugu, S. R.; Kumar, V.; Dhawan, S.; Kushwaha, B.; Mahlalela, M. C. Novel Thiomorpholine Tethered Isatin Hydrazones as Potential Inhibitors of Resistant Mycobacterium Tuberculosis. *Bioorg. Chem.* **2021**, 115 (July), 105133. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105133>.
126. Attia, M. I.; Eldehna, W. M.; Afifi, S. A.; Keeton, A. B.; Piazza, G. A.; Abdel-Aziz, H. A. New Hydrazonoindolin-2-Ones: Synthesis, Exploration of the Possible Anti-Proliferative Mechanism of Action and Encapsulation into PLGA Microspheres. *PLoS One* **2017**, 12 (7), 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181241>.
127. Gholamzadeh, P.; Mohammadi Ziarani, G.; Badiei, A. Application of SBA-Pr-SO₃H in the Green Synthesis of Isatinhydrazone Derivatives: Characterization, UV-Vis Investigation and Computational Studies. *J. Chil. Chem. Soc.* **2016**, 61 (2), 2935–2939. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072016000200017>.
128. Haj Mohammad Ebrahim Tehrani, K.; Hashemi, M.; Hassan, M.; Kobarfard, F.; Mohebbi, S. Synthesis and Antibacterial Activity of Schiff Bases of 5-Substituted Isatins. *Chinese Chem. Lett.* **2016**, 27 (2), 221–225. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2015.10.027>.
129. Farghaly, T. A.; Abdallah, M. A.; Mahmoud, H. K. Regio- and Site Selectivity in the Reactions of Hydrazonoyl Chlorides with 3-Substituted Indolin-2-One Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54 (2), 1450–1456. <https://doi.org/10.1002/jhet.2731>.
130. El-Saied; El-Aarag; Salem; Said; Khalifa; El-Seedi. Synthesis, Characterization, and In Vivo Anti-Cancer Activity of New Metal Complexes Derived from Isatin-N(4)Antipyrinethiosemicarbazone Ligand Against Ehrlich Ascites Carcinoma Cells. *Molecules* **2019**, 24 (18), 3313. <https://doi.org/10.3390/molecules24183313>.
131. Kaya, Y.; Erçağ, A.; Uğuz, Ö.; Koca, A.; Zorlu, Y.; Hacıoğlu, M.; Seher Birteksöz Tan, A. New Asymmetric Bisthiocarbohydrazones and Their Mixed Ligand Nickel(II) Complexes: Synthesis, Characterization, Crystal Structure, Electrochemical-Spectroelectrochemical Property, Antimicrobial and Antioxidant Activity. *Polyhedron*

- 2021, 207 (July). <https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115372>.
132. Verma, M.; Pandeya, S. N.; Singh, K. N.; Stables, J. P. Anticonvulsant Activity of Schiff Bases of Isatin Derivatives. *Acta Pharm.* **2004**, 54 (1), 49–56.
133. Arunachalam, S.; Priya, N. P.; Boopathi, K.; Jayabalakrishnan, C.; Chinnusamy, V. Biocidal and Catalytic Efficiency of Ruthenium(III) Complexes with Tridentate Schiff Base Ligands. *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, 24 (7), 491–498. <https://doi.org/10.1002/aoc.1647>.
134. Madaselvi, R.; Priya, N. P.; Jeyaraj, M.; Paul, C. A.; Kalaivani, K.; Meeran, H. S.; Arunachalam, S. Synthesis, Spectral Investigation of Ni(II) Schiff Base Complexes: Antimicrobial Activities and Catalytic Oxidation of Alcohols. *Asian J. Chem.* **2016**, 28 (8), 1682–1686. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2016.19784>.
135. Banerji, J.; Lai, T. K.; Basak, B.; Neuman, A.; Prangé, T.; Chatterjee, A. A Novel Route to Anticonvulsant Imesatins and an Approach to Cryptolepine, the Alkaloid from *Cryptolepis* Sp. *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* **2005**, 44 (2), 426–429. <https://doi.org/10.1002/chin.200524194>.
136. Jain, R.; Sharma, K.; Kumar, D. A Greener, Facile and Scalable Synthesis of Indole Derivatives in Water: Reactions of Indole-2,3-Diones with 1,2-Difunctionalized Benzene. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (46), 6236–6240. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.09.013>.
137. Mio, S.; Kumagawa, Y.; Sugai, S. Synthetic Studies on (+)-Hydantocidin (3): A New Synthetic Method for Construction of the Spiro-Hydantoin Ring at the Anomeric Position of D-Ribofuranose. *Tetrahedron* **1991**, 47 (12–13), 2133–2144. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96124-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96124-1).
138. AhmedMekheimer, R. Synthesis of New 2-Chloro-4-(3-Aryl-2,4-Diphenyl-3H-Triazolidine-5-on-1-Yl)Quinoline-3-Carbonitriles by a Cyclo-Addition Route Using Carbodiimides and Nitrones. A Novel Thermal Decomposition to 4-Aminoquinolines. *Synth. Commun.* **1998**, 28 (19), 3665–3674. <https://doi.org/10.1080/00397919808004913>.
139. Nakano, H.; Kutsumura, N.; Saito, T. Functionalized Carbodiimide Mediated Synthesis of 2,3-Disubstituted Quinazolin-4(3 H)-Ones via the Tandem Strategy of C-Nucleophilic Addition and Intramolecular NH-Substitution Cyclization. *Synth.* **2012**, 44 (20), 3179–3184. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1316773>.
140. Üngören, Ş. H.; Kani, İ.; Günay, A. A Facile Protocol for the Preparation of 5-Alkylidene and 5-Imino Substituted Hydantoins from N,N'-Disubstituted Parabanic Acids. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (35), 4758–4762. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.129>.
141. Wang, L.; Wang, Y.; Chen, M.; Ding, M. W. Reversible P(III)/P(V) Redox: Catalytic Aza-Wittig Reaction for the Synthesis of 4(3H)-Quinazolinones and the Natural Product

- Vasicinone. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356 (5), 1098–1104.
<https://doi.org/10.1002/adsc.201300950>.
142. Malamiri, F.; Khaksar, S.; Badri, R.; Tahanpesar, E. Organocatalytic Combinatorial Synthesis of Quinazoline, Quinoxaline and Bis(Indolyl)Methanes. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2020**, 23 (1), 83–88.
<https://doi.org/10.2174/1386207323666191213123026>.
143. Yan, W.; Wang, D.; Feng, J.; Li, P.; Zhao, D.; Wang, R. Synthesis of N-Alkoxy carbonyl Ketimines Derived from Isatins and Their Application in Enantioselective Synthesis of 3-Aminooxindoles. *Org. Lett.* **2012**, 14 (10), 2512–2515. <https://doi.org/10.1021/ol3007953>.
144. Nakamura, S.; Hyodo, K.; Nakamura, M.; Nakane, D.; Masuda, H. Catalytic Enantioselective Allylation of Ketimines by Using Palladium Pincer Complexes with Chiral Bis(Imidazoline)S. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, 19 (23), 7304–7309.
<https://doi.org/10.1002/chem.201300685>.
145. Holmquist, M.; Blay, G.; Pedro, J. R. Highly Enantioselective Aza-Henry Reaction with Isatin N-Boc Ketimines. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (66), 9309–9312.
<https://doi.org/10.1039/c4cc04051a>.
146. Zhao, H. W.; Li, B.; Pang, H. L.; Tian, T.; Chen, X. Q.; Song, X. Q.; Meng, W.; Yang, Z.; Zhao, Y. Di; Liu, Y. Y. Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of N,N'-Cyclic Azomethine Imines with Iminooxindoles for Access to Oxindole Spiro-N,N-Bicyclic Heterocycles. *Org. Lett.* **2016**, 18 (4), 848–851.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00139>.
147. Da Silva, C. D. G.; Katla, R.; Dos Santos, B. F.; Tavares Junior, J. M. C.; Albuquerque, T. B.; Kupfer, V. L.; Rinaldi, A. W.; Domingues, N. L. C. Cobalt Used as a Novel and Reusable Catalyst: A New and One-Pot Synthesis of Isatin-Derived N, S -Acetals Using Substituted Isatins and Thiols. *Synth.* **2019**, 51 (21), 4014–4022. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611913>.
148. Nakamura, S.; Matsuzaka, K.; Hatanaka, T.; Funahashi, Y. Enantioselective Vinylogous Mannich Reaction of Acyclic Vinylketene Silyl Acetals with Ketimines Using Chiral Bis(Imidazoline)-Cu(II) Catalysts. *Org. Lett.* **2020**, 22 (8), 2868–2872.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00289>.
149. Kondoh, A.; Terada, M. Brønsted Base-Catalyzed Reductive Cyclization of Alkynyl α -Iminoesters through Auto-Tandem Catalysis. *Org. Lett.* **2018**, 20 (17), 5309–5313.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02236>.
150. Linder, M. R.; Podlech, J. Synthesis of β -Lactams from Diazoketones and Imines: The Use of Microwave Irradiation. *Org. Lett.* **2001**, 3 (12), 1849–1851.

- <https://doi.org/10.1021/ol015891+>.
151. Meng, J.; Ding, W. W.; Han, Z. Y. Synthesis of Chiral Esters via Asymmetric Wolff Rearrangement Reaction. *Org. Lett.* **2019**, 21 (24), 9801–9805.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03227>.
152. Jayakumar, S.; Kumar, V.; Mahajan, M. P. Tandem [4+2] Cycloaddition versus Electrocyclisation Reactions of 1-Aryl-2-Phenyl-5-Alkyl/Aryl-1,3-Diazapenta-1,3,4-Trienes in Aza-Wittig Reactions of N'-Aryl-N-(Triphenylphosphoranlidene) Benzenecarboximidamides with Ketenes. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (11), 2235–2237.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00119-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00119-8).
153. Bell, K.; Sadasivam, D. V.; Gudipati, I. R.; Ji, H.; Birney, D. Sodium Carbonate as a Solid-Phase Reagent for the Generation of Acetylketene. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (12), 1295–1297. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.01.008>.
154. Van Der Jeught, S.; Masschelein, K. G. R.; Stevens, C. V. Synthesis of Phosphonobenzocarbaephems by Intramolecular Radical Cyclization of Haloaryl-Substituted β -Lactams. *European J. Org. Chem.* **2010**, No. 7, 1333–1338.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200901351>.
155. Mukhametyanova, A. F.; Sakhautdinov, I. M.; Nugumanov, T. R.; Yunusov, M. S. Synthesis of Novel Exocyclic Allenes with a Norbornene Fragment. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55 (5), 646–649. <https://doi.org/10.1134/S1070428019050105>.
156. Decuyper, L.; Jukič, M.; Sosič, I.; Amoroso, A. M.; Verlaine, O.; Joris, B.; Gobec, S.; D'hooghe, M. Synthesis and Penicillin-binding Protein Inhibitory Assessment of Dipeptidic 4-Phenyl- β -lactams from α -Amino Acid-derived Imines. *Chem. – An Asian J.* **2020**, 15 (1), 51–55. <https://doi.org/10.1002/asia.201901470>.
157. Zarei, M. A Facile and Effective Synthesis of 2-Azetidinones via Phosphonitrilic Chloride. *Tetrahedron* **2013**, 69 (32), 6620–6626.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.05.121>.
158. Zarei, M. A Straightforward Approach to 2-Azetidinones from Imines and Carboxylic Acids Using Dimethyl Sulfoxide and Acetic Anhydride. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (39), 5354–5357. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.07.089>.
159. Jarrahpour, A.; Zarei, M. DMF-Dimethyl Sulfate as a New Reagent for the Synthesis of β -Lactams. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (14), 1568–1570.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.01.092>.
160. Jarrahpour, A.; Zarei, M. The Vilsmeier Reagent: A Useful and Versatile Reagent for the Synthesis of 2-Azetidinones. *Tetrahedron* **2009**, 65 (15), 2927–2934.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.02.005>.

161. Miyake, M.; Tokutake, N.; Kirisawa, M. A One-Pot Synthesis of β -Lactams. *Synthesis (Stuttg)*. **1983**, 1983 (10), 833–835. <https://doi.org/10.1055/s-1983-30532>.
162. Jarrahpour, A.; Ebrahimi, E. Synthesis of Some New Mono- and Bis-Polycyclic Aromatic Spiro and Bis-Nonspiro- β -Lactams. *Molecules* **2010**, 15 (1), 515–531. <https://doi.org/10.3390/molecules15010515>.
163. Smith, S. R.; Douglas, J.; Prevet, H.; Shapland, P.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. Isothiourea-Catalyzed Asymmetric Synthesis of β -Lactams and β -Amino Esters from Arylacetic Acid Derivatives and N-Sulfonylaldimines. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (4), 1626–1639. <https://doi.org/10.1021/jo402590m>.
164. Brindisi, M.; Maramai, S.; Gemma, S.; Brogi, S.; Grillo, A.; Di Cesare Mannelli, L.; Gabellieri, E.; Lamponi, S.; Saponara, S.; Gorelli, B.; Tedesco, D.; Bonfiglio, T.; Landry, C.; Jung, K. M.; Armirotti, A.; Luongo, L.; Ligresti, A.; Piscitelli, F.; Bertucci, C.; Dehouck, M. P.; Campiani, G.; Maione, S.; Ghelardini, C.; Pittaluga, A.; Piomelli, D.; Di Marzo, V.; Butini, S. Development and Pharmacological Characterization of Selective Blockers of 2-Arachidonoyl Glycerol Degradation with Efficacy in Rodent Models of Multiple Sclerosis and Pain. *J. Med. Chem.* **2016**, 59 (6), 2612–2632. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01812>.
165. Jarrahpour, A.; Khalili, D. Synthesis of Some Mono- and Bis-Spiro- β -Lactams of Benzylisatin. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (40), 7140–7143. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.07.199>.
166. Tolcher, A. W.; Fang, D. D.; Li, Y.; Tang, Y.; Ji, J.; Wang, H.; Karim, R.; Rosas, C.; Huang, Y.; Zhai, Y. A Phase Ib/II Study of APG-115 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable or Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. *Ann. Oncol.* **2019**, 30 (November 2017), i2. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz027>.
167. Lewis, J. E. M.; Modicom, F.; Goldup, S. M. Efficient Multicomponent Active Template Synthesis of Catenanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (14), 4787–4791. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b01602>.
168. Luxmi, R.; Kaushik, C. P.; Kumar, D.; Kumar, K.; Pahwa, A.; Sangwan, J.; Chahal, M. A Convenient Synthesis and Crystal Structure of Disubstituted 1,2,3-Triazoles Having Ether Functionality. *Synth. Commun.* **2019**, 49 (24), 3435–3441. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1672744>.
169. DeTar, D. F.; Carmack, M. The Willgerodt Reaction. II. A Study of Reaction Conditions with Acetophenone and Other Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68 (10), 2025–2029. <https://doi.org/10.1021/ja01214a047>.

170. Kindler, K. Studien Über Den Mechanismus Chemischer Reaktionen. Erste Abhandlung. Reduktion von Amidem Und Oxydation von Aminem. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1923**, 431 (1), 187–230. <https://doi.org/10.1002/jlac.19234310111>.
171. Mąkosza, M.; Chesnokov, A. A. Study of the Mechanism of Base Induced Dehydrobromination of Trans- β -Bromostyrene. *Tetrahedron* **2003**, 59 (11), 1995–2000. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00107-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00107-8).
172. Myrboh, B.; Ila, H.; Junjappa, H. One-Step Synthesis of Methyl Arylacetates from Acetophenones Using Lead(IV) Acetate. *Synthesis (Stuttg.)* **1981**, 1981 (02), 126–127. <https://doi.org/10.1055/s-1981-29358>.
173. Alvarado, J.; Herrmann, A. T.; Zakarian, A. Stereoselective α -Fluorination of N - Acyloxazolidinones at Room Temperature within 1 H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (13), 6206–6220. <https://doi.org/10.1021/jo500957d>.
174. Mazur, Y.; Karger, M. H. Mixed Sulfonic-Carboxylic Anhydrides. I. Synthesis and Thermal Stability. New Syntheses of Sulfonic Anhydrides. *J. Org. Chem.* **1971**, 36 (4), 528–531. <https://doi.org/10.1021/jo00803a009>.
175. Suzuki, T.; Fuchii, H.; Takayama, H. Syntheses of 1-Substituted Furan-Fused 3-Sulfolenes and Their Diels–Alder Reactions. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 6 (22), 2699–2704. <https://doi.org/10.1039/P19960002699>.
176. Kevill, D. N.; Ryu, Z. H. Correlation of the Rates of Solvolysis of Acetic p - Toluenesulfonic Anhydride (Acetyl p -Toluenesulfonate) and a Comparison with Acetyl Halides. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, 26 (12), 983–988. <https://doi.org/10.1002/poc.3146>.
177. Sahoo, D.; Sarkar, S.; Jana, S. A Simple Synthesis of Ketone from Carboxylic Acid Using Tosyl Chloride as an Activator. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60 (39), 151084. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151084>.
178. Mosmann, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *J. Immunol. Methods* **1983**, 65 (1–2), 55–63. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4).
179. Macías, A.; Alonso, E.; Del Pozo, C.; Venturini, A.; González, J. Diastereoselective [2+2]-Cycloaddition Reactions of Unsymmetrical Cyclic Ketenes with Imines: Synthesis of Modified Prolines and Theoretical Study of the Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (21), 7004–7012. <https://doi.org/10.1021/jo040163w>.
180. Macías, A.; Alonso, E.; Del Pozo, C.; González, J. Unusual Rearrangement of Spiro β -Lactams to 1,4-Diazabicyclo[4,4,0] Decanes and 1,4-Diazabicyclo[4,3,0]Nonanes. Synthesis of Conformationally Restricted σ -Receptor Ligands. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (24), 4657–4660. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.04.109>.

181. Haldar, P.; Barman, G.; Ray, J. K. Sodium Borohydride-Iodine Mediated Reduction of γ -Lactam Carboxylic Acids Followed by DDQ Mediated Oxidative Aromatisation: A Simple Approach towards N-Aryl-Formylpyrroles and 1,3-Diaryl-Formylpyrroles. *Tetrahedron* **2007**, 63 (14), 3049–3056. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.01.058>.
182. Basu, S.; Barawkar, D. A.; Ramdas, V.; Waman, Y.; Patel, M.; Panmand, A.; Kumar, S.; Thorat, S.; Bonagiri, R.; Jadhav, D.; Mukhopadhyay, P.; Prasad, V.; Reddy, B. S.; Goswami, A.; Chaturvedi, S.; Menon, S.; Quraishi, A.; Ghosh, I.; Dusange, S.; Paliwal, S.; Kulkarni, A.; Karande, V.; Thakre, R.; Bedse, G.; Rouduri, S.; Gundu, J.; Palle, V. P.; Chugh, A.; Mookhtiar, K. A. A2Badenosine Receptor Antagonists: Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Xanthine Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 127, 986–996. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.007>.
183. Heinrich, T.; Seenisamy, J.; Becker, F.; Blume, B.; Bomke, J.; Dietz, M.; Eckert, U.; Friese-Hamim, M.; Gunera, J.; Hansen, K.; Leuthner, B.; Musil, D.; Pfalzgraf, J.; Rohdich, F.; Siegl, C.; Spuck, D.; Wegener, A.; Zenke, F. T. Identification of Methionine Aminopeptidase-2 (MetAP-2) Inhibitor M8891: A Clinical Compound for the Treatment of Cancer. *J. Med. Chem.* **2019**, 62 (24), 11119–11134. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01070>.
184. Hu, H.; Chen, F.; Dong, Y.; Liu, Y.; Gong, P. Discovery of Novel Dual C-Met/HDAC Inhibitors as a Promising Strategy for Cancer Therapy. *Bioorg. Chem.* **2020**, 101, 103970. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103970>.
185. Singh, R. K.; Danishefsky, S. Homoconjugate Addition of Nucleophiles To Cyclopropane-1,1-Dicarboxylate Derivatives: 2-Oxo-1-Phenyl-3-Pyrrolidinecarboxylic Acid. *Org. Synth.* **1981**, 60 (September), 66. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.060.0066>.
186. Zhu, X.; Gan, P. A Novel Synthesis of 1-Aminocyclopropane-1-Carboxylic Acid (ACC). *Synth. Commun.* **1998**, 28 (17), 3159–3162. <https://doi.org/10.1080/00397919808004415>.
187. Tóth, G.; Tamás, T.; Borbély, I. Synthesis of 5-(2-Chloroalkyl)-2,2-Dimethyl-1,3-Dioxane-4,6-Diones. *Synth. Commun.* **2002**, 32 (23), 3659–3665. <https://doi.org/10.1081/SCC-120014984>.
188. Baba, T.; Ara, T.; Hasegawa, M.; Takai, Y.; Okumura, Y.; Baba, M.; Datsenko, K. A.; Tomita, M.; Wanner, B. L.; Mori, H. Construction of Escherichia Coli K-12 in-Frame, Single-Gene Knockout Mutants: The Keio Collection. *Mol. Syst. Biol.* **2006**, 2. <https://doi.org/10.1038/msb4100050>.
189. Orelle, C.; Carlson, S.; Kaushal, B.; Almutairi, M. M.; Liu, H.; Ochabowicz, A.; Quan, S.; Pham, V. C.; Squires, C. L.; Murphy, B. T.; Mankin, A. S. Tools for Characterizing Bacterial Protein Synthesis Inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, 57 (12),

- 5994–6004. <https://doi.org/10.1128/AAC.01673-13>.
190. Sulavik, M. C.; Houseweart, C.; Cramer, C.; Jiwani, N.; Murgolo, N.; Greene, J.; Didomenico, B.; Shaw, K. J.; Miller, G. H.; Hare, R.; Shimer, G. Antibiotic Susceptibility Profiles of Escherichia Coli Strains Lacking Multidrug Efflux Pump Genes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, 45 (4), 1126–1136. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1126-1136.2001>.
191. Wu, T.; McCandlish, A. C.; Gronenberg, L. S.; Chng, S. S.; Silhavy, T. J.; Kahne, D. Identification of a Protein Complex That Assembles Lipopolysaccharide in the Outer Membrane of Escherichia Coli. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, 103 (31), 11754–11759. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604744103>.
192. Osterman, I. A.; Komarova, E. S.; Shiryayev, D. I.; Korniltsev, I. A.; Khven, I. M.; Lukyanov, D. A.; Tashlitsky, V. N.; Serebryakova, M. V.; Efremenkova, O. V.; Ivanenkov, Y. A.; Bogdanov, A. A.; Sergiev, P. V.; Dontsova, O. A. Sorting out Antibiotics' Mechanisms of Action: A Double Fluorescent Protein Reporter for High-Throughput Screening of Ribosome and DNA Biosynthesis Inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, 60 (12), 7481–7489. <https://doi.org/10.1128/AAC.02117-16>.
193. Tietze, L. F.; Eicher, T. *Reaktionen Und Synthesen Im Organisch-chemischen Praktikum Und Forschungslaboratorium*; 1991. <https://doi.org/10.1002/3527601716>.
194. Trott, O.; Olson, A. J. AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *J. Comput. Chem.* **2009**, 32, NA-NA. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
195. Ma, J. Y.; Quan, Y. C.; Jin, H. G.; Zhen, X. H.; Zhang, X. W.; Guan, L. P. Practical Synthesis, Antidepressant, and Anticonvulsant Activity of 3-Phenyliminoindolin-2-One Derivatives. *Chem. Biol. Drug Des.* **2016**, 87 (3), 342–351. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12668>.
196. Kilic Kurt, Z.; Aydin, D.; G. Isgor, Y.; S. Isgor, B.; Olgen, S. Synthesis and Biological Study of Novel Indole-3-Imine-2-on Derivatives as Src Kinase and Glutathione S-Transferase Inhibitors. *Lett. Drug Des. Discov.* **2013**, 10 (1), 19–26. <https://doi.org/10.2174/157018013804142456>.
197. Chen, G.; Meng, M.; Zhang, Y.; Hao, X.; Wang, Y.; Mu, S. Synthesis, Cytoprotective and Anti-Tumor Activities of Isatin Schiff Bases. *Lett. Drug Des. Discov.* **2015**, 12 (10), 802–805. <https://doi.org/10.2174/1570180812666150514234029>.
198. M.S.A. Al-Kahraman, Y.; S. Singh, G.; Yasinzai, M. Evaluation of N-(2-Thienylidene)Amines, N-(2-Hydroxybenzylidene)Amines and 3-Iminoindolin-2-Ones as Antileishmanial Agents. *Lett. Drug Des. Discov.* **2011**, 8 (5), 491–495.

- <https://doi.org/10.2174/157018011795514221>.
199. Marhoon, Z. Al; Abdel-Megeed, A.; Sholkamy, E. N.; Siddiqui, M. R. H.; El-Fahama, A. Synthesis of Phenylcarbamic Acid and 2-[2-Oxo-3-(4-Substituted Phenylimino)- Indolin-1-Yl]Acetohydrazide Derivatives as Promising Antifungal Agents. *Asian J. Chem.* **2014**, 26 (22), 7665–7672. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2014.17566>.
200. Sridhar, S. K.; Saravanan, M.; Ramesh, A. Synthesis and Antibacterial Screening of Hydrazones, Schiff and Mannich Bases of Isatin Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36 (7–8), 615–625. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(01\)01255-7](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(01)01255-7).
201. Ayyadurai, G. K.; Jayaprakash, R.; Rathika, S. Theoretical Molecular Properties Prediction, Docking and Antimicrobial Studies on Anisidine-Isatin Schiff Bases. *Asian J. Chem.* **2021**, 33 (12), 3025–3030. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2021.23467>.
202. Yang, H.; Li, Y.; Jiang, M.; Wang, J.; Fu, H. General Copper-Catalyzed Transformations of Functional Groups from Arylboronic Acids in Water. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, 17 (20), 5652–5660. <https://doi.org/10.1002/chem.201003711>.
203. Cleemann, F.; Kum-Cheung, W. L.; Karuso, P. Combinatorial Synthesis of New Fluorescent Scaffolds Using Click Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2022**, 88, 153520. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153520>.
204. Cui, J.; Hu, L.; Shi, W.; Cui, G.; Zhang, X.; Zhang, Q. W. Design, Synthesis and Anti-Platelet Aggregation Activity Study of Ginkgolide-1,2,3-Triazole Derivatives. *Molecules* **2019**, 24 (11), 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules24112156>.
205. Babin, V.; Sallustrau, A.; Loreau, O.; Caillé, F.; Goudet, A.; Cahuzac, H.; Del Vecchio, A.; Taran, F.; Audisio, D. A General Procedure for Carbon Isotope Labeling of Linear Urea Derivatives with Carbon Dioxide. *Chem. Commun.* **2021**, 57 (54), 6680–6683. <https://doi.org/10.1039/d1cc02665h>.
206. Zhao, Y.; Van Nguyen, H.; Male, L.; Craven, P.; Buckley, B. R.; Fossey, J. S. Phosphino-Triazole Ligands for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling. *Organometallics* **2018**, 37 (22), 4224–4241. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00539>.
207. Griбанov, P. S.; Topchiy, M. A.; Golenko, Y. D.; Lichtenstein, Y. I.; Eshtukov, A. V.; Terekhov, V. E.; Asachenko, A. F.; Nechaev, M. S. An Unprecedentedly Simple Method of Synthesis of Aryl Azides and 3-Hydroxytriazenes. *Green Chem.* **2016**, 18 (22), 5984–5988. <https://doi.org/10.1039/c6gc02379g>.
208. Bertrand, H. C.; Schaap, M.; Baird, L.; Georgakopoulos, N. D.; Fowkes, A.; Thiollier, C.; Kachi, H.; Dinkova-Kostova, A. T.; Wells, G. Design, Synthesis, and Evaluation of Triazole Derivatives That Induce Nrf2 Dependent Gene Products and Inhibit the Keap1–Nrf2 Protein–Protein Interaction. *J. Med. Chem.* **2015**, 58 (18), 7186–7194.

- <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00602>.
209. Milne, J. E.; Storz, T.; Colyer, J. T.; Thiel, O. R.; Dilmeghani Seran, M.; Larsen, R. D.; Murry, J. A. Iodide-Catalyzed Reductions: Development of a Synthesis of Phenylacetic Acids. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (22), 9519–9524. <https://doi.org/10.1021/jo2018087>.
210. Friis, S. D.; Andersen, T. L.; Skrydstrup, T. Palladium-Catalyzed Synthesis of Aromatic Carboxylic Acids with Silacarboxylic Acids. *Org. Lett.* **2013**, 15 (6), 1378–1381. <https://doi.org/10.1021/ol4003465>.
211. Liao, L.-L.; Cao, G.-M.; Ye, J.-H.; Sun, G.-Q.; Zhou, W.-J.; Gui, Y.-Y.; Yan, S.-S.; Shen, G.; Yu, D.-G. Visible-Light-Driven External-Reductant-Free Cross-Electrophile Couplings of Tetraalkyl Ammonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (50), 17338–17342. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08792>.
212. Parra, V. R. D. La; Dooren, T. Van; Allasia, S.; Chaltin, P.; Griffioen, G.; Marchand, A.; Kilonda, A. Indole Amide Derivatives and Related Compounds for Use in the Treatment of Neurodegenerative Diseases. WO2010142801A1, 2010.
213. Hu, H.; Chen, F.; Dong, Y.; Liu, Y.; Gong, P. Discovery of Novel Dual C-Met/HDAC Inhibitors as a Promising Strategy for Cancer Therapy. *Bioorg. Chem.* **2020**, 101 (January), 103970. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103970>.