

УДК 547.745 + 547.781.1

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ГИДРОКСИСПИРО[ПИРРОЛ-2,3'-ПИРРОЛА] И 4'-ГИДРОКСИСПИРО[ИМИДАЗОЛ-5,2'-ПИРРОЛА] С ДИЦИКЛОГЕКСИЛКАРБОДИИМИДОМ

© 2024 г. Е. А. Лысцова, Е. Е. Храмцова, А. Н. Масливец*

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

Поступила в редакцию 12.07.2022 г.

После доработки 24.07.2022 г.

Принята к публикации 25.07.2022 г.

Взаимодействие замещенных 4-гидроксиспиро[пиррол-2,3'-пиррола] и 4'-гидроксиспиро[имидазол-5,2'-пиррола] с дициклогексилкарбодиимидом приводит к соответствующим производным 4-уреидоспиро[пиррол-2,3'-пиррола] и 4'-уреидоспиро[имидазол-5,2'-пиррола]. Термическое разложение полученных уреидоспиробисгетероциклов протекает неселективно.

Ключевые слова: пиррол-2-он, спиро[пиррол-2,3'-пиррол], спиро[имидазол-5,2'-пиррол], спиро-бисгетероциклы, уреиды, карбодиимиды, термолиз

DOI: 10.31857/S0514749224020029, EDN: EKIXIW

Соединения с пиррол-2-оновым каркасом обладают широким фармакологическим профилем [1]. Биологически активные пиррол-2-оны могут иметь как природное (леополиевая кислота А [2], клаузенамид [3], фенопиррозин [4], 2-гидроксифенопиррозин [5]) (рис. 1), так и синтетическое происхождение (рис. 2) [1, 6–10]. Среди производных пиррол-2-онов можно выделить 3-гидроксизамещенные 1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны, которые обладают антипролиферативной [11, 12]) и противоопухолевой [13] активностью, ингибирующими свойствами в отношении DENV-хеликазы [14] и тирозиназы [15], антибактериальной активностью (рис. 2) [16].

Стоит отметить, что замена 3-ОН-группы в 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онах на 3-NHR-заместитель может сильно влиять на биологическую активность 1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов.

Например, некоторые 3-амино-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны имеют бóльшую ингибирующую активность в отношении раковых клеток в сравнении с соответствующими 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онами (рис. 3) [12].

Ранее нами был разработан подход к получению аминированных спиро[имидазол-5,2'-пирролов] **5** (схема 1) [17], эффективный в тех случаях, когда аминирование 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов **1** классическим методом (их реакцией с аминами **6**) невозможно (схема 1). Данный подход [17] включает 2 этапа. Первый этап заключается в замещении ОН-группы в положении С³ пиррольного фрагмента соединений **1** на уреидную группу реакцией с карбодиимидами **2**, в результате чего образуются уреиды **3**. Второй этап — термолиз уреидов **3** с образованием изоцианатов **4** и целевых 3-аминозамещенных пиррол-2-онов **5**.

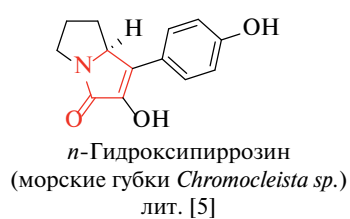
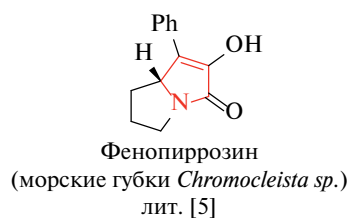
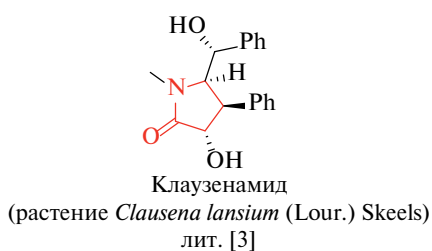
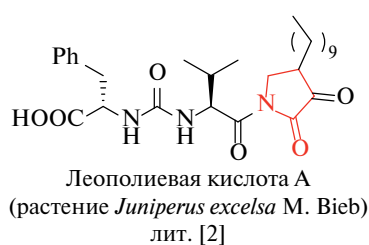
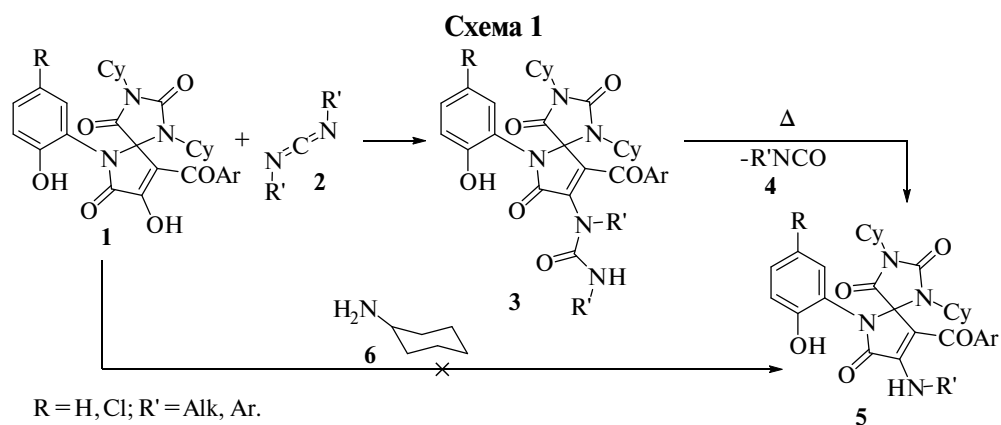


Рис. 1. Производные пиррол-2-она природного происхождения

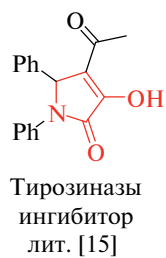
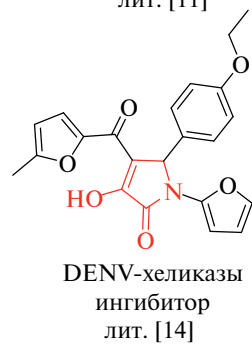
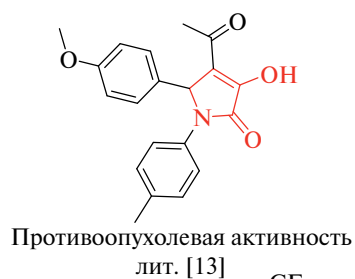
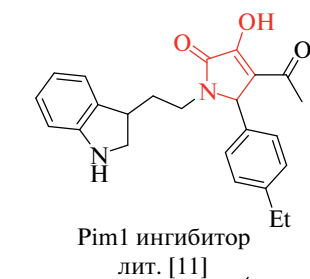


Рис. 2. Некоторые 3-гидроксизамещенные 1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онов, проявляющие биологическую активность

Целью настоящей работы является исследование применимости предложенного нами ранее подхода [17] (схема 1) к синтезу новых аминированных спиро[пиррол-2,3'-пирролов] и спиро[имидазол-5,2'-пирролов].

Взаимодействие соединения **7a** с дициклогексилкарбодиимидом **8** приводит к образованию уреидоспироцикла **9a** (схема 2). Стоит отметить, что согласно данным ЯМР исходное соединение **7a** существует в мостиковой форме **A** [18]. По-видимому, форма **A** находится в равновесии со спиروبисциклической формой **B** [18], которая и вступает в реакцию с карбодиимидом **8** с образованием соединения **9a**.

Структура соединения **9a** подтверждена методом РСА (рис. 4).

Соединение **9a** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии. Взаимное расположение бензоильного заместителя и фрагмента мочевины определяется наличием внутримолекулярной водородной связи $N^4-H^4 \cdots O^6$. За счет межмолекуляр-

ных водородных связей $O^5-H^5 \cdots O^4$ [0.5–x, 0.5+y, 0.5–z] в кристалле молекулы связаны в бесконечные цепи.

Взаимодействие соединения **7b** с дициклогексилкарбодиимидом **8** приводит к образованию уреидоспироцикла **9b** (схема 3). Примечательно, что исходное соединение **7b** существует в форме иминиевой соли **D** [19], находящейся, по-видимому, в равновесии с 3-гидрокси-пиррол-2-оной формой **E**, которая и вступает в реакцию с карбодиимидом **2** с образованием соединения **9b**.

Соединения **9a,b** получают в результате нуклеофильной атаки енольной группы имидного атома углерода карбодиимида **8**, приводящей к образованию изомочевин **C**, **F**, в которых происходит нуклеофильная атака вторичной группой NH атома C^3 пиррол-2-онового фрагмента с образованием C^3-N связи и одновременный разрыв связи C^3-O . Аналогичная последовательность стадий наблюдается при образовании побочных продуктов при этерификации по Штеглиху [20]. Протекание реакции по енольной группе объясняется тем, что

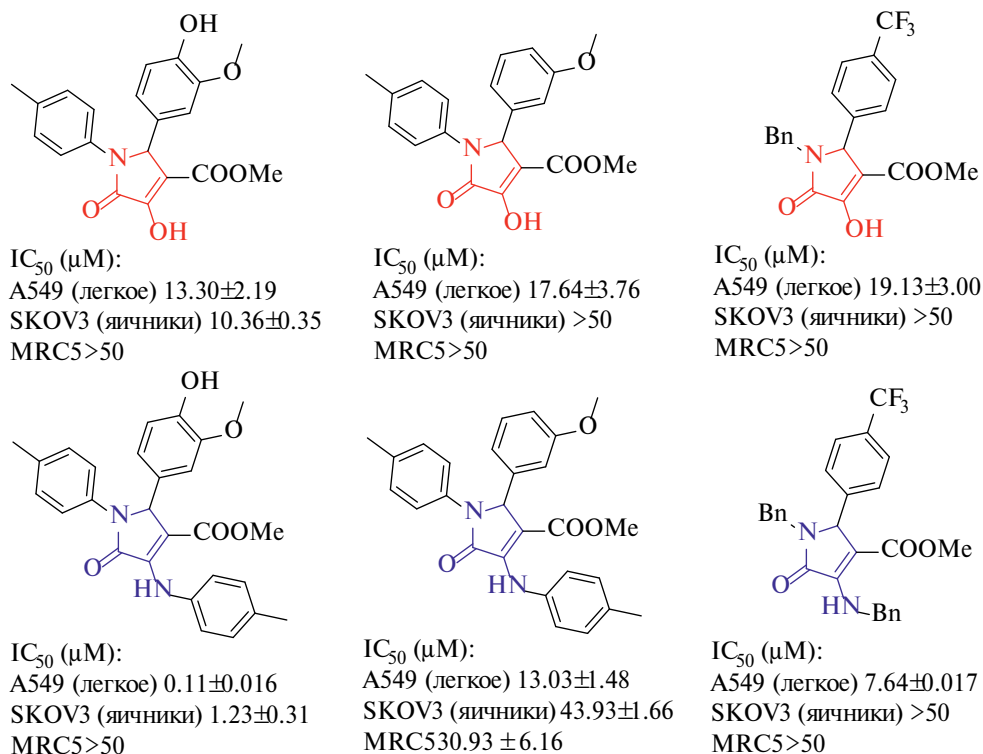
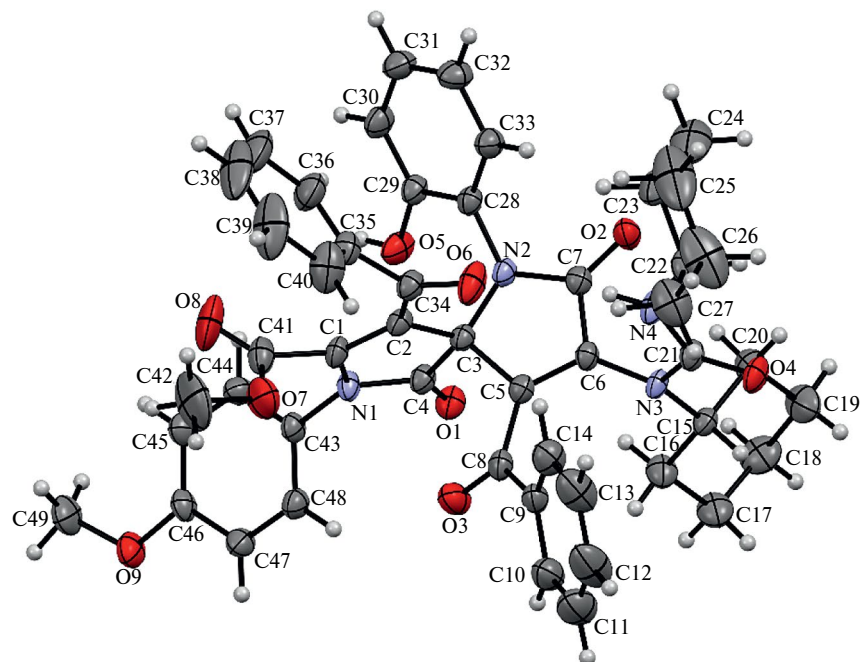
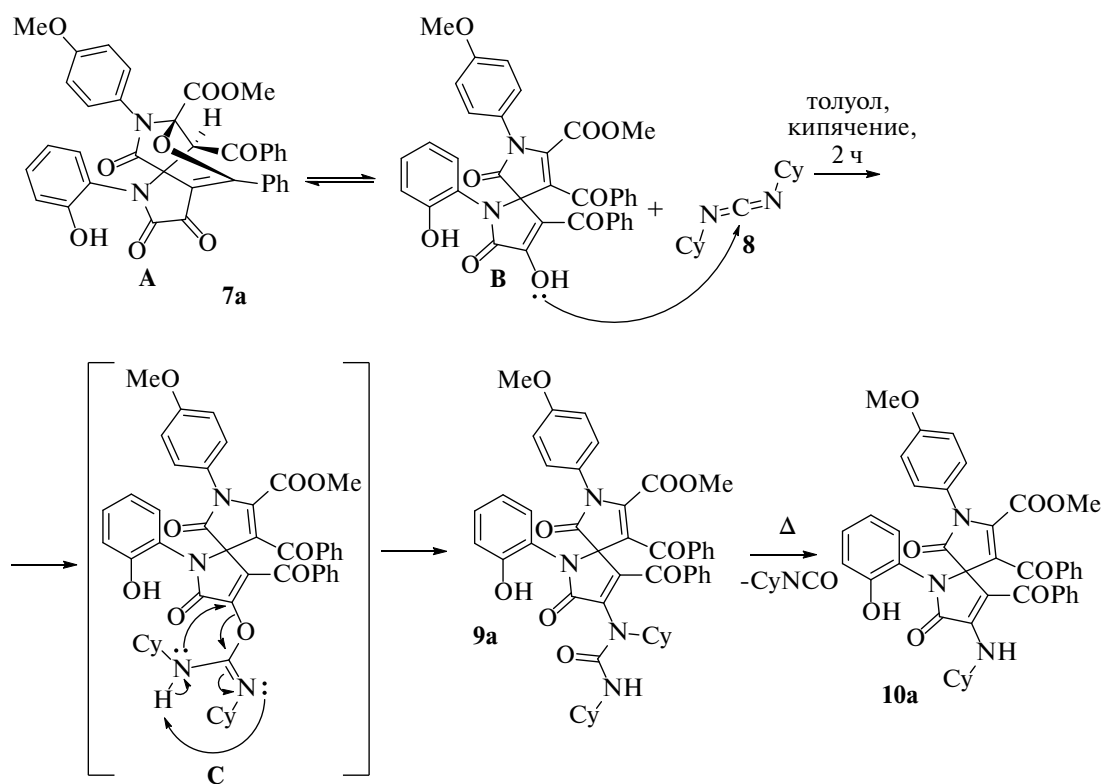


Рис. 3. Антипролиферативная активность некоторых 3-гидрокси- и 3-амино-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онов [12]

Схема 2

Рис. 4. Общий вид молекулы соединения **9a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности

фенольная гидроксигруппа имеет более низкую кислотность, а значит, менее реакционноспособна во взаимодействиях с карбодиимидами [21].

Установление структуры полученных продуктов проводили методами ИК и ЯМР спектроскопии (рис. 4–6). Структура продукта **9a** установлена данными РСА, и на основании сравнения его спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C со спектрами модельных соединений **3**, **5** [17] и исходного соединения **7a** (рис. 4). Структура соединения **9b** установлена на основании сравнения его спектров ИК, ЯМР ^1H со спектрами модельных соединений **3**, **5** [17] и исходного соединения **7b** (рис. 4) [19].

Так, в ИК спектрах продуктов **9a** и **9b** и соединения **5** наблюдаются характеристические сигналы карбонильной группы фрагмента мочевины в области $1630\text{--}1645\text{ см}^{-1}$. Данные сигналы отсутствуют в ИК-спектрах исходных соединений **9a,b** и **3**.

В спектрах ЯМР ^1H продуктов **9a** и **9b** и соединения **5** присутствуют дублеты NH-группы уреидного фрагмента в области $5.37\text{--}6.86$ м.д., отсутствующие в спектрах исходных соединений **7a,b** и **3**. Также в спектрах ЯМР ^1H продуктов **9a,b** наблюдаются сигналы протонов 2 циклогексильных фрагментов в области $0.84\text{--}3.74$ м.д.

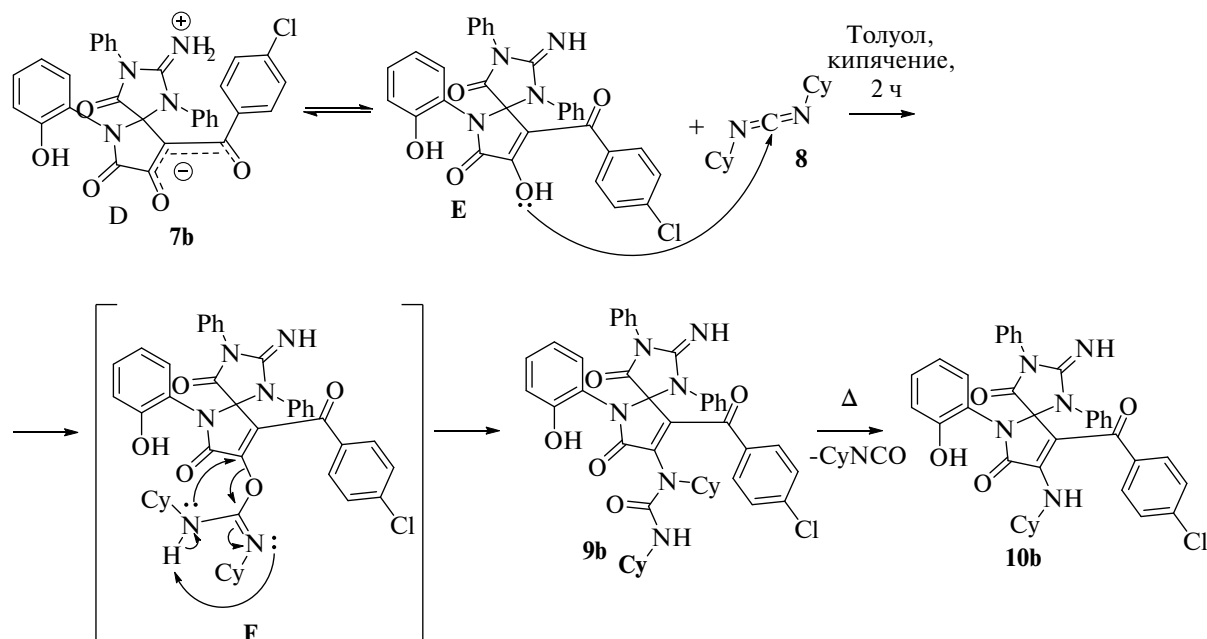
В спектрах ЯМР ^{13}C продукта **9a** и аналога **5** наблюдается сигнал в слабopольной области при

$142.1\text{--}148.5$ м.д., соответствующий карбонильному атому углерода во фрагменте мочевины, и сигнал в области $138.4\text{--}139.1$ м.д., соответствующий атому углерода C^4 . Атом C^4 енольной группы располагается в более слабopольной области при 169.2 м.д. (на примере соединения **3**), а атом углерода фенольного фрагмента при OH-группе в соединениях **9a**, **7a,b** и **3**, **5** наблюдается в диапазоне $154.2\text{--}154.7$ м.д. Также в спектрах ЯМР ^{13}C продукта **9a** присутствуют сигналы атомов углерода 2 циклогексильных фрагментов в области $24.9\text{--}57.3$ м.д.

Таким образом, на основании данных ИК и ЯМР спектров продуктов **9a** и **9b** можно утверждать о наличии уреидного фрагмента при атоме углерода C^4 пиррольного цикла.

Попытки синтеза соединений **10a,b** термическим разложением соединений **9a,b** (в диапазоне температур $255\text{--}259^\circ\text{C}$ для соединения **9a** и $260\text{--}264^\circ\text{C}$ для соединения **9b**) не оказались успешными. В результате термолитиза соединений **9a,b** образовывалось множество неидентифицируемых продуктов, а соединения **10a,b** определялись в следовых количествах (по данным *ультра*-ВЭЖХ-УФ-МС реакционных смесей). Так, в спектре реакционных масс с ожидаемым продуктом **10a** присутствовал пик соединения с сигналами ионов с молекуляр-

Схема 3



ной массой 713 $[M + H]^+$ (ESI+, расчетная масса $C_{42}H_{37}N_3O_8 + H^+$ 713 $[M + H]^+$) и 711 $[M - H]^-$ (ESI-, расчетная масса $C_{42}H_{37}N_3O_8 - H^-$ 711 $[M - H]^-$), а с ожидаемым продуктом **10b** — пик соединения с сигналами ионов с молекулярной массой 647 $[M + H]^+$ (ESI+, расчетная масса $C_{37}H_{32}ClN_5O_4 + H^+$ 647 $[M + H]^+$), 645 $[M - H]^-$ (ESI-, расчетная масса $C_{37}H_{32}ClN_5O_4 - H^-$ 645 $[M - H]^-$). Варьирова-

ние условий реакции (изменение продолжительности нагрева от 15 мин до 9 ч и температур от 235 до 300°C) не привело к увеличению выходов целевых соединений **10a,b**.

Такие результаты могут объясняться тем, что соединения **9a,b** в своей структуре содержат спирогетероциклические надстройки — замещенные пиррольный (продукт **9a**) и имидазольный

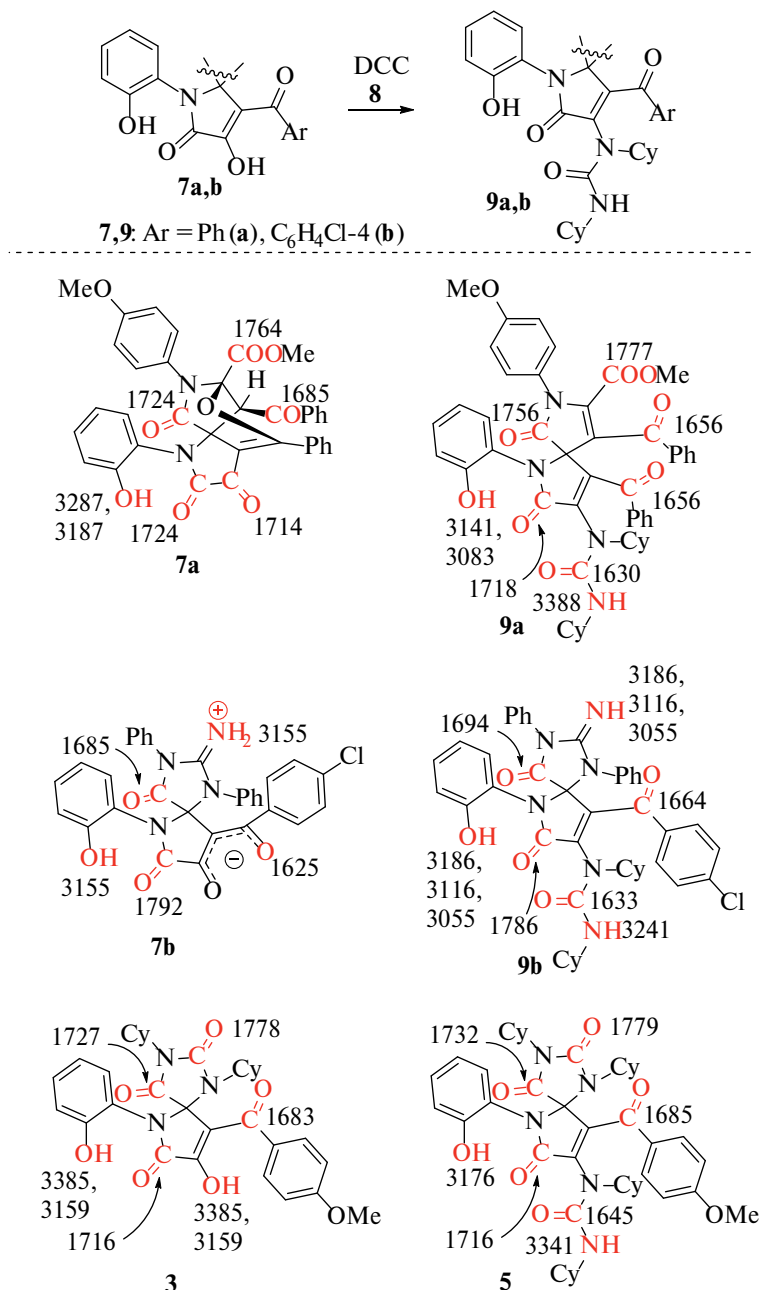


Рис. 4. Характеристические сигналы соединений **7a,b**, **9a,b** и **3**, **5** [17] по данным ИК спектров

(продукт **9b**) циклы, которые, по-видимому, подвергаются разложению при исследованных температурах.

Метил 9-бензоил-1-(2-гидроксифенил)-7-(4-метоксифенил)-2,3,8-триоксо-4-фенил-2,3,7,8-тетрагидро-1*H*,6*H*-6,8а-метанопирроло[2,3-*e*][1,3]оксазепин-6-карбоксилат (7а). Смесь 500 мг (0.157 ммоль) 3-бензоилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона и 460 мг (0.157 ммоль) метил-

4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-(фениламино)-бут-2-еноата кипятили в 20 мл безводного бензола с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовали из этилацетата. Выход 820 мг (85%), т.пл. 236–238°C (разл.), кристаллическое вещество светло-желтого цвета. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3287 ш, 3187 ш, 1764, 1724, 1714, 1685. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.27 с

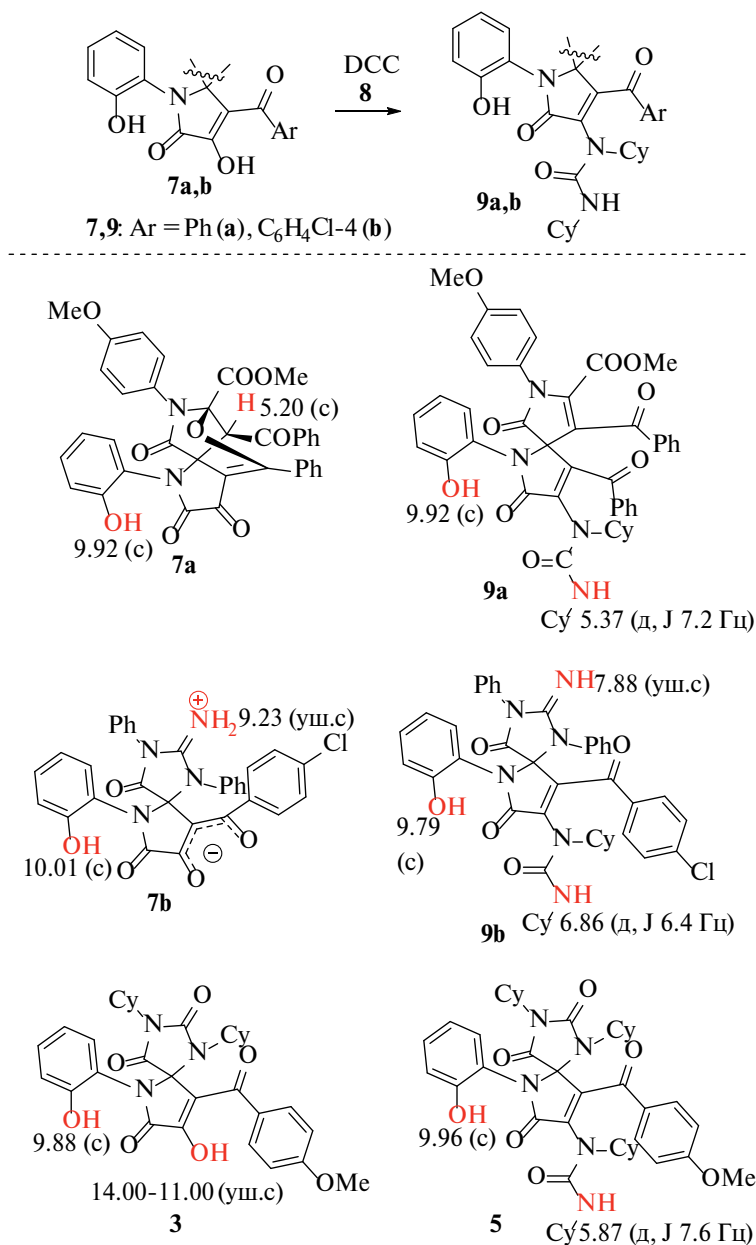
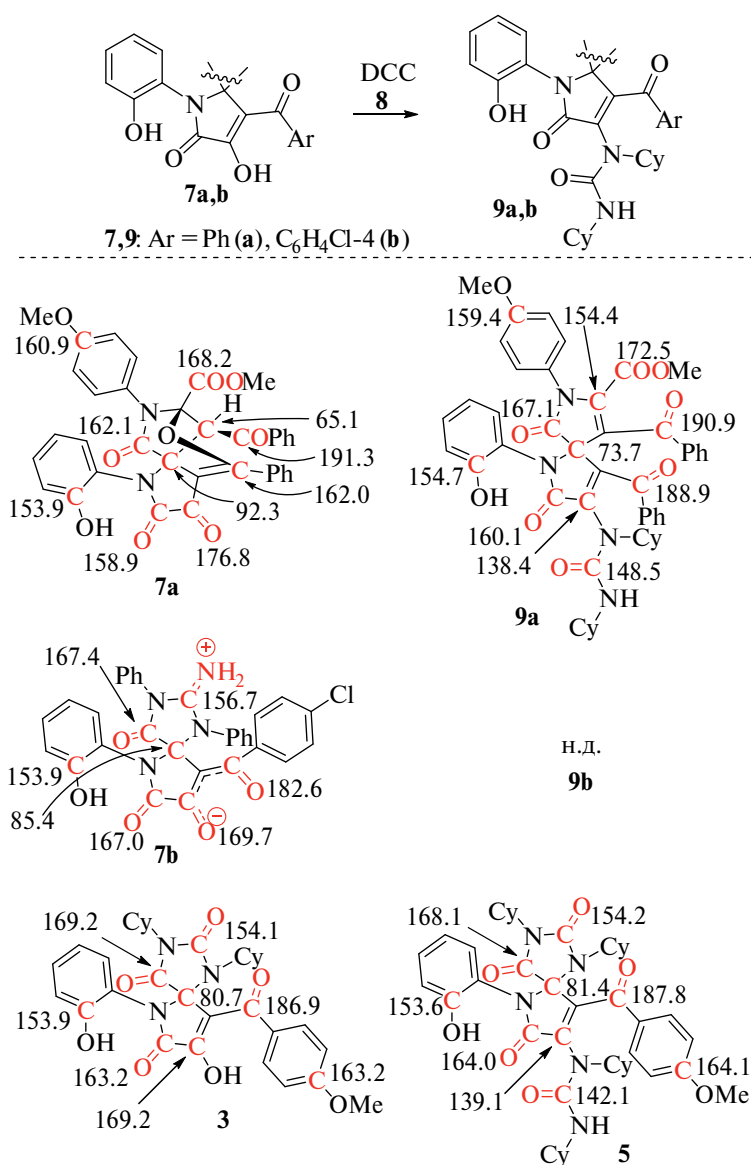


Рис. 5. Характеристические сигналы соединений **7a,b**, **9a,b** и **3**, **5** [17] по данным ЯМР ¹H спектров

(3H, COOMe), 3.71 с (3H, C₆H₄OMe), 5.20 с (1H, C⁹H), 6.94 м (4H_{аром}), 7.06 м (2H_{аром}), 7.32 м (1H_{аром}), 7.44 м (1H_{аром}), 7.54 м (2H_{аром}), 7.62–7.72 м (4H_{аром}), 7.78 м (2H_{аром}), 7.98 м (2H_{аром}), 9.92 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 53.4, 55.2, 65.1, 92.3, 106.1, 114.7, 116.7, 119.3, 120.5, 126.3, 126.5 (3C), 128.0 (3C), 128.4 (3C), 128.8 (3C), 129.4, 130.5, 131.0, 133.1, 133.8, 136.4, 153.9, 158.9, 160.9, 162.0, 162.1, 168.2, 176.8, 190.3. Масс-спектр, *m/z*: 632 [M]⁺. Найдено, %: С 68.91; Н 4.23; N 4.54. С₃₆H₂₆N₂O₉. Вычислено, %: С 68.57; Н 4.16; N 4.44.

Метил 4,9-дibenzoил-1-(2-гидроксифенил)-7-(4-метоксифенил)-2,6-диоксо-3-(1,3-дициклогексилуреидо)-1,7-дiazоспиро[4.4]нона-3,8-диен-8-карбоксилат (9a). Смесь 100 мг (0.159 ммоль) соединения **1a** и 36 мг (0.175 ммоль) дициклогексилкарбодиимида **2** кипятили в 2 мл толуола с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом. Выход 104 мг (78%), т.пл. 256–258°C (разл.), кристаллическое вещество белого цвета. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3388, 3141, 3083, 1777,



н.д. — нет данных ЯМР спектра из-за низкой растворимости соединения в ДМСО-*d*₆ и CDCl₃

Рис. 6. Характеристические сигналы соединений **7a,b**, **9a,b** и **3**, **5** [17] по данным ЯМР ¹³C спектров

1756, 1718, 1656, 1630. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.98–0.84 м (1H, Cy), 1.18–1.07 м (3H, Cy), 1.35–1.26 м (3H, Cy), 1.77–1.45 м (8H, Cy), 1.94 м (1H, Cy), 2.81 с (3H, Cy), 3.26 с (4H, Cy+COOMe), 3.48 м (1H, Cy), 3.74 м (1H, Cy), 3.81 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 5.37 д (1H, NH, J 7.2 Гц), 6.89 м (1H_{аром}), 6.96 м (1H_{аром}), 7.01 м (2H_{аром}), 7.08 м (3H_{аром}), 7.30 м (5H_{аром}), 7.53 м (3H_{аром}), 7.72 м (1H_{аром}), 8.06 м (2H_{аром}), 9.92 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 24.9, 25.0, 25.4, 25.7, 26.0, 30.8, 31.8, 33.0, 33.5, 33.8, 50.0, 53.0, 56.0, 57.3, 73.7, 115.0, 115.2 (2C), 115.6, 117.0, 119.7, 122.5, 126.7, 128.0 (2C), 128.5 (2C), 128.8 (2C), 128.9, 128.9 (2C), 129.8 (2C), 130.5, 133.2, 134.5, 136.0, 138.3, 138.4, 148.5, 154.4, 154.7, 159.4, 160.1, 167.1, 172.5, 188.9, 190.9. Масс-спектр, m/z : 838 $[M]^+$. Найдено, %: C 70.43; H 5.81; N 6.64. $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_9$. Вычислено, %: C 70.32; H 5.78; N 6.69.

1-(6-(2-Гидроксифенил)-2-имино-4,7-диоксо-1,3-дифенил-9-(4-хлорбензоил)-1,3,6-триаза-спиро[4.4]нон-8-ен-8-ил)-1,3-дициклогексилмочевина (9b). Смесь 100 мг (0.177 ммоль) соединения **1b** и 73 мг (0.354 ммоль) дициклогексилкарбодиимида **2** кипятили в 2 мл толуола с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом. Выход 104 мг (76%), т.пл. 261–263°C (разл.), бесцветное кристаллическое вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3241, 3186, 3116, 3055, 1786, 1694, 1664, 1633. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.0–0.86 м (9H, Cy), 1.47–1.24 м (11H, Cy), 2.79 м (1H, Cy), 3.16 м (1H, Cy), 6.86 д (1H, NH, J 6.4 Гц), 6.96 м (1H_{аром}), 7.40–7.18 м (11H_{аром}), 7.05 м (1H_{аром}), 7.56 м (3H_{аром}), 7.70 м (2H_{аром}), 7.88 уш. с (1H, NH_{иминогр.}), 9.79 уш.с (1H, OH). Масс-спектр, m/z : 772 $[M]^+$. Найдено, %: C 68.29; H 5.60; N 10.93. $\text{C}_{44}\text{H}_{43}\text{ClN}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: C 68.52; H 5.62; N 10.90.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [22]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [23] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы

SHELXL [24] с графическим интерфейсом OLEX2 [25]. Атомы водорода групп NH и OH уточнены независимо. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Сингония кристалла ($\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_9$) моноклинная, пространственная группа $P2_1/n$, a 11.323(2) Å, b 21.216(3) Å, c 18.407(5) Å, β 95.70(2)°, V 4400.3(17) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.263 г/см³, μ 0.088 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0808 [для 3732 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2380 (для всех 10442 независимых отражений, R_{int} 0.0927), S 0.968. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджской базе структурных данных под номером CCDC 2281173 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/structures.

ИК-спектры полученных соединений записаны на спектрофотометре Spectrum Two (Perkin Elmer, США) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AVANCE III HD 400 (Швейцария) [рабочая частота 400 (^1H) и 100 (^{13}C) МГц] в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт — остаточные сигналы растворителя (2.50 м.д. для ядер ^1H , 39.5 м.д. для ядер ^{13}C). Элементный анализ выполнен на анализаторе vario Micro cube (Германия). Температуру плавления определяли на аппарате Mettler Toledo MP70 (Швейцария). Оптимизация условий реакции, анализ реакционных масс проводили методом ультра-ВЭЖХ-УФ-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, диодно-матричный детектор ACQUITY UPLC PDA еl Detector (диапазон длин волн 230–780 нм) (Thermo Fisher Scientific, США), масс-спектрометрический детектор Xevo TQD (Agilent, США), ионизация электрораспылением (ESI), обнаружение положительных и отрицательных ионов, температура источника 150°C, напряжение на капилляре 3500–4000 В, напряжение на конусе 20–70 В, температура испарения 200°C). Исходное соединение **7a** получено аналогично ранее описанной методике [18], 3-бензоилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трион получен по методике [26], метил 4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-(фениламино)бут-2-еноат по методике [27], исходное соединение **7b** синтезировано в соответствии с методикой [19]. Карбодиимид **8** получен у коммерческого поставщика Sigma Aldrich. Толуол перегоняли над натри-

ем перед использованием, остальные растворители и реагенты получены у коммерческого поставщика (ВЕКТОН) и использовались без дополнительной очистки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования синтезированы метил 1-(2-гидроксифенил)-4,9-добензоил-7-(4-метоксифенил)-2,6-диоксо-3-(1,3-дициклогексилуреидо)-1,7-дiazоспиро[4.4]нона-3,8-диен-8-карбоксилат (**9a**) и 1-(6-(2-гидроксифенил)-2-имино-4,7-диоксо-1,3-дифенил-9-(4-хлорбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-ил)-1,3-дициклогексилмочевина (**9b**), труднодоступные для получения иными методами.

Установлено, что подход, предложенный ранее [17], имеет ограничения для синтеза некоторых 5-спирозамещенных 3-амино-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов, а реакции термолитиза протекают неселективно в случае использования исходных продуктов типа метил 1-(2-гидроксифенил)-4,9-добензоил-7-(4-метоксифенил)-2,6-диоксо-3-(1,3-дициклогексилуреидо)-1,7-дiazоспиро[4.4]нона-3,8-диен-8-карбоксилата (**9a**) и 1-(6-(2-гидроксифенил)-2-имино-4,7-диоксо-1,3-дифенил-9-(4-хлорбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-ил)-1,3-дициклогексилмочевины (**9b**), в структуре которых есть замещенные пиррольный (продукт **9a**) и имидазольный (продукт **9b**) циклы, по-видимому, термически неустойчивые в исследованных условиях.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Дмитриеву Максиму Викторовичу (ПГНИУ, Пермь, Россия) за выполнение исследований методом рентгеноструктурного анализа.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра “Рациональное недропользование”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Лысцова Екатерина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0453-0589>

Храмцова Екатерина Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5851-3082>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asif M., Alghamdi S. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1700–1718.
doi 10.1134/S1070428021100201
2. Raju R., Gromyko O., Fedorenko V., Luzhetskyy A., Muller R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6300–6301.
doi 10.1016/j.tetlet.2012.09.046
3. Hartwig W., Born L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4352–4358.
doi 10.1021/jo00228a037
4. Shiomi K., Yang H., Xu Q., Arai N., Namiki M., Hayashi M., Inokoshi J., Takeshima H., Masuma R., Komiyama K., Omura S. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1413–1418.
doi 10.7164/antibiotics.48.1413
5. Park Y.C., Gunasekera S.P., Lopez J.V., McCarthy P.J., Wright A.E. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 580–584.
doi 10.1021/np058113p
6. Han Y., Wu Q., Sun J., Yan C.-G. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 8539–8544.
doi 10.1016/j.tet.2012.08.030
7. Xiang B., Belyk K.M., Reamer R.A., Yasuda N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8357–8378.
doi 10.1002/anie.201404084
8. Song R.-J., Li J.-H., Qian P.-C., Liu Y., Xiang J.-N. *Synlett.* **2015**, *26*, 1213–1216.
doi 10.1055/s-0034-1380573
9. Geesi M.H., Ouerghi O., Dehbi O., Riadi Y. *J. Environ. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 105344.
doi 10.1016/j.jece.2021.105344
10. Matiadis D., Stefanou V., Tsironis D., Panagiotopoulou A., Igglessi-Markopoulou O., Markopoulos J. *Arch. Pharm.* **2021**, *354*, e2100305.
doi 10.1002/ardp.202100305
11. Olla S., Manetti F., Crespan E., Maga G., Angelucci A., Schenone S., Bologna M., Botta M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1512–1516.
doi 10.1016/j.bmcl.2009.01.005
12. del Corte X., Lopez-Frances A., Villate-Beitia I., Sainz-Ramos M., Palacios F., Alonso C., de los Santos J.M., Pedraz J.L., Vicario J. *Pharmaceuticals (Basel.)*. **2022**, *15*, 511–530.
doi 10.3390/ph15050511
13. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Зыкова С.С., Колла В.Е., Щуклина Н.С., Одегова Т.Ф. *ХФЖ.* **2002**, *36*, 23–26. [Koz'minykh V.O., Igidov N.M., Zyкова S.S., Kolla V.E., Shuklina N.S., Odegova T.F. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 188–191.]
doi 10.1023/A:1019832621371

14. Sweeney N.L., Hanson A.M., Mukherjee S., Ndjomou J., Geiss B.J., Steel J.J., Frankowski K.J., Li K., Schoenen F.J., Frick D.N. *ACS Infect. Dis.* **2015**, *1*, 140–148. doi 10.1021/id5000458
15. Alizadeh N., Sayahi M.H., Iraj A., Yazzaf R., Moazam A., Mobaraki K., Adib M., Attarroshan M., Larjani B., Rastegar H., Khoshneviszadeh M., Mahdavi M. *Bioorg. Chem.* **2022**, *126*, 105876. doi 10.1016/j.bioorg.2022.105876
16. Valdes-Pena M.A., Massaro N.P., Lin Y.-C., Pierce J.G. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1866–1877. doi 10.1021/acs.accounts.1c00007
17. Khramtsova E.E., Lystsova E.A., Khokhlova E.V., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Molecules*. **2021**, *26*, 7179. doi 10.3390/molecules26237179
18. Рачева Н.Л., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 1197–1201. [Racheva N.L., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1184–1189.] doi 10.1134/S1070428008080137
19. Кобелев А.И., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 103–108. [Kobelev A.I., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 108–112.] doi 10.1134/S1070428021010152
20. Lutjen A.B., Quirk M.A., Barbera A.M., Kolonko E.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 5291–5298. doi 10.1016/j.bmc.2018.04.007
21. Williams A., Ibrahim I.T. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 589–636. doi 10.1021/cr00046a004
22. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
23. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
24. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
25. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
26. Масливец А.Н., Машевская И.В., Красных О.П., Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С. *ЖОрХ*. **1992**, *28*, 2545–2553. [Maslivets A.N., Mashevskaya I.V., Krasnykh O.P., Shurov S.N., Andreichikov Yu.S. *J. Org. Chem. USSR*. **1992**, *28*, 2056–2062.]
27. Андрейчиков Ю.С., Масливец А.Н., Смирнова Л.И., Красных О.П., Козлов А.П., Перевозчиков Л.А. *ЖОрХ*. **1987**, *23*, 1534. [Andreichikov Yu.S., Maslivets A.N., Smirnova L.I., Krasnykh O.P., Kozlov A.P., Perevozchikov L.A. *J. Org. Chem. USSR*. **1987**, *23*, 1378–1387.]

Reaction of 4-Hydroxyspiro[pyrrole-2,3'-pyrrole] and 4'-Hydroxyspiro[imidazole-5,2'-pyrrole] Derivatives with Dicyclohexylcarbodiimide

E. A. Lystsova, E. E. Khramtsova, and A. N. Maslivets*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia

*e-mail: koh2@psu.ru

Received July 12, 2022; revised July 24, 2022; accepted July 25, 2022

The reaction of substituted 4-hydroxyspiro[pyrrole-2,3'-pyrrole] and 4'-hydroxyspiro[imidazole-5,2'-pyrrole] with dicyclohexylcarbodiimide leads to the corresponding derivatives of 4-ureidospiro[pyrrole-2,3'-pyrrole] and 4'-ureidospiro[imidazole-5,2'-pyrrole]. The thermal decomposition of the obtained ureidospirobisheterocycles proceeds nonselectively.

Keywords: pyrrole-2-one, spiro[pyrrole-2,3'-pyrrole], spiro[imidazole-5,2'-pyrrole], spirobisheterocycles, ureides, carbodiimides, thermolysis