

УДК 547.745 + 547.892 547 + 547.783

СИНТЕЗ ГИДАНТОИНОВ, СПИРО-АННЕЛИРОВАННЫХ ПИРРОЛЬНЫМ ЦИКЛОМ, РЕАКЦИЕЙ ПИРРОЛО[1,2-с]-[4,1]БЕНЗОКСАЗЕПИНТРИОНОВ С МОЧЕВИНОЙ И ТИОМОЧЕВИНОЙ

© 2022 г. А. А. Масливец, А. А. Андреева, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

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

Поступила в редакцию 23.08.2021 г.
После доработки 12.09.2021 г.
Принята к публикации 14.09.2021 г.

При взаимодействии 3-ароилпирроло[1,2-с][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов с мочевиной и тиомочевинной происходит образование 9-ароил-8-гидрокси-6-[2-(гидроксиметил)фенил]-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионов и 9-ароил-8-гидрокси-6-[2-(гидроксиметил)фенил]-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов соответственно. Описанная реакция представляет собой удобный препаративный способ синтеза труднодоступной гетероциклической системы 1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-енонов (гидантоинов, спиро-аннелированных пиррольным циклом).

Ключевые слова: гетарено[е]пиррол-2,3-дионы, 3-ароилпирроло[1,2-с][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионы, гидантоины, 1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-еноны, мочевины

DOI: 10.31857/S0514749222020124

Гидантоины или соединения, содержащие имидазолидин-2,4-дионовый фрагмент, обладают широким спектром биологической активности [1]. Многие из них являются коммерчески доступными лекарствами (рис. 1), например, антиконвульсант фенитоин [2], фосфенитоин, используемый для лечения генерализованного эпилептического судорожного статуса, профилактики и лечения припадков, возникающих во время нейрохирургии [3], мефинтоин, применяемый для лечения рефракторной парциальной эпилепсии [4], аллантаин, применяемый в дерматологии [5].

Ранее предложен метод получения гидантоинов, спиро-аннелированных пиррольным циклом, взаимодействием гетфрено[е]пиррол-2,3-дионов: (пирролохиноксалинтрионов, пирролобензокса-

зинтрионов, пирролооксазинтрионов) с мочевиной и тиомочевинной [6]. У полученных продуктов выявлена противомикробная и анальгетическая активность [6–8], что указывает на перспективность дальнейшего исследования реакций гетаренопирролдионов с мочевиной.

Реакции представителей нового класса гетарено[е]пиррол-2,3-дионов – пирролобензоксазепинтрионов с мочевиной и тиомочевинной ранее не изучены.

При взаимодействии 3-ароилпирроло[1,2-с]-[4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов **1a–e** с мочевиной и тиомочевинной происходит образование 9-ароил-8-гидрокси-6-[2-(гидроксиметил)фенил]-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионов **2a–e** и 9-ароил-8-гидрокси-6-[2-(гидроксиметил)фе-

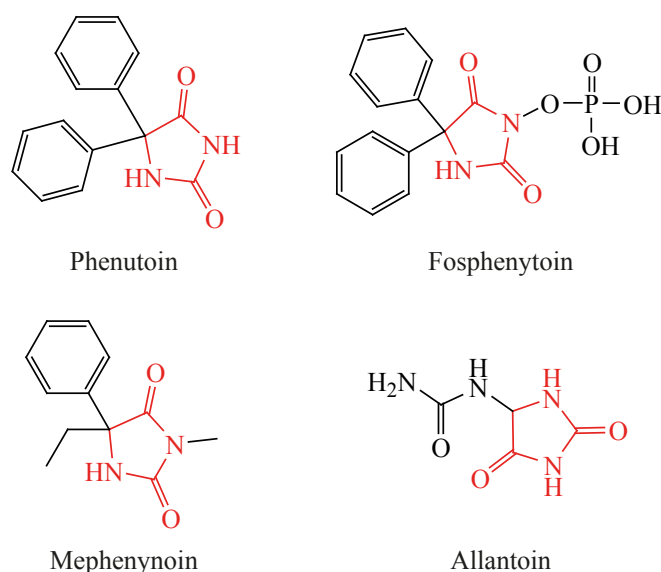


Рис. 1. Препараты, содержащие гидантоиновый фрагмент

нил]-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов **2f–j** соответственно (схема 1). Структура соединений **2** подтверждена РСА на примере соединения **2c** (рис. 2).

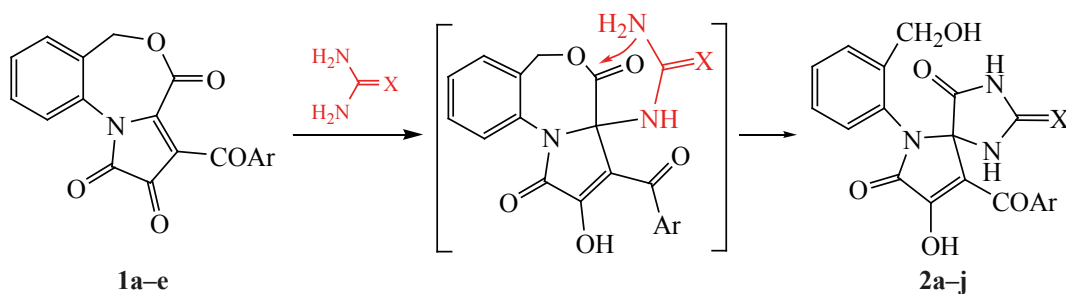
Кристалл соединения **2c** получен медленной кристаллизацией из этилацетата.

По данным РСА, соединение **2c** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с этилацетатом в соотношении 2:1 (рис. 2, молекула этилацетата не изображена). Гидроксиметильный заместитель разупорядочен по двум позициям с заселенностями 0.563(10):0.437(10), минорная компонента разупорядочения на рис. 2 изображена пунктиром. В кристалле молекулы связаны в бесконечную двумерную сеть за счет межмолекулярных

водородных связей (МВС) $N^1-H^1 \cdots O^1$ [$1-x, -0.5+y, 1.5-z$], $N^2-H^2 \cdots O^1$ [$1-x, 0.5+y, 1.5-z$] и $O^4-H^4 \cdots O^3$ [$0.5-x, y, 1-z$]. Карбонильная группа молекулы этилацетата участвует в образовании МВС с енольной гидроксильной группой O^4-H^4 . Вращение несимметричного орто-замещенного объемной гидроксиметильной группой фенильного заместителя затруднено, что приводит к существованию соединений в виде двух конформеров, являющихся ротамерами и дающих свои наборы сигналов.

Соединения **2** образуются вследствие последовательной нуклеофильной атаки аминогруппами мочевины атомов C^{3a} и C^4 пирролобензоксазепинтрионов **1** и раскрытия оксазепинового цикла по связи C^4-O^5 .

Схема 1



1, Ar = Ph (**a**), 4-BrC₆H₄ (**b**), 4-ClC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), 4-MeOC₆H₄ (**e**);
2, X = O, Ar = Ph (**a**), 4-BrC₆H₄ (**b**), 4-ClC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), 4-MeOC₆H₄ (**e**);
 X = S, Ar = Ph (**f**), 4-BrC₆H₄ (**g**), 4-ClC₆H₄ (**h**), 4-MeC₆H₄ (**i**), 4-MeOC₆H₄ (**j**).

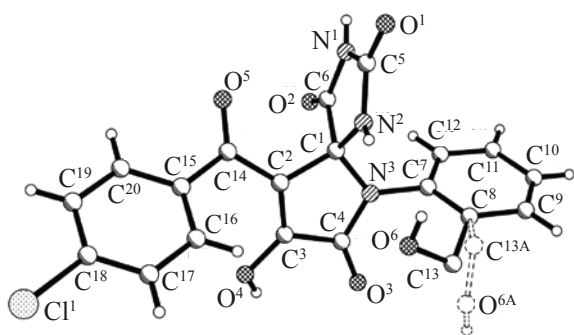


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **2c** по данным РСА

9-Бензоил-8-гидрокси-6-[2-(гидрокси-метил)-фенил]-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2a). Раствор 0.33 г (1.0 ммоль) соединения **1a** и 0.06 г (1.0 ммоль) мочевины в 10 мл этилацетата кипятили 3 ч (до исчезновения ярко-красной окраски исходного соединения **1a**), охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали. Выход 0.29 г (74%), т.пл. 227–229°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3469 ш, 3356, 3172 ш (NH, OH), 1717 ш, 1672 ш (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.41 д.д, 4.54 д.д (2H, CH_2 , J 15.0, 5.9 Гц), 7.04 д.д (1H, OH, J 7.9, 1.3 Гц), 7.31–7.78 гр.с (8H, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 8.61 с, 8.75 с (Σ1H , N^3H), 10.94 с, 11.22 с (Σ1H , N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 56.01, 80.38, 113.95, 127.24, 127.46, 127.63, 127.83, 127.92, 129.45, 129.61, 130.54, 130.69, 131.95, 142.81, 157.14, 163.61, 172.69, 187.31. Найдено, %: C 61.20; H 3.89; N 10.54. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 61.07; H 3.84; N 10.68.

9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-[2-(гидрокси-метил)фенил]-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2b). Синтезировали аналогично **2a**. Получен из 0.41 г **1b**. Выход 0.33 г (70%), т.пл. 222–223°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3433 ш, 3303, 3150 ш (NH, OH), 1721 ш, 1674, 1642 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.41 д.д, 4.54 д.д (2H, CH_2 , J 15.0, 5.9 Гц), 7.04 д.д (1H, OH, J 7.9, 1.3 Гц), 7.31–7.78 гр.с (8H, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 8.61 с, 8.75 с (Σ1H , N^3H), 10.94 с, 11.22 с (Σ1H , N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 59.70, 79.65, 126.80, 126.97, 127.18, 127.30, 127.48, 129.05, 129.88, 130.83, 131.23, 136.74, 142.29, 156.61, 163.70, 172.04, 187.48. Найдено, %: C 51.09; H 3.12; Br 16.68; N 8.62. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 50.87; H 2.99; Br 16.92; N 8.90.

8-Гидрокси-6-[2-(гидрокси-метил)фенил]-9-(4-хлорбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2c). Синтезировали аналогично **2a**. Получен из 0.37 г **1c**. Выход 0.39 г (90%), т.пл. 237–239°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440 ш, 3261 ш, 3154 ш (NH, OH), 1722 ш, 1674, 1643 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.42 д.д, 4.55 д.д (2H, CH_2 , J 15.0, 5.9 Гц), 7.04 д.д (1H, OH, J 7.9, 1.3 Гц), 7.31–7.78 гр.с (8H, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 8.61 с, 8.74 с (Σ1H , N^3H), 10.94 с, 11.22 с (Σ1H , N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 59.70, 79.67, 126.97, 127.17, 127.30, 127.47, 128.28, 128.65, 129.29, 129.90, 130.73, 136.40, 142.30, 156.61, 163.72, 172.05, 187.27. Найдено, %: C 56.27; H 3.36; Cl 8.20; N 9.73. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 56.15; H 3.30; Cl 8.29; N 9.82.

8-Гидрокси-6-[2-(гидрокси-метил)фенил]-9-(4-метилбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2d). Синтезировали аналогично **2a**. Получен из 0.35 г **1d**. Выход 0.26 г (65%), т.пл. 237–238°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3360 ш, 3299, 3241, 3191 (NH, OH), 1742, 1716, 1666 ш (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.41 с (3H, CH_3), 4.41 д.д, 4.54 д.д (2H, CH_2 , J 15.0, 6.5 Гц), 7.05 д.д (1H, OH, J 7.9, 1.3 Гц), 7.31–7.73 гр.с (8H, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 8.63 с, 8.78 с (Σ1H , N^3H), 10.93 с, 11.20 с (Σ1H , N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 21.19, 58.75, 79.79, 126.79, 126.97, 127.17, 127.32, 127.47, 128.66, 128.96, 129.08, 129.28, 129.95, 135.00, 143.21, 156.63, 163.87, 172.10, 188.13. Найдено, %: C 61.99; H 4.28; N 10.28. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 61.92; H 4.21; N 10.31.

8-Гидрокси-6-[2-(гидрокси-метил)фенил]-9-(4-метоксибензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2e). Синтезировали аналогично **2a**. Получен из 0.37 г **1e**. Выход 0.27 г (64%), т.пл. 235–236°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3325, 3245 ш, 3195 ш (NH, OH), 1739, 1723 ш, 1671 ш (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.87 с (3H, CH_3O), 4.42 д.д, 4.55 д.д (2H, CH_2 , J 14.9, 4.3 Гц), 7.05–7.07 м (1H, OH), 7.30–7.86 гр.с (8H, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 8.62 с, 8.77 с (Σ1H , N^3H), 10.91 с, 11.18 с (Σ1H , N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 55.53, 58.74, 79.86, 126.78, 126.98, 127.17, 127.33, 127.46, 128.69, 129.01, 129.26, 129.98, 131.48, 142.30, 156.64, 163.90, 172.11, 186.92. Найдено, %: C 59.69; H 4.19; N 9.79. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: C 59.58; H 4.05; N 9.93.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-[2-(гидроксиметил)-фенил]-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (2f). Раствор 0.333 г (1.0 ммоль) соединения **1a** и 0.076 г (1.0 ммоль) тиомочевины в 3 мл этилацетата выдерживали при перемешивании при комнатной температуре 24ч (до исчезновения яркокрасной окраски исходного соединения **3b**), отогнали растворитель, затерли дихлорметаном, образовавшийся осадок отфильтровали. Выход 0.36 г (88%), т.пл. 223–226°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3178 ш (NH, OH), 1756, 1714 ш, 1623 ш (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.42–4.61 м (2H, CH₂), 7.03 д (1H, OH, J 8.4 Гц), 7.32–7.80 гр.с (8H_{аром}), 10.38 с, 10.52 с (Σ 1H, N¹H), 11.88 с, 12.16 с (Σ 1H, N³H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 59.16, 81.36, 127.74, 128.01, 128.57, 129.25, 129.41, 129.63, 129.87, 130.37, 133.20, 138.02, 142.69, 164.55, 172.81, 184.48, 188.49. Найдено, %: C 58.78; H 3.81; N 10.12; S 7.76. C₂₀H₁₅N₃O₅S. Вычислено, %: C 58.67; H 3.69; N 10.26; S 7.83.

9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-[2-(гидроксиметил)фенил]-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (2g). Синтезировали аналогично **2f**. Получен из 0.41 г **1b**. Выход 0.42 г (86%), т.пл. 225–228°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3184 ш (NH, OH), 1717 ш, 1624 ш (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.40–4.56 м (2H, CH₂), 7.01 д (1H, OH, J 7.9 Гц), 7.311–7.73 гр.с (8H_{аром}), 10.33 с, 10.47 с (Σ 1H, N¹H), 11.83 с, 12.13 с (Σ 1H, N³H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 59.15, 81.30, 127.72, 127.85, 127.98, 128.66, 129.56, 129.83, 130.42, 131.22, 131.37, 131.64, 137.27, 142.67, 164.60, 172.90, 184.42, 187.18. Найдено, %: C 49.30; H 2.98; Br 16.30; N 8.58; S 6.46. C₂₀H₁₄BrN₃O₅S. Вычислено, %: C 49.19; H 2.89; Br 16.36; N 8.61; S 6.57.

8-Гидрокси-6-[2-(гидроксиметил)фенил]-9-(4-хлорбензоил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (2h). Синтезировали аналогично **2f**. Получен из 0.37 г **1c**. Выход 0.39 г (88%), т.пл. 227–230°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3196 ш (NH, OH), 1716 ш, 1621 ш (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.41–4.60 м (2H, CH₂), 7.02 д (1H, OH, J 8.0 Гц), 7.31–7.81 гр.с (8H_{аром}), 10.37 с, 10.51 с (Σ 1H, N¹H), 11.92 с, 12.19 с (Σ 1H, N³H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 59.14, 81.23, 127.45, 127.84, 128.03, 128.80, 129.92,

130.27, 131.10, 131.27, 136.67, 138.08, 142.68, 164.32, 172.68, 184.51, 187.37. Найдено, %: C 54.24; H 3.30; Cl 7.85; N 9.39; S 7.18. C₂₀H₁₄ClN₃O₅S. Вычислено, %: C 54.12; H 3.18; Cl 7.99; N 9.47; S 7.22.

8-Гидрокси-6-[2-(гидроксиметил)фенил]-9-(4-метилбензоил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (2i). Синтезировали аналогично **2f**. Получен из 0.35 г **1d**. Выход 0.36 г (86%), т.пл. 220–222°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3288 ш, 3192 ш (NH, OH), 1763, 1711 ш, 1678, 1617 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.40 с (3H, CH₃), 4.42–4.61 м (2H, CH₂), 7.02 д (1H, OH, J 8.0 Гц), 7.29–7.71 гр.с (8H_{аром}), 10.40 с, 10.54 с (Σ 1H, N¹H), 11.91 с, 12.17 с (Σ 1H, N³H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.20, 59.14, 81.23, 127.76, 128.00, 128.60, 129.56, 129.82, 130.50, 131.17, 131.29, 136.50, 138.09, 142.60, 164.40, 172.63, 184.63, 187.29. Найдено, %: C 59.69; H 4.19; N 9.84; S 7.39. C₂₁H₁₇N₃O₅S. Вычислено, %: C 59.57; H 4.05; N 9.92; S 7.57.

8-Гидрокси-6-[2-(гидроксиметил)фенил]-9-(4-метоксибензоил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (2j). Синтезировали аналогично **2f**. Получен из 0.37 г **1e**. Выход 0.37 г (84%), т.пл. 221–223°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3187 ш (NH, OH), 1716 ш, 1671, 1596 ш (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.87 с (3H, OCH₃), 4.38–4.60 м (2H, CH₂), 7.01–7.81 гр.с (9H, CH_{аром} + OH), 10.38 с, 10.54 с (Σ 1H, N¹H), 11.91 с, 12.16 с (Σ 1H, N³H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.05, 59.13, 81.40, 127.46, 127.85, 128.01, 128.70, 129.36, 129.67, 130.33, 131.88, 132.03, 142.71, 163.77, 172.69, 184.52, 187.03. Найдено, %: C 57.47; H 4.04; N 9.45; S 7.18. C₂₁H₁₇N₃O₆S. Вычислено, %: C 57.40; H 3.90; N 9.56; S 7.30.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies, Великобритания) с CCD-детектором по стандартной методике [MoK $_{\alpha}$ -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [9]. Сингония кристалла (C₂₀H₁₂ClN₃O₆·0.5C₄H₈O₂, M 469.83) моноклинная, пространственная группа I2/a, a 28.707(8) Å, b 7.3279(14) Å, c 21.571(7) Å, β 109.28(4)°, V

4283(2) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.457 г/см³, μ 0.229 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы Olex2.solve [10] и уточнена в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [11] с графическим интерфейсом OLEX2 [12]. Атомы водорода групп ОН и NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель наездника. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0806 [для 2914 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2711 (для всех 5126 независимых отражений, R_{int} 0.0541), S 1.025. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2123802 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

ИК спектры полученных соединений записаны на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two (США) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 (¹H) и 100 (¹³C) МГц] (Швейцария) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе Vario MICRO cube (Германия). Полноту протекания реакций определяли методом ультра-ВЭЖХ-МС на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (США) (колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрил-вода, скорость потока 0.6 мл/мин, УФ детектор ACQUITY UPLC PDA еL Detector, масс-детектор Xevo TQD). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F₂₅₄ (Германия), элюент – толуол–этилацетат, 5:1, проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм. Исходные – ароилпирролобензоксазепинтрионы **1a–e** синтезированы по модифицированной известной методике [13]. Остальные реактивы и растворители получены из коммерческих источников (Alfa Aesar, Merck Life Science LLC).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что при взаимодействии 3-ароилпирролобензоксазепинтрионов с мочевиной и тиомочевиной происходит атака аминогруппами реагента атомов C^{3a} и C⁴ с разрывом связи C⁴–O⁵. Получен ряд труднодоступных 1,3,6-триазаспи-

ро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионов – гидантоинов, спиро-аннелированных пиррольным циклом.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2021 г.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Масливец Анна Андреевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0555-0231>

Андреева Анастасия Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0665-6273>

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Konnert L., Lamaty F., Martinez J., Colacino E. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13757–13809. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00067
- Bergen D.C. *Epilepsy Curr.* **2009**, *9*, 102–104. doi 10.1111/j.1535-7511.2009.01307.x
- Luszczki J.J. *Pharmacol Rep.* **2009**, *61*, 197–216. doi 10.1016/S1734-1140(09)70024-6
- Lenkowski P.W., Ko S.H., Anderson J.D., Brown M.L., Patel M.K. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, *21*, 635–644. doi 10.1016/j.ejps.2004.01.004
- Araujo L.U., Grabe-Guimaraes A., Mosqueira V.C., Carneiro C.M., Silva-Barcellos N.M. *Acta Cir. Bras.* **2010**, *25*, 460–466. doi 10.1590/s0102-86502010000500014
- Kobelev A.I., Tretyakov N.A., Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Rubin M., Maslivets A.N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2864–2871. doi 10.3762/bjoc.15.280
- Кобелев А.И., Степанова Е.Е., Масливец А.Н., Баландина С.А. Пат. RU 2707195 C1 (**2019**). РФ.
- Третьяков Н.А., Масливец А.Н., Махмудов Р.Р., Масливец А.А. Пат. RU 2707197 C1 (**2019**). РФ.
- CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
- Bourhis L.J., Dolomanov O.V., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2015**, *71*, 59–75. doi 10.1107/S2053273314022207

11. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
12. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
13. Кистанова Н.С., Машевская И.В., Боздырева К.С., Масливец А.Н. *ХТС.* **2003**, *39*, 773. [Kistanova N.S., Mashevskaya I.V., Bozdyreva K.S., Maslivets A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 673–674.] doi 10.1023/A:1025170821406

Synthesis of Hydantoin Spiro-Annulated by the Pyrrole Cycle, by the Reaction of Pyrrolo[1,2-*c*][4,1]benzoxazepintriones with Urea and Thiourea

A. A. Maslivets, A. A. Andreeva, M. V. Dmitriev and A. N. Maslivets*

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

**e-mail: koh2@psu.ru*

Received August 23, 2021; revised September 12, 2021; accepted September 14, 2021

The reaction of 3-aroilpyrrolo[1,2-*c*][4,1]benzoxazepine-1,2,4-triones with urea and thiourea leads to the formation of 9-aroil-8-hydroxy-6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-1,3,6-triazaspiro[4.4]non-8-ene-2,4,7-triones and 9-aroil-8-hydroxy-6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-2-thioxo-1,3,6-triazaspiro[4.4]non-8-ene-4,7-diones, respectively. The described reaction is a convenient method for the synthesis of the difficult-to-reach heterocyclic system of 1,3,6-triazaspiro[4.4]nonenones (hydantoin spiro-annulated by the pyrrole cycle).

Keywords: hetareno[*e*]pyrrole, 3-aroilpyrrolo[1,2-*c*][4,1]benzoxazepine-1,2,4(*6H*)-triones, hydantoin, 1,3,6-triazaspiro[4.4]nonenones, urea