

ПСЕВДОТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ СПИРО[ФУРАН-2,3'-ОКСИНДОЛОВ]: ГЕНЕРИРОВАНИЕ ДИАЗООКСИНДОЛА *IN SITU*

© 2023 г. П. А. Топанов^{1,2}, М. В. Дмитриев², С. Ю. Баландина², Ю. В. Шкляев¹,
И. В. Машевская², А. Н. Масливец^{2,*}

¹ Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук –
филиал «Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук»,
Пермь, 614013 Россия

² Пермский государственный национальный исследовательский университет, ул. Букирева 15, Пермь, 614990 Россия
*e-mail: koh2@psu.ru

Поступило в редакцию 21 сентября 2023 г.

После доработки 21 сентября 2023 г.

Принято к печати 2 октября 2023 г.

Установлено, что гидразон изатина при взаимодействии с N-замещенными пирролохиноксалинтрионами окисляется до диазооксиндола и вступает в формальную реакцию [4+1] циклоприсоединения с N-замещенными пирролохиноксалинтрионами с образованием соединений, содержащих спиро[фуран-2,3'-оксиндольный] фрагмент, интересный с точки зрения медицинской химии. При взаимодействии диазооксиндолов с N-незамещенными пирролохиноксалинтрионами образуются аналогичные замещенные спиро[фуран-2,3'-оксиндолы]. Полученные соединения обладают умеренной противомикробной активностью.

Ключевые слова: циклоприсоединение, гидразон изатина, диазооксиндол, спиро[фуран-2,3'-оксиндол], хиноксалин, противомикробная активность

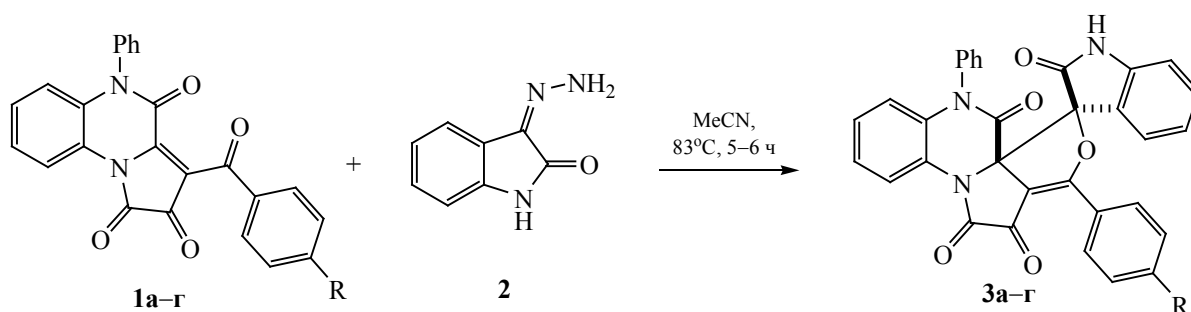
DOI: 10.31857/S0044460X23110057, **EDN:** PBZNCM

Оксиндольный фрагмент входит в состав многих природных биологически активных соединений, поэтому синтез разнообразных молекул, содержащих спирооксиндольный фрагмент, привлекает внимание исследователей [1–7]. Многие из этих молекул являются аналогами природных биологически активных соединений и обладают ярко выраженной биологической активностью [8–15]. Пирролохиноксалинтрионы, представители одного из классов гетеро[е]пиррол-2,3-дионов, являются высокоэлектрофильными соединениями [16, 17], способными вступать в различные реакции с бинуклеофилами и давать продукты гетероциклизаций и гетерорециклизаций, обладающие антибактериальной и анальгетической активностями [18–21]. Целью настоящего исследования

является изучение превращений пирролохиноксалинтрионов под действием гидразона изатина для получения потенциально полезных биологически активных соединений.

В качестве исходных соединений для изучения взаимодействия взяты N-фенилпирролохиноксалинтрионы **1a–г** (далее пирролдионы **1a–г**) и гидразон изатина **2** (схема 1). Реакция проведена с использованием безводного ацетонитрила в качестве растворителя при температуре 83°C в течение 5–6 ч (до полного исчезновения фиолетовой окраски исходных пирролдионов **1a–г**). Однако, вместо ожидаемых продуктов присоединения первичной аминогруппы гидразона изатина **2** по атому C^{3a} [20, 21], замещения атома кислорода при атоме C² [19] или разрыва связи N¹⁰–C¹ с последующей

Схема 1.

R = H (**a**), Cl (**б**), CH₃ (**в**), NO₂ (**г**).

гетероциклизацией [18–20] – реакций, характерных для пирролдионов, – получены (5*S**,5*aS**)-3-арил-7-фенилспиро[фуро[3',4':2,3]–пирроло[1,2-*a*]-хиноксалин-5,3'-индолин]-1,2,2',6(7*H*)-тетраоны **3а–г**. Соединения **3а–г** формально соответствуют продуктам реакции [4+1] циклоаннелирования еноновой системы C^{3a}=C³–C=O исходных пирролдионов **1а–г** атомом C³ оксиндольного фрагмента. Структура соединения **3а** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА). По данным РСА, соединение **3а** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с ацетонитрилом в соотношении 1:1 (рис. 1). Молекула растворителя на рисунке не изображена. Кристалл состоит из

молекул только одного диастереомера. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **3а–г** присутствует один набор сигналов, что говорит о диастереоселективном протекании описываемой реакции.

При анализе реакционной смеси после синтеза соединения **3а** методом ВЭЖХ-МС обнаружен интенсивный пик с отношением *m/z* 395 (ESI[–]), который соответствует массе [M + 2 – H][–], где *M* – молекулярная масса исходного пирролдиона **1а**. Обнаруженный пик, вероятно, является пиком продукта восстановления исходного пирролдиона **1а**. На основании этого предположен механизм протекания реакции (схема 2): на первом этапе за счет восстановления пирролдиона **1а** по связи C^{3a}=C³ происходит окисление гидразона изатина **2** до диазооксиндола **4а**. Образующийся диазооксиндол **4а** атакует атом C^{3a} второй молекулы пирролдиона **1а** отрицательно заряженным атомом C³, далее отрицательно заряженный атом кислорода ароматической группы интермедиата атакует атом C³ оксиндольного фрагмента с отщеплением молекулы азота и замыканием дигидрофуранового цикла. Аналогичная схема описана в реакции диазооксиндола **4а** с 5-оксааналогами пирролдионов **1а–г** – пирролобензоксазинтрионами [22].

Для доказательства протекания реакции по предлагаемому пути проведен встречный синтез из пирролдионов **1а–г** и предварительно полученных диазооксиндолов **4а, б** (схема 3), в результате которого получены соединения **3а–д**, константы которых совпали с ранее полученными. Таким образом показано, что в условиях реакции гидразон изатина **2а** легко окисляется, что и приводит к наблюдаемым результатам.

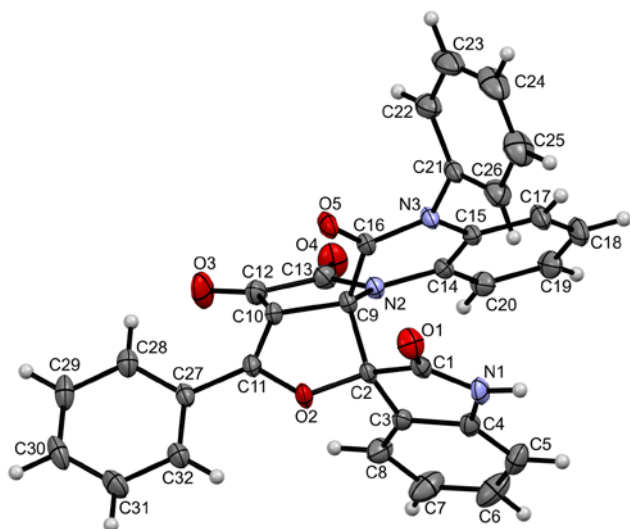


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **3а** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности.

Схема 2.

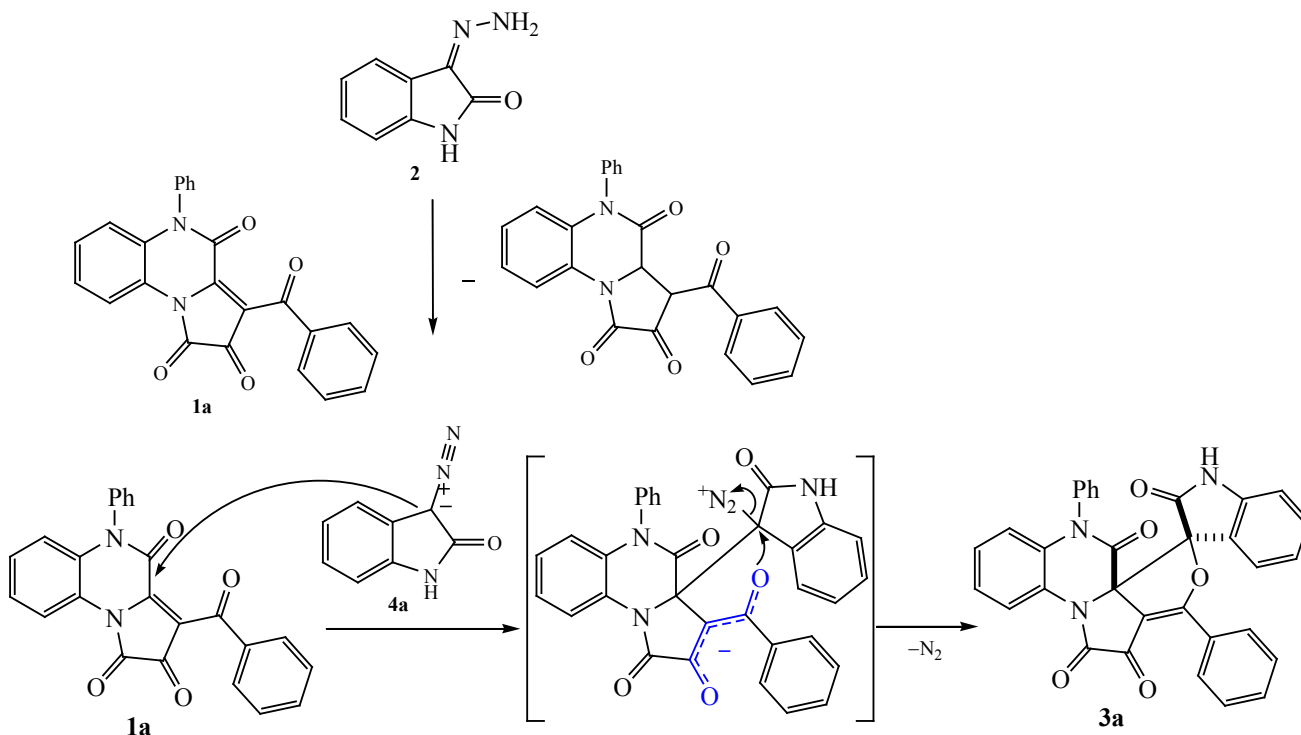
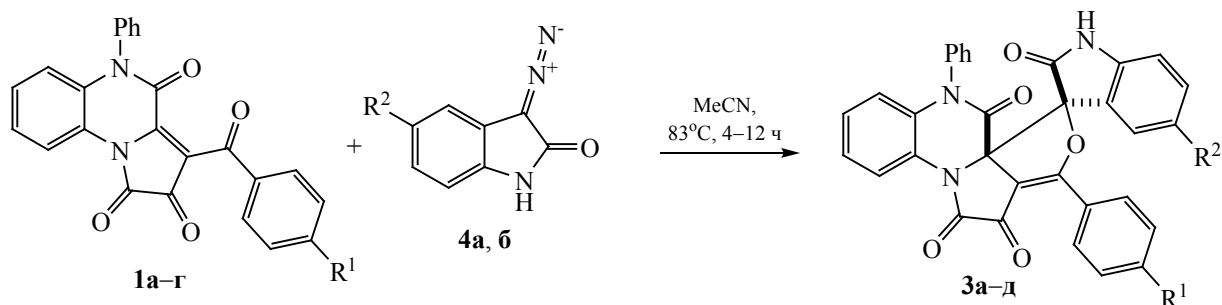


Схема 3.



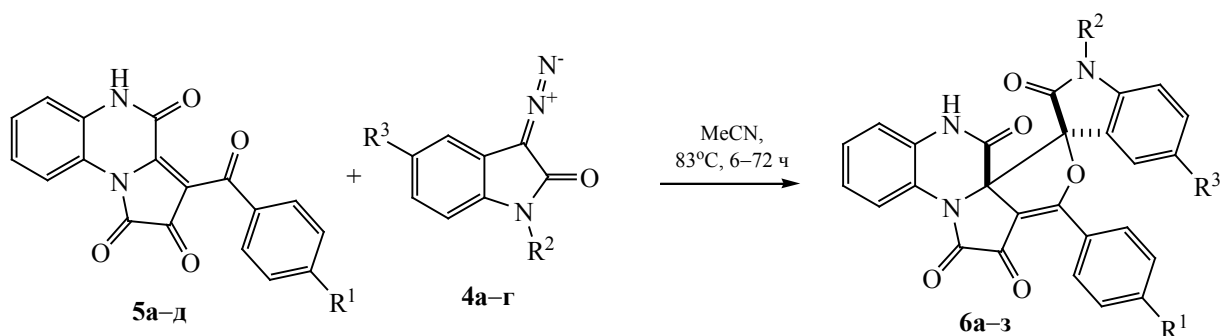
$R^1 = H$ (1a), Cl (1b), CH_3 (1в), NO_2 (1r); $R^2 = H$ (4a), Br (4б); $R^2 = H$, $R^1 = H$ (3a), Cl (3б), CH_3 (3в), NO_2 (3r); $R^1 = H$, $R^2 = Br$ (3д).

При взаимодействии N-незамещенных пирролохиноксалинтрионов **5a–г** с гидразоном изатина **2** образуется труднорастворимая смесь продуктов, в которой присутствуют лабильные продукты присоединения аминогруппы гидразона изатина **2**, вероятно, по атому C^{3a} пирролдионов **5a–г**, о чем свидетельствует нарастание фиолетового цвета (исходных пирролдионов **5a–г**) при нагревании этой смеси [11, 12].

При реакции N-незамещенных пирролохиноксалинтрионов **5a–д** с диазооксиндолами **4a–г** образуются (5S*,5aS*)-3-арилспиро-[фуоро[3',4':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалин-5,3'-индолин]-1,2,2',6(7H)-тетраоны **6a–з** (схема 4), близкие по структуре соединениям **3a–д** (схема 1).

Спектральные характеристики соединений **3a–д** и **6a–з** близки. В спектрах ЯМР 1H соединений

Схема 4.



$R^2 = H$, $R^3 = H$ (**4a**), Br (**4б**), OCH_3 (**4в**), $R^2 = CH_2Ph$, $R^3 = H$ (**4г**); $R^1 = H$ (**5a**), Cl (**5б**), CH_3 (**5в**), NO_2 (**5г**), OCH_3 (**5д**); $R^1 = R^2 = R^3 = H$ (**6a**); $R^1 = Cl$, $R^2 = R^3 = H$ (**6б**); $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = H$ (**6в**); $R^1 = NO_2$, $R^2 = R^3 = H$ (**6г**); $R^1 = OCH_3$, $R^2 = R^3 = H$ (**6д**); $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = Br$ (**6е**); $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = OCH_3$ (**6ж**); $R^1 = H$, $R^2 = CH_2Ph$, $R^3 = H$ (**6з**).

3a–д, кроме сигналов ароматических протонов, присутствуют сигналы протонов группы NH оксиндольного фрагмента в области 10.81–10.99 м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характерные сигналы спироатомов углерода в области 70.97–71.59 и 91.10–92.29 м. д., а также сигналы атомов углерода карбонильных групп в областях 159.90–160.66, 163.38–167.19, 169.28–169.50, 173.66–174.33 м. д. ($C^1=O$, $C^2=O$, $C^6=O$, $C_{\text{индольный}}=O$).

В спектрах ЯМР 1H соединений **6a–з** присутствуют сигналы протонов группы NH оксиндольного фрагмента в области 10.49–10.82 м. д., а также группы NH хиноксалинового фрагмента в области 11.03–11.08 м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характерные сигналы спироатомов углерода в области 71.09–72.21 и 91.28–92.52 м. д., а также сигналы атомов углерода карбонильных групп в при 160.53–161.38, 163.34–167.42, 169.12–169.95, 173.10–174.14 м. д. ($C^1=O$, $C^2=O$, $C^6=O$, $C_{\text{индольный}}=O$).

Таблица 1. Противомикробная активность соединений **3**, **6**^a

Соединение	Микроорганизм					
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>	
	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
3a	+	+	+	+	+	+
3б	1000.0	1000.0	+	+	+	+
3в	1000.0	1000.0	1000.0	+	+	+
3г	1000.0	+	+	+	1000.0	+
6a	500.0	1000.0	500.0	1000.0	500.0	1000.0
6б	+	+	+	+	+	+
6в	+	+	+	+	+	+
6г	250.0	+	1000.0	+	1000.0	+
Диоксидин	62.5	1000.0	3.9	62.5	+	+
Флуконазол	+	+	+	+	6.25	12.5
Контроль	+	+	+	+	+	+

^a МИК – минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл; МБК – минимальная бактерицидная концентрация, мкг/мл; «+» – рост микроорганизмов.

Полученные соединения были подвергнуты биологическому скринингу на противомикробную активность (табл. 1).

Таким образом, при взаимодействии N-замещенных пирролохиноксалинтрионов с гидразоном изатина происходит окисление гидразона изатина до диазооксиндола, взаимодействующего со второй молекулой пирролохиноксалинтриона по схеме формального [4+1] циклоприсоединения с образованием замещенных спиро[фуран-2,3'-оксиндолы]. В случае N-незамещенных пирролохиноксалинтрионов образуются лабильные продукты, вероятно, в результате присоединения аминогруппы гидразона изатина по атому C^{3a} пирролохиноксалинтрионов. Диазооксиндолы взаимодействуют с N-незамещенными пирролохиноксалинтрионами так же, как с пирролобензоксалинтрионами, с образованием замещенных спиро[фуран-2,3'-оксиндолы]. Полученные соединения проявляют умеренную противомикробную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

Температуры плавления определяли на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 (¹H) и 100 (¹³C) МГц] в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали сразу после растворения образца. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. Анализ реакционной массы проводили методом ультра-ВЭЖХ на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрил–вода, скорость потока – 0.6 мл/мин, УФ детектор ACQUITY UPLC PDA еλ Detector, масс-детектор Xevo TQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов, температура источника 150°C, напряжение на капилляре – 3500–4000 В, напряжение на конусе – 20–70 В, температура испарения – 150–300°C).

Исходные пирролохиноксалинтрионы **1a–г**, **5a–д** синтезированы взаимодействием соответствующих гетероциклических енаминов с оксалилхлоридом по ранее описанным методикам

[23, 24]. Исходный гидразон изатина **2** синтезирован по ранее описанной методике [25]. Исходные диазооксиндолы **4a–г** синтезированы по ранее описанным методикам [26, 27].

РСА соединения **3a** выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором [MoK_α-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [28]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [29] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по *F*² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [30] с графическим интерфейсом OLEX2 [31]. При уточнении атомов водорода использована модель *наездника* (за исключением атома водорода группы NH, уточненного независимо в изотропном приближении). Сингония кристалла (C₃₂H₁₉N₃O₅·C₂H₃N, *M* 566.55) моноклинная, пространственная группа *P*₂₁/*c*, *a* 18.782(3) Å, *b* 12.575(2) Å, *c* 11.833(3) Å, β 98.817(18)°, *V* 2761.7(9) Å³, *Z* 4, *d*_{выч} 1.363 г/см³, μ 0.094 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0537 [для 4430 отражений с *I* > 2σ(*I*)], *wR*₂ 0.1408 (для всех 6462 независимых отражений, *R*_{int} 0.0460), *S* 1.021. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2293512).

Методика получения соединений 3a–г с использованием гидразона изатина (способ 1). Смесь 0.2 ммоль 3-ароил-5-фенилпирроло[1,2-*a*]-хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов **1a–г**, 0.2 ммоль (32 мг) гидразона изатина **2** и 3 мл безводного ацетонитрила кипятили до исчезновения фиолетовой окраски исходных соединений **1a–г** (5–6 ч), охлаждали, отфильтровывали осадок соединений **3a–г**, промывали 2 мл безводного ацетонитрила.

Методика получения соединений 3a–д, 6a–з с использованием диазооксиндолы 4a–г (способ 2). Смесь 0.2 ммоль 3-ароил-5-фенилпирроло[1,2-*a*]-хиноксалин-1,2,4(5*H*)-триона **1a–г** или 0.2 ммоль 3-ароилпирроло[1,2-*a*]-хиноксалин-1,2,4(5*H*)-триона **5a–д**, 0.2 ммоль соответствующего диазооксиндола **4a–г** и 3 мл безводного ацетонитрила кипятили до исчезновения фиолетовой окраски исходных соединений **1a–г** (6–72 ч), охлаждали, отфильтровывали выпавший осадок

соединений **3а–д**, **6а–з**, промывали 2 мл безводного ацетонитрила.

(5S*,5aS*)-3,7-Дифенилспиро[фуро[3',4':2,3]-пирроло[1,2-а]хинокса-лин-5,3'-индолин]-1,2,2',6(7H)-тетраон (3а). Выход 47 мг (45%, способ 1), 89 мг (85% способ 2), т. пл. 233–234°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.33–6.36 м (1H), 6.62 д (1H, J 7.8 Гц), 6.83 д. д (1H, J 7.9, 1.4 Гц), 6.87–6.92 м (1H), 6.95–7.01 м (1H), 7.09 д. д. д (1H, J 8.4, 7.4, 1.6 Гц), 7.29 д. д. д (1H, J 7.9, 6.8, 2.2 Гц), 7.39 уш. с (2H), 7.47–7.52 м (2H), 7.58 т (2H, J 7.3 Гц), 7.72 т (2H, J 7.7 Гц), 7.82–7.87 м (1H), 8.21–8.27 м (2H), 10.81 с (1H, $\text{NH}_{\text{оксиндол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 71.05, 91.73, 105.86, 110.61, 116.71, 121.87, 122.17, 122.52, 122.62, 122.88, 123.77, 125.95, 127.16, 128.57, 128.71, 128.76, 129.30 (2C), 129.55 (2C), 129.95 (2C), 132.31, 133.24, 135.34, 137.07, 141.44, 160.31, 160.50, 166.82, 169.49, 173.86. Найдено, %: С 73.33; Н 3.66; N 8.05. $\text{C}_{32}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 73.14; Н 3.64; N 8.00.

(5S*,5aS*)-3-(4-Хлорфенил)-7-фенилспиро[фуро[3',4':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалин-5,3'-индолин]-1,2,2',6(7H)-тетраон (3б). Выход 24 мг (21%, способ 1), 88 мг (77%, способ 2), т. пл. 219–220°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.32–6.36 м (1H), 6.61 д (1H, J 7.8 Гц), 6.82 д. д (1H, J 7.9, 1.2 Гц), 6.86–6.91 м (1H), 6.99 д. т (2H, J 14.8, 7.2 Гц), 7.07–7.12 м (1H), 7.25–7.31 м (1H), 7.37 уш. с (2H), 7.49 т (2H, J 7.3 Гц), 7.55–7.61 м (2H), 7.80 д (2H, J 8.6 Гц), 8.24 д (2H, J 8.6 Гц), 10.82 с (1H, $\text{NH}_{\text{оксиндол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 71.08, 91.93, 106.27, 110.59, 116.72, 121.89, 122.11, 122.48, 122.63, 122.90, 123.89, 124.76, 127.20, 128.58, 128.72 (2C), 129.56 (2C), 129.61 (2C), 131.43 (2C), 132.35, 133.23, 137.04, 140.20, 141.42, 160.18, 160.32, 165.37, 169.39, 174.00. Найдено, %: С 68.41; Н 3.25; N 7.55. $\text{C}_{32}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 68.64; Н, 3.24; N, 7.50.

(5S*,5aS*)-3-(4-Толил)-7-фенилспиро[фуро[3',4':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалин-5,3'-индолин]-1,2,2',6(7H)-тетраон (3в). Выход 29 мг (27%, способ 1), 48 мг (45%, способ 2), т. пл. 220–221°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.47 с (3H, CH_3), 6.35 д. д (1H, J 8.3, 0.9 Гц), 6.63 д (1H, J 7.8 Гц), 6.84 д. д (1H, J 7.9, 1.5 Гц), 6.89 т. д (1H, J 7.7, 1.1 Гц), 6.92–7.00 м (2H), 7.09 д. д. д (1H, J 8.5, 7.5, 1.6 Гц), 7.29 т. д

(1H, J 7.7, 1.7 Гц), 7.37 уш. с (2H), 7.53 д. д. т (6H, J 20.6, 14.8, 7.4 Гц), 8.15 д (2H, J 8.3 Гц), 10.81 с (1H, $\text{NH}_{\text{оксиндол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.53 (CH_3), 70.98, 91.58, 105.15, 110.62, 116.69, 121.82, 122.18, 122.54, 122.59, 122.86, 123.33, 123.62, 127.11, 128.55, 128.70 (2C), 129.54 (2C), 129.92 (2C), 130.05 (2C), 132.27, 133.22, 137.09, 141.45, 146.73, 160.42, 160.67, 167.20, 169.51, 173.66. Найдено, %: С 73.62; Н 3.94; N 7.85. $\text{C}_{33}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 73.46; Н, 3.92; N, 7.79.

(5S*,5aS*)-3-(4-Нитрофенил)-7-фенилспиро[фуро[3',4':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалин-5,3'-индолин]-1,2,2',6(7H)-тетраон (3г). Выход 27 мг (24%, способ 1), 79 мг (70%, способ 2), т. пл. 230–231°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.35 д. д (1H, J 8.3, 1.2 Гц), 6.62 д (1H, J 7.8 Гц), 6.84 д. д (1H, J 7.9, 1.6 Гц), 6.90 т. д (1H, J 7.7, 1.2 Гц), 6.97 т. д (1H, J 7.6, 1.0 Гц), 7.07–7.14 м (2H), 7.29 т. д (1H, J 7.8, 1.3 Гц), 7.38 уш. с (2H), 7.50 т. т (1H, J 7.3, 1.3 Гц), 7.58 т (2H, J 7.6 Гц), 8.44–8.48 м (2H), 8.49–8.53 м (2H), 10.85 с (1H, $\text{NH}_{\text{оксиндол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 71.22, 92.29, 108.46, 110.57, 116.75, 121.97, 122.07, 122.40, 122.63, 122.94, 124.16, 124.27 (2C), 127.29, 128.60 (2C), 128.70, 129.56 (2C), 130.84 (2C), 131.05, 132.43, 133.25, 136.96, 141.41, 150.62, 159.89 (2 C=O), 163.39, 169.28, 174.33. Найдено, %: С 67.52; Н 3.21; N 9.86. $\text{C}_{32}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: С, 67.37; Н, 3.18; N, 9.82.

(5S*,5aS*)-5'-Бром-3,7-дифенилспиро[фуро[3',4':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалин-5,3'-индолин]-1,2,2',6(7H)-тетраон (3д). Выход 69 мг (57%), т. пл. 215–217°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.34 д (1H, J 8.1 Гц), 6.57 д (1H, J 8.4 Гц), 6.86–6.96 м (2H), 7.06–7.13 м (1H), 7.33 д (2H, J 1.9 Гц), 7.44–7.52 м (2H), 7.58 т (2H, J 7.4 Гц), 7.71 т (2H, J 7.8 Гц), 7.84 т (1H, J 7.5 Гц), 8.21–8.27 м (2H), 10.99 с (1H, $\text{NH}_{\text{оксиндол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 71.59, 91.10, 105.38, 112.48, 113.90, 116.81, 121.93, 122.55, 122.63, 123.04, 124.34, 125.95, 126.86, 127.16, 128.60 (2C), 129.20 (2C), 129.58 (2C), 130.02 (2C), 133.20, 134.94, 135.24, 136.99, 140.78, 160.03, 160.45, 166.47, 169.35, 173.75. Найдено, %: С 63.72; Н 3.01; N 6.97. $\text{C}_{32}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 63.59; Н 3.00; N 6.95.

(5S*,5aS*)-3-Фенилспиро[фуро[3',4':2,3]-пирроло[1,2-а]хиноксалин-5,3'-индолин]-

1,2,2',6(7H)-тетраон (6а). Выход 64 мг (71%), т. пл. 270–271°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.60 д (1H, J 7.8 Гц), 6.77 д. д (1H, J 7.9, 1.3 Гц), 6.84 т. д (1H, J 7.7, 1.2 Гц), 6.93 д (2H, J 4.2 Гц), 7.01 д. д (1H, J 8.1, 1.0 Гц), 7.17 т. д (1H, J 8.0, 1.5 Гц), 7.26 д. т (1H, J 7.9, 4.4 Гц), 7.72 т (2H, J 7.7 Гц), 7.81–7.87 м (1H), 8.22–8.25 м (2H), 10.65 с (1H, $\text{NH}_{\text{оксиндол}}$), 11.05 с (1H, $\text{NH}_{\text{хиноксалин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 71.15, 91.91, 105.66, 110.51, 115.64, 121.41, 121.60, 122.12, 122.26, 122.40, 123.68, 125.98, 127.38, 129.25 (2C), 129.94 (2C), 130.40, 132.19, 135.31, 141.44, 160.83, 160.96, 166.83, 169.29, 173.65. Найдено, %: С 69.65; Н 3.38; N 9.41. $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 69.49; Н 3.36; N 9.35.

(5S*,5aS*)-3-(4-Хлорфенил)спиро[фу-ро[3',4':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалин-5,3'-индолин]-1,2,2',6(7H)-тетраон (6б). Выход 73 мг (76%), т. пл. 252–254°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.60 д (1H, J 7.8 Гц), 6.76–6.80 м (1H), 6.81–6.87 м (1H), 6.90–6.98 м (2H), 6.99–7.03 м (1H), 7.14–7.20 м (1H), 7.22–7.29 м (1H), 7.77–7.83 м (2H), 8.21–8.27 м (2H), 10.65 с (1H, $\text{NH}_{\text{оксиндол}}$), 11.06 с (1H, $\text{NH}_{\text{хиноксалин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 71.19, 92.13, 106.10, 110.50, 115.66, 121.39, 121.62, 122.13, 122.20, 122.40, 123.79, 124.80, 127.41, 129.55 (2C), 130.40, 131.42 (2C), 132.22, 140.15, 141.43, 160.66, 160.83, 165.37, 169.21, 173.81. Найдено, %: С 64.71; Н 2.93; N 8.71. $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 64.54; Н 2.92; N 8.68.

(5S*,5aS*)-3-(4-Толил)спиро[фу-ро[3',4':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалин-5,3'-индолин]-1,2,2',6(7H)-тетраон (6в). Выход 57 мг (61%), т. пл. 228–229°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.48 с (3H, CH_3), 6.60 д (1H, J 7.8 Гц), 6.77 д (1H, J 7.4 Гц), 6.84 т (1H, J 7.7 Гц), 6.88 д (1H, J 7.2 Гц), 6.93 т (1H, J 7.5 Гц), 7.01 д (1H, J 7.9 Гц), 7.14–7.20 м (1H), 7.23–7.29 м (1H), 7.53 д (2H, J 8.3 Гц), 8.14 д (2H, J 8.2 Гц), 10.64 с (1H, $\text{NH}_{\text{оксиндол}}$), 11.04 с (1H, $\text{NH}_{\text{хиноксалин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.54 (CH_3), 71.09, 91.78, 104.95, 110.52, 115.63, 121.43, 121.56, 122.11, 122.28, 122.38, 123.38, 123.54, 127.35, 129.89 (2C), 130.06 (2C), 130.38, 132.16, 141.44, 146.69, 161.00, 161.08, 167.23, 169.31, 173.46. Найдено, %: С 70.21; Н 3.70; N 9.04. $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 69.97; Н 3.70; N 9.07.

(5S*,5aS*)-3-(4-Нитрофенил)спиро[фу-ро[3',4':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалин-5,3'-индолин]-1,2,2',6(7H)-тетраон (6г). Выход 40 мг (40%), т. пл. 227–228°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.60 д (1H, J 7.4 Гц), 6.76–6.87 м (2H), 6.90–6.97 м (1H), 7.03 д. д (2H, J 12.8, 7.1 Гц), 7.14–7.21 м (1H), 7.23–7.32 м (1H), 8.39–8.56 м (4H), 10.68 с (1H, $\text{NH}_{\text{оксиндол}}$), 11.08 с (1H, $\text{NH}_{\text{хиноксалин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 71.33, 92.52, 108.36, 110.49, 115.69, 121.32, 121.70, 122.16, 122.19, 122.41, 124.04, 124.24 (2C), 127.50, 130.43, 130.84 (2C), 131.09, 132.32, 141.42, 150.59, 160.23, 160.53, 163.34, 169.12, 174.19. Найдено, %: С 63.32; Н 2.84; N 11.38. $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: С 63.16; Н 2.85; N 11.33.

(5S*,5aS*)-3-(4-Метоксифенил)спиро[фу-ро[3',4':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалин-5,3'-индолин]-1,2,2',6(7H)-тетраон (6д). Выход 60 мг (63%), т. пл. 227–228°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.94 с (3H, OCH_3), 6.60 д (1H, J 7.8 Гц), 6.77 д (1H, J 7.7 Гц), 6.81–6.88 м (2H), 6.93 т (1H, J 7.5 Гц), 7.01 д (1H, J 7.9 Гц), 7.16 т (1H, J 7.6 Гц), 7.27 д (3H, J 8.7 Гц), 8.23 д (2H, J 8.8 Гц), 10.63 с (1H, $\text{NH}_{\text{оксиндол}}$), 11.03 с (1H, $\text{NH}_{\text{хиноксалин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 55.93 (OCH_3), 71.06, 91.56, 103.62, 110.53, 115.00 (2C), 115.62, 118.44, 121.48, 121.51, 122.11, 122.28, 122.37, 123.45, 127.29, 130.36, 132.12, 132.71 (2C), 141.46, 161.27, 161.34, 165.29, 167.42, 169.39, 173.10. Найдено, %: С 67.79; Н 3.56; N 8.75. $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 67.64; Н 3.57; N 8.76.

(5S*,5aS*)-5'-Бром-3-фенилспиро[фу-ро[3',4':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалин-5,3'-индолин]-1,2,2',6(7H)-тетраон (6е). Выход 64 мг (61%), т. пл. 222–223°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.55 д (1H, J 8.4 Гц), 6.82 д (1H, J 6.4 Гц), 6.85–6.90 м (1H), 6.98–7.02 м (1H), 7.15–7.18 м (1H), 7.45 д. д (1H, J 8.4, 2.0 Гц), 7.50–7.56 м (1H), 7.72 т (2H, J 7.7 Гц), 7.84 т (1H, J 7.5 Гц), 8.20–8.25 м (2H), 10.82 с (1H, $\text{NH}_{\text{оксиндол}}$), 11.05 с (1H, $\text{NH}_{\text{хиноксалин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 72.21, 91.87, 105.81, 112.97, 114.24, 116.31, 122.02, 122.24, 122.86, 124.99, 126.55, 127.31, 127.45, 127.99, 129.20, 129.76 (2C), 130.59 (2C), 130.95, 135.41, 135.80, 141.38, 161.27, 161.38, 167.02, 169.74, 174.14. Найдено, %: С 59.33; Н 2.66; N 7.98. $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 59.11; Н 2.67; N 7.95.

(5S*,5aS*)-5'-Метокси-3-фенилспиро[фу-ро[3',4':2,3]пирроло[1,2-a]хиноксалин-5,3'-ин-долин]-1,2,2',6(7H)-тетраон (6ж). Выход 34 мг (35%), т. пл. 207–208°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.60 с (3H, OCH_3), 6.46 с (1H), 6.54 д (1H, J 8.5 Гц), 6.83–6.93 м (3H), 7.01 д (1H, J 7.9 Гц), 7.12–7.21 м (1H), 7.72 т (2H, J 7.6 Гц), 7.85 т (1H, J 7.3 Гц), 8.23 д (2H, J 7.6 Гц) 10.49 с (1H, $\text{NH}_{\text{оксиндол}}$), 11.04 с (1H, $\text{NH}_{\text{хиноксалин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 55.76 (OCH_3), 71.18, 92.05, 105.54, 110.56, 111.21, 115.64, 116.92, 121.44, 121.53, 122.15, 123.23, 125.99, 127.34, 129.24 (3C), 130.01 (2C), 130.37, 134.74, 135.30, 154.89, 160.85, 166.94, 169.16, 173.67. Найдено, %: С 67.69; Н 3.58; N 8.73. $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 67.64; Н 3.57; N 8.76.

(5S*,5aS*)-1'-Бензил-3-фенилспиро[фу-ро[3',4':2,3]пирроло[1,2-a]хиноксалин-5,3'-ин-долин]-1,2,2',6(7H)-тетраон (6з). Выход 73 мг (68%), т. пл. 229–230°C (разл.), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.58 д (1H, J 16.0 Гц), 4.83 д (1H, J 16.0 Гц), 6.66 д (1H, J 7.9 Гц), 6.85 квинтет (4H, J 8.0, 7.6 Гц), 6.95 д (1H, J 7.9 Гц), 7.03 д. т (2H, J 14.9, 7.1 Гц), 7.17–7.32 м (5H), 7.72 т (2H, J 7.7 Гц), 7.85 т (1H, J 7.4 Гц), 8.25 д (2H, J 7.5 Гц), 11.08 с (1H, $\text{NH}_{\text{хиноксалин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 43.36 (CH_2), 71.19, 91.28, 106.00, 110.26, 115.86, 121.20, 121.76, 121.79, 122.20, 123.35, 123.66, 125.95, 126.51 (2C), 127.26, 127.38, 128.65 (2C), 129.26 (2C), 129.97 (2C), 130.22, 132.30, 134.80, 135.35, 142.06, 160.64, 161.13, 166.60, 167.95, 173.51. Найдено, %: С 73.52; Н 3.90; N 7.82. $\text{C}_{33}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 73.46; Н 3.92; N 7.79.

Для исследований использовали общепринятый метод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде микрометодом [32]. Готовили исходные разведения микроорганизмов в физиологическом растворе из суточной агаровой культуры по оптическому стандарту мутности (ОСО) на 5 МЕ с использованием денситометра. После ряда разведений конечная концентрация клеток в опыте составляла 2.5×10^5 клеток/мл.

Противомикробные свойства химических веществ изучали на 3-х коллекционных условно-патогенных штаммах микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Candida albicans* (РКПГУ 1353/1277). В лунках стерильного 96-луночно-
ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 11 2023

го плоскодонного микропланшета готовили два параллельных ряда двукратных серийных разведений химических соединений в бульоне РПБ, Сабуро. В каждой лунке содержалось 150 мкл определенной концентрации испытуемого вещества и 150 мкл инокулята культуры. В последних рядах содержалась питательная среда и культура в равных объемах (контроль). Максимально испытанная концентрация соответствовала 1000.0 мкг/мл, минимальная – 1.0 мкг/мл. Микропланшет помещали в термостат спектрофотометра Ероч и измеряли оптическую плотность при длине волны 540 нм. Через 24 ч и 7 сут вновь регистрировали оптическую плотность культуральной жидкости. Результаты оценивали с помощью программного обеспечения Gen 5 спектрофотометра для микропланшета Ероч. Последняя лунка ряда с задержкой роста и показателями ОП равной оптической плотности контрольной лунки соответствует минимальной подавляющей концентрацией соединения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Топанов Павел Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7995-6966>

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

Шкляев Юрий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7016-1190>

Машевская Ирина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-4965>

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7148-4450>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 г.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boddy A.J., Bull J.A. // Org. Chem. Front. 2021. Vol. 8. N 5. P. 1026. doi 10.1039/d0qo01085e

2. Santos M.M.M. // *Tetrahedron*. 2014. Vol. 70. N 52. P. 9735. doi 10.1016/j.tet.2014.08.005
3. Xia M., Ma R.Z. // *J. Heterocycl. Chem.* 2014. Vol. 51. N 3. P. 539. doi 10.1002/jhet.1114
4. Cheng D., Ishihara Y., Tan B., Barbas III C.F. // *ACS Catal.* 2014. Vol. 4. N 3. P. 743. doi 10.1021/cs401172r
5. Gasperi T., Miceli M., Campagne J.M., Marcia de Figueiredo R. // *Molecules*. 2017. Vol. 22. N 10. P. 1636. doi 10.3390/molecules22101636
6. Pavlovskaya T.L., Redkin R.G., Lipson V.V., Atamanuk D.V. // *Mol. Divers.* 2016. Vol. 20. P. 299. doi 10.1007/s11030-015-9629-8
7. Nasri S., Bayat M., Mirzaei F. // *Top. Curr. Chem.* 2021. Vol. 379. P. 1. doi 10.1007/s41061-021-00337-7
8. Zhou L.M., Qu R.Y., Yang G.F. // *Expert Opin. Drug Discov.* 2020. Vol. 15. N 5. P. 603. doi 10.1080/17460441.2020.1733526
9. Prata-Sena M., Ramos A.A., Buttachon S., Castro-Carvalho B., Marques P., Dethoup T., Kijjoa A., Rocha E. // *Phytother. Res.* 2016. Vol. 30. N 11. P. 1862. doi 10.1002/ptr.5696
10. Riedinger C., McDonnell J. M. // *Future Med. Chem.* 2009. Vol. 1. N 6. P. 1075. doi 10.4155/fmc.09.75
11. Zak K., Pecak A., Rys B., Wladyka B., Doemling A., Weber L., Holak T.A., Dubin G. // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2013. Vol. 23. N 4. P. 425. doi 10.1517/13543776.2013.765405
12. Babu S.A., Padmavathi R., Aslam N.A., Rajkumar V. // *Stud. Nat. Prod. Chem.* 2015. Vol. 46. P. 227. doi 10.1016/B978-0-444-63462-7.00008-7
13. Yu, B., Zheng, Y. C., Shi, X. J., Qi, P. P., & Liu, H. M. // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2016. Vol. 16. N 10. P. 1315. doi 10.2174/1871520615666151102093825
14. Hügel H.M., de Silva N.H., Siddiqui A., Blanch E., Lingham A. // *Bioorg. Med. Chem.* 2021. Vol. 43. P. 116270. doi 10.1016/j.bmc.2021.116270
15. Bhatia R., Kumar B. // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 247. P. 115020. doi 10.1016/j.ejmech.2022.115020
16. Konovalova V.V., Shklyayev Y.V., Maslivets A.N. // *Arkivoc*. 2015. Vol. 2015. P. 48. doi 10.3998/ark.5550190.p008.889
17. Konovalova V.V., Maslivets A.N. // *Mini-Rev. Org. Chem.* 2019. Vol. 16. N 2. P. 173. doi 10.2174/1570193x15666180712115204
18. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Куслина Л.В., Мокрушин И.Г., Шуров С.Н., Масливец А.Н. // *Хим.-фарм. ж.* 2011. № 45. Т. 11. С. 12; Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Kuslina L.V., Mokrushin I.G., Shurov S.N., Maslivets A.N. // *Pharm. Chem. J.* 2012. Vol. 45. P. 660. doi 10.1007/s11094-012-0697-0
19. Сучкова Н.В., Махмудов Р.Р., Машевская И.В., Куслина Л.В., Масливец А.Н. // *Хим.-фарм. ж.* 2013. № 47. Т. 9. С. 18; Suchkova N.V., Makhmudov R.R., Mashevskaya I.V., Kuslina L.V., Maslivets A.N. // *Pharm. Chem. J.* 2013. Vol. 47. P. 470. doi 10.1007/s11094-013-0982-6
20. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Александрова Г.А., Дувалов А.В., Масливец А.Н. // *Хим.-фарм. ж.* 2001. № 35. Т. 2. С. 11; Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Aleksandrova G.A., Duvalov A.V., Maslivets A.N. // *Pharm. Chem. J.* 2001. Vol. 35. P. 69. doi 10.1023/A:1010464619724
21. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Александрова Г.А., Кудинова О.С., Кольцова С.В., Голенева А.Ф., Масливец А.Н. // *Хим.-фарм. ж.* 2000. № 34. Т. 12. С. 13; Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Aleksandrova G.A., Kudina O.S., Kol'tsova S.V., Goleneva A.F., Maslivets, A.N. // *Pharm. Chem. J.* 2000. Vol. 34. P. 640. doi 10.1023/A:1010443516455
22. Topanov P.A., Maslivets A.A., Dmitriev M.V., Mashevskaya I.V., Shklyayev Y.V., Maslivets A.N. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2022. Vol. 18. N 1. P. 1532. doi 10.3762/bjoc.18.162
23. Боздырева К.С., Смирнова И.В., Масливец А.Н. // *ЖОрХ*. 2005. Т. 41. Вып. 17. С. 1101; Bozdyreva K.S., Smirnova I.V., Maslivets A.N. // *Russ. J. Org. Chem.* 2005. Vol. 41. N 7. P. 1081. doi 10.1007/s11178-005-0296-6
24. Машевская И.В., Мокрушин И.Г., Боздырева К.С., Масливец А.Н. // *ЖОрХ*. 2011. Т. 47. Вып. 2. С. 261; Mashevskaya I.V., Mokrushin I.G., Bozdyreva K.S., Maslivets A.N. // *Russ. J. Org. Chem.* 2011. Vol. 47. N 2. P. 253. doi 10.1134/S1070428011020151
25. Yang Q., Dai G.L., Yang Y.M., Luo Z., Tang Z.Y. // *J. Org. Chem.* 2018. Vol. 83. N 12. P. 6762. doi 10.1021/acs.joc.8b00737
26. Marek L., Kolman L., Váňa J., Svoboda J., Hanusek J. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2021. Vol. 17. N 1. P. 527. doi 10.3762/bjoc.17.47
27. Zhai C., Xing D., Jing C., Zhou J., Wang C., Wang D., Hu W. // *Org. Lett.* 2014. Vol. 16. N 11. P. 2934. doi 10.1021/ol5010752
28. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
29. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A)*. 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
30. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
31. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
32. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 509 с.

Pseudo-Three-Component Spiro[dihydrofuran-2,3'-oxindoles] Synthesis: *In Situ* Generation of Diazooxindole

P. A. Topanov^{a,b}, M. V. Dmitriev^b, S. Yu. Balandina^b, I. V. Mashevskaya^b,
Y. V. Shklyayev^a, and A. N. Maslivets^{b,*}

^a Institute of Technical Chemistry, Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
Perm, 614013 Russia

^b Perm State University, Perm, 614990 Russia

*e-mail: koh2@psu.ru

Received September 21, 2023; revised September 21, 2023; accepted October 2, 2023

Upon reaction with *N*-substituted pyrroloquinoxalinetriones, isatin hydrazone is oxidized to diazooxindole and enters into a formal [4+1] cycloaddition reaction with *N*-substituted pyrroloquinoxalinetriones to form compounds containing a spiro[dihydrofuran-2,3'-oxindole] fragment, which is interesting for medicinal chemistry. The reaction of diazooxindoles with *N*-unsubstituted pyrroloquinoxalinetriones afforded analogous substituted spiro[dihydrofuran-2,3'-oxindoles]. The resulting compounds have moderate antimicrobial activity.

Keywords: cycloaddition, isatin hydrazone, diazooxindole, spiro[furan-2,3'-oxindole], quinoxaline, antimicrobial activity