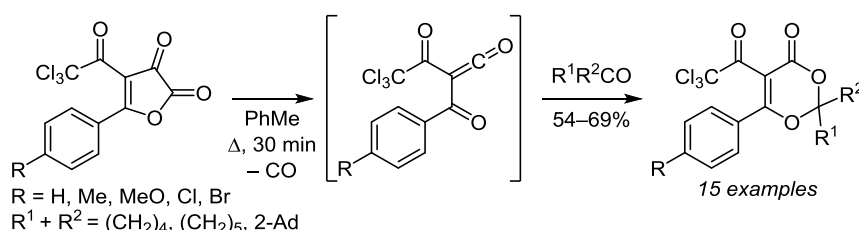


Синтез и противомикробная активность 6-арил-2-спиро-замещенных 5-трихлорацетил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов

Наталья Ю. Лисовенко^{1*}, Светлана С. Харитонова¹, Светлана Ю. Баландина¹

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Букирева, 15, Пермь 614990, Россия; e-mail: lisovn@mail.ru

Поступило 2.04.2024
Принято после доработки 23.07.2024



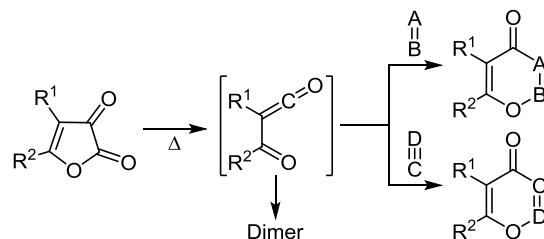
При термоллизе 5-арил-4-трихлорацетилфуран-2,3-дионов в присутствии циклических кетенов были получены 6-арил-2-спиро-замещенные 5-трихлорацетил-4*H*-1,3-диоксин-4-оны. Проведен скрининг полученных соединений на противомикробную активность.

Ключевые слова: ацетилкетены, 4,5-дизамещенные фуран-2,3-дионы, замещенные 1,3-диоксин-4-оны, противомикробная активность, региоспецифичность, термоллиз.

Реакции циклоприсоединения кетенов – один из мощных инструментов построения разнообразных гетероциклических систем. В недавних обзорах^{1–3} было показано, что реакции с участием этих интермедиатов приводят к образованию трех-, четырех-, пяти- и шестичленных циклов с разнообразным набором гетероатомов, синтез которых другими известными методами порой весьма затруднителен. Источником кетенов могут выступать различные соединения:⁴ кетоны, α-диазокарбонильные соединения, галогенангидриды карбоновых кислот, замещенные 1,3-диоксины, пиррол-2,3-дионы и др. Один из наиболее простых и удобных способов генерирования ацилкетенов – термоллиз замещенных фуран-2,3-дионов. Образующиеся кетены в отсутствие партнеров по взаимодействию могут стабилизироваться внутримолекулярно⁴ или межмолекулярно,^{5–11} а также вступать в реакции [4+2]-циклоприсоединения с альдегидами и кетонами,^{7,18,19} нитрилами,^{20,21} изоцианидами⁴ и другими гетерокумуленами^{7,18–21} (схема 1).

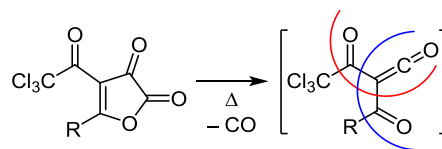
Пути стабилизации ацилкетенов, генерируемых термоллизом замещенных фуран-2,3-дионов, определяются структурой заместителей. Недавно нами были синтезированы 5-замещенные 4-трихлорацетилфуран-2,3-дионы.²² Введение сильно электроотрицательных атомов хлора в структуру фуран-2,3-дионов может существенным образом изменить их физические,

Схема 1



химические и биологические свойства. С другой стороны, в кетенах, генерируемых из таких соединений, возникают альтернативные пути [4+2]-циклоприсоединения либо по трихлорацетилкетеновому фрагменту, либо по ацилкетеновому фрагменту (схема 2).

Схема 2



Анализ литературы показал, что один из интересных классов соединений, который может быть получен таким способом, – 1,3-диоксин-4-оны, обладающие разнообразным спектром биологической активности.^{23,24}

Схема 3

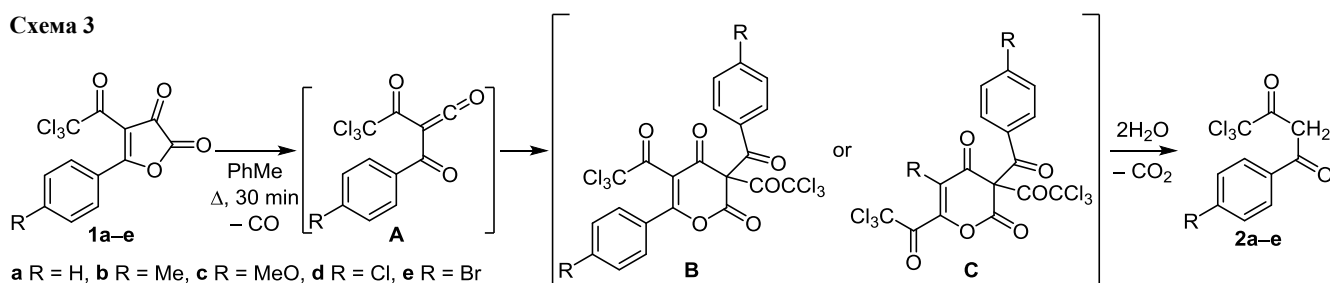
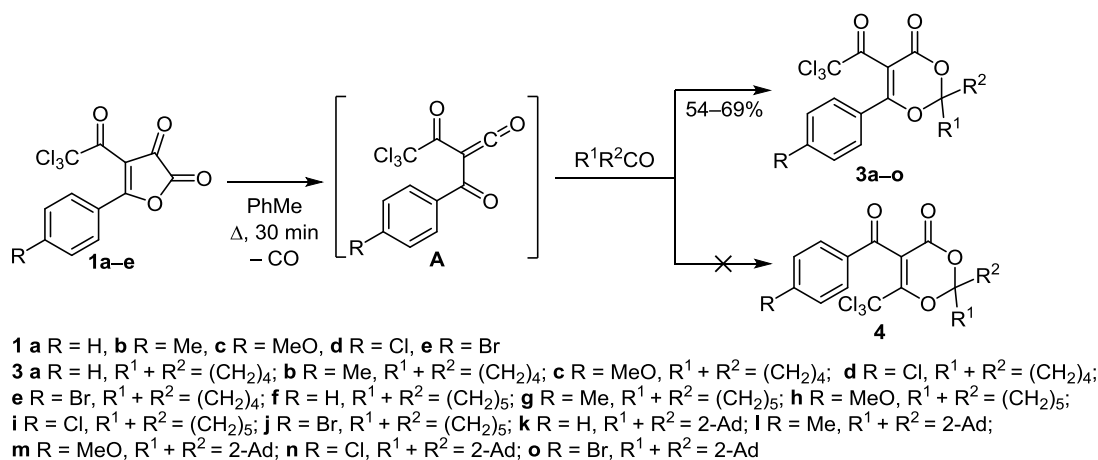


Схема 4



К примеру, описаны соединения с 1,3-диоксановой структурой, проявляющие противомикробную активность.²⁵ Также приводятся расчетные данные для серии аналогичных соединений, которые показали перспективность поиска антимикробной активности в ряду 1,3-диоксанов.²⁶

Цель настоящей работы заключалась в изучении термолита 5-замещенных 4-трихлорацетилфуран-2,3-дионов в присутствии циклических кетонов или в отсутствие таковых и в исследовании противомикробной активности полученных соединений.

При кипячении 5-арил-4-трихлорацетилфуран-2,3-дионов **1a-e** в абсолютном PhMe в течение 30 мин были получены β-дикетоны **2a-e** (схема 3), идентифицированные путем сравнения с известными образцами.²⁷

Образование соединений **2a-e** можно объяснить термическим декарбонилированием 5-замещенных 4-трихлорацетилфуран-2,3-дионов с образованием ацилкетенов **A**, вступающих в межмолекулярную реакцию [4+2]-циклоприсоединения, в которой одна молекула ацилкетена выступает в качестве диена, а вторая – в качестве диенофила с возможным образованием альтернативных димеров **B** или **C**, которые впоследствии декарбоксилируют до дикетонов **2a-e**. Попытки выделения димеров **B** или **C** (смена растворителя, изменение времени реакции) к успеху не привели.

При кипячении фуран-2,3-дионов **1a-e** в присутствии циклических кетонов в среде абсолютного PhMe были получены единственные продукты реакции – замещенные 1,3-диоксин-4-оны **3a-o** (схема 4).

Спектральные характеристики полученных соединений (соотнесение в ИК спектрах валентных колеба-

ний карбонильных групп, соотнесение сигналов атомов водорода и углерода в спектрах ЯМР) не позволяют сделать однозначного выбора между структурами соединений **3** или **4**. Поэтому структура соединения **3g** была подтверждена методом PCA (рис. 1).

Соединение **3g** кристаллизуется в виде рацемата в нецентросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии. Диоксановый цикл в соединении **3g** находится в конформации, промежуточной между искаженной "ванной" и "полукреслом", с выходом атомов C(11) и C(9) из плоскости O(2)–C(8)–C(10)–O(3) на 0.58 и 0.13 Å. Трихлорацетильный заместитель

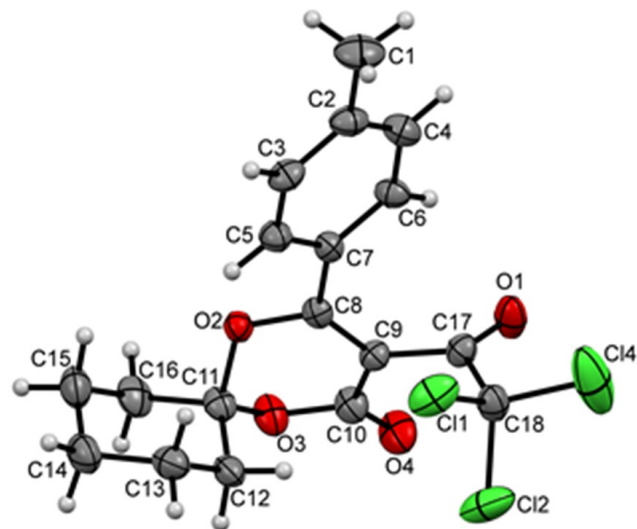


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **3g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

развернут относительно диоксанового цикла под углом близким к 90°, арильный заместитель – под значительно меньшим углом. Циклогексанный цикл ожидается находится в конформации "кресло".

Полученные 1,3-диоксин-4-оны **3a–o** – бесцветные кристаллические вещества с высокими температурами плавления, хорошо растворимы в гексане, диэтиловом эфире, труднорастворимы в этаноле или толуоле. Образование соединений **3** можно объяснить декарбонированием 5-замещенных 4-трихлорацетилфуран-2,3-дионов **1a–e**, образованием ацилкетенов **A**, которые вступают в реакции [4+2]-циклоприсоединения с карбонильными соединениями, причем молекула кетена играет роль диена системой связей $C=C-C=C$, а кетоны выступают в качестве диенофилов фрагментом $C=O$ (схема 4).

На следующем этапе работы был проведен скрининг соединений **3a–o** на противомикробную активность по отношению к доступным нам штаммам кишечной палочки *E. coli* и золотистого стафилококка *S. aureus*, в качестве препарат сравнения использовали диоксидин²⁸ (табл. 1).

Анализ полученных результатов показал, что более чувствительными к действию изученных соединений оказались грамположительные бактерии *S. aureus*. Соединения **3c–l, n** обладают выраженной бактериостатической активностью в отношении культуры

Таблица 1. Противомикробная активность полученных соединений **3a–o**

Соединение	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>	
	МИК,* мкг/мл	МБК,** мкг/мл	МИК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
3a	250	–***	–	–
3b	–	–	–	–
3c	62.5	125	–	–
3d	15.6	31.2	250	500
3e	15.6	500	–	–
3f	250	–	–	–
3g	15.6	–	–	–
3h	15.6	–	–	–
3i	15.6	125	–	–
3j	62.5	–	–	–
3k	62.5	125	–	–
3l	125	250	–	–
3m	–	–	–	–
3n	15.6	62.5	–	–
3o	–	–	–	–
Диоксидин	62.5	1000	+*4	+
Контроль культуры	+	+	+	+

* МИК – минимальная ингибирующая концентрация.

** МБК – минимальная бактерицидная концентрация.

*** "–" – отсутствие противомикробной активности в исследованных концентрациях.

*4 "+" – рост микроорганизмов.

S. aureus, ингибирование роста происходит в концентрациях 15.6–250 мкг/мл.

Анализ зависимости противомикробная активность – структура для соединений **3** показал, что наибольшую активность (МИК и МБК) проявляют соединения, имеющие в своей структуре *n*-хлорзамещенный фенильный цикл, сравнимую активность (МИК) также проявили соединения **3e, g, h**.

Таким образом, нами разработан подход к синтезу труднодоступных 2-спирозамещенных 4*H*-1,3-диоксин-4-онов на основе региоспецифичного термолита 5-арил-4-трихлорацетилфуран-2,3-дионов в присутствии циклических кетонов. Обнаружено, что некоторые синтезированные замещенные 1,3-диоксин-4-оны обладают выраженной противомикробной активностью в отношении грамположительной бактерии *S. aureus* и не оказывают такого действия на грамотрицательную бактерию *E. coli* (за исключением 8-(2,2,2-трихлорацетил)-9-(4-хлорфенил)-6,10-диоксопиридо[4,5]дец-8-ен-7-она).

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре ФСМ-1202 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 MHz (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт гексаметилдисилоксан и сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер ¹H, 77.2 м. д. для ядер ¹³C). Элементный анализ выполнен на приборе LecoCHNS-932 (LECO Europe B. V., США). Температуры плавления определены на приборе ПТП-2. Однородность полученных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинах Sorbfil-TLC-A-UV в EtOAc, а также в смесях гексан–EtOAc, 5:1, 5:2, 5:3, 5:4, проявление в парах иода.

Использованы растворители (толуол, этанол, гексан) квалификации "х.ч." после дополнительной очистки,²⁹ циклопентанон, циклогексанон, адамант-2-он – коммерческие реагенты.

Получение соединений 3a–o (общая методика). В колбу помещают 2 ммоль соответствующего фуран-2,3-диона **1a–e**,²² 2.2 ммоль циклокетона, добавляют 10 мл абсолютного PhMe и кипятят в течение 30 мин без доступа влаги воздуха. Затем отгоняют 2/3 растворителя, добавляют 1 мл гексана и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH.

8-(2,2,2-Трихлорацетил)-9-фенил-6,10-диоксопиридо[4,5]дец-8-ен-7-он (3a) получают из фуран-2,3-диона **1a** и циклопентанона. Выход 0.60 г (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 114–117°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1717 (C=O), 1751 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.97–1.98 (4H, м, 2CH₂); 2.33–2.44 (4H, м, 2CH₂); 7.45–7.49 (2H, м, H Ph); 7.57–7.58 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.8 (2C); 36.5 (2C); 95.9; 103.4; 116.4; 128.5 (2C); 131.0; 132.6 (2C); 142.5; 158.9; 166.9 (C=O); 181.3 (COCCl₃). Найдено, %: C 51.32; H 3.47. C₁₆H₁₃Cl₃O₄. Вычислено, %: C 51.16; H 3.49.

9-(*n*-Толил)-8-(2,2,2-трихлорацетил)-6,10-диоксопиридо[4,5]дец-8-ен-7-он (3b) получают из фуран-2,3-

диона **1b** и циклопентанона. Выход 0.53 г (54%), бесцветные кристаллы, т. пл. 131–132°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1711 (C=O), 1748 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.96–1.97 (4H, м, 2CH₂); 2.27–2.43 (7H, м, 2CH₂, CH₃); 7.27 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.47 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.1; 22.8 (2C); 36.4 (2C); 96.0; 102.4; 116.0; 128.2; 128.5 (2C); 129.3 (2C); 143.7; 159.2; 167.1 (C=O); 181.4 (COCCl₃). Найдено, %: C 52.80; H 3.82. C₁₇H₁₅Cl₃O₄. Вычислено, %: C 52.40; H 3.88.

9-(4-Метоксифенил)-8-(2,2,2-трихлорацетил)-6,10-диоксоспиро[4,5]дец-8-ен-7-он (3c) получают из фуран-2,3-диона **1c** и циклопентанона. Выход 0.63 г (54%), бесцветные кристаллы, т. пл. 122–124°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (C=O), 1744 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.95–1.96 (4H, м, 2CH₂); 2.30–2.43 (4H, м, 2CH₂); 3.88 (3H, с, OCH₃); 6.96 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.54 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.8 (2C); 36.5 (2C); 55.0; 96.1; 101.6; 114.0 (2C); 115.7; 123.3; 130.5 (2C); 159.3; 163.1; 166.7 (C=O); 181.7 (COCCl₃). Найдено, %: C 50.09; H 3.54. C₁₇H₁₅Cl₃O₅. Вычислено, %: C 50.34; H 3.73.

8-(2,2,2-Трихлорацетил)-9-(4-хлорфенил)-6,10-диоксоспиро[4,5]дец-8-ен-7-он (3d) получают из фуран-2,3-диона **1d** и циклопентанона. Выход 0.48 г (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 122–125°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1717 (C=O), 1734 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.08–2.13 (4H, м, 2CH₂); 2.46–2.54 (4H, м, 2CH₂); 7.59 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.66 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 23.4 (2C); 37.0 (2C); 96.4; 104.2; 116.9; 129.3; 129.5 (2C); 130.3 (2C); 139.7; 159.3; 166.2 (C=O); 181.8 (COCCl₃). Найдено, %: C 46.97; H 3.02. C₁₆H₁₂Cl₄O₄. Вычислено, %: C 46.86; H 2.95.

9-(4-Бромфенил)-8-(2,2,2-трихлорацетил)-6,10-диоксоспиро[4,5]дец-8-ен-7-он (3e) получают из фуран-2,3-диона **1e** и циклопентанона. Выход 0.48 г (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 130–132°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1713 (C=O), 1750 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.92–2.01 (4H, м, 2CH₂); 2.31–2.42 (4H, м, 2CH₂); 7.44 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.62 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 23.4 (2C); 37.0 (2C); 96.4; 104.3; 116.9; 128.3; 130.3 (2C); 130.4 (2C); 132.5; 159.2; 166.3 (C=O); 181.7 (COCCl₃). Найдено, %: C 42.31; H 2.71. C₁₆H₁₂BrCl₃O₄. Вычислено, %: C 42.28; H 2.66.

3-(2,2,2-Трихлорацетил)-4-фенил-1,5-диоксоспиро[5,5]ундец-3-ен-2-он (3f) получают из фуран-2,3-диона **1a** и циклогексанона. Выход 0.56 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 98–100°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1712 (C=O), 1745 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.56–1.86 (6H, м, 3CH₂); 2.15–2.32 (4H, м, 2CH₂); 7.45–7.49 (2H, м, H Ph); 7.56–7.61 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.7 (2C); 23.4; 33.3 (2C); 95.8; 102.7; 107.5; 128.4 (2C); 128.5; 131.2 (2C); 132.4; 158.0; 165.8 (C=O); 181.7 (COCCl₃). Найдено, %: C 52.38; H 3.81. C₁₇H₁₅Cl₃O₄. Вычислено, %: C 52.40; H 3.88.

4-(*n*-Толил)-3-(2,2,2-трихлорацетил)-1,5-диоксоспиро[5,5]ундец-3-ен-2-он (3g) получают из фуран-2,3-диона **1b** и циклогексанона. Выход 0.70 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 139–141°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1710 (C=O), 1735 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц):

1.52–1.90 (6H, м, 3CH₂); 2.13–2.31 (4H, м, 2CH₂); 2.43 (3H, с, CH₃); 7.26 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.49 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.1 (2C); 21.8; 24.0; 33.3 (2C); 95.9; 101.9; 107.2; 128.4; 128.5 (2C); 129.2 (2C); 143.5; 158.2; 165.9 (C=O); 181.9 (COCCl₃). Найдено, %: C 53.46; H 4.32. C₁₈H₁₇Cl₃O₄. Вычислено, %: C 53.56; H 4.24.

4-(4-Метоксифенил)-3-(2,2,2-трихлорацетил)-1,5-диоксоспиро[5,5]ундец-3-ен-2-он (3h) получают из фуран-2,3-диона **1c** и циклогексанона. Выход 0.70 г (55%), бесцветные кристаллы, т. пл. 123–125°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1703 (C=O), 1744 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.53–1.89 (6H, м, 3CH₂); 2.12–2.31 (4H, м, 2CH₂); 3.88 (3H, с, OCH₃); 6.96 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.57 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.8 (2C); 24.0; 33.3 (2C); 55.0; 96.0; 101.0; 107.0; 114.0 (2C); 123.4; 130.5 (2C); 158.3; 163.0; 165.5 (C=O); 182.1 (COCCl₃). Найдено, %: C 51.39; H 3.99. C₁₈H₁₇Cl₃O₅. Вычислено, %: C 51.52; H 4.08.

3-(2,2,2-Трихлорацетил)-4-(4-хлорфенил)-1,5-диоксоспиро[5,5]ундец-3-ен-2-он (3i) получают из фуран-2,3-диона **1d** и циклогексанона. Выход 0.42 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 118–120°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1724 (C=O), 1742 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.55–1.91 (6H, м, 3CH₂); 2.15–2.29 (4H, м, 2CH₂); 7.45 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.54 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.3 (2C); 24.5; 33.9 (2C); 103.6; 108.2; 129.4 (2C); 130.1; 130.3 (2C); 139.5; 158.4; 165.0 (C=O); 182.1 (COCCl₃). Найдено, %: C 48.20; H 3.39. C₁₇H₁₄Cl₄O₄. Вычислено, %: C 48.15; H 3.33.

4-(4-Бромфенил)-3-(2,2,2-трихлорацетил)-1,5-диоксоспиро[5,5]ундец-3-ен-2-он (3j) получают из фуран-2,3-диона **1e** и циклогексанона. Выход 0.47 г (66%), бесцветные кристаллы, т. пл. 113–115°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1721 (C=O), 1742 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.57–1.90 (6H, м, 3CH₂); 2.15–2.29 (4H, м, 2CH₂); 7.46 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.62 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.3 (2C); 24.5; 33.9 (2C); 96.2; 103.6; 108.3; 128.0; 130.4 (2C); 130.5; 132.4 (2C); 158.3; 165.1 (C=O); 182.1 (COCCl₃). Найдено, %: C 43.64; H 3.08. C₁₇H₁₄BrCl₃O₄. Вычислено, %: C 43.58; H 3.01.

5'-(2,2,2-Трихлорацетил)-6'-фенил-4'*H*-спиро[адамantan-2,2'-[1,3]диоксин]-4'-он (3k) получают из фуран-2,3-диона **1a** и адамантан-2-она. Выход 0.50 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 168–170°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1715 (C=O), 1750 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.82–2.03 (8H, м, H Ad); 2.20–2.28 (4H, м, H Ad); 2.71 (2H, м, H Ad); 7.46–7.50 (2H, м, H Ph); 7.56–7.60 (1H, м, H Ph); 7.64–7.66 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.7; 25.9; 32.6 (2C); 33.3 (2C); 34.3 (2C); 36.4; 95.8; 102.7; 109.9; 128.5 (2C); 128.6 (2C); 131.3; 132.4; 158.0; 165.8 (C=O); 182.0 (COCCl₃). Найдено, %: C 57.14; H 4.30. C₂₁H₁₉Cl₃O₄. Вычислено, %: C 57.10; H 4.34.

6'-(*n*-Толил)-5'-(2,2,2-трихлорацетил)-4'*H*-спиро[адамantan-2,2'-[1,3]диоксин]-4'-он (3l) получают из фуран-2,3-диона **1b** и адамантан-2-она. Выход 0.61 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 157–159°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1714 (C=O), 1746 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H,

δ , м. д. (J , Гц): 1.81–2.03 (8H, м, H Ad); 2.19–2.27 (4H, м, H Ad); 2.43 (3H, с, CH₃); 2.69 (2H, с, H Ad); 7.27 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.54 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.1; 25.8; 25.9; 32.7 (2C); 33.3 (2C); 34.2 (2C); 36.4; 95.9; 101.9; 109.6; 128.5; 128.6 (2C); 129.3 (2C); 143.5; 158.2; 165.9 (C=O); 182.1 (COCCl₃). Найдено, %: C 58.19; H 4.56. C₂₂H₂₁Cl₃O₄. Вычислено, %: C 57.98; H 4.64.

6'-(4-Метоксифенил)-5'-(2,2,2-трихлорацетил)-4'Н-спиро[адамantan-2,2'-[1,3]диоксин]-4'-он (3m) получают из фуран-2,3-диона **1c** и адамantan-2-она. Выход 0.60 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 166–168°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1712 (C=O), 1730 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.81–2.03 (8H, м, H Ad); 2.18–2.27 (4H, м, H Ad); 2.69 (2H, с, H Ad); 3.88 (3H, с, OCH₃); 6.97 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.61 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.8; 25.9; 32.7 (2C); 33.4 (2C); 34.2 (2C); 36.4; 55.0; 96.1; 100.9; 109.4; 114.0 (2C); 123.4; 130.6 (2C); 158.3; 163.0; 165.5 (C=O); 182.4 (COCCl₃). Найдено, %: C 56.16; H 4.41. C₂₂H₂₁Cl₃O₅. Вычислено, %: C 56.01; H 4.49.

5'-(2,2,2-Трихлорацетил)-6'-(4-хлорфенил)-4'Н-спиро[адамantan-2,2'-[1,3]диоксин]-4'-он (3n) получают из фуран-2,3-диона **1d** и адамantan-2-она. Выход 0.46 г (66%), бесцветные кристаллы, т. пл. 164–165°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1706 (C=O), 1752 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.82–2.03 (8H, м, H Ad); 2.15–2.27 (4H, м, H Ad); 2.69 (2H, с, H Ad); 7.46 (2H, J = 8.0, д, H Ar); 7.59 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 26.3; 26.4; 33.2 (2C); 33.9 (2C); 34.8 (2C); 36.9; 96.3; 103.6; 110.7; 129.5 (2C); 130.1; 130.4 (2C); 139.5; 158.4; 165.0 (C=O); 182.4 (COCCl₃). Найдено, %: C 52.88; H 3.71. C₂₁H₁₈Cl₄O₄. Вычислено, %: C 52.97; H 3.81.

6'-(4-Бромфенил)-5'-(2,2,2-трихлорацетил)-4'Н-спиро[адамantan-2,2'-[1,3]диоксин]-4'-он (3o) получают из фуран-2,3-диона **1e** и адамantan-2-она. Выход 0.35 г (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 145–148°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1705 (C=O), 1748 (COCCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.82–2.03 (8H, м, H Ad); 2.14–2.26 (4H, м, H Ad); 2.69 (2H, с, H Ad); 7.51 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.63 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 26.2; 26.4; 33.2 (2C); 33.9 (2C); 34.8 (2C); 36.9; 96.3; 103.6; 110.7; 128.0; 130.5 (2C); 130.6; 132.5 (2C); 158.4; 165.1 (C=O); 182.4 (COCCl₃). Найдено, %: C 48.32; H 3.39. C₂₁H₁₈BrCl₃O₄. Вычислено, %: C 48.45; H 3.49.

Рентгеноструктурный анализ соединения 3g проведен на на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies) с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2)K, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK.³⁰ Структура расшифрована с помощью программ SHELXS³¹ и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL³² с графическим интерфейсом WinGX.³³ Положения атомов водорода уточнены по модели "наездник". Моноклинная сингония, пространственная группа Cc , C₁₈H₁₇Cl₃O₄, M 403.67; a 9.193(3), b 18.658(5), c 11.379(3) Å; β 106.05(3)°;

V 1875.8(9) Å³; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.429 г/см³; μ 0.508 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0528 (для 2395 отражений с $I > 2\sigma(I)$), wR_2 0.1467 (для всех 2979 независимых отражений), S 1.089. Полный набор кристаллографических данных соединения **3g** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2337689).

Исследование антимикробной активности синтезированных соединений 3a–o проведено в лаборатории "Бактерицид" Пермского государственного национального исследовательского университета методом двукратных серийных микроразведений в питательном бульоне,³⁴ содержащем различные концентрации изучаемых соединений. В качестве тест-культур использованы условно-патогенные микроорганизмы: *S. aureus* (№ 906), *E. coli* (№ 1257). Исходные разведения бактерий готовят в физиологическом растворе из суточной агаровой культуры по стандарту McFarland с использованием денситометра. После ряда разведений конечная концентрация клеток в опыте составляет 2.5×10^5 микробных тел/мл.

В приготовленные серии разведений исследуемых соединений, предварительно растворенных в диметилсульфоксиде, в лунки микропланшета, содержащие по 150 мкл определенной концентрации испытуемого вещества, вносят 150 мкл инокулята культуры. В последних рядах содержится питательная среда и культура в равных объемах (контроль). Максимальная концентрация соединений – 1000 мкг/мл. После культивирования при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в термостате через 24 ч и 7 сут микропланшеты помещают в спектрофотометр Epoch и регистрируют оптическую плотность (ОП) культуральной жидкости при длине волны 540 нм. С помощью программного обеспечения Gen 5 спектрофотометра для микропланшетов Epoch установлена зависимость показателей ОП от роста клеток микроорганизмов в разных концентрациях соединений. Последняя лунка ряда с задержкой роста соответствовала минимальной подавляющей концентрации соединения.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H, ¹³C соединений **3a–o**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Heravi, M. M.; Talaei, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2014**, *113*, 143.
- Heravi, M. M.; Talaei, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2015**, *114*, 147.
- Heravi, M. M.; Talaei, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2016**, *118*, 195.
- Kollenz, G.; Penn, G.; Ott, W.; Peters, K.; Peters, E.-M.; von Schnering, H. G. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1310.
- Wentrup, C.; Heilmayer, W.; Kollenz, G. *Synthesis* **1994**, *12*, 1219.
- Vostrov, E. S.; Leont'eva, E. V.; Tarasova O. P.; Maslivets, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 103.
- Stadler, A.; Zangger, K.; Belaj, F.; Kollenz, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6757.
- Kappe, C. O.; Evans, R. A.; Kennard, C. H. L.; Wentrup, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4234.

9. Lisovenko, N. Yu.; Krasnykh, O. P.; Aliev, Z. G.; Vostrov, E. S.; Tarasova, O. P.; Maslivets, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 1314.
10. Maslivets, A. N.; Lisovenko, N. Yu.; Krasnykh, O. P.; Tarasova, O. P.; Aliev, Z. G.; Atovmyan, L. O. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, 51, 850.
11. Silaichev, P. S.; Maslivets, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 1261.
12. Андрейчиков, Ю. С.; Гейн, Л. Ф.; Плахина, Г. Д. *Журн. орган. химии* **1980**, 16(11), 2336.
13. Lisovenko, N. Yu.; Maslivets, A. N.; Aliev, Z. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 132.
14. Lisovenko, N. Yu.; Maslivets, A. N.; Aliev, Z. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, 40, 1053.
15. Vostrov, E. S.; Leont'eva, E. V.; Tarasova, O. P.; Maslivets, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, 40, 1058.
16. Nekrasov, D. D.; Shurov, S. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 1245.
17. Lisovenko, N. Yu.; Nekrasov, D. D.; Karmanov, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1357.
18. Minami, T.; Yamauchi, Y.; Ohschiro, Y.; Agawa, T.; Murai, S.; Sonoda, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 8, 904.
19. Abd El-Nabi, H. A.; Kollenz, G. *Monatsh. Chem.* **1997**, 128, 381.
20. Lisovenko, N. Yu.; Maslivets, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, 40, 247.
21. Lisovenko, N. Yu.; Maslivets, A. N.; Aliev, Z. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 117.
22. Lisovenko, N. Y.; Nasibullina, E. R.; Kharitonova, S. S.; Myshkina, O. A. *Synthesis* **2021**, 53, 1955.
23. Lee, Y. S.; Lee, Y. S.; Lee, J. Y.; Kim, S. N.; Lee, C.-K.; Park, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2625.
24. Scholz-Pedretti, K.; Eberhardt, W.; Rupprecht, G.; Beck, K.-F.; Spitzer, S.; Pfeilschifter, J.; Kaszkin, M. *Br. J. Pharmacol.* **2000**, 130, 1183.
25. Sampaio, G. M. M.; Teixeira, A. M. R.; Coutinho, H. D. M.; Sena, D. M., Jr.; Freire, P. T. C.; Bento, R. R. F.; Silva, L. E. *EXCLI J.* **2014**, 13, 1022.
26. Ristovski, J. T.; Janković, N.; Borčić, V.; Jain, S.; Bugarčić, Z.; Mikov, M. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, 155, 42.
27. Ратнер, В. Г.; Хомутов, О. Г.; Карпенуо, Н. С.; Филякова, В. И.; Пашкевич, К. И. Патент RU 2100345C1.
28. U.S. National Library of Medicine; <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/dioxydine>.
29. Беккер, Х.; Беккерт, Р.; Бергер, В.; Гевальд, К. *Органикум*; Мир: Москва, 2008.
30. *CrysAlisPro, Version 1.171.37.33*; Agilent Technologies.
31. Sheldrick G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
32. Sheldrick G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
33. Farrugia L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, 45, 849.
34. Миронов, А. Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*; Гриф и К: Москва, 2012, ч. I.