

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ (2-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-1H-ИНДОЛ-3-ИЛ)(2-ФЕНИЛГИДРАЗИНО)АЦЕТАТОВ

Эфиры 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)уксусных кислот взаимодействуют с фенилгидразином, образуя с препаративным выходом продукты региоселективного присоединения последнего в  $\alpha$ -(C<sup>2</sup>)-положение экзоэтиленовой связи – (2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)(2-фенилгидразино)ацетаты, обладающие выраженной противомикробной активностью. Обсуждается строение полученных соединений, установленное с помощью методов ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и масс-спектрометрии.

Известно, что реакция 3-(2-оксо-2-X-этилиден)-1H-индол-2-онов (I, X = Alk, Ar, Ht) с гидразинами в мягких условиях приводит к 2',4'-дигидроспиро[индол-3,3'-пиразол]-2(1H)-онам (II) [1–7] (схема 1). Соединения (II) образуются, по-видимому, в результате внутримолекулярной спиро-гетероциклизации промежуточных 3-(2-гидразино-2-X-этилиден)-1H-индол-2-онов (III) по 3-экзоэтиленовой связи в  $\beta$ -положение (C<sup>3</sup>) индольного кольца. В некоторых случаях устойчивые гидразоны (III) были выделены и идентифицированы [5, 8].

При действии 2-гидразино-1H-бензимидазола на 3-(2-арил-2-оксоэтилиден)-1H-индол-2-оны (I, X = Ar) образуются как соответствующие гидразоны (III), так и продукты циклизации по карбонильной группе лактама – 3-арил-1-(1H-бензимидазол-2-ил)-1H-пиридазино[3,4-b]индолы (IV) [8]. Сообщалось о том, что нагревание фенацилиденоксиндола (I, R = R' = H, X = Ph) с гидразином приводит к восстановлению до оксиндола и отщеплению фенилглиоксала в виде гидразона [1, 2] (схема 1). Атака гидразина при этом, вероятно, осуществляется по электронодефицитному центру  $\alpha$ -(C<sup>1</sup>) индолинона (I).

Отметим, что у некоторых спирогетероциклов (II) была обнаружена противомикробная активность [7], а у соединений (III) и (IV) инсектицидное действие [8], и это указывает на практическую значимость продуктов N-нуклеофильных превращений илиденоксиндолов (I).

Недавно нами было показано, что в отличие от X-ацильных производ-

ных илиденоксиндолов (I, X = Alk, Ar, Ht) близкие к ним по строению эфиры 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)уксусных кислот (I, X = OAlk) иначе реагируют с гидразином. В среде уксусной кислоты образуется смесь продуктов  $\alpha$ -присоединения по экзоэтиленовой связи по отношению к сложноэфирной группе (с последующей рециклизацией) – 3,3a,5,9b-тетрагидро-1H-пиразо-

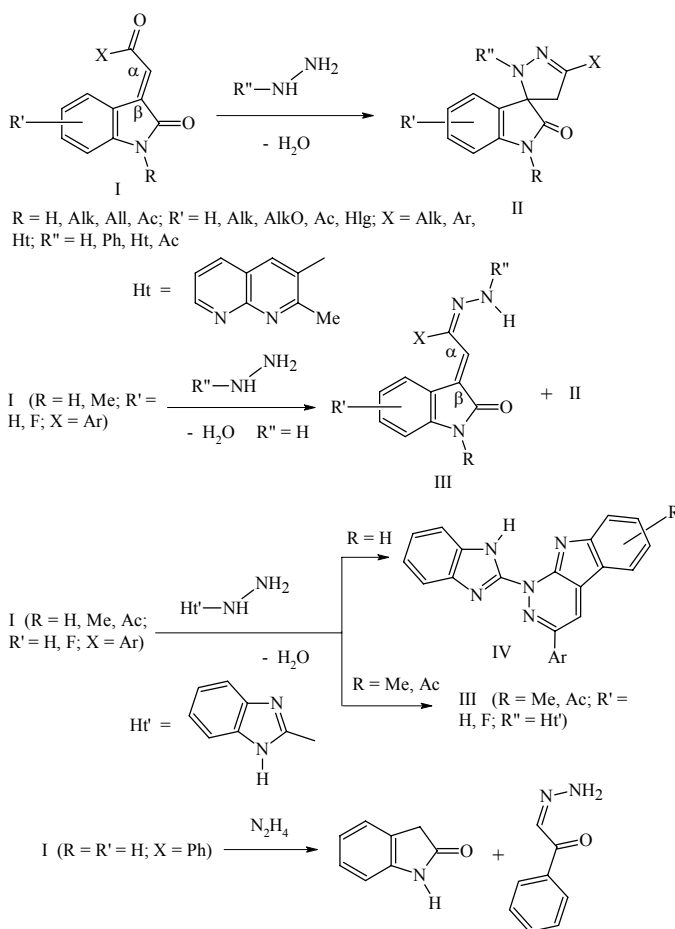


Схема 1. Реакции 3-(2-оксо-2-X-этилиден)-1H-индол-2-онов с гидразинами

ло[3,4-*c*]хинолин-1,4(2*H*)-дион (V) и  $\beta$ -присоединения – 1-ацетил-5'*H*-спиро[индол-3,3'-пирозолидин]-2,5'(1*H*)-дион (VI) [9, 10] (схема 2).

Присоединение ароматических аминов по экзоциклической кратной связи субстратов (I, X = OAlk) в отличие от гидразина протекает региоселективно по  $\alpha$ -положению, что приводит к эфирам 2-ариламино-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)уксусных кислот (VII) [11, 12] (схема 2). По нашим данным, атака моно- и бинуклеофилов направлена преимущественно на электрофильный центр  $\alpha$ -(C<sup>2</sup>) оксиндолилиденацетатов (I, X = OAlk) [9, 12–14].

Таким образом, по совокупности литературных данных, атаке гидразинами (и аминами) подвергаются четыре электрофильных центра илиденноксидолов (I, X = Alk, Ar, Ht, OAlk): при атомах C<sup>2</sup> (NC<sup>2</sup>=O), C<sup>3</sup> ( $\beta$ -положение 3-экзоэтиленовой связи), C<sup>1'</sup> ( $\alpha$ -положение) и C<sup>2'</sup> (XC<sup>2'</sup>=O); *a priori* предсказать направление нуклеофильной атаки затруднительно.

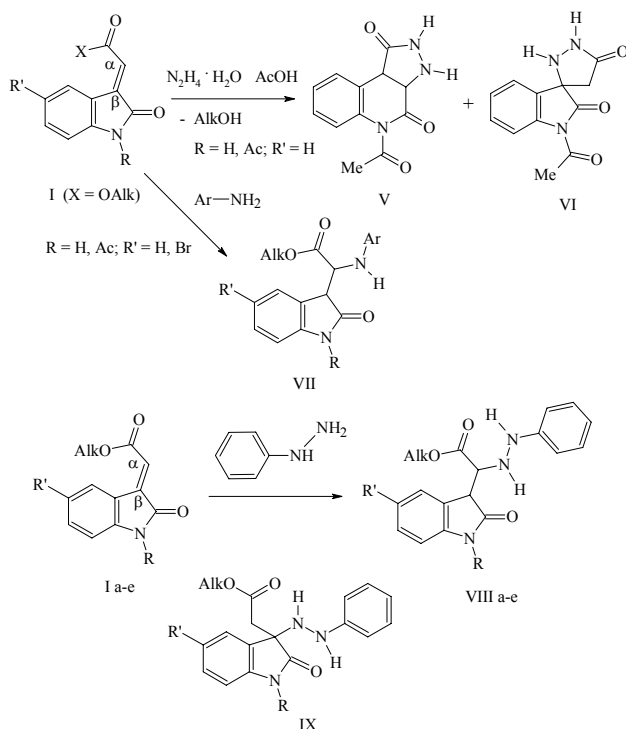
Мы установили, что действие фенилгидразина на эфиры 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-

индол-3-илиден)уксусных кислот (Ia–e) при кипячении смесь в этаноле приводит с препаративным выходом к образованию (2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)(2-фенилгидразино)ацетатов (VIIIa–e) (схема 2). Соединения (VIII) являются продуктами региоселективного присоединения первичной аминогруппы фенилгидразина по экзоэтиленовой связи субстрата (I) не в  $\beta$ -(C<sup>3</sup>)-, как можно было ожидать по сравнению с аналогичными реакциями ацилметилениноксидолов (I, X = Alk, Ar, Ht), а в  $\alpha$ -(C<sup>2</sup>)-положение к сложноэфирному звену.

Полученные соединения (VIIIa–e) представляют собой бесцветные или слегка желтоватые кристаллические вещества, не растворимые в воде, трудно растворимые в обычных органических растворителях и легко растворимые в диметилформамиде (ДМФА) и диметилсульфоксиде (ДМСО). Спектральные характеристики синтезированных веществ не противоречат их структуре.

В ИК спектрах соединений (VIII) присутствуют хорошо согласующиеся со структурной широкие полосы валентных колебаний аминогрупп фенилгидразиновой фрагмента и амидной группы лактама 3130–3293 см<sup>-1</sup>, а также полосы карбонильных групп сложного эфира 1720–1732 см<sup>-1</sup> и лактама 1673–1696 см<sup>-1</sup>. Таким образом, сложноэфирная группа исходных субстратов (I) не принимает участия в реакции с фенилгидразином.

Сигналы протонов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H индолинонов (VIIIa–e) удвоены, в том числе присутствуют парные сигналы двух vicинальных метиновых протонов фрагмента C<sup>2</sup>H–C<sup>3</sup>H при  $\delta$  4,11–4,38 м.д. и 4,35–4,73 м.д. Характер этих сигналов определяется наличием, по крайней мере, двух диастереомеров, а полученные данные согласуются со спектральными характеристиками эфиров 2-ариламино-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)уксусных кислот (VII) [12]. Наличие пары взаимодействующих метиновых протонов позволяет отвергнуть региоизомерную структуру эфиров 2-оксо-3-(2-фенилгидразино)-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-илуксусных кислот (IX) с метиленовой группой CH<sub>2</sub> (схема 2). Возможность образования последних первоначально нельзя было исключить, прини-



I, VIII, Alk = CH<sub>3</sub>: R = H, R' = H (a), Br (б), R = CH<sub>3</sub>CO, R' = H (в); Alk = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: R = H, R' = H (г), Br (д), R = CH<sub>3</sub>CO, R' = H (е).

Схема 2. Взаимодействие эфиров 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусных кислот с ариламинами, гидразингидратом и фенилгидразином

мая во внимание литературные данные, в том числе, о  $\beta$ -присоединении аминов по экзоэтиленовой связи илиденосиндолов (I) [15]. Спектр соединения (VIIIa) представлен на рис. 1.

Таким образом, реакция соединений (Ia–e) с фенилгидразином протекает как региоселективное присоединение последнего по экзоэтиленовой связи в  $\alpha$ -положение к сложноэфирному звену. Изменение направления присоединения нуклеофилов, в том числе фенилгидразина, в  $\alpha$ -C<sup>2</sup>-положение оксиндолилиденацетатов (I, X = OAlk) [11–14] по сравнению с обычной  $\beta$ -C<sup>3'</sup>-атакой для 3-ацилметил-1*H*-индол-2-онов (I, X = Alk, Ar, Ht), вероятно, обусловлено большим электроноакцепторным влиянием сложноэфирной группы первых субстратов по сравнению с (гет)ароильным звеном последних.

Одной из основных задач нашего исследования является поиск биологически активных соединений среди 2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-илпроизводных карбоновых кислот и структурно близких соединений. В результате биологических испытаний *in vitro* полученных соединений (VIII) нами обнаружена выраженная противомикробная активность по отношению к эталонным штаммам золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* и кишечной палочки *Escherichia coli*.

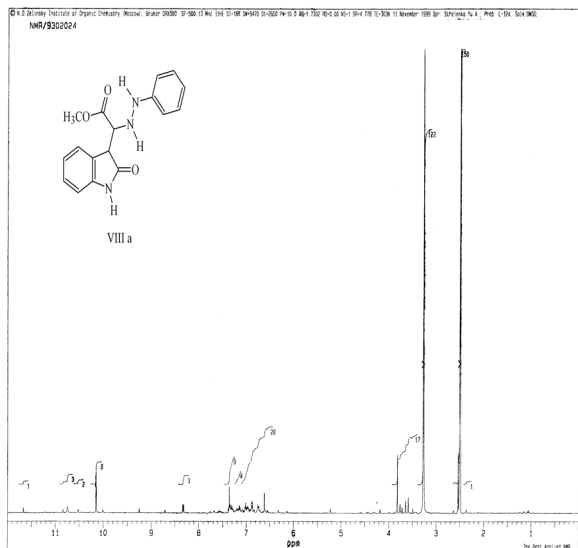


Рисунок 1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) метилового эфира (2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил) (2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIa)

### Экспериментальная химическая часть

ИК спектры соединений (VIII) записаны на спектрофотометре Specord M-80 в пасте с вазелиновым маслом. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H индолинонов (VIII) получены на приборе Bruker DRX-500 (500,13 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр соединения (VIIIa) снят на спектрометре Finnigan MAT INCOS-50 в режиме прямого ввода (электронный удар). Протекание реакций контролировали, а индивидуальность соединений (VIIIa–e) подтверждали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Silufol UV-254® в системе бензол – диэтиловый эфир – ацетон, 10:9:1, хроматограммы проявляли парами иода. Исходные эфиры (2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусных кислот (Ia–e) получали по описанному ранее методу [16–18].

**Синтез эфиров (2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)(2-фенилгидразино)уксусных кислот (VIIIa–e).** К раствору 10 ммоль эфиров (Ia–e) в 70–100 мл этанола добавляют при перемешивании 1.08 г (10 ммоль) фенилгидразина и смесь кипятят 0,5–2 ч (контроль методом ТСХ). Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают целевые соединения (VIIIa–e).

**Метилловый эфир (2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)(2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIa).** Выход 2,46 г (79%), т. пл. 148–149°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3287 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH), 3130–3185 (N<sup>1</sup>HCO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH), 1728 (C=O эфирн.), 1696 (N<sup>1</sup>HCO), 1618, 1597, 1466. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 3,65 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,82 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 4,18 д, 4,32 д (2H, C<sup>3</sup>H, C<sup>2</sup>H, *J* 4,3 Гц), 4,47 д, 4,65 д (2H, C<sup>3</sup>H, C<sup>2</sup>H, *J* 5,6 Гц), 5,22 уш. с (2H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH), 6,62 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH), 6,77–7,36 гр. с (18H, 2 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,38 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH), 10,26 с (1H, N<sup>1</sup>H), 10,64 с (1H, N<sup>1</sup>H). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub><sup>+</sup>): 311 (14) [M]<sup>+</sup>, 252 (3) [M – COOCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> или [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>, 203 (37) [M – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> или [C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 172 (35) [M – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH<sub>2</sub> – OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> или [C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 147 (40) [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO]<sup>+</sup> или [C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 144 (34) [M – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH<sub>2</sub> – COOCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> или [C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO]<sup>+</sup>, 133 (100) [оксиндол = C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO]<sup>+</sup>, 108 (38) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 92 (72) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH]<sup>+</sup>, 77 (61) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 65,29; H 5,72; N 13,34. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 65,58; H 5,50; N 13,50.

**Метилловый эфир (5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил) (2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIб).** Выход 2,50 г (64%), т. пл. 166–167°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3275 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 3140–3192 ( $\text{N}'\text{HCO}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 1722 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{эфирн.}}$ ), 1688 ( $\text{N}'\text{HCO}$ ), 1623, 1605, 1470. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3,72 с (3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,86 с (3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4,23 д, 4,38 д (2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  4,6 Гц), 4,54 д, 4,73 д (2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  5,8 Гц), 5,48 уш. с (2H,  $2\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 6,55 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 6,75–7,48 гр. с (16H, 2  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,52 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 10,15 с (1H,  $\text{N}'\text{H}$ ), 10,47 с (1H,  $\text{N}'\text{H}$ ). Найдено, %: C 52,12; H 3,97; Br 20,23; N 10,59.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 52,32; H 4,13; Br 20,48; N 10,77.

**Метилловый эфир (1-ацетил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)(2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIв).** Выход 2,60 г (73%), т. пл. 137–138°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3265 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 3135–3172 ( $\text{N}'\text{CO}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 1720 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{эфирн.}}$ ), 1685, 1673 ( $\text{N}'\text{CO}$ ), 1610, 1590, 1455. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2,62 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,66 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3,60 с (3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,73 с (3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4,12 д, 4,24 д (2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  4,0 Гц), 4,35 д, 4,56 д (2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  5,2 Гц), 5,40 уш. с (2H,  $2\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 6,80 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 6,84–7,48 гр. с (18H, 2  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,58 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ). Найдено, %: C 64,70; H 5,58; N 11,77.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 64,58; H 5,42; N 11,89.

**Этиловый эфир (2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)(2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIг).** Выход 2,63 г (81%), т. пл. 150–151°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3293 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 3135–3182 ( $\text{N}'\text{HCO}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 1732 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{эфирн.}}$ ), 1692 ( $\text{N}'\text{HCO}$ ), 1615, 1604, 1470. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1,20 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,26 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,82 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,88 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,16 д, 4,27 д (2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  4,5 Гц), 4,50 д, 4,66 д (2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  5,7 Гц), 5,44 уш. с (2H,  $2\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 6,57 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 6,75–7,32 гр. с (18H, 2  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,32 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 10,47 с (1H,  $\text{N}'\text{H}$ ), 10,65 с (1H,  $\text{N}'\text{H}$ ). Найдено, %: C 66,52; H 5,67; N 13,11.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 66,45; H 5,89; N 12,91.

**Этиловый эфир (5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил) (2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIд).** Выход 2,63 г (68%), т. пл. 158–159°C. Спектр ЯМР

$^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1,18 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,23 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,77 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,84 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,11 д, 4,23 д (2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  4,9 Гц), 4,46 д, 4,61 д (2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  6,2 Гц), 5,72 уш. с (2H,  $2\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 6,43 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 6,65–7,33 гр. с (16H, 2  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,69 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 10,73 с (1H,  $\text{N}'\text{H}$ ), 10,90 с (1H,  $\text{N}'\text{H}$ ). Найдено, %: C 53,61; H 4,58; Br 19,87; N 10,52.  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 53,48; H 4,49; Br 19,77; N 10,39.

**Этиловый эфир (1-ацетил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил) (2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIе).** Выход 2,60 г (70%), т. пл. 144–145°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1,22 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,28 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,55 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,63 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3,78 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,83 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,15 д, 4,28 д (2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  4,2 Гц), 4,38 д, 4,61 д (2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  5,6 Гц), 5,53 уш. с (2H,  $2\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 6,85 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ), 6,90–7,57 гр. с (18H, 2  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,71 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$ ). Найдено, %: C 65,09; H 5,71; N 11,27.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 65,38; H 5,76; N 11,44.

#### Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность полученных соединений (VIII) по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* M<sub>17</sub> и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* P-209 определяли стандартным методом двукратных серийных разведений в мясо-пептонном бульоне при бактериальной нагрузке от 250 тысяч до 5 млн микробных единиц в 1 мл раствора [19, 20]. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) соединения – максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития бактериальной культуры. Бактериостатический эффект соединений сравнивали с действием применяемых в медицине современных антибактериальных препаратов группы 4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты – флумеквина, оксолиниевой, налидиксовой кислот и норфлоксацина [20–22].

Установлено, что эфиры (VIIIа–е) обладают выраженным бактериостатическим эффектом при МПК от 62,5 до 1000 мкг/мл, причем у них наиболее отчетливо выражено противостафилококковое действие. Эти соединения, в целом, уступают по противомик-

робной активности наиболее эффективным фторсодержащим препаратам оксоиндолинового ряда (МПК 0,5 – 256 мкг/мл).

Как нами ранее было показано, 3-оксоиндиден-1*H*-индол-2-оны (I) проявляют значительное противомикробное действие (МПК до 3,9 мкг/мл) [17]. Переход от соединений (I), имеющих ацилметиленовый фрагмент, к продуктам нуклеофильного присоединения по двойной экзоэтиленовой

связи (VII) и (VIII) уменьшает бактериостатический эффект, что также ранее наблюдалось на близких объектах [23]. Таким образом, мы вновь подтверждаем предположение о том, что активированная акцепторными заместителями кратная связь является профармакофорным звеном, ответственным за проявление максимального антибактериального эффекта в функционализированных олефинах [17, 23].

#### Список использованной литературы:

1. Жунгиету Г.И. Оксидол и его производные. Кишинев: изд-во «Штиинца», 1973. 196 с.
2. Жунгиету Г.И., Драгалина Г.А., Дорофеенко Г.Н. Взаимодействие индолов и оксиндолов с некоторыми альдегидами // Химия гетероциклических соединений. 1973. №1. С. 40-44.
3. Otomasu H., Tanaka T., Aoyagi M. Spiro heterocyclic compounds. II. Synthesis of spiro[indoline-3,3'-(5'-pyrazolin)]-2-ones and related compounds // Chem. Pharm. Bull. 1976. Vol. 24. N 4. P. 782-787. – Chem. Abstr. 1976. Vol. 85. N 7. 46497a.
4. Hassan K.M., Khalil Z.H. A convenient synthesis of spiro heterocyclic compounds // J. prakt. Chem. 1979. Bd. 321. N 5. S. 870-875. – Chem. Abstr. 1980. Vol. 92. N 19. 163921q.
5. Joshi K.C., Dandia A., Bhagat S. Investigation on the reactions of fluorine containing 1,3-dihydro-3-(2-phenyl-2-oxoethylidene)-2*H*-indol-2-ones with hydrazine derivatives // Indian J. Chem. 1992. Vol. 31A. N 2. P. 98-104. – РЖ Химия. 1993. 12Ж 398.
6. Al-Thebeiti M.S. Synthesis of some new spiro[indoline-3-heterocycle]-2-one derivatives // Heteroat. Chem. 1994. Vol. 5. N 5-6. P. 571-577. – Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. N 5. 55734f.
7. Mogilaiah K., Rao R.B. Studies in spiroheterocycles: Part II – Synthesis and antibacterial activity of some novel spiro[indole-pyrazolines], spiro[indole-pyrimidines] and spiro[indole-1,5-benzodiazepines] containing 1,8-naphthyridine moiety // Indian J. Chem. B. 1998. Vol. 37B. №2. P. 139-144. – РЖ Химия. 1999. 14Ж 223.
8. Sharma K., Jain R., Joshi K.C. Synthesis and insecticidal activity of some novel indole derivatives // Indian J. Heterocycl. Chem. 1992. Vol. 1. N 4. P. 189-192. – Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. N 5. 48259c.
9. Козьминых В.О., Ломидзе К.Ш., Гончаров В.И., Аксенов А.В., Козьминых Е.Н., Березин А.Н. Необычная реакция эфиров (2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусной кислоты с гидразином // Химия гетероциклических соединений. 2005. №5 (455). С. 792-793.
10. Козьминых Е.Н., Аксенов А.В., Козьминых В.О., Ломидзе К.Ш., Березин А.Н. Необычное взаимодействие эфиров (2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусной кислоты с гидразином // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы. Том 2. Труды Третьей Международной конф. «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов», Черногловка, 20-23 июня 2006 г. Под ред. докт. хим. наук В.Г. Карцева. Москва: ICSPF PRESS, 2006. С. 139-140.
11. Березин А.Н., Козьминых Е.Н., Козьминых В.О. Новая региоспецифичная аминоксидольная реакция // V Молодежная научная школа-конф. по органической химии. Тез. докл. Екатеринбург, 22-26 апреля 2002 г. Екатеринбург: изд-во УрО РАН, 2002. С. 89.
12. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Аксенов А.В., Козьминых Е.Н., Ломидзе К.Ш., Березин А.Н. Региоселективное присоединение ариламинов по экзоэтиленовой связи эфиров 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусных кислот // Журнал органической химии. 2006. Т. 42. №9. С. 1373-1376.
13. Ломидзе К.Ш., Козьминых Е.Н., Березин А.Н., Козьминых В.О. (2-Оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)производные 2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-она, хиноксалин-2(1*H*)-она и 1,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-3(2*H*)-она // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Том 3. Химия синтетических индольных систем. Под ред. В.Г. Карцева. Москва: IBS PRESS, 2004. С. 547-548.
14. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Ломидзе К.Ш. Взаимодействие эфиров 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусной кислоты с 1,2-диаминами // Химия гетероциклических соединений. 2006. №1 (463). С. 133-135.
15. Roth H.J., Lausen H.H. Isatin as electrophilic component in Mannich reaction // Arch. Pharm. (Weinheim). 1973. Bd. 306. N 10. S. 767-775. – Chem. Abstr. 1974. Vol. 80. N 5. 27049m.
16. Козьминых Е.Н., Березина Е.С., Козьминых В.О. Взаимодействие изатинов с ацилметилентрифенилфосфоранами // Журнал общей химии. 1996. Т. 66. №7. С. 1128-1133.
17. Козьминых Е.Н., Березина Е.С., Колла В.Э., Шеленкова С.А., Воронина Э.В., Козьминых В.О. Синтез и биологическая активность замещенных 3-ацилметилена- и 3-гидрокси-2-индолонов // Химико-фармацевтический журнал. 1997. Т. 31. №2. С. 31-36.
18. Osman F.H., El-Samahy F.A. The reaction of isatin with alkoxy carbonylmethylene(triphenyl)phosphoranes // Phosphorus, Sulfur and Silicon and Relat. Elem. 1998. Vol. 134-135. P. 437-446. – РЖ Химия. 1999. 11Ж 274.
19. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. Москва, 1971. С. 100, 109-117.
20. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Москва: изд-во ЗАО «Объединенная редакция «Боргес», 2002. 381 с.
21. Глушков Р.Г., Левшин И.Б., Марченко Н.Б., Падейская Е.Н. Антибактериальные препараты группы хинолонкарбоновой кислоты (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 1984. Т. 18. №9. С. 1048-1064.
22. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. Москва: изд-во «Биоформ», 1995. 208 с.
23. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Оборин Д.Б., Ломидзе К.Ш., Березин А.Н. Синтез биологически активных 3-индоллилпроизводных хиноксалина и пиридо[2,3-*b*]пиразина реакцией 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)ацетатов с 1,2-диаминоциклогексаном и 2,3-диаминопиридином // Вестник Оренбургского гос. ун-та. Оренбург, 2006. Вып. 12. С. 82-87.