

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Пермский государственный национальный исследовательский университет»

На правах рукописи

Кобелев Александр Иванович

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ с 1,3-*NH,SH*- И
1,3-*NH,NH*-БИНУКЛЕОФИЛАМИ

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор,
Масливец Андрей Николаевич

Пермь – 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1 Взаимодействие с моноклеофильными реагентами.....	10
1.1.1 Взаимодействие с <i>O</i> -нуклеофилами	10
1.1.2 Взаимодействие с <i>N</i> -нуклеофилами.....	11
1.1.3 Взаимодействие с <i>C</i> -нуклеофилами.....	12
1.2 Взаимодействие с бинуклеофильными реагентами	14
1.2.1 Взаимодействие с 1,3- <i>CH,OH</i> -бинуклеофилами	14
1.2.2 Взаимодействие с 1,3- <i>NH,NH</i> -бинуклеофилами.....	16
1.2.3 Взаимодействие 1,3- <i>CH,NH</i> -бинуклеофилами	17
1.2.4 Взаимодействие с 1,4- <i>NH,NH</i> -бинуклеофилами.....	24
1.2.5 Взаимодействие с 1,4- <i>SH,NH</i> -бинуклеофилами	26
ГЛАВА 2. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ С 1,3- <i>NH,SH</i> - И 1,3- <i>NH,NH</i> -БИНУКЛЕОФИЛАМИ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ).	29
2.1. Синтез 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов.....	29
2.2. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с мочевиной	33
2.3. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с <i>N,N'</i> -диметилмочевиной	36
2.4. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с <i>N,N'</i> -дифенилмочевиной.....	38
2.5. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с <i>N</i> -фенилмочевиной	41
2.6. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с <i>N</i> -бензилмочевиной	44
2.7. Исследование взаимодействия 3-ацилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиобензамидом	47
2.8. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиацетамидом	50

2.9. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с <i>N</i> -фенил тиоацетамидом	59
2.10. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиомочевинной	62
2.11. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с дизамещенными тиомочевинами	68
2.12. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с монозамещенными тиомочевинами	74
2.13. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с <i>N,N'</i> -дифенилгуанидином.....	78
2.14. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиокарбогидразидом	81
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	91
3.1. Методики синтеза и физико-химические свойства соединений	91
3.2. Исследование биологической активности синтезированных соединений	144
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	147
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Потребность человечества в новых антибактериальных агентах возросла в последние годы в связи с появлением новых штаммов патогенных микроорганизмов, развитием антибиотикорезистентности и возрастанием опасности возникновения “супербактерии”, устойчивой ко всем известным антибиотикам. Наиболее эффективной стратегией создания антибактериальных агентов является поиск среди метаболитов живых организмов. Однако этот метод имеет ряд существенных недостатков: сложность выделения индивидуальных соединений, определения их структуры, экономическая нерентабельность или сложность их синтеза и многие другие. Поэтому перспективным является подход, основанный на поиске антибактериальных веществ среди синтетических продуктов, близких по структуре к природным метаболитам, обладающим антимикробным действием.

3-Гидрокси-1*H*-пиррол-2(5*H*)-оны представляют интерес для исследователей в связи с обнаружением в природе веществ, содержащих этот остов и проявляющих выраженную биологическую активность. Среди них леополиевая кислота, выделенная из ризосферы растения *Juniperus excels*, проявляющая противогрибковую [1] и антибактериальную активности [1, 2], и клаузенамид, выделенный из листьев вампи (*Clausena lansium*) и проявляющий гепатопротекторную [3] и ноотропную активности [4].

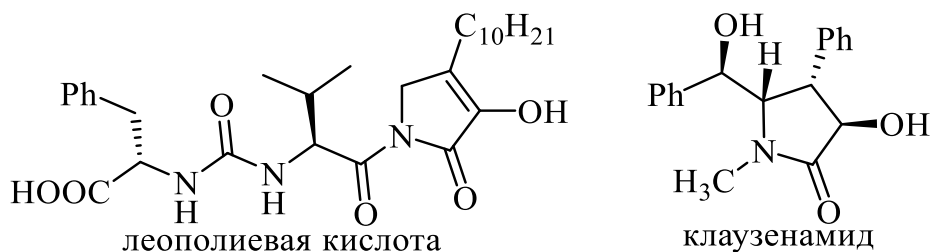


Рисунок 1.1 – Биологически активные производные 3-гидрокси-1*H*-пиррол-2(5*H*)-онов.

1*H*-Пиррол-2,3-дионы, содержащие в положении 5 ацильные заместители, наиболее часто реагируют с 1,3-бинуклеофилами по схеме

последовательного присоединения нуклеофильных центров к атому C⁵ и карбонильной группе ацильного заместителя в положении 5 пирролдиона. В результате этого взаимодействия образуется спиро-*бис*-гетероциклическая система, образованная 3-гидрокси-1*H*-пиррол-2(5*H*)-оном, связанным с пятичленным гетероциклом через спироузел в положении 4 (Схема 1.1). Варьируя строение 1,3-бинуклеофила, можно надстраивать к пирролу разнообразные гетероциклы через спироузел.

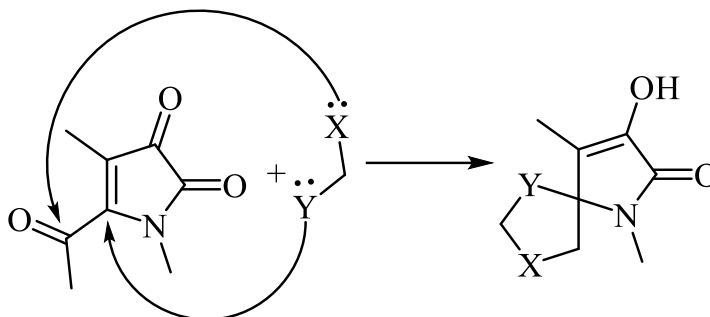


Схема 1.1

Степень разработанности темы исследования. Большинство ранее проведенных исследований посвящено изучению взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов лишь с некоторыми 1,3-*NH,NH*-бинуклеофилами (1,3-дифенилгуанидином, незамещенными тиомочевинной и мочевинной (см. раздел 1.2.2. с.16-17)).

Цель работы. Установление закономерностей взаимодействия 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 1,3-бинуклеофильными *NH,NH*- и *SH,NH*-реагентами.

Задачи исследования.

- Синтез 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов (ПБТ).
- Исследование взаимодействия ПБТ с тиоамидами, тиомочевинами и их кислородными аналогами, 1,3-дифенилгуанидином, тиокарбогидразидом.
- Изучение антибактериальной активности продуктов синтеза.

Научная новизна:

- Найдено, что 3-ацилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы реагируют с 1,3-*NH,NH*- и 1,3-*SH,NH*-бинуклеофильными реагентами (тиобензамид, *N*-ацетилтиомочевина, моно- и *N,N'*-дизамещенные мочевины, *N,N'*-дифенилгуанидин) путём последовательного присоединения нуклеофильных центров бинуклеофила к атомам C^{3a} и C^4 с раскрытием бензоксазинового цикла и образованием соответствующих спиро-гетероциклических систем.
- Показано, что направление реакции ПБТ с полиидентными бинуклеофилами (тиомочевинами, тиацетамидом) зависит от природы нуклеофильных центров реагентов, наличия заместителей у этих центров, а также от температуры проведения реакции.
- Обнаружена двойственная реакционная способность тиомочевин, реагирующих как *SH,NH*- и как *NH,NH*-бинуклеофилы. Подобраны условия реализации того или иного направления реакции.
- Впервые исследованы реакции 3-ацилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиацетамидами. Обнаружена двойственная реакционная способность тиаамидов, реагирующих как *SH,NH*- и как *SH,NH*-бинуклеофилы. Подобраны условия реализации того или иного направления реакции.
- Найдено, что 3-ацилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы реагируют с тиокарбогидразидом с образованием 4-амино-1,2,4-триазинов.

Теоретическая значимость. Установлены закономерности взаимодействия 3-ацилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *NH,NH*-, *SH,NH*- и *SH,NH*- 1,3-бинуклеофилами. Выявлены факторы влияния пространственных и электронных особенностей строения реагентов и условий проведения на регионаправленность реакций.

Практическая значимость:

Разработаны новые методы синтеза спиро[пиррол-2,4'-имидазолов], спиро[пиррол-3,2'-пирролов], спиро[пиррол-2,5'-тиазолов], содержащих функциональные ароматические и алкоксикарбонильные группы, ранее не описанных пирроло[3,2-*c*]пиридинов (5-азаизатинов), новые подходы к построению гетероциклической системы пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазина. Обнаружена термическая перегруппировка спиро[пиррол-2,5'-тиазолов] в спиро[имидазол-4,2'-пирролы] или спиро[пиррол-3,2'-пирролы].

Предлагаемые методы могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии. Среди полученных продуктов обнаружены соединения, проявляющие анальгетическую и противомикробную активность.

Методология и методы исследования. В рамках проведенных исследований использован широкий набор классических методов органической химии. Структуры синтезированных соединений доказана с применением современных методов установления структуры и состава: спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ультра-высокоэффективной жидкостной хромато-масс спектрометрии, элементного, а также рентгеноструктурного анализа. Контроль и оптимизация условий протекания реакций выполнены методами спектроскопии ЯМР ^1H , ультра-высокоэффективной жидкостной хромато-масс спектрометрии и тонкослойной хроматографии.

Положения, выносимые на защиту:

- Общие закономерности и специфические особенности взаимодействия 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиомочевинами, мочевинами, 1,3-дифенилгуанидином, тиоамидами, тиокарбогидразидом.
- Разработка новых методов построения гетероциклических систем спиро[имидазол-4,2'-пирролов], спиро[пиррол-3,2'-пирролов],

спиро[пиррол-2,5'-тиазолов], конденсированных систем 1,2,4-триазина, пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов, пирроло[3,2-*c*]пиридинов.

- Анализ строения синтезированных рядов соединений с использованием современных физико-химических методов.

Достоверность полученных данных. Строение и чистота полученных соединений подтверждается современными физико-химическими методами.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 9 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и входящих в международные базы цитирования WoS и Scopus, 7 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций, получено 4 патента РФ.

Апробация. Результаты работы доложены на Домбайском Кластере конференций по органической химии Домбай-2016 (Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016), Всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета «Современные достижения химических наук» (Пермь, 2016 г), Всероссийском форуме «Наука будущего – наука молодых» (Казань, 2016), V Всероссийской конференции с международным участием «ЕНАМИНЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ» (Пермь, 2017), международном симпозиуме «Исследование биологической активности гетероциклов с целью создания инновационных лекарственных препаратов» (Пермь, ПГНИУ, 2017), V молодежной школы-конференции «Современные аспекты химии» (Пермь, 2018), Международной научной конференции, посвящённой 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет» (Пермь, 2018), III Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM-2019) (Екатеринбург, Пермь, 2019), V Международной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2019), Всероссийской

научной конференции с международным участием «Органическая химия для агропрома и медицины» (Пермь, ПГНИУ, 2020).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 171 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, заключения, содержит 18 рисунков. Список литературы включает 87 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Автор выражает благодарность к.х.н. Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, Галееву А.Р. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение исследований соединений методом спектроскопии ЯМР, к.х.н. Храмцовой Е.Е. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение исследований соединений методом ВЭЖХ-МС, Шавриной Т.В. (ПГНИУ, г. Пермь) за выполнение ИК спектроскопических исследований, к.фарм.н. Махмудову Р.Р. (ПГНИУ, г. Пермь), Баландиной С.Ю. и Дробковой В.А. (НИЛ «Бактерицид», г. Пермь) за проведение исследования биологической активности синтезированных соединений.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России (проект № FSNF-2020-0008, проект №4.6774.2017/8.9, проект № 4.5894.2017/7.8, проект № 965), Министерства образования Пермского края (конкурс МИГ) и РФФИ (гранты 19-33-90210, 20-43-596008, 16-43-590613, 16-43-590357, 14-03-96005) и Правительства Пермского края.

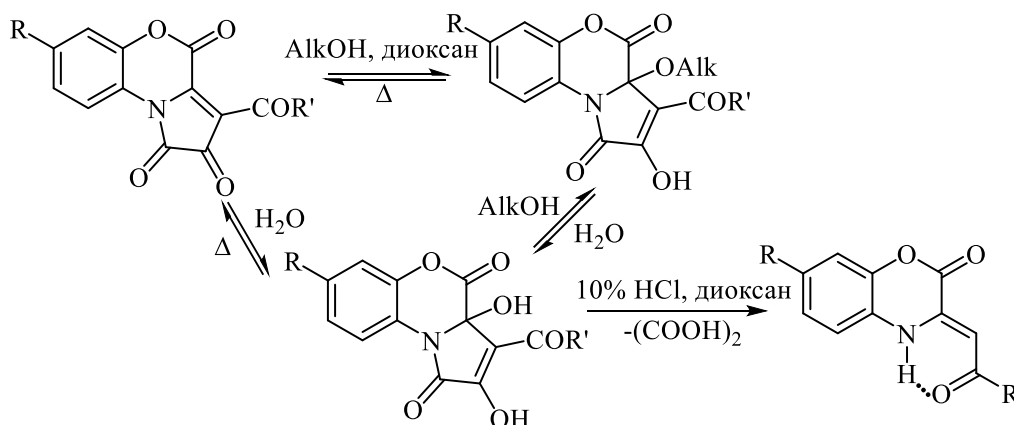
Глава 1. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Гетерено[*e*]пиррол-2,3-дионы к настоящему моменту являются не в полной мере изученным классом гетероциклов, многие партнеры по взаимодействию либо не вовлекались в реакции с этими пирролдионами, либо исследовались недостаточно детально. Вместе с тем, имеющиеся данные свидетельствуют о высокой перспективности этих исследований в плане построения пяти-, шести- и семичленных гетероциклов и новых гетероциклических систем. Целью настоящего обзора является описание нуклеофильных превращений 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных по стороне [*e*] бензоксазин-2-оновым фрагментом (3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]-бензоксазин-1,2,4-трионов) для «поиска» «новых» партнеров по взаимодействию.

1.1 Взаимодействие с мононуклеофильными реагентами

1.1.1 Взаимодействие с *O*-нуклеофилами

3-Ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]-бензоксазин-1,2,4-трионы (ПБТ) реагируют с *O*-нуклеофилами (водой и спиртами) с образованием соответствующих гидроксид- и алкокси-аддуктов к атому углерода в положении C^{3a} пирролдионов, причем это присоединение обратимо. Кислотный гидролиз данных аддуктов приводит к образованию 3-замещенных бензоксазин-2-онов (Схема 1.2) [5-7].



R = H, Me; R' = Ph, C₆H₄Me-4, C₆H₄OMe-4, C₆H₄Cl-4, C₆H₂(Me)₃-2,4,6, C₆H₄NO₂-4, C₆H₄F-4, OEt; Alk = Me, Et, Pr, Pr-*i*, *n*-Bu, *t*-Bu

Схема 1.2

1.1.2 Взаимодействие с *N*-нуклеофилами

При взаимодействии ПБТ с алкил- и ариламинами реализуются два направления нуклеофильной атаки. Первый путь (путь **а**) – образование неустойчивых продуктов присоединения молекул амина к атому углерода в положении C^{3a} ПБТ, причем присоединение амина по этому пути обратимо. Второй путь (путь **б**) — это необратимая нуклеофильная атака амином атома углерода в положении C^1 ПБТ и расщепление пиррольного цикла по связи C^1-N^{10} . В случае с алкиламинами данные соединения существуют в кольчатой форме (путь **б'**) [8]. При ужесточении условий проведения взаимодействия образуются термодинамически устойчивые 3-замещенные бензоксазин-2-оны и соответствующие диамиды щавелевой кислоты (**Схема 1.3**) [9-11].

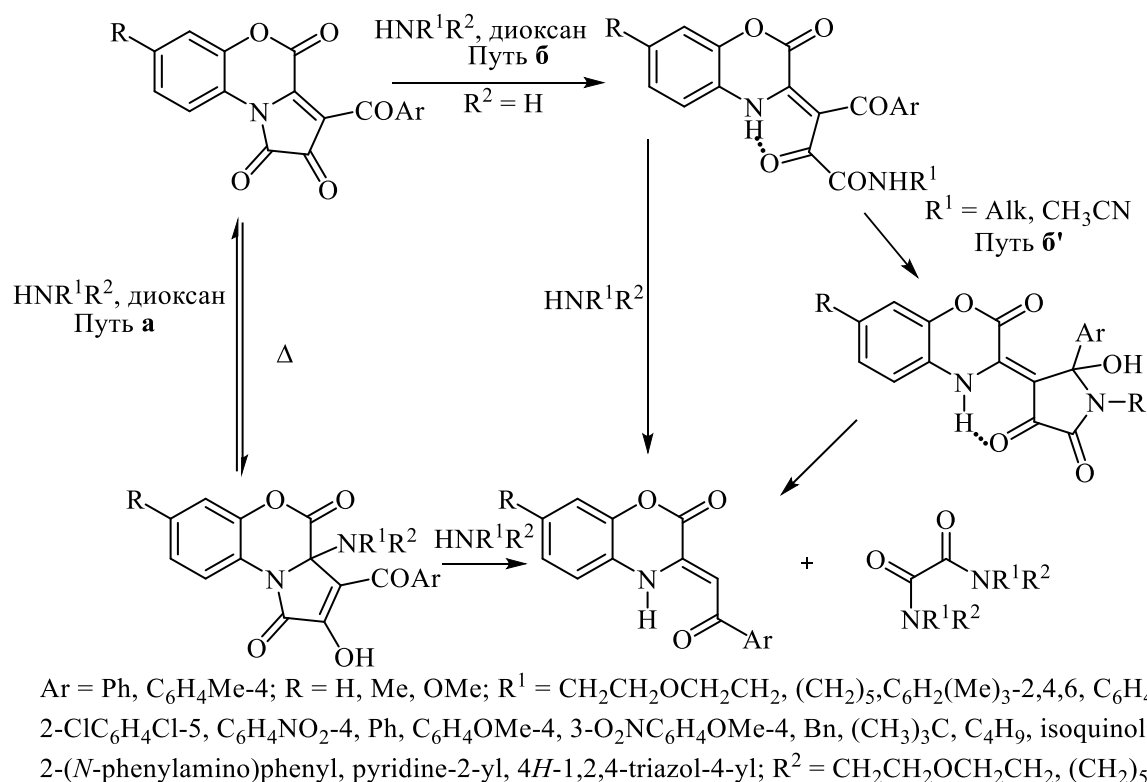


Схема 1.3

При кипячении раствора 3-бензоилпирроло[2,1-*c*][1,4]-бензоксазин-1,2,4-триона в безводном диоксане с фенилгидразином с хорошим выходом получен продукт присоединения молекулы фенилгидразина к атому углерода

в положении C^{3a} , обладающий анальгетической и антимикробной активностью (Схема 1.4) [12].

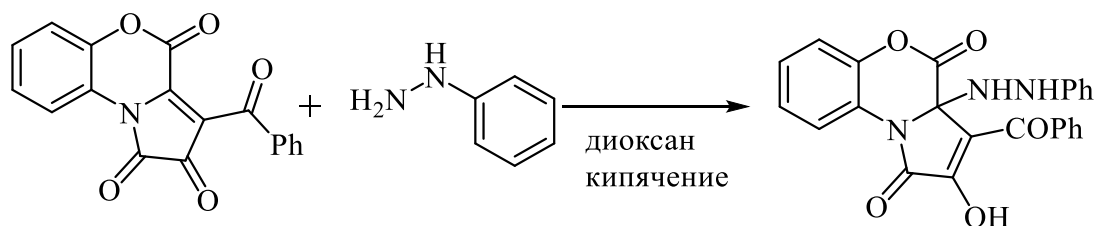


Схема 1.4

При взаимодействии ПБТ с замещенными арилгидразинами получены продукты замещения карбонильной группы в положении 2 ПБТ (Схема 1.5) [13,14].

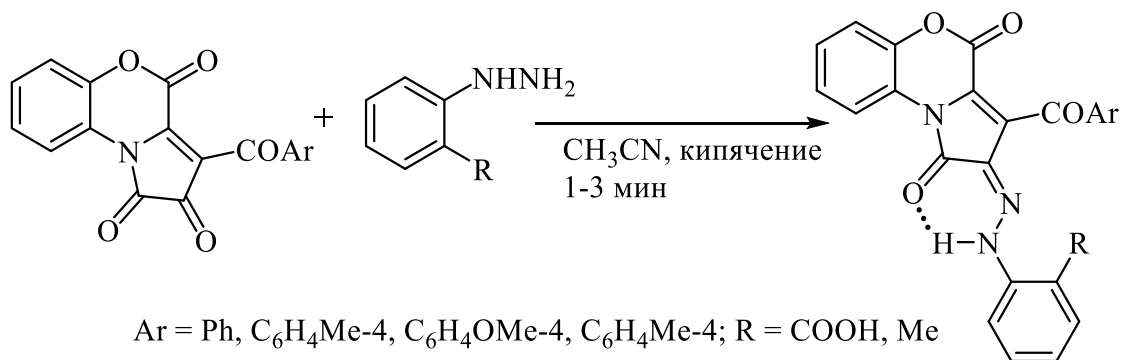
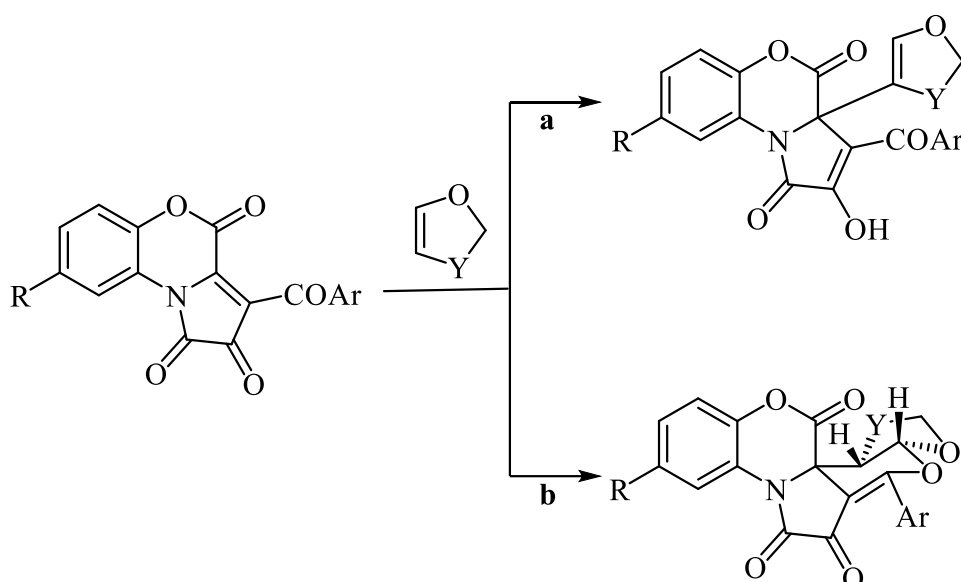


Схема 1.5

1.1.3 Взаимодействие с *C*-нуклеофилами

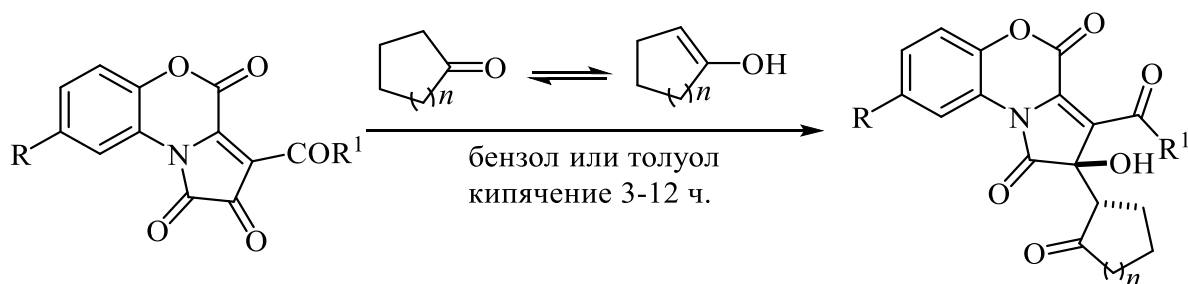
При взаимодействии ПБТ с циклическими алкоксиолефинами в качестве основных получены продукты присоединения олефина к атому углерода в положении C^{3a} (направление **a**), а в качестве минорных – эндо-циклоаддукты по сопряженной системе фрагмента $O=C-C^3=C^4$ ПБТ (направление **b**) (Схема 1.6) [15,16].



Ar = Ph, C₆H₄OEt-4, C₆H₄Br-4, C₆H₄OMe-4, C₆H₄NO₂-4; R = H, Cl; Y = CH₂, CH₂CH₂

Схема 1.6

При взаимодействии ПБТ с циклоалканонами, взятыми в соотношении 1:5, и проводимом в мягких условиях получены продукты присоединения атома углерода C² енольной формы циклоалканона к атому углерода в положении C² пирролдионов и последующей таутомеризацией до кетонной формы фрагмента циклоалканона (Схема 1.7) [17,18].



R = H, Cl; R¹ = Ph, C₆H₄Cl-4, C₆H₄Br-4, C₆H₄OMe-4, C₆H₄OEt-4, OEt; n = 1, 2, 3

Схема 1.7

Нуклеофильное присоединение группы C³H оксиндола к атому C^{3a} ПБТ приводит к образованию пары диастереомеров 3-ароил-2-гидрокси-3а-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензоксазин-1,4(3аH)-дионов, структура которых подтверждена РСА (Схема 1.8) [19].

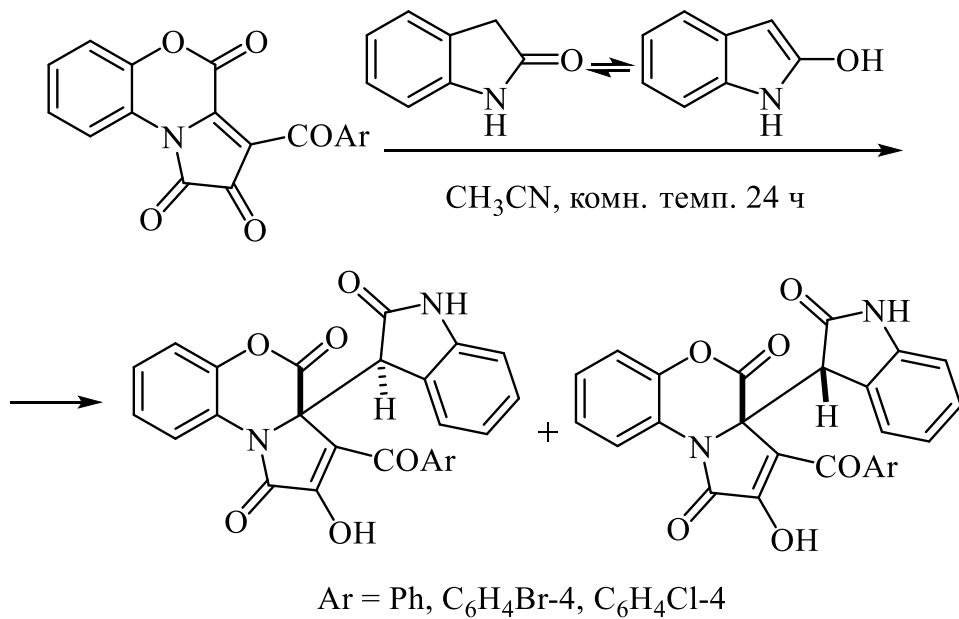


Схема 1.8

1.2 Взаимодействие с бинуклеофильными реагентами

1.2.1 Взаимодействие с 1,3-CH,OH-бинуклеофилами

При взаимодействии ПБТ с димедоном происходит последовательное присоединение β -СН- и гидроксигрупп енольной формы димедона к атомам С^{3а} и С⁴ ПБТ с разрывом связи С⁴-О⁵ и образование 3'-ароил-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксифенил)-6,6-диметил-2,2',3,4,5,5',6,7-октагидро-1'Н-спиро[1-бензофуран-3,2'-пиррол]-2,4,5'-трионов (Схема 1.9) [20,21].

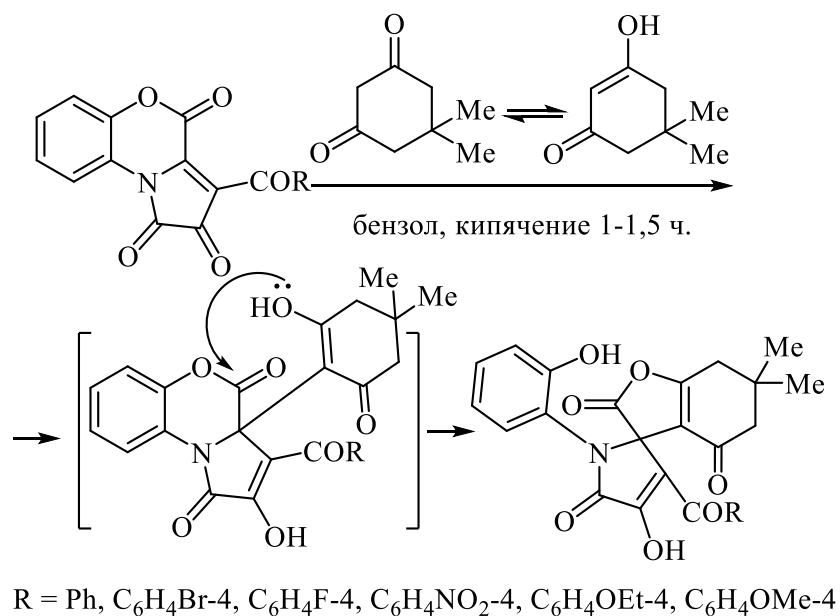


Схема 1.9

Взаимодействием ПБТ с циклоалканами, взятыми в соотношении 1:6, при ужесточении условий проведения реакции получены спиро[пиррол-2,3'-фураны], образующиеся по схеме последовательных атак групп C^2N и OH енольной формы циклоалканолов атомов углерода C^{3a} и $C^4=O$ и раскрытием бензоксазинового цикла. В некоторых случаях образующиеся соединения претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием мостиковых соединений (**Схема 1.10**) [18].

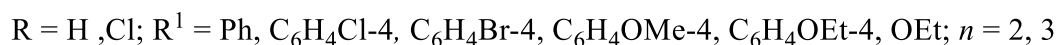
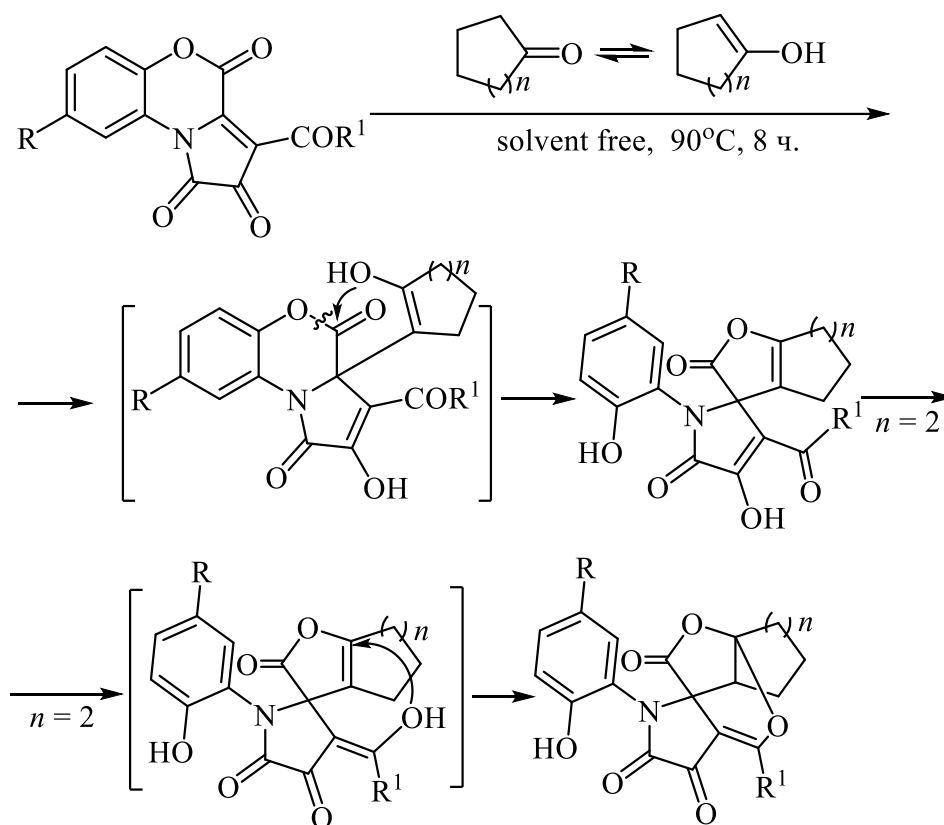


Схема 1.10

Мостиковые соединения получены при взаимодействии ПБТ с ациклическими кетонами (1:12) по близкой схеме (**Схема 1.11**) [18].

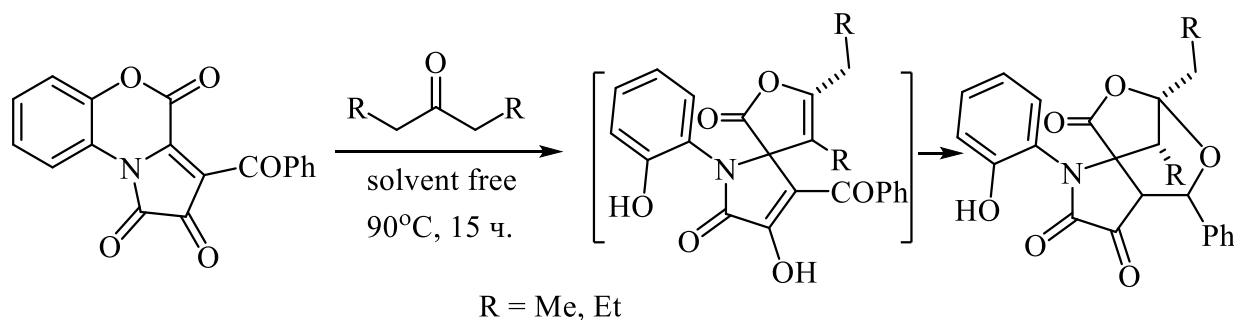


Схема 1.11

1.2.2 Взаимодействие с 1,3-*NH,NH*-бинуклеофилами

При взаимодействии ПБТ с тиомочевинной и мочевиной при кипячении в ацетонитриле образуются продукты нуклеофильной атаки аминогруппами тиомочевинной или мочевины атома углерода в положении С¹ ПБТ, разрыва пиррольного и замыканием имидазольного цикла (Схема 1.12) [22]; полученные продукты обладают антимикробной активностью в отношении штаммов *St. Aureus* и *E. coli*.

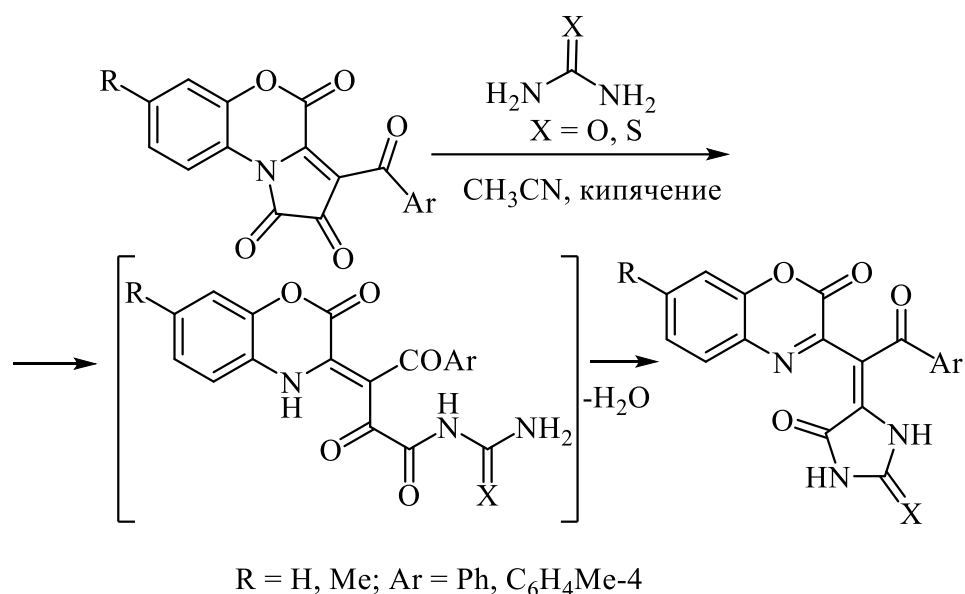


Схема 1.12

При кипячении ПБТ с тиомочевинной (1:1.5) в безводном бензоле получены 5-спирозамещенные тиогидантоины в результате последовательной атаки аминогруппами тиомочевинной атомов углерода в положении С^{3а} и С⁴ ПБТ и раскрытия оксаинового цикла (Схема 1.13) [23].

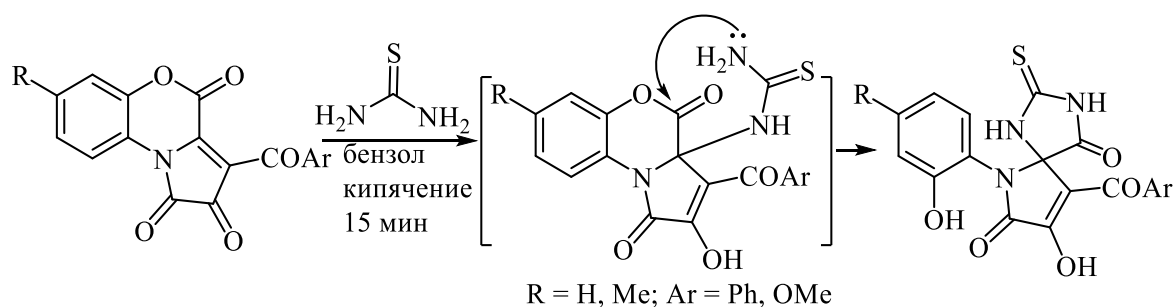


Схема 1.13

Спиро[пиррол-2,5'-имидазолидины] получены взаимодействием ПБТ с *N,N'*-дифенилгуанидином по схеме последовательных атак замещенных аминогрупп дифенилгуанидина атомов углерода C^{3a} и $C^4=O^5$ ПБТ с последующим расщеплением оксазинового цикла (Схема 1.14) [24].

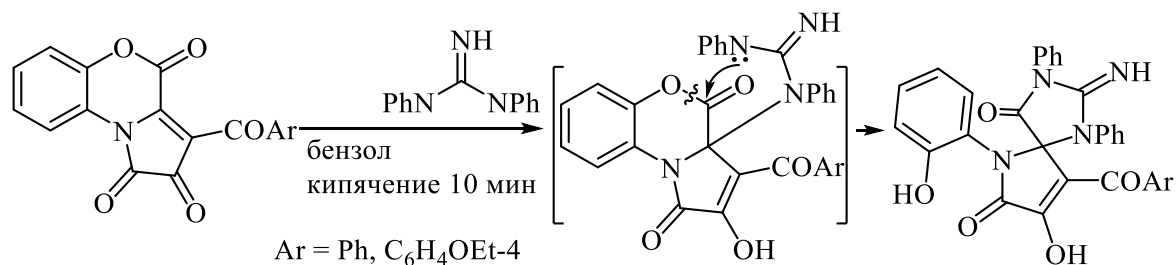
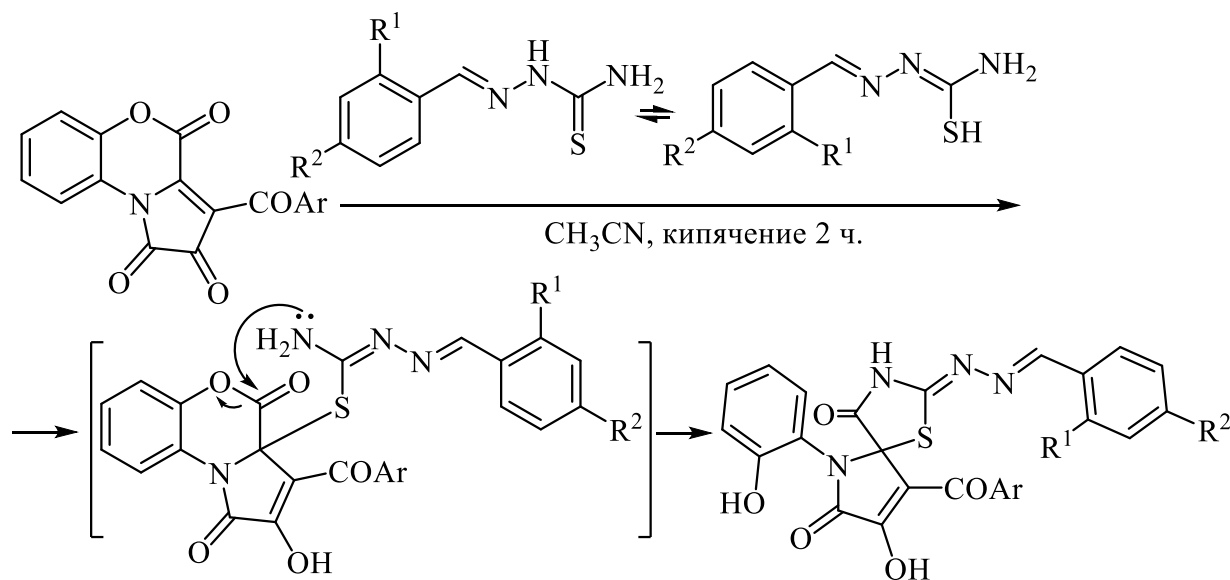


Схема 1.14

Взаимодействием ПБТ с тиосемикарбазонами ароматических альдегидов получены спиро[тиазол-5,2'-пирролы] по схеме последовательного присоединения тиольной и аминогрупп тиосемикарбазонов к атомам углерода C^{3a} и $C^4=O$ ПБТ и раскрытия оксазинового цикла по связи C^4-O^5 (Схема 1.15) [25,26].



Ar = Ph, C₆H₄Cl-4, C₆H₄Me-4, C₆H₄Br-4, C₆H₄NO₂-4; R¹ = H, F, OH, NO₂; R² = H, OH

Схема 1.15

1.2.3 Взаимодействие 1,3-*CH,NH*-бинуклеофилами

Замещенные спиро[пиррол-2,3'-пирролы] получены в результате последовательных атак бета-СН-группы и аминогруппы енаминофрагмента

незамещенного имида димедона атомов углерода C^{3a} и $C^4=O$ ПБТ и последующего раскрытия оксазинового цикла по связи C^4-O^5 (Схема 1.16) [27-29].

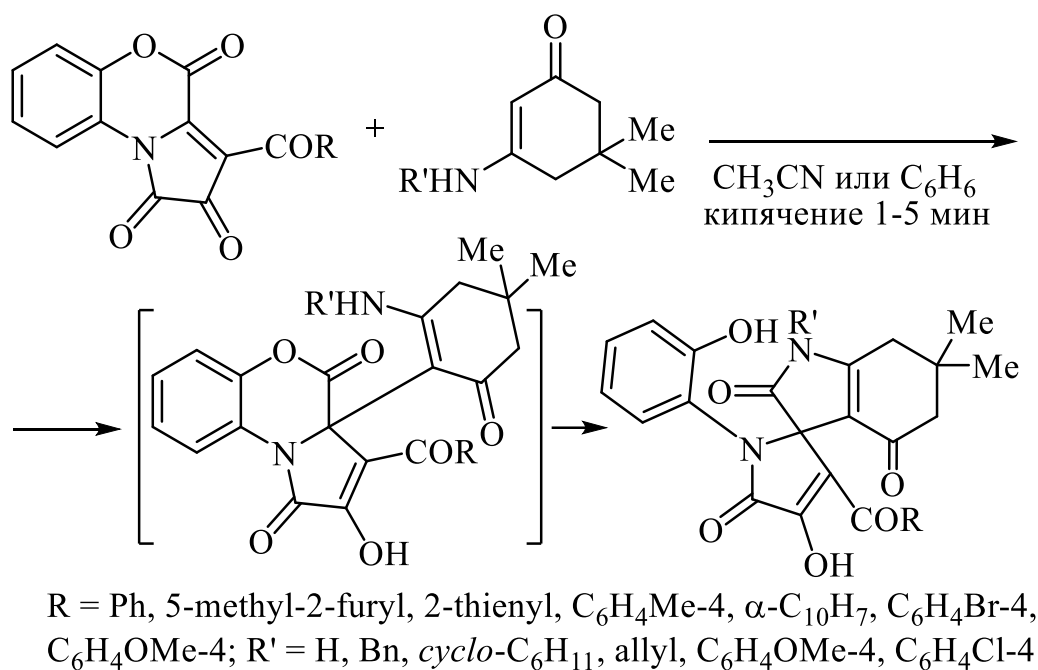


Схема 1.16

Взаимодействием ПБТ с 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинами получены 9,9-диметил-1-оксо-1,2,8,9-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-спиро-2-(3-ароил-4-гидрокси-1-*o*-гидроксифенил-5-оксо-2,5-дигидропирролы) вследствие последовательного присоединения бета-СН-группы и аминогруппы енаминоформы изохинолина к атомам углерода в положении C^{3a} и $C^4=O$ ПБТ и раскрытия оксазинового цикла по связи C^4-O^5 (Схема 1.17) [30, 31].

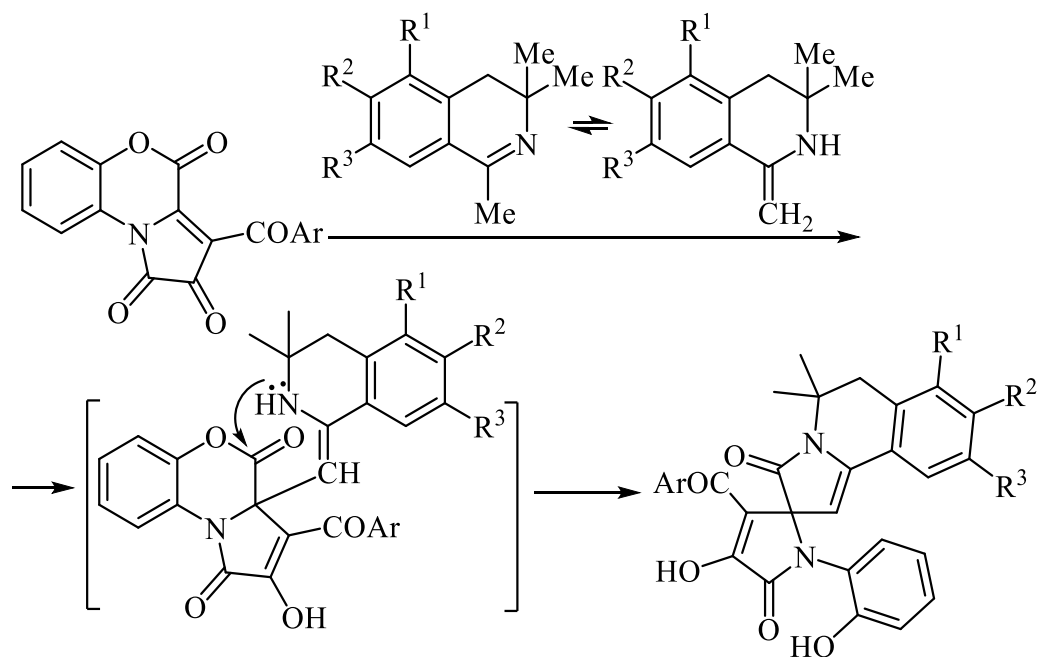


Схема 1.17

Взаимодействие ПБТ с замещенными ацетамидами 3,4-дигидроизохинолинов протекает по аналогичной схеме (Схема 1.18) [32].

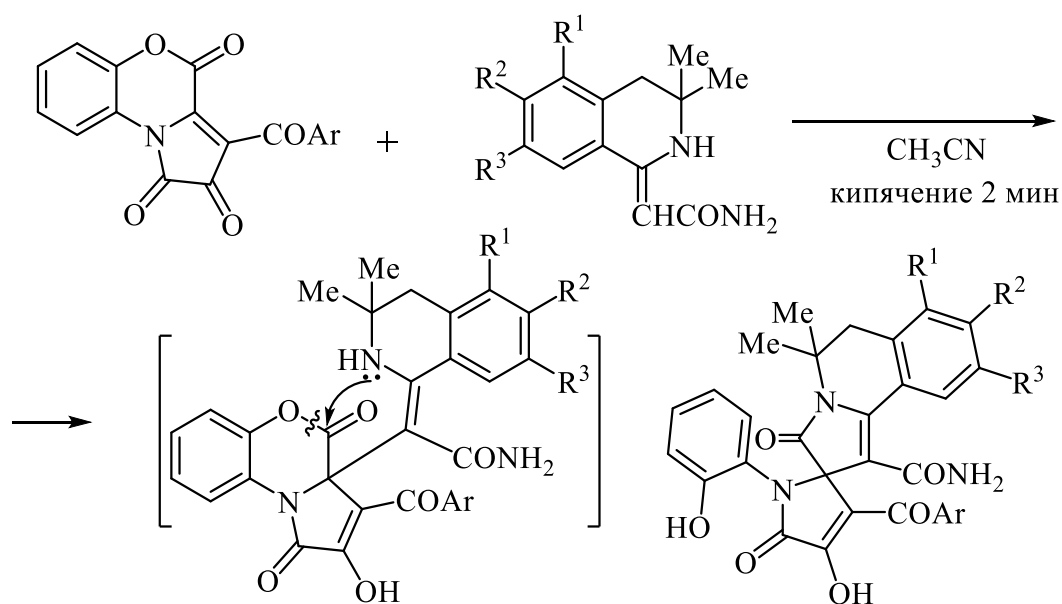


Схема 1.18

Образование спиро[пиррол-2,3'-пирролов] взаимодействием ПБТ с ациклическими β -енаминами происходит по схеме, аналогичной схеме взаимодействия с карбоциклическими енаминами (Схема 1.19) [33-35].

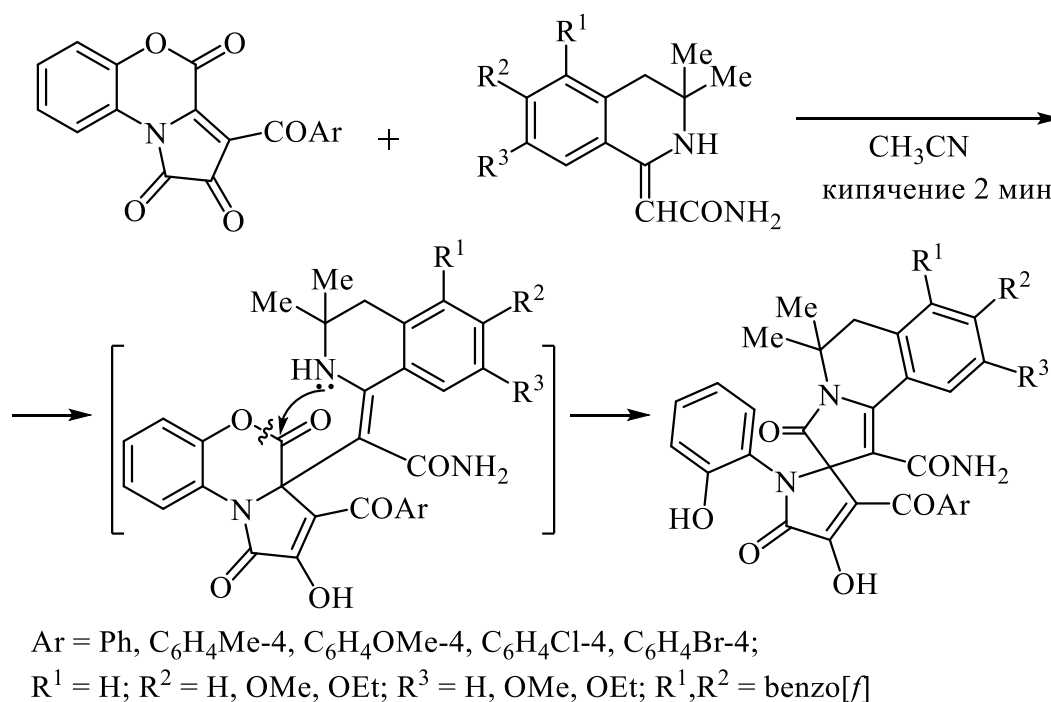


Схема 1.19

Спиросоединения, образующиеся при взаимодействии ПБТ с α -енаминоэфирами по аналогичной схеме, при нагревании подвергаются дополнительной циклизации в мостиковые соединения (Схема 1.20) [36, 37].

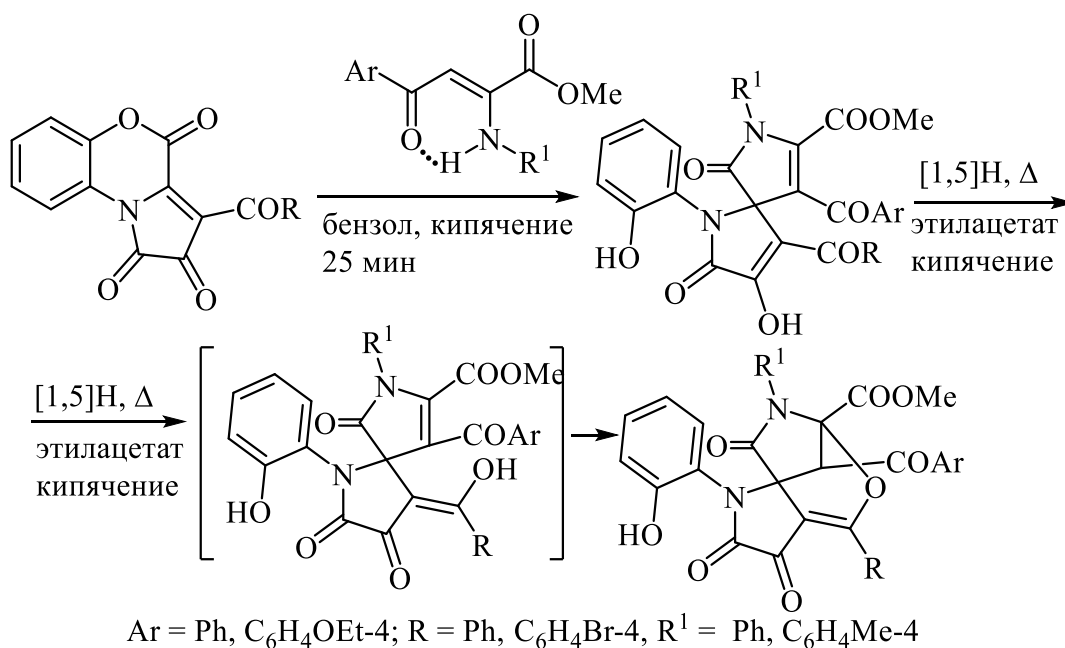


Схема 1.20

Взаимодействием ПБТ с циклическими энгидразинокетонами получены замещенные спиро[пиррол-2,3'-индолы]. Образование спиро[пиррол-2,4'-пиридазинов] не происходит, по-видимому, вследствие пониженной нуклеофильности второй аминогруппы за счет акцепторных свойств аромильной группы (Схема 1.21) [38, 39].

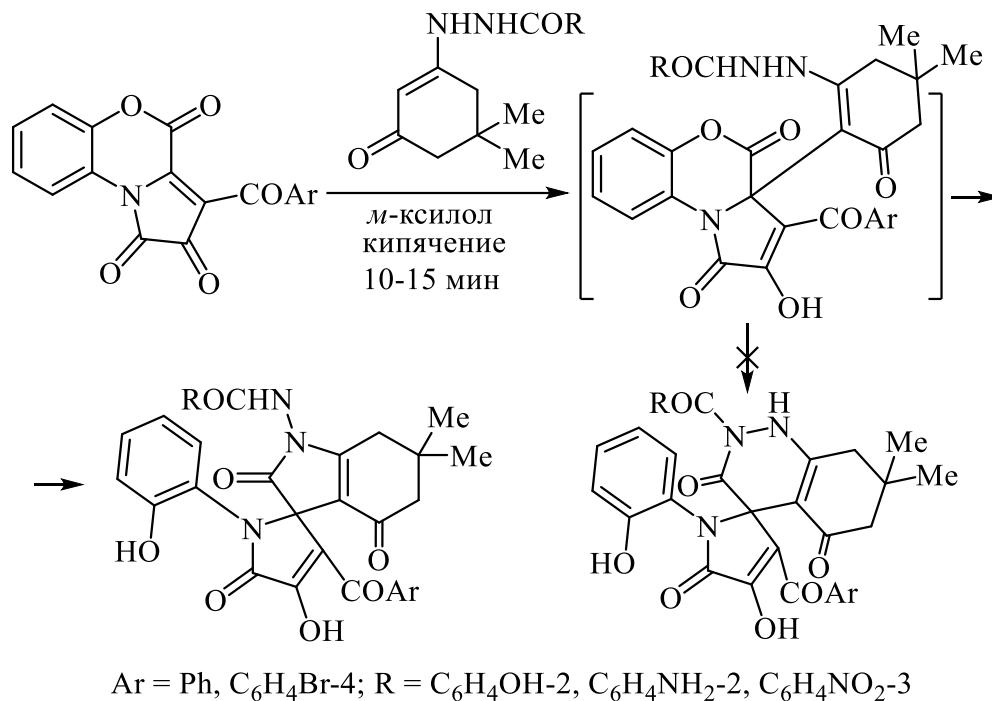


Схема 1.21

При взаимодействии ПБТ с (Z)-этил 2-(3,3-диметил-8-оксо-2-азаспиро[4.5]дека-6,9-диен-1-илиден) ацетатом, как и в случае реакции с α -енаминоэфирами, образуются мостиковые соединения близкой структуры (Схема 1.22) [40, 41].

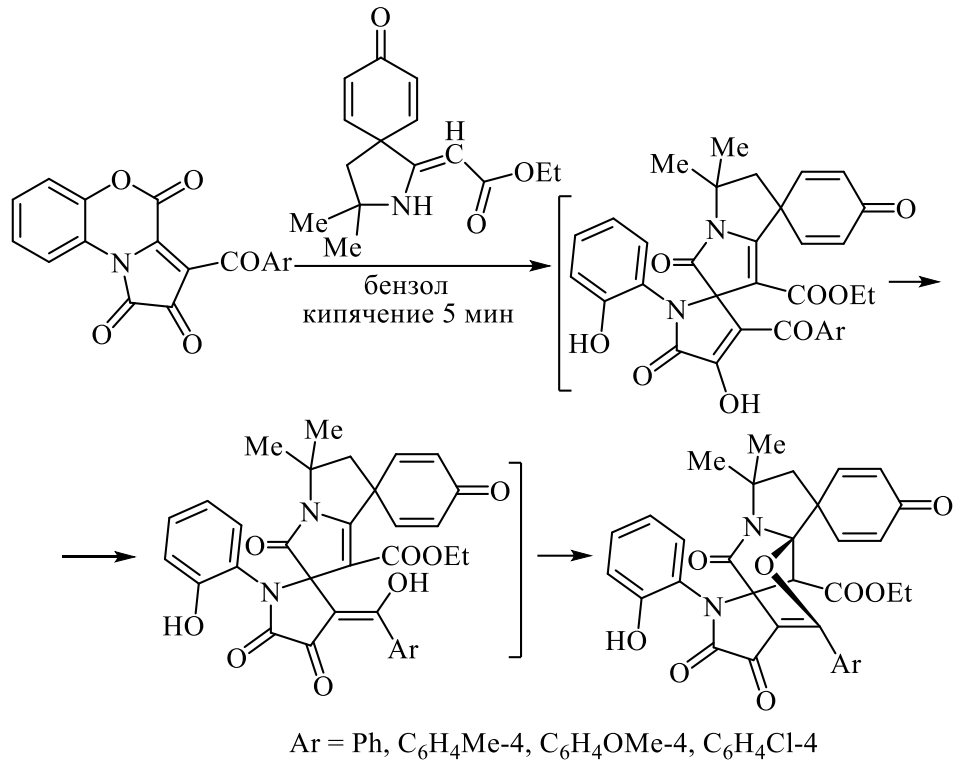


Схема 1.22

При взаимодействии ПБТ с 2',5',5'-триметил-4',5'-дигидро-4*H*-спиро[нафталин-1,3'-пиррол]-4-оном получены 3''-ароил-4''-гидрокси-1''-(2-гидроксифенил)-3',3'-диметил-2',3'-дигидродиспиро[нафталин-1,1'-пирролизин-6',2''-пиррол]-4,5',5''(1''*H*)-трионы, являющиеся спирогетероциклическими аналогами пирролизидиновых алкалоидов (Схема 1.23) [42].

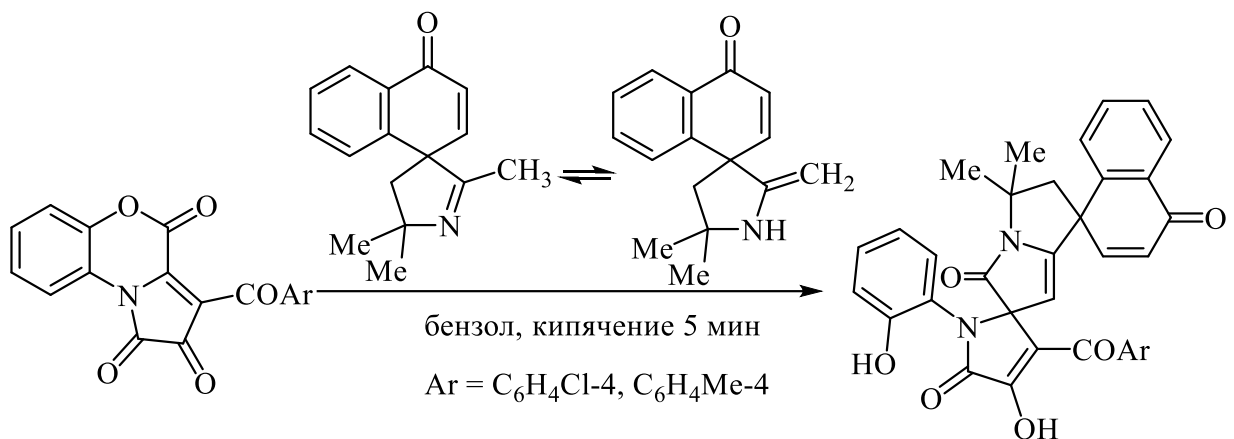


Схема 1.23

Варьирование строения реагента (ведение амидной группы) и смена растворителя не приводит к образованию мостиковых соединений, как в

случае с α -енаминоэфирами, и приводит к образованию замещенных диспиропирролизидинов (Схема 1.24) [43].

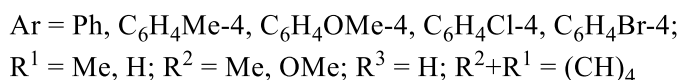
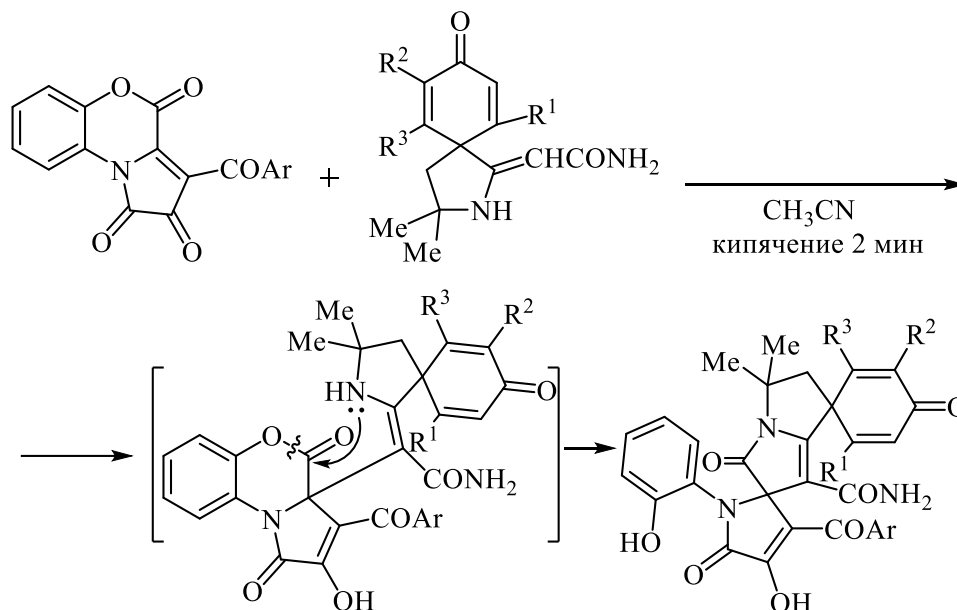


Схема 1.24

Спирогетероциклизация ПБТ под действием алкиланилинов с образованием спиро[пиррол-2,3'-индолов] происходит по схеме последовательных нуклеофильных атак атомом углерода в *орто*-положении алкиланилина и аминогруппой атомов C^{3a} и C⁴=O ПБТ с последующим расщеплением бензоксазинового цикла по связи C⁴-O⁵ (Схема 1.25) [44].

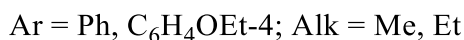
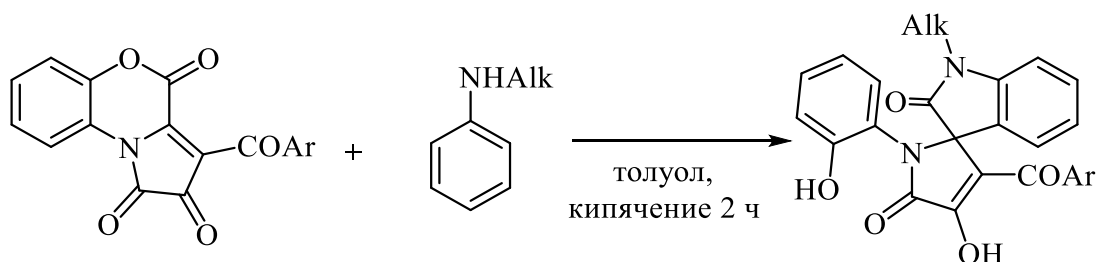


Схема 1.25

При взаимодействии ПБТ с 1,2,3,4-тетрагидрохинолином по аналогичной схеме получены 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5',6'-

дигидроспиро[пиррол-2,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2',5(1*H*,4'*H*)-дионы
(гетероциклические аналоги Винка-алкалоидов) (Схема 1.26) [45].

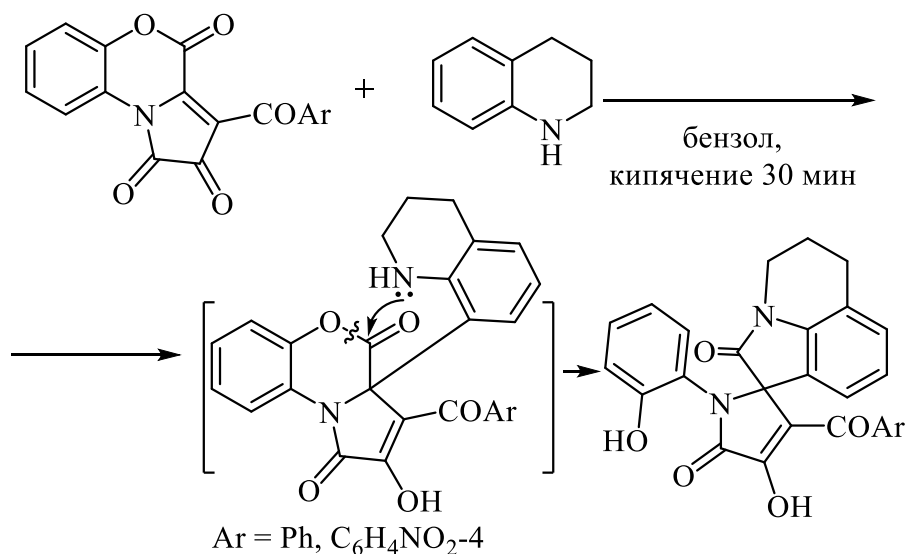


Схема 1.26

1.2.4 Взаимодействие с 1,4-*NH,NH*-бинуклеофилами

3-Ароил- и 3-гетероилзамещенные ПБТ реагируют с *o*-фенилендиамином по схеме последовательных атак аминогрупп *o*-фенилендиамина атомов углерода C^{3a} и C⁴=O, расщеплением бензоксазинового и пиррол-2-онового циклов и образованием *N*-*o*-гидроксифениламинов (*Z*)-4-ароил- и (*Z*)-4-гетероил-2,4-диоксо-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-хиноксалиниден)-бутановых кислот (Схема 1.27) [46-48].

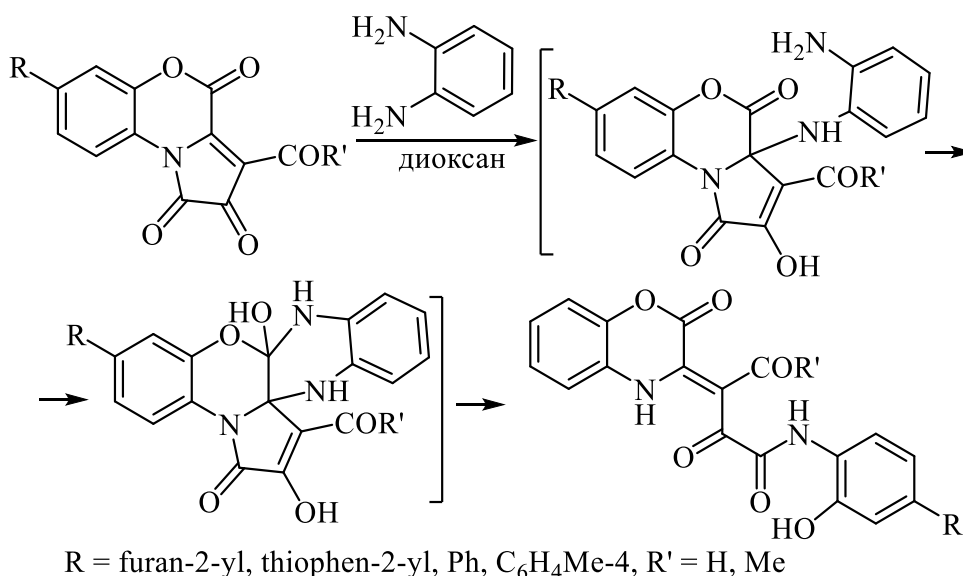


Схема 1.27

При взаимодействии ПБТ с 3,4-диаминофуразаном (1:1.5) получены замещенные этил спиро[[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пирозин-5,2'-пиррол]-3-карбоксилаты по схеме последовательных нуклеофильных атак аминогруппами диаминофуразана атомов C^{3a} и C⁴ ПБТ и разрыва связи C⁴-O⁵ в оксазиновом цикле (**Схема 1.28**) [49].

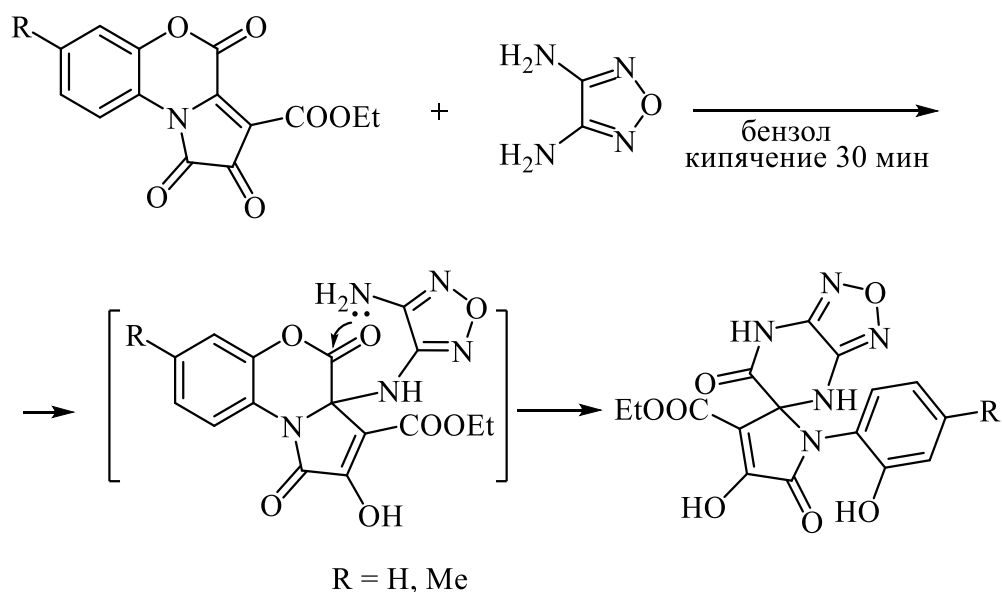


Схема 1.28

При взаимодействии ПБТ с *N,N'*-дигидроксициклогексан-1,2-диамином получены спиро[пиррол-2,2'-хиноксалины], которые перегруппировываются при нагревании в спиро[пирролидин-2,2'-хиноксалины]-3',4,5(4*H*)-трионы, структуры обоих рядов подтверждены РСА (**Схема 1.29**) [50].

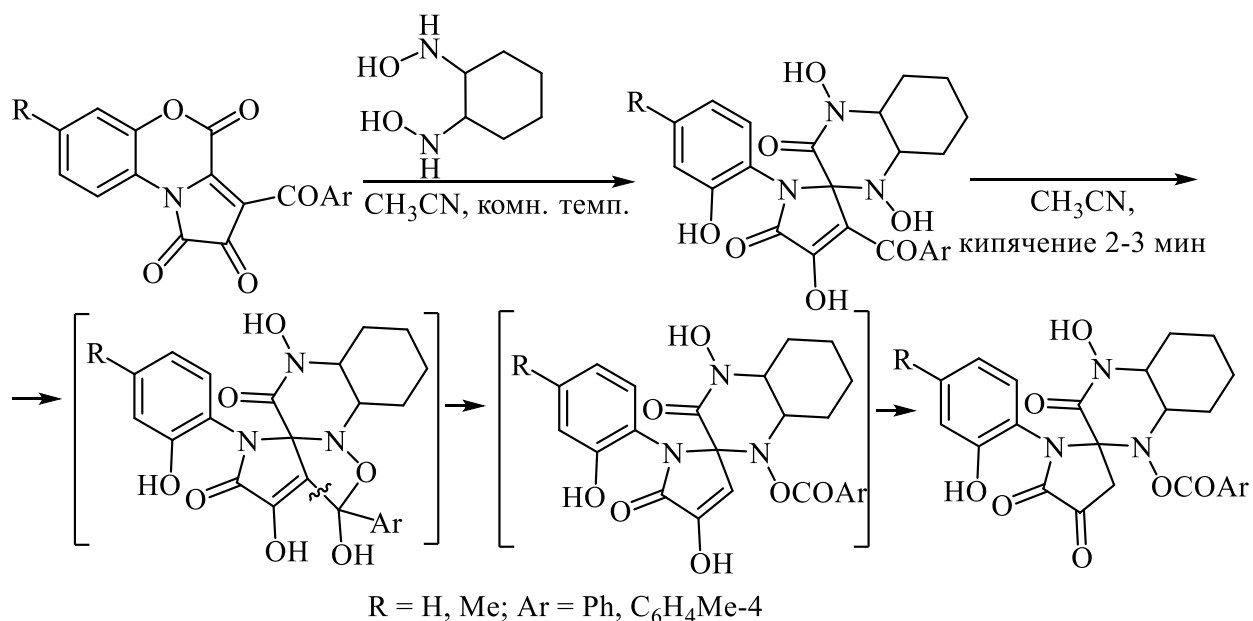


Схема 1.29

1.2.5 Взаимодействие с 1,4-*SH,NH*-бинуклеофилами

N-*o*-Гидроксифениламид *Z*-2,4-диоксо-3-(2-оксо-3,4-дигидро-1,4-бензотиазин-3-илиден)-4-фенилбутановой кислоты получен вследствие нуклеофильной атаки меркапто группы *o*-аминотиофенола атома C^{3a} ПБТ, последующей атаки аминогруппы *o*-аминотиофенола лактонной карбонильной группы ПБТ и разрыва связей C⁴-O⁵ и C^{3a}-N¹⁰ (Схема 1.30) [51].

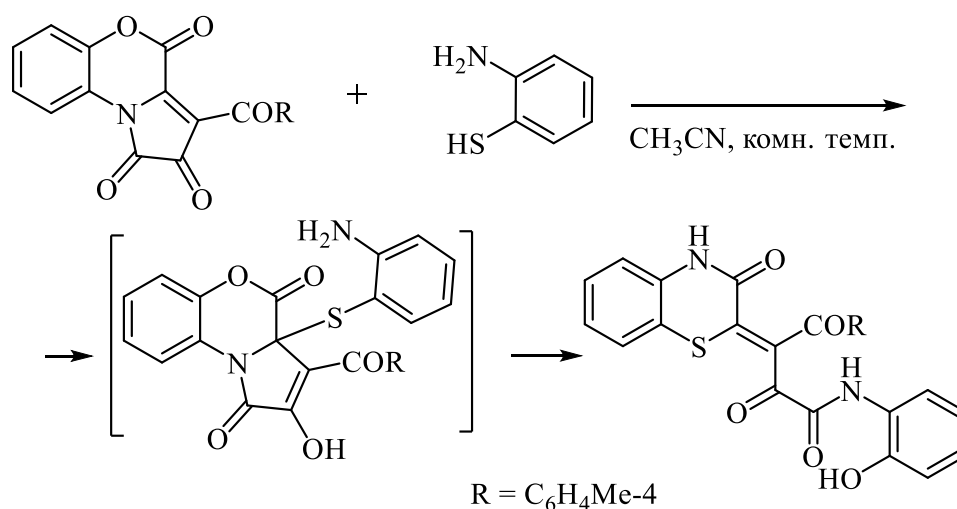


Схема 1.30

По данным литературного обзора можно сделать вывод о высокой лабильности реакций ПБТ с нуклеофильными реагентами и зависимости направления взаимодействия от условий проведения реакции.

При взаимодействии ПБТ с мононуклеофильными реагентами реализуются три направления первоначальной атаки (Схема 1.31):

- *Путь а* (атака по C¹) – данный тип реакции наблюдается для аминов, реакция сопровождается разрывом связи N¹⁰-C¹;
- *Путь б* (атака по C²) – данный тип реакции наблюдается для циклоалканонов и замещенных арилгидразинов в мягких условиях;
- *Путь в* (атака по C^{3a}) – данный тип реакции наблюдается для оксиндола, аминов и всех *O*-нуклеофильных реагентов.

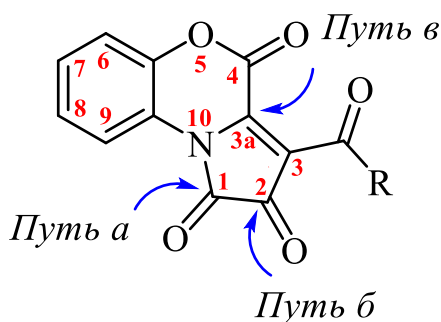


Схема 1.31

При взаимодействии ПБТ с бинуклеофильными реагентами реализуются два основных пути *гетероциклизаций* (Схема 1.32):

- *Путь а* (атака по C^{3a} и по $C^4=O$, разрыв C^4-O^5) – последовательная нуклеофильная атака двумя нуклеофильными центрами бинуклеофила атомов C^{3a} и C^4 ПБТ и разрывом связи C^4-O^5 ;
- *Путь а'* (реализуется как *путь а* с дополнительным разрывом связи $C^{3a}-N^{10}$) – последовательная нуклеофильная атака двумя нуклеофильными центрами бинуклеофила атомов C^{3a} и C^4 ПБТ и разрывом связей C^4-O^5 и $C^{3a}-N^{10}$;
- *Путь б* (атака по C^1 , разрыв связи $N^{10}-C^1$, атака по группе $C^2=O$ боковой цепи) – последовательная нуклеофильная атака двумя нуклеофильными центрами бинуклеофила атомов C^1 и атома углерода карбонильной группы в положении 2 боковой цепи с промежуточным разрывом связи $N^{10}-C^1$;

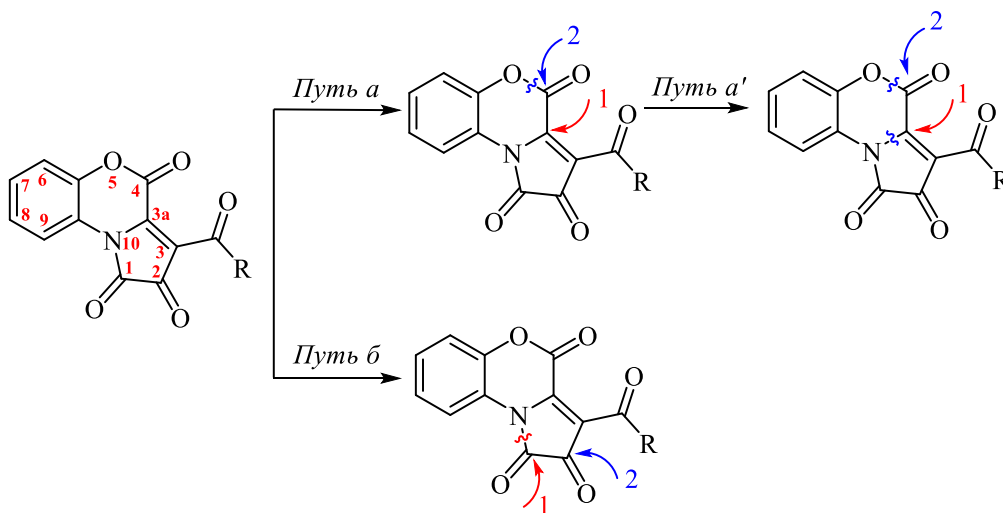


Схема 1.32

Резюмируя вышеописанное, имеющиеся данные свидетельствуют о высокой перспективности нуклеофильных превращений ПБТ в плане построения пяти-, шести- и семичленных гетероциклов и новых спиро-гетероциклических, а также конденсированных и мостиковых гетероциклических систем.

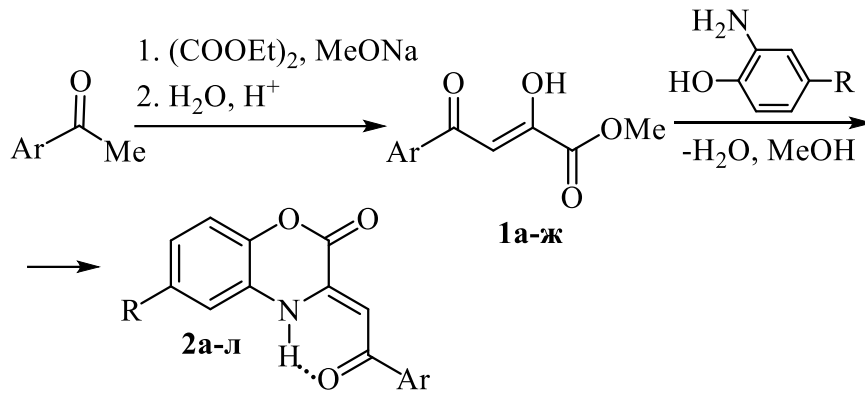
В стороне остались реакции с тиокарбогидразидом, тиацетамидами, тиобензамидом, а также реакции окисления (с участием кислорода воздуха), всегда сопровождающие основные реакции и другие реакции с дополнительной циклизацией и функционализацией или перегруппировками в образующихся продуктах.

ГЛАВА 2. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ С 1,3-*NH*,*SH*- И 1,3-*NH*,*NH*- БИНУКЛЕОФИЛАМИ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)

2.1. Синтез 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов

Наиболее доступным и удобным методом синтеза 1*H*-пиррол-2,3-дионов является взаимодействие первичных енаминов с оксалилхлоридом, причем в реакции с успехом могут быть использованы гетероциклические енамины. В молекуле (3*Z*)-3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-онов присутствуют два нуклеофильных центра – группа *NH* и группа β -*CH* енаминофрагмента – которые ацилируются оксалилхлоридом с образованием 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов – 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных по стороне [*e*] 1,4-бензоксазин-2-оновым фрагментом.

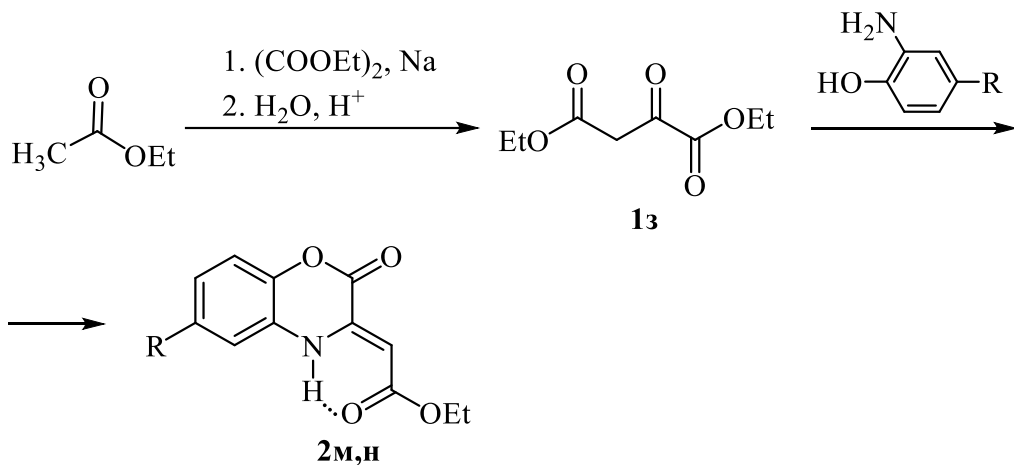
Конденсацией Кляйзена ацетофенонов с диэтилоксалатом в присутствии метилата натрия получены метиловые эфиры ароилпировиноградных кислот **1а-ж**. Взаимодействие метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 2-аминофенолами, проводимое по известной методике [52] путем кипячения в этаноле при температуре 82-83°C в течение 90-100 мин, приводит к образованию (3*Z*)-3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-онов **2а-л** (Схема 2.1).



1: Ar = Ph (**а**), Ar = C₆H₄Me-4 (**б**), Ar = C₆H₄OMe-4 (**в**), Ar = C₆H₄OEt-4 (**г**),
 Ar = C₆H₄Cl-4 (**д**), Ar = C₆H₄Br-4 (**е**), Ar = C₆H₄F-4 (**ж**);
2: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**); Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**);
 Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**);
 Ar = C₆H₄F-4, R = H (**ж**); Ar = Ph, R = CH₃ (**з**); Ar = Ph, R = Cl (**и**);
 Ar = Ph, R = Br (**к**); Ar = Ph, R = NO₂ (**л**).

Схема 2.1

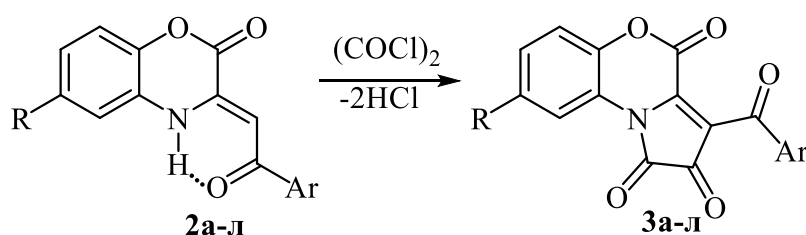
Конденсацией Кляйзена диэтилоксалата с этилацетатом получен этиловый эфир щавелевоуксусной кислоты **1з**, реагирующий с 2-аминофенолами с образованием бензоксазинов **2м,н** (Схема 2.2)



2: R = H (**м**), R = Cl (**н**).

Схема 2.2

При взаимодействии бензоксазинов **2а-л** с оксалилхлоридом, взятом в соотношении 1:1.1, и проводимом по известной методике [5] путем кипячения в сухом бензоле при температуре 79-80°C в течение 100-110 мин, образуются искомые 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы (ПБТ) **3а-л** (Схема 2.3).



2, 3: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**); Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**);
Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**);
Ar = C₆H₄F-4, R = H (**ж**); Ar = Ph, R = CH₃ (**з**); Ar = Ph, R = Cl (**и**);
Ar = Ph, R = Br (**к**); Ar = Ph, R = NO₂ (**л**).

Схема 2.3

Стоит отметить, ранее сообщалось, что при кипячении соединения **2л** в безводном хлороформе с полуторакратным избытком оксалилхлорида образуется только продукт **А** с выходом 56%, а пирролдион **3л** не образуется (Схема 2.4) [53].

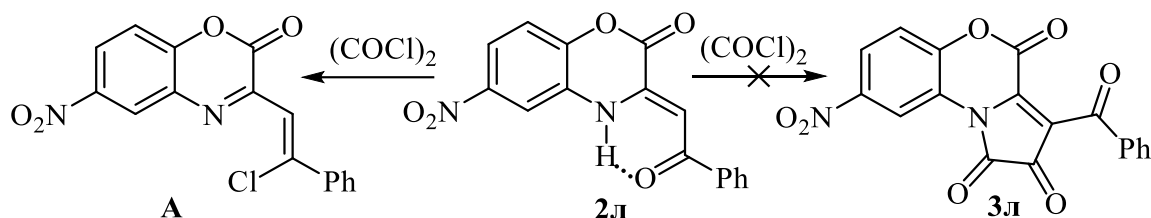


Схема 2.4

Нам же удалось синтезировать соединение **3л** с выходом 83% путем кипячения бензоксазинона **2л** с оксалилхлоридом в безводном бензоле в течение 4 ч с двукратным избытком оксалилхлорида.

При взаимодействии бензоксазинов **2м,н** с оксалилхлоридом получены пирролдионы **3м,н**, а по ВЭЖХ-МС в качестве минорных продуктов, обнаружены соединения **4м,н** (Схема 2.5). Соединения **4м,н** впоследствии получены встречным синтезом путем выдерживания ПБТ **3м,н** и соединений **2м,н** в среде безводного этилацетата в течение 24 ч при комнатной температуре при перемешивании [54]. Структура соединений **4** подтверждена данными РСА на примере соединения **4м**.

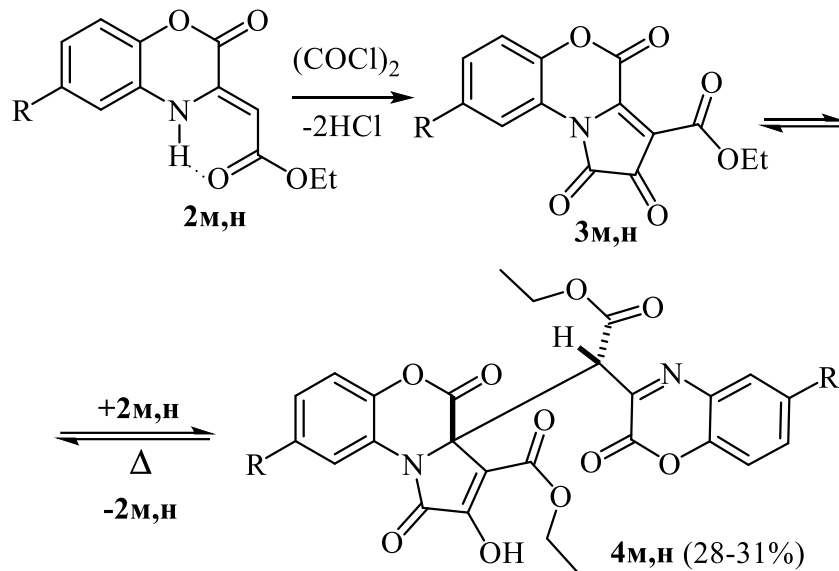


Схема 2.5

Соединения **4м,н** – бесцветные кристаллические вещества с высокими температурами плавления, легкорастворимые в ДМСО, ацетонитриле, ацетоне, труднорастворимые в этилацетате и ароматических углеводородах, нерастворимые в алканах и воде.

В спектрах ИК соединений **4м,н** присутствуют полосы валентных колебаний группы ОН ($3430-3450\text{ см}^{-1}$), двух сложноэфирных, двух лактонных и лактамной карбонильных групп ($1666-1789\text{ см}^{-1}$).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **4м,н**, кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют триплеты ($0.92-0.95\text{ м.д.}$) и ($1.18-1.20\text{ м.д.}$) и мультиплеты ($3.54-3.70\text{ м.д.}$) и ($4.09-4.23\text{ м.д.}$) протонов этильных групп сложноэфирных заместителей, синглет протонов группы CHCOOEt ($5.43-5.48\text{ м.д.}$), а также уширенный синглет протонов группы ОН ($12.23-12.26\text{ м.д.}$).

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **4м,н**, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют характерные сигналы атомов CHCOOEt (48.2 м.д.) и атомов углерода C^{3a} ($63.9-64.9\text{ м.д.}$).

Структура соединения **4м** подтверждена и изучена с помощью РСА (Рис. 2.1).

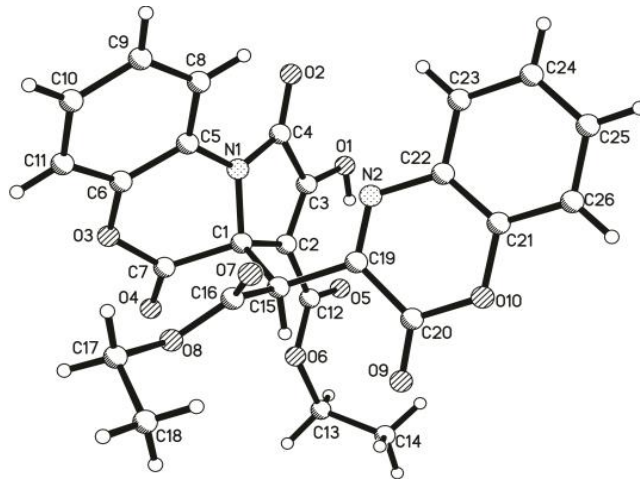
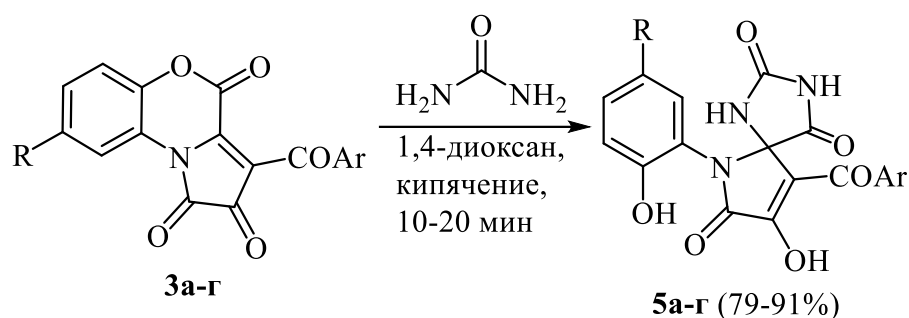


Рисунок 2.1 – Общий вид молекулы соединения **4м** по данным РСА.

Соединение **4м** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе ромбической сингонии в виде одного диастереомера с конфигурацией атомов $C^1 - R^*$ и $C^{15} - S^*$. Пиррольный и содержащий атом N^2 оксазиновый циклы плоские в пределах 0.03 и 0.02 Å соответственно. Второй оксазиновый цикл находится в конформации искаженная ванна: атомы N^1 и C^5 отклонены по одну сторону плоскости $C^1C^7O^3C^6$ на 0.78 и 0.46 Å соответственно. Гидроксильная группа участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи $O^1-N^1 \cdots O^5$, O^1-N^1 0.85(4), $N^1 \cdots O^5$ 1.91(4), $O^1 \cdots O^5$ 2.678(3) Å, угол $O^1N^1O^5$ 150(3)°. Значимые укороченные межмолекулярные контакты в кристалле отсутствуют.

2.2. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с мочевиной

При взаимодействии 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **3а-г** с мочевиной, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 1:1 в среде кипящего безводного диоксана в течение 10-20 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходного ПБТ), получены - 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионы **5а-г** (Схема 2.6).



3 - 5: Ar = Ph, R = H (**a**); Ar = Ph, R = Cl (**б**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**в**);
Ar = Ph, R = Br, R' = H (**г**);

Схема 2.6

Соединения **5а-г** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в водно-спиртовых смесях, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (Ш).

В спектрах ИК соединений **5а-г** присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН и NH в области 3175-3386 см⁻¹, лактамных карбонильных групп в области 1729-1794 см⁻¹ и карбонильной группы ароматического фрагмента в области 1669-1675 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **5а-г** кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют синглеты протонов групп NH при 8.31-8.44 м.д., уширенные синглеты протонов фенольных групп ОН при 9.73-10.20 м.д. и синглеты групп NH при 10.92-11.08 м.д. Сигналы протонов енольной группы ОН не наблюдаются, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидрокси-пиррол-2-оновый фрагмент [55,56].

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **5а-г**, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними

групп, присутствуют характерные сигналы атомов C^5 в области 79.4-79.5 м.д. и карбонильных групп аромильного фрагмента в области 187.0-188.3 м.д.

Структура соединения **5a** подтверждена и изучена с помощью РСА (**Рис. 2.2**).

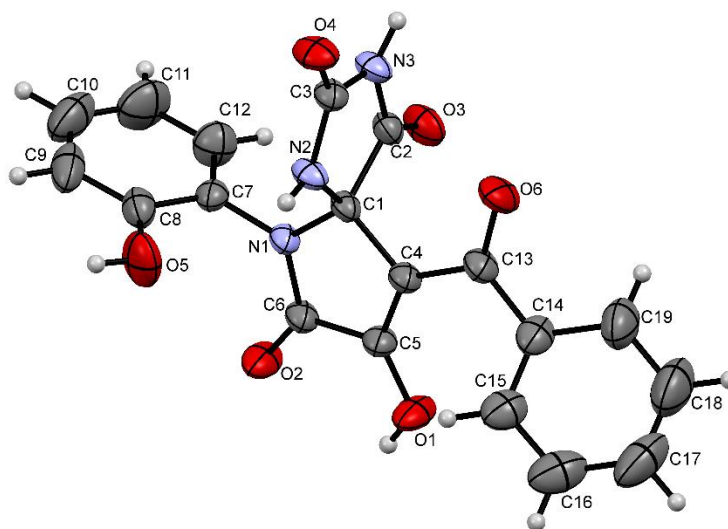


Рисунок 2.2 – Общий вид молекулы соединения **5a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Соединение **5a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с этилацетатом в соотношении 2:1 (молекула этилацетата на **Рис. 2.2** не изображена). За счет системы МВС вида $O-H\cdots O$ и $N-H\cdots O$ молекулы в кристалле связаны в бесконечные двумерные сети.

Исследуемое взаимодействие протекает, по-видимому, через стадию присоединения аминогруппы мочевины к атому C^{3a} пирролдионов **3a-г** с последующим замыканием имидазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки второй аминогруппы мочевины лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла и его раскрытия по связи C^4-O^5 с образованием соединений **5a-г** (**Схема 2.7**).

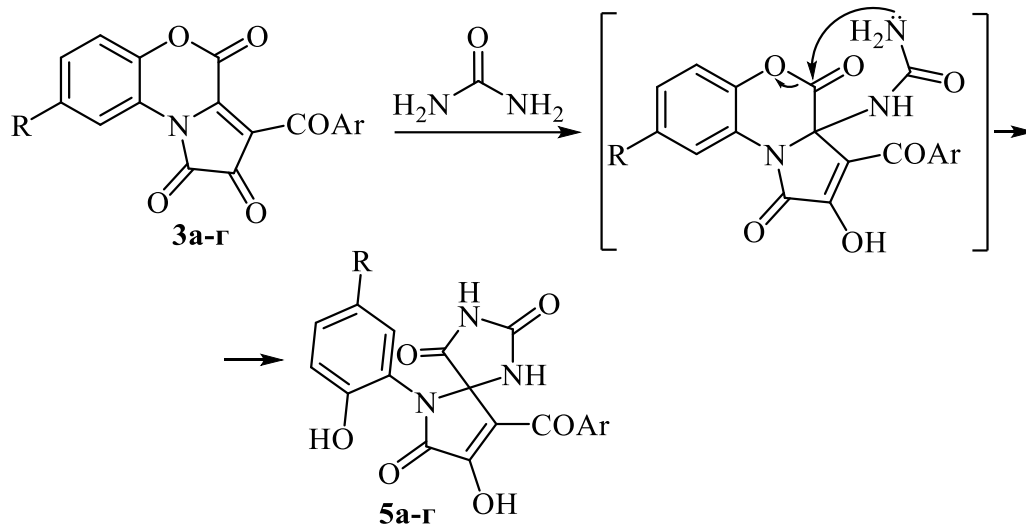
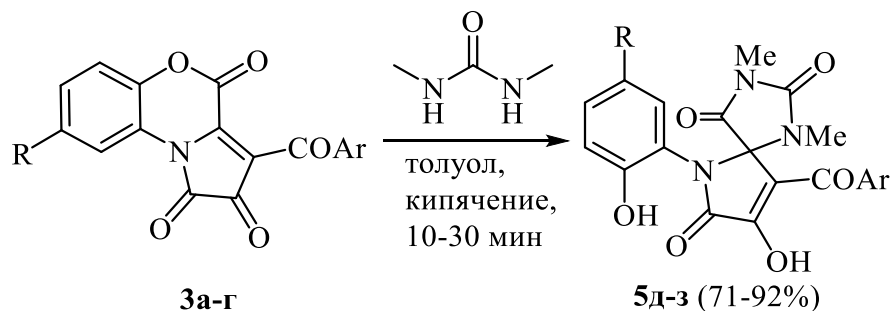


Схема 2.7

2.3. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *N,N'*-диметилмочевинной

При взаимодействии 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **3а-г** с *N,N'*-диметилмочевинной, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 1:1 в среде кипящего безводного толуола в течение 10-30 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходного ПБТ), получены 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]-нон-8-ен-2,4,7-трионы **5д-з** (Схема 2.8) [57].



3: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = Ph, R = Cl (**б**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**в**);
Ar = Ph, R = Br (**г**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**д**).
5: Ar = Ph, R = H (**д**); Ar = Ph, R = Cl (**е**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**ж**);
Ar = Ph, R = Br (**з**).

Схема 2.8

Соединения **5д-з** – бесцветные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в водно-спиртовых смесях, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане,

труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, этилацетате, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектрах ИК соединений **5д-з** присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН при 3286-3435 см⁻¹, лактамных карбонильных групп при 1715-1797 см⁻¹ и карбонильных групп ароильного фрагмента при 1673-1678 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **5д-з** кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют два синглета метильных групп при 2.72-2.95 м.д. и уширенные синглеты протонов фенольных групп ОН при 10.42-10.69 м.д. Сигналы протонов енольной группы ОН не наблюдаются, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидроксипиррол-2-оновый фрагмент [55, 56].

В спектрах ЯМР ¹³С соединений **5д-з**, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют характерные сигналы атомов NCH₃ при 25.0-25.6 м.д., спироатомов углерода C⁵ при 81.3 м.д. и карбонильных групп ароильного фрагмента при 186.8-188.3 м.д.

Исследуемое взаимодействие протекает, по-видимому, через стадию присоединения аминогруппы замещенной мочевины к атому C^{3a} пирролдионов **3а-г** с последующим замыканием имидазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки второй аминогруппы замещенной мочевины лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла его раскрытия по связи C⁴-O⁵ с образованием соединений **5д-з** (Схема 2.9).

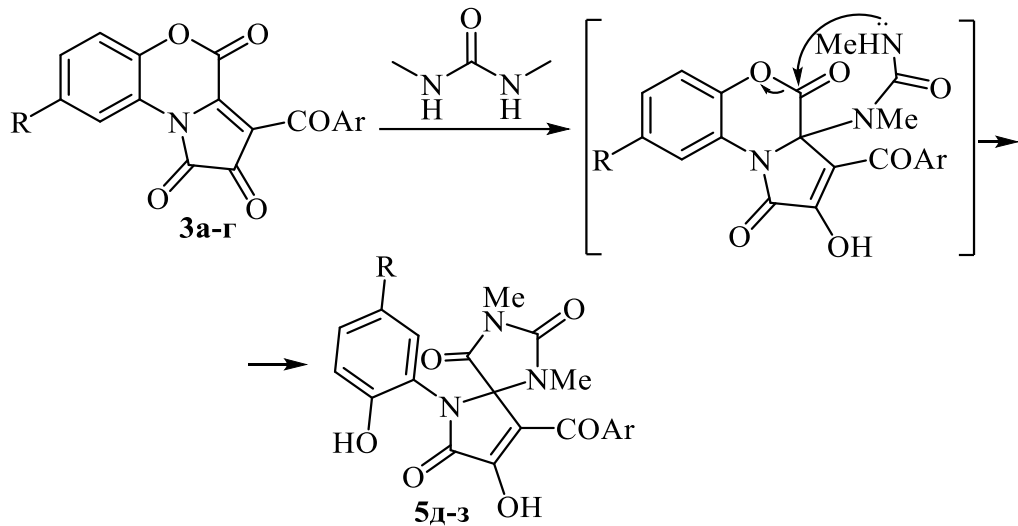
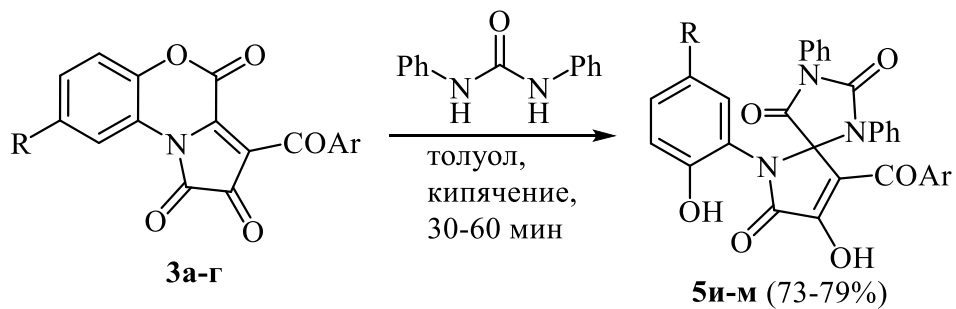


Схема 2.9

2.4. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *N,N'*-дифенилмочевинной

При взаимодействии 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **3а-г** с *N,N'*-дифенилмочевинной, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 1:1 в среде кипящего безводного толуола в течение 30-60 минут (до исчезновения фиолетовой окраски исходного ПБТ), получены - 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3-дифенил-2-имино-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионы **5и-м** (Схема 2.10) [57].



3: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = Ph, R = Cl (**б**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**в**); Ar = Ph, R = Br (**г**).
5: Ar = Ph, R = H (**и**); Ar = Ph, R = Cl (**к**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**л**); Ar = Ph, R = Br (**м**).

Схема 2.10

Соединения **5и-м** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в водно-спиртовых смесях, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и

воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (Ш).

В спектрах ИК соединений **5и-м** присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН при 3192-3428 см⁻¹, лактамных карбонильных групп при 1720-1798 см⁻¹ и карбонильных групп аромильного фрагмента при 1642-1690 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **5и-м**, кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют уширенные синглеты протонов фенольной группы ОН при 10.18-10.63 м.д. Сигналы протонов енольной группы ОН не наблюдается, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидрокси-пиррол-2-оновый фрагмент [55, 56].

В спектрах ЯМР ¹³С соединений **5и-м** присутствуют характерные сигналы спироатомов углерода С⁵ при 82.2-82.3 м.д. и карбонильных групп аромильного фрагмента при 186.8-188.2 м.д.

Структура соединения **5и** подтверждена и изучена с помощью РСА (Рис. 2.3).

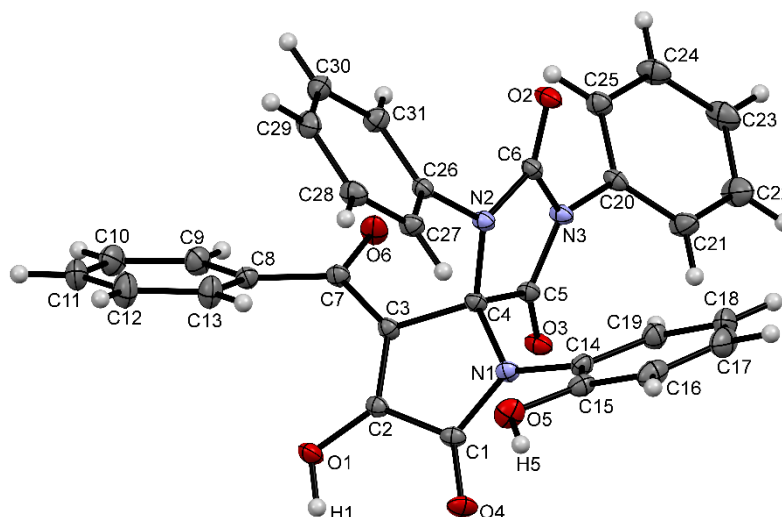


Рисунок 2.3 – Общий вид молекулы соединения **5и** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 20 % вероятности.

Соединение **5и** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Геометрия соединения в

целом близка таковой его структурных аналогов [55]. Пиррольный и имидазольный циклы плоские в пределах 0.05 и 0.02 Å соответственно. Бензоильный и 3 арильных заместителя развернуты под большим углом к плоскостям гетероциклов, в результате чего не могут эффективно участвовать в сопряжении с кратными связями и неподеленными электронными парами атомов азота. Плоское строение атомов азота N¹ и N³ (сумма валентных углов при каждом из них 359.9°) стабилизировано сопряжением с карбонильными группами. Конфигурация атома азота N² ближе к пирамидальной (сумма валентных углов 355.1°), вероятно, из-за менее эффективного сопряжения с карбамидной карбонильной группой. В кристалле молекулы связаны в двухрядные полимерные цепочки за счет межмолекулярных водородных связей O⁵-H⁵...O⁴[1-x, 1-y, 1-z] и O¹-H¹...O³[2-x, 1-y, 1-z].

Исследуемое взаимодействие протекает, по-видимому, через стадию присоединения аминогруппы замещенной мочевины к атому C^{3a} пирролдионов **3а-г** с последующим замыканием имидазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки второй аминогруппы замещенной мочевины лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла и его раскрытия по связи C⁴-O⁵ с образованием соединений **5и-м** (Схема 2.11).

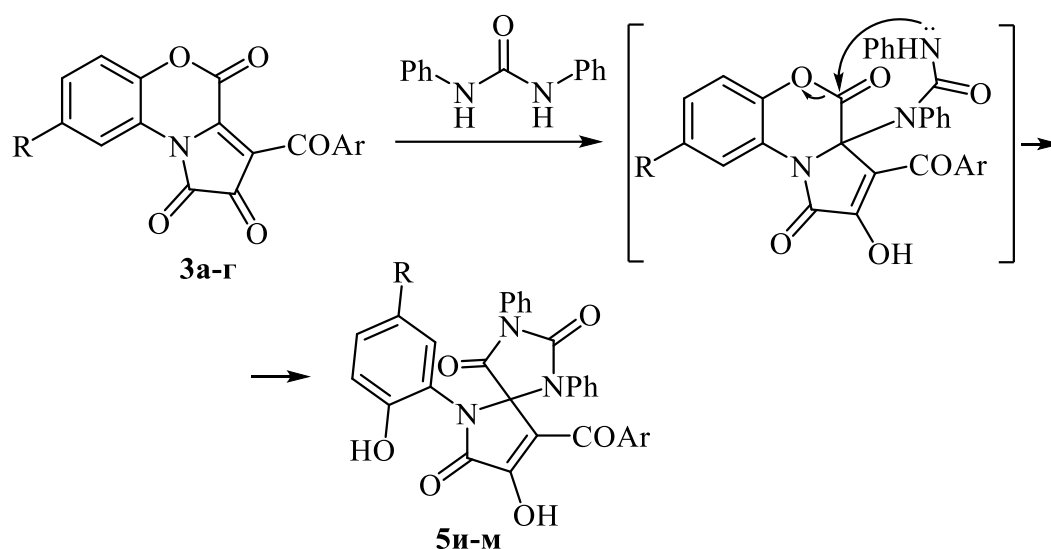


Схема 2.11

2.5. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *N*-фенилмочевинной

При взаимодействии 3-бензоилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона с *N*-фенилмочевинной **3a**, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 1:1 в среде безводного толуола при комнатной температуре в течение 24 часов (до исчезновения фиолетовой окраски исходного ПБТ) получен – 9-бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-3-фенил-1,3,6-триаза Spiro[4.4]non-8-en-2,4,7-трион **6a** (Схема 2.12).

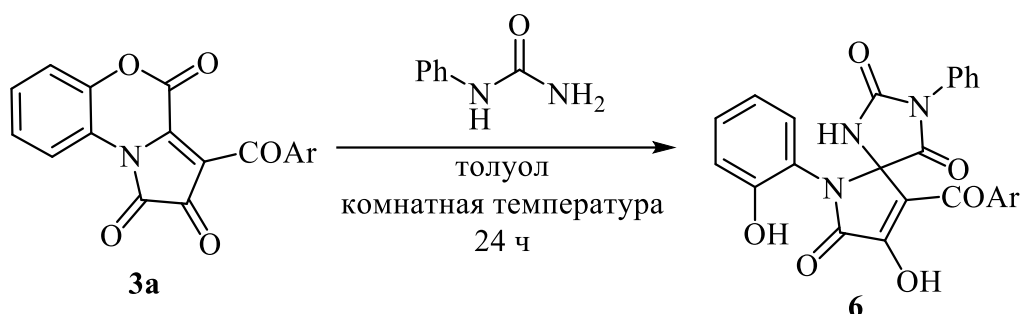


Схема 2.12

Проведено исследование влияния условий проведения взаимодействия ПБТ **3a** с фенилмочевинной на выход образующегося соединения **6a** (Табл.1).

Таблица 1 – Оптимизация условий синтеза соединений **6a**

Растворитель	Выход соединения 6a при комнатной температуре
Ацетон	98
Ацетонитрил	98
1,4-Диоксан	97
Дихлорметан	95
Диметилсульфоксид	96,5
Толуол	97
Этилацетат	98

Руководствуясь принципами «зеленой химии» [58], подобраны оптимальные условия синтеза соединений **6a-г** (длительное перемешивание в сухом этилацетате при комнатной температуре).

При взаимодействии 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **3а-г** с *N*-фенилмочевинной, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 1:1 в среде безводного этилацетата при комнатной температуре в течение суток (до исчезновения фиолетовой окраски исходных ПБТ), получены - 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-3-фенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионы **6а-г** (Схема 2.13).



3 - 6: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**б**); Ar = Ph, R = Cl (**в**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**г**);

Схема 2.13

Соединения **6а-г** – бесцветные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в водно-спиртовых смесях, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектрах ИК соединений **6а-г** присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН, NH при 3182-3266 см⁻¹, лактамных карбонильных групп при 1710-1797 см⁻¹ и карбонильных групп ароильного фрагмента при 1668-1682 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **6а-г** кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют синглеты протонов группы NH при 9.01-9.11 м.д., а также уширенные синглеты протонов фенольных групп ОН при 9.90-10.32 м.д. Сигналы протонов енольной группы ОН не наблюдается, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидрокси-пиррол-2-ононовый фрагмент [55, 56].

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **ба-г**, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют характерные сигналы спироатомов углерода C^5 при 78.1-78.2 м.д. и карбонильных групп аромильного фрагмента при 187.4-188.4 м.д.

Структура соединения **бв** подтверждена и изучена с помощью РСА (**Рис. 2.4**).

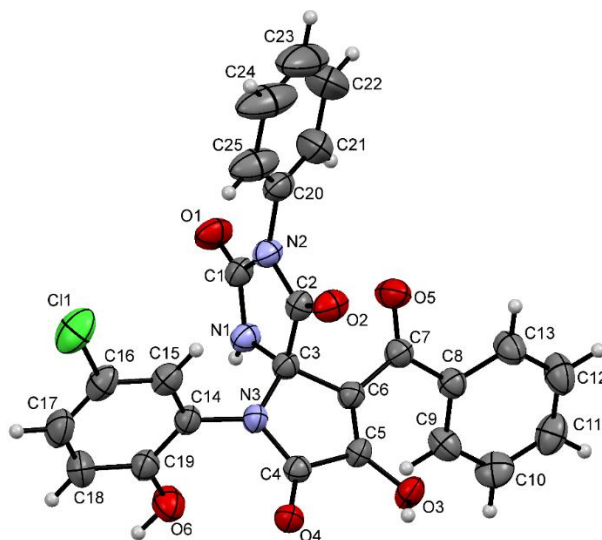


Рисунок 2.4 – Общий вид молекулы соединения **бв** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Соединение **бв** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе тетрагональной сингонии. Геометрия соединения в целом близка таковой его структурных аналогов **5а** и **5и**. За счет системы МВС вида $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ и $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ молекулы в кристалле связаны в бесконечную трехмерную сеть.

Исследуемое взаимодействие протекает, по-видимому, через стадию присоединения незамещенной аминогруппы мочевины к атому C^{3a} пирролдионов **3а-г** с последующим замыканием имидазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки второй аминогруппы замещенной мочевины лактонной карбонильной группы бензоксаинонового цикла и его раскрытия по связи C^4-O^5 с образованием соединений **ба-г** (**Схема 2.14**).

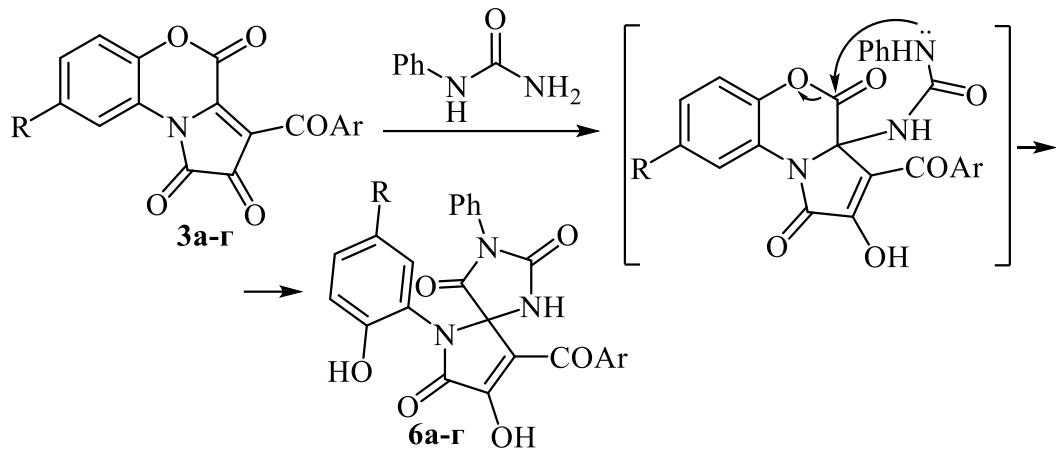


Схема 2.14

2.6. Исследование взаимодействия 3-арилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *N*-бензилмочевинной

При взаимодействии 3-бензоилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона с *N*-бензилмочевинной, проводимом путем выдерживания реагентов соотношении 1:1 в среде безводного толуола при комнатной температуре течение 24 часов (до исчезновения фиолетовой окраски исходного ПБТ) получен – 3-бензил-9-бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион **6д** (Схема 2.15).

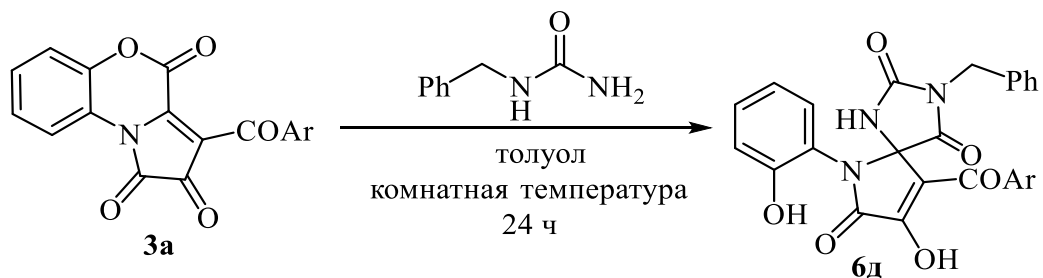


Схема 2.15

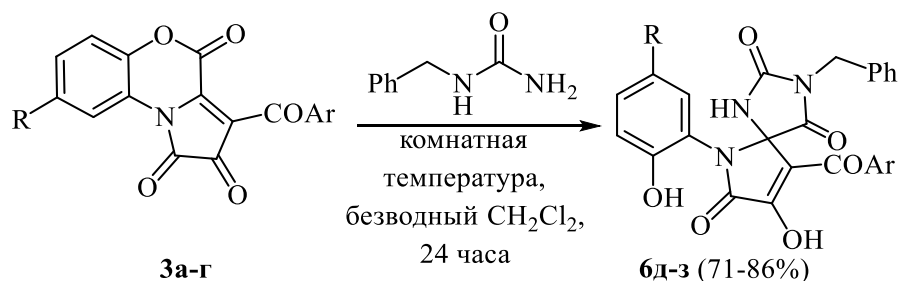
Проведено исследование влияния условий проведения взаимодействия ПБТ **3а** с *N*-бензилмочевинной на соотношение образующегося соединения **6д** (Табл.2).

Таблица 2 – Оптимизация условий синтеза соединений **бд**

Растворитель	Выход соединения бд при комнатной температуре
Ацетон	94
Ацетонитрил	96
1,4-Диоксан	88
Дихлорметан	99
Диметилсульфоксид	89
Толуол	96
Этилацетат	94

При анализе данных, полученных после оптимизации, выявлено, что наилучшими условиями для синтеза соединений **бд-з** является длительное перемешивание в сухом дихлорметане.

При взаимодействии 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **3а-г** с *N*-бензилмочевинной, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 1:1 в перемешивающейся среде безводного дихлорметана при комнатной температуре в течение суток (до исчезновения фиолетовой окраски исходных ПБТ), получены - 9-ароил-3-бензил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионы **бд-з** (Схема 2.16).



3: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**б**); Ar = Ph, R = Cl (**в**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**г**).
6: Ar = Ph, R = H (**д**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**); Ar = Ph, R = Cl (**ж**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**з**).

Схема 2.16

Соединения **бд-з** – светло-желтые кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА,

растворимые в водно-спиртовых смесях, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (Ш).

В спектрах ИК соединений **бд-з** присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН, NH при $3167-3355\text{ см}^{-1}$, лактамных карбонильных групп при $1711-1799\text{ см}^{-1}$ и карбонильных групп ароильного фрагмента при $1668-1671\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **бд-з**, кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют дублеты протонов группы CH_2 бензильного фрагмента при 4.53-4.54 м.д. и 4.62-4.68 м.д., синглеты протонов группы NH при 8.82-8.91 м.д., а также уширенные синглеты протонов фенольных групп ОН при 9.79-10.21 м.д. Сигналы протонов енольной группы ОН не наблюдается, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидроксипиррол-2-оновый фрагмент [55, 56].

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **бд-з**, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют характерные сигналы метиленовых групп бензоильного фрагмента при 41.4-42.0 м.д., спироатомов углерода C^5 при 78.3-79.0 м.д. и карбонильных групп ароильного фрагмента при 187.2-188.5 м.д.

Исследуемое взаимодействие протекает, по-видимому, через стадию присоединения незамещенной аминогруппы мочевины к атому C^{3a} пирролдионов **За-г** с последующим замыканием имидазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки второй аминогруппы замещенной мочевины лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла и его раскрытия по связи C^4-O^5 с образованием соединений **бд-з** (Схема 2.17).

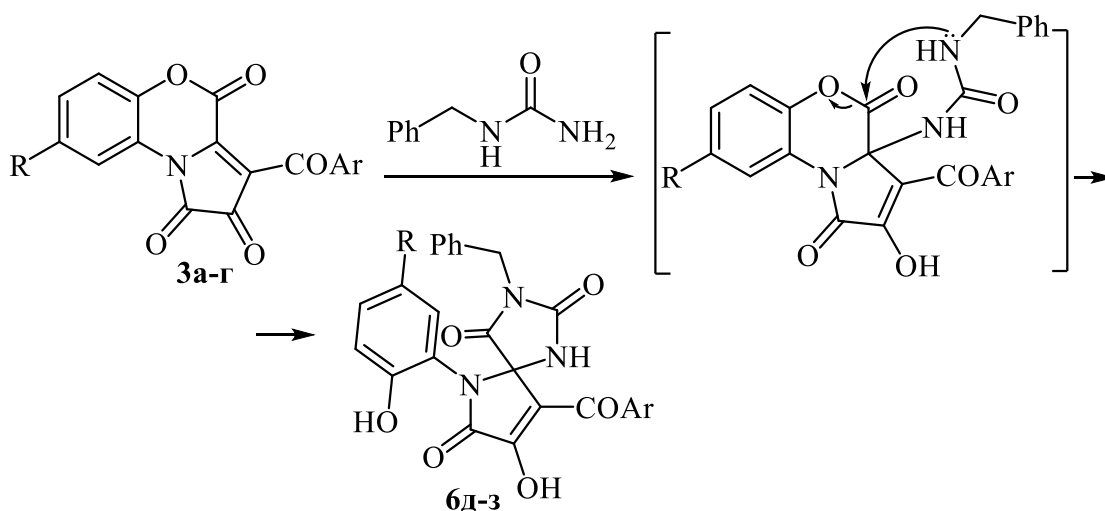
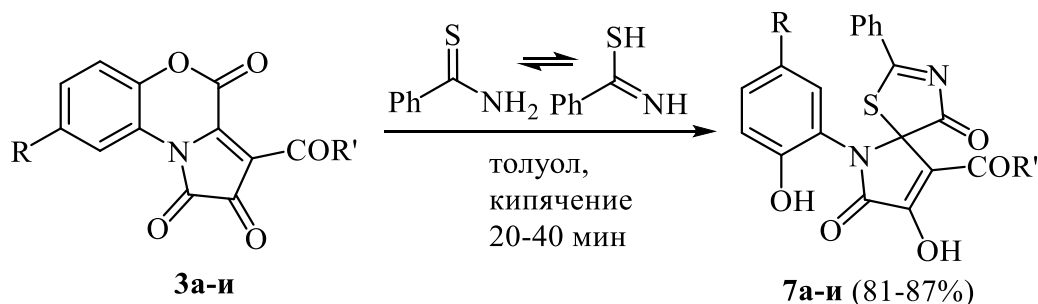


Схема 2.17

2.7. Исследование взаимодействия 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиобензамидом

При кипячении раствора 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **3а-к** с тиобензамидом в соотношении 1:1 в безводном толуоле в течение 20–40 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходных соединений **3а-к**) получены 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-2-фенил-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дионы **7а-к** (Схема 2.18) [59, 60].



3-7: R = H, R' = Ph (**а**), R = H, R' = C₆H₄Me-4 (**б**); R = H, R' = C₆H₄OMe-4 (**в**); R = H, R' = C₆H₄OEt-4 (**г**); R = H, R' = C₆H₄Cl-4 (**д**); R = H, R' = C₆H₄Br-4 (**е**); R = Cl, R' = Ph (**ж**); R = NO₂, R' = Ph (**з**); R = H, R' = OEt (**и**); R = Cl, R' = OEt (**к**).

Схема 2.18

Соединения **7а-к** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в водно-спиртовых смесях, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и

воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие фенольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (Ш).

В спектрах ИК соединений **7а–к**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН ($3180\text{--}3516\text{ см}^{-1}$), двух лактамных карбонильных групп $C^4=O$ и $C^7=O$ () и ацильной карбонильной группы $C(R')=O$ ($1663\text{--}1694\text{ см}^{-1}$).

В спектрах ЯМР 1H соединений **7а–и**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствует уширенный синглет фенольной группы ОН в области $9.79\text{--}11.68$ м.д. Сигналы протонов фенольной группы ОН не наблюдается, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидрокси-пиррол-2-оновый фрагмент [55, 56].

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **7а–ж**, записанных в растворах ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода: спиро-атома C^5 ($82.7\text{--}82.9$ м.д.), атома C^9 ($114.5\text{--}117.0$ м.д.) и лактамной карбонильной группы $C^7=O$ ($154.1\text{--}161.7$ м.д.) пиррольного фрагмента, атома C^2 ($165.1\text{--}165.6$ м.д.) и лактамной карбонильной группы $C^4=O$ ($186.1\text{--}187.5$ м.д.) тиазольного фрагмента, ацильной карбонильной группы $C(Ar)=O$ ($187.4\text{--}187.7$ м.д.), атома C^8 ($193.9\text{--}194.3$ м.д.) пиррольного фрагмента.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **7з,и**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода: спиро-атома C^5 ($82.7\text{--}82.9$ м.д.), атома C^9 ($114.5\text{--}117.0$ м.д.) и лактамной карбонильной группы $C^7=O$ ($154.1\text{--}161.7$ м.д.) пиррольного фрагмента, сложноэфирной карбонильной группы COO (160.9 м.д.), атома C^2

(165.1–165.6 м.д.) и лактамной карбонильной группы $C^4=O$ (186.1–187.5 м.д.) тиазольного фрагмента, атома C^8 (193.9–194.3 м.д.) пиррольного фрагмента.

Структура соединения **7г** подтверждена и изучена с помощью РСА (**Рис. 2.5**).

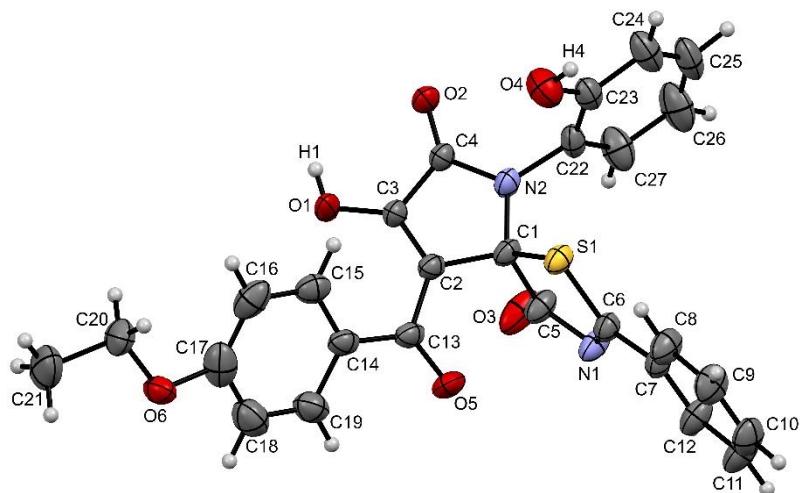


Рисунок 2.5 – Общий вид молекулы соединения **7г** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Согласно данным РСА, соединение **7г** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии. Длины связей и валентные углы в молекуле находятся в пределах ожидаемых значений. За счет системы МВС вида $O-H \cdots O$ молекулы в кристалле связаны в бесконечную трехмерную сеть.

На первой стадии взаимодействия, по-видимому, происходит присоединение группы SH тиолиמידной формы тиобензамида к атому C^{3a} пирролдионов **3а-и** с последующим замыканием тиазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки группой NH тиолиמידного фрагмента лактонной карбонильной группы бензоксаинонового цикла и его раскрытия по связи C^4-O^5 с образованием соединений **7а-и** (**Схема 2.19**).

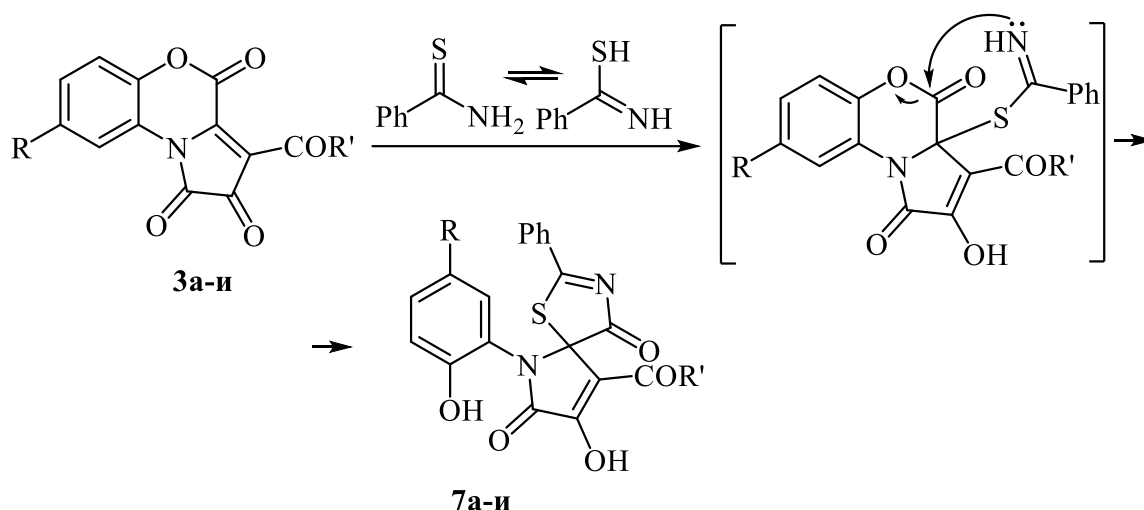


Схема 2.19

2.8. Исследование взаимодействия 3-арилпирроло[2,1- с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиацетамидом

При взаимодействии ПБТ **3a** с тиацетамидом, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 1:1 при комнатной температуре в среде сухого ДХМ в течение 120 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходного ПБТ), получен 9-бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-метилен-1-тиа-3,6-дизаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион **8a** (Схема 2.20) [61].

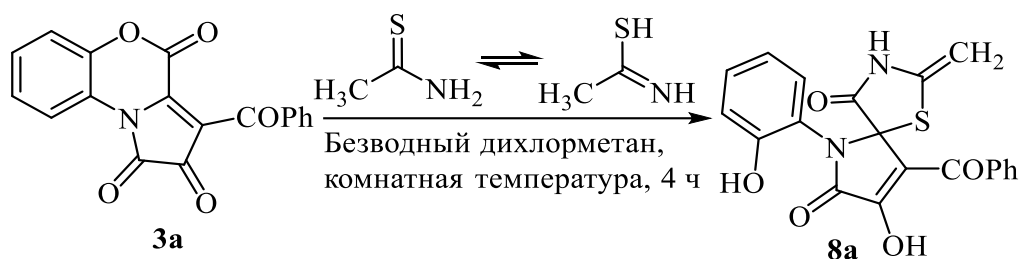


Схема 2.20

Соединение **8a** – бесцветное кристаллическое вещество, плавящиеся с разложением, легкорастворимое в ДМСО и ДМФА, растворимое в водно-спиртовых смесях, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимое в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимое в алканах и воде, дающее положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектре ИК соединения **8a**, записанного в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп NH, OH при 3441 cm^{-1} и 3119 cm^{-1} , двух лактамных карбонильных групп $\text{C}^4=\text{O}$ и $\text{C}^7=\text{O}$ при 1728 и 1705 cm^{-1} и бензоильной карбонильной группы C=O при 1663 cm^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H соединения **8a**, записанного в растворе ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют два дублета протонов метиленовой группы 4.06 м.д. и 4.44 м.д., уширенный синглет фенольной группы OH 9.56 м.д., синглет группы N^3H 11.3 м.д. и уширенный синглет енольной группы OH 12.42 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **8a**, записанного в растворе ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода: метиленовой группы $\text{C}^2=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ 78.9 м.д., спиро-атома C^5 85.2 м.д. и бензоильной карбонильной группы C=O 188.4 м.д.

На первой стадии взаимодействия, по-видимому, происходит присоединение группы SH тиолиимидной формы тиацетамида к атому C^{3a} пирролдиона **3a** с последующим замыканием тиазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки группой NH_2 тиацетамидного фрагмента лактонной карбонильной группы бензоксаинонового цикла и его раскрытия по связи C^4-O^5 с образованием соединения интермедиата **B**, претерпевающего 1,3-прототропный сдвиг, с образованием соединения **8a** (Схема 2.21).

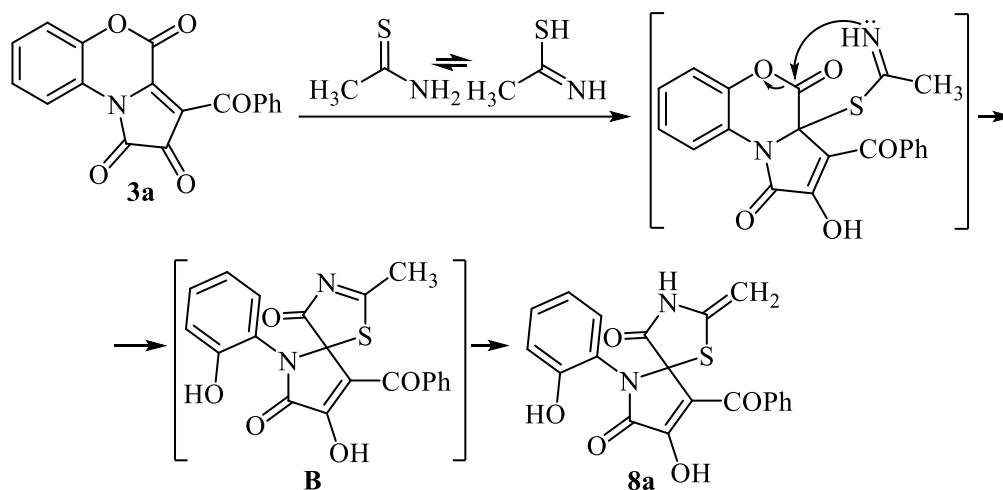


Схема 2.21

При кипячении соединения **3a** в безводном толуоле в течение 30 мин происходит образование соединения **9a** (Схема 2.22).

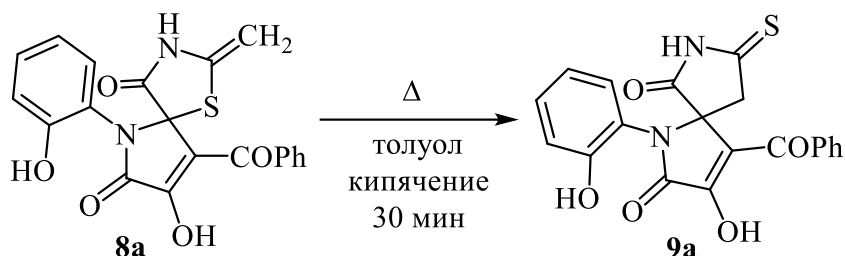
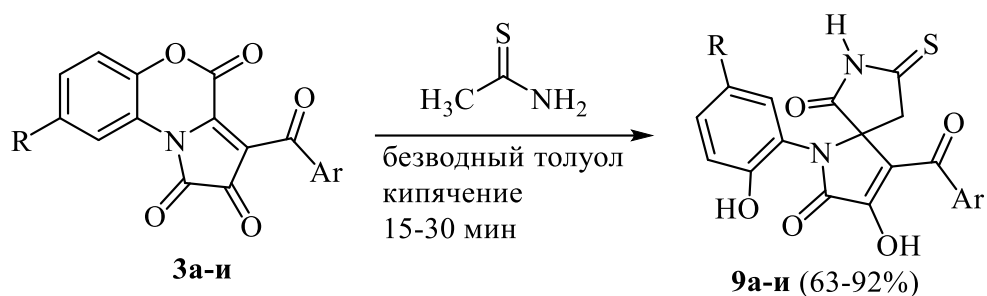


Схема 2.22

Опыты показали, что синтез соединения **9a** и его аналогов можно проводить в одну стадию, из ПБТ и тиоацетамида, без выделения промежуточных соединений типа соединения **8a**.

При взаимодействии ПБТ **3a-и**, с тиоацетамидом, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 1:1 в среде кипящего сухого толуола в течение 15-30 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходных ПБТ), получены 4-ароил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиарил)-8-тиоксо-1,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дионы **9a-и** (Схема 2.23). Структура соединения **9и** подтверждена и изучена с помощью РСА (Рис. 2.6).



3 - 9: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**); Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**); Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**); Ar = C₆H₄F-4, R = H (**ж**); Ar = Ph, R = CH₃ (**з**); Ar = Ph, R = Cl (**и**).

Схема 2.23

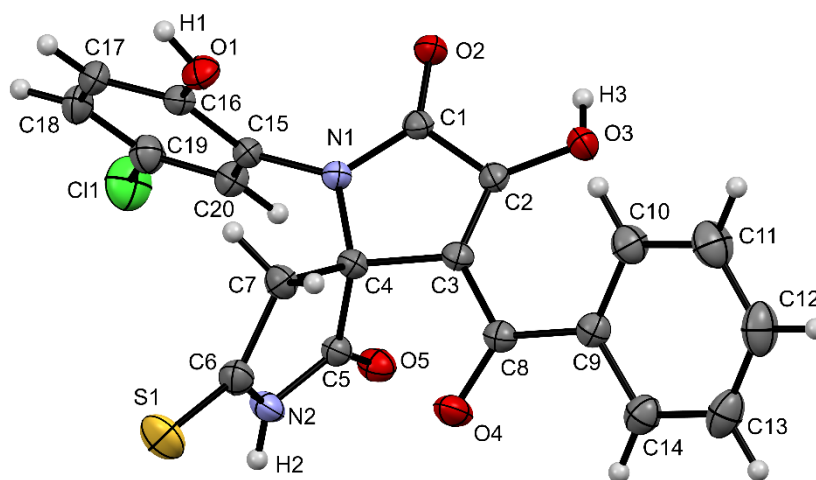


Рисунок 2.6 – Общий вид молекулы соединения **9и** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Соединения **9а-и** – светло-желтые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в водно-спиртовых смесях, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектрах ИК соединений **9а-и**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН, NH при 3174–3393 см⁻¹, двух лактамных карбонильных групп и

тиокарбонильной группы при 1698–1759 см^{-1} , ароматической карбонильной группы $\text{C}(\text{Ar})=\text{O}$ при 1661–1672 см^{-1} .

В спектрах ЯМР ^1H соединений **9а-и**, записанных в растворах $\text{DMSO-}d_6$, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют два дублета протонов группы C^9H_2 при 3.05–3.32 м.д. и при 3.41–3.51 м.д., уширенные синглеты фенольных групп OH при 9.89–10.52 м.д. и синглеты аминогруппы N^7H при 13.14–13.26 м.д. Сигналы протонов енольной группы OH не наблюдаются, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидрокси-пиррол-2-оновый фрагмент [55, 56].

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **9а-и**, записанных в растворах $\text{DMSO-}d_6$, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода: атома C^9 при 46.2–46.3 м.д., спироатома C^5 при 69.8–69.9 м.д., ароматической карбонильной группы $\text{C}(\text{Ar})=\text{O}$ при 187.5–189.2 м.д. и атома C^8 при 207.0–210.4 м.д.

Согласно данным РСА, соединение **9и** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе ромбической сингонии в виде сольвата с толуолом в соотношении 2:1 (молекула толуола на **Рис. 2.6** не изображена). Оба пиррольных цикла приблизительно плоские (в пределах 0.03–0.04 Å). За счет системы МВС вида $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ и $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ молекулы в кристалле связаны в бесконечные двухмерные сети.

По-видимому, на первой стадии превращения происходит образование соединений **8а-и**, в которых при нагревании происходит диссоциация связи C^5-S^1 с последующим поворотом фрагмента тиацетамида и замыканием пирролидинового цикла вследствие внутримолекулярной атаки группы CH_2 фрагмента тиацетамида атома C^5 пирролдиона с образованием соединений **9а-и** (Схема 2.24).

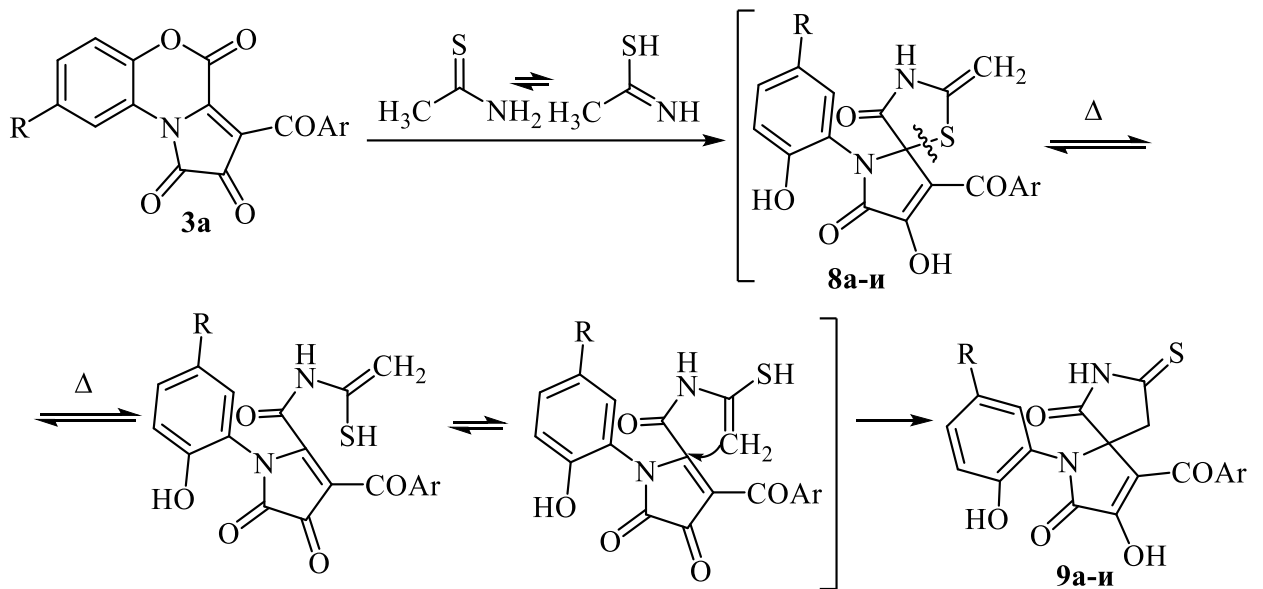


Схема 2.24

Анализ реакционных масс реакции ПБТ с тиацетамидом методом ВЭЖХ-МС показал, что при длительном стоянии растворов соединений **8a** (или при выдерживании раствора ПБТ и тиацетамида при комнатной температуре в течение суток) в небольшом количестве образуется 4-фенил-1-(2-гидроксифенил)-6-сульфанилиден-5,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2,3-дион **10a** (Схема 2.25).

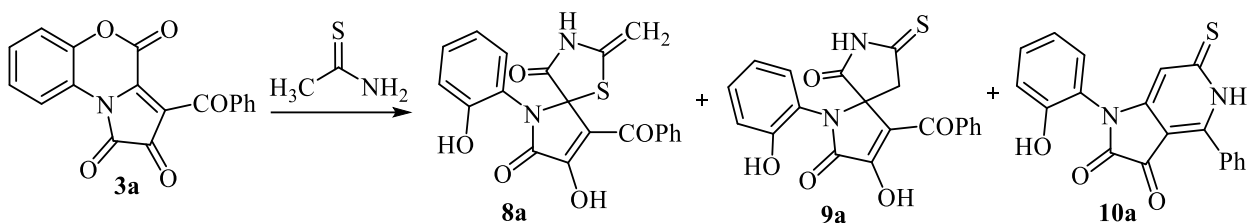


Схема 2.25

Соединение **10a** также образуется в качестве минорного продукта в результате термической диссоциации соединения **8a** в различных растворителях.

Проведена оптимизация синтеза соединений **10a** (Табл.3).

Таблица 3 – Результаты оптимизации условий реакции взаимодействия ПБТ **3a** с тиацетамидом

Растворитель	Температура, °С	Выход соединения 10a , %
Ацетон	Комнатная	21
Ацетон	56	18
Ацетон	-16	17
Ацетонитрил	Комнатная	23
Хлороформ	Комнатная	6
ДХМ	Комнатная	Следовые количества
ДМФА	Комнатная	28
ДМСО	Комнатная	28
Диоксан	Комнатная	20
Этилацетат	Комнатная	12
<i>N</i> -метилпирролидон	Комнатная	22
Толуол	Комнатная	5

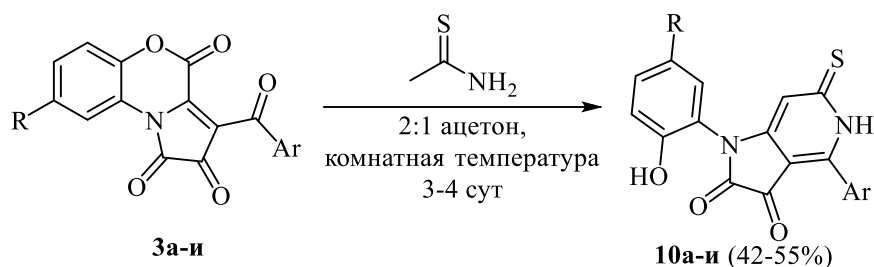
В дальнейшем выполнено исследование влияния мольного соотношения реагентов на смесь образующихся продуктов (**Табл.4**).

Таблица 4 – Результаты оптимизации условий реакции взаимодействия пирролдiona **3a** с тиацетамидом.

Соотношение реагентов пирролдион : тиацетамид	Выход соединения 10a , %
1:1	21
2:1	56
1:5	7

По результатам оптимизаций, данные условия (безводный ацетон комнатная температура при соотношении реагентов 2:1) выбраны в качестве оптимальных.

При взаимодействии ПБТ **3а-и** с тиоацетамидом, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 2:1 в среде сухого ацетона при комнатной температуре в течение 2-3 дней (до исчезновения фиолетовой окраски исходных ПБТ), получены - 4-арил-1-(2-гидроксиарил)-6-сульфанилиден-5,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2,3-дионы **10а-и** (Схема 2.26) [61].



3 - 10: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**); Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**); Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**); Ar = Ph, R = Br (**ж**); Ar = Ph, R = CH₃ (**з**); Ar = Ph, R = Cl (**и**).

Схема 2.26

Соединения **10а-и** – оранжевые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, труднорастворимые в водно-спиртовых смесях, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, нерастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектрах ИК соединений **10а-и**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН, NH при 3181–3444 см⁻¹, двух карбонильных групп (C²=O, C³=O) и тиокарбонильной группы при 1731–1756 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **10а-и**, записанных в растворах ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют два дублета протонов группы C⁷H в области 6.16–6.26 м.д., синглет аминогруппы N⁵H в области 9.64–10.30 м.д. и уширенный синглет фенольной группы ОН в области 13.21–13.47 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **10а-и**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов C^7 при 108.4–109.1 м.д. и атома C^8 при 184.6–184.9 м.д.

Структура соединения **10г** подтверждена с помощью РСА (**Рис. 2.7**).

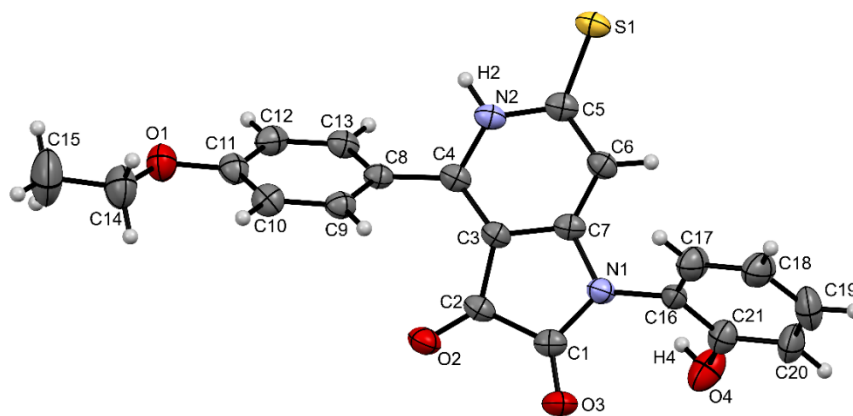


Рисунок 2.7 – Общий вид молекулы соединения **10г** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Согласно данным РСА, соединение **10г** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе ромбической сингонии. Пирролопиридиновая гетероциклическая система плоская в пределах 0.04 Å. В кристалле находятся два ротамера соединения **10г** с различной ориентацией (разворот приблизительно на 160°) гидроксифенильного заместителя, уточненного с учетом данного разупорядочения. Минорный ротамер имеет заселенность 0.417(9) и на **Рис. 2.7** не изображен.

По-видимому, на первой стадии взаимодействия, происходит присоединение группы SH тиолиמידной формы тиаоацетамида к атому C^{3a} ПБТ **3а-и** с последующим замыканием тиазольного цикла с образованием соединения **8а-и**. Далее происходит присоединение метиленовой группы соединений **8а-и**, ко второй молекуле ПБТ **3а-и** в положение C^{3a} , с последующим расщеплением молекулы продукта присоединения **A** на молекулу ПБТ **3а-и** и соединение интермедиат **B**, которое циклизуется по ароильному фрагменту ПБТ **3а-и** с образованием интермедиата **C**.

Дальнейший гидролиз лактонной группы, декарбоксилирование соответствующей кислоты и последующее окисление кислородом воздуха приводит к образованию соединений **10а-и** (Схема 2.27).

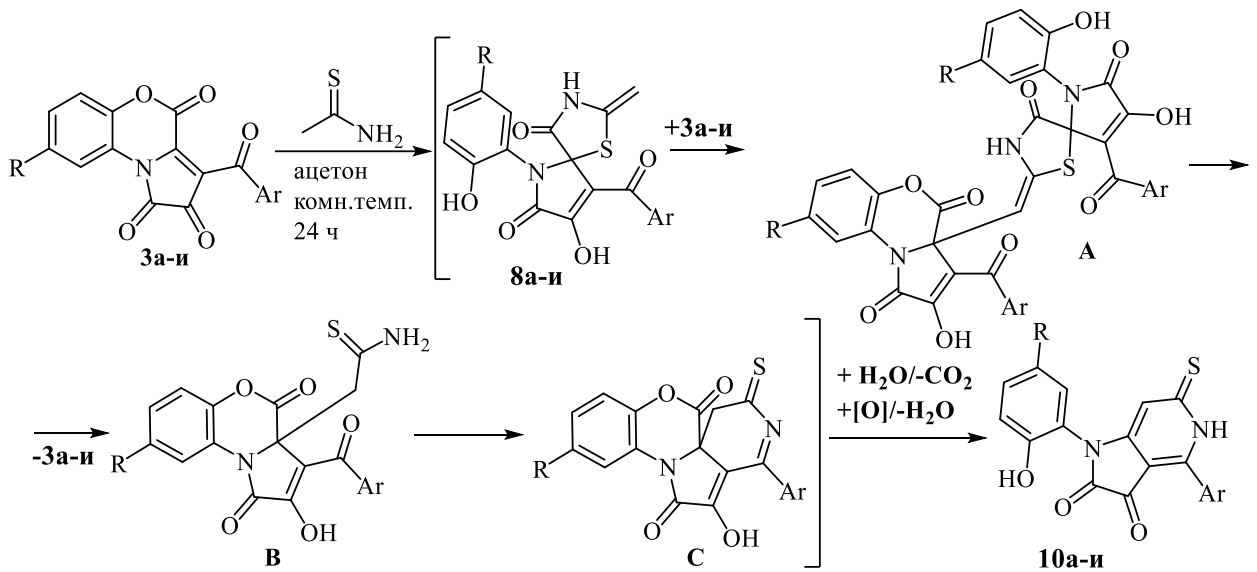


Схема 2.27

2.9. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *N*-фенил тиоацетамидом

При взаимодействии пирролобензоксазинтриона **3а** с *N*-фенилтиоацетамидом, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 2:1 в среде сухого ацетона в течение 2-3 дней (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролобензоксазинтриона), получен (*Z*)-3-бензоил-3а-((9-бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-4,7-диоксо-3-фенил-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-2-илиден)метил)-2-гидрокси-1*H*-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,4(3*aH*)-дион **11**, структура которого подтверждена РСА (Схема 2.28) (Рис. 2.8) [61].

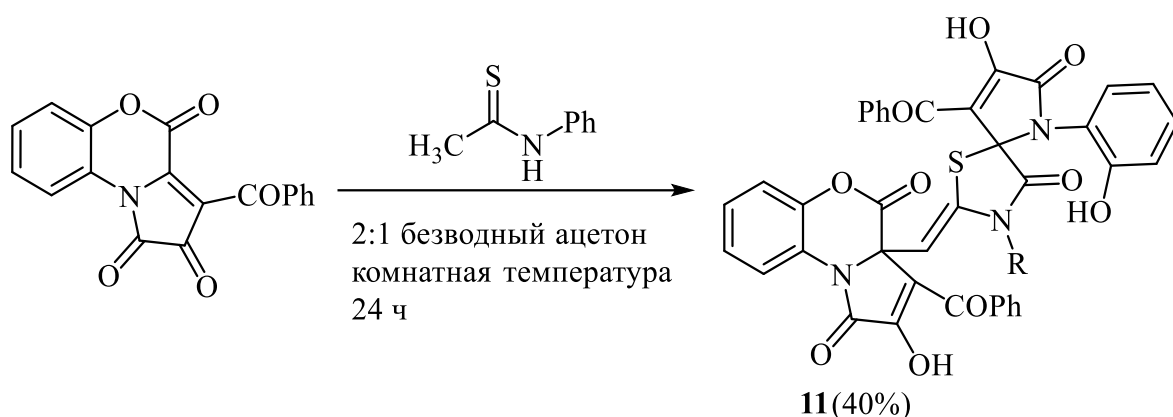


Схема 2.28

Соединение **11** – желтое высокоплавкое кристаллическое вещество, плавящиеся с разложением, легкорастворимое в ДМСО и ДМФА, плохорастворимое в ацетоне, хлороформе, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимое ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и воде, дающее положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектре ИК соединения **11**, записанного в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН 3325 см^{-1} , трех лактамных и одной лактонной карбонильных групп при 1717 , 1734 , 1788 см^{-1} и двух бензоильных групп при 1665 и 1696 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H соединения **11**, записанного в растворе в CDCl_3 , кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствует синглет протона метиленовой группы при 4.48 м.д.

Спектр ЯМР ^{13}C не был получен из-за плохой растворимости соединения **11** в CDCl_3 (попытки получить ЯМР ^{13}C в полярных растворителях ($\text{DMCO-}d_6$, CD_3OD , CD_3CN) не увенчались успехом, поскольку соединение **11** разлагалось во время получения спектров).

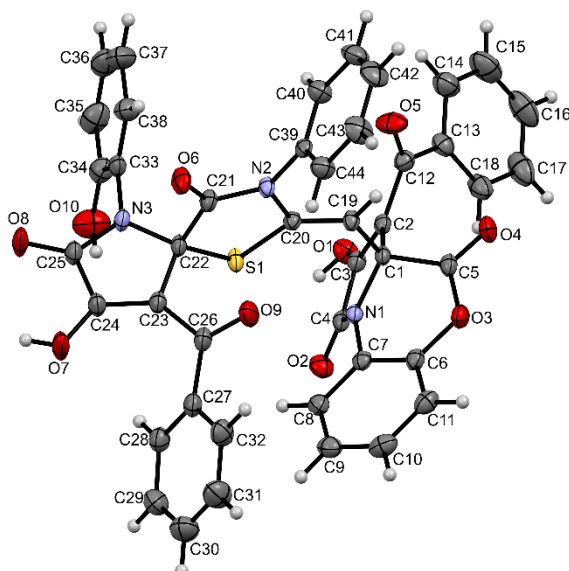


Рисунок 2.8 – Общий вид молекулы соединения **11** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Согласно данным РСА, соединение **11** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с ацетоном в соотношении 1:1. В кристалле также присутствовал еще один неидентифицированный разупорядоченный растворитель, удаленный при уточнении структуры с использованием процедуры SQUEEZE в программе PLATON [62].

По-видимому, на первой стадии взаимодействия, происходит присоединение группы SH тиолимидной формы тиаоацетамида к атому C^{3a} пирролдиона **3a** с последующим замыканием тиазольного цикла с образованием промежуточного соединения с метиленовой группой. Дальнейшее присоединение метиленовой группы продукта присоединения, ко второй молекуле ПБТ **3a** в положение C^{3a} приводит к образованию соединения **11** (Схема 2.29).

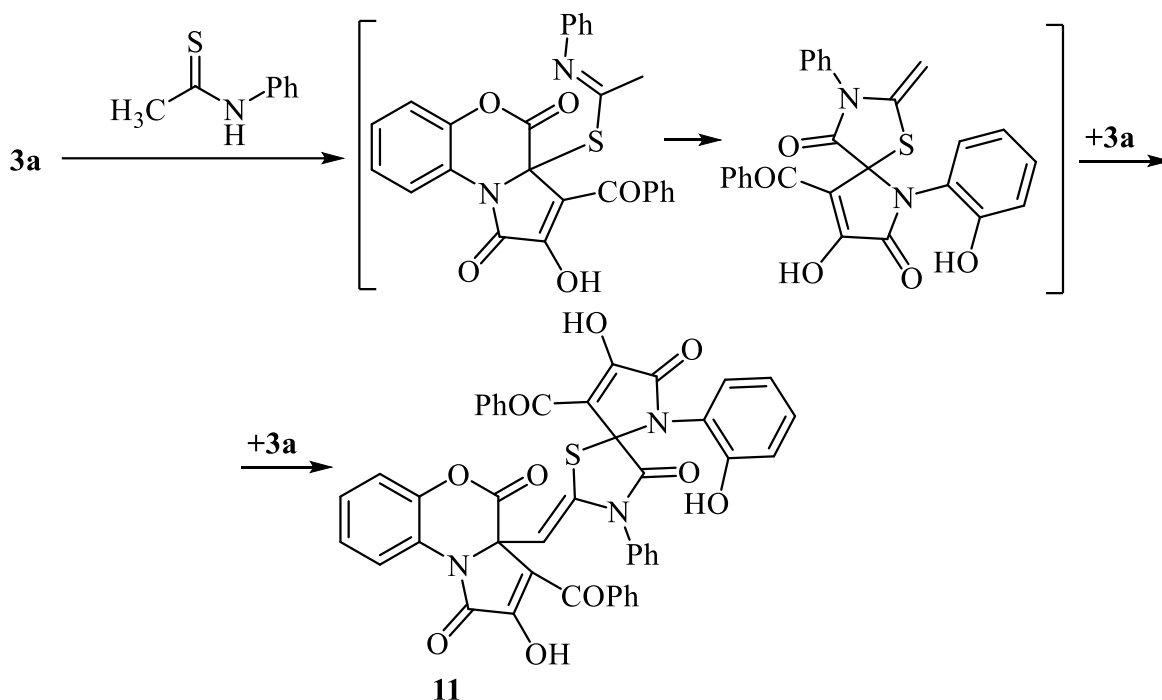
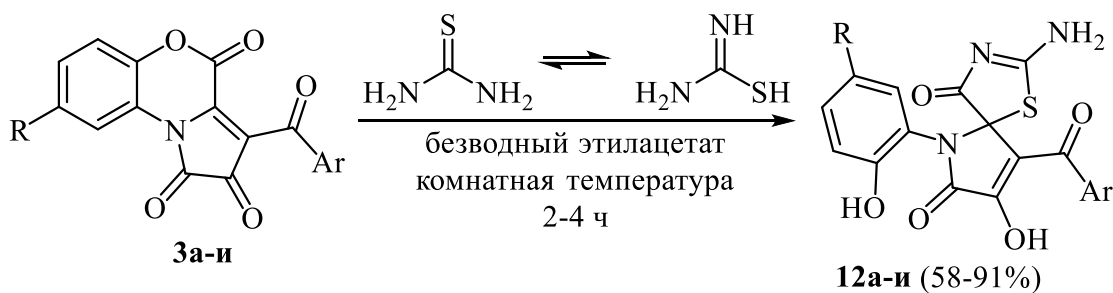


Схема 2.29

Выделение и установление структуры соединения **11** подтверждает предложенную выше схему образования 5-азаизатинов **10**.

2.10. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиомочевинной

При взаимодействии ПБТ **3а-и** с тиомочевинной, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 1:1 в среде сухого этилацетата при комнатной температуре при перемешивании в течение 2-4 ч (до исчезновения фиолетовой окраски исходных ПБТ), получены - 2-амино-9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дионы **12а-и** (Схема 2.30) [63].



3, 12: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**); Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**); Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**); Ar = Ph, R = Br (**ж**); Ar = Ph, R = Cl (**з**); Ar = Ph, R = NO₂ (**и**).

Схема 2.30

Соединения **12а-и** – бесцветные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в водно-спиртовых смесях, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, этилацетате, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектрах ИК соединений **12а-и**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН, NH при 3175–3291 см⁻¹, двух карбонильных групп (C⁴=O, C⁷=O) при 1669–1748 см⁻¹ и ароильной группы C(Ar)=O при 1639–1695 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **12а-и**, записанных в растворах ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют два синглета аминогруппы в области 8.77–8.89 м.д. и 9.51–11.44 м.д. и уширенный синглет фенольной группы ОН в области 9.03–9.24 м.д. Сигналы протонов енольной группы ОН не наблюдаются, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидроксипиррол-2-оновый фрагмент [55, 56]

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **12а-и**, записанных в растворах в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов C⁵ в области 84.9–85.3 м.д. и ароильных групп C(Ar)=O в области 186.6–188.0 м.д.

Структура соединения **12д** подтверждена и изучена с помощью РСА (Рис. 2.9).

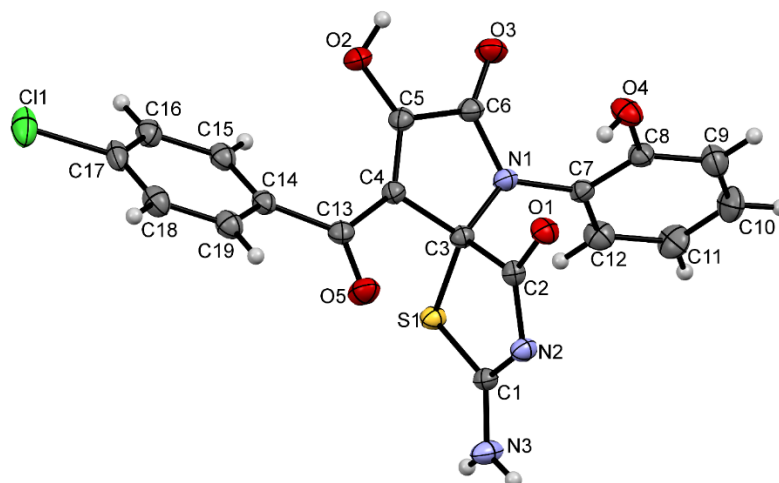


Рисунок 2.9 – Общий вид молекулы соединения **12д** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Согласно данным РСА, соединение **12д** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с тетрахлорметаном. Из-за сильного разупорядочения растворитель был удален при уточнении структуры с использованием процедуры SQUEEZE в программе PLATON [62]. Пиррольный и тиазольный циклы в соединении **12д** практически плоские. Ориентация гидроксифенильного заместителя определяется наличием внутримолекулярной водородной связи $O^4-H^4 \cdots O^1$. За счет системы МВС вида $O-H \cdots O$, $N-H \cdots O$, $O-H \cdots S$ и $N-H \cdots N$ молекулы в кристалле связаны в бесконечные двумерные сети.

На первой стадии взаимодействия, по-видимому, происходит присоединение группы SH тиолиимидной формы тиомочевины к атому C^{3a} пирролдионов **3а-и** с последующим замыканием тиазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки группой NH_2 фрагмента тиомочевины лактонной карбонильной группы бензоксаинонового цикла и его раскрытия по связи C^4-O^5 с образованием соединений **12а-и** (Схема 2.31).

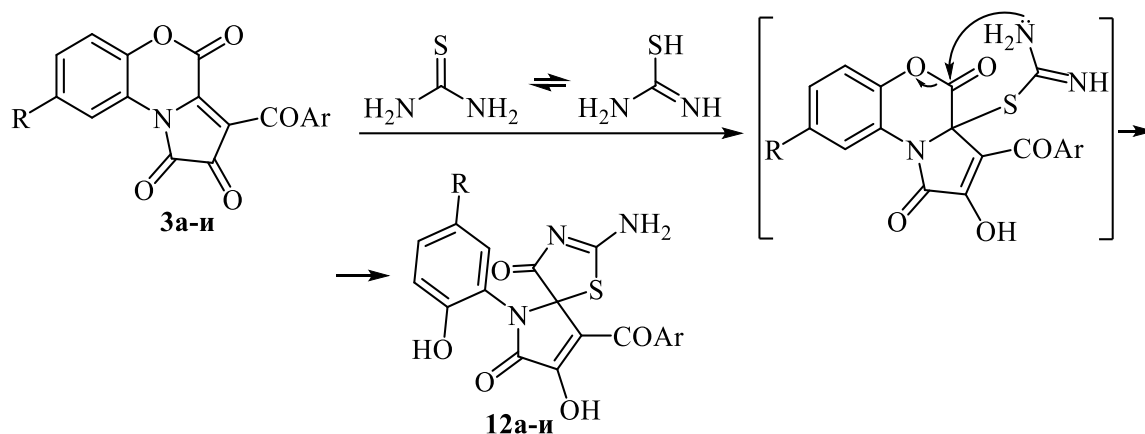


Схема 2.31

Обнаружено, что при нагревании соединения **12a** до $\sim 120^\circ\text{C}$ происходит образование соединения **13a** (Схема 2.32).

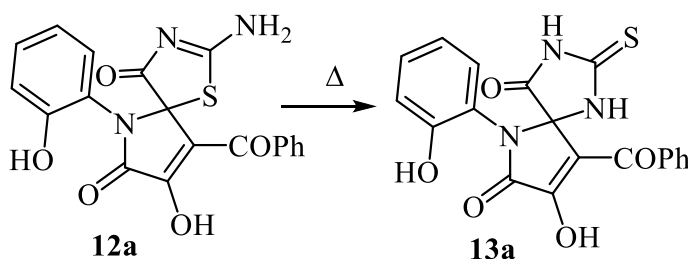


Схема 2.32

Проведено исследование влияния условий проведения взаимодействия ПБТ **3a** с тиомочевинной на соотношение образующихся соединений **12a** и **13a** (Табл.5).

Таблица 5 – Результаты исследования влияния условий проведения реакции на соотношение образующихся соединений **12a** и **13a**.

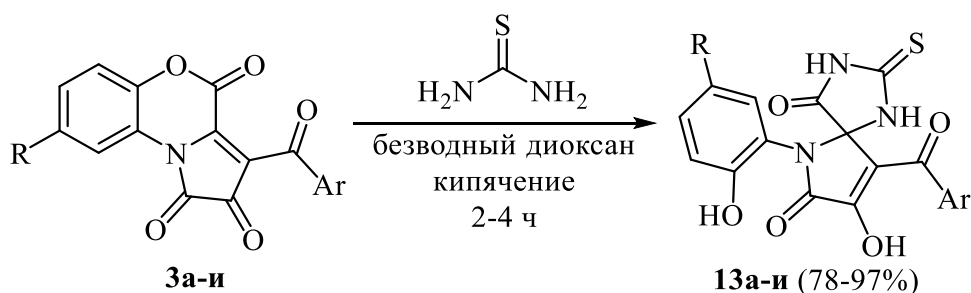
Растворитель	Соотношение соединений 12a и 13a	
	Комнатная температура, перемешивание	Кипячение (смешение реагентов проводили при комнатной температуре)
Ацетон	70:30	70:30
Этилацетат	95:5	78:22
1,4-Диоксан	50:50	10:90 (1:99)*
Уксусная кислота	70:30	70:30
Ацетонитрил	50:50	75:25

1,2-Дихлорэтан	50:50	Реакция не идет
Бутилацетат	95:5	5:95

*Тиомочевину добавляли к кипящему раствору ПБТ **3a**

При анализе данных оптимизации сделан вывод, что наилучшими условиями для создания одnoreакторного способа синтеза (one-pot) соединений **13** является длительное кипячение в сухом 1,4-диоксане.

При взаимодействии ПБТ **3a-и**, с тиомочевинной, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 1:1 в среде кипящего сухого 1,4-диоксана в течение 2-4 ч (до исчезновения фиолетовой окраски исходных ПБТ), получены - 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионы **13a-и** (Схема 2.33). Структура соединения **13a** подтверждена и изучена с помощью РСА (Рис. 2.10) [63].



3, 13: Ar = Ph, R = H (**a**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**); Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**); Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**); Ar = Ph, R = Cl (**ж**); Ar = Ph, R = Br (**з**); Ar = Ph, R = NO₂ (**и**).

Схема 2.33

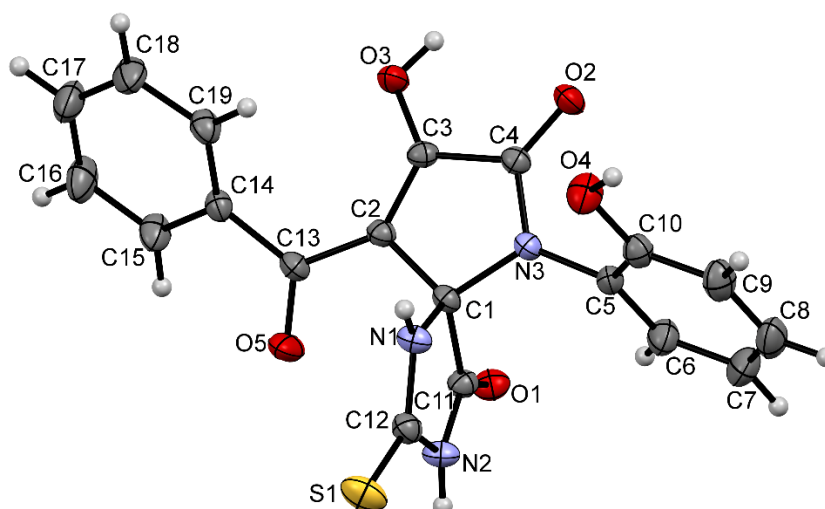


Рисунок 2.10 – Общий вид молекулы соединения **13a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Соединения **13а-и** – желтые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в водно-спиртовых смесях, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектрах ИК соединений **13а-и**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН, NH при 3176–3333 см⁻¹, двух карбонильных групп (C⁴=O, C⁷=O) и тиокарбонильной группы при 1707–1764 см⁻¹ и ароильной группы C(Ar)=O при 1671–1678 см⁻¹.

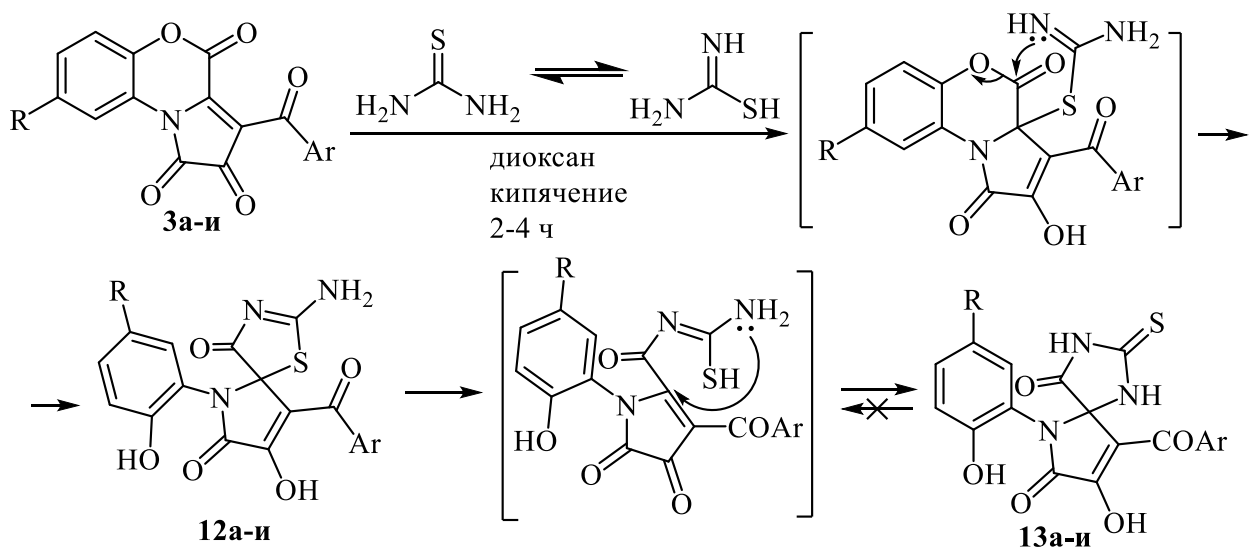
В спектрах ЯМР ¹H соединений **13а-и**, записанных в растворах ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют два синглета аминогрупп в области 10.06–10.32 м.д. и 11.87–12.05 м.д., уширенный синглет фенольной группы ОН в области 9.79–11.77 м.д. Сигналы протонов енольной группы ОН не наблюдаются, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидроксипиррол-2-оновый фрагмент [55, 56].

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **13а-и**, записанных в растворах в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов C⁵ в области 80.4–80.7 м.д. и ароильной группы C(Ar)=O в области 186.4–187.9 м.д.

Согласно данным РСА, соединение **13а** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с двумя молекулами воды и одной молекулой ацетонитрила (молекулы растворителей на **Рис. 2.10** не изображены). За счет системы МВС

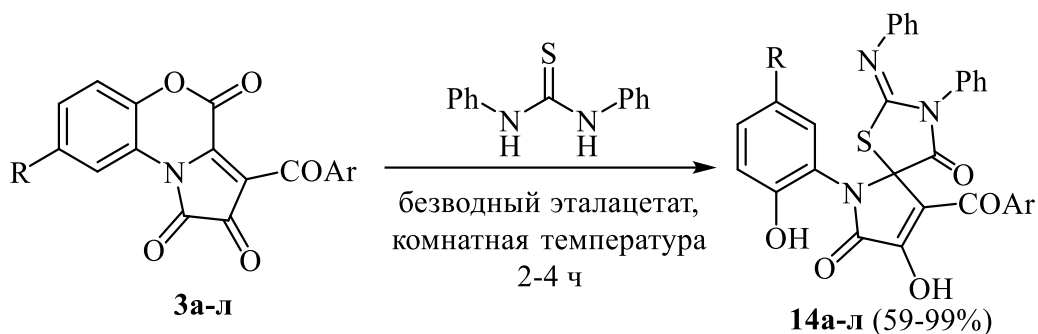
вида $O-H\cdots O$, $N-H\cdots O$, $O-H\cdots S$ и $N-H\cdots N$ молекулы соединения **13a** и молекулы растворителей связаны в кристалле в бесконечные двухмерные сети.

По-видимому, на первой стадии превращения происходит образование соединений **12a-и**, в которых при нагревании происходит диссоциация связи C^5-S^I с последующими 1,3-прототропным сдвигом во фрагменте тиомочевины, его поворотом и замыканием имидазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки группы NH_2 фрагмента тиомочевины атома C^5 пирролдiona с образованием соединения **13a-и** (Схема 2.34).



2.11. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с дизамещенными тиомочевинами

При взаимодействии ПБТ **3a-л** с дифенилтиомочевинной, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 1:1 в среде сухого этилацетата при комнатной температуре при перемешивании в течение 2-4 ч (до исчезновения фиолетовой окраски исходных пирролобензоксазинтрионов) получены 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3-фенил-2-фенилимино-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дионы **14a-л** (Схема 2.35) [63].



3, 14: Ar = Ph, R = H (**а**), Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**), Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**), Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**), Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**), Ar = C₆H₄F-4, R = H (**ж**), Ar = Ph, R = CH₃ (**з**), Ar = Ph, R = Cl (**и**), Ar = Ph, R = Br (**к**), Ar = Ph, R = NO₂ (**л**).

Схема 2.35

Соединения **14а-л** – бесцветные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, этилацетате, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектрах ИК соединений **14а-л**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН, NH при 3195–3670 см⁻¹, двух карбонильных групп (C⁴=O, C⁷=O) при 1713–1750 см⁻¹ и аромильной группы C(Ar)=O при 1632–1696 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **14а-л**, записанных в растворах ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствует уширенный синглет фенольной группы ОН в области 9.48–11.62 м.д. Сигналы протонов енольной группы ОН не наблюдаются, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидрокси-пиррол-2-ононовый фрагмент [55, 56].

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **14а-л**, записанных в растворах в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы

атомов C^5 в области 77.1–77.5 м.д. и аромильной группы $C(Ar)=O$ в области 186.6–188.2 м.д.

Структура соединения **14г** подтверждена и изучена с помощью РСА (Рис. 2.11).

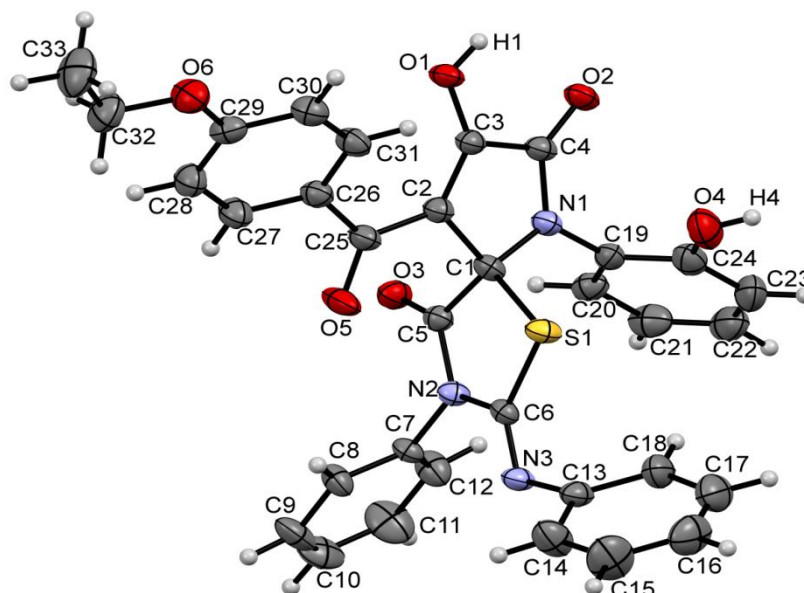


Рисунок 2.11 – Общий вид молекулы соединения **14г** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Согласно данным РСА, соединение **14г** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе ромбической сингонии в виде сольвата с этилацетатом в соотношении 1:1 (молекула растворителя на Рис. 2.11 не изображена). За счет МВС $O^1-H^1 \cdots N^3$ молекулы соединения **14г** связаны в кристалле в бесконечные цепи. Молекулы этилацетата стабилизированы посредством МВС с участием фенольной гидроксильной группы.

На первой стадии взаимодействия, по-видимому, происходит присоединение группы SH тиолиimidной формы дифенилтиомочевины к атому C^{3a} ПБТ **3а-л** с последующим замыканием тиазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки группой NH-Ph фрагмента дифенилтиомочевины лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла и его раскрытия по связи C^4-O^5 с образованием соединений **14а-л** (Схема 2.36).

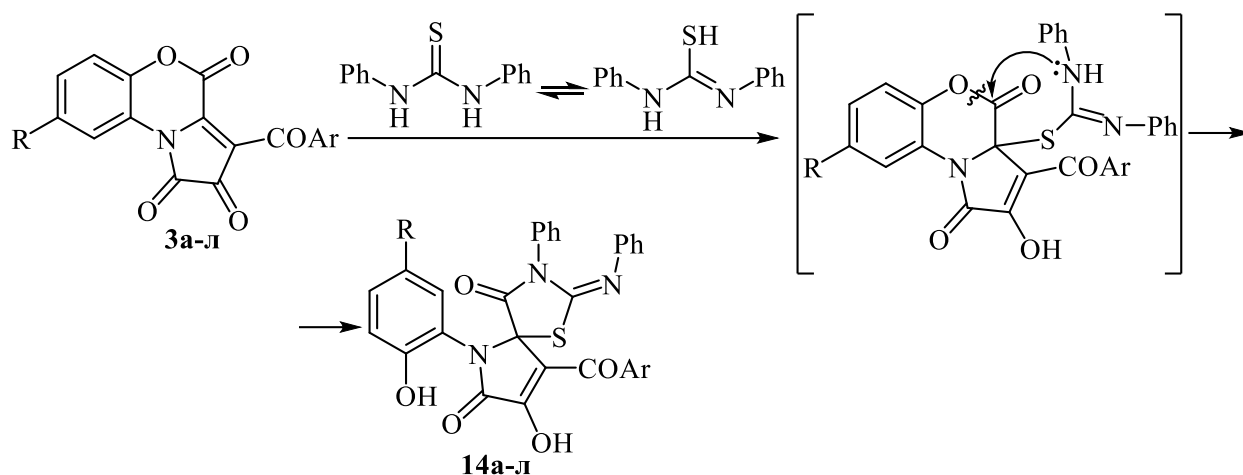
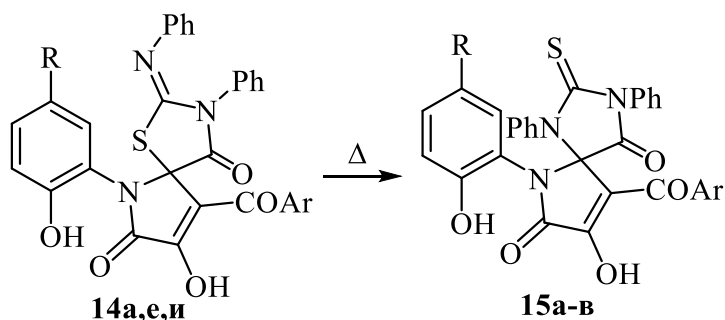


Схема 2.36

При нагревании соединений **14а,е,и** до $\sim 120^\circ\text{C}$, как и в случае перегруппировки соединений **12** в соединения **13**, происходит образование соединений **15а-в** (Схема 2.37).



14: Ar = Ph, R = H (**а**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**), Ar = Ph, R = Cl (**и**).

15: Ar = Ph, R = H (**а**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**б**), Ar = Ph, R = Cl (**в**).

Схема 2.37

Соединения **15а-в** – желтые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтано, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В Спектрах ИК соединений **15а-в** записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН,

NH при $3310\text{--}3627\text{ см}^{-1}$, двух карбонильных и тиокарбонильной групп ($C^4=O$, $C^7=O$, $C^2=S$) при $1723\text{--}1760\text{ см}^{-1}$ и ароильной группы $C(\text{Ar})=O$ при $1635\text{--}1678\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **15а-в** записанных в растворах ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствует уширенный синглет фенольной группы OH в области 10.13–10.18 м.д. Сигналы протонов енольной группы OH не наблюдаются, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидроксипиррол-2-оновый фрагмент [55, 56].

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **15а-в** записанных в растворах ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов C^5 при 83.3 м.д. и ароильной группы $C(\text{Ar})=O$ при 183.2 м.д. и тиокарбонильной группы $C^2=S$ в области 186.6–187.9 м.д.

Структура соединения **15в** подтверждена и изучена с помощью РСА (Рис. 2.12).

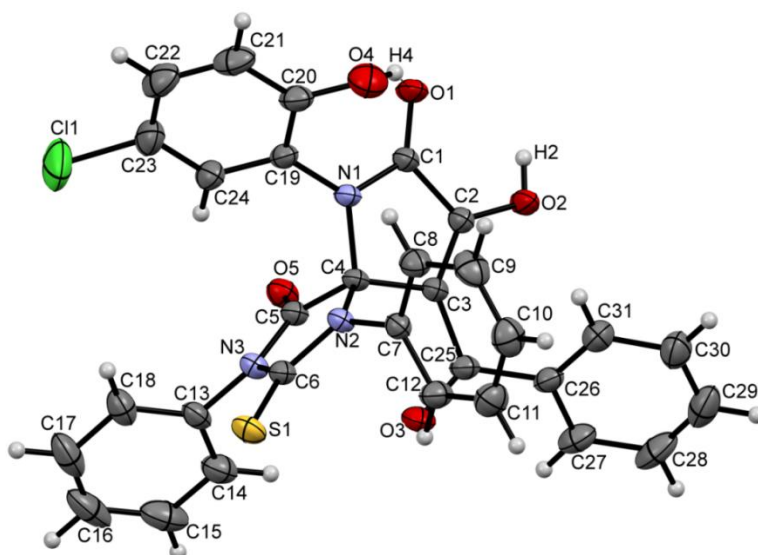


Рисунок 2.12 – Общий вид молекулы соединения **15в** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Согласно данным РСА, соединение **15в** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе триклинной сингонии в виде

сольвата с неидентифицированным растворителем. При уточнении структуры растворитель был удален с использованием процедуры SQUEEZE в программе PLATON [62]. Фенольная гидроксильная группа участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи $O^4-H^4 \cdots O^1$. За счет МВС $O^2-H^2 \cdots O^1$ молекулы в кристалле связаны в centrosymmetric димеры.

Синтез соединений **15а-в** можно вести напрямую, без выделения промежуточных соединений **14**. При взаимодействии ПБТ **3а,е,и** с дифенилтиомочевинной, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 1:1 в среде кипящего сухого 1,4-диоксана в течение 2-4 ч (до исчезновения фиолетовой окраски исходных ПБТ), получены 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-2-тиоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионы **15а-в** (Схема 2.39) [63].



14: Ar = Ph, R = H (**а**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**), Ar = Ph, R = Cl (**и**).

15: Ar = Ph, R = H (**а**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**б**), Ar = Ph, R = Cl (**в**).

Схема 2.39

По-видимому, на первой стадии взаимодействия ПБТ с дифенилтиомочевинной происходит образование соединений **14а,е,и**, в которых при нагревании происходит диссоциация связи C^5-S^I с последующими 1,3-прототропным сдвигом во фрагменте дифенилтиомочевины, его поворотом и замыканием имидазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки группы NH-Ph фрагмента дифенилтиомочевины атома C^5 пирролдиона с образованием соединений **15а-в** (Схема 2.40).

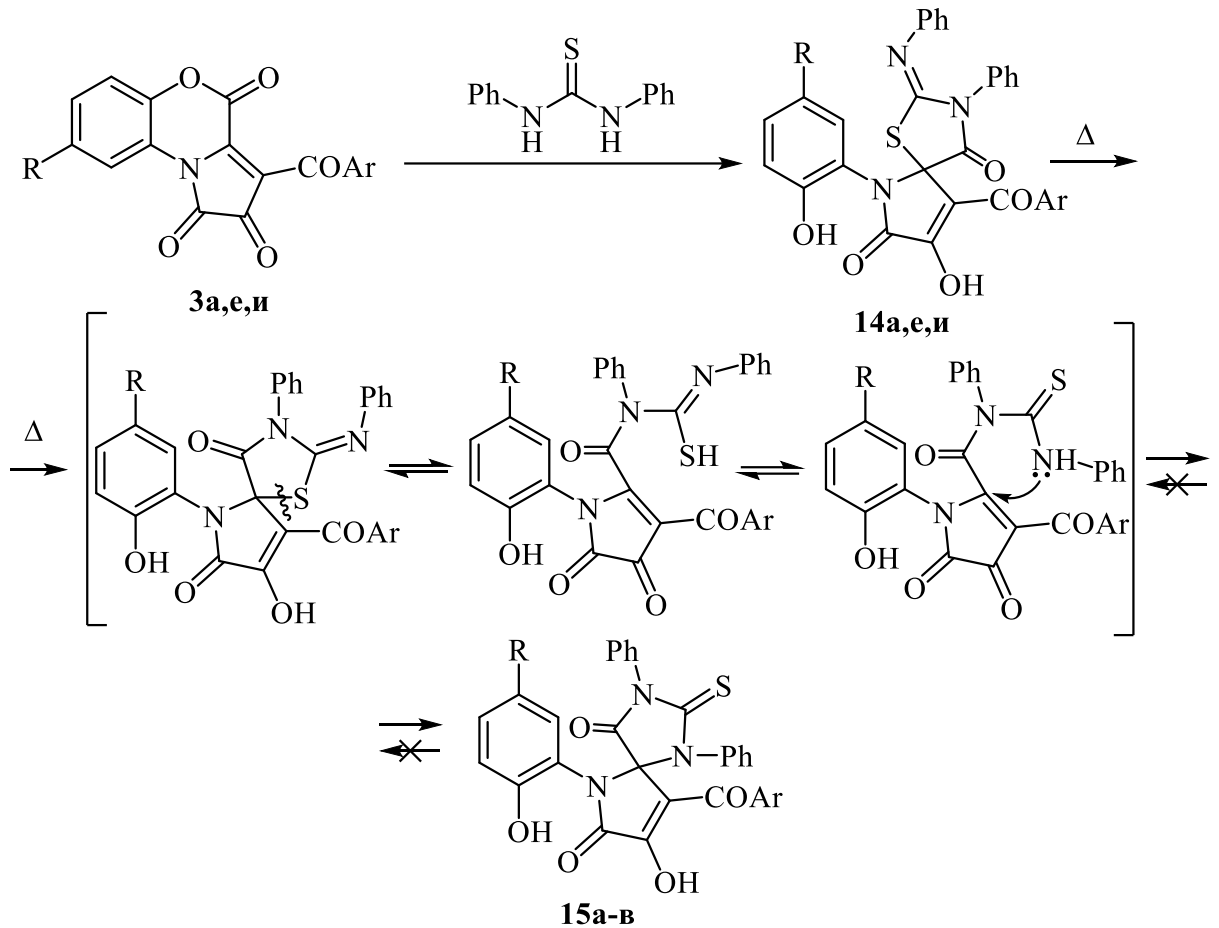
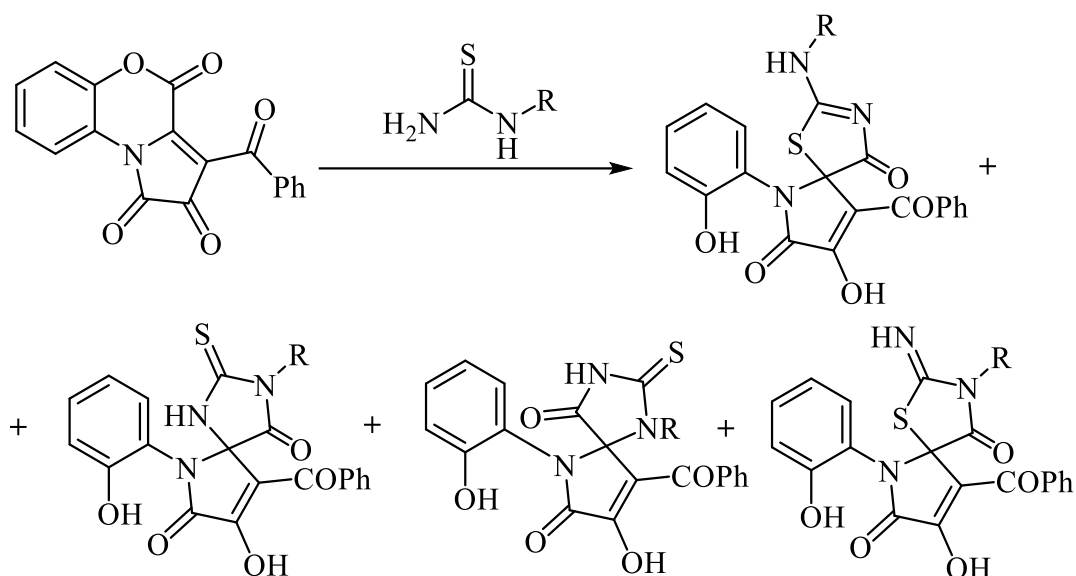


Схема 2.40

2.12. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с монозамещенными тиомочевинами

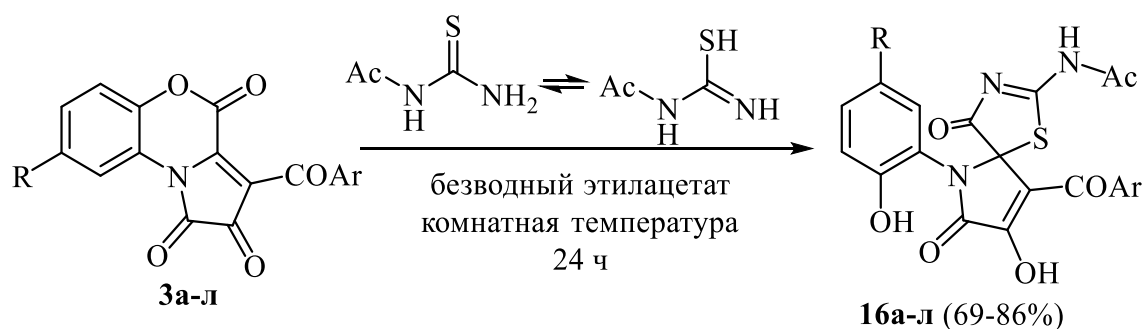
N-Монозамещенные тиомочевины вступают в реакцию с 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионами неселективно, образуя смесь из четырех неразделимых региоизомеров (реакционные смеси анализировали методом ВЭЖХ-МС) (Схема 2.41) [63].



R = Me, Ph, C₆H₄Cl-4, 3,5-Me₂C₆H₃, C₆H₄NO₂-4, C₁₀H₇.

Схема 2.41

При взаимодействии ПБТ **3а-л** с ацетилтиомочевинной в среде сухого этилацетата при комнатной температуре в течение суток получены *N*-(9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил-4,7-диоксо-1-тиа-3,6-диазаспиро[4,4]нон-2,8-диен-2-ил)ацетамида) **16а-л** (Схема 2.42) [63].



3, 16: Ar = Ph, R = H (**а**), Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**), Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**), Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**), Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**), Ar = C₆H₄F-4, R = H (**ж**), Ar = Ph, R = CH₃ (**з**), Ar = Ph, R = Cl (**и**), Ar = Ph, R = Br (**к**), Ar = Ph, R = NO₂ (**л**).

Схема 2.42

Соединения **16а-л** - бесцветные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легко растворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, труднорастворимые в

ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, этилацетате, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектрах ИК соединений **16a-л** записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп OH, NH при 3175–3629 см⁻¹, трех карбонильных групп (C⁴=O, C⁷=O, C(CH₃)=O) при 1706–1773 см⁻¹ и ароильной группы C(Ar)=O при 1626–1690 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **16a-л** записанных в растворах ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют синглет ацетильной группы в области 2.10–2.13 м.д., синглет группы NH в области 9.42–11.55 м.д. и уширенный синглет фенольной группы OH в области 10.13–10.18 м.д. Сигналы протонов енольной группы OH не наблюдаются, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиробисгетероциклических систем, содержащих 3-гидроксипиррол-2-оновый фрагмент [55, 56].

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **16a-л**, записанных в растворах ДМСО-*d*₆, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода метильного фрагмента ацетильной группы при 23.6–23.7 м.д., атомов C⁵ при 79.5–79.8 м.д. и ароильной группы C(Ar)=O при 186.4–188.1 м.д.

Структура соединения **16a** подтверждена и изучена с помощью РСА (Рис. 2.13).

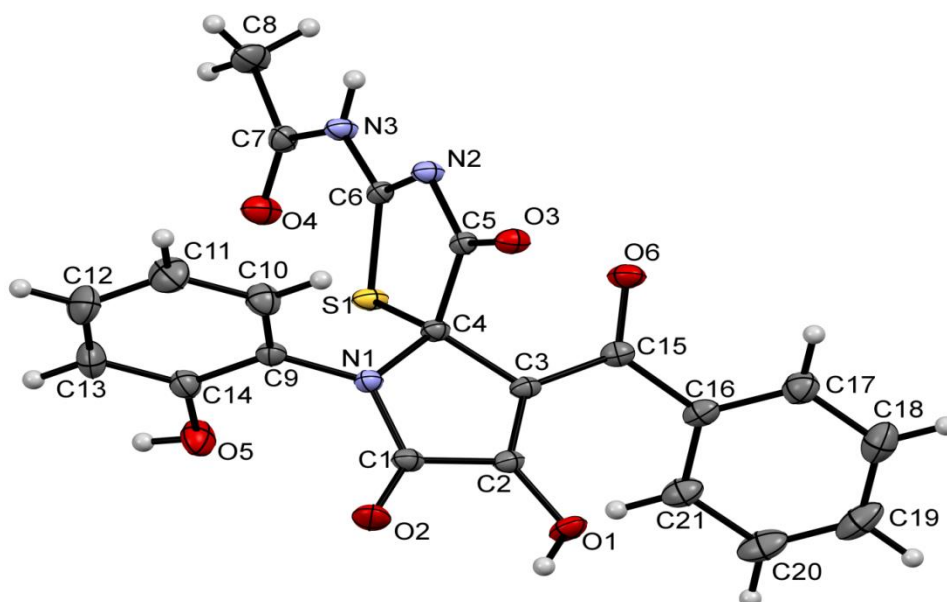


Рисунок 2.13 – Общий вид молекулы соединения **16a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Согласно данным РСА, соединение **16a** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с этилацетатом в соотношении 1:1 (молекула растворителя на **Рис. 2.13** не изображена). За счет системы МВС вида $O-H\cdots O$ и $N-H\cdots O$ молекулы в кристалле связаны в бесконечные двухмерные сети.

На первой стадии взаимодействия, по-видимому, происходит присоединение группы SH тиолиimidной формы ацетилтиомочевины к атому C^{3a} пирролдиона с последующим замыканием тиазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки группой NH_2 фрагмента ацетилтиомочевины лактонной карбонильной группы бензоксаинонового цикла и его раскрытия по связи C^4-O^5 с образованием соединения **16a-л** (Схема 2.43).

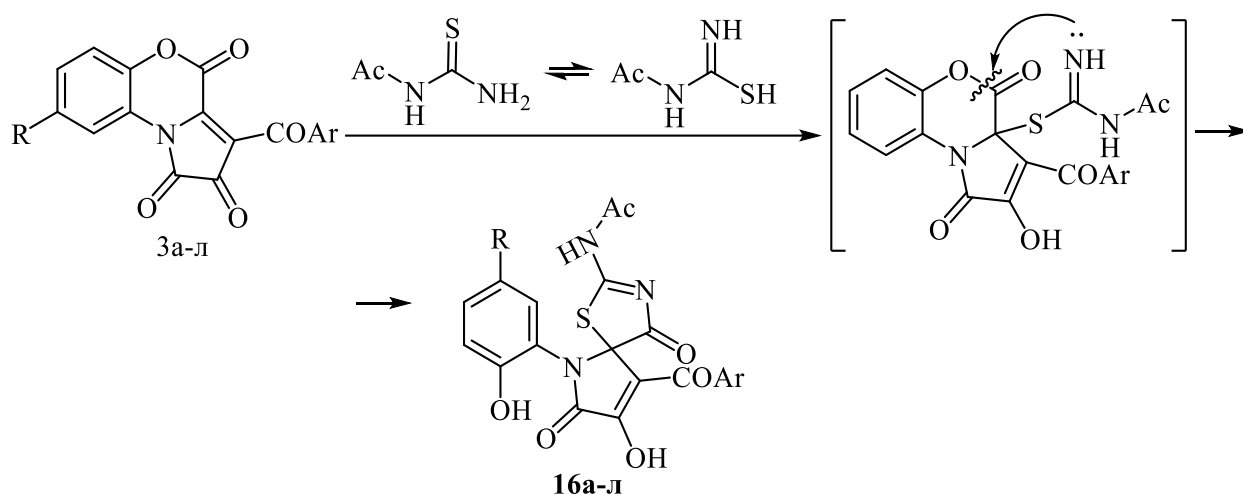


Схема 2.43

Установлено, что при нагревании соединений **16а-л** не происходит перегруппировки, описанной на примере с дифенилтиомочевинной (Схема 2.44). Вероятнее всего, перегруппировка не осуществляется вследствие сильных акцепторных свойств ацетильной группы, за счет которой понижается нуклеофильность вторичного атома азота.

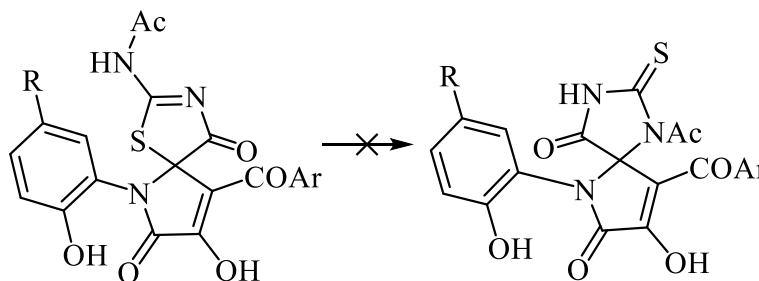


Схема 2.44

2.13. Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *N,N'*-дифенилгуанидином

При выдерживании раствора 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **3а-и** с *N,N'*-дифенилгуанидином в соотношении 1:1 в безводном этилацетате при комнатной температуре в течение 4 ч. (до исчезновения фиолетовой окраски исходных соединений получены (*E*)-(6-(2-гидроксиарил)-2-иминио-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонан-9-илиден)(арил)метилаты **17а-и**, структура которых подтверждена РСА на примере соединения **17а** (Схема 2.45) (Рис. 2.14) [64].



3, 17: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**б**); Ar = Ph, R = Br (**в**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**г**); Ar = Ph, R = Cl (**д**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**е**); Ar = Ph, R = CH₃ (**ж**); Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**з**); Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**и**).

Схема 2.45

Соединения **17а-и** – бесцветные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, труднорастворимые в спирте, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтано, 1,4-диоксане, ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, этилацетате, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектрах ИК соединений **17а-и**, снятых в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп N⁺H₂, OH при 3064–3182 см⁻¹, карбонильных групп C=O при 1725–1799 см⁻¹ и ароматической карбонильных групп COAr при 1684–1689 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **17а-и**, записанных в растворах в ДМСО-d₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют уширенный синглет двух протонов иминиогруппы (N⁺H₂) в области 9.19–9.38 м.д. и синглет протона фенольной группы OH в области 9.77–10.48 м.д. Сигналы протонов енольной группы OH не наблюдаются, по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидрокси-пиррол-2-оновый фрагмент [55, 56].

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **17а-и**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода: спиро-атома C^5 при 85.3–85.8 м.д. и аромильной карбонильной группы $\text{C}(\text{R})=\text{O}$ при 182.6–184.5 м.д.

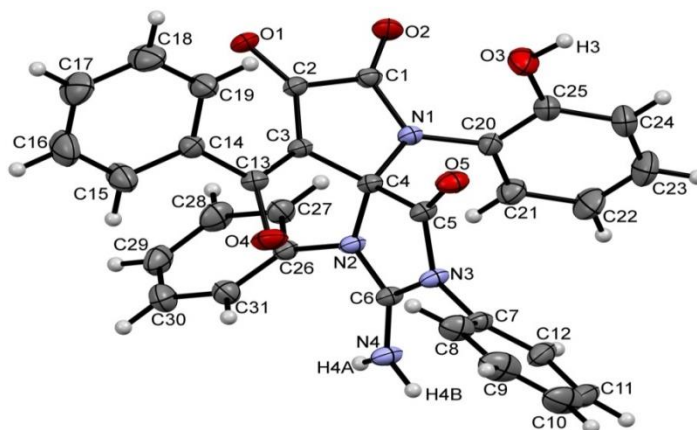


Рисунок 2.14 – Общий вид молекулы соединения **17а** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Согласно данным РСА, соединение **17а** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с 1,4-диоксаном и водой в соотношении 1:0.5:1. Соединение существует в цвиттер-ионной форме: у положительно заряженного атома N^4 однозначно локализованы два атома водорода. Отрицательный заряд делокализован между атомами O^1 и O^4 , что подтверждается распределением длин связей в этом фрагменте: C^2-O^1 1.248(2) Å, $\text{C}^{13}-\text{O}^4$ 1.253(3) Å, C^2-C^3 1.388(3) Å, C^3-C^{13} 1.407(4) Å.

Исследуемое взаимодействие протекает, по-видимому, через стадию присоединения иминогруппы дифенилгуанидина к атому C^{3a} пирролдионов **3а-и** с последующим замыканием имидазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки иминогруппы фрагмента дифенилгуанидина лактонной карбонильной группы бензоксаинонового цикла и его раскрытия по связи C^4-O^5 с образованием соединений **17а-и** (Схема 2.46).

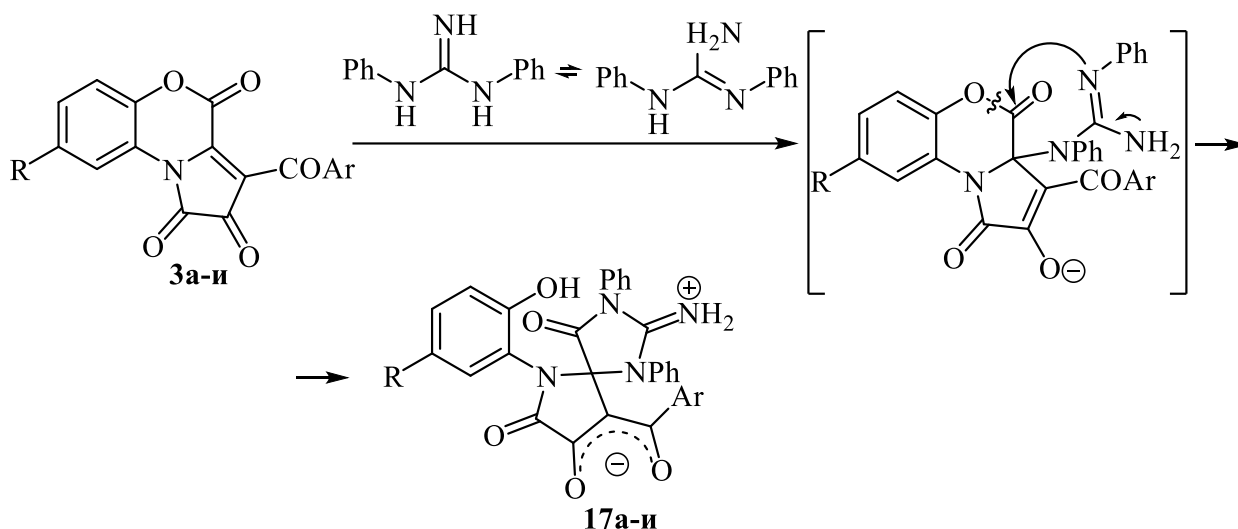


Схема 2.46

2.14. Исследование взаимодействия 3-арилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиокарбонгидразидом

При кипячении раствора 3-бензоилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона **3a** с тиокарбонгидразидом в соотношении 1:1 в безводном 1,4-диоксане в течение 10 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходного соединения **3a**) получены 4-амино-6-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-он **18a** и 2*H*-1,4-бензоксазин-2,3(4*H*)-дион **19**, которые удалось разделить дробной кристаллизацией из реакционной массы (Схема 2.47) [65]

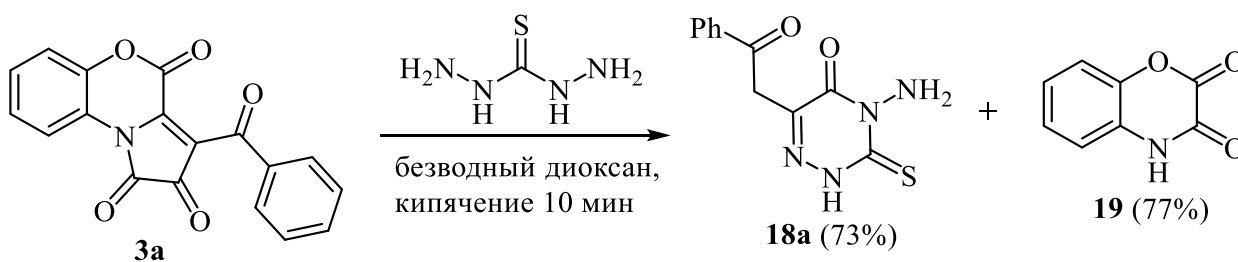


Схема 2.47

Соединение **18a** – желто-оранжевое высокоплавкое кристаллическое вещество, легкорастворимое в ДМСО и ДМФА, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимое в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и воде.

В спектре ИК соединения **18a**, снятого в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп NH и NH₂ при 3196 см⁻¹, карбонильных групп C⁵=O, C=S при 1698 см⁻¹ и бензоильной карбонильной группы C(Ph)=O при 1677 см⁻¹.

В спектре ЯМР ¹H соединения **18a**, записанного в растворе ДМСО-d₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют: синглет протонов атома углерода 2-оксо-2-фенилэтильного фрагмента, уширенный синглет протонов группы NH₂ при 6.52 м.д. и синглет группы N²H при 14.01 м.д.

В спектре ЯМР ¹³C соединения **18a**, записанного в растворе ДМСО-d₆, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода: PhC(O)CH₂ при 40.4 м.д. и бензоильной карбонильной группы C(Ph)=O 195.2 м.д.

Структура соединения **18a** подтверждена и изучена с помощью РСА (Рис. 2.15).

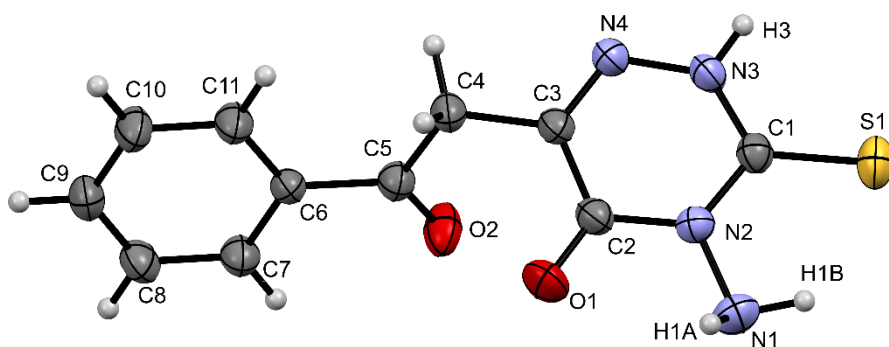


Рисунок 2.15 – Общий вид молекулы соединения **18a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Согласно данным РСА, соединение **18a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с диоксаном в соотношении 2:1 (молекула диоксана на рис. 2.15 не изображена). Триазиновый цикл плоский в пределах 0.01 Å. За счет

системы МВС вида $O-H\cdots O$ и $N-H\cdots O$ молекулы соединения **18a** и молекулы диоксана связаны в бесконечные двухмерные сети.

Соединение **19** – бесцветное высокоплавкое кристаллическое вещество, легкорастворимое в ДМСО и ДМФА, растворимое в ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимое в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и воде.

В ИК-спектре соединения **19**, снятого в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний группы NH при 3136 см^{-1} и карбонильных групп C=O 1774 и 1705 см^{-1} и ароматической карбонильной группы COAr ($1684\text{--}1689\text{ см}^{-1}$).

В спектре ЯМР ^1H соединения **19**, записанного в растворе ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов ароматических колец, присутствует уширенный синглет протона аминогруппы NH при 11.85 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **19**, записанного в растворе ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода ароматических колец, присутствуют сигналы атомов углерода C=O при C^5 150.6 м.д. и 153.8 м.д.

Структура соединения **19** подтверждена и изучена с помощью РСА (Рис. 2.16).

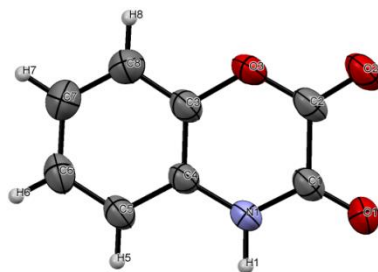


Рисунок 2.16 – Общий вид молекулы соединения **19** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Согласно данным РСА, соединение **19** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии.

Молекула практически плоская (RMSD 0.021 Å для всех неводородных атомов). Группа NH образует МВС сразу с двумя карбонильными группами одной и той же соседней молекулы. За счет МВС молекулы в кристалле связаны в бесконечные цепи.

На первой стадии взаимодействия, по-видимому, происходит присоединение группы N^1H_2 тиокарбогидрида к атому C^{3a} пирролдiona **3c** с последующим замыканием триазинонового цикла вследствие внутримолекулярной атаки группой N^4H тиокарбогидрида лактонной карбонильной группы бензоксаинонового цикла и его раскрытия по связи C^4-O^5 с образованием спиро-соединения, представляющего собой геминальный диамин, в котором происходит разрыв связи C^6-N^7 и внутримолекулярная атака фенольной гидроксильной группы оксамоильной кетонной карбонильной группы, приводящая к образованию соединений **18a** и **19** (Схема 2.48).

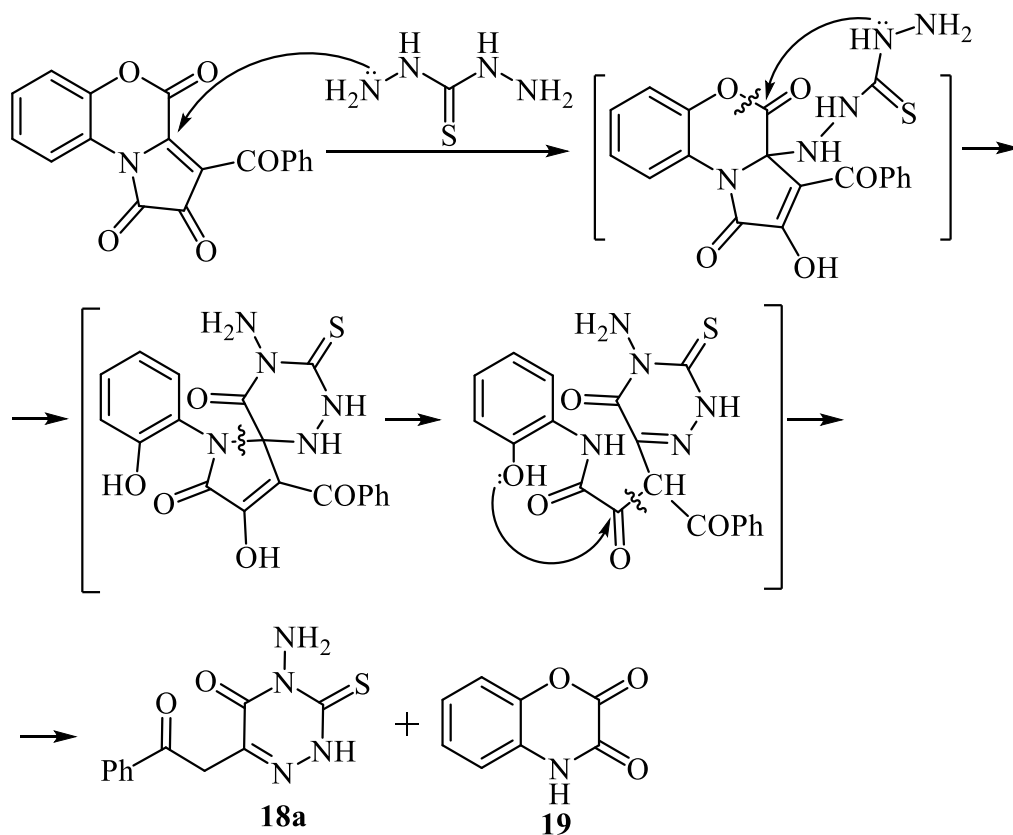


Схема 2.48

Для подтверждения структуры соединение **18a** получено встречным синтезом из метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты и тиокарбонгидразида (Схема 2.49).

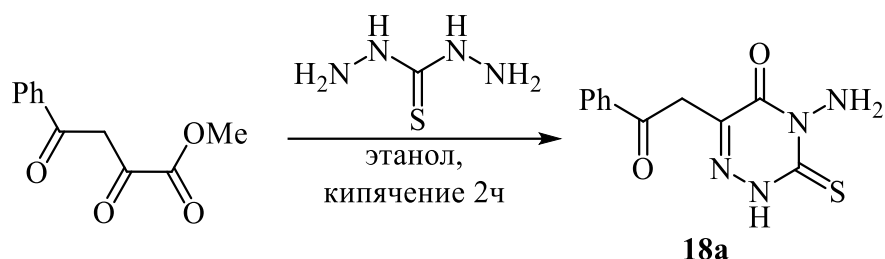
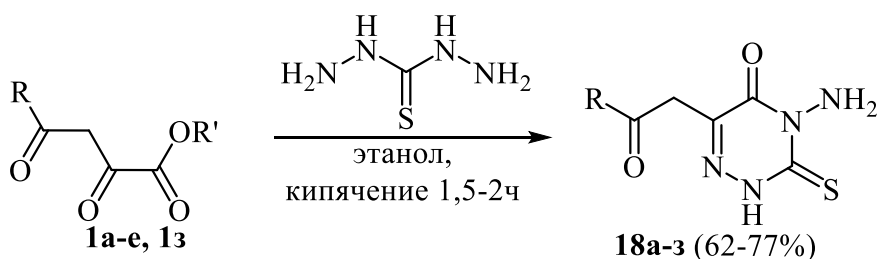


Схема 2.49

При взаимодействии алкиловых эфиров 2,4-диоксобутановых кислот **1a-e**, **1з** с тиокарбонгидридом, проводимом путем кипячения реагентов в соотношении 1:1 в этаноле в течение 1,5-2 часов, получены 4-амино-6-(2-арил-2-оксоэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-оны **18a-ж** (Схема 2.50) [66].



1, 18: R = Ph, R'=Me (**a**); R = C₆H₄OEt-4, R'=Me (**б**); R = C₆H₄Cl-4, R'=Me (**в**);
R = C₆H₄Br-4, R'=Me (**г**); R = C₆H₄OMe-4, R'=Me (**д**); R = C₆H₄Me-4, R'=Me (**е**);
R = OEt, R'=Et (**з**).

Схема 2.50

Соединения **18a-з** – бесцветное (соединение **18з**) или светло-желтые (соединения **18a-e**) высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимые в этаноле, ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и воде.

В спектрах ИК соединений **18a-з**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп NH, NH₂ при 3196–3230 см⁻¹, карбонильной и тиокарбонильной групп C⁵=O и

$C^3=S$ при 1661–1735 cm^{-1} и ацильной карбонильной группы $C(R')=O$ при 1648–1677 cm^{-1} .

В спектрах ЯМР 1H соединений **18a–з**, записанных в растворах ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют синглет метиленовой группы в области 3.65–4.41 м.д., уширенный синглет первичной аминогруппы в области 6.50–6.52 м.д. и уширенный синглет вторичной группы NH в области 13.98–14.01 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **18a–е**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода: метиленовой группы оксоэтильного фрагмента при 40.0–40.5 м.д. и ацильной карбонильной группы $C(R)=O$ при 193.4–195.2 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **18з**, записанного в растворе ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода: метиленовой группы оксоэтильного фрагмента при 36.1 м.д. и ацильной карбонильной группы $C(OEt)=O$ при 168.8 м.д.

По-видимому, на первой стадии взаимодействия происходит конденсация первичной группы NH_2 тиокарбогидразида с карбонильной группой $C^2=O$ алкилового эфира 2,4-диоксобутановой кислоты с последующим замыканием триазинового цикла вследствие внутримолекулярной атаки вторичной группой N^4H фрагмента тиокарбогидразида сложноэфирной карбонильной группы алкилового эфира 2,4-диоксобутановой кислоты с отщеплением молекулы спирта и образованием соединений **18a–з** (Схема 2.51).

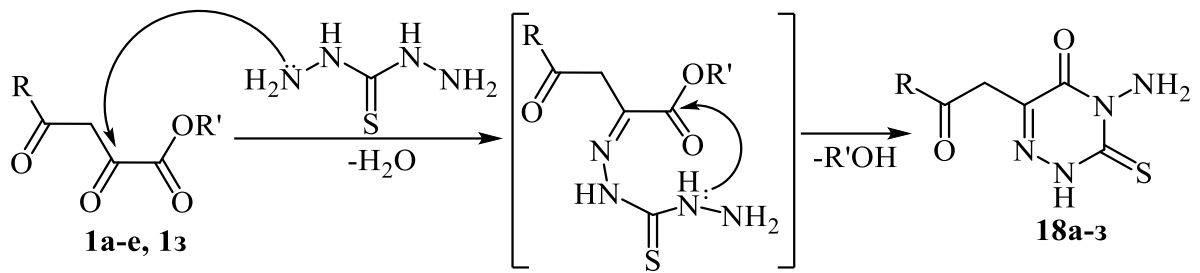


Схема 2.51

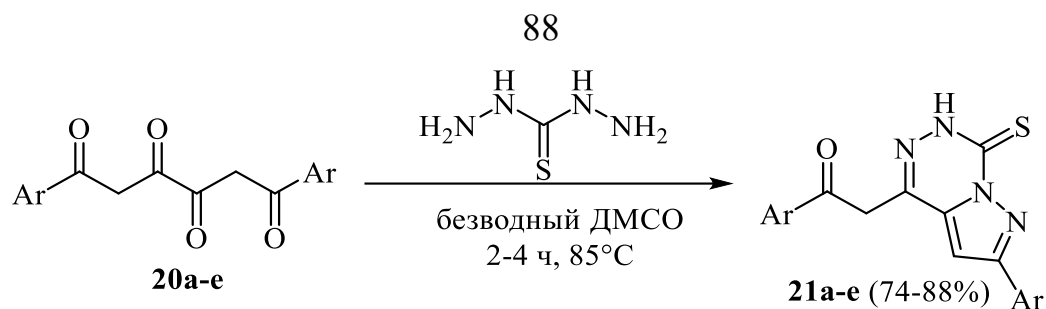
На основе вышеописанной методологии разработан способ синтеза новых производных пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазина из 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений и тиокарбогидрида. Вследствие плохой растворимости тетракарбонильных соединений в большинстве органических растворителей, метод синтеза был оптимизирован (Табл.6).

Таблица 6 – Оптимизация синтеза соединения **21a**.

Растворитель, температура 85°C	Выход, %
Этанол	Следовые количества
Диоксан	Следовые количества
Уксусная кислота	5
ДМФА	10
<i>N</i> -метилпирролидон	56
ДМСО	88

По результатам оптимизации, в качестве оптимальных были выбраны следующие условия проведения синтезов: ДМСО, 85°C, соотношение реагентов 1:1.

При взаимодействии 1,6-диарил-1,3,4,6-тетраонов **20a-e** с тиокарбогидридом в среде сухого ДМСО при 85 °C в течение 3-4 часов получены 2-(2-арил-7-тиоксо-6,7-дигидропиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-4-ил)-1-арилэтан-1-оны **21a-e**, структура которых подтверждена РСА на примере соединения **21e** (Схема 2.52) [67].



20, 21: Ar = Ph (**a**); Ar = C₆H₄OEt-4 (**б**); Ar = C₆H₄Cl-4 (**в**); Ar = C₆H₄Br-4 (**г**); Ar = C₆H₄OMe-4 (**д**), Ar = C₆H₄Me-4 (**е**).

Схема 2.52

Соединения **21a-e** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, растворимые в ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, этилацетате, труднорастворимые в этаноле, ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, нерастворимые в алканах и воде.

В спектрах ИК соединений **21a-e**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп NH при 3211–3232 см⁻¹ и карбонильной и тиокарбонильной групп C=O и C=S при 1668–1685 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **21a-e**, записанных в растворах ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют синглет метиленовой группы в области 4.70–4.81 м.д., синглет протона пиразольного цикла в области 7.60–7.73 м.д. и уширенный синглет вторичной группы NH в области 14.15–14.27 м.д.

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **21a-e**, записанных в растворах ДМСО-*d*₆, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода: метиленовой группы оксоэтильного фрагмента при 41.8–42.3 м.д., атома углерода C³ пиразольного цикла при 101.3–102.1 м.д. и ароматической карбонильной группы C(Ar)=O при 193.1–194.3 м.д.

Структура соединения **21e** подтверждена и изучена с помощью РСА (**Рис. 2.17**).

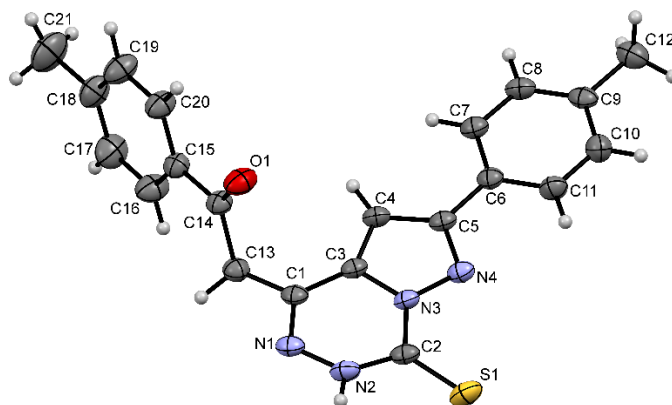


Рисунок 2.17 – Общий вид молекулы соединения **21e** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Согласно данным РСА, соединение **21e** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с этанолом в соотношении 2:1 (молекула этанола на **Рис. 2.17** не изображена). Гетероциклическая система пиразолотриазина плоская (RMSD 0.019 Å). Толильный заместитель лежит практически в плоскости гетероцикла (диэдральный угол около 4°). Толуоильный, напротив, развернут под большим углом к гетероциклу (диэдральный угол между плоскостями C¹⁵C¹⁶C¹⁷C¹⁸C¹⁹C²⁰ и гетероцикла составляет 76.0°). За счет МВС N²–H²…N¹ молекулы в кристалле связаны в centrosymmetric димеры.

По-видимому, на первой стадии взаимодействия происходит конденсация первичной группы NH₂ тиокарбогидрида с карбонильной группой C³=O 1,3,4,6-тетракарбонильного соединения **20a-e** с последующим замыканием триазинового цикла вследствие внутримолекулярной атаки вторичной группой N⁴H фрагмента тиокарбогидрида карбонильной группой C³=O тетракарбонильного соединения и последующим замыканием пиррольного цикла вследствие конденсации первичной аминогруппы фрагмента тиокарбогидрида фенацилиденовой карбонильной группы тетракарбонильного фрагмента и образованием соединений **21a-e** (Схема 2.53).

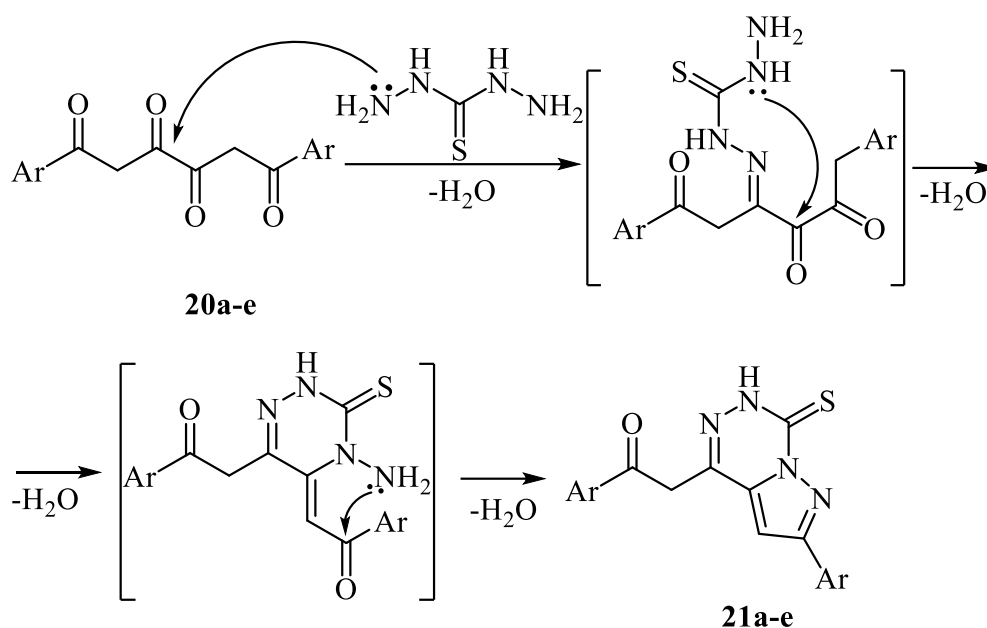


Схема 2.53

Следует отметить, что соединения рядов **5-7, 9, 12-17** являются гетероциклическими аналогами аматаспирамидов (Amathaspiramides A-F), выделенных из морских мшанок *Amathia wilsoni*, проявляющих выраженную противомикробную, противовирусную и цитотоксическую активность [68]. Соединения рядов **7, 12, 11, 14, 16** содержат 1,3-тиазолидиновый фрагмент, который входит в структуру гипогликемических средств группы тиазолидиндионов (глитазонов) [69], кроме того, тиазольный цикл является структурным фрагментом молекулы пенициллина [70] и некоторых других практически значимых веществ [71, 72].

Соединения ряда **18, 21** являются представителями одного из перспективных классов гетероциклических соединений - 1,2,4-триазинонов. Многие производные 1,2,4-триазинонов нашли свое применение в качестве гербицидов и регуляторов роста растений [73], инсектицидов и фунгицидов [73], лекарственных и ветеринарных препаратов [73], а также комплексообразующих агентов [74] и ингибиторов коррозии [75].

Кроме того, соединения рядов **5, 6, 13, 15, 17** содержат гидантоиновый фрагмент, который является гетероциклическим ядром соединений, противоэпилептических, антиандрогенных (противоопухолевых), антибактериальных средств [76-78].

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Методики синтеза и физико-химические свойства соединений

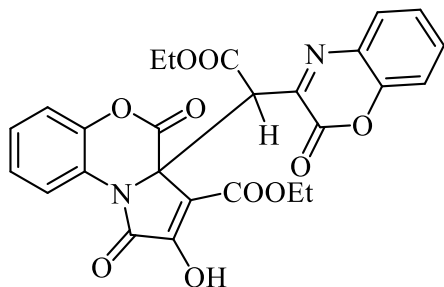
Оптимизацию реакционных условий и определение полноты протекания реакций проводили методом *ультра*-ВЭЖХ-МС на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, УФ детектор PDA еλ Detector, масс-спектрометрический детектор Xevo TQD). Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. ИК спектры полученных соединений записаны на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 МГц (^1H) и 100 МГц (^{13}C)], внутренние стандарты – ТМС или ГМДС. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинках Silufol и Merck Silica gel 60 F254, элюенты – бензол–этилацетат, 5:1, 3:1, 1:1, этилацетат; проявляли парами иода и УФ-лампой (254 нм).

Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [79]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [80] и уточнена полноматричным МНК по F_2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [62] с графическим интерфейсом OLEX2 [81] или WinGX [82]. Атомы водорода, связанные с гетероатомами, уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*.

Исходные пирролдионы **3a-и** синтезировали взаимодействием соответствующих енаминов **2a-и** с оксалилхлоридом по ранее описанной

методике [5]. Остальные растворители и реагенты получены из коммерческих источников.

Этил 3а-[2-этокси-2-оксо-1-(2-оксо-2*H*-1,4-бензоксазин-3-ил)этил]-2-гидрокси-1,4-диоксо-3а,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-3-карбоксилат (4м). К раствору 0.100 г (3.5 ммоль) пирролдиона **3м** в 3 мл

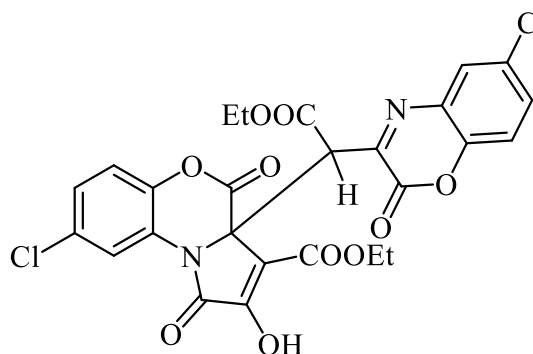


сухого этилацетата добавляли раствор 0.081 г (3.5 ммоль) енамина **2м**, перемешивали при комнатной температуре в течение суток (до исчезновения фиолетовой окраски пирролдиона **3м**), упаривали втрое реакционную смесь,

выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.057 г (31%), т.пл. 169–171°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450 ш (ОН), 1789 (COOEt), 1740, 1731 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам.}}$), 1673 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.92 т (3H, J 7.1 Гц), 1.18 т (3H, J 7.1 Гц), 3.52–3.65 м (2H), 4.06–4.24 м (2H), 5.43 с (1H), 7.24–7.36 м (3H_{аром.}), 7.43–7.55 м (2H_{аром.}), 7.58–7.75 м (3H_{аром.}), 12.26 уш.с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.2 (CH_3), 13.9 (CH_3), 48.2 (CH), 60.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 62.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 64.3 (C^{3a}), 106.8, 116.4, 116.6, 121.4, 122.5, 125.1, 125.9, 127.2, 129.0, 129.7, 132.3, 143.9, 145.8, 149.7, 151.6, 155.9, 160.8, 162.6, 163.6, 166.0. Найдено, %: С 60.00; Н 3.87; N 5.38. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 60.02; Н 3.84; N 5.39.

Соединение **4н** синтезировали аналогично.

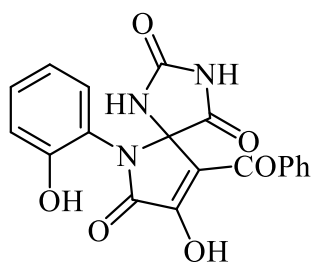
Этил 8-хлор-3а-(1-(6-хлор-2-оксо-2*H*-1,4-бензоксазин-3-ил)-2-этокси-2-оксоэтил)-2-гидрокси-1,4-диоксо-3а,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-3-карбоксилат (4н). Выход 28%, т.пл. 172–174°C (разл.,



этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3430 ш (ОН), 1780 (COOEt), 1736 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактамн.}}$), 1666 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.95 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.20 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 3.61–3.70 м (2H, OCH_2), 4.09–4.23 м (2H, OCH_2),

5.48 с (1H, CH), 7.35–7.40 м (3H_{аром}), 7.51–7.53 м (1H_{аром}), 7.63–7.64 м (1H_{аром}), 7.72–7.74 м (1H_{аром}). 12.23 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 13.0 (CH₃), 13.8 (CH₃), 48.2 (CH), 60.3 (CH₃CH₂CO), 62.4 (CH₃CH₂CO), 63.9 (C^{3a}), 115.5, 117.6, 117.9, 118.4, 122.6, 125.9, 126.8, 128.5, 129.4, 130.3, 131.8, 142.6, 144.7, 150.9, 151.1, 156.1, 159.9, 162.4, 163.8, 165.8. Найдено, %: С 52.97; Н 3.05; N 4.77. C₂₆H₁₈Cl₂N₂O₁₀. Вычислено, %: С 52.99; Н 3.08; N 4.75.

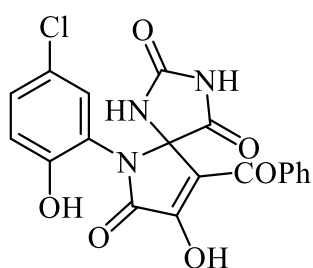
9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (5a). К раствору 0.319 г (1.0 ммоль) пирролдиона **3a** в 15 мл



сухого диоксана добавляли 0.060 г (1.0 ммоль) мочевины, нагревали в течение 5 минут (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **3a**), диоксан упаривали, затирали 50 мл толуола, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.379 г (79 %), желтые кристаллы, т.пл. 178–180°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3193 ш (NH, OH), 1792, 1729 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1670 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 6.81–6.88 м (1H_{аром}), 6.99 т (2H_{аром}, *J* 7.1 Гц), 7.26 т (1H_{аром}, *J* 7.1 Гц), 7.48–7.56 м (2H_{аром}), 7.58–7.65 м (1H_{аром}), 7.77 д (2H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 8.34 с (1H, NH), 9.74 уш.с (1H, OH_{фенол}), 10.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 79.5 (C⁵_{спиро}), 114.2, 116.6, 119.0, 120.0, 128.0 (2C), 128.7 (2C), 129.4, 130.2, 132.4, 137.8, 154.1, 154.9, 156.4, 164.0, 171.7, 188.3 (COPh). Найдено, %: С 60.46; Н 3.40; N 11.12. C₁₉H₁₃N₃O₆. Вычислено, %: С 60.16; Н 3.45; N 11.08.

Соединения **5б-г** синтезировали аналогично.

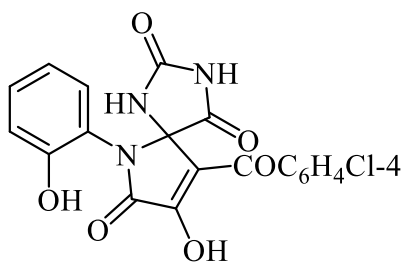
9-Бензоил-8-гидрокси-6-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (5б). Выход 91 %, желтые кристаллы, т.пл. 180–



182°C (разл., диоксан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3193 ш (NH, OH), 1794, 1731 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1671 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.01 д (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.34 д (1H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.53 д (2H_{аром}, *J* 6.4 Гц), 7.62 уш.с (1H_{аром}), 7.76 д (2H_{аром}, *J* 6.4 Гц), 8.44 с (1H,

NH), 10.17 уш.с (1H, OH_{фенол}), 11.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 79.4 (C⁵_{спиро}), 114.5, 118.1, 121.0, 121.7, 128.0 (2C), 128.7 (2C), 128.9, 130.2, 132.6, 137.7, 153.7, 154.3, 156.3, 163.9, 171.5, 188.3 (COPh). Найдено, %: С 55.26; Н 3.02; N 10.12. C₁₉H₁₂ClN₃O₆. Вычислено, %: С 55.15; Н 2.92; N 10.16.

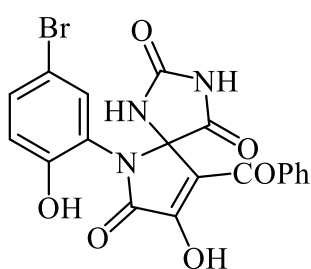
8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-хлорбензоил)-1,3,6-триазаспиро-[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (5в). Выход 84 %, желтые кристаллы, т.пл. 200–



202°C (разл., диоксан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3386, 3230 ш (NH, OH), 1790, 1749 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1675 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 6.79–6.88 м (1H_{аром}), 6.92–7.04 м (2H_{аром}), 7.26 т (1H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.59 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 7.77 д

(2H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 8.31 с (1H, NH), 9.73 уш.с (1H, OH_{фенол}), 10.96 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 79.4 (C⁵_{спиро}), 113.7, 116.6, 119.0, 112.0, 128.1 (2C), 129.4, 130.3, 130.6 (2C), 136.6, 137.2, 154.9, 154.9, 156.4, 163.9, 171.7, 187.0 (COAr). Найдено, %: С 55.09; Н 2.97; N 10.19. C₁₉H₁₂ClN₃O₆. Вычислено, %: С 55.15; Н 2.92; N 10.16.

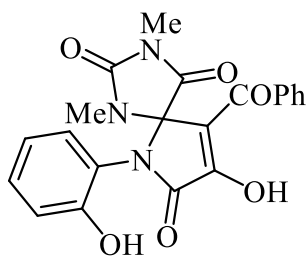
9-Бензоил-6-(5-бром-2-гидроксифенил)-8-гидрокси-1,3,6-триазаспиро-[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (5г). Выход 90 %, желтые кристаллы, т.пл. 160–



163°C (разл., диоксан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3176 ш (NH, OH), 1792, 1731 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1669 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 6.96 д (1H_{аром}, *J* 6.8 Гц), 7.06–7.22 м (1H_{аром}), 7.41–7.67 м (4H_{аром}), 7.76 д (2H_{аром}, *J* 4.4 Гц), 8.43 с (1H, NH), 10.20 уш.с (1H,

OH_{фенол}), 11.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 79.4 (C⁵_{спиро}), 108.8, 114.4, 118.6, 121.5, 128.0 (2C), 128.7 (2C), 131.8, 132.5, 133.1, 137.7, 153.8, 154.7, 156.3, 164.0, 171.5, 188.3 (COPh). Найдено, %: С 49.69; Н 2.54; N 9.15. C₁₉H₁₂BrN₃O₆. Вычислено, %: С 49.80; Н 2.64; N 9.17.

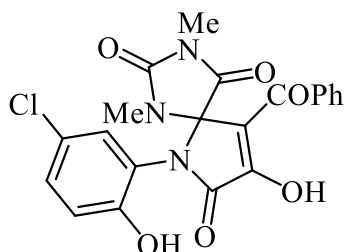
9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3-диметил-1,3,6-триаза-спиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (5д). К раствору 0.319 г (1.0 ммоль)



пирролдиона **3a** в 15 мл сухого толуола добавляли 0.088 г (1.0 ммоль) диметилмочевины, нагревали в течение 30 минут (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **3a**), образовавшийся осадок отфильтровали. Выход 0.376 г (92 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 141–145°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3314 ш (ОН), 1790, 1715 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1673 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.74 с (3H, CH₃), 2.93 с (3H, CH₃), 6.84 д (1H_{аром}, *J* 6.6 Гц), 6.91 д (1H_{аром}, *J* 6.8 Гц), 6.99 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.26 с (1H_{аром}), 7.52 д (2H_{аром}, *J* 6.8 Гц), 7.61 д (1H_{аром}, *J* 6.6 Гц), 7.80 д (2H_{аром}, *J* 6.8 Гц), 10.42 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 25.0 (CH₃), 25.6 (CH₃), 81.3 (C⁵_{спиро}), 111.9, 116.9, 119.4, 119.7, 128.2 (2C), 128.4, 128.7 (2C), 128.9, 130.4, 132.8, 137.3, 154.6, 155.7, 155.8, 163.8, 169.7, 188.3 (COPh). Найдено, %: C 61.91; H 4.23; N 10.30. C₂₁H₁₇N₃O₆. Вычислено, %: C 61.72; H 4.21; N 10.31.

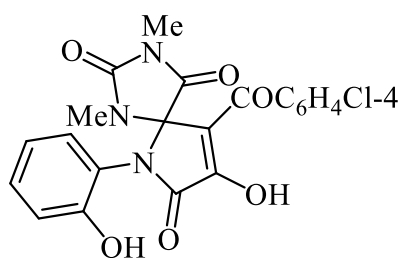
Соединения **5e-з** синтезировали аналогично.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (**5e**). Выход 71 %, бесцветные



кристаллы, т.пл. 195–197°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3335, 3295 (ОН), 1788, 1722 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1675 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.72 с (3H, CH₃), 2.94 с (3H, CH₃), 6.92 д (1H_{аром}, *J* 2.2 Гц), 7.01 д (1H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 7.34 д.д (1H_{аром}, *J* 8.9, 2.6 Гц), 7.47–7.54 м (2H_{аром}), 7.58–7.64 м (1H_{аром}), 7.77–7.83 м (2H_{аром}), 10.61 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 25.0 (CH₃), 25.6 (CH₃), 81.3 (C⁵_{спиро}), 111.3, 118.3, 120.9, 122.0, 125.2, 128.1 (2C), 128.6 (2C), 130.2, 132.6, 137.3, 153.8, 155.7, 156.1, 164.0, 169.6, 188.0 (COPh). Найдено, %: C 57.10; H 3.62; N 9.53. C₂₁H₁₆ClN₃O₆. Вычислено, %: C 57.09; H 3.65; N 9.51.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-хлорбензоил)-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (**5ж**). Выход 76 %, бесцветные кристаллы, т.пл. 249–250°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3286 ш (ОН),

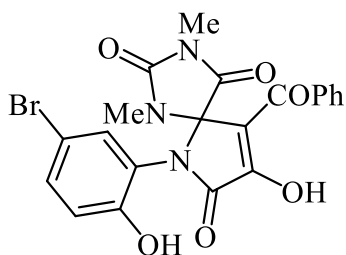


1797, 1718 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1678 ($COAr$).

Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.72 с (3H, CH_3), 2.92 с (3H, CH_3), 6.80–6.86 м (1H_{аром}), 6.87–6.93 м (1H_{аром}), 6.98 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.21–7.29 м (1H_{аром}), 7.57 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.81 д (2H_{аром}, J

8.6 Гц), 10.61 уш.с (1H, $OH_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 25.0 (CH_3), 25.6 (CH_3), 81.3 ($C^5_{\text{спиро}}$), 110.9, 116.8, 119.3, 119.7, 128.2 (2C), 128.3, 130.3, 130.5 (2C), 136.0, 137.4, 154.5, 155.7, 156.7, 163.7, 169.7, 186.8 ($COAr$). Найдено, %: С 57.00; Н 3.52; N 9.48. $C_{21}H_{16}ClN_3O_6$. Вычислено, %: С 57.09; Н 3.65; N 9.51.

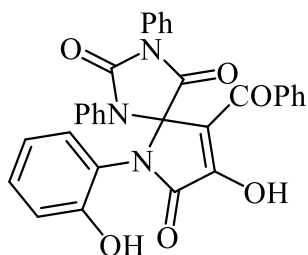
9-Бензоил-6-(5-бром-2-гидроксифенил)-8-гидрокси-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (5з). Выход 89 %, бесцветные



кристаллы, т.пл. 232–233°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 3288 ш (ОН), 1787, 1721 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1676 ($COPh$). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.72 с (3H, CH_3), 2.95 с (3H, CH_3), 6.96 д (1H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.05 д (1H_{аром}, J 2.4 Гц), 7.44 д.д (1H_{аром}, J 8.8,

2.4 Гц), 7.48–7.54 м (2H_{аром}), 7.61 д (1H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.80 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 10.69 уш.с (1H, $OH_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 25.0 (CH_3), 25.6 (CH_3), 81.3 ($C^5_{\text{спиро}}$), 109.1, 111.4, 118.8, 121.3, 128.1 (2C), 128.6 (2C), 130.9, 132.7, 133.1, 137.2, 154.3, 155.6, 155.8, 163.9, 169.6, 188.1 ($COPh$). Найдено, %: С 51.75; Н 3.23; N 8.68. $C_{21}H_{16}BrN_3O$. Вычислено, %: С 51.87; Н 3.32; N 8.64.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (5и). К раствору 0.319 г (1.0 ммоль)

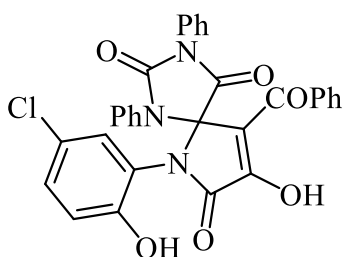


пирролдиона **3a** в 15 мл сухого толуола добавляли 0.212 г (1.0 ммоль) дифенилмочевины, кипятили в течение 60 минут (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **3a**), образовавшийся осадок отфильтровали. Выход 0.398 г (73 %), желтые

кристаллы, т.пл. 214–216°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3428 ш (ОН), 1792, 1722 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1679 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.90–6.96 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.06 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.15 д.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1, 1.2 Гц), 7.22–7.29 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.30–7.40 м ($9\text{H}_{\text{аром}}$), 7.46 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.50 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.52–7.60 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 10.19 уш.с (1H , ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 82.3 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 112.5, 117.2, 119.2, 120.0, 125.1 (2C), 126.5 (2C), 127.0, 127.8, 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.8 (2C), 129.2 (2C), 130.3, 131.4, 132.5, 134.9, 137.2, 139.6, 153.9, 154.2, 156.0, 163.7, 167.8, 188.2 (COPh). Найдено, %: С 70.26; Н 3.87; N 7.87. $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.05; Н 3.98; N 7.91.

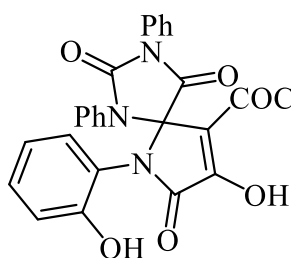
Соединения **5к-м** синтезировали аналогично.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (5к). Выход 76 %, желтые кристаллы,



т.пл. 245–248°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330, 3192 ш (ОН), 1796, 1720 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1690 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.06–7.11 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.26–7.30 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.31 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.34 д ($4\text{H}_{\text{аром}}$, J 4.4 Гц), 7.37 д ($3\text{H}_{\text{аром}}$, J 1.5 Гц), 7.38–7.41 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.50–7.55 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.57–7.61 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 10.62 уш.с (1H , ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 82.2 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 112.6, 118.6, 121.1, 122.0, 125.1 (2C), 126.5 (2C), 127.1, 127.2, 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.8 (2C), 128.9, 129.3 (2C), 130.1, 131.3, 132.6, 134.6, 137.1, 153.4, 153.9, 155.9, 163.7, 167.9, 188.2 (COPh). Найдено, %: С 65.82; Н 3.54; N 7.43. $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 65.79; Н 3.56; N 7.42.

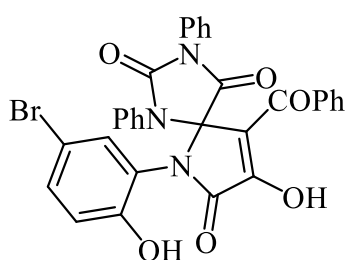
8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-хлорбензоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (5л). Выход 78 %, желтые кристаллы,



т.пл. 210–214°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3336 ш (ОН), 1794, 1720 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1671 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.94 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.06 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц),

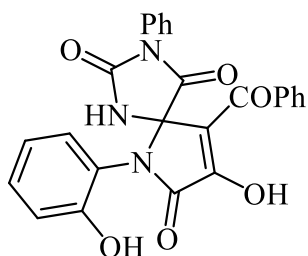
7.14 д ($1H_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 7.22–7.30 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.31–7.37 м ($6H_{\text{аром}}$), 7.45 д ($3H_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.52–7.59 м ($2H_{\text{аром}}$), 10.18 уш.с ($1H$, $OH_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 82.2 ($C^5_{\text{спиро}}$), 111.8, 117.2, 118.1, 119.2, 120.1, 121.7, 125.1 (2C), 126.5 (2C), 127.0, 127.8, 128.1 (2C), 128.6 (2C), 128.8 (2C), 129.2 (2C), 130.0, 130.2, 134.9, 137.3, 153.9, 154.2, 156.9, 163.7, 167.8, 186.8 ($COAr$). Найдено, %: С 65.97; Н 3.45; N 7.39. $C_{31}H_{20}ClN_3O_6$. Вычислено, %: С 65.79; Н 3.56; N 7.42.

9-Бензоил-6-(5-бром-2-гидроксифенил)-8-гидрокси-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (5м). Выход 79 %, желтые кристаллы,



т.пл. 231–234°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3388 ш (OH), 1798, 1779, 1720 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1692 (COPh). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.04 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.19 д ($1H_{\text{аром}}$, J 2.4 Гц), 7.26–7.28 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.32–7.35 м ($6H_{\text{аром}}$), 7.36–7.39 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.45 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1H_{\text{аром}}$, J 2.4 Гц), 7.57–7.64 м ($3H_{\text{аром}}$), 10.63 уш.с ($1H$, $OH_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 82.2 ($C^5_{\text{спиро}}$), 109.1, 112.4, 119.1, 125.2 (2C), 126.5 (2C), 127.1, 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.6, 128.9 (2C), 128.9, 129.3 (2C), 130.0, 131.3, 132.5, 132.9, 134.6, 137.1, 153.9, 153.9, 156.2, 163.8, 168.1, 188.1 ($COPh$). Найдено, %: С 60.78; Н 3.43; N 6.90. $C_{31}H_{20}BrN_3O_6$. Вычислено, %: С 61.00; Н 3.30; N 6.88.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-3-фенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (6а). К раствору 0.319 г (1.0 ммоль)

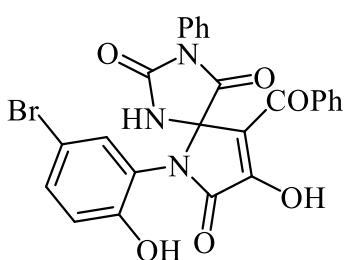


пирролдиона **3а** в 15 мл сухого этилацетата добавляли 0.136 г (1.0 ммоль) фенилмочевины, поставили перемешиваться в течении суток (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **3а**), образовавшийся осадок белого цвета отфильтровали. Выход 0.446 г (98 %), т.пл. 166–168°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3266 ш (NH, OH), 1795, 1722 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1671 (COPh). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.85–6.93 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.00–7.09 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.18–7.24 м ($2H_{\text{аром}}$),

7.28–7.33 м (1H_{аром}), 7.39–7.46 м (1H_{аром}), 7.47–7.59 м (4H_{аром}), 7.61–7.68 м (1H_{аром}), 7.83 д (2H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 9.04 с (1H, NH), 9.92 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 78.2 (C⁵_{спиро}), 114.4, 116.7, 119.1, 119.7, 126.2 (2С), 128.0 (2С), 128.1, 128.8 (2С), 128.9 (2С), 129.3, 130.5, 131.8, 132.7, 137.5, 154.2, 154.8, 154.9, 164.0, 169.4, 188.4 (COPh). Найдено, %: С 65.88; Н 3.80; N 9.20. C₂₅H₁₇N₃O₆. Вычислено, %: С 65.93; Н 3.76; N 9.23.

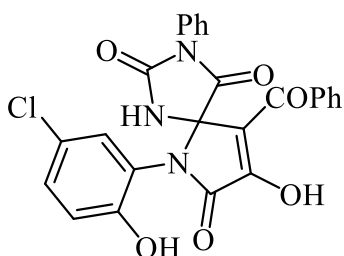
Соединения **6б-г** синтезировали аналогично.

9-Бензоил-6-(5-бром-2-гидроксифенил)-8-гидрокси-3-фенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (6б). Выход 85 %, т.пл. 131–132°C



(разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3260 ш (NH, OH), 1797, 1737, 1712 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1682 (COPh). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 6.89 т.д (1H_{аром}, *J* 7.6, 1.5 Гц), 7.00–7.07 м (2H_{аром}), 7.17–7.22 м (2H_{аром}), 7.30 т.д (1H_{аром}, *J* 7.7, 1.7 Гц), 7.39–7.44 м (1H_{аром}), 7.47–7.53 м (2H_{аром}), 7.72–7.80 м (4H_{аром}), 9.01 с (1H, NH), 9.90 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 78.1 (C⁵_{спиро}), 113.9, 116.7, 119.1, 119.7, 126.2 (2С), 126.5, 128.1, 128.9 (2С), 129.3, 130.5, 130.8 (2С), 131.2 (2С), 131.8, 136.6, 154.8, 154.9, 155.0, 163.9, 169.4, 187.4 (COPh). Найдено, %: С 55.88; Н 3.10; N 7.90. C₂₅H₁₆BrN₃O₆. Вычислено, %: С 56.20; Н 3.02; N 7.86.

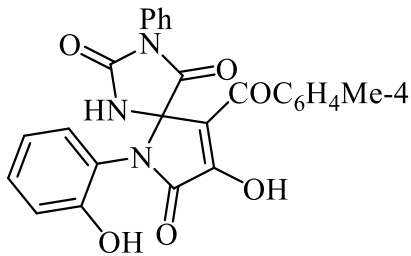
9-Бензоил-8-гидрокси-6-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-фенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (6в). Выход 71 %, т.пл. 263–265°C



(разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3187 ш (NH, OH), 1797, 1737, 1710 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1681 (COPh). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.02–7.09 м (2H_{аром}), 7.22 д (2H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.38 д.д (1H_{аром}, *J* 8.8, 2.4 Гц), 7.45 д (1H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.54 т.д (4H_{аром}, *J* 7.6, 3.4 Гц), 7.61–7.68 м (1H_{аром}), 7.83 д (2H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 9.11 с (1H, NH), 10.32 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 78.1 (C⁵_{спиро}), 114.5, 118.2, 120.8, 121.8, 126.2 (2С), 128.0 (2С), 128.3, 128.8, 128.8 (2С), 129.0 (2С), 130.3, 131.7, 132.7, 137.4, 154.1, 154.2, 154.7, 164.0, 169.3, 188.4 (COPh).

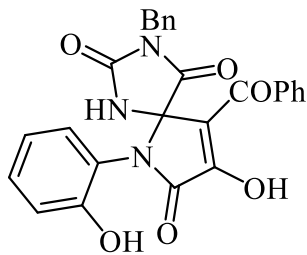
Найдено, %: С 61.18; Н 3.09; N 8.54. $C_{25}H_{16}ClN_3O_6$. Вычислено, %: С 61.30; Н 3.29; N 8.58.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-3-фенил-1,3,6-триаза Spiro[4.4]non-8-en-2,4,7-trione (6г). Выход 96 %, т.пл. 255–256°C



(разл., этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3182 ш (NH, OH), 1796, 1718 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1668 (COAr). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.41 с (3H, CH_3), 6.86–6.91 м (1H_{аром}), 7.00–7.07 м (2H_{аром}), 7.20 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.27–7.33 м (1H_{аром}), 7.35 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.42 д (1H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.47–7.54 м (2H_{аром}), 7.74 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 9.03 с (1H, NH), 9.90 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.1 (CH_3), 78.2 (C^5 _{спиро}), 114.7, 116.7, 119.0, 119.7, 126.2 (2C), 128.1, 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.0 (2C), 129.3, 130.5, 131.8, 134.9, 143.2, 153.6, 154.8, 154.9, 164.0, 169.4, 188.0 (COAr). Найдено, %: С 61.68; Н 3.49; N 12.04. $C_{26}H_{19}N_3O_6$. Вычислено, %: С 61.72; Н 3.45; N 12.00.

3-Бензил-9-бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3,6-триаза Spiro[4.4]non-8-en-2,4,7-trione (6д). К раствору 0.319 г (1.0 ммоль)

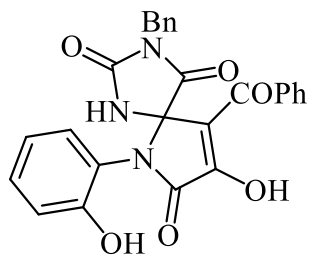


пирролдиона **3a** в 15 мл сухого дихлорметана добавляли 0.150 г (1.0 ммоль) бензилмочевины, поставили перемешиваться в 3-6 часов (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **3a**), образовавшийся осадок белого цвета отфильтровали. Выход 0.358 г (76 %), т.пл. 217–219°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3355 ш (NH, OH), 1796, 1711 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1670 (COPh). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.54 д (1H, CH_2 , J 15.7 Гц), 4.63 д (1H, CH_2 , J 15.7 Гц), 6.65–6.75 м (1H_{аром}), 6.85–7.02 м (3H_{аром}), 7.17–7.34 м (4H_{аром}), 7.48–7.58 м (2H_{аром}), 7.59–7.68 м (1H_{аром}), 7.78 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 8.85 с (1H, NH), 9.81 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 41.4 (CH_2), 78.4 (C^5 _{спиро}), 114.2, 116.7, 119.0, 119.6, 126.6 (2C), 127.0, 128.0 (2C), 128.2 (2C), 128.7 (2C), 130.0, 130.3, 132.6, 135.8, 137.6, 154.0, 155.9, 155.7, 163.9, 170.0,

188.3 (COPh). Найдено, %: С 66.68; Н 4.19; N 8.94. $C_{26}H_{19}N_3O_6$. Вычислено, %: С 66.52; Н 4.08; N 8.95.

Соединения **6е-з** синтезировали аналогично.

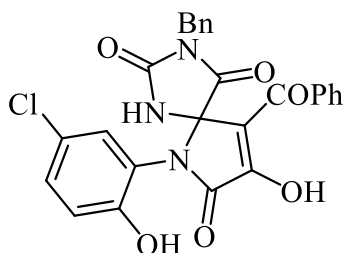
3-Бензил-9-(4-бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (6е). Выход 75 %, т.пл. 168–169°C



(разл., дихлорметан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3331, 3167 ш (NH, OH), 1799, 1717 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1671 (COAr). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.53 д (1H, CH_2 , J 15.7 Гц), 4.62 д (1H, CH_2 , J 15.7 Гц), 6.87–7.03 м (4H_{аром}), 7.19–7.25 м (3H_{аром}), 7.37 д.д (1H_{аром}, J 8.8, 2.4

Гц), 7.50–7.56 м (2H_{аром}), 7.60–7.67 м (1H_{аром}), 7.78 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 8.91 с (1H, NH), 10.21 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 41.4 (CH_2), 78.3 (C^5 _{спиро}), 113.6, 116.7, 119.0, 119.5, 126.4, 126.5 (2C), 127.0, 128.1 (2C), 129.6, 130.3, 130.7 (2C), 131.1 (2C), 135.7, 136.8, 154.9, 154.9, 155.7, 163.8, 169.9, 187.2 (COAr). Найдено, %: С 39.75; Н 2.27; N 5.37. $C_{26}H_{18}BrN_3O_6$. Вычислено, %: С 39.63; Н 2.30; N 5.33.

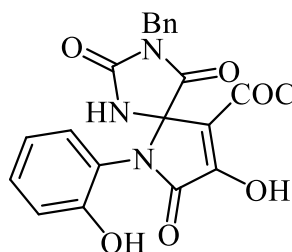
3-Бензил-9-бензоил-6-(5-хлор-2-гидроксифенил)-8-гидрокси-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (6ж). Выход 87 %, т.пл. 208–210°C



(разл., дихлорметан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3182 ш (NH, OH), 1787, 1717 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1668 (COPh). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.54 д (1H, CH_2 , J 15.7 Гц), 4.68 д (1H, CH_2 , J 15.7 Гц), 6.70 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 6.85–6.99 м (4H_{аром}), 7.17–7.24 м (3H_{аром}), 7.28

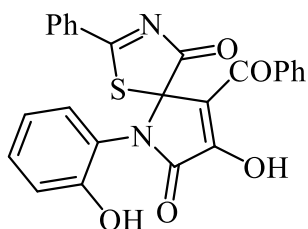
д (1H_{аром}, J 6.8 Гц), 7.61 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.78 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 8.82 с (1H, NH), 9.79 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 42.0 (CH_2), 78.9 (C^5 _{спиро}), 114.3, 117.3, 119.6, 120.1, 127.1 (2C), 127.5, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 130.2 (2C), 130.9, 131.1, 136.3, 137.0, 137.9, 155.3, 155.4, 156.3, 164.4, 170.5, 187.7 (COPh). Найдено, %: С 61.70; Н 3.48; N 8.30. $C_{26}H_{18}ClN_3O_6$. Вычислено, %: С 61.97; Н, 3.60; N, 8.34.

3-Бензил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (63). Выход 84 %, т.пл. 175–177°C



(разл., дихлорметан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3319, 3173 ш (NH, OH), 1798, 1718 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1671 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.41 с (3H, CH_3), 4.53 д (1H, CH_2 , J 15.7 Гц), 4.62 д (1H, CH_2 , J 15.7 Гц), 6.66–6.74 м (1H_{аром}), 6.84–7.00 м (4H_{аром}), 7.17–7.24 м (3H_{аром}), 7.25–7.31 м (1H_{аром}), 7.34 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.70 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 8.84 с (1H, NH), 9.79 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.7 (CH_3), 42.0 (CH_2), 79.0 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 115.0, 117.2, 119.5, 120.2, 127.1 (2C), 127.5, 128.7 (2C), 129.1 (2C), 129.5 (2C), 130.2, 130.9, 135.5, 136.4, 143.6, 154.0, 155.5, 156.3, 164.5, 170.5, 188.5 (COAr). Найдено, %: C 62.74; H 3.68; N 11.48. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 62.57; H 3.77; N 11.54.

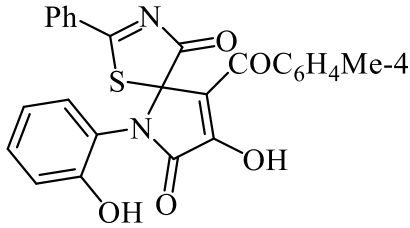
9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-фенил-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дион (7a). Раствор 1.0 ммоль пирролдиона



3a и 1.0 ммоль тиобензамида в 20 мл сухого толуола кипятили 20 мин, охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали. Выход 84%, т.пл. 194–195°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3436 (OH), 1712, 1697 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1674 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.74–6.81 м (1H_{аром}), 6.88–6.96 м (2H_{аром}), 7.17–7.24 м (1H_{аром}), 7.48–7.65 м (5H_{аром}), 7.73–7.83 м (3H_{аром}), 7.97–8.03 м (2H_{аром}), 9.80 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 82.8 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 116.5, 116.9, 119.3, 120.2, 128.1 (2C), 128.4 (2C), 128.8 (2C), 128.9, 129.4 (2C), 130.7, 131.2, 132.8, 135.9, 137.1, 154.0, 154.6, 165.1, 187.4, 187.6, 194.1 (COPh). Найдено, %: C 65.69; H 3.63; N 6.20. $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 65.78; H 3.53; N 6.14.

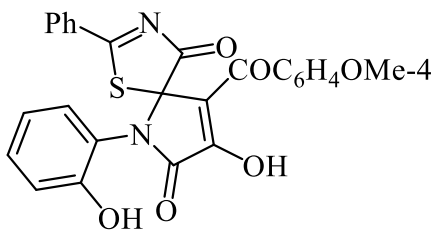
Соединения (**7б-к**) синтезированы аналогично.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-2-фенил-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дион (7б). Выход 87%, т.пл. 203–205°C



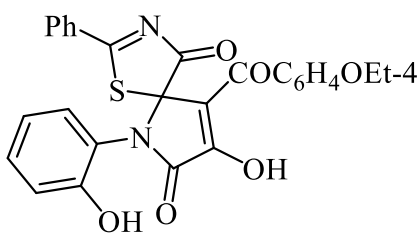
(толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3352 (ОН), 1731, 1704 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1679 (COAr). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 2.39 с (3H, CH_3), 6.73–6.82 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$), 6.87–6.96 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.17–7.24 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.29–7.36 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.51–7.61 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.67–7.79 м (3 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.95–8.04 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 9.80 уш.с (1H, $\text{OH}_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 21.2 (C_{CH_3}), 82.8 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 117.0, 119.4, 120.3, 120.3, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 128.9, 129.0, 129.1 (2C), 129.5 (2C), 130.8, 131.3, 134.5, 135.9, 143.5, 153.4, 154.7, 165.2, 187.3, 187.4, 194.2 (COPh). Найдено, %: С 66.35, Н 3.89; N 5.92. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 66.37, Н 3.86, N 5.95.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метоксибензоил)-2-фенил-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дион (7B). Выход 81%, т.пл. 187–188°C



(толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3503 (ОН), 1748, 1694 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1675 (COAr). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.86 с (3H, Me), 6.74–6.81 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$), 6.87–6.94 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.02–7.07 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.20 д.д.д (1 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3, 7.4, 1.8 Гц), 7.51–7.59 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.72–7.78 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.79–7.85 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.96–8.01 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 9.79 уш.с (1H, $\text{OH}_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 55.6 (OCH_3), 82.9 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 113.6 (2C), 117.0, 117.4, 119.4, 120.4, 128.5 (2C), 128.9, 129.5 (2C), 129.6, 130.8, 131.3, 131.5 (2C), 135.9, 152.6, 154.7, 163.3, 165.3, 186.1, 187.4, 194.0 (COPh). Найдено, %: С 64.20; Н 3.77; N 5.70. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 64.14; Н 3.72; N 5.75.

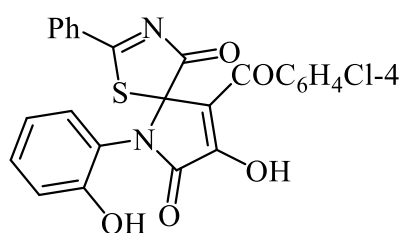
8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-фенил-9-(4-этоксibenзоил)-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дион (7Г). Выход 82%, т.пл. 198 – 199°C



(толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3438 (ОН), 1724, 1692 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1663 (COAr). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.35 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.14 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 6.74–6.80 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$), 6.88–6.94 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.00–7.06 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.18–7.23 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.53–7.59 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$),

7.72–7.78 м (1H_{аром}), 7.78–7.84 м (2H_{аром}), 7.96–8.01 м (2H_{аром}), 9.78 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.5 (OCH₂CH₃), 63.6 (OCH₂CH₃), 82.9 (C⁵_{спиро}), 113.9 (2C), 117.0, 117.4, 119.3, 120.4, 128.5 (2C), 128.9, 129.4, 129.5 (2C), 130.8, 131.3, 131.5 (2C), 135.9, 152.5, 154.7, 162.7, 165.3, 186.1, 187.4, 193.9 (COPh). Найдено, %: С 64.77; Н 3.99; N 5.49. C₂₇H₂₀N₂O₆S. Вычислено, %: С 64.79; Н 4.03; N 5.60.

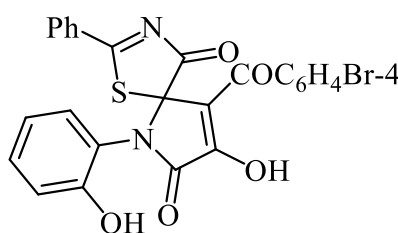
8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-фенил-9-(4-хлорбензоил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дион (7д). Выход 81%, т.пл. 198–199°C



(толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3515 (ОН), 1747, 1690 (C⁴=O, C⁷=O), 1674 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 6.77 т.д (1H_{аром}, J 7.6, 1.3 Гц), 6.86–6.95 м (2H_{аром}), 7.16–7.24 м (1H_{аром}), 7.53–

7.63 м (4H_{аром}), 7.73–7.84 м (3H_{аром}), 7.95–8.04 м (2H_{аром}), 9.83 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 82.8 (C⁵_{спиро}), 116.0, 117.0, 119.4, 120.3, 128.3 (2C), 128.5 (2C), 128.9, 129.5 (2C), 130.7 (2C), 130.8, 131.2, 135.9, 136.0, 137.7, 154.7, 154.9, 165.1, 186.4, 187.5, 194.3 (COPh). Найдено, %: С 61.19; Н 3.11; N 5.66. C₂₅H₁₅ClN₂O₆S. Вычислено, %: С 61.17; Н 3.08; N 5.71.

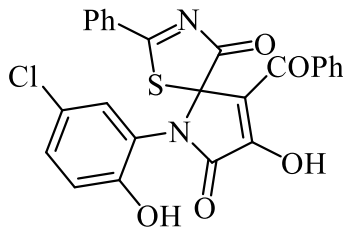
9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-фенил-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дион (7е). Выход 83%, т.пл. 189–190°C



(толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3516 (ОН), 1746, 1699 (C⁴=O, C⁷=O), 1673 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 6.74–6.80 м (1H_{аром}), 6.88–6.95 м (2H_{аром}), 7.17–7.24 м (1H_{аром}), 7.53–7.60 м

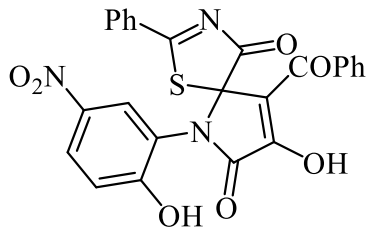
(2H_{аром}), 7.71–7.79 м (5H_{аром}), 7.97–8.03 м (2H_{аром}), 9.79 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 82.8 (C⁵_{спиро}), 116.0, 117.0, 119.3, 120.3, 126.7, 128.5 (2C), 128.8, 129.0, 129.5 (2C), 130.8, 130.8 (2C), 131.3 (2C), 135.9, 136.4, 154.7, 155.1, 165.1, 186.5, 187.5, 194.3 (COPh). Найдено, %: С 56.11; Н 2.77; N 5.30. C₂₅H₁₅BrN₂O₆S. Вычислено, %: С 56.09; Н 2.82; N 5.23.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенил-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дион (7ж). Выход 81%, т.пл. 201–202°C



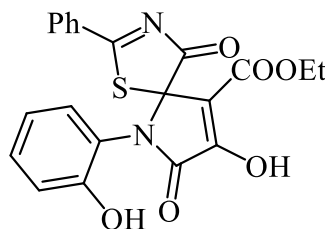
(толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3236 (ОН), 1744, 1709 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1669 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.91–6.98 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.28 д.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8, 2.6 Гц), 7.48–7.55 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.55–7.66 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.73–7.83 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 8.00–8.07 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 10.22 уш.с (1H , $\text{OH}_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 82.7 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 116.8, 118.6, 121.4, 121.9, 128.2 (2C), 128.6 (2C), 128.7, 128.9 (2C), 129.6 (2C), 130.8, 131.2, 132.9, 136.1, 137.1, 153.9, 154.1, 165.3, 187.3, 187.7, 194.3 (COPh). Найдено, %: С 61.21; Н 3.04; N 5.79. $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 61.17; Н 3.08; N 5.71.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-фенил-1-тиа-3,6-диаза Spiro[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дион (7з). Выход 83%, т.пл. 226–227°C



(толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3180 (ОН), 1743, 1705 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1667 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.08–7.14 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.47–7.66 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.76 т.т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5, 1.2 Гц), 7.79–7.84 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.89–7.96 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.99–8.05 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.15 д.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 9.2, 2.8 Гц), 11.68 уш.с (1H , $\text{OH}_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 82.7 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 116.7, 117.4, 120.7, 125.8, 126.9, 128.2 (2C), 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.5 (2C), 131.2, 132.9, 136.1, 137.2, 139.2, 154.2, 161.4, 165.6, 187.2, 187.6, 194.0 (COPh). Найдено, %: С 60.11; Н 3.14; N 8.39. $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 59.88; Н 3.02; N 8.38.

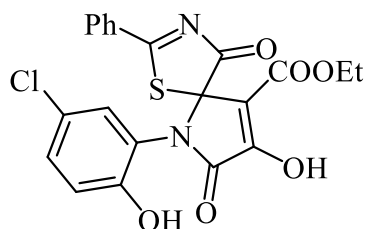
Этил 8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-4,7-диоксо-2-фенил-1-тиа-3,6-диаза Spiro[4.4]нона-2,8-диен-9-карбоксилат (7и). Выход 84%, т.пл. 190–



192°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3287 (ОН), 1728, 1713 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1694 (COOEt). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.08 т (3H , CH_3 , J 7.1 Гц), 4.03–4.17 м (2H , OCH_2), 6.73–6.79 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 6.85–6.92 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.12–7.18 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.55–7.63 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.74–7.82 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.97–8.03 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 9.81 уш.с (1H , $\text{OH}_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.9 (CH_3), 60.3 (OCH_2CH_3), 82.4 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 108.8, 117.0, 119.3, 120.3, 125.3,

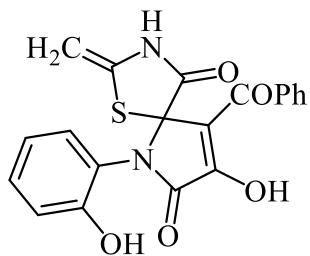
128.5 (2C), 129.0, 129.6 (2C), 130.8, 131.3, 154.6, 155.6, 160.9, 164.3, 187.2, 195.5. Найдено, %: С 59.45; Н 3.83; N 6.62. $C_{21}H_{16}N_2O_6S$. Вычислено, %: С 59.43, Н 3.80, N 6.60.

Этил 8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-4,7-диоксо-2-фенил-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нона-2,8-диен-9-карбоксилат (7к). Выход 85%, т.пл.



183–185°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3264 (ОН), 1738, 1715 ($C^4=O$, $C^7=O$), 1691 (COOEt). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.07 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 4.03–4.17 м (2H, OCH_2), 6.88–6.94 м (2H_{аром}), 7.26 д.д (1H_{аром}, J 8.8, 2.7 Гц), 7.57–7.64 м (2H_{аром}), 7.77–7.83 м (1H_{аром}), 8.01–8.07 м (2H_{аром}), 10.21 уш.с (1H, $OH_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.9 ($\underline{C}H_3$), 60.3 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 82.2 ($C^5_{\text{спиро}}$), 108.8, 118.6, 121.3, 121.9, 128.6, 128.7, 129.6, 130.8, 131.2, 136.3, 154.0, 155.5, 160.9, 164.4, 187.0, 195.5. Найдено, %: С 54.97; Н 3.30; N 6.11. $C_{21}H_{15}ClN_2O_6S$. Вычислено, %: С 54.95, Н 3.32, N 6.13.

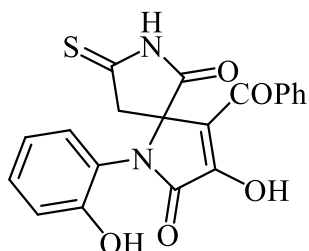
9-Бензоил-8-гидрокси-2-гидроксифенил-2-метилен-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (8а). К раствору 1.0 ммоль пирролдиона **3а** в 10



мл сухого ДХМ добавили раствор 1.0 ммоль тиоацетамида в 5 мл сухого ДХМ перемешивали в течение 120 мин (до исчезновения фиолетовой окраски) при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 85%, т.пл. 164-166°C (разл.). ИК спектр, cm^{-1} : 3441, 3119 ш (NH, OH), 1728, 1705 ($C^7=O$, $C^4=O$), 1663 (COPh). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.06 д (1H, J 2.4 Гц), 4.44 д (1H, J 2.4 Гц), 6.82–6.89 м (1H_{аром}), 6.93–6.99 м (1H_{аром}), 7.04 д.д (1H_{аром}, J 7.8, 1.5 Гц), 7.26–7.32 м (1H_{аром}), 7.48–7.56 м (2H_{аром}), 7.59–7.66 м (1H_{аром}), 7.78 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 9.56 уш.с (1H, $OH_{\text{фенол}}$), 11.30 с (1H, N^3H), 11.42–13.35 м (1H, $OH_{\text{енол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 78.9 ($C^2=\underline{C}H_2$), 85.2 ($C^5_{\text{спиро}}$), 116.9, 117.7, 119.2, 120.5, 128.1 (2C), 128.7 (2C), 129.0, 130.5, 132.7, 136.3,

137.8, 152.4, 154.9, 164.6, 169.7, 188.4 (COPh). Найдено, %: С 61.12; Н 3.46; N 7.07. C₂₀H₁₄N₂O₅S. Вычислено, %: С 60.91; Н 3.58; N 7.10.

4-Бензоил-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-8-тиоксо-1,7-дiazаспиро-[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (9a). К раствору 1.0 ммоль соединения (2a) в 50 мл

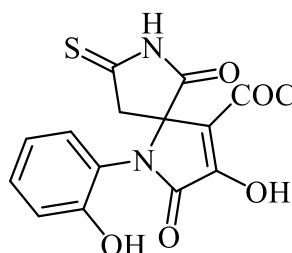


сухого толуола добавляли раствор 1 ммоль тиаоацетамида, кипятили 5-15 мин (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 84%, т.пл. 177-178°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3226 ш (NH, OH), 1707 (C²=O, C⁶=O,

C⁸=S), 1666 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 3.29 д (1H, *J* 20.2 Гц), 3.48 д (1H, *J* 20.2 Гц), 6.85-6.91 м (1H_{аром}), 6.91-6.95 м (1H_{аром}), 7.02 д.д (1H_{аром}, *J* 8.2, 1.1 Гц), 7.27-7.33 м (1H_{аром}), 7.47-7.53 м (2H_{аром}), 7.57-7.64 м (1H_{аром}), 7.73-7.79 м (2H_{аром}), 10.15 уш.с (1H, OH_{фенол}), 13.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 46.2 (C⁹), 69.8 (C⁵_{спиро}), 117.1, 117.4, 119.9, 120.3, 127.9 (2C), 128.8 (2C), 129.7, 130.9, 132.52, 137.9, 153.4, 154.5, 164.9, 177.9, 189.2 (COPh), 210.4 (C⁸). Найдено, %: С 60.82; Н 3.56; N 7.13. C₂₀H₁₄N₂O₅S. Вычислено, %: С 60.91; Н 3.58; N 7.10.

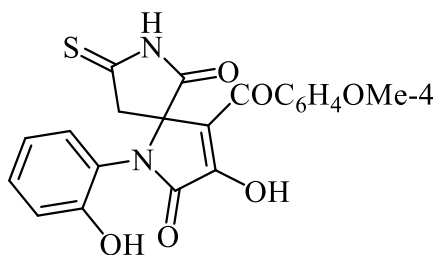
Соединения **9б-и** синтезированы аналогично.

3-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-4-(4-метилбензоил)-8-тиоксо-1,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (9б). Выход 82%, т.пл. 173-175°C (разл.).



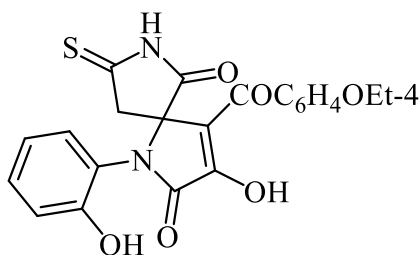
ИК спектр, ν , см⁻¹: 3176 ш (NH, OH), 1744, 1702 (C²=O, C⁶=O, C⁸=S), 1664 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 2.39 с (3H, CH₃), 3.29 д (1H, *J* 19.9 Гц), 3.44 д (1H, *J* 19.9 Гц), 6.84-6.96 м (2H_{аром}), 7.02 д.д (1H_{аром}, *J* 8.2, 0.9 Гц), 7.26-7.35 м (3H_{аром}), 7.69 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 10.11 уш.с (1H, OH_{фенол}), 13.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 21.1 (CH₃), 46.2 (C⁹), 69.8 (C⁵_{спиро}), 117.0, 119.8, 120.2, 128.1, 128.5 (2C), 128.8, 128.9 (2C), 129.6, 130.8, 135.1, 142.9, 154.4, 165.0, 177.8, 188.7 (COAr), 210.3 (C⁸). Найдено, %: С 61.58; Н 3.97; N 6.81. C₂₁H₁₆N₂O₅S. Вычислено, %: С 61.76; Н 3.95; N 6.86.

3-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-4-(4-метоксибензоил)-8-тиоксо-1,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (9в). Выход 79%, т.пл. 193-194°C (разл.).



ИК спектр, ν , см^{-1} : 3235 ш (NH, OH), 1707 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^6=\text{O}$, $\text{C}^8=\text{S}$), 1669 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.25 д (1H, J 19.9 Гц), 3.41 д (1H, J 19.9 Гц), 3.86 с (3H, OCH₃), 6.84–6.94 м (2H_{аром}), 6.99–7.07 м (3H_{аром}), 7.30 д.д.д (1H_{аром}, J 8.4, 7.0, 2.0 Гц), 7.77–7.83 м (2H_{аром}), 10.09 уш.с (1H, OH_{фенол}), 13.14 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 46.2 (C^9), 55.2 (OCH₃), 69.9 (C^5 _{спиро}), 113.3 (2C), 117.1, 117.9, 119.8, 120.3, 129.7, 130.2, 130.9, 131.4 (2C), 137.2, 152.0, 154.5, 163.1, 165.1, 177.9, 187.5 (COAr), 210.3 (C^8). Найдено, %: С 59.22; Н 3.92; N 6.61. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 59.43; Н 3.80; N 6.60.

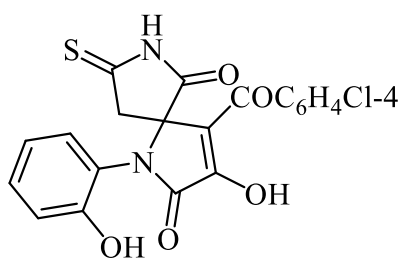
3-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-8-тиоксо-4-(4-этоксibenzoил)-1,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (9г). Выход 87%, т. пл. 190-194°C (разл.).



ИК спектр, ν , см^{-1} : 3211 ш (NH, OH), 1707 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^6=\text{O}$, $\text{C}^8=\text{S}$), 1667 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.36 т (3H, OCH₂CH₃, J 6.9 Гц), 3.28 д (1H, J 20.1 Гц), 3.41 д (1H, J 20.1 Гц), 4.14 к (2H, OCH₂CH₃, J 7.0 Гц), 6.84–6.95 м (2H_{аром}), 6.99–7.05 м (3H_{аром}), 7.26–7.33 м (1H_{аром}), 7.77–7.82 м (2H_{аром}), 10.09 уш.с (1H, OH_{фенол}), 13.15 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.5 (OCH₂CH₃), 46.2 (C^9), 63.4 (OCH₂CH₃), 69.8 (C^5 _{спиро}), 113.8, 117.1, 119.8, 120.3, 128.1 (2C), 129.6, 130.7 (2C), 131.4, 136.7, 154.4, 154.5, 162.4, 164.9, 177.9, 187.5 (COAr), 210.3 (C^8). Найдено, %: С 60.22; Н 4.26; N 6.40. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 60.27; Н 4.14; N 6.39.

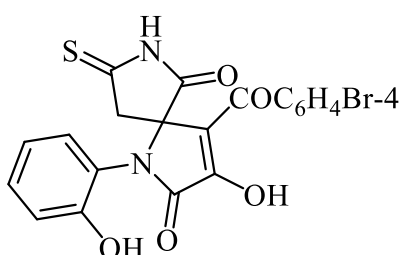
3-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-4-(4-хлорбензоил)-8-тиоксо-1,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (9д). Выход 92%, т.пл. 208–209°C (разл.).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3252 ш (NH, OH), 1705 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^6=\text{O}$, $\text{C}^8=\text{S}$), 1666 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.28 д (1H, J 20.3 Гц), 3.51 д (1H, J 20.3 Гц), 6.84–6.95 м (2H_{аром}), 7.02 д.д (1H_{аром}, J 8.1, 1.1 Гц), 7.30 д.д.д (1H_{аром}, J



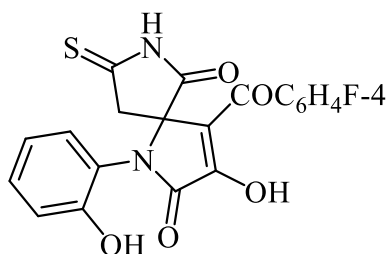
8.4, 6.8, 2.0 Гц), 7.54–7.59 м (2H_{аром}), 7.74–7.80 м (2H_{аром}), 10.11 уш.с (1H, OH_{фенол}), 13.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 46.3 (C⁹), 69.8 (C⁵_{спиро}), 117.1, 117.4, 119.8, 120.3, 128.1 (2C), 129.6, 130.7 (2C), 130.9, 136.7, 137.2, 139.9, 154.2, 154.5, 164.9, 177.9, 187.8 (COAr), 207.0 (C⁸). Найдено, %: С 56.34; Н 3.12; N 6.49. С₂₀Н₁₃ClN₂O₅S. Вычислено, %: С 56.02; Н 3.06; N 6.53.

4-(4-Бромбензоил)-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-8-тиоксо-1,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (9е). Выход 89%, т.пл. 180-181°C (разл.).



ИК спектр, ν, см⁻¹: 3265 ш (NH, OH), 1705 (C²=O, C⁶=O, C⁸=S), 1667 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.28 д (1H, *J* 20.0 Гц), 3.51 д (1H_{аром}, *J* 20.0 Гц), 6.85–6.95 м (2H_{аром}), 7.02 д.д (1H_{аром}, *J* 8.1, 1.1 Гц), 7.30 д.д.д (1H_{аром}, *J* 8.5, 6.9, 2.0 Гц), 7.65–7.75 м (4H_{аром}), 10.11 уш.с (1H, OH_{фенол}), 13.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 46.3 (C⁹), 69.8 (C⁵_{спиро}), 117.1, 117.4, 119.8, 120.3, 128.1 (2C), 129.6, 130.7 (2C), 130.9, 136.7, 137.2, 139.9, 154.2, 154.5, 164.9, 177.9, 187.8 (COAr), 207.0 (C⁸). Найдено, %: С 50.84; Н 2.88; N 5.94. С₂₀Н₁₃BrN₂O₅S. Вычислено, %: С 50.75; Н 2.77; N 5.92.

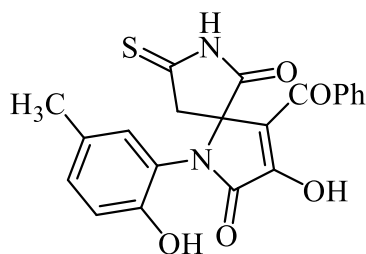
3-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-8-тиоксо-4-(4-фторбензоил)-1,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (9ж). Выход 66%, т.пл. 188-189°C (разл.).



ИК спектр, ν, см⁻¹: 3393, 3171 ш (NH, OH), 1759, 1706, 1698 (C²=O, C⁶=O, C⁸=S), 1672 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.28 д (1H, *J* 20.1 Гц), 3.50 д (2H, *J* 20.3 Гц), 6.84–6.95 м (2H_{аром}), 7.02 д.д (1H_{аром}, *J* 8.3, 1.2 Гц), 7.27–7.36 м (3H_{аром}), 7.82–7.89 м (2H_{аром}), 10.15 уш.с (1H, OH_{фенол}), 13.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 46.2 (C⁹), 69.8 (C⁵_{спиро}), 115.1 д (2C, *J* 22.3 Гц), 117.1, 117.3, 119.8, 120.2, 129.6, 130.9, 131.7 д (2C, *J* 9.5 Гц), 134.4 д (*J* 2.9 Гц), 153.5, 154.5, 164.7 д (*J* 250.6 Гц, C_{аром}F), 164.9, 177.8, 187.7 (COAr), 210.4 (C⁸).

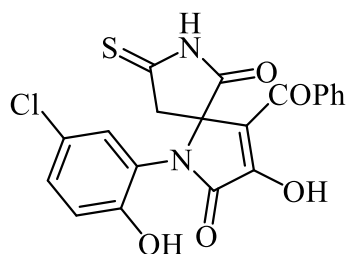
Найдено, %: С 58.17; Н 3.26; N 6.82. $C_{20}H_{13}FN_2O_5S$. Вычислено, %: С 58.25; Н 3.18; F 4.61; N 6.79.

4-Бензоил-3-гидрокси-1-(2-гидрокси-5-метилфенил)-8-тиоксо-1,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (9з). Выход 63%, т.пл. 217-219°C (разл.).



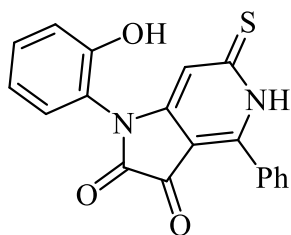
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3174 ш (NH, OH), 1705 ($C^2=O$, $C^6=O$, $C^8=S$), 1661 (COAr). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.18 с (3H, CH_3), 3.32 д (2H, J 20.3 Гц), 3.47 д (2H, J 20.3 Гц), 6.67–6.79 м (1H_{аром}), 6.91 д (1H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.07–7.14 м (1H_{аром}), 7.47–7.53 м (2H_{аром}), 7.58–7.63 м (1H_{аром}), 7.73–7.78 м (2H_{аром}), 9.89 уш.с (1H, OH_{фенол}), 13.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.8 (CH_3), 46.2 (C^9), 69.8 (C^5 _{спиро}), 116.9, 117.3, 119.9, 128.0 (2C), 128.6, 128.7 (2C), 129.7, 131.4, 132.5, 137.8, 152.1, 153.3, 164.9, 177.9, 189.2 (COPh), 210.4 (C^8). Найдено, %: С 61.44; Н 3.93; N 6.88. $C_{21}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 61.76; Н 3.95; N 6.86.

4-(4-Бензоил)-3-гидрокси-1-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-8-тиоксо-1,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (9и). Выход 81%, т.пл. 188-189°C (разл.).



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3229 ш (NH, OH), 1704 ($C^2=O$, $C^6=O$, $C^8=S$), 1667 (COPh). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.29 д (1H, J 20.2 Гц), 3.52 д (1H, J 20.0 Гц), 6.94 д (1H_{аром}, J 2.6 Гц), 7.05 д (1H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.38 д.д (1H_{аром}, J 8.8, 2.6 Гц), 7.46–7.54 м (2H_{аром}), 7.57–7.64 м (1H_{аром}), 7.74–7.79 м (2H_{аром}), 10.52 уш.с (1H, OH_{фенол}), 13.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 46.3 (C^9), 69.9 (C^5 _{спиро}), 117.5, 118.7, 121.4, 122.5, 127.9 (2C), 128.8 (2C), 129.2, 130.9, 132.6, 137.8, 153.2, 153.9, 165.0, 177.7, 189.1 (COPh), 210.2 (C^8). Найдено, %: С 56.33; Н 3.15; N 6.49. $C_{20}H_{13}ClN_2O_5S$. Вычислено, %: С 56.02; Н 3.06; N 6.53.

1-(2-Гидроксифенил)-6-сульфанилиден-4-фенил-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2,3-дион (10а). К раствору 1.0 ммоль соединения (3а) в 25 мл сухого ацетона добавляли раствор 0.5 ммоль тиоацетамида в 5 мл сухого ацетона, выдерживали в течение суток (до исчезновения фиолетовой

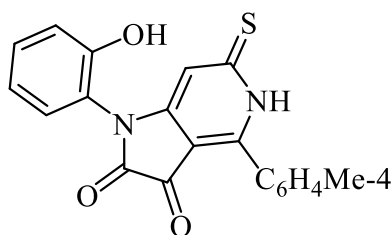


окраски) без доступа кислорода воздуха, упаривали в течение нескольких суток растворитель втрое, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 52,2%, т.пл. 305-306°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3444 (NH), 1733

(C=O, C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.20 с (1H), 7.01 м (1H_{аром}), 7.09 д.д (1H_{аром}, J 8.2, 1.1 Гц), 7.30 д.д (1H_{аром}, J 7.8, 1.5 Гц), 7.37–7.44 м (1H_{аром}), 7.54–7.61 м (2H_{аром}), 7.62–7.68 м (1H_{аром}), 7.71–7.77 м (2H_{аром}), 9.90 с (1H, OH), 13.39 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 104.5, 108.9 (C^7), 117.4, 118.8, 119.9, 128.1 (2C), 128.5, 129.0, 129.6 (2C), 131.1, 131.8, 150.6, 151.5, 153.2, 159.6, 176.0, 184.9 (C). Найдено, %: С 65.35; Н 3.52; N 8.00. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 65.51; Н 3.47; N 8.04.

Соединения **10б-и** синтезированы аналогично.

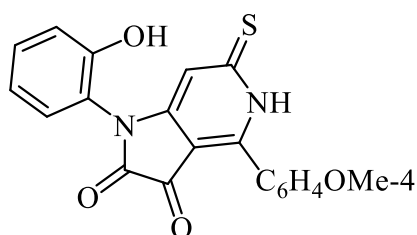
1-(2-Гидроксифенил)-4-(4-метилфенил)-6-сульфанилиден-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2,3-дион (10б). Выход 51,0%, т.пл. 325-327°C



(разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3187 (NH), 1756, 1733 (C=O, C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.44 с (3H, CH_3), 6.19 с (1H), 7.01 т.д (1H_{аром}, J 7.6, 1.2 Гц), 7.09 д.д (1H_{аром}, J 8.2, 1.1 Гц), 7.30 д.д

(1H_{аром}, J 7.8, 1.5 Гц), 7.36–7.44 м (3H_{аром}), 7.65 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 9.90 с (1H, OH), 13.31 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.2 (CH_3), 104.3, 108.8 (C^7), 117.4, 118.8, 119.9, 125.5, 128.6 (2C), 129.0, 129.6 (2C), 131.1, 142.2, 150.7, 151.6, 153.2, 159.6, 176.0, 184.8 (C^6). Найдено, %: С 66.21; Н 3.93; N 7.69. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 66.28; Н 3.89; N 7.73.

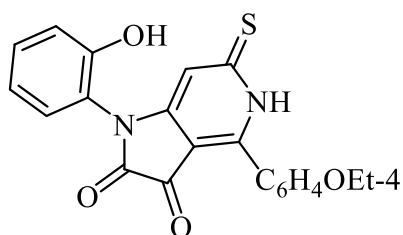
1-(2-Гидроксифенил)-4-(4-метоксифенил)-6-сульфанилиден-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2,3-дион (10в). Выход 47,5%, т.пл. 315-



317°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3187 (NH), 1756, 1731 (C=O, C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.89 с (3H, OCH_3), 6.19 с (1H), 7.01 т.д

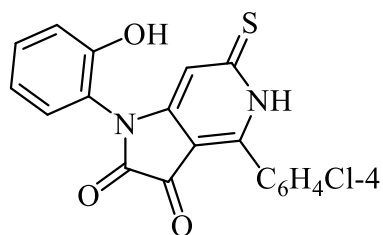
($1H_{\text{аром}}$, J 7.6, 1.5 Гц), 7.09 д.д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.2, 1.1 Гц), 7.11–7.15 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.37–7.30 д.д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8, 1.7 Гц), 7.37–7.44 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.72–7.78 м ($2H_{\text{аром}}$), 9.90 с ($1H$, OH), 13.22 уш.с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.4 (OCH₃), 103.9, 108.4 (C^7), 113.5 (2C), 117.3, 118.7, 119.8, 120.2, 128.9, 131.0, 131.6 (2C), 150.4, 151.6, 153.2, 159.6, 162.3, 175.9, 184.7 (C^6). Найдено, %: С 63.33; Н 3.82; N 7.37. $C_{20}H_{14}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 63.48; Н 3.73; N 7.40.

1-(2-Гидроксифенил)-6-сульфанилиден-4-(4-этоксифенил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2,3-дион (10Г). Выход 45,3%, т.пл. 308-310°C



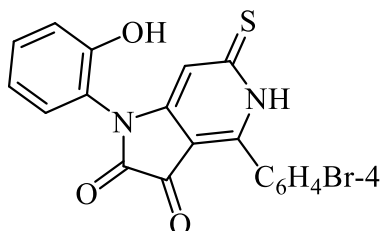
(разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3370 (NH), 1733 (C=O, C=S). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.39 т (3H, J 6.8 Гц), 4.18 к (2H, J 6.9 Гц), 6.16 с (1H), 7.01 т ($1H_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.05–7.15 м ($3H_{\text{аром}}$), 7.27–7.34 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.36–7.45 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.74 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 9.90 с (1H, OH), 13.21 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.5 (CH₃), 63.6 (CH₂), 103.9, 108.5 (C^7), 113.9 (2C), 117.4, 118.8, 119.9, 120.2, 129.0, 131.1, 131.7 (2C), 150.6, 151.7, 153.3, 159.7, 161.7, 175.9, 184.8 (C^6). Найдено, %: С 64.41; Н 4.08; N 7.19. $C_{21}H_{16}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 64.27; Н 4.11; N 7.14.

1-(2-Гидроксифенил)-6-сульфанилиден-4-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2,3-дион (10Д). Выход 48,2%, т.пл. 324-326°C



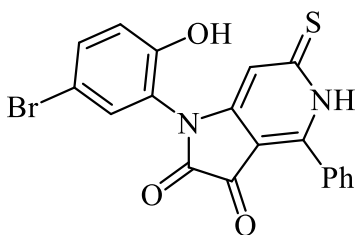
(разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3304 (NH), 1756, 1737 (C=O, C=S). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.22 с (1H), 7.01 т.д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.6, 1.3 Гц), 7.09 д.д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.2, 1.1 Гц), 7.29 д.д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8, 1.7 Гц), 7.36–7.45 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.61–7.70 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.72–7.82 м ($2H_{\text{аром}}$), 9.92 с (1H, OH), 13.47 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 104.7, 109.1 (C^7), 117.4, 118.7, 119.9, 127.1, 128.2 (2C), 128.9, 131.2, 131.6 (2C), 136.7, 149.2, 151.3, 153.2, 159.6, 176.1, 184.8 (C^6). Найдено, %: С 59.57; Н 2.86; N 7.27. $C_{19}H_{11}ClN_2O_3S$. Вычислено, %: С 59.61; Н 2.90; N 7.32.

4-(4-Бромфенил)-1-(2-гидроксифенил)-6-сульфанилиден-5,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2,3-дион (10е). Выход 47,4%, т.пл. >350°C (разл.).



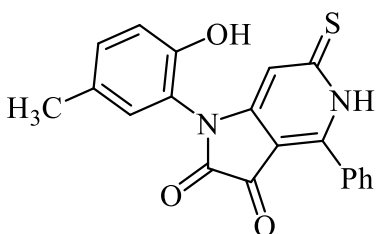
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3301 (NH), 1755, 1737 (C=O, C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.21 с (1H), 7.01 т.д (1H_{аром}, J 7.6, 1.2 Гц), 7.09 д.д (1H_{аром}, J 8.2, 1.1 Гц), 7.29 д.д (1H_{аром}, J 7.8, 1.5 Гц), 7.37–7.44 м (1H_{аром}), 7.65–7.72 м (2H_{аром}), 7.76–7.84 м (2H_{аром}), 9.92 с (1H, OH), 13.46 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 104.5, 109.0 (C^7), 117.3, 118.6, 119.8, 125.5, 127.4, 128.8, 131.0 (2C), 131.1, 131.6 (2C), 149.2, 151.2, 153.1, 159.4, 176.0, 184.6 (C^6). Найдено, %: С 53.37; Н 2.57; N 7.54. $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 53.41; Н 2.60; N 6.56.

1-(5-Бром-2-гидроксифенил)-6-сульфанилиден-4-фенил-5,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2,3-дион (10ж). Выход 42,2%, т.пл. >350°C (разл.).



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3314 (NH), 1733 (C=O, C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.26 с (1H), 7.06 д (1H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.54 д (1H_{аром}, J 2.4 Гц), 7.55–7.62 м (3H_{аром}), 7.63–7.69 м (1H_{аром}), 7.70–7.77 м (2H_{аром}), 10.30 с (1H, OH), 13.44 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 104.4, 109.1 (C^7), 109.8, 119.4, 120.3, 128.1 (2C), 128.3, 129.6 (2C), 131.4, 131.9, 133.8, 150.7, 151.0, 153.0, 159.5, 175.7, 184.8 (C^6). Найдено, %: С 53.64; Н 2.51; N 6.59. $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 53.41; Н 2.60; N 6.56.

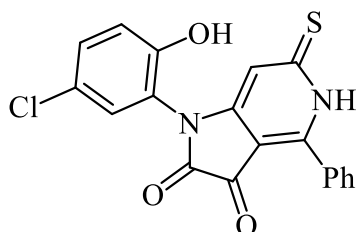
1-(2-Гидрокси-5-метилфенил)-6-сульфанилиден-4-фенил-5,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2,3-дион (10з). Выход 44,0%, т.пл. >350°C (разл.).



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3181 (NH), 1754, 1738 (C=O, C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.28 с (3H, CH_3), 6.21 с (1H), 6.98 д (1H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.09 д (1H_{аром}, J 1.5 Гц), 7.21 д.т (1H_{аром}, J 8.3, 1.1 Гц), 7.53–7.62 м (2H_{аром}), 7.62–7.69 м (1H_{аром}), 7.70–7.77 м (2H_{аром}), 9.64 с (1H, OH), 13.38 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.9 (CH_3), 104.5,

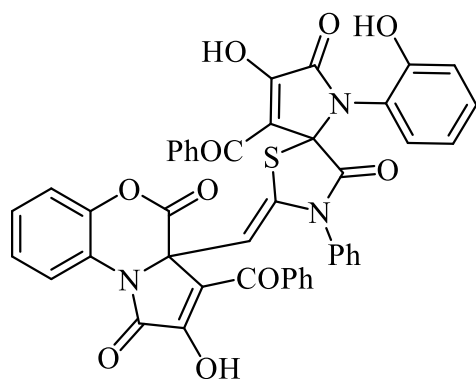
109.0 (C⁷), 117.2, 118.4, 128.1 (2C), 128.4, 128.8, 128.9, 129.6 (2C), 131.7, 131.8, 150.5, 150.8, 151.5, 159.6, 176.1, 184.7 (C⁶). Найдено, %: С 66.17; Н 3.96; N 7.77. C₂₀H₁₄N₂O₃S. Вычислено, %: С 66.29; Н 3.89; N 7.73.

1-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-6-сульфанилиден-4-фенил-5,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2,3-дион (10и). Выход 55,0%, т.пл. 331-335°C



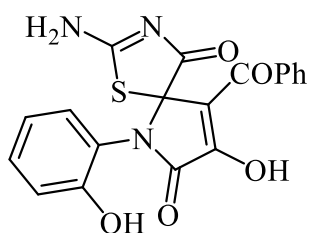
(разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3334 (NH), 1736 (C=O, C=S). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.26 с (1H), 7.11 д (1H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 7.39–7.49 м (2H_{аром}), 7.55–7.62 м (2H_{аром}), 7.62–7.69 м (1H_{аром}), 7.70–7.76 м (2H_{аром}), 10.27 с (1H, OH), 13.44 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 104.4, 109.1 (C⁷), 119.0, 119.8, 122.7, 128.1 (2C), 128.3, 128.6, 129.6 (2C), 131.0, 131.9, 150.8, 151.0, 152.5, 159.5, 175.7, 184.8 (C⁶). Найдено, %: С 59.49; Н 2.80; N 7.30. C₁₉H₁₁ClN₂O₃S. Вычислено, %: С 59.61; Н 2.90; N 7.32.

3-Бензоил-3а-((9-бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-4,7-диоксо-3-фенил-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-8-ен-2-илиден)метил)-2-гидрокси-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,4(3а*H*)-дион (11). Выход 40,0%, т.пл. 189-



191°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3325 ш (OH), 1788, 1734, 1717 (C=O), 1669, 1665 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 4.48 с (1H), 6.70–7.83 м (26H_{аром} + 3OH). Найдено, %: С 66.85; Н 3.52; N 5.31. C₄₄H₂₇N₃O₁₀S. Вычислено, %: С 66.92; Н 3.45; N 5.32.

2-Амино-9-бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (12а). К раствору 1.0 ммоль соединения

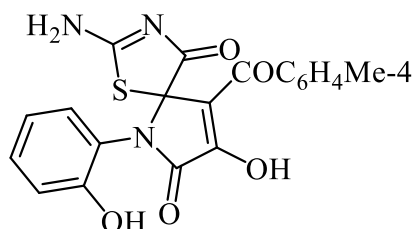


(3а) в 15 мл сухого этилацетата добавляли раствор 1.0 ммоль тиомочевины, перемешивали при комнатной температуре в течение 2-4 ч (до исчезновения фиолетовой окраски), выпавший осадок отфильтровывали. Выход 79%, т.пл. 199-200°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹:

3291 ш (NH₂, OH), 1704 (C⁴=O, C⁷=O), 1658 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 6.77–6.83 м (1H_{аром}), 6.94 т.д (2H_{аром}, *J* 8.6, 1.5 Гц), 7.21–7.29 м (1H_{аром}), 7.48–7.54 м (2H_{аром}), 7.57–7.64 м (1H_{аром}), 7.72–7.79 м (2H_{аром}), 8.80 с (1H, NH₂), 9.07 уш.с (1H, OH_{фенол}), 9.54 с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 85.2 (C⁵_{спиро}), 116.8, 116.9, 119.2, 120.6, 128.1 (2C), 128.7 (2C), 129.2, 130.4, 132.5, 138.0, 153.1, 154.8, 164.9, 179.6, 183.7, 187.9 (COPh). Найдено, %: С 57.92; Н 3.43; N 10.51. C₁₉H₁₃N₃O₅S. Вычислено, %: С 57.72; Н 3.31; N 10.63.

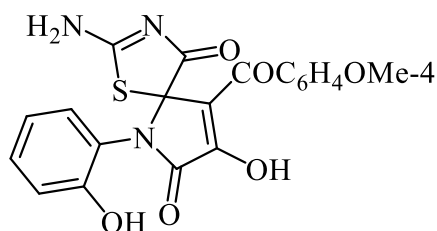
Соединения **126-з** синтезированы аналогично.

2-Амино-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (**126**). Выход 89%, т.пл. 192–



194°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3280 ш (NH₂, OH), 1708 (C⁴=O, C⁷=O), 1674 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 3.18 с (3H, CH₃), 6.80 т.д (1H_{аром}, *J* 7.6, 1.5 Гц), 6.95 д.д.д (2H_{аром}, *J* 9.7, 8.1, 1.5 Гц), 7.22–7.28 м (1H_{аром}), 7.32 д (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.67 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 8.79 с (1H, NH₂), 9.08 уш.с (1H, OH_{фенол}), 9.52 с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 21.2 (CH₃), 85.2 (C⁵_{спиро}), 114.1, 116.7, 119.0, 119.8, 128.6 (2C), 129.0 (2C), 129.5, 130.5, 134.9, 143.1, 153.6, 154.9, 164.0, 171.6, 183.6, 187.6 (COPh). Найдено, %: С 57.24; Н 4.52; N 9.42. C₂₀H₁₅N₃O₅S. Вычислено, %: С 57.14; Н 4.34; N 9.52.

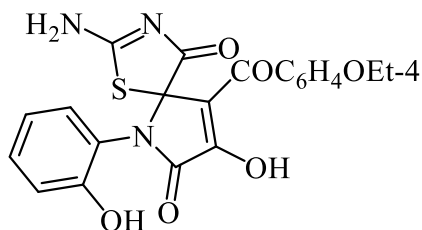
2-Амино-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метоксибензоил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (**12в**). Выход 91%, т.пл. 191–193°C



(разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3207 ш (NH₂, OH), 1698 (C⁴=O, C⁷=O), 1668 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 3.86 с (3H, CH₃), 6.80 т.д (1H_{аром}, *J* 7.6, 1.2 Гц), 6.94 д.д.д (2H_{аром}, *J* 9.7, 8.3, 1.3 Гц), 7.01–7.07 м (2H_{аром}), 7.21–7.28 м (1H_{аром}), 7.74–7.81 м (2H_{аром}), 8.77 с (1H, NH₂), 9.03 уш.с (1H, OH_{фенол}), 9.53 с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C

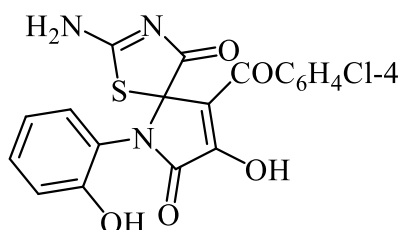
(ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 55.5 (ОСН₃), 85.3 (C⁵), 113.5 (2C), 116.8, 117.7, 119.2, 120.7, 129.2, 130.3, 130.4, 131.3 (2C), 151.4, 154.9, 163.1, 164.9, 179.5, 183.7, 186.6 (COPh). Найдено, %: С 56.21; Н 3.65; N 9.91. C₂₀H₁₅N₃O₆S. Вычислено, %: С 56.47; Н 3.55; N 9.88.

2-Амино-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-этоксibenзоил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (12г). Выход 80%, т.пл. 185-186°C



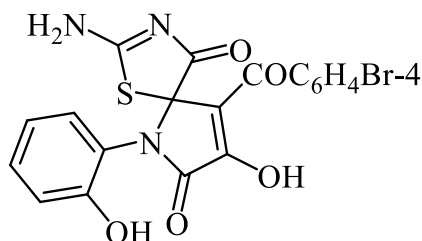
(разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3289 ш (NH₂, OH), 1717, 1705 (C⁴=O, C⁷=O), 1651 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.36 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 4.14 к (2H, OCH₂, *J* 6.8 Гц), 6.80 т.д (1H_{аром}, *J* 7.6, 1.5 Гц), 6.94 д.д.д (2H_{аром}, *J* 9.6, 8.1, 1.3 Гц), 7.00–7.05 м (2H_{аром}), 7.22–7.28 м (1H_{аром}), 7.74–7.79 м (2H_{аром}), 8.77 с (1H, NH₂), 9.03 уш.с (1H, OH_{фенол}), 9.51 с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.5 (OCH₂CH₃), 63.5 (OCH₂CH₃), 85.3 (C⁵_{спиро}), 113.9 (2C), 116.8, 117.7, 119.2, 120.7, 129.2, 130.3, 130.4, 131.3 (2C), 151.3, 154.8, 162.4, 164.9, 179.5, 183.6, 186.6 (COPh). Найдено, %: С 57.28; Н 4.05; N 9.59. C₂₁H₁₇N₃O₆S. Вычислено, %: С 57.40; Н 3.90; N 9.56.

2-Амино-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-хлорбензоил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (12д). Выход 68%, т.пл. 195-198°C



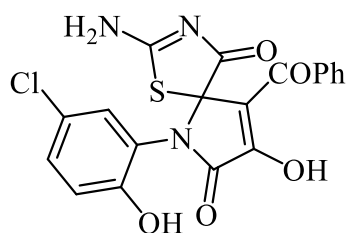
(разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3250 ш (NH₂, OH), 1711, 1695 (C⁴=O, C⁷=O), 1661 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 6.80 т.д (1H_{аром}, *J* 7.6, 1.3 Гц), 6.94 д.д.д (2H_{аром}, *J* 7.9, 6.3, 1.5 Гц), 7.25 д.д.д (1H_{аром}, *J* 8.4, 7.2, 1.6 Гц), 7.55–7.61 м (2H_{аром}), 7.73–7.78 м (2H_{аром}), 8.83 с (1H, NH₂), 9.09 уш.с (1H, OH_{фенол}), 9.53 с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 85.1 (C⁵_{спиро}), 116.6, 116.8, 119.2, 120.6, 128.3 (2C), 129.2, 130.5, 130.6 (2C), 136.7, 137.4, 153.7, 154.8, 164.7, 179.6, 183.5, 186.7 (COPh). Найдено, %: С 53.00; Н 2.83; N 9.86. C₁₉H₁₂ClN₃O₅S. Вычислено, %: С 53.09; Н 2.81; N 9.78.

2-Амино-9-(4-бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3,6-диаза Spiro[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (12е). Выход 61%, т.пл. 188-190°C



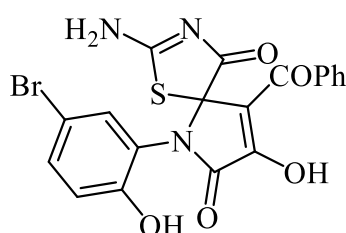
(разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3268 ш (NH_2 , OH), 1714 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1644 (COPh). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO-}d_6$), δ , м.д.: 6.77–6.83 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 6.91–6.97 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.25 д.д. ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2, 7.3, 1.8 Гц), 7.66–7.70 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.71–7.76 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.82 с (1H , NH_2), 9.10 уш.с (1H , $\text{OH}_{\text{фенол}}$), 9.51 с (1H , NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMFSO-}d_6$), δ , м.д.: 85.0 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 116.6, 116.8, 119.2, 120.5, 126.4, 129.2, 130.5, 130.7 (2C), 131.3 (2C), 137.1, 153.7, 154.8, 164.7, 179.6, 183.5, 186.9 (COPh). Найдено, %: С 48.31; Н 2.57; N 8.88. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 48.12; Н 2.55; N 8.86.

2-Амино-9-бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-1-тиа-3,6-диаза Spiro[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (12ж). Выход 87%, т.пл. 182-184°C



(разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3283 ш (NH_2 , OH), 1714 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1639 (COPh). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO-}d_6$), δ , м.д.: 6.93–7.00 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.33 д.д. ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8, 2.7 Гц), 7.47–7.54 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.58–7.64 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.72–7.78 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.90 с (1H , NH_2), 9.19 уш.с (1H , $\text{OH}_{\text{фенол}}$), 9.93 с (1H , NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMFSO-}d_6$), δ , м.д.: 85.0 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 117.2, 118.4, 121.6, 121.9, 128.2 (2C), 128.6, 128.7 (2C), 130.4, 132.7, 137.8, 152.6, 154.2, 164.8, 179.6, 183.5, 188.0 (COPh). Найдено, %: С 52.99; Н 2.81; N 9.89. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 53.09; Н 2.81; N 9.78.

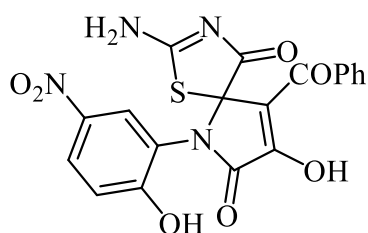
2-Амино-9-бензоил-6-(5-бром-2-гидроксифенил)-8-гидрокси-1-тиа-3,6-диаза Spiro[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (12з). Выход 82%, т.пл. 197-198°C



(разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3268 ш (NH_2 , OH), 1714 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1644 (COPh). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO-}d_6$), δ , м.д.: 6.93 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.07 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 2.4 Гц), 7.44 д.д. ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8, 2.4 Гц), 7.47–7.54 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.57–7.64 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.72–7.78 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.89 с (1H , NH_2), 9.19 уш.с

(1H, OH_{фенол}), 9.96 с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 85.1 (C⁵_{спиро}), 109.0, 116.8, 118.8, 122.1, 128.1 (2C), 128.6 (2C), 131.5, 132.5, 133.2, 137.9, 153.1, 154.5, 164.9, 179.5, 183.6, 187.8 (COPh). Найдено, %: С 47.89; Н 2.68; N 8.83. C₁₉H₁₂BrN₃O₅S. Вычислено, %: С 48.05; Н 2.62; N 8.80.

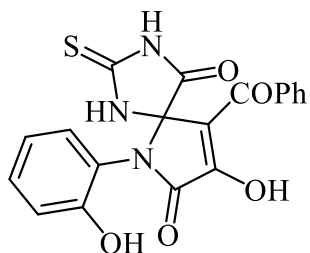
2-Амино-9-бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (12и). Выход 58%, т.пл. 215-217°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3175 ш (NH₂, OH), 1748, 1689 (C⁴=O, C⁷=O),



1666 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.13–7.19 м (1H_{аром}), 7.49–7.55 м (2H_{аром}), 7.59–7.65 м (1H_{аром}), 7.74–7.79 м (2H_{аром}), 7.90 д (1H_{аром}, *J* 2.7 Гц), 8.19–8.25 м (1H_{аром}), 8.93 с (1H, NH₂), 9.24 уш.с (1H, OH_{фенол}), 11.44 с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C

(ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 84.9 (C⁵_{спиро}), 117.3, 117.4, 120.7, 125.7, 126.8, 128.2 (2C), 128.7 (2C), 132.6, 137.8, 139.2, 152.5, 161.6, 164.9, 179.3, 183.3, 188.0 (COPh). Найдено, %: С 52.06; Н 2.71; N 12.75. C₁₉H₁₂N₄O₇S. Вычислено, %: С 51.82; Н 2.75; N 12.72.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-тиоксо-1,3,6-триаза-спиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (13а). К раствору 1.0 ммоль соединения (2а) в 15



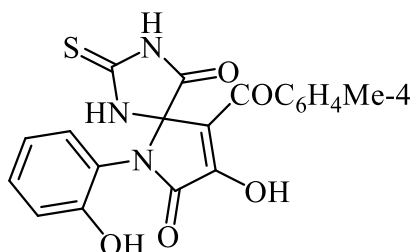
мл сухого 1,4-диоксана, доведенному до кипения, добавляли раствор 1.0 ммоль тиомочевины, кипятили 2-4 ч (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, упаривали досуха, образовавшуюся смолу затирали 5 мл толуола, выпавший осадок отфильтровывали. Выход

97%, т.пл. 165-167°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3290 ш (NH, NH, OH), 1764, 1727 (C²=S, C⁴=O, C⁷=O), 1671 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 6.83 т.д (1H_{аром}, *J* 7.6, 1.3 Гц), 6.94–7.02 м (2H_{аром}), 7.22–7.29 м (1H_{аром}), 7.48–7.54 м (2H_{аром}), 7.58–7.64 м (1H_{аром}), 7.75–7.80 м (2H_{аром}), 9.80 уш.с (1H, OH_{фенол}), 10.10 с (1H, NH), 11.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 80.6 (C⁵_{спиро}), 116.8, 116.9, 119.1, 120.0, 121.8, 128.0 (2C), 128.8 (2C), 129.5, 130.4, 132.4, 137.8, 154.9, 164.2, 171.8, 183.5, 187.7 (COPh). Найдено,

%, С 57.99; Н 3.47; N 10.41. $C_{19}H_{13}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 57.72; Н 3.31; N 10.63.

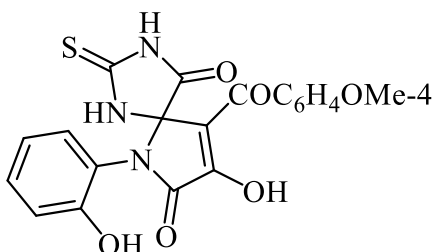
Соединения **13б-и** синтезированы аналогично.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**13б**). Выход 89%, т.пл. 198-201°C (разл.).



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200 ш (NH, NH, OH), 1758, 1733 ($C^2=S$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1673 (COAr). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.40 с (3H, CH_3), 6.83 т.д (1 $H_{аром}$, J 7.6, 1.2 Гц), 6.94–7.01 м (2 $H_{аром}$), 7.25 д.д.д (1 $H_{аром}$, J 8.2, 7.3, 1.8 Гц), 7.33 д (2 $H_{аром}$, J 8.1 Гц), 7.65–7.72 м (2 $H_{аром}$), 9.83 уш.с (1H, $OH_{фенол}$), 10.14 с (1H, NH), 11.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.2 ($\underline{C}H_3$), 80.6 ($C^5_{спиро}$), 114.1, 116.7, 119.1, 119.82, 128.6 (2C), 129.0 (2C), 129.5, 130.5, 132.9, 143.1, 152.6, 154.9, 164.0, 171.6, 183.6, 187.6 ($\underline{C}OPh$). Найдено, %: С 58.37; Н 3.76; N 10.34. $C_{20}H_{15}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 58.67; Н 3.69; N 10.26.

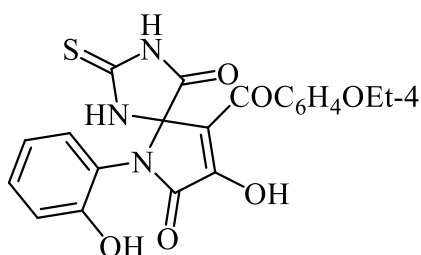
8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метоксибензоил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**13в**). Выход 79%, т.пл. 140-143°C (разл.).



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3306 ш (NH, NH, OH), 1748, 1733 ($C^2=S$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1674 (COAr). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.86 с (3H, OCH_3), 6.83 т.д (1 $H_{аром}$, J 7.6, 1.2 Гц), 6.97 т.д (2 $H_{аром}$, J 8.2, 1.2 Гц), 7.03–7.09 м (2 $H_{аром}$), 7.22–7.28 м (1 $H_{аром}$), 7.78–7.83 м (2 $H_{аром}$), 9.81 уш.с (1H, $OH_{фенол}$), 10.12 с (1H, NH), 11.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.5 ($O\underline{C}H_3$), 80.7 ($C^5_{спиро}$), 113.4 (2C), 114.4, 114.5, 116.7, 119.0, 119.9, 129.5, 130.0, 130.4, 131.4 (2C), 154.9, 163.1, 164.1, 171.7, 183.5, 186.4 ($\underline{C}OPh$). Найдено, %: С 56.65; Н 3.56; N 9.82. $C_{20}H_{15}N_3O_6S$. Вычислено, %: С 56.47; Н 3.55; N 9.88.

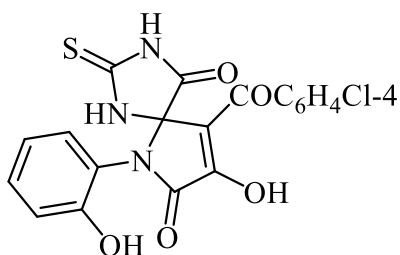
8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-этоксibenзоил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**13г**). Выход 90%, т.пл. 163-165°C (разл.).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3318 ш (NH, NH, OH), 1765, 1726 ($C^2=S$, $C^4=O$, $C^7=O$),



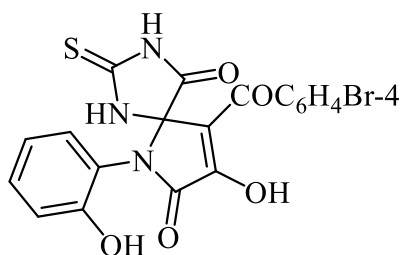
1672 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.37 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.15 к (2H, OCH_2 , J 6.8 Гц), 6.83 т.д (1H_{аром}, J 7.6, 1.2 Гц), 6.97 т.д (2H_{аром}, J 7.9, 1.2 Гц), 7.01–7.08 м (2H_{аром}), 7.25 т.д (1H_{аром}, J 7.7, 1.7 Гц), 7.76–7.81 м (2H_{аром}), 9.82 уш.с (1H, $\text{OH}_{\text{фенол}}$), 10.13 с (1H, NH), 11.89 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.5 (OCH_2CH_3), 63.6 (OCH_2CH_3), 80.7 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 113.8 (2C), 114.5, 116.7, 119.1, 119.8, 129.5, 129.7, 130.4, 131.5 (2C), 152.8, 154.9, 162.4, 164.1, 171.7, 183.6, 186.6 (COPh). Найдено, %: С 57.53; Н 4.01; N 9.55. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 57.40; Н 3.90; N 9.56.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-хлорбензоил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (13д). Выход 78%, т.пл. 195–198°C (разл.).



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3316 ш (NH, NH, OH), 1769, 1707 ($\text{C}^2=\text{S}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1675 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.83 т.д (1H_{аром}, J 7.6, 1.1 Гц), 6.93–7.02 м (2H_{аром}), 7.22–7.28 м (1H_{аром}), 7.55–7.62 м (2H_{аром}), 7.73–7.82 м (2H_{аром}), 9.80 уш.с (1H, $\text{OH}_{\text{фенол}}$), 10.07 с (1H, NH), 11.89 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 80.5 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 113.4, 116.7, 119.1, 119.8, 128.3 (2C), 129.5, 130.5, 130.7 (2C), 136.4, 137.4, 154.8, 154.9, 163.9, 171.6, 183.5, 186.8 (COPh). Найдено, %: С 53.35; Н 2.99; N 9.79. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 53.09; Н 2.81; N 9.78.

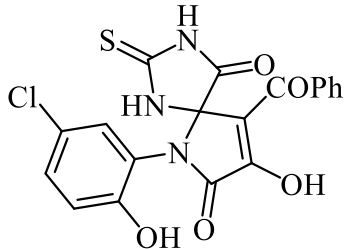
9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (13е). Выход 95%, т.пл. 155–157°C (разл.).



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3292 ш (NH, NH, OH), 1760, 1736 ($\text{C}^2=\text{S}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1672 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.82 т.д (1H_{аром}, J 7.6, 1.5 Гц), 6.97 т.д (2H_{аром}, J 7.9, 1.5 Гц), 7.21–7.28 м (1H_{аром}), 7.67–7.75 м (4H_{аром}), 9.79 уш.с (1H, $\text{OH}_{\text{фенол}}$), 10.06 с (1H, NH), 11.87 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ ,

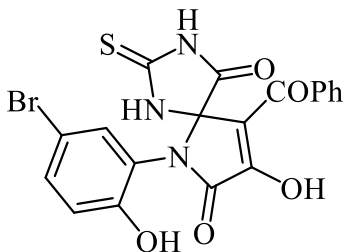
м.д.: 80.5 ($C^5_{\text{спиро}}$), 112.7, 119.1, 119.9, 126.2, 129.5, 130.4, 130.8 (2C), 131.1 (2C), 136.9, 154.8, 155.9, 164.2, 171.8, 183.4, 186.6 (C_{OPh}). Найдено, %: С 48.38; Н 2.42; N 8.91. $C_{19}H_{12}BrN_3O_5S$. Вычислено, %: С 48.12; Н 2.55; N 8.86.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (13ж). Выход 78%, т.пл. 183-185°C (разл.).



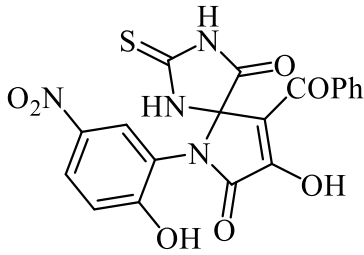
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3232 ш (NH, NH, OH), 1758, 1737, 1722 ($C^2=S$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1673 (C_{OPh}). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м.д.: 6.96–7.04 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.33 д.д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.8, 2.7 Гц), 7.48–7.55 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.59–7.65 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.73–7.80 м ($2H_{\text{аром}}$), 10.20 с ($1H$, NH), 10.24 уш.с ($1H$, $\text{OH}_{\text{фенол}}$), 12.00 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м.д.: 80.5 ($C^5_{\text{спиро}}$), 113.9, 114.5, 118.2, 120.9, 121.8, 128.0 (2C), 128.8 (2C), 129.0, 130.5, 132.7, 137.5, 154.2, 163.9, 171.5, 183.6, 187.9 (C_{OPh}). Найдено, %: С 52.82; Н 2.92; N 9.81. $C_{19}H_{12}ClN_3O_5S$. Вычислено, %: С 53.09; Н 2.81; N 9.78.

9-Бензоил-6-(5-бром-2-гидроксифенил)-8-гидрокси-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (13з). Выход 92%, т.пл. 192-193°C (разл.).



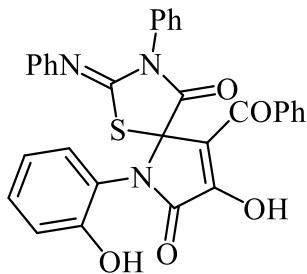
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3333, 3176 ш (NH, NH, OH), 1753, 1722 ($C^2=S$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1671 (COAr). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м.д.: 6.95 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.09–7.20 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.38–7.66 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.78 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 10.16 с ($1H$, NH), 10.25 уш.с ($1H$, $\text{OH}_{\text{фенол}}$), 11.97 уш.с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м.д.: 80.5 ($C^5_{\text{спиро}}$), 108.8, 113.0, 118.6, 121.5, 127.9 (2C), 128.8 (2C), 131.8, 132.4, 133.1, 137.7, 154.5, 155.2, 164.3, 171.7, 183.4, 187.5 (C_{OPh}). Найдено, %: С 47.75; Н 2.56; N 8.81. $C_{19}H_{12}BrN_3O_5S$. Вычислено, %: С 48.12; Н 2.55; N 8.86.

9-(Бензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (13и). Выход 95%, т.пл. 239-241°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3272 ш (NH, NH, OH), 1756, 1736 ($C^2=S$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1678 (COAr). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м.д.: 7.17 д ($1H_{\text{аром}}$, J 9.0 Гц), 7.49–7.55 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.59–7.65 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.75–7.80 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.93–7.98 м



(1H_{аром}), 8.20–8.25 м (1H_{аром}), 10.32 с (1H, NH), 11.77 уш.с (1H, OH_{фенол}), 12.05 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 80.4 (C⁵_{спиро}), 114.0, 117.0, 120.1, 125.9, 126.9, 128.1 (2C), 128.9 (2C), 132.8, 137.5, 139.1, 152.6, 154.9, 161.61, 164.2, 171.4, 183.7, 187.9 (COPh). Найдено, %: С 51.99; Н 2.76; N 12.73. С₁₉Н₁₂Н₄О₇S. Вычислено, %: С 51.82; Н 2.75; N 12.72.

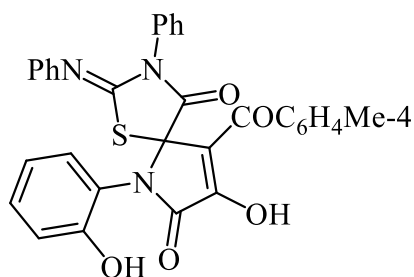
9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3-фенил-2-(фенилимино)-3,6-дiazаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (14a). К раствору 3.0 ммоль



пирролдиона **3a** в 10 мл сухого этилацетата добавили раствор 3.0 ммоль дифенилтиомочевины, перемешивали при комнатной температуре в течение 2-4 ч. (до исчезновения фиолетовой окраски исходного ПБТ). Образовавшийся осадок отфильтровали. Выход 82,1%, т.пл. 155-157 °С (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3195 ш (ОН_{фенол}, ОН_{енол}, NHPh), 1713 (C⁴=O, C⁷=O), 1666 (COAr). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 6.56–6.63 м (2H_{аром}), 6.96–7.11 м (4H_{аром}), 7.12–7.19 м (1H_{аром}), 7.20–7.28 м (2H_{аром}), 7.32–7.38 м (2H_{аром}), 7.38–7.44 м (1H_{аром}), 7.47–7.67 м (5H_{аром}), 7.82–7.87 м (2H_{аром}), 9.73 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 77.5 (C⁵_{спиро}), 116.4, 117.1, 119.5, 120.1, 120.3 (2C), 123.6, 124.5, 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.4, 128.9 (2C), 129.2 (2C), 129.3 (2C), 131.2, 132.9, 135.3, 137.5, 147.3, 152.1, 154.3, 155.1, 164.8, 170.1, 188.2 (COPh). Найдено, %: С 68.04, Н 3.89, N 7.64. С₃₁Н₂₁Н₃О₅S. Вычислено, %: С 68.00, Н 3.87, N 7.67.

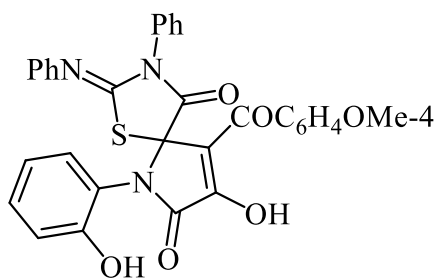
Соединения **14б-л** синтезированы аналогично.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-1-тиа-3-фенил-2-(фенилимино)-3,6-дiazаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (14б). Выход 90,5%, т.пл. 185-189°С (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3570 ш (ОН_{фенол}, ОН_{енол}, NHPh), 1738 (C⁴=O, C⁷=O), 1658 (COAr). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.41 с (3H, CH₃), 6.55–6.62 м (2H_{аром}), 6.97–7.11 м (4H_{аром}), 7.20–7.26 м (2H_{аром}),



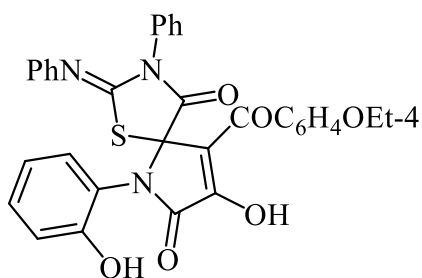
7.32–7.37 м (4H_{аром}), 7.41 д.д.д (1H, *J* 8.3, 7.3, 1.8 Гц), 7.46–7.53 м (1H_{аром}), 7.55–7.62 м (2H_{аром}), 7.73–7.79 м (2H_{аром}), 9.74 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 21.2 (CH₃), 77.5 (C⁵_{спиро}), 116.8, 117.1, 119.5, 120.1, 120.3 (2C), 124.5, 127.9 (2C), 128.8 (2C), 128.9, 129.2 (2C), 129.2 (3C), 129.3 (2C), 131.1, 134.9, 135.3, 143.5, 147.2, 152.1, 153.5, 155.1, 164.8, 170.1, 187.9 (COAr). Найдено, %: С 68.48, Н 4.12, N 7.44. С₃₂Н₂₃Н₃О₅С. Вычислено, %: С 68.44, Н 4.13, N 7.48.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метоксибензоил)-1-тиа-3-фенил-2-(фенилимино)-3,6-дiazаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (14в). Выход 93,0%,



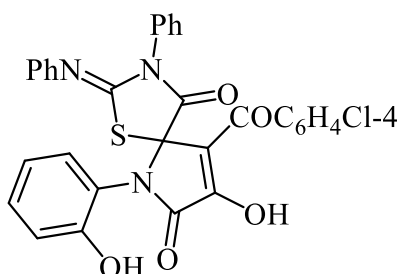
т.пл. 174-178°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3404 ш (OH_{фенол}, OH_{енол}, NHPh), 1750 (C⁴=O, C⁷=O), 1691 (COAr). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.87 с (3H, CH₃), 6.54–6.62 м (2H_{аром}), 6.97–7.02 м (1H_{аром}), 7.03–7.11 м (5H_{аром}), 7.19–7.27 м (2H_{аром}), 7.32–7.37 м (2H_{аром}), 7.40 д.д.д (1H_{аром}, *J* 8.3, 7.3, 1.8 Гц), 7.47–7.53 м (1H_{аром}), 7.55–7.63 м (2H_{аром}), 7.84–7.91 м (2H_{аром}), 9.73 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 55.5 (OCH₃), 77.5 (C⁵_{спиро}), 113.5 (2C), 116.9, 117.0, 119.4, 120.0, 120.3 (2C), 124.4, 127.8 (2C), 128.8, 129.1 (3C), 129.2 (2C), 129.9, 131.0, 131.5 (2C), 135.3, 147.2, 151.9, 152.7, 155.0, 163.3, 164.8, 170.0, 186.6 (COAr). Найдено, %: С 66.57, Н 4.03, N 7.25. С₃₂Н₂₃Н₃О₆С. Вычислено, %: С 66.54, Н 4.01, N 7.27.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3-фенил-2-(фенилимино)-9-(4-этоксибензоил)-3,6-дiazаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (14г). Выход 98,8%, т.пл. 165-167°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3653 ш (OH_{фенол}., OH_{енол}, NHPh), 1750 (C⁴=O, C⁷=O), 1651 (COPh). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.36 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 4.16 к (2H, OCH₂, *J* 6.8 Гц), 6.58 д.д (2H H_{аром}, *J* 8.3, 1.0 Гц), 6.96–7.10 м (6H H_{аром}), 7.19–7.26 м (2H H_{аром}), 7.32–7.37 м (2H H_{аром}),



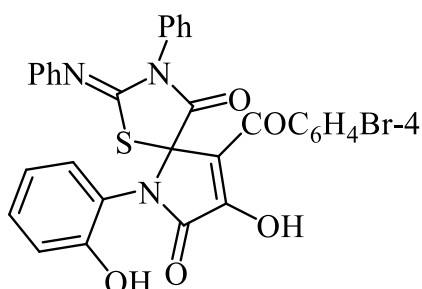
7.37–7.43 м (1H $H_{\text{аром}}$), 7.46–7.53 м (1H $H_{\text{аром}}$), 7.55–7.62 м (2H $H_{\text{аром}}$), 7.82–7.89 м (2H $H_{\text{аром}}$), 9.73 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.4 (OCH₂CH₃), 63.5 (OCH₂CH₃), 77.5 (C₅), 113.9 (2C), 117.0, 119.4, 120.0, 120.3 (2C), 124.4, 127.8 (2C), 128.8, 129.1 (3C), 129.2 (2C), 129.8, 131.0, 131.5 (2C), 132.3, 147.2, 151.9, 152.6, 155.0, 162.6, 164.8, 170.0, 186.6 (COAr). Найдено, %: С 66.95, Н 4.25, N 7.09. С₃₃Н₂₅Н₃О₆С. Вычислено, %: С 66.99, Н 4.26, N 7.10.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3-фенил-2-(фенилимино)-9-(4-хлорбензоил)-3,6-дiazаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (14д). Выход 87,9%, т.пл.



185-187 °С (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3643 ш (OH_{фенол}, OH_{енол}, NHPh), 1738 (C⁴=O, C⁷=O), 1659 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.60 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 6.96–7.12 м (4H_{аром}), 7.24 т (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.34 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.37–7.44 м (1H_{аром}), 7.45–7.54 м (1H_{аром}), 7.55–7.67 м (4H_{аром}), 7.79–7.92 м (2H_{аром}), 9.75 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 77.4 (C⁵_{спиро}), 115.9, 117.0, 119.4, 119.9, 120.3 (2C), 124.5, 127.8 (2C), 128.3 (2C), 128.9, 129.1 (2C), 129.3 (2C), 130.7 (2C), 131.1, 133.9, 135.2, 136.2, 137.6, 147.2, 152.0, 154.9, 155.0, 164.7, 170.0, 186.8 (COAr). Найдено, %: С 63.95, Н 3.47, N 7.24. С₃₁Н₂₀ClN₃О₅С. Вычислено, %: С 63.97, Н 3.46, N 7.22.

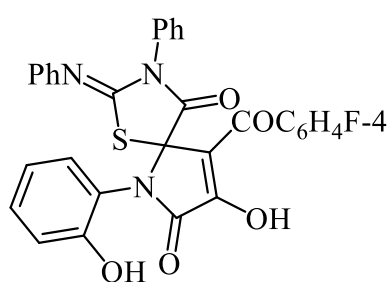
9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3-фенил-2-(фенилимино)-3,6-дiazаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (14е). Выход 84,8%,



т.пл. 180-185°С (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3645 ш (OH_{фенол}, OH_{енол}, NHPh), 1738 (C⁴=O, C⁷=O), 1657 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.56–6.63 м (2H_{аром}), 6.96–7.10 м (4H_{аром}), 7.21–7.27 м (2H_{аром}), 7.31–7.36 м (2H_{аром}), 7.37–7.43 м (1H_{аром}), 7.46–7.53 м

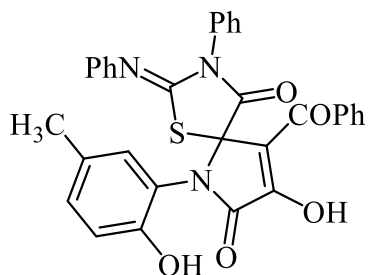
(1H_{аром}), 7.55–7.62 м (2H_{аром}), 7.71–7.80 м (4H_{аром}), 9.49–9.96 м (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 77.4 (C⁵_{спиро}), 115.7, 117.0, 119.3, 120.0, 120.3 (2C), 124.4, 126.6, 127.8 (2C), 128.8, 129.1 (3C), 129.2 (2C), 130.8 (2C), 131.0, 131.2 (2C), 135.2, 136.6, 147.2, 152.1, 154.9, 155.2, 164.7, 170.1, 186.9 (COAr). Найдено, %: С 59.46, Н 3.23, N 6.73. C₃₁H₂₀BrN₃O₅S. Вычислено, %: С 59.43, Н 3.22, N 6.71.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3-фенил-2-(фенилимино)-9-(4-фторбензоил)-3,6-дiazаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (14ж). Выход 79,6%,



т.пл. 183-188°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3538 ш (OH_{фенол}, OH_{енол}, NHPh), 1720 (C⁴=O, C⁷=O), 1632 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 6.55–6.63 м (2H_{аром}), 6.96–7.03 м (1H_{аром}), 7.04–7.11 м (3H_{аром}), 7.20–7.28 м (2H_{аром}), 7.32–7.44 м (5H_{аром}), 7.46–7.53 м (1H_{аром}), 7.54–7.63 м (2H_{аром}), 7.90–7.98 м (2H_{аром}), 9.73 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 77.5 (C⁵_{спиро}), 115.3 д (2C, *J* 21.7 Гц), 116.2, 117.1, 119.4, 120.1, 120.4 (2C), 124.5, 127.9 (2C), 128.9, 129.2 (3C), 129.3 (2C), 131.1, 131.9 д (2C, *J* 9.5 Гц), 134.1 д (*J* 21.7 Гц), 135.3, 147.3, 152.1, 154.5, 155.1, 164.8, 164.9 д (C_{аром}F, *J* 252.1 Гц), 170.1, 186.6 (COAr). Найдено, %: С 65.86, Н 3.57, N 7.46. C₃₁H₂₀FN₃O₅S. Вычислено, %: С 65.83, Н 3.56, N 7.43.

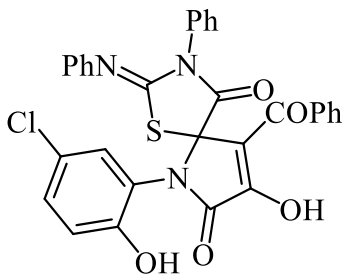
9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1-тиа-3-фенил-2-(фенилимино)-3,6-дiazаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (14з). Выход 69,1%,



т.пл. 169-174°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3655 ш (OH_{фенол}, OH_{енол}, NHPh), 1716 (C⁴=O, C⁷=O), 1668 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.28 с (3H, CH₃), 6.56–6.65 м (2H_{аром}), 6.86 д (1H_{аром}, *J* 1.5 Гц), 6.95 д (1H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 7.01–7.07 м (1H_{аром}), 7.20–7.28 м (3H_{аром}), 7.28–7.37 м (2H_{аром}), 7.48–7.57 м (3H_{аром}), 7.57–7.68 м (3H_{аром}), 7.80–7.90 м (2H_{аром}), 9.48 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C

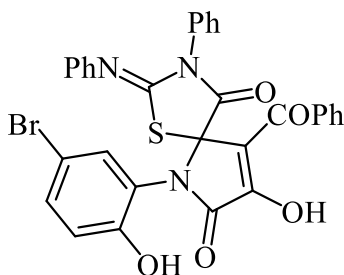
(ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 19.8 (CH₃), 77.4 (C⁵_{спиро}), 116.1, 116.8, 119.6, 120.3 (2C), 124.4, 127.8 (2C), 128.1, 128.1 (2C), 128.9 (2C), 128.9, 129.0, 129.1 (2C), 129.3 (2C), 131.5, 132.8, 135.2, 137.5, 147.2, 152.1, 152.7, 154.2, 164.6, 170.1, 188.0 (COPh). Найдено, %: С 68.42, Н 4.12, N 7.45. С₃₂Н₂₃Н₃О₅С. Вычислено, %: С 68.44, Н 4.13, N 7.48.

9-Бензоил-8-гидрокси-1-тиа-3-фенил-2-(фенилимино)-6-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3,6-дiazаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (14и). Выход 52,5%,



т.пл. 163-165°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3670 ш (ОН_{фенол}, ОН_{енол}, NHPh), 1723 (C⁴=O, C⁷=O), 1669 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.58–6.65 м (2H_{аром}), 7.01–7.13 м (3H_{аром}), 7.21–7.28 м (2H_{аром}), 7.34 д (2H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.45–7.57 м (4H_{аром}), 7.58–7.67 м (3H_{аром}), 7.81–7.88 м (2H_{аром}), 10.17 уш.с (1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 77.3 (C⁵_{спиро}), 116.1, 118.6, 120.2 (2C), 121.1, 122.0, 124.5, 127.8 (2C), 128.1 (2C), 128.7, 128.9 (2C), 129.0, 129.2 (2C), 129.3 (2C), 130.9, 132.8, 135.2, 137.5, 147.2, 151.8, 154.3, 154.4, 164.7, 170.0, 187.9 (COPh). Найдено, %: С 63.99, Н 3.47, N 7.25. С₃₁Н₂₀ClN₃О₅С. Вычислено, %: С 63.97, Н 3.46, N 7.22.

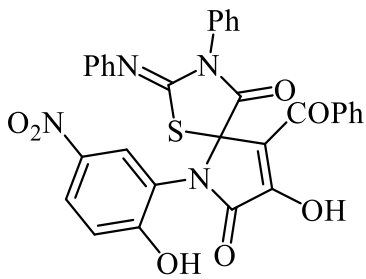
9-Бензоил-6-(5-бром-2-гидроксифенил)-8-гидрокси-1-тиа-3-фенил-2-(фенилимино)-3,6-дiazаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (14к). Выход 83,3%,



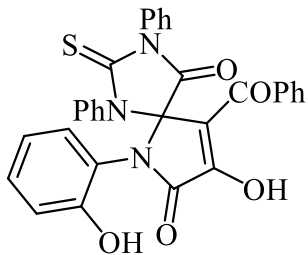
т.пл. 208-210°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3453 ш (ОН_{фенол}, ОН_{енол}, NHPh), 1746 (C⁴=O, C⁷=O), 1696 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.61 д.д (2H_{аром}, *J* 8.4, 1.1 Гц), 7.02–7.09 м (2H_{аром}), 7.19–7.29 м (3H_{аром}), 7.31–7.37 м (2H_{аром}), 7.49–7.57 м (3H_{аром}), 7.58–7.65 м (4H_{аром}), 7.81–7.87 м (2H_{аром}), 10.22 уш.с (1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 77.3 (C⁵_{спиро}), 109.1, 114.5, 116.1, 119.2, 120.3 (2C), 121.5, 124.6, 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.9 (2C), 129.1, 129.2 (2C), 129.4, 131.5, 132.9, 133.8, 135.2, 137.4, 147.2, 151.9, 154.4, 154.8, 164.8, 170.0, 188.0

(COPh). Найдено, %: С 59.39, Н 3.24, N 6.68. $C_{31}H_{20}BrN_3O_5S$. Вычислено, %: С 59.43, Н 3.22, N 6.71.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1-тиа-3-фенил-2-(фенилимино)-3,6-дiazаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (14л). Выход 98,5%, т.пл. 220-225°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3404 ш (ОН_{фенол}, ОН_{енол}, NHPh), 1750 (C⁴=O, C⁷=O), 1691 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.61 д.д (2H_{аром}, *J* 8.4, 1.1 Гц), 7.00–7.09 м (1H_{аром}), 7.19–7.30 м (3H_{аром}), 7.37 д.д (2H_{аром}, *J* 8.3, 1.2 Гц), 7.47–7.69 м (6H_{аром}), 7.80–7.91 м (2H_{аром}), 8.08 д (1H_{аром}, *J* 2.6 Гц), 8.34 д.д (1H_{аром}, *J* 9.2, 2.8 Гц), 11.62 уш.с (1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 77.1 (C⁵_{спиро}), 116.5, 117.4, 120.2 (2C), 120.5, 124.5, 125.7, 127.1, 127.8 (2C), 128.1 (2C), 128.9 (2C), 128.9, 129.1 (2C), 129.2 (2C), 132.8, 135.1, 137.4, 139.3, 147.1, 151.6, 154.1, 161.4, 164.9, 169.9, 188.1 (COAr). Найдено, %: С 62.79, Н 3.39, N 9.47. $C_{31}H_{20}N_4O_7S$. Вычислено, %: С 62.83, Н 3.40, N 9.45.



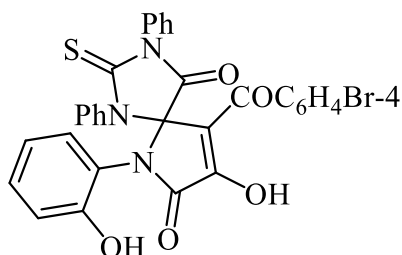
9-Бензоил-8-гидрокси-2-тиоксо-6-(2-гидроксифенил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (15а). К раствору 3.0 ммоль пирролдиона **3а** в 15 мл сухого 1,4-диоксана добавили 3.0 ммоль раствора дифенилтиомочевины, кипятили в течение 8 ч. (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролобензоксазинтриона), упаривали диоксан досуха, затирали толуолом 3-5 мл, выпавший осадок отфильтровали. Выход 71,0%, т.пл. 139-143°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3627 ш (ОН_{фенол}, ОН_{енол}, NHPh), 1760 (C⁴=O, C⁷=O, C=S), 1678 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.94–7.01 м (1H_{аром}), 7.06–7.14 м (3H_{аром}), 7.20–7.25 м (1H_{аром}), 7.27–7.33 м (2H_{аром}), 7.33–7.44 м (8H_{аром}), 7.50–7.59 м (4H_{аром}), 10.16 уш.с. (1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 83.3 (C⁵_{спиро}), 111.9, 117.4, 119.2, 120.6, 127.2, 127.7 (2C), 127.9 (2C), 128.3 (2C), 128.4 (2C), 128.5, 128.9 (2C), 129.2 (2C), 129.2, 130.3, 132.5, 133.7, 136.1,



137.4, 153.9, 156.8, 163.9, 168.4, 183.2 (COPh), 187.9 (C²). Найдено, %: С 68.04, Н 3.86, N 7.65. С₃₁Н₂₁Н₃О₅S. Вычислено, %: С 68.00, Н 3.87, N 7.67.

Соединения **15б-в** синтезированы аналогично.

9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-тиоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**15б**). Выход 54,7%, т.пл.



243-244°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3456 ш

(ОН_{фенол}, ОН_{енол}, NHPh), 1749 (C⁴=O, C⁷=O, C=S),

1677 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.:

6.96 т.д (1H_{аром}, *J* 7.6, 1.3 Гц), 7.05–7.12 м (3H_{аром}),

7.22 д.д (1H_{аром}, *J* 7.8, 1.5 Гц), 7.25–7.40 м (8H_{аром}),

7.45–7.50 м (1H_{аром}), 7.50–7.56 м (2H_{аром}), 7.59–7.65 м (2H_{аром}), 10.13 уш.с.

(1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 83.3 (C⁵_{спиро}), 111.2, 117.4,

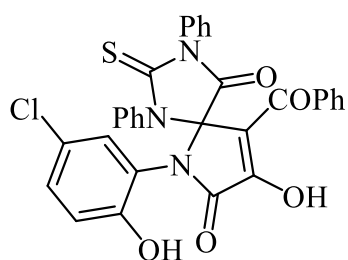
119.2, 120.7, 126.2, 127.2, 127.8 (2C), 128.3 (2C), 128.5, 128.9 (2C), 129.1 (2C),

129.2, 130.3, 130.4 (2C), 131.0 (2C), 133.7, 136.1, 136.6, 153.9, 158.0, 163.9,

168.5, 183.2 (COPh), 186.6 (C²). Найдено, %: С 59.46, Н 3.23, N 6.74.

С₃₁Н₂₀BrN₃О₅S. Вычислено, %: С 59.43, Н 3.22, N 6.71.

9-Бензоил-8-гидрокси-2-тиоксо-1,3-дифенил-6-(5-хлор-2-гидрокси-фенил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (**15в**). Выход 66,6%, т.пл.



229-230°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3310 ш (ОН_{фенол},

ОН_{енол}, NHPh), 1723 (C⁴=O, C⁷=O, C=S), 1635 (COAr).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.:

(1H_{аром}), 7.10–7.13 м (1H_{аром}), 7.16 д (1H_{аром}, *J* 2.7 Гц),

7.18–7.20 м (1H_{аром}), 7.23–7.26 м (2H_{аром}), 7.34–7.39 м

(3H_{аром}), 7.39–7.43 м (3H_{аром}), 7.52 д (2H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.56 д (1H_{аром}, *J* 4.9 Гц),

7.58–7.62 м (2H_{аром}), 7.82–7.87 м (1H_{аром}), 10.18 уш.с. (1H, ОН_{фенол}). Спектр

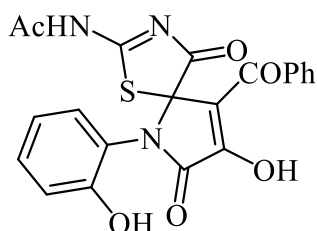
ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 83.3 (C⁵_{спиро}), 111.8, 116.5, 118.8, 120.3, 121.8,

122.1, 126.7, 127.8 (2C), 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.5 (2C), 128.6, 128.9 (2C),

128.9, 129.3 (2C), 133.6, 135.9, 137.4, 153.1, 157.3, 163.9, 168.7, 183.2 (COPh),

187.8 (C²). Найдено, %: С 64.00, Н 3.45, N 7.18. C₃₁H₂₀ClN₃O₅S. Вычислено, %: С 63.97, Н 3.46, N 7.22.

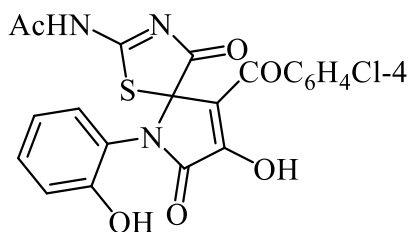
N-(9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-4,7-диоксо-1-тиа-3,6-диазаспиро[4,4]нон-2,8-диен-2-ил)ацетамид (16a). К раствору 3.0 ммоль



пирролдiona **3a** в 10 мл сухого этилацетата добавили раствор 3.0 ммоль ацетилтиомочевины, перемешивали при комнатной температуре в течение суток (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролобензоксазинтриона), выпавший осадок отфильтровывали. Выход 80,4%, т.пл. 225-228°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3175 ш (ОН_{фенол}, ОН_{енол}, NHCOCH₃), 1733 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1690 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 2.11 с (3H, CH₃), 6.77–6.84 м (1H_{аром}), 6.90 д.д (1H_{аром}, *J* 7.8, 1.5 Гц), 6.93–6.97 м (1H_{аром}), 7.26 д.д.д (1H_{аром}, *J* 8.2, 7.3, 1.8 Гц), 7.48–7.55 м (2H_{аром}), 7.58–7.66 м (1H_{аром}), 7.74–7.79 м (2H_{аром}), 9.69 с (1H, NH), 12.69 уш.с (1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 23.7 (CH₃), 79.6 (C⁵_{спиро}), 116.5, 116.9, 119.2, 120.4, 128.1, 128.2 (2C), 128.7 (2C), 128.9, 130.6, 132.7, 137.5, 153.4, 154.7, 165.1, 170.0, 179.5, 188.0 (COPh). Найдено, %: С 57.69, Н 3.44, N 9.62. C₂₁H₁₅N₃O₆S. Вычислено, %: С 57.66, Н 3.46, N 9.61.

Соединения **16б-л** синтезированы аналогично.

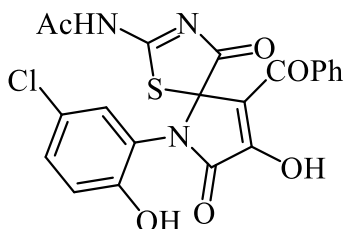
N-(8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-4,7-диоксо-1-тиа-9-(4-хлор-бензоил)-3,6-диазаспиро[4,4]нон-2,8-диен-2-ил)ацетамид (16б). Выход 75,1%,



т.пл. 184-186 °С (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3410 ш (ОН_{фенол}, ОН_{енол}, NHCOCH₃), 1717 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1669 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 2.11 с (3H, CH₃), 6.76–6.84 м (1H_{аром}), 6.90 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 6.94 д (1H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 7.26 т (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.59 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.77 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 9.66 с (1H, NH), 12.72 уш.с (1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 23.6 (CH₃), 79.5 (C⁵_{спиро}), 116.2, 116.9, 119.2, 120.4, 128.2, 128.3 (2C), 128.9, 130.6 (2C), 130.6, 136.2, 137.6,

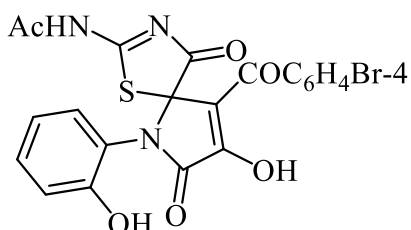
153.9, 154.7, 164.9, 170.0, 179.8, 186.8 (COAr). Найдено, %: С 53.49, Н 2.98, N 8.94. $C_{21}H_{14}ClN_3O_6S$. Вычислено, %: С 53.45, Н 2.99, N 8.91.

N-(9-Бензоил-8-гидрокси-4,7-диоксо-1-тиа-6-(5-хлор-2-гидрокси-фенил)-3,6-дiazаспиро[4,4]нон-2,8-диен-2-ил)ацетамид (16в). Выход 79,5%,



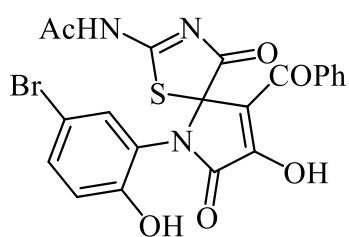
т.пл. 221-223°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3408 ш (ОН_{фенол}, ОН_{енол}, NHCOCH₃), 1748 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1673 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.13 с (3H, CH₃), 6.89 д (1H_{аром}, *J* 2.4 Гц), 6.98 д (1H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 7.34 д.д (1H_{аром}, *J* 8.8, 2.7 Гц), 7.48–7.55 м (2H_{аром}), 7.59–7.66 м (1H_{аром}), 7.74–7.80 м (2H_{аром}), 10.09 с (1H, NH), 12.77 уш.с (1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 23.6 (CH₃), 79.5 (C⁵_{спиро}), 116.7, 118.6, 121.4, 121.9, 128.2 (2C), 128.4, 128.7 (2C), 130.6, 131.4, 132.8, 137.4, 153.1, 154.1, 165.0, 172.6, 179.8, 187.9 (COPh). Найдено, %: С 53.43, Н 2.98, N 8.89. $C_{21}H_{14}ClN_3O_6S$. Вычислено, %: С 53.45, Н 2.99, N 8.91.

N-(9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-4,7-диоксо-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-2-ил)ацетамид (16г). Выход 72,9%, т.пл.



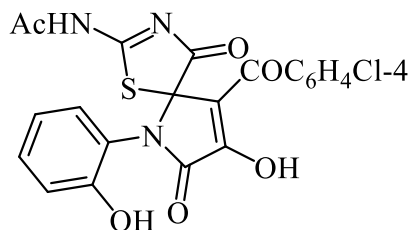
199-201°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3572 ш (ОН_{фенол}, ОН_{енол}, NHCOCH₃), 1716 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1666 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.11 с (3H, CH₃), 6.76–6.85 м (1H_{аром}), 6.92 д.д.д (2H_{аром}, *J* 17.4, 8.1, 1.5 Гц), 7.26 д.д.д (1H_{аром}, *J* 8.2, 7.3, 1.7 Гц), 7.66–7.77 м (4H_{аром}), 9.65 с (1H, NH), 12.67 уш.с (1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 23.6 (CH₃), 79.5 (C⁵_{спиро}), 116.2, 116.9, 119.2, 120.3, 126.6, 128.9, 130.6 (3C), 131.3 (2C), 136.5, 139.1, 153.9, 154.7, 164.9, 172.5, 179.6, 186.9 (COAr). Найдено, %: С 48.89, Н 2.74, N 8.11. $C_{21}H_{14}BrN_3O_6S$. Вычислено, %: С 48.85, Н 2.73, N 8.14.

N-(9-Бензоил-6-(5-бром-2-гидроксифенил)-8-гидрокси-4,7-диоксо-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-2-ил)ацетамид (16д). Выход 86,1%, т.пл. 210-212°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3272 ш (ОН_{фенол}, ОН_{енол}, NHCOCH₃),



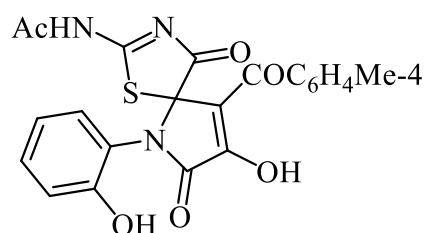
1706 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1626 (COPh). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.13 с (3H, CH_3), 6.94 д (1H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.01 д (1H_{аром}, J 2.4 Гц), 7.45 д.д (1H_{аром}, J 8.8, 2.4 Гц), 7.49–7.54 м (2H_{аром}), 7.60–7.65 м (1H_{аром}), 7.75–7.79 м (2H_{аром}), 10.11 с (1H, NH), 12.78 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.6 (CH_3), 79.5 (C^5 _{спиро}), 108.9, 116.9, 119.1, 119.2, 121.9, 128.1 (2C), 128.7 (2C), 131.2, 132.8, 133.4, 137.4, 153.0, 154.2, 164.9, 172.4, 179.7, 187.9 (COPh). Найдено, %: С 48.82, Н 2.72, N 8.16. $C_{21}H_{14}BrN_3O_6S$. Вычислено, %: С 48.85, Н 2.73, N 8.14.

N-(8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-4,7-диоксо-1-тиа-9-(4-фторбензоил)-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-2-ил)ацетамид (16е). Выход 78,9



% , т.пл. 225-227°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3511 ш (OH_{фенол}, OH_{енол}, NHCOCH₃), 1737 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1667 (COAr). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.11 с (3H, CH_3), 6.77–6.84 м (1H_{аром}), 6.90 д.д (1H_{аром}, J 7.9, 1.7 Гц), 6.94 д.д (1H_{аром}, J 8.2, 1.2 Гц), 7.26 д.д.д (1H_{аром}, J 8.2, 7.3, 1.7 Гц), 7.31–7.39 м (2H_{аром}), 7.82–7.88 м (2H_{аром}), 9.65 с (1H, NH), 12.68 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.6 (CH_3), 79.5 (C^5 _{спиро}), 115.2 д (2C, J 8.2 Гц), 116.4, 116.9, 119.2, 120.4, 128.9, 130.6, 131.7 д (2C, J 9.5 Гц), 134.0 д (J 2.6 Гц), 153.4, 154.7, 164.8 д (J 251.4 Гц), 164.9, 166.0, 172.9, 179.8, 186.5 (COAr). Найдено, %: С 55.33, Н 3.09, N 9,28. $C_{21}H_{14}FN_3O_6S$. Вычислено, %: С 55.38, Н 3.10, N 9.23.

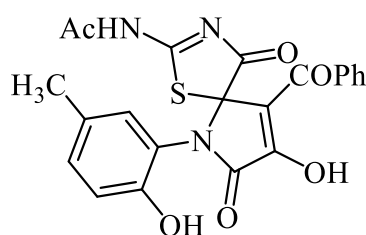
N-(8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-4,7-диоксо-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-2-ил)ацетамид (16ж). Выход 81,2%,



т.пл. 186-190°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3574 ш (OH_{фенол}, OH_{енол}, NHCOCH₃), 1714 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1665 (COAr). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.10 с (3H, CH_3), 2.39 с (3H, CH_3), 6.78–6.84 м (1H_{аром}), 6.90 д.д (1H_{аром}, J 7.9, 1.7 Гц), 6.94 д.д (1H_{аром}, J 8.2,

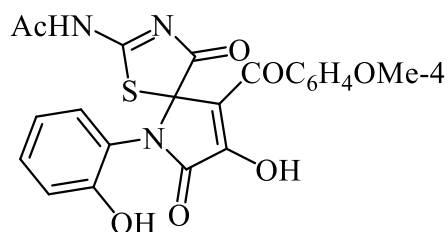
1.2 Гц), 7.26 д.д.д (1H_{аром}, J 8.3, 7.3, 1.8 Гц), 7.32 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.66–7.71 м (2H_{аром}), 9.66 с (1H, NH), 12.68 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 21.1 (CH₃), 23.6 (CH₃), 79.6 (C⁵_{спиро}), 110.1, 116.8, 116.9, 119.2, 120.4, 128.7 (2C), 128.9 (3C), 130.6, 134.8, 143.2, 152.7, 154.7, 165.1, 172.6, 179.9, 187.6 (COAr). Найдено, %: С 58.49, Н 3.79, N 9.33. C₂₂H₁₇N₃O₆S. Вычислено, %: С 58.53, Н 3.80, N 9.31.

N-(9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-метилфенил)-4,7-диоксо-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-2-ил)ацетамид (16з). Выход 79,3%, т.пл.



205-207°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3559 ш (OH_{фенол}., OH_{енол}, NHCOCH₃), 1738 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1660 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.11 с (3H, CH₃), 2.15 с (3H, CH₃), 6.70 д (1H_{аром}, J 1.8 Гц), 6.84 д (1H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.04–7.10 м (1H_{аром}), 7.48–7.55 м (2H_{аром}), 7.59–7.65 м (1H_{аром}), 7.73–7.80 м (2H_{аром}), 9.42 с (1H, NH), 12.67 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 19.9 (CH₃), 23.7 (CH₃), 79.7 (C⁵_{спиро}), 114.5, 116.6, 116.9, 120.1, 127.9, 128.2 (2C), 128.8 (2C), 129.0, 131.2, 132.8, 137.6, 152.5, 153.3, 165.1, 172.3, 179.1, 188.1 (COPh). Найдено, %: С 58.56, Н 3.82, N 9.28. C₂₂H₁₇N₃O₆S. Вычислено, %: С 58.53, Н 3.80, N 9.31.

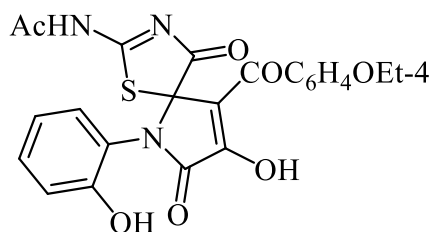
N-(8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метоксибензоил)-4,7-диоксо-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-2-ил)ацетамид (16и). Выход 79,3%,



т.пл. 175-179°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3629 ш (OH_{фенол}., OH_{енол}, NHCOCH₃), 1773 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1666 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.10 с (3H, CH₃), 3.86 с (3H, OCH₃), 6.78–6.86 м (1H_{аром}), 6.88–6.99 м (2H_{аром}), 7.02–7.09 м (2H_{аром}), 7.22–7.30 м (1H_{аром}), 7.75–7.86 м (2H_{аром}), 9.66 с (1H, NH), 12.53 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 23.7 (CH₃), 55.6 (OCH₃), 76.9 (C⁵_{спиро}), 116.5, 116.9, 119.2, 120.4, 128.1, 128.2 (2C), 128.7 (2C), 128.9, 130.6, 132.7,

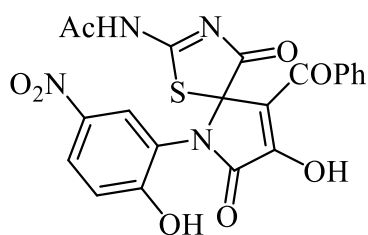
137.5, 153.4, 154.7, 165.1, 169.9, 179.5, 188.0 (COAr). Найдено, %: С 56.57, Н 3.69, N 8.95. $C_{22}H_{17}N_3O_7S$. Вычислено, %: С 56.53, Н. 3.67, N. 8.99.

N-(8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-4,7-диоксо-1-тиа-9-(4-этокси-бензоил)-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-2-ил)ацетамид (16к). Выход 69,1%,



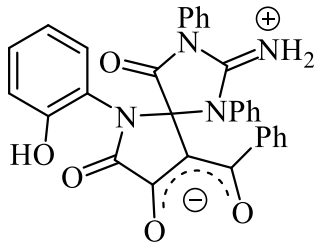
т.пл. 182-185°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3178 ш ($OH_{\text{фенол.}}$, $OH_{\text{енол.}}$, $NHCOCH_3$), 1741 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1645 (COPh). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.36 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 2.10 с (3H, CH_3), 4.14 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 6.76–6.84 м (1H_{аром.}), 6.92 д.д.д (2H_{аром.}, J 15.1, 8.1, 1.4 Гц), 7.00–7.06 м (2H_{аром.}), 7.26 д.д.д (1H_{аром.}, J 8.2, 7.4, 1.7 Гц), 7.76–7.82 м (2H_{аром.}), 9.66 с (1H), 12.67 уш.с (1H, $OH_{\text{фенол.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.4 (OCH_2CH_3), 23.6 (CH_3), 63.5 (OCH_2CH_3), 79.7 ($C^5_{\text{спиро}}$), 113.2 (2C), 116.9, 117.2, 119.2, 120.5, 128.9, 129.8, 130.6, 131.3 (2C), 137.5, 151.9, 154.8, 162.6, 165.2, 172.6, 179.7, 186.4 (COAr). Найдено, %: С 57,35, Н 3.97, N 8,74. $C_{23}H_{19}N_3O_7S$. Вычислено, %: С 57.38, Н 3.98, N 8.73.

N-(9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-4,7-диоксо-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-2-ил)ацетамид (16л). Выход 74,0 %,



т.пл. 226-227°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3615 ш ($OH_{\text{фенол.}}$, $OH_{\text{енол.}}$, $NHCOCH_3$), 1713 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1666 (COPh). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.11 с (2H, CH_3), 7.16 д (1H_{аром.}, J 9.2 Гц), 7.49–7.55 м (2H_{аром.}), 7.60–7.66 м (1H_{аром.}), 7.76–7.81 м (2H_{аром.}), 7.84 д (1H_{аром.}, J 2.7 Гц), 8.19–8.24 м (1H_{аром.}), 11.55 с (1H, NH), 12.79 уш.с (1H, $OH_{\text{фенол.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.7 (CH_3), 79.5 ($C^5_{\text{спиро}}$), 117.6, 120.8, 125.5, 126.9, 127.9, 128.2 (2C), 128.8 (2C), 128.9, 132.8, 137.5, 139.2, 153.4, 161.5, 165.3, 169.8, 179.3, 187.9 (COPh). Найдено, %: С 52.25, Н 2.92, N 11.65. $C_{21}H_{14}N_4O_8S$. Вычислено, %: С 52.28, Н 2.93; N 11.61.

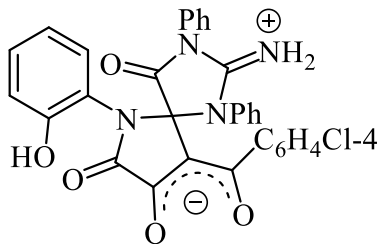
(E)-(6-(2-Гидроксифенил)-2-имино-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонан-9-илиден)(фенил)метаноат (17a). К раствору 1.0



ммоль пирролдиона **3a** в 15 мл сухого этилацетата добавляли 1.0 ммоль дифенилгуанидина, перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **3a**), образовавшийся осадок соединения **17a** отфильтровывали. Выход 82,1%, бесцветные кристаллы, т.пл. 219–221°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3064 ш (N^+H_2 , OH), 1792 ($\text{C}=\text{O}$), 1688 (COPh). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 6.95 т.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6, 1.3 Гц), 7.07 д.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2, 1.3 Гц), 7.14 д.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9, 1.6 Гц), 7.17–7.26 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.28–7.33 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.33–7.47 м ($6\text{H}_{\text{аром}}$), 7.57–7.67 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 9.22 уш.с (2H , N^+H_2), 10.01 с (1H , $\text{OH}_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 85.6 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 103.5, 117.2, 119.0, 121.9, 126.9 (2C), 127.6, 127.9, 127.9 (2C), 128.3 (2C), 129.3 (2C), 129.4, 129.5, 129.6 (2C), 129.9, 130.1 (2C), 130.5, 132.2, 139.5, 153.9, 156.7, 167.1, 167.3, 169.8, 184.2 (COPh). Найдено, %: С 70.16, Н 4.19, N 10.58. $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 70.18, Н 4.18, N 10.56.

Соединения **17б-и** синтезировали аналогично.

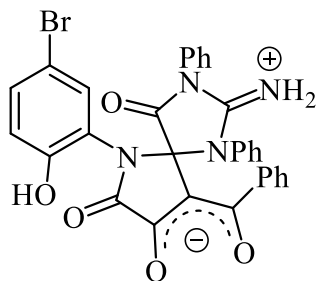
(E)-(6-(2-Гидроксифенил)-2-имино-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонан-9-илиден)(4-хлорфенил)метаноат (17б). Выход 83,4%,



бесцветные кристаллы, т.пл. 215–217°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3155 ш (N^+H_2 , OH), 1792 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1685 (COAr). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 6.92–6.97 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.07 д.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2, 1.3 Гц), 7.14 д.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9, 1.6 Гц), 7.17–7.24 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.24–7.30 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.31–7.39 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.42–7.47 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.61–7.67 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 9.27 уш.с (2H , N^+H_2), 10.03 с (1H , $\text{OH}_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 85.4 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 103.4, 117.2, 119.0, 121.8, 123.9, 127.0 (2C), 127.5 (2C), 127.9, 128.0 (2C), 129.4 (2C), 129.4, 129.6, 130.2 (2C), 130.2 (2C), 130.5, 132.1,

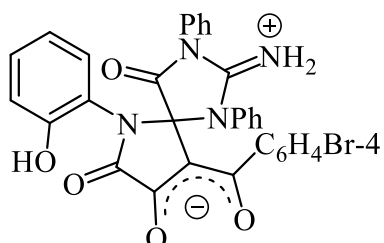
134.6, 138.1, 153.9, 156.7, 167.0, 167.4, 169.7, 182.6 (COAr). Найдено, %: С 65.88, Н 3.77, N 9.90. $C_{31}H_{21}ClN_4O_5$. Вычислено, %: С 65.90, Н 3.75, N 9.92.

(E)-(6-(5-Бром-2-гидроксифенил)-2-иминио-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонан-9-илиден)(фенил)метаноат (17в). Выход 87,4%,



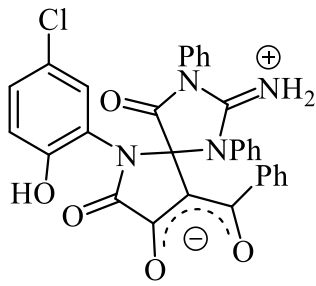
бесцветные кристаллы, т.пл. 222–224°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3167 ш (N^+H_2 , OH), 1799, 1783, 1728 ($C^4=O$, $C^7=O$), 1688 (COPh). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.06 д ($1H_{аром}$, J 8.8 Гц), 7.17 д ($1H_{аром}$, J 2.4 Гц), 7.28–7.34 м ($6H_{аром}$), 7.38–7.46 м ($4H_{аром}$), 7.51 д.д ($1H_{аром}$, J 8.8, 2.4 Гц), 7.61–7.69 м ($5H_{аром}$), 9.35 уш.с (2H, N^+H_2), 10.48 с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 85.3 ($C^5_{спиро}$), 103.7, 108.9, 119.1, 123.4, 123.9, 126.9 (2C), 127.6 (2C), 127.9, 128.4 (2C), 129.4 (2C), 129.4, 129.5, 130.1 (2C), 130.3 (2C), 130.7, 131.8, 132.2, 139.3, 153.4, 156.8, 166.5, 167.0, 169.9, 184.5 (COPh). Найдено, %: С 61.11, Н 3.49, N 9.20. $C_{31}H_{21}BrN_4O_5$. Вычислено, %: С 61.10, Н 3.47, N 9.19.

(E)-(4-Бромфенил)(6-(2-гидроксифенил)-2-иминио-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонан-9-илиден)метаноат (17г). Выход 86,7%,



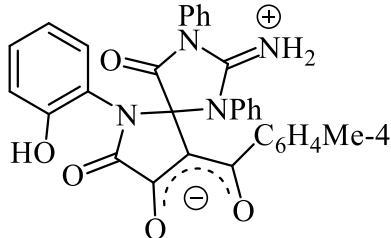
бесцветные кристаллы, т.пл. 206–209°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3177 ш (N^+H_2 , OH), 1791, 1725 ($C^4=O$, $C^7=O$), 1687 (COAr). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.94 т.д ($1H_{аром}$, J 7.6, 1.3 Гц), 7.07 д.д ($1H_{аром}$, J 8.3, 1.2 Гц), 7.14 д.д ($1H_{аром}$, J 7.9, 1.6 Гц), 7.17–7.24 м ($2H_{аром}$), 7.32–7.37 м ($3H_{аром}$), 7.41–7.47 м ($3H_{аром}$), 7.49–7.53 м ($2H_{аром}$), 7.55–7.59 м ($2H_{аром}$), 7.60–7.66 м ($3H_{аром}$), 9.26 уш.с (2H, N^+H_2), 10.03 с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 85.4 ($C^5_{спиро}$), 103.4, 117.2, 119.0, 121.8, 123.5, 123.9, 127.5 (2C), 127.9 (2C), 127.9, 129.4 (2C), 129.4, 129.6, 129.9 (2C), 130.1 (2C), 130.4 (2C), 130.5, 132.1, 138.4, 153.9, 156.7, 166.9, 167.4, 169.7, 182.7 (COAr). Найдено, %: С 61.08, Н 3.45, N 9.18. $C_{31}H_{21}BrN_4O_5$. Вычислено, %: С 61.10, Н 3.47, N 9.19.

(E)-(6-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-имино-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонан-9-илиден)(фенил)метаноат (17д). Выход 89,9%,



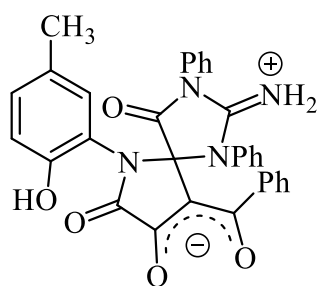
бесцветные кристаллы, т.пл. 223–227°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3165 ш (N^+H_2 , OH), 1795, 1782, 1729 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1689 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.05 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 2.4 Гц), 7.10 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.28–7.35 м ($6\text{H}_{\text{аром}}$), 7.38–7.46 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.62–7.69 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 9.38 уш.с (2H), 10.46 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 85.3 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 103.7, 118.6, 121.8, 122.9, 126.9 (2C), 127.3, 127.6 (2C), 127.9 (2C), 128.4 (2C), 129.3, 129.4, 129.4 (2C), 129.6, 130.1, 130.3 (2C), 130.7, 131.8, 139.3, 152.9, 156.8, 166.5, 167.1, 169.9, 184.5 (COPh). Найдено, %: С 65.91, Н 3.73, N 9.90. $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 65.90, Н 3.75, N 9.92.

(E)-(6-(2-Гидроксифенил)-2-имино-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонан-9-илиден)(4-метилфенил)метаноат (17е). Выход



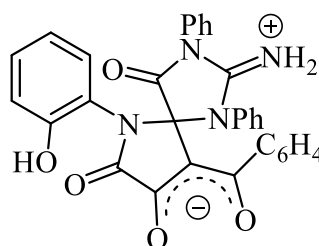
80,4%, бесцветные кристаллы, т.пл. 205–207°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3175 ш (N^+H_2 , OH), 1790 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1688 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.33 с (3H, CH_3), 6.94 т.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6, 1.2 Гц), 7.05–7.15 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 7.19–7.28 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.28–7.35 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.38–7.45 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.57 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.59–7.65 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 9.19 с (2H, N^+H_2), 9.98 уш.с (1H, $\text{OH}_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.9 (CH_3), 85.6 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 103.7, 117.2, 118.9, 121.9, 123.8, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 127.9, 128.0 (2C), 128.5 (2C), 129.3 (3C), 129.4, 129.5, 130.1 (2C), 130.4, 136.7, 139.7, 153.9, 156.6, 166.8, 167.4, 169.9, 184.1 (COAr). Найдено, %: С 70.56, Н 4.45, N 10.28. $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 70.58, Н 4.44, N 10.29.

(E)-(6-(2-Гидрокси-5-метилфенил)-2-имино-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонан-9-илиден)(фенил)метаноат (17ж). Выход 87,9%, бесцветные кристаллы, т.пл. 222–224°C (разл., этилацетат). ИК



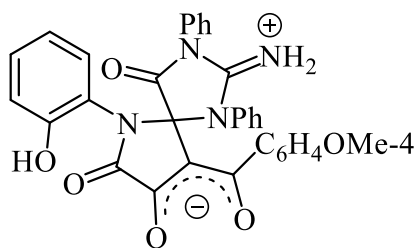
спектр, ν , cm^{-1} : 3064 ш (N^+H_2 , OH), 1792 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1689 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.23 с (3H, CH_3), 6.88 д (1H_{аром}, J 1.5 Гц), 6.97 д (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.13 д.д (1H_{аром}, J 8.3, 1.7 Гц), 7.23 д (2H_{аром}, J 5.6 Гц), 7.29–7.35 м (4H_{аром}), 7.37–7.45 м (4H_{аром}), 7.61–7.70 м (5H_{аром}), 9.25 уш.с (2H, N^+H_2), 9.77 с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.9 (CH_3), 85.5 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 103.5, 117.0, 121.5, 123.8, 126.9 (2C), 127.7 (2C), 127.9 (3C), 128.4 (2C), 129.3 (2C), 129.4, 129.6, 129.9 (2C), 130.2 (2C), 136.7, 139.7, 153.9, 156.6, 166.8, 167.1, 167.1, 169.9, 184.1 (COPh). Найдено, %: С 70.61, Н 4.40, N 10.32. $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 70.58, Н 4.44, N 10.29.

(E)-6-(2-Гидроксифенил)-2-имино-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонан-9-илиден(4-этоксифенил)метаноат (17з). Выход



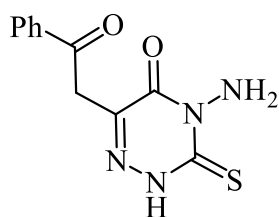
87,8%, бесцветные кристаллы, т.пл. 205–206°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3172 ш (N^+H_2 , OH), 1787, 1737 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1684 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.35 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 4.08 к (2H, OCH_2 J 6.8 Гц), 6.81–6.86 м (2H_{аром}), 6.94 т.д (1H_{аром}, J 7.6, 1.5 Гц), 7.04–7.09 м (1H_{аром}), 7.12 д.д (1H_{аром}, J 7.9, 1.6 Гц), 7.17–7.28 м (2H_{аром}), 7.28–7.35 м (3H_{аром}), 7.37–7.44 м (3H_{аром}), 7.57–7.67 м (3H_{аром}), 7.77 д (2H_{аром}, J 8.8 Гц), 9.19 уш.с (2H, N^+H_2), 9.98 с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.5 (OCH_2CH_3), 62.9 (OCH_2CH_3), 85.7 ($\text{C}^5_{\text{спиро}}$), 103.7, 112.7 (2C), 117.1, 118.9, 121.9, 127.6 (2C), 127.9, 128.0 (2C), 129.3 (2C), 129.3, 129.5, 129.6, 130.1 (2C), 130.5 (2C), 130.5, 131.6, 132.1, 153.9, 156.7, 160.3, 166.4, 167.4, 169.9, 183.4 (COAr). Найдено, %: С 70.16, Н 4.19, N 10.58. $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.18, Н 4.18, N 10.56.

(E)-6-(2-Гидроксифенил)-2-имино-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонан-9-илиден(4-метоксифенил)метаноат (17и). Выход 90,1%, бесцветные кристаллы, т.пл. 213–215°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3182 ш (N^+H_2 , OH), 1787 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1684 (COAr). Спектр



ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.80 с (3H, OCH₃), 6.83–6.88 м (2H_{аром}), 6.91–6.97 м (1H_{аром}), 7.07 д.д (1H_{аром}, J 8.2, 1.3 Гц), 7.13 д.д (1H_{аром}, J 7.9, 1.6 Гц), 7.22 д (2H_{аром}, J 4.9 Гц), 7.28–7.34 м (3H_{аром}), 7.37–7.47 м (3H_{аром}), 7.58–7.67 м (3H_{аром}), 7.75–7.80 м (2H_{аром}), 9.21 с (2H, N⁺H₂), 9.99 с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.2 (OCH₃), 85.8 (C⁵_{спиро}), 103.8, 112.3 (2C), 117.3, 119.1, 121.9, 127.7 (2C), 128.0, 128.1 (2C), 129.4 (2C), 129.5, 129.6, 129.6, 130.2 (2C), 130.6 (3C), 131.9, 132.1, 153.9, 156.9, 161.1, 166.5, 167.5, 170.0, 183.5 (COAr). Найдено, %: С 68.16, Н 4.89, N 9.98. С₃₂Н₂₄Н₄О₆. Вычислено, %: С 68.20; Н 4.83; N 9.94.

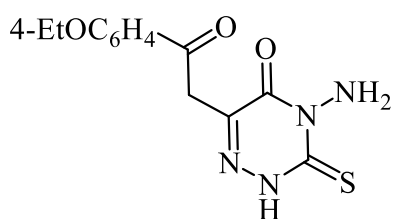
4-Амино-6-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (18a). К раствору 1.0 ммоль метилового эфира



ароилприривиноградной кислоты в 15 мл этанола добавляли раствор 1.0 ммоль тиокарбондразида, кипятили 1,5-2 ч, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 73%, т.пл.178-180°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3196 ш (NH₂, NH), 1698 (C³=S, C⁵=O), 1677 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.40 с (2H, CH₂), 6.51 уш.с (2H, NH₂), 7.53–7.61 м (2H_{аром}), 7.65–7.73 м (1H_{аром}), 8.00–8.06 м (2H_{аром}), 14.00 уш.с (1H, N²H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 40.4 (CH₂), 128.3 (2C), 128.8 (2C), 133.7, 135.9, 143.9, 148.4, 168.3, 195.2 (COPh). Найдено, %: С 50.39, Н 3.87, N 21.34. С₁₁Н₁₀Н₄О₂S. Вычислено, %: С 50.37, Н 3.84, N 21.36.

Соединения (186-ж) синтезировали аналогично.

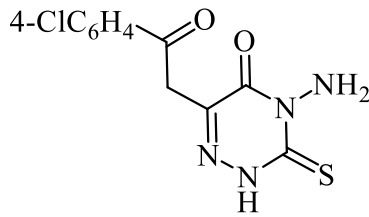
4-Амино-6-(2-оксо-2-(4-этоксифенилэтил))-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (186). Выход 57%, т.пл.179-181°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹:



3226 ш (NH₂, NH), 1665 (C³=S, C⁵=O), 1648 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.36 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 4.15 к (2H, OCH₂, J 6.8 Гц), 4.32 с (2H, CH₂), 6.50 уш.с (2H, NH₂), 7.02–7.08 м

(2H_{аром}), 7.96–8.01 м (2H_{аром}), 13.98 уш.с (1H, N²H). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.4 (ОСН₂СН₃), 40.0 (СН₂), 63.7 (ОСН₂СН₃), 114.4 (2С), 128.7, 130.7 (2С), 144.2, 148.4, 162.9, 168.8, 193.4 (СOPh). Найдено, %: С 50.99, Н 4.63, N 18.30. С₁₃Н₁₄Н₄О₃S. Вычислено, %: С 50.97, Н 4.61, N 18.29.

4-Амино-6-(2-оксо-2-(4-хлорфенилэтил))-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (18в). Выход 74%, т.пл.220-222°C (разл.). ИК спектр, см⁻¹:

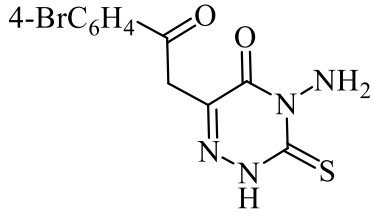


3200 ш (NH₂, NH), 1679 (C³=S, C⁵=O), 1667 (COAr).

Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 4.39 с (2H, СН₂), 6.50 уш.с (2H, NH₂), 7.59–7.66 м (2H_{аром}), 8.01–8.08 м (2H_{аром}), 14.00 уш.с (1H, N²H). Спектр

ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 40.5 (СН₂), 128.9 (2С), 130.2 (2С), 134.6, 138.7, 143.7, 148.3, 168.8, 194.3 (СOPh). Найдено, %: С 44.55, Н 3.09, N 18.86. С₁₁Н₉СlН₄О₂S. Вычислено, %: С 44.53, Н 3.06, N 18.88.

4-Амино-6-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (18г). Выход 74%, т.пл.198-200°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹:

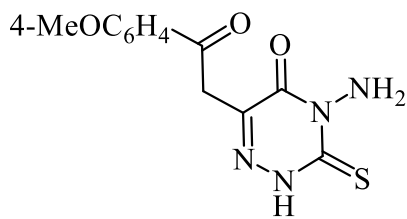


3197 ш (NH₂, NH), 1679 (C³=S, C⁵=O), 1661 (COAr).

Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 4.39 с (2H, СН₂), 6.50 уш.с (2H, NH₂), 7.75–7.81 м (2H_{аром}), 7.92–8.00 м (2H_{аром}), 14.00 уш.с (1H, N²H). Спектр ЯМР ¹³С

(ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 40.4 (СН₂), 127.9, 130.3 (2С), 131.9 (2С), 134.6, 143.7, 148.3, 168.8, 194.5 (СOPh). Найдено, %: С 38.73, Н 2.69, N 16.46. С₁₁Н₉BrН₄О₂S. Вычислено, %: С 38.72, Н 2.66, N 16.42.

4-Амино-6-(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (18д). Выход 74%, т.пл.187-189°C (разл.). ИК спектр,



ν, см⁻¹: 3217 ш (NH₂, NH), 1661 (C³=S, C⁵=O),

1650 (COAr). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.:

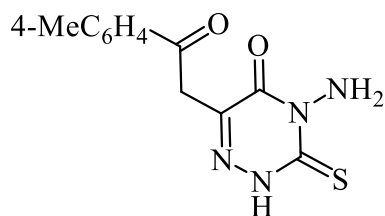
3.87 с (3H, ОСН₃), 4.33 с (2H, СН₂), 6.50 уш.с (2H.

NH₂), 7.04–7.10 м (2H_{аром}), 7.97–8.03 м (2H_{аром}),

13.98 уш.с (1H, N²H). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 40.1 (СН₂), 55.6 (ОСН₃), 114.0 (2С), 128.9, 130.7 (2С), 144.2, 148.4, 163.6, 168.8, 194.5 (СOPh).

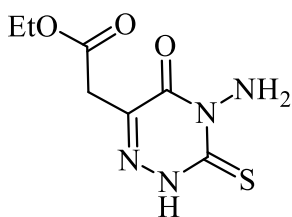
Найдено, %: С 49.33, Н 4.17, N 19.16. $C_{12}H_{12}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 49.31, Н 4.14, N 19.17.

4-Амино-6-(2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (18e). Выход 62%, т.пл. 208-210°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} :



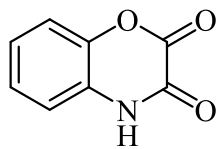
3226 ш (NH_2 , NH), 1728 ($C^3=S$, $C^5=O$), 1667 ($COAr$). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.40 с (3H, CH_3), 4.36 с (2H, CH_2), 6.50 уш.с (2H, NH_2), 7.37 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.92 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 13.99 уш.с (1H, N^2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 21.2 (CH_3), 40.3 (CH_2), 128.4 (2C), 129.4 (2C), 133.5, 144.0, 144.2, 148.4, 168.8, 194.7 ($COPh$). Найдено, %: С 52.14, Н 4.39, N 20.26. $C_{12}H_{12}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 52.16, Н 4.38, N 20.28.

Этил 2-(4-амино-5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-ил)ацетат (18з). Выход 72%, т.пл. 130-133°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3230



ш (NH_2 , NH), 1735 ($C^3=S$, $C^5=O$), 1667 ($COOEt$). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.19 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 3.65 с (2H, CH_2), 4.11 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 6.50 уш.с (2H, NH_2), 13.98 уш.с (1H, N^2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 13.9 (CH_3), 36.1 (CH_2), 60.7 (OCH_2), 142.2, 148.2, 168.3, 168.8. Найдено, %: С 36.54, Н 4.30, N 24.37. $C_7H_{10}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 36.52; Н 4.38; N 24.33.

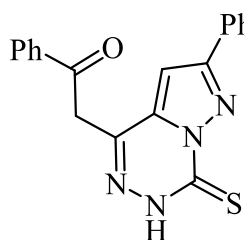
2H-1,4-бензоксазин-2,3(4H)-дион (19). Выход 77%, т.пл. 273-274°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3136 ш (NH), 1774, 1705 ($C=O$).



Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 7.08–7.14 м (2H_{аром}), 7.17–7.21 м (1H_{аром}), 7.23–7.27 м (1H_{аром}), 11.85 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 115.5, 116.2, 123.0, 124.7, 125.4, 140.4, 150.6, 153.7. Найдено, %: С 58.73, Н 3.10, N 8.55. $C_8H_5NO_3$. Вычислено, %: С 58.90; Н 3.09; N 8.59.

Соединения **20a-e** синтезировали по известной методике [83]

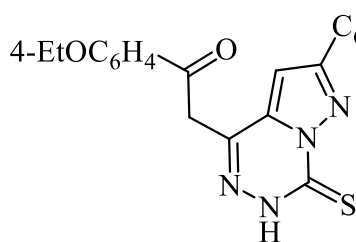
1-Фенил-2-(2-фенил-7-тиоксо-6,7-дигидропиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-4-ил)этан-1-он (21a). Суспензию тетракетона **20a** 0.55 ммоль



и тиокарбогидразида 0.55 ммоль в ДМСО (3 мл) перемешивали при 85 °С в течение 3–4 ч. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли (10 мл) CHCl_3 и (20 мл) холодной H_2O и смесь энергично перемешивали в течение 15 мин. Органический слой отделяли и промывали, как описано выше, холодной водой 3 раза по 10 мл. Растворитель упаривали на ротаторном испарителе и продукт перекристаллизовывали из CHCl_3 . Выход 81,3%, т.пл. 231-234°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3232 (NH), 1674 (C=O, C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 4.81 с (2H, CH_2), 7.48–7.56 м (3H_{аром}), 7.57–7.63 м (2H_{аром}), 7.68–7.72 м (1H_{аром}), 7.73 с (1H, C_3H), 8.02–8.06 м (2H_{аром}), 8.08–8.12 м (2H_{аром}), 14.25 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 42.3 (CH_2), 102.0 (C^3), 126.6 (2C), 128.5 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 129.9, 130.7, 133.1, 133.8, 135.9, 141.7, 156.6, 166.0, 194.9 (COPh). Найдено, %: C 65.73; H 4.07; N 16.22. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 65.88; H 4.07; N 16.17

Соединения **21б-е** синтезировали аналогично.

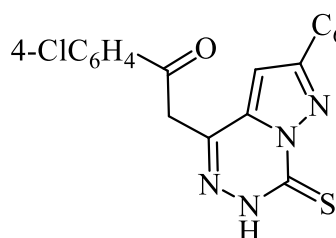
2-(7-Тиоксо-2-(4-этоксифенил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-4-ил)-1-(4-этоксифенил)этан-1-он (21б). Выход 81,2%, т.пл.



258-260°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3218 (NH), 1680 (C=O, C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.30–1.38 м (6H, CH_3), 4.06–4.19 м (4H, OCH_2), 4.70 с (2H, CH_2), 7.06 т (4H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 7.58 с (1H, C_3H), 7.95 д (2H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 8.04 д (2H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 14.15 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 14.4 (CH_3), 14.5 (CH_3), 41.9 (CH_2), 55.2 (OCH_2), 55.5 (OCH_2), 101.3 (C^3), 113.9 (2C), 114.4 (2C), 123.1, 128.0 (2C), 128.8, 130.7 (2C), 132.9, 141.7, 156.4, 160.6, 163.6, 165.7,

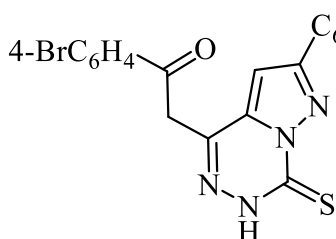
193.1 (COAr). Найдено, %: С 63.65; Н 5.17; N 13.01. $C_{23}H_{22}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 63.58; Н 5.10; N 12.89.

1-(4-Хлорфенил)-2-(2-(4-хлорфенил)-7-тиоксо-6,7-дигидропиразоло-[1,5-*d*][1,2,4]триазин-4-ил)этан-1-он (21в). Выход 74,7%, т.пл. 206-208°C



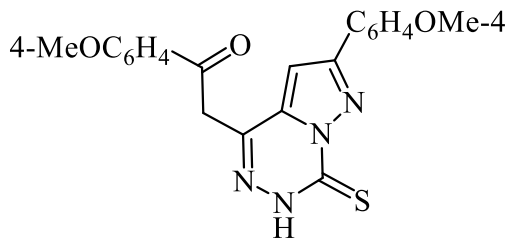
(разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3217 (NH), 1686 (C=O, C=S). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.80 с (2H, CH₂), 7.56–7.61 м (2H_{аром}), 7.63–7.68 м (2H_{аром}), 7.72 с (1H, C₃H), 8.01–8.07 м (2H_{аром}), 8.07–8.12 м (2H_{аром}), 14.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 42.3 (CH₂), 102.1 (C³), 128.3 (2C), 128.9 (2C), 129.2 (2C), 129.6, 130.4 (2C), 133.1, 134.6, 134.7, 138.8, 141.5, 155.4, 165.9, 194.0 (COAr). Найдено, %: С 54.87; Н 2.87; N 13.32. $C_{19}H_{12}Cl_2N_4OS$. Вычислено, %: С 54.95; Н 2.91; N 13.49.

1-(4-Бромфенил)-2-(7-тиоксо-2-(4-бромфенил)-6,7-дигидропиразоло-[1,5-*d*][1,2,4]триазин-4-ил)этан-1-он (21г). Выход 78,6%, т.пл. 234-235°C



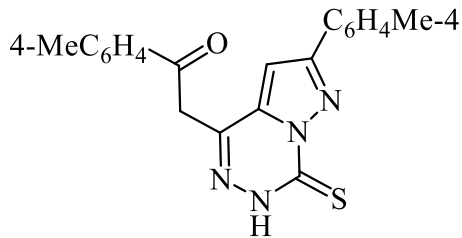
(разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3217 (NH), 1682 (C=O, C=S). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.79 с (2H, CH₂), 7.71–7.75 м (1H_{аром}), 7.73 с (1H, C₃H), 7.73–7.75 м (1H_{аром}), 7.78–7.80 м (1H_{аром}), 7.80–7.82 м (1H_{аром}), 7.95–7.97 м (1H_{аром}), 7.97–7.99 м (1H_{аром}), 8.00–8.01 м (1H_{аром}), 8.01–8.03 м (1H_{аром}), 14.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.3 (CH₂), 102.1 (C³), 123.4, 128.0, 128.6 (2C), 130.0, 130.5 (2C), 131.9 (2C), 132.1 (2C), 133.1, 134.9, 141.5, 155.5, 165.9, 194.2 (COAr). Найдено, %: С 45.35; Н 2.46; N 11.21. $C_{19}H_{12}Br_2N_4OS$. Вычислено, %: С 45.26; Н 2.40; N 11.11.

1-(4-Метоксифенил)-2-(2-(4-метоксифенил)-7-тиоксо-6,7-дигидропиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-4-ил)этан-1-он (21д). Выход 82,3%, т.пл. 228-230°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3211 (NH), 1668 (C=O, C=S). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.83 с (3H, OCH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 4.71 с (2H, CH₂), 7.02–7.14 м (4H_{аром}), 7.60 с (1H, C₃H), 7.93–8.01 м (2H_{аром}), 8.01–



8.11 м (2H_{аром}), 14.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 41.8 (CH₂), 55.2 (ОСН₃), 55.5 (ОСН₃), 101.3 (C³), 113.9 (2C), 114.4 (2C), 123.1, 128.0 (2C), 128.8, 130.7 (2C), 132.9, 141.7, 156.4, 160.6, 163.6, 165.7, 193.1 (COAr). Найдено, %: С 62.23; Н 4.47; N 13.77. C₂₁H₁₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 62.06; Н 4.46; N 13.78.

2-(7-Тиоксо-2-(*n*-толил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-4-ил)-1-(*n*-толил)этан-1-он (21e). Выход 88,1%, т.пл. 246-248°C (разл.). ИК



спектр, ν, см⁻¹: 3226 (NH), 1679 (C=O, C=S). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.37 с (3H, CH₃), 2.42 с (3H, CH₃), 4.75 с (2H, CH₂), 7.31–7.36 м (2H_{аром}), 7.40 д,д (2H_{аром}, *J* 8.4, 0.6 Гц), 7.66 с (1H, C₃H), 7.91–7.95 м (2H_{аром}), 7.97–8.01 м (2H_{аром}), 14.20 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 20.8 (Me), 21.1 (Me), 42.0 (CH₂), 101.7 (C³), 126.4 (2C), 127.9, 128.5 (2C), 129.2 (2C), 129.5 (2C), 132.9, 133.4, 139.6, 141.6, 144.2, 156.5, 165.8, 194.3 (COAr). Найдено, %: С С 67.33; Н 4.67; N 15.01. C₂₁H₁₈N₄OS. Вычислено, %: С 67.36; Н 4.85; N 14.96.

3.2. Исследование биологической активности синтезированных соединений

Противомикробная активность

(Исследователь: зав. НИЛ «Бактерицид» Баландина С.Ю., НИЛ «Бактерицид», ПГНИУ)

Для исследований использовали общепринятый метод двукратных серийных разведений [84]. Готовили исходные разведения микроорганизмов в физиологическом растворе из суточной агаровой культуры по оптическому стандарту мутности (ОСО) на 5 МЕ. Микробная нагрузка соответствовала $2,5 \cdot 10^5$ микробных тел в 1 мл. Микробную взвесь вносили в изготовленные разведения препаратов в питательной среде. Предварительно все соединения растворяли в 0,5 мл диметилсульфоксида.

Противомикробные свойства химических веществ изучали на 4-х музейных условно-патогенных штаммах микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (штамм 906), *Escherichia coli* (штамм 1257), *Mycobacterium avium* и *Candida albicans* (штамм 1353) полученных в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России. Факт ингибирования (торможения роста) микробных клеток в разведениях препаратов отмечали после 20-ти часового термостатирования при 37°C. Окончательные результаты фиксировали через 7 суток после высева на скошенный агар РПА. Максимально испытанная концентрация соединений соответствовала 1000,0 мкг/мл. Противомикробную (ингибирующую, бактерицидную) активность оценивали по минимально действующей концентрации. Результаты исследования противомикробных свойств новых химических соединений отражены в таблице 7.

Таблица.7. Результаты исследования противомикробных свойств синтезированных соединений.

№ соед.	Противомикробная активность, мкг/мл						
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>M. avium</i>	<i>C. albicans</i>	
	*МИК	**МБК	МИК	МБК	МИК	МИК	МБК
5к	500.0	-	-	-			
5л	125.0	1000.0	-	-			
6е	1000.0	-	-	-			
6з	1000.0	-	-	-			
7д	15.6	62.5	-	-			
7е	7.8	62.5	-	-			
7и	15.6	62.5	-	-	31.2		
7к	31.2	15.6	1000.0	-	7.8		
9д	1000.0	-	-	-			
9и	1000.0	-	-	-			
10и	125.0	250.0	-	-			
12д	62.5	250.0	-	-			
12и	31.2	-	-	-			
13и	125.0	-	-	-			
17и	125.0	250.0	250.0	1000.0		15.6	125.0
18а	1000.0	-	-	-			
18в	125.0	-	-	-			
18г	250.0	500.0	-	-			

Примечание: "-" - отсутствие противомикробного действия в испытанных концентрациях; *МИК – минимальная ингибирующая концентрация; **МБК – минимальная бактерицидная концентрация.

Для изучения бактерицидной активности в отношении микобактерий туберкулеза штамма H₃₇Rv использовали стандартную радиометрическую ростовую систему ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson) [85, 86]. Результаты

исследования противомикробных свойств новых химических соединений отражены в таблице 8.

Таблица.8. Результаты исследования противомикробных свойств синтезированных соединений.

№ соед.	Конц.мкг/мл	Система ВАСТЕС MGIT 960, сутки															
		4с	5с	6с	7с	8с	9с	10с	11с	12с	13с	14с	15с	16с	25с	35с	41с
	Контроль М. tuberculosis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5л	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	50,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	25,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	10,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

Анальгетическая активность

(Исследователь: к.фарм.н., доцент Махмудов Р.Р., ПГНИУ)

Оценка анальгетического действия синтезированных соединений проводилась методом термического раздражения «горячая пластинка» в соответствии с известной методикой [87].

Результаты исследования анальгетической активности новых химических соединений отражены в таблице 9.

№ соединения	Время оборонительного рефлекса через 2 ч
Контроль 2% крахм. слизь	10.20±0.41
Метамизол натрия	16.33±3.02
13a	21.00±0.81
13e	19.40±0.51
13u	21.20±0.86

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы взаимодействуют с мочевиной, *N,N'*-диметилмочевиной, *N,N'*-дифенилмочевиной с образованием 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-1,3,6-диазаспиро[4.4]нонан-2,8-диен-4,7-дионов, 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-1,3-диметил-1,3,6-диазаспиро[4.4]нонан-2,8-диен-4,7-дионов, 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-1,3-дифенил-1,3,6-диазаспиро[4.4]нонан-2,8-диен-4,7-дионов соответственно.
2. Показано, что взаимодействие 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *N*-фенилмочевиной, *N*-бензилмочевиной протекает с образованием 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-3-фенил-1,3,6-диазаспиро[4.4]нонан-2,8-диен-4,7-дионов, 9-ароил-3-бензил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-1,3,6-диазаспиро[4.4]нонан-2,8-диен-4,7-дионов соответственно.
3. Установлено, что 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы взаимодействуют с тиобензамидом с образованием 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-2-фенил-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нонан-2,8-диен-4,7-дионов.
4. Установлено, что 3-бензоилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трион взаимодействует с тиацетамидом с образованием 9-бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-2-метил-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-диола.
5. Обнаружено, что 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы взаимодействуют с тиацетамидом с образованием 4-ароил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиарил)-8-тиоксо-1,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дионов и 4-арил-1-(2-гидроксиарил)-6-сульфанилиден-5,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-2,3-дионон.
6. Показано, что взаимодействие 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиомочевиной протекает с образованием 2-амино-9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-

- 4,7-дионов и 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов.
7. Обнаружено, что 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы взаимодействуют с *N,N'*-дифенилтиомочевинной с образованием 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-3-фенил-2-фенилимино-1-тиа-3,6-диазааспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов и 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-1,3-дифенил-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов.
 8. Установлено, что 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы взаимодействует с *N*-ацетилтиомочевинной с образованием *N*-(9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиарил)-4,7-диоксо-1-тиа-3,6-диазааспиро[4,4]нона-2,8-диен-2-ил)ацетамидов.
 9. Установлено, что взаимодействие 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *N,N'*-дифенилгуанидином протекает с образованием (*E*)-(6-(2-гидроксиарил)-2-иминио-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонан-9-илиден)(арил) метилатов.
 10. Показано, что взаимодействие 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиокарбогидразидом протекает с образованием 4-амино-6-(2-оксо-2-арилэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов и 2*H*-1,4-бензоксазин-2,3(4*H*)-диола.
 11. Обнаружено, что алкиловые эфиры 2,4-диоксобутановых кислот взаимодействуют с тиокарбогидразидом с образованием 4-амино-6-(2-оксо-2-арилэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов.
 12. Установлено, что взаимодействие 1,6-диарил-1,3,4,6-тетраонов с тиокарбогидразидом протекает с образованием 2-(7-тиоксо-2-(арил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-4-ил)-1-(арил)этан-1-оны.
 13. Установлено, что у некоторых синтезированных соединений обнаружены противомикробные и анальгетические свойства.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования основаны на расширении границ применимости разработанных

методов за счет функциональной модификации нуклеофильных реагентов, синтезированных гетероциклических систем, а также детальном изучении биологической активности синтезированных соединений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПБТ – пирролобензоксазинтрион(ы)

МВС – межмолекулярные водородные связи

ВЭЖХ-МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

РСА – рентгеноструктурный анализ

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dhavan, A. A. Antibacterial and antifungal activities of 2, 3-pyrrolidinedione derivatives against oral pathogens / A.A. Dhavan, A.C. Ionescu, R.D. Kaduskar, E. Brambilla, S. Dallavalle, E.M. Varoni, M. Iriti // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – Vol. 26. – №5. – P.1376-1380. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.01.082.
2. Mattio, L. Synthesis of a leopolic acid-inspired tetramic acid with antimicrobial activity against multidrug-resistant bacteria / L. Mattio, L. Musso, L. Scaglioni, A. Pinto, P.A. Martino, S. Dallavalle // *Beilstein journal of organic chemistry*. – 2018. – Vol. 14. – №. 1. – P.2482-2487. DOI: 10.3762/bjoc.14.224.
3. Hartwig, W. Diastereoselective and enantioselective total synthesis of the hepatoprotective agent clausenamide / W. Hartwig, L. Born // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1987. – Vol. 52. – №. 19. – P.4352-4358. DOI: 10.1021/jo00228a037.
4. Jiang, X. Y. Study on the nootropic mechanism of (-) clausenamide-influence on the formation of synapses in mouse brain / X.Y. Jiang, J.T. Zhang // *Journal of Asian Natural Products Research*. – 1998. – Vol. 1. – №. 1. – P.53-58. DOI: 10.1080/10286029808039843.
5. Масливец, А. Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XXXIII.* Синтез 3-ароил-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[5,1-*c*][1,4]-бензоксазин-1,2,4-трионов и их взаимодействие с водой и спиртами / А.Н. Масливец, И.В. Машевская, Л.И. Смирнова, Ю.С. Андрейчиков // *Журнал органической химии*. – 1992. – Т. 28. – Вып. 12. – С. 2545-2553. [Maslivets, A.N. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles. XXXIII.* Synthesis of 3-aroyl-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[5,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones and their reaction with water and alcohols / A.N. Maslivets, I.V. Mashevskaya, O.P. Krasnykh, S.N. Shurov, Yu.S. Andreichikov // *Journal of Organic Chemistry of the USSR* – 1992. – Vol. 28. – № 12. – P.2056-2062].
6. Гумерова, Д.Ф. Кинетика присоединения спиртов к 3-ароил-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионам / Д.Ф. Гумерова,

И.В. Машевская, А.Н. Масливец, А.П. Козлов // Журнал органической химии. – 2003. – Т. 39. – Вып. 7. – С. 1057-1059 [Gumerova, D.F. Kinetics of the addition of alcohols to 3-aroyl-2,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-trions / D.F. Gumerova, I.V. Mashevskaya, A.N. Maslivets, A.P. Kozlov // Russian Journal of Organic Chemistry – 2003. – Vol. 39. – № 7. – P.995-997. DOI: 10.1023/B:RUJO.0000003192.96463.ca].

7. Stepanova, E.E. Synthesis, in vitro antibacterial activity against Mycobacterium tuberculosis, and reverse docking-based target fishing of 1,4-benzoxazin-2-one derivatives / E.E. Stepanova, S.Y. Balandina, V.A. Drobkova, M.V. Dmitriev, I.V. Mashevskaya, A.N. Maslivets // Archiv der Pharmazie – 2021. – Vol. 354. – № 2. – P.2000199. DOI: 10.1002/ardp.202000199.

8. Алиев, З.Г. Взаимодействие 3-*n*-толил-1,2-дигидро-4*H*-пирроло-[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона с бензиламином/ З.Г. Алиев, А.Н Масливец, И.В. Машевская, Ю.С. Андрейчиков, Л.О. Атовмян // Известия академии наук. Серия химическая. – 1997. – Т. 28. – Вып. 3. – С. 566-569. [Aliev, Z.G. Interaction of 3-*p*-toluoyl-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo-[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-trione with benzylamine. Synthesis and crystal and molecular structure of *Z*-3-(1-benzyl-2-hydroxy-4,5-dioxo-2-*p*-tolyltetrahydropyrrol-3-ylene)-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-one / Z.G. Aliev, A.N. Maslivets, I.V. Mashevskaya, Yu.S. Andreichikov, L.O. Atovmyan // Russian Chemical Bulletin – 1997. – Vol. 46. – № 3. – P.546-549. DOI: 10.1007/BF02495413].

9. Масливец, А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы XXXVII.* Взаимодействие 3-ароил-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[5,1-*c*][1,4]-бензоксазин-1,2,4-трионов с алкил- и ариламинами / А.Н Масливец, И.В. Машевская, Ю.С. Андрейчиков // Журнал органической химии. – 1993. – Т. 29. – Вып. 10. – С. 2056-2064. [Maslivets, A.N. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles XXXVII.* Reaction of 3-aroyl-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[5,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with alkyl- and arylamines / A.N. Maslivets, I.V. Mashevskaya, Yu.S. Andreichikov // Russian Journal of Organic Chemistry – 1993. – Vol. 29. – № 10. – P.1709-1715].

10. Машевская, И.В. Продукты взаимодействия гетерено[*a*]-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с арил- или гетериламинами и их фармакологическая активность / И.В. Машевская, Р.Р. Махмудов, Г.А. Александрова, О.С. Кудинова, С.В. Кольцова, А.Ф. Голенева, А.Н. Масливец // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34. – Вып. 12. – С. 13-16. [Mashevskaya, I.V. Products of reaction between hetereno[*a*]-2,3-dihydro-2,3-pyrrolediones and aryl- or heterylamines and their pharmacological activity / I.V. Mashevskaya, R.R. Makhmudov, G.A. Aleksandrova, O.S. Kudinova, S.V. Kol'tsova, A.F. Goleneva, A.N. Maslivets // Pharmaceutical Chemistry Journal – 2000. – Vol. 34. – № 12 – P.640-643. DOI: 10.1023/A:1010443516455].
11. Машевская, И.В. Синтез и противовоспалительная активность продуктов взаимодействия 4-ароил-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[5,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 4-амино-1,2,4-триазолом / И.В. Машевская, Л.В. Аникина, Ю.Б. Вихарев, В.А. Сафин, С.В. Кольцова, А.Н. Масливец // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35. – Вып. 8. – С. 11-13. [Mashevskaya, I.V. Synthesis and antiinflammatory activity of the products of interaction of 4-aroyle-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[5,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with 4-amino-1,2,4-triazole / I.V. Mashevskaya, L.V. Anikina, Yu.B. Vikharev, V.A. Safin, S.V. Kol'tsova, A.N. Maslivets // Pharmaceutical Chemistry Journal – 2001. – Vol. 35. – № 8. – P.414-417. DOI: 10.1023/A:1013724004277].
12. Машевская, И.В. Синтез, анальгетическая и антибактериальная активность продуктов взаимодействия гетерено[*a*]-дигидро-2,3-пирролдионов с фенилгидразинами / И.В. Машевская, Р.Р. Махмудов, Г.А. Александрова, А.В. Дувалов, А.Н. Масливец // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35. – Вып. 2. – С. 11-13. [Mashevskaya, I.V. Synthesis, analgesic, and antibacterial activity of the products of interaction of hetereno[*a*]-dihydro-2,3-pyrrolediones with phenylhydrazines / I.V. Mashevskaya, R.R. Makhmudov, G.A. Aleksandrova, A.V. Duvalov, A.N. Maslivets // Pharmaceutical Chemistry Journal – 2001. – Vol. 35. – № 2. – P.69–71. DOI: 10.1023/A:1010464619724].

13. Куслина, Л.В. Новое направление взаимодействия гетерено[*a*]пиррол-2,3-дионов с NH-нуклеофилами / Л.В. Куслина, И.В. Машевская, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48. – Вып. 1. – С. 149-150. [Kuslina, L.V. New pathway of the reaction of hetareno[*a*]pyrrole-2,3-diones with NH nucleophiles / L.V. Kuslina, I.V. Mashevskaya, P.A. Slepukhin, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2012. – Vol. 48. – № 1. – P.145-146. DOI: 10.1134/S1070428012010253].
14. Машевская, И.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: СI.* Взаимодействие 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с арилгидразинами. Кристаллическая и молекулярная структура замещенного 2-гидразонопирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазина / И.В. Машевская, Н.В. Сучкова, Л.В. Куслина, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50. – Вып. 3. – С. 437-439. [Mashevskaya, I.V. Five-membered 2,3-dioxo heterocycles: СI.* Reaction of 3-aroylpyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with arylhydrazines. Crystal and molecular structure of substituted 2-hydrazonopyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine / I.V. Mashevskaya, N.V. Suchkova, L.V. Kuslina, P.A. Slepukhin, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2014. – Vol. 50. – № 3. – P.425-428. DOI: 10.1134/S107042801403021X].
15. Бабенышева, А.В. Мягкое присоединение 2-пирена к пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-триону / А.В. Бабенышева, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – Вып. 5. – С. 779-780. [Babenysheva, A.V. Mild addition of 2-pyrene to pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-trione / A.V. Babenysheva, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2008. – Vol. 44. – № 5. – P.774-775. DOI: 10.1134/S107042800805028X].
16. Степанова, Е.Е. Одновременная реализация двух направлений взаимодействия пирролобензоксазинтрионов с циклическими алкоксиолефинами. Синтез алкалоидоподобных пентациклических ангулярных 6/6/5/6/5- и 6/6/5/6/6-аннелированных гетероциклов / Е.Е. Степанова, М.В. Дмитриев, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // Журнал

органической химии. – 2017. – Т. 53. – Вып. 1. – С. 78-85. [Stepanova, E.E. Two concurrent pathways of the reaction of pyrrolobenzoxazinetriones with cyclic alkoxyolefins. Synthesis of alkaloid-like pentacyclic 6/6/5/6/5- and 6/6/5/6/6-angularly fused heterocycles / E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, P.A. Slepukhin, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2017. – Vol. 53. – № 1. – P.74-81. DOI: 10.1134/S1070428017010134].

17. Степанова, Е.Е. Региоселективная альдольная конденсация пирролобензоксазинтрионов и циклоалканонов / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50. – Вып. 9. – С. 1380-1381 [Stepanova, E.E. Regioselective aldol condensation of pyrrolobenzoxazinetriones with cycloalkanones / E.E. Stepanova, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2014. – Vol. 50 – № 9. – P.1394-1395. DOI: 10.1134/S1070428014090267].

18. Stepanova, E.E. Diversity-oriented synthesis via catalyst-free addition of ketones to [e]-fused 1*H*-pyrrole-2,3-diones / E.E. Stepanova, S.O. Kasatkina, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Synthesis – 2018. – Vol. 50 – № 24. – P.4897-4904. DOI: 10.1055/s-0037-1610647.

19. Топанов, П.А. Нуклеофильное присоединение оксиндола к пирролобензоксазинтрионам / П.А. Топанов, И.В. Машевская, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – Вып. 1. – С. 127-132 [Topanov, P.A. Nucleophilic addition of oxindole to pyrrolobenzoxazinetriones / P.A. Topanov, I.V. Mashevskaya, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2021. – Vol. 57. – № 1. – P.126-130. DOI: 10.1134/S107042802101019X].

20. Рачева, Н.Л. Spiro-гетероциклизация пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона под действием димедона / Н.Л. Рачева, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2007. – Т. 43. – Вып. 1. – С. 152-153. [Racheva, N.L. Spiro heterocyclization of pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with dimedone / N.L. Racheva, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2007. – Vol. 43. – № 1. – P.158-159. DOI: 10.1134/S1070428007010241].

21. Тутынина, Н.М. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: ХСІ.* Взаимодействие 3-ацил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с димедоном. Кристаллическая и молекулярная структура замещенного спиро[1-бензофуран-3,2'-пиррола] / Н.М. Тутынина, Н.Л. Рачёва, В.А. Масливец, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49. – Вып. 1. – С. 101-104. [Tutynina, N.M. Five-membered 2,3-dioxo heterocycles: ХСІ.* Reaction of 3-aroyl-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with dimedone. Crystalline and molecular structure of 3'-benzoyl-4'-hydroxy-1'-(2-hydroxyphenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydrospiro[1-benzofuran-3,2'-pyrrole]-2,4,5'(1'*H*,5*H*)-trione / N.M. Tutynina, N.L. Racheva, V.A. Maslivets, Z.G. Aliev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2013. – Vol. 49. – № 1. – P.95-98. DOI: 10.1134/S1070428013010168].
22. Машевская, И.В. Синтез и антимикробная активность продуктов взаимодействия 3-ароил-2,4-дигидро-1*H*-пирролобензоксазин-1,2,4-трионов с мочевиной и тиомочевиной /. И.В. Машевская, С.В. Кольцова, Е.В. Воронина, Т.Ф. Одегова, А.Н. Масливец // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35. – Вып. 1. – С. 19-21. [Mashevskaya, I.V. Synthesis and antimicrobial activity of the products of interaction of 3-aroyl-2,4-dihydro-1*H*-pyrrolobenzoxazine-1,2,4-triones with urea and thiourea / I.V. Mashevskaya, S.V. Kol'tsova, E.V. Voronina, T.F. Odegova, A.N. Maslivets // Pharmaceutical Chemistry Journal – 2001. – Vol. 35. – № 1. – С.18–21. DOI: 10.1023/A:1010494525001].
23. Бабенышева, А.В. Spiро-гетероциклизация пирролобензоксазинтрионов под действием тиомочевины. / А.В. Бабенышева, В.А. Масливец, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2007. – Т. 43. – Вып. 10. – С. 1579-1580. [Babensheva, A.V. Spiro-heterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones effected by thiourea / A.V. Babensheva, V.A. Maslivets, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2007. – Vol. 43. – № 10. – P.1577-1578. DOI: 10.1134/S107042800710034X].

24. Тутынина, Н.М. Прямая спиро-гетероциклизация пирролобензоксазинтрионов под действием дифенилгуанидина / Н.М. Тутынина, Л.Ф. Таирова, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50. – Вып. 8. – С. 1232-1233. [Tutynina, N.M. Direct spiro heterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones under the action of diphenylguanidine / N.M. Tutynina, L.F. Tairova, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2014. – Vol. 50. – № 8. – P.1218-1219. DOI: 10.1134/S1070428014080284].
25. Лукманова, Д.Н. Синтез спиро[тиазол-5,2'-пирролов] путем гетероциклизации пирролобензоксазинтрионов под действием тиосемикарбазона салицилового альдегида / Д.Н. Лукманова, Я.И. Приходько, И.В. Машевская, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – Вып. 12. – С. 1867-1868. [Lukmanova, D.N. Synthesis of spiro[pyrrole-2,5'-thiazoles] by heterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones with salicylaldehyde thiosemicarbazone / D.N. Lukmanova, Ya.I. Prikhod'ko, I.V. Mashevskaya, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2017. – Vol. 53. – № 12. – P.1903-1904. DOI: 10.1134/S1070428017120247].
26. Лукманова, Д.Н. Синтез спиро[тиазол-5,2'пирролов] гетероциклизацией пирролобензоксазинтрионов под действием тиосемикарбазонов ароматических альдегидов / Д.Н. Лукманова, Я.И. Приходько, М.В. Дмитриев, И.В. Машевская, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – Вып. 1. – С. 149-156. [Lukmanova, D.N. Synthesis of spiro[pyrrole-2,5'-thiazoles] by heterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones with aromatic aldehyde thiosemicarbazones / D.N. Lukmanova, Ya.I. Prikhod'ko, M.V. Dmitriev, I.V. Mashevskaya, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2019. – Vol. 55. – № 1. – P.108-114. DOI: 10.1134/S1070428019010135].
27. Машевская, И.В. Рециклизация пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов под действием активированного енамина / И.В. Машевская, И.А. Толмачева, О.Ю. Тиунова, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // Химия

гетероциклических соединений. – 2002. – Вып. 4. – С. 565-566. [Mashevskaya, I.V. Recyclization of pyrrolo[2,1-*c*][1,4]-benzoxazine-1,2,4-triones by the action of an activated enamine / I.V. Mashevskaya, I.A. Tolmacheva, O.Yu. Tiunova, Z.G. Aliev, A.N. Maslivets // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2002. – Vol. 38. – № 4. – P.500-501. DOI: 10.1023/A:1016008128005].

28. Машевская, И.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: XLVIII.* Взаимодействие 3-ароил- и 3-гетероил-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 3-амино-5,5-диметил-2-циклогексеноном / И.В. Машевская, И.А. Толмачева, А.В. Дувалов, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2004. – Т. 40. – Вып. 9. – С. 1405-1409. [Mashevskaya, I.V. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles: XLVIII.* Reaction of 3-aroyl- and 3-hetero-2,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with 3-amino-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone / I.V. Mashevskaya, I.A. Duvalov, A.V. Tolmacheva, Z.G. Aliev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2004. – Vol. 40. – № 9. – P.1359-1363. DOI: 10.1007/s11178-005-0020-6].

29. Рачева, Н.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: LI.* Взаимодействие 3-ароил-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 3-амино-5,5-диметил-2-циклогексен-1-онами / Н.Л. Рачева, С. Шуров, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2007. – Т. 43. – Вып. 1. – С. 103-110. [Racheva, N.L. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles: LI.* Five-membered 2,3-dioxo heterocycles: LI.* Reaction of 3-Aroyl-2,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with 3-amino-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-ones / N.L. Racheva, S.N. Shurov, Z.G. Aliev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2007. – Vol. 43. – № 1. – P.108-116. DOI: 10.1134/S1070428007010149].

30. Mashevskaya, I.V. Spiro heterocyclization of pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones under the action of 1,3,3-trimethyl-3,4-dihydroisoquinoline / I.V. Mashevskaya, A.V. Duvalov, Y.S. Rozhkova, Y.V. Shklyayev, N.L. Racheva, K.S. Bozdyreva, A.N. Maslivets // Mendeleev

Communications – 2004. – Vol. 14 – № 2. – P.75-76. DOI: 10.1070/MC2004v014n02ABEH001897].

31. Рачева, Н.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: LIII.* Взаимодействие 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с замещенными 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинами. Новый подход к синтезу 13-азааналогов стероидов / Н.Л. Рачева, Ю.В. Шкляев, Ю.С. Рожкова, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2007. – Т. 43. – Вып. 9. – С. 1335-1338. [Racheva, N.L. Five-membered 2,3-dioxo heterocycles: LIII.* Reaction of 3-aroil-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with substituted 1,3,3-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolines. A new approach to 13-aza analogs of steroids / N.L Racheva, Yu.V. Shklyayev, Yu.S. Rozhkova, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2007. – Vol. 43. – № 9. – P.1330-1333. DOI: 10.1134/S1070428007090114].

32. Коновалова, В.В. Взаимодействие 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с замещенными ацетамидами 3,4-дигидроизохинолинов / В.В. Коновалова, А.В. Харитоновна, Ю.В. Шкляев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – Вып. 11. – С. 1597-1602. [Konovalova, V.V. Reaction of 3-aroil-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with substituted acetamides of 3,4-dihydroisoquinolines / V.V. Konovalova, A.V. Kharitonova, Yu.V. Shklyayev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2015. – Vol. 51. – № 11. – P.1566-1571. DOI: 10.1134/S1070428015110081].

33. Рачева, Н.Л. Spiro-рециклизация пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов под действием ациклических енаминов / Н.Л. Рачева, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2006. – Т. 42. – Вып. 3. – С. 463-464. [Racheva, N.L. Spiro recyclization of pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones by the action of acyclic enamines / N.L Racheva, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2006. – Vol. 42. – № 3. – P.451-452. DOI: 10.1134/S1070428006030195].

34. Рачева, Н.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LIX*. Взаимодействие 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с ациклическими β -енаминоэфирами. Кристаллическая и молекулярная структура этил 3-бензоил-4-гидрокси-1-*o*-гидроксифенил-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло-2-спиро-3'-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло-4-карбоксилата) / Н.Л. Рачева, З.Г. Алиев, М.А. Белова, И.В. Машевская, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – Вып. 5. – С. 710-714. [Racheva, N.L. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles: LIX.* Reaction of 3-aroaryl-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with acyclic β -enaminoesters. Crystal and molecular structure of ethyl 3-benzoyl-4-hydroxy-1-*o*-hydroxyphenyl-5-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo-2-spiro-3'-(5-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo-4-carboxylate) / N.L. Racheva, Z.G. Aliev, M.A. Belova, I.V. Mashevskaya, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2008. – Vol. 44. – № 5. – P.701-705. DOI: 10.1134/S1070428008050114].
35. Рачева, Н.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LVI*. Взаимодействие 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с ациклическими енамино кетонами. / Н.Л. Рачева, М.А. Белова, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – Вып. 4. – С. 587-591. [Racheva, N.L. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles: LVI.* Reaction of 3-aroaryl-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with acyclic enamino ketones / N.L. Racheva, M.A. Belova, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2008. – Vol. 44. – № 4. – P.582-586. DOI: 10.1134/S1070428008040192].
36. Рачева, Н.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXI*. Взаимодействие 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с α -енаминоэфирами. Кристаллическая и молекулярная структура метил 11-бензоил-2-*o*-гидроксифенил-3,4,10-триоксо-6,9-дифенил-7-окса-2,9-диазатрицикло[6.2.1.0^{1,5}]ундец-5-ен-8-карбоксилата / Н.Л. Рачева, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – Вып. 8. – С. 1197-1201. [Racheva, N.L. Five-membered 2,3-dioxo heterocycles: LXI.*

Reaction of 3-aryl-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with α -enamino esters. Crystalline and molecular structure of methyl 11-benzoyl-2-*o*-hydroxyphenyl-3,4,10-trioxo-6,9-diphenyl-7-oxa-2,9-diazatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undec-5-ene-8-carboxylate / N.L. Racheva, Z.G. Aliev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2008. – Vol. 44. – № 8. – P.1184-1189. DOI: 10.1134/S1070428008080137].

37. Рачева, Н.Л. Необычная реакция пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона с α -енаминоэфиром / Н.Л. Рачева, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – Вып. 7. – С. 1103-1104. [Racheva, N.L. Uncommon reaction of pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-trione with α -enaminoester / N.L. Racheva, Z.G. Aliev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2008. – Vol. 44. – № 7. – P.1094-1095. DOI: 10.1134/S1070428008070282].

38. Рачева, Н.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LX*. Взаимодействие 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с циклическими энгидразинокетонами. Кристаллическая и молекулярная структура 1-*m*-нитробензоиламино-6,6-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индол-3-спиро-2'-(3'-бензоил-4'-гидрокси-1'-*o*-гидроксифенил-5'-оксо-2',5'-дигидро-1'*H*-пиррола) / Н.Л. Рачева, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – Вып. 6. – С. 848-851. [Racheva, N.L. Five-membered 2,3-dioxo heterocycles: LX.* Reaction of 3-aryl-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with cyclic enehydrazino ketones. Crystalline and molecular structure of *N*-[3'-benzoyl-4'-hydroxy-1'-(2-hydroxyphenyl)-6,6-dimethyl-2,4,5'-trioxo-1',4,5,5',6,7-hexahydrospiro[indole-3,2'-pyrrol]-1(2*H*)-yl]-3-nitrobenzamide / N.L. Racheva, Z.G. Aliev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2008. – Vol. 44. – № 6. – P.836-839. DOI: 10.1134/S1070428008060092].

39. Рачева, Н.Л. Spiro-гетероциклизация пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона под действием циклического энгидразина / Н.Л. Рачева, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – Вып.

6. – С. 943-944. [Racheva, N.L. Spiro-heterocyclization of pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-trione by the action with cyclic enehydrazine / N.L. Racheva, Z.G. Aliev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2008. – Vol. 44. – № 6. – P.937-938. DOI: 10.1134/S1070428008060298].
40. Коновалова, В.В. Синтез мостиковых аналогов пирролизидиновых алкалоидов / В.В. Коновалова, О.Г. Стряпунина, Ю.В. Шкляев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48. – Вып. 11. – С. 1515-1516. [Konovalova, V.V. Synthesis of bridging analogs of pyrrolizidine alkaloids / V.V. Konovalova, O.G. Stryapunina, Yu.V. Shklyayev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2012. – Vol. 48. – № 11. – P.1493-1494. DOI: 10.1134/S1070428012110139].
41. Коновалова, В.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы ХСII.* Взаимодействие 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с замещенным спиро-гетероциклическим енамином. Синтез мостиковых аналогов пирролизидиновых алкалоидов / В.В. Коновалова, О.Г. Стряпунина, Ю.В. Шкляев, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49. – Вып. 2. – С. 276-279. [Konovalova, V.V. Five-membered 2,3-dioxo heterocycles: ХСII.* Reaction of 3-aroil-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with ethyl (2*Z*)-(3,3-dimethyl-8-oxo-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-1-ylidene)ethanoate. Synthesis of bridged analogs of pyrrolizidine alkaloids / V.V. Konovalova, O.G. Stryapunina, Yu.V. Shklyayev, P.A. Slepukhin, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2013. – Vol. 49. – № 2. – P.268-271. DOI: 10.1134/S1070428013020140].
42. Коновалова, В.В. Синтез бис-спиро-гетероаналогов пирролизидиновых алкалоидов / В.В. Коновалова, Ю.В. Шкляев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48. – Вып. 9. – С. 1257-1258. [Konovalova, V.V. Synthesis of dispiro hetero analogs of pyrrolizidine alkaloids / V.V. Konovalova, Yu.V. Shklyayev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2012. – Vol. 48. – № 9. – P.1257-1258. DOI: 10.1134/S1070428012090205].

43. Konovalova, V.V. Synthesis of dispiro heteroanalogs of pyrrolizidine alkaloids: Crystal and molecular structure of substituted 3',4'',5-trioxodispiro[(2'',5''-cyclohexadiene)-1''(4''H),7'-[7H]pyrrolizine-2'(3'H),2-[2H]pyrrole]-1'-carboxamide / V.V. Konovalova, Y.S. Rozhkova, Y.V. Shklyayev, P.A. Slepukhin, A.N. Maslivets // ARKIVOC – 2014. – Vol. 2014. – № 4. – P.124-134. DOI: 10.3998/ark.5550190.p008.430.
44. Бабенышева, А.В. Spiро-бисгетероциклизация гетерено[*a*]пиррол-2,3-дионов при действии *N*-алкиланилинов / А.В. Бабенышева, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – Вып. 9. – С. 1418-1419. [Babenysheva, A.V. Spiro heterocyclization of hetareno[*a*]pyrrole-2,3-diones in reactions with *N*-alkylanilines / A.V. Babenysheva, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2008. – Vol. 44. – № 9. – P.1401-1402. DOI: 10.1134/S1070428008090297].
45. Тутынина, Н.М. Spiро-гетероциклизация 3-ацилпирроло[1,2-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов под действием тетрагидрохинолина / Н.М. Тутынина, В.А. Масливец, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50. – Вып. 9. – С. 1380-1381. [Tutytnina, N.M. Spiro heterocyclization of 3-acylpyrrolo[1,2-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with 1,2,3,4-tetrahydroquinoline / N.M. Tutytnina, V.A. Maslivets, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2014. – Vol. 50. – № 3. – P.454-455. DOI: 10.1134/S1070428014030300].
46. Масливец, А.Н. Нуклеофильная рециклизация пирроло[5,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона с одновременным расщеплением оксазинового и пиррольного колец / А.Н. Масливец, И.В. Машевская, Л.И. Смирнова, Ю.С. Андрейчиков // Химия гетероциклических соединений. – 1991. – Вып. 10. – С. 1431. [Maslivets, A.N. Nucleophilic recyclization of pyrrole[5,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-trione with simultaneous cleavage of the oxazine and pyrrole rings / A.N. Maslivets, I.V. Mashevskaya, L.I. Smirnova, Yu.S. Andreichikov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1991. – Vol. 27. – № 10. – P.1156.

47. Масливец, А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XL.* Взаимодействие 3-ароил-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[5,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *o*-фенилендиамином / А.Н. Масливец, И.В. Машевская, Ю.С. Андрейчиков // Журнал органической химии. – 1995. – Т. 31. – Вып. 4. – С. 616-619. [Maslivets, A.N. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles. XL.* Reaction of 3-aroyl-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[5,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with *o*-Phenylenediamine / A.N. Maslivets, I.V. Mashevskaya, Yu.S. Andreichikov // Russian Journal of Organic Chemistry – 1995. – Vol. 31. – № 4. – P.569-572]
48. Толмачева, И.А. Рециклизация 3-гетероилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов при обработке *o*-фенилендиамином / И.А. Толмачева, И.В. Машевская, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2001. – Т. 37. – Вып. 4. – С. 630-631. [Tolmacheva, I.A. Recyclization of 3-heteroarylpyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones at treatment with *o*-phenylenediamine / I.A. Tolmacheva, I.V. Mashevskaya, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2001. – Vol. 37. – № 4. – P.596-597. DOI: 10.1023/A:1012458608681].
49. Бабенышева, А.В. Spiro-бис-гетероциклизация 1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов под действием 3,4-диаминофуразана / А.В. Бабенышева, Н.А. Лисовская, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2007. – Т. 43. – Вып. 4. – С. 634-635. [Babenysheva, A.V. Spiro heterocyclization of 1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with furazan-3,4-diamine / A.V. Babenysheva, N.A. Lisovskaya, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2007. – Vol. 43. – № 4. – P.633-634. DOI: 10.1134/S1070428007040288].
50. Машевская, И.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: LXII.* Взаимодействие 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 1,2-бис(гидроксиамино)циклогексаном. Необычная перегруппировка в системе спиро[хиноксалин-2,2-пиррола] / И.В. Машевская, З.Г. Алиев, Д.Г. Мажукин, С.А. Попов, А.Я. Тихонов, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – Вып. 8. – С. 1202-1206. [Mashevskaya, I.V. Five-

membered 2,3-dioxo heterocycles: LXII.* Reaction of 3-aryl-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with *N,N'*-dihydroxycyclohexane-1,2-diamine. Unusual rearrangement in the spiro[quinoxaline-2,2'-pyrrole] system / I.V. Mashevskaya, Z.G. Aliev, D.G. Mazhukin, S.A. Popov, A.Ya. Tikhonov, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2008. – Vol. 44. – № 8. – P.1189-1193. DOI: 10.1134/S1070428008080149].

51. Машевская, И.В. Необычная реакция гетерено[*a*]-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с *o*-аминотиофенолом. / И.В. Машевская, С.В. Кольцова, А.Н. Масливец // Химия гетероциклических соединений. – 2001. – Вып. 5. – С. 705-706. [Mashevskaya, I.V. Unusual reaction of hetereno[*a*]-2,3-dihydro-2,3-pyrrolediones with *o*-aminothiophenol / I.V. Mashevskaya, S.V. Kol'tsova, A.N. Maslivets // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2001. – Vol. 37. – № 5. – P.652-653. DOI: 10.1023/A:1011681211056].

52. Андрейчиков, Ю.С. Химия оксалильных производных метилкетонов. Кинетика взаимодействия бензоилпировиноградных кислот с *o*-аминофенолом / Ю.С. Андрейчиков, Л.А. Воронова, А.П. Козлов // Журнал органической химии. – 1979. – Т. 15 – Вып. 3. – С. 520-526.

53. Алиев, З.Г. Реакция 3(*Z*)-бензоилметилен-6-нитро-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-она с оксалилхлоридом / З.Г. Алиев, О.П. Красных, А.Н. Масливец, Л.О. Атовмян // Известия Академии Наук. Серия Химическая – 2000. – Вып. 12. – С. 2080-2082. [Aliev, Z.G. Reaction of 3(*Z*)-benzoylmethylene-6-nitro-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzooxazin-2-one with oxalyl chloride / Z.G. Aliev, O.P. Krasnykh, A.N. Maslivets, L.O. Atovmyan // Russian Chemical Bulletin International Edition – 2000. – Vol. 49. – №. 12. – P.2045-2047. DOI: 10.1023/A:1009532227461].

54. Кобелев, А.И. Взаимодействие гетерено[*e*]пирролдионов с 1,3-СН,NH-бинуклеофилами: синтез интермедиата спиро-гетероклизации / А.И. Кобелев, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – Вып. 7. – С. 1143-1147. [Kobelev, A.I. Reaction of Hetareno[*e*]pyrrolediones with 1,3-C,N-Binucleophiles. Isolation of Intermediate

Product of Spiro Heterocyclization / A.I. Kobelev, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry – 2020. – Vol. 56. – №. 7. – P.1321-1323. DOI: 10.1134/S1070428020070301].

55. Дубовцев, А.Ю. Спираннелирование 5-алкоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с имидазольным циклом под действием фенилмочевины / А.Ю. Дубовцев, Е.С. Денисламова, П.С. Силайчев, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Химия гетероциклических соединений. – 2016. – Т.52. – Вып.7.– С. 467-472. [Dubovtsev, A.Y. Synthesis of imidazole spiro compounds from 5-alkoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones and phenylurea / A.Y. Dubovtsev, E.S. Denislamova, P.S. Silaichev, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2016. – Vol. 52. – №. 7. – P.467-472. DOI: 10.1007/s10593-016-1913-8].

56. Сучкова, Н.В. Синтез и анальгетическая активность продуктов взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с арил- и гетерилгидразинами / Н.В.Сучкова, Р.Р. Махмудов, И.В. Машевская, Л.В. Куслина, А.Н. Масливец // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т.47. – Вып.9. – С.18–21. [Suchkova, N.V. Synthesis and Analgesic Activity of Reaction Products of Hetareno[*e*]pyrrolo-2,3-diones with aryl- and Hetarylhydrazines / N.V. Suchkova, R.R. Makhmudov, I.V. Mashevskaya, L.V. Kuslina, A.N. Maslivets // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2013. – Vol. 47. – №. 9. – P.470–473. DOI 10.1007/s11094-013-0982-6].

57. Бабилова, Н.В. Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с *N,N'*-замещенными мочевиными. Синтез замещённых спиро[имидазол-2,2'-пирролов] / Н.В. Бабилова, А.И. Кобелев, А.И. Белозерова, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – Вып. 9. – С. 1136-1145. [Babikova, N.V. Reaction of Pyrrolobenzoxazinetriones with *N,N'*-Disubstituted Ureas. Synthesis of Substituted Spiro[imidazole-2,2'-pyrroles] / N.V. Babikova, A.I. Kobelev, A.I. Belozeroва, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 57. – №. 9. – P.1471-1478. DOI: 10.1134/S107042802109013X].

58. Alfonsi, K. Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organization / K. Alfonsi, J. Colberg, P.J. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T.A. Johnson, M. Stefaniak // *Green Chemistry*. – 2008. – Vol. 10. – P.31-36. DOI: 10.1039/b711717e.
59. Кобелев, А.И. Синтез спиро[тиазол-5,2'-пирролов] спиро-гетероциклизацией пирролобензоксазинтрионов под действием тиобензамида / А.И. Кобелев, Е.Е. Степанова, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // *Журнал органической химии*. – 2016. – Т. 52. – Вып. 9. – С. 1372-1373. [Kobelev, A.I. Synthesis of spiro[pyrrole-2,5'-[1,3]thiazoles] by heterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones with thiobenzamide / A.I. Kobelev, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // *Russian Journal of Organic Chemistry* – 2016. – Vol. 52. – №. 9. – P.1363-1364. DOI: 10.1134/S1070428016090219].
60. Кобелев, А.И. Spiрогетероциклизация пирролобензоксазинтрионов под действием тиобензамида. Синтез спиро[тиазол-5,2'-пирролов] / А.И. Кобелев, Е.Е. Степанова, М.В. Дмитриев, Е.С. Денисламова, А.Н. Масливец // *Журнал органической химии*. – 2018. – Т. 54. – Вып. 5. – С. 761-765. [Kobelev, A.I. Spiroheterocyclization of Pyrrolobenzoxazinetriones under the Action of Thiobenzamide. Synthesis of Spiro[thiazolo-5,2'-pyrroles] / A.I. Kobelev, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, E.S. Denislamova, A.N. Maslivets // *Russian Journal of Organic Chemistry* – 2018. – Vol. 54. – №. 5. – P.766-770. DOI: 10.1134/S1070428018050159].
61. Kobelev, A.I. Annulation of 1*H*-pyrrole-2,3-diones by thioacetamide: an approach to 5-azaisatins / A.I. Kobelev, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // *Beilstein journal of organic chemistry*. – 2019. – V. 15. – №. 1. – P.364-370. DOI: 10.3762/bjoc.15.32.
62. Spek, A.L. PLATON SQUEEZE: a tool for the calculation of the disordered solvent contribution to the calculated structure factors / A.L. Spek // *Acta Crystallographica*. – 2015. – Vol. 71. – №. 1. – P.9–18. DOI: 10.1107/S2053229614024929.

63. Kobelev, A.I. Facile regiodivergent synthesis of spiro pyrrole-substituted pseudothiohydantoin and thiohydantoin via reaction of [e]-fused 1*H*-pyrrole-2,3-diones with thiourea / A.I. Kobelev, N.A. Tretyakov, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, M. Rubin, A.N. Maslivets // *Beilstein journal of organic chemistry*. – 2019. – V. 15. – №. 1. – P.2864-2871. DOI: 10.3762/bjoc.15.280.
64. Кобелев, А.И. Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с дифенилгуанидином. Синтез замещённых спиро[имидазол-2,2'-пирролов] / А.И. Кобелев, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // *Журнал органической химии*. – 2021. – Т. 57. – Вып. 1. – С. 103-108. [Kobelev, A.I. Reaction of Pyrrolobenzoxazinetriones with Diphenylguanidine. Synthesis of Substituted Spiro [imidazole-2,2'-pyrroles] / A.I. Kobelev, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Vol. 57. – №. 1. – P.108-112. DOI: 10.1134/S1070428021010152].
65. Кобелев, А.И. Расщепление пирролобензоксазинтрионов тиокарбогидразидом. Синтез замещённых 4-амино-1,2,4-триазинов / А.И. Кобелев, Е.Е. Степанова, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // *Журнал органической химии*. – 2019. – Т. 55. – Вып. 7. – С. 1120-1126. [Kobelev, A.I. Cleavage of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with Thiocarbonylhydrazide. Synthesis of Substituted 4-Amino-1, 2, 4-triazines / A.I. Kobelev, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 55. – №. 7. – P.1013-1018. DOI: 10.1134/S1070428019070182].
66. Кобелев, А.И. Синтез 4-амино-1,2,4-триазинов из эфиров ароилпирувиновых кислот и тиокарбогидразида / А.И. Кобелев, Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // *Журнал органической химии*. – 2018. – Т. 54. – Вып. 8. – С. 1255-1256. [Kobelev, A. I. Synthesis of 4-Amino-1,2,4-triazines from Esters of Aroylpyruvic Acids and Thiocarbonylhydrazide / A.I. Kobelev, E.E. Stepanova, A.N. Maslivets // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 54. – №. 8. – P.1270-1271. DOI: 10.1134/S1070428018080274].

67. Кобелев, А.И. Простой способ синтеза пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов взаимодействием тетракарбонильных соединений с тиокарбогидразидом / А.И. Кобелев, Е.Е. Степанова, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Химия гетероциклических соединений. – 2019. – Т. 55. – Вып. 9. – С. 897-901. [Kobelev, A.I. A simple method for the synthesis of pyrazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazines via the reaction of tetracarbonyl compounds with thiocarbonohydrazide / A.I. Kobelev, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. – Vol. 55. – №. 9. – P.897-901. DOI: 10.1007/s10593-019-02555-w].
68. Bruce, D.M. Amathaspiramides A-F, Novel Brominated Alkaloids from the Marine Bryozoan *Amathia wilsoni* / D.M. Bruce, M.R. Prinsep // Journal of Natural Products. – 1999. – Vol. 62. – №. 5. – P.688-693. DOI: 10.1021/np980410p.
69. Hulin, B. The glitazone family of antidiabetic agents / B. Hulin, P. A. McCarthy, E.M. Gibbs // Current Pharmaceutical Design. – 1996. – Vol. 2. – №. 1. – P.85-102.
70. Машковский М.Д. Лекарственные препараты. М.: Новая волна, 2012, 764.
71. Breslow, R. On the mechanism of thiamine action. IV. 1 Evidence from studies on model systems / R. Breslow // Journal of the American Chemical Society. – 1958. – Vol. 80. – №. 14. – P.3719-3726.
72. Meroni, G. D-Luciferin, derivatives and analogues: synthesis and in vitro/in vivo luciferase-catalyzed bioluminescent activity / G. Meroni, M. Rajabi, E. Santaniello // ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry. – 2009. Vol. 2009. – №. 1. – P.265-288. DOI: 10.3998/ark.5550190.0010.109.
73. Миронович Л. М. Новые реакции замещенных 1,2,4-триазинов: дис. – Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 2003.
74. Неклюдов, В.В. 2,4-Диамино-6-(ацетогидразидометилсульфинил-метил)-1,3,5-триазин. Состояние в растворе, кислотно-основные и

- комплексообразующие свойства / В.В. Неклюдов, Г.А. Боос, С.Г. Фаттахов, Г.А. Чмутова, М.М. Шулаева, Ю.И. Сальников // Журнал общей химии. – 2013. – Т. 83. – Вып. 7. – С. 1118-1124. [Neklyudov, V.V. 2, 4-Diamino-6-(acetohydrazidomethylsulfinylmethyl)-1,3,5-triazine. State in solution, acid-base and complexing properties / V.V. Neklyudov, G.A. Boos, S.G. Fattakhov, G.A. Chmutova, M.M. Shulaeva, Y.I. Salnikov // Russian Journal of General Chemistry. – 2013. – Vol. 83. – №. 7. – P.1369-1375. DOI: 10.1134/S1070363213070128].
75. John, S. Effective inhibition of mild steel corrosion in 1 M hydrochloric acid using substituted triazines: an experimental and theoretical study / S. John, A. Joseph // RSC Advances. – 2012. – Vol. 2. – №. 26. – P.9944-9951. DOI: 10.1039/c2ra20663c.
76. Konnert, L. Mechanochemical preparation of 3,5-disubstituted hydantoins from dipeptides and unsymmetrical ureas of amino acid derivatives / L. Konnert, L. Gonnet, I. Halasz, J.S. Suppo, R.M. de Figueiredo, J.M. Campagne, E. Colacino // The Journal of organic chemistry. – 2016. – Vol. 81. – №. 20. – P.9802-9809. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01832.
77. Cho, S.H. Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry / S.H. Cho, S.H. Kim, D. Shin // European journal of medicinal chemistry. – 2019. – Vol. 164. – P.517-545. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.12.066.
78. Suzen, S. Anti-cancer activity studies of indolalithiohydantoin (PIT) on certain cancer cell lines / S. Suzen, E. Buyukbingol // Il Farmaco. – 2000. – Vol. 55. – №. 4. – P.246-248. DOI: 10.1016/S0014-827X(00)00028-8.
79. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
80. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // Acta Crystallographica Section A. – 2008. – Vol. 64. – №. 1. – P.112–122. DOI: 10.1107/S0108767307043930.
81. Dolomanov, O.V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H.

Puschmann // *Journal of Applied Crystallography*. – 2009. – Vol. 42. – №. 2. – P.339-341. DOI: 10.1107/S0021889808042726.

82. Farrugia, L.J. WinGC and ORTEP for Windows: an update / L.J. Farrugia // *Journal of Applied Crystallography*. – 2012. – Vol. 45. – P.849-854. DOI: 10.1107/S0021889812029111.

83. Unterhalt, B. Preparation of 3,6-diacyl-4,5-dioxo-4,5-dihydropyridazine 1,2-dioxides (author's transl) / B. Unterhalt, U. Pindur // *Archiv der Pharmazie*. – 1977. – Vol. 310. – №. 3. – P.264-268. DOI: 10.1002/ardp.19773100315.

84. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В.П. Фисенко. – М.: ИИА Ремедиум, 2000. – 398 с. ISBN 5-901302-05-2.

85. Jones, P.B. A new class of antituberculosis agents. / P.B. Jones, N.M. Parrish, T.A. Houston, A. Stapon, N.P. Bansal, J.D. Dick, C.A. Townsend // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2000. – Vol. 43. – № 17. – P. 3304 – 3314. DOI: 10.1021/jm000149l.

86. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 832с. ISBN 5-225-04219-8.

87. Eddy, N.B. Synthetic analgesics II. dithienylbutenyl and dithienylbutylamines / N.B. Eddy, D. Leimbach // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1953. – Vol. 107. – P.385-393.