

Н. І. Земляна¹, Т. М. Карножицька¹, Т. Л. Павловська^{2,3}, О. В. Мазепа⁴,
В. І. Мусатов², В. В. Ліпсон¹⁻³

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України»,
61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10. E-mail: lipson@ukr.net

² ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАМН України

³ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

⁴ Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України

Доміно-реакції ізатинів з 5-амінопіразолами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном

Мета роботи – встановити направленість взаємодії ізатинів з 5-амінопіразолами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном у різних умовах.

Результати та їх обговорення. Доміно-реакції ізатинів, 5-амінопіразолів та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (кислоти Мельдрума) у спиртовому середовищі завершуються утворенням суміші піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінів та 3-(5-амінопіразол-3-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів з переважним вмістом спіро-сполук. 3-(5-Амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксіндоліни лише в результаті ретророзпаду на вихідні ізатин та амінопіразол у присутності кислоти Мельдрума можуть дуже повільно з низькими виходами перетворюватися на піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндоліни.

Експериментальна частина. Кип'ятінням у метанолі еквімолярних кількостей ізатинів, 5-амінопіразолів та кислоти Мельдрума одержано суміші піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінів та 3-(5-амінопіразол-3-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів, які розділені кристалізацією. Вихід спіро-сполук складає 26-82 %, а 3-(5-амінопіразол-3-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів – 5-23 %. Перетворення останніх у присутності кислоти Мельдрума на спіро-сполуки відбувається при тривалому кип'ятінні у спиртовому середовищі і супроводжується вкрай низькими виходами. Структуру і склад усіх синтезованих сполук доведено даними ЯМР ¹H, мас-спектрів і елементним аналізом.

Висновки. Встановлено, що у трикомпонентних реакціях ізатинів, 5-амінопіразолів і 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону реалізуються два конкуруючих напрямки взаємодії ізатину з нуклеофілами. Один з них – нуклеофільне приєднання C⁴ реакційного центра амінопіразолу до карбонільної групи ізатину приводить до 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів. А інший – конденсація ізатину з діоксан-4,6-діоном за Кньювенегелем започатковує доміно-процес, який завершується утворенням переважних продуктів реакції – піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінів.

Ключові слова: піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндоліни; 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксіндоліни; ізатини; 5-амінопіразоли; 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон; доміно-реакції

N. I. Zemlyana, T. M. Karnozhitska, T. L. Pavlovska, O. V. Mazepa, V. I. Musatov, V. V. Lipson
Domino-reactions of isatins with 5-aminopyrazoles and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione

Aim. To determine the direction of the interaction of isatins with 5-amino-pyrazoles and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione under different conditions.

Results and discussion. The domino-reactions of isatins, 5-aminopyrazoles and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Meldrum's acid) in the alcoholic medium are completed by formation of a mixture of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones and 3-(5-aminopyrazol-3-yl)-3-hydroxy-2-oxindolines with the predominant content of spiro compounds. 3-(5-Aminopyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxindolines may turn into pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones very slowly only as a result of retrograde fragmentation to isatin and aminopyrazole in the presence of Meldrum's acid.

Experimental part. The mixtures of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones and 3-(5-aminopyrazol-3-yl)-3-hydroxy-2-oxindolines separated by crystallization were obtained by boiling in methanol of the equimolar quantity of isatins, 5-aminopyrazoles and Meldrum's acids. The yield for spiro compounds is 26-82 %, and for 3-(5-aminopyrazole-3-yl)-3-hydroxy-2-oxindolines it is 5-23 %. The transformation of the latter into the spiro compound in the presence of Meldrum's acid occurs with prolonged boiling in the alcoholic medium and is accompanied with extremely low yields. The structure of all compounds synthesized has been proven by ¹H NMR, mass spectra and elemental analysis.

Conclusions. It has been found that in the three-component reactions of isatins, 5-aminopyrazoles and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione there are two competing directions of the interaction of isatin with nucleophiles. One of them is the nucleophilic addition of the C⁴ reaction center of aminopyrazole to the carbonyl group of isatin, which results in 3-(5-aminopyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxidolines. Another one is the Knoevenagel condensation of isatin with dioxane-4,6-dione – a domino process that starts formation of the predominant reaction products – pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones.

Key words: pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones; 3-(5-aminopyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxindolines; isatins; 5-aminopyrazoles; 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione; domino-reactions

Н. И. Земляная, Т. М. Карножицкая, Т. Л. Павловская, А. В. Мазепа, В. И. Мусатов, В. В. Липсон

Домино-реакции изатинов с 5-аминопиразолами и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом

Цель работы – установить направленность взаимодействия изатинов с 5-аминопиразолами и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом в разных условиях.

Результаты и их обсуждение. Домино-реакции изатинов, 5-аминопиразолов и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (кислоты Мельдрума) в спиртовой среде завершаются образованием смесей пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-спироиндолинонов и 3-(5-аминопиразол-3-ил)-3-гидрокси-2-оксиндолинов с преобладающим содержанием спиро-соединений. 3-(5-Аминопиразол-4-ил)-3-гидрокси-2-оксиндолины лишь в результате ретрораспада на исходные изатин и аминопиразол в присутствии кислоты Мельдрума могут очень медленно с низкими выходами превращаться в пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-спироиндолиноны.

Экспериментальная часть. Кипячением в метаноле эквимольных количеств изатинов, 5-аминопиразолов и кислоты Мельдрума получены смеси пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-спироиндолинонов и 3-(5-аминопиразол-3-ил)-3-гидрокси-2-оксиндолинов, которые разделены кристаллизацией. Выход спиро-соединений составляет 26-82 %, а 3-(5-аминопиразол-3-ил)-3-гидрокси-2-оксиндолинов – 5-23 %. Превращение последних в присутствии кислоты Мельдрума в спиро-соединения происходит при длительном кипячении в спиртовой среде и сопровождается крайне низкими выходами. Строение и состав всех синтезированных соединений доказаны данными ЯМР ¹H, масс-спектров и элементным анализом.

Выводы. Установлено, что в трехкомпонентных реакциях изатинов, 5-аминопиразолов и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона реализуются два конкурирующих направления взаимодействия изатина с нуклеофилами. Одно из них – нуклеофильное присоединение C⁴ реакционного центра аминопиразола к карбонильной группе изатина приводит к 3-(5-аминопиразол-4-ил)-3-гидрокси-2-оксиндолинам. А второе – конденсация изатина с диоксан-4,6-дионом по Кневенагелю инициирует домино-процесс, который завершается образованием основных продуктов реакции – пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-спироиндолинонов.

Ключевые слова: пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-спироиндолиноны; 3-(5-аминопиразол-4-ил)-3-гидрокси-2-оксиндолины; изатины; 5-аминопиразолы; 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион; домино-реакции

Непласкі частково гідрогенізовані спіро-системи мають більшу спорідненість до тривимірних сайтів зв'язування у білкових молекулах, що утворюють біомішені, а ніж конденсовані поліциклічні гетероароматичні сполуки [1]. 3-Спіро-2-оксиндоли, які мають у складі молекул азолоазинові фрагменти і виступають ізостерами чисельних алкалоїдів з виразними фунгіцидними, противірусними та антимиотичними властивостями, розглядаються дослідниками як привілейовані структури, а методи їх синтезу, що ґрунтуються на багатокомпонентних доміно-, каскадних або тандемних перетвореннях, продовжують вдосконалюватися [2, 3]. Серед багатьох способів формування 3-спіро-2-оксиндолів найбільшої популярності набули реакції [3 + 2]-циклоприєднання азометинілідів на основі ізатинів і амінокислот до активних дипольофілів [2] та доміно-реакції ізатинів з нітрогеновмісними бінклеофілами та циклічними СН-кислотами [4-9]. Якщо компонентами таких перетворень виступають 3-заміщені 5-амінопіразоли, то завдяки наявності в їх молекулі окрім аміногрупи двох ендочиклічних нуклеофільних центрів – атомів N¹ і C⁴ виникає неоднозначність у позиційній направленості циклоприєднання до аміноазолу, внаслідок чого можливе утворення як піразоло[3,4-*b*]піридинових, так і піразоло[1,5-*a*]піримідинових систем [10, 11]. До того ж конденсація карбонільної сполуки з СН-кислотою на проміжній стадії каскадного процесу веде до несиметричної біелектрофільної сполуки, що, у свою чергу, створює альтернативу у розташуванні замісників в азиновому циклі. Мета даної роботи

полягає у встановленні направленості взаємодії ізатинів з 5-амінопіразолами та 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-діоном у різних умовах.

При кип'ятінні еквимольних кількостей ізатинів **1** з амінами **2-4** та 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-діоном (кислотою Мельдрума) **5** у метанолі впродовж 1,5-3,5 год одержані суміші сполук **6a-m** та **7a-m**, розділені кристалізацією (схема 1). При збільшенні до 4.5 год кип'ятіння реакційних сумішей спостерігалось суттєве зниження виходу обох продуктів реакцій. При проведенні реакції за участю ізатину, 3-метил-5-амінопіразолу **2** та діоксан-4,6-діону **5** при кімнатній температурі впродовж 2 год одержано сполуку **7a** з виходом 76 %. Ізомерні спіроазолоазини **8-10** у жодному з експериментів за участю 3-метил-5-амінопіразолу **2** так як і піразолопіридинони **10** у реакціях N¹-арилзаміщених амінів **3,4** не виявлені. Сполуки будови **11**, наведені авторами роботи [12] як єдині продукти доміно-реакцій ізатину, діоксандіону **5**, 3-метил- **2** та 3-феніл-5-амінопіразолів, здійснених у середовищі H₂O-EtOH (5 : 1) у присутності каталітичної кількості *n*-толуенсульфофосфатної, також нами не зафіксовані.

Будову і склад речовин **6a-m** та **7a-m** доведено за допомогою ЯМР ¹H, мас-спектрів і даних елементного аналізу. Відсутність у спектрах ЯМР ¹H сполук **6** сигналів метинових протонів піразольного циклу та аміногрупи і наявність резонансу трьох груп NH для сполук **6a-g** у слабкому полі з δ 10,4, 10,5, 11,9 (у спектрах **6h-m** двох груп NH при 10,7, 10,9) та АВ системи протонів CH₂ фрагменту при 2,5-2,8 м. ч. (J = 16 Гц) свідчить на ко-

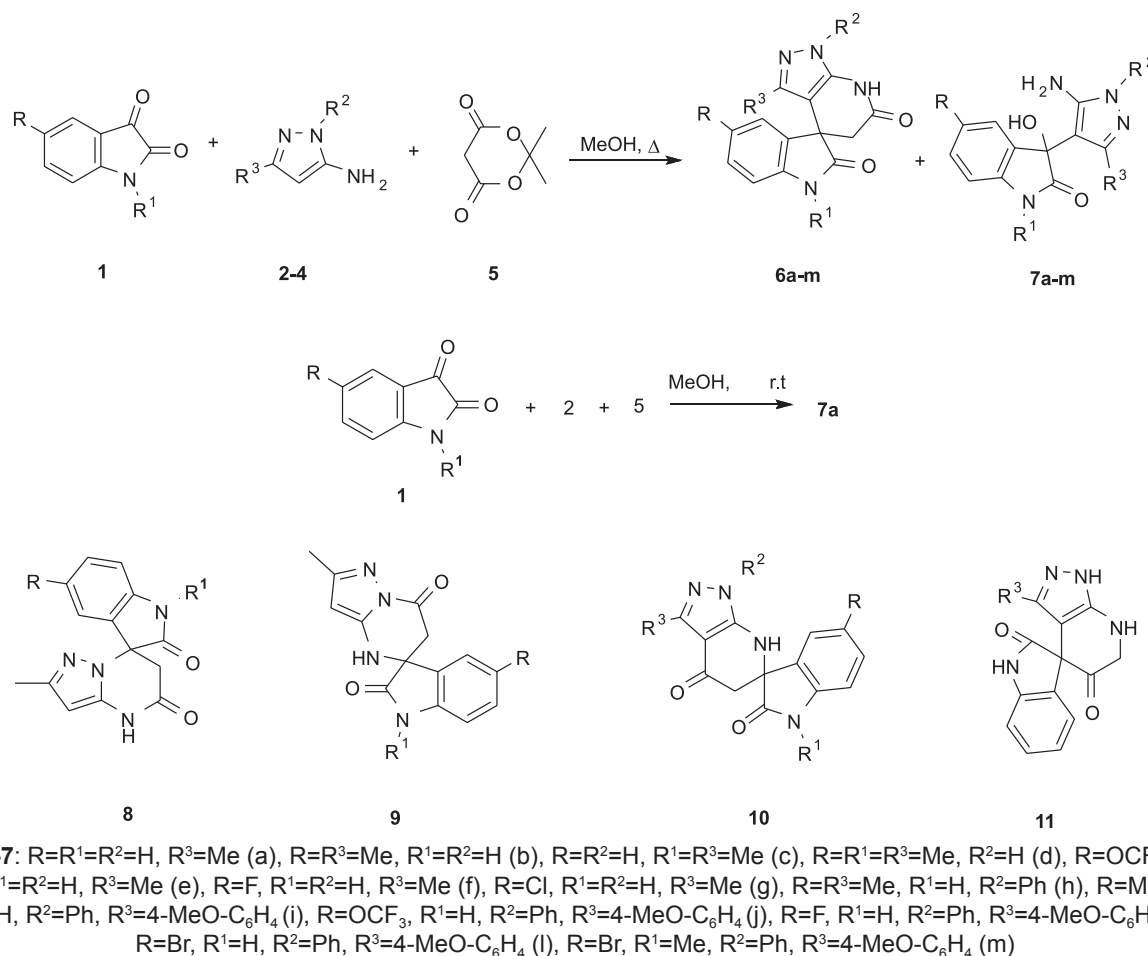
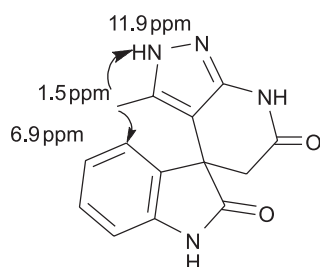


Схема 1

ристь утворення піразолопіридинової **6**, а не піримідинових **8**, **9** систем. Висновок щодо розташування 2-оксіндольного замісника відносно піразольного циклу та існування сполук **6a-g** у середовищі ДМСО-*d*₆ у таутомерній формі N²H ґрунтується на результатах експерименту NOE за участю похідної **6a** (рис. 1). Опромінення протонів метильної групи, розташованої біля атома C³ (d 1,5 м. ч.), спричиняє відгук протону NH піразольного циклу (d 11,9 м. ч.) та *ortho*-протону індольного фрагменту (d 6,9 м. ч.), що підтверджує їх просторову наближеність.

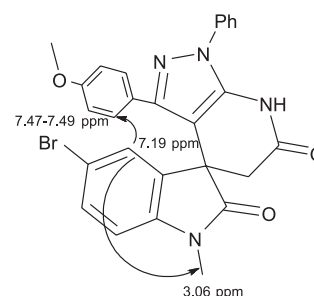
Отже, у реакціях за участю 3-метил-5-амінопіразолу **2** спостерігається утворення піразоло [3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінової системи. Така ж направленість формування азинового циклу відмічена раніше і у трикомпонентних конденсаціях

Рис. 1. Дані експерименту NOE на прикладі сполуки **6a**

зазначеного аміну з кислотою Мельдрума, альдегідами або кетонами [13, 14].

У випадку N¹ заміщених 5-амінопіразолів **3**, **4** утворення піримідинових похідних **8**, **9** неможливе. Розташування 2-оксіндольного фрагменту у сполуках **6h-m** також встановлено на основі результатів експерименту NOE на прикладі похідної **6m** (рис. 2).

Відсутність у спектрах ЯМР ¹H адуктів **7a-m** сигналу метиного протону піразольного циклу при 5,8-6,0 м. ч. та наявність розширених синглетів аміногрупи з d 4,4-5,5 та OH-групи d 6,3-6,7 м. ч. свідчить на користь їх будови як 3-(5-амінопіразол-3-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів. Дані мас-спектрометрії підтверджують наявність піків відповідних молекулярних іонів. Утворення подібних сполук у реакціях ізатинів з 5-амінопіразолами описано

Рис. 2. Дані експерименту NOE на прикладі сполуки **6m**

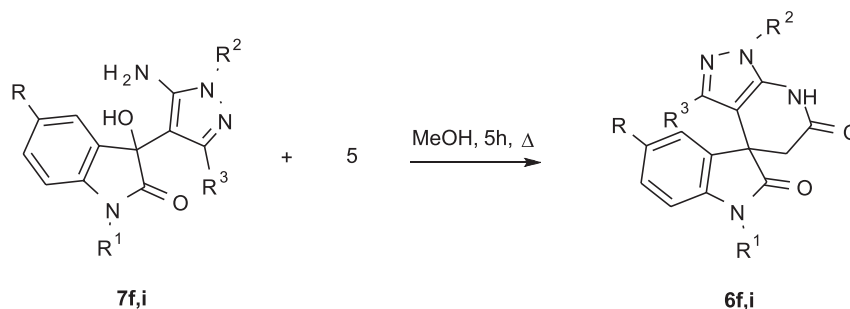


Схема 2

у роботі [15]. Для з'ясування питання щодо здатності адуктів **7** виступати синтетичними попередниками піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінів **6** гідроксипохідні **7f,i** синтезовані у цільовий спосіб згідно з методикою, викладеною у зазначеній вище публікації, з виходами 83 % та 35 % відповідно, і здійснено їх кип'ятіння з кислотою Мельдрума впродовж 6 год у спиртовому середовищі (схема 2). В результаті одержані спіропохідні **6f,i** з низькими виходами через осмолення реакційних сумішей, втім у них методом ТШХ зафіксовано присутність слідової кількості вихідних адуктів **7f,i**, тобто повної конверсії гідроксипохідних **7** у спіросполуки **6** не відбулося.

Отже, механізм утворення піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінів **6** (схема 3) полягає у каскаді перетворень за Кньовенагелем та Міхаелем з подальшою циклоконденсацією адукту Міхаеля, що веде до формування азинового циклу і супроводжується елімуванням ацетону, CO_2 та H_2O .

Поряд з цим має місце конкуруючий процес нуклеофільного приєднання амінопіразолу до ізатину, який обумовлює появу у реакційній суміші 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів **7**. Ці сполуки можуть зазнавати ретророзпаду на вихідний аміноазол і ізатин при тривалому кип'ятінні у присутності кислоти Мельдрума. Ймовірно, різниця у швидкостях між двома про-

цесами, з одного боку, конденсації ізатинів **1** з діоксан-4,6-діоном **5** за Кньовенагелем, з іншого – нуклеофільної атаки амінопіразолами **2** атома Карбону $\text{C}=\text{O}$ групи в ізатинах з утворенням сполук **7** і дуже повільного їх ретророзпаду на вихідні компоненти і визначає втрату регіоселективності у розглянутих доміно-реакціях.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H розчинів досліджуваних сполук у $\text{DMSO-}d_6$ зареєстровані на спектрометрі «Varian MR-400» (400 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектри одержані на приладі Varian 1200L GC-MS (EI 70 eV). Елементний аналіз виконано на елементному аналізаторі EA-3000 Eurovektor (CHNS-аналіз). Температури плавлення визначені за допомогою блоку Кофлера і невідкореговані.

Загальна методика проведення трикомпонентної конденсації ізатинів, амінопіразолів з кислотою Мельдрума. Метод А. Розчиняли 0,2 ммоль відповідних ізатинів **1**, 0,2 ммоль 5-амінопіразолів **2-4** та 0,2 ммоль 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону **5** у 5 мл метанолу і кип'ятили впродовж 1,5-3,5 год. Розчинник видаляли під зниженим тиском, залишок кристалізували з суміші $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ (5 : 1), осаді сполук **6** відфільтровували. До фільтратів додавали 10-15 мл води і одержували аморфні осаді сполук **7**, які кристалізували з 2-пропанолу.

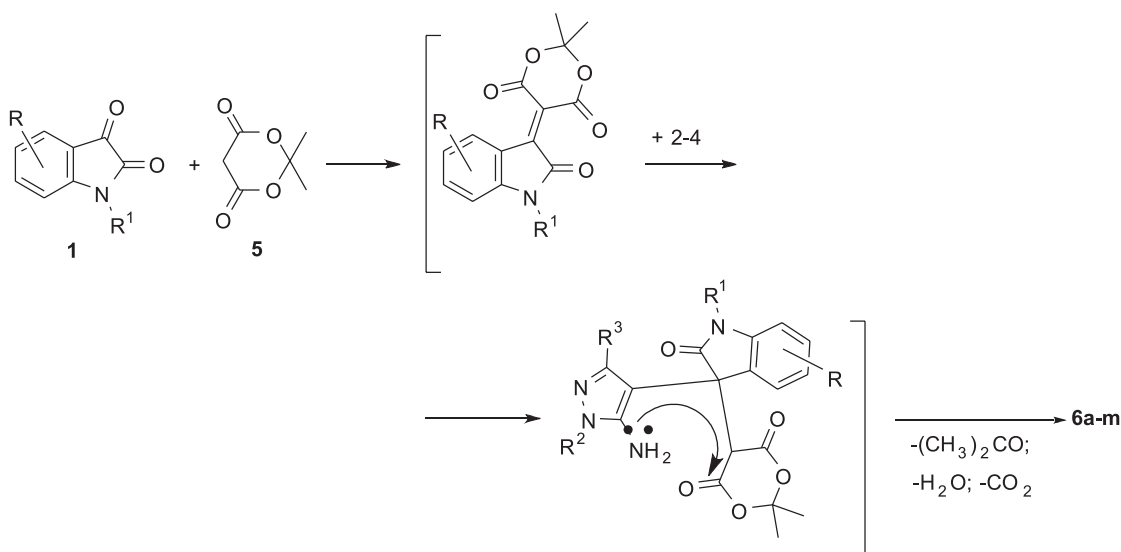


Схема 3

Метод Б. При витримуванні розчину еквімольних кількостей ізатину **1** (0,1 ммоль), 3-метил-5-амінопіразолу **2** (0,1 ммоль) та діоксан-4,6-діону **5** (0,1 ммоль) у метанолі за кімнатної температури впродовж 2 год одержано сполуку **7а** з виходом 76 %. З фільтрату після виділення адукту **7а** вилучено і кислоту Мельдрума 5, що не вступила в реакцію.

3'-Метил-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6а. Тривалість кип'ятіння – 1,5 год. Вихід – 40 %. Т. пл. – 310-312 °С. ЯМР ¹H, d, м. ч. (J, Гц): 1,50 (с, 3H, CH₃), 2,51-2,77 (д,д, 2H, CH₂, J = 16), 6,88 (д, 1H, Ar, J = 8), 6,95 (т, 1H, Ar), 7,13 (д, 1H, Ar, J = 8), 7,20 (т, 1H, Ar), 10,33 (р.с. 1H, NH_{інд.}), 10,42 (р.с. 1H, NH_{пірид.}), 11,80 (р.с. 1H, NH_{піраз./}). Мас-спектр: [M + 1]⁺ 269. Знайдено, %: С, 63,08; Н, 4,48; N, 21,03. С₁₄H₁₂N₄O₂. Розраховано, %: С, 62,68; Н, 4,51; N, 20,88.

3',5'-Диметил-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6б. Тривалість кип'ятіння – 1,5 год. Вихід – 57 %. Т. пл. – 250-254 °С. ЯМР ¹H, d, м. ч. (J, Гц): 1,54 (с, 3H, CH₃піраз.), 2,20 (с, 1H, CH₃інд.), 2,49-2,73 (д,д, 2H, CH₂, J = 16), 6,77 (д, 1H, Ar, J = 8), 6,94 (с, 1H, Ar), 7,01 (д, 1H, Ar, J = 8), 10,44 (р.с. 2H, NH_{інд.} + NH_{пірид.}), 11,89 (р.с. 1H, NH_{піраз.}). Мас-спектр: [M + 1]⁺ 283. Знайдено, %: 64,76 Н, 4,92; N, 19,79 С₁₅H₁₄N₄O₂. Розраховано, %: С, 63,82; Н, 5,00; N, 19,85.

1,3'-Диметил-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6с. Тривалість кип'ятіння – 3,5 год. Вихід – 56 %. Т. пл. – 190-192 °С. ЯМР ¹H, d, м. ч. (J, Гц): 1,43 (с, 3H, CH₃піраз.); 2,48-2,79 (д,д, 2H, CH₂, J = 16), 3,14 (с, 3H, NCH₃) 7,01-7,06 (м, 2H, Ar), 7,19 (д, 1H, Ar, J = 8), 7,30 (т, 1H, Ar), 10,36 (р.с. 1H, NH_{пірид.}), 11,81 (р.с. 1H, NH_{піраз.}). Мас-спектр: [M + 1]⁺: 283. Знайдено, %: С, 63,87; Н, 5,07; N, 19,94. С₁₅H₁₄N₄O₂. Розраховано, %: С, 63,82; Н, 5,00; N, 19,85.

1,3',5'-Триметил-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6д. Тривалість кип'ятіння – 2,5 год. Вихід – 33 %. Т. пл. – 192-196 °С. ЯМР ¹H, d, м. ч. (J, Гц): 1,44 (с, 3H, CH₃піраз.), 2,22 (с, 3H, CH₃), 2,48-2,73 (д,д, 2H, CH₂, J = 16), 3,10 (с, 3H, NCH₃), 6,94 (д, 1H, Ar, J = 8), 6,99 (с, 1H, Ar), 7,10 (д, 1H, Ar, J = 8), 10,43 (с, 1H, NH_{пірид.}), 11,86 (р.с. 1H, NH_{піраз.}). Мас-спектр: [M + 1]⁺: 297. Знайдено, %: С, 64,90; Н, 5,40; N, 18,88. С₁₆H₁₆N₄O₂. Розраховано, %: С, 64,85; Н, 5,44; N, 18,91.

3'-Метил-5-(трифлуорометокси)-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6е. Тривалість кип'ятіння – 1,5 год. Вихід – 67 %. Т. пл. – 248-252 °С. ЯМР ¹H, d, м. ч. (J, Гц): 1,46 (с, 3H, CH₃), 2,48-3,02 (д,д, 2H, CH₂, J = 16), 6,98 (д, 1H, Ar, J = 8), 7,26-7,28 (м, 2H, Ar), 10,42 (р.с. 1H, NH_{інд.}), 10,66 (р.с. 1H, NH_{пірид.}), 11,92 (р.с. 1H, NH_{піраз.}). Мас-спектр: [M + 1]⁺: 354. Знайдено, %: С, 51,10; Н, 3,11; N, 15,86. %: С₁₅H₁₁F₃N₄O₃. Розраховано, %: С, 51,14; Н, 3,15; N, 15,90.

5-Флуоро-3'-метил-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6ф. Тривалість кип'ятіння – 2 год. Вихід – 59 %. Т. пл. – 328-330 °С. ЯМР ¹H, d, м. ч. (J, Гц): 1,49 (с, 3H, CH₃піраз.), 2,48-2,95 (д,д, 2H, CH₂, J = 16), 6,91 (д, 1H, Ar, J = 8), 7,07-7,14 (м, 2H, Ar), 10,45 (р.с. 1H, NH_{інд.}), 10,62 (р.с. 1H, NH_{пірид.}), 11,93 (р.с. 1H, NH_{піраз.}). Мас-спектр: [M + 1]⁺: 287. Знайдено, %: С, 58,79; Н, 3,81; N, 19,65. С₁₄H₁₁FN₄O₂. Розраховано, %: С, 58,74; Н, 3,87; N, 19,57.

5-Хлоро-3'-метил-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6г. Тривалість кип'ятіння – 1,5 год. Вихід – 47 %. Т. пл. – 348-352 °С. ЯМР ¹H, d, м. ч. (J, Гц): 1,53 (с, 3H, CH₃піраз.), 2,52-2,86 (д,д, 2H, CH₂, J = 16), 6,89 (д, 1H, Ar, J = 8), 7,20 (с, 1H, Ar), 7,25 (д, 1H, Ar, J = 8), 10,35 (р.с. 1H, NH_{інд.}), 10,56 (р.с. 1H, NH_{пірид.}), 11,85 (р.с. 1H, NH_{піраз.}). Мас-спектр: [M + 1]⁺: 302, 303. Знайдено, %: С, 55,61; Н, 3,60; N, 18,46 С₁₄H₁₁ClN₄O₂. Розраховано, %: С, 55,55; Н, 3,66; N, 18,51.

3',5'-Диметил-1'-феніл-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6и. Тривалість кип'ятіння – 1,5 год. Вихід – 31 %. Т. пл. – 234-236 °С. ЯМР ¹H, d, м. ч. (J, Гц): 1,51 (с, 3H, CH₃піраз.), 2,21 (с, 1H, CH₃інд.), 2,66-2,88 (д,д, 2H, CH₂, J = 16), 6,80 (д, 1H, Ar, J = 8), 7,00 (с, 1H, Ar), 7,04 (д, 1H, Ar, J = 8), 7,48 (м, 5H, Ph), 10,52 (р.с. 1H, NH_{інд.}), 10,67 (р.с. 1H, NH_{пірид.}). Мас-спектр: [M + 1]⁺: 359. Знайдено, %: 70,41; Н, 5,10; N, 15,56. С₂₁H₁₈N₄O₂. Розраховано, %: С, 70,38; Н, 5,06; N, 15,63.

3'-(4-Метоксифеніл)-5-метил-1'-феніл-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6і. Тривалість кип'ятіння – 1,5 год. Вихід – 41 %. Т. пл. – 174-176 °С. ЯМР ¹H, d, м. ч. (J, Гц): 2,14 (с, 3H, CH₃піраз.), 2,54-2,88 (д,д, 2H, CH₂, J = 12), 3,70 (с, 3H, OCH₃), 6,71 (д, 2H, Ar, J = 8), 6,84 (д, 2H, Ar, J = 8), 6,88 (д, 2H, Ar, J = 8), 7,04 (д, 1H, Ar, J = 8), 7,44 (т, 1H, Ph), 7,55 (т, 2H, Ph), 7,65 (д, 2H, Ph, J = 8), 10,59 (р.с. 1H, NH_{інд.}), 10,85 (р.с. 1H, NH_{пірид.}). Мас-спектр: [M + 1]⁺: 451. Знайдено, %: С, 72,01; Н, 4,90; N, 12,40. С₂₇H₂₂N₄O₃. Розраховано, %: С, 71,99; Н, 4,92; N, 12,44.

3'-(4-Метоксифеніл)-1'-феніл-5-(трифлуорометокси)-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6ј. Тривалість кип'ятіння – 3,5 год. Вихід – 54 %. Т. пл. – 176-178 °С. ЯМР ¹H, d, м. ч. (J, Гц): 2,60-3,07 (д,д, 2H, CH₂, J = 16), 3,63 (с, 3H, OCH₃), 6,60 (д, 2H, Ar, J = 8), 6,81 (д, 2H, Ar, J = 8), 6,95 (м, 2H, Ar), 7,09 (д, 1H, Ar, J = 8), 7,42 (т, 1H, Ph), 7,50 (т, 2H, Ph), 7,60 (д, 2H, Ph, J = 8), 10,80 (р.с. 1H, NH_{інд.}), 10,85 (р.с. 1H, NH_{пірид.}). Мас-спектр: [M + 1]⁺: 521. Знайдено, %: С, 62,34; Н, 3,70; N, 10,73. С₂₇H₁₉F₃N₄O₄. Розраховано, %: С, 62,31; Н, 3,68; N, 10,76.

5-Флуоро-3'-(4-метоксифеніл)-1'-феніл-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6к. Тривалість кип'ятін-

ня – 1,5 год. Вихід – 82 %. Т. пл. – 230-234 °С. ЯМР ^1H , d, м. ч. (J, Гц): 2,69-2,87 (д,д, 2H, CH_2 , $J = 16$), 3,66 (с, 3H, OCH_3), 6,65 (д, 2H, Ar, $J = 8$), 6,86 (м, 4H, Ar), 6,98 (м, 1H, Ar), 7,42 (т, 1H, Ph), 7,52 (т, 2H, Ph), 7,61 (д, 2H, Ph, $J = 8$), 10,69 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{інд}}$), 10,80 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{пірид}}$). Мас-спектр: $[\text{M} + 1]^+$: 455. Знайдено, %: С, 68,76; Н, 4,23; N, 12,28. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$. Розраховано, %: С, 68,72; Н, 4,21; N, 12,33.

5-Бromo-3'-(4-метоксифеніл)-1'-феніл-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6l. Тривалість кип'ятіння – 1,5 год. Вихід – 26 %. Т. пл. – 178-180 °С. ЯМР ^1H , d, м. ч. (J, Гц): 2,74-2,83 (д,д, 2H, CH_2 , $J = 14$), 3,67 (с, 3H, OCH_3), 6,68 (д, 2H, Ar, $J = 8$), 6,84 (м, 3H, Ar), 7,12 (д, 1H, Ar, $J = 2$), 7,34 (д,д, 1H, Ar, $J = 2$, $J = 8$), 7,40 (т, 1H, Ph), 7,52 (т, 2H, Ph), 7,62 (д, 2H, Ph, $J = 8$), 10,81 (р.с, 2H, $\text{NH}_{\text{інд}}$ + $\text{NH}_{\text{пірид}}$). Мас-спектр: $[\text{M} + 1]^+$: 515, 516. Знайдено, %: С, 60,62; Н, 3,68; N, 10,83. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Розраховано, %: С, 60,59; Н, 3,72; N, 10,87.

5-Бromo-3'-(4-метоксифеніл)-1-метил-1'-феніл-1',7'-дигідроспіро[індолін-3,4'-піразоло[3,4-*b*]піридин]-2,6'(5'*H*)-діон 6m. Тривалість кип'ятіння – 1,5 год. Вихід – 62 %. Т. пл. – 232-234 °С. ЯМР ^1H , d, м. ч. (J, Гц): 2,70-2,89 (д,д, 2H, CH_2 , $J = 16$), 3,06 (с, 3H, CH_3), 3,70 (с, 3H, OCH_3), 6,71 (д, 2H, Ar, $J = 8$), 6,74 (д, 2H, Ar, $J = 8$), 7,05 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,19 (д, 1H, Ar, $J = 2$), 7,41 (т, 1H, Ph), 7,47-7,49 (д,д, 1H, Ar, $J = 2$, $J = 8$), 7,52 (т, 2H, Ph), 7,63 (д, 2H, Ph, $J = 8$), 10,84 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{пірид}}$). Мас-спектр: $[\text{M} + 1]^+$: 530, 531. Знайдено, %: С, 61,30; Н, 3,95; N, 10,52. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Розраховано, %: С, 61,26; Н, 4,00; N, 10,58.

3-(5-Аміно-3-метил-1*H*-піразол-4-іл)-3-гідроксиіндолін-2-он 7a. Вихід – 11 % (А). Т. пл. – 200-202 °С (розкл.). ЯМР ^1H , d, м. ч. (J, Гц): 1,54 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{піраз}}$), 4,43 (р.с, 2H, NH_2), 6,26 (р.с, 1H, OH), 6,79 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 6,91 (т, 1H, Ar), 7,17 (т, 1H, Ar), 7,26 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 10,21 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{інд}}$), 11,08 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{піраз}}$). Мас-спектр: $[\text{M} + 1]^+$: 245. Знайдено, %: С, 59,13; Н, 4,91; N, 22,86. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 59,01; Н, 4,95; N, 22,94.

3-(5-Аміно-3-метил-1*H*-піразол-4-іл)-3-гідрокси-5-метиліндолін-2-он 7b. Вихід – 16 % (А). Т. пл. – 198-201 °С. ЯМР ^1H , d, м. ч. (J, Гц): 1,17 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{піраз}}$), 2,16 (с, 1H, $\text{CH}_{3\text{інд}}$), 5,04 (р.с, 2H, NH_2), 6,55 (р.с, 1H, OH), 6,76 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,02 (т, 1H, Ar), 7,08 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 10,30 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{інд}}$), 11,12 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{піраз}}$). Мас-спектр: $[\text{M} + 1]^+$: 259. Знайдено, %: С, 60,40; Н, 5,43; N, 21,70. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 60,45; Н, 5,46; N, 21,69.

3-(5-Аміно-3-метил-1*H*-піразол-4-іл)-3-гідрокси-1-метиліндолін-2-он 7c. Вихід – 14 % (А). Т. пл. – 206-210 °С. ЯМР ^1H , d, м. ч. (J, Гц): 1,50 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{піраз}}$), 3,09 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{інд}}$), 4,67 (р.с, 2H, NH_2), 6,29 (р.с, 1H, OH), 6,98 (м, 2H, Ar), 7,31 (м, 2H, Ar), 11,15 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{піраз}}$). Мас-спектр: $[\text{M} + 1]^+$: 259.

Знайдено, %: С, 60,48; Н, 5,40; N, 21,65. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 60,45; Н, 5,46; N, 21,69.

3-(5-Аміно-3-метил-1*H*-піразол-4-іл)-3-гідрокси-1,5-диметиліндолін-2-он 7d. Вихід – 23 % (А). Т. пл. – 190-194 °С. ЯМР ^1H , d, м. ч. (J, Гц): 1,50 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{піраз}}$); 2,22 (с, 3H, $\text{NCH}_{3\text{інд}}$), 3,07 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{інд}}$), 4,47 (р.с, 2H, NH_2), 6,33 (р.с, 1H, OH), 6,86 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,08 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,14 (с, 1H, Ar), 11,12 (р.с, 1H, NH). Мас-спектр $[\text{M} + 1]^+$: 273. Знайдено, %: С, 61,70; Н, 5,89; N, 20,52. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 61,75; Н, 5,92; N, 20,58.

3-(5-Аміно-3-метил-1*H*-піразол-4-іл)-3-гідрокси-5-(трифлуорометоксі)індолін-2-он 7e. Вихід – 18 % (А). Т. пл. – 245-248 °С. ЯМР ^1H , d, м. ч. (J, Гц): 1,53 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{піраз}}$); 4,57 (р.с, 2H, NH_2), 6,52 (р.с, 1H, OH), 6,89 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,20 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,25 (с, 1H, Ar), 10,46 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{інд}}$), 11,22 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{піраз}}$). Мас-спектр $[\text{M} + 1]^+$: 329. Знайдено, %: С, 47,60; Н, 3,33; N, 17,01. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$. Розраховано, %: С, 47,57; Н, 3,38; N, 17,07.

3-(5-Аміно-3-метил-1*H*-піразол-4-іл)-5-флуоро-3-гідроксиіндолін-2-он 7f. Вихід – 22 % (А). Т. пл. – 240-245 °С. ЯМР ^1H , d, м. ч. (J, Гц): 1,60 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{піраз}}$), 4,63 (р.с, 2H, NH_2), 6,45 (р.с, 1H, OH), 6,77 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,35 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,39 (с, 1H, Ar), 10,40 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{інд}}$), 11,12 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{піраз}}$). Мас-спектр $[\text{M} + 1]^+$: 263. Знайдено, %: С, 55,02; Н, 4,20; N, 21,31. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 54,96; Н, 4,23; N, 21,36.

3-(5-Аміно-3-метил-1*H*-піразол-4-іл)-5-хлоро-3-гідроксиіндолін-2-он 7g. Вихід – 8 % (А). Т. пл. – 235-238 °С. ЯМР ^1H , d, м. ч. (J, Гц): 1,60 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{піраз}}$); 4,49 (р.с, 2H, NH_2), 6,40 (р.с, 1H, OH), 6,81 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,22 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,28 (с, 1H, Ar), 10,34 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{інд}}$), 11,08 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{піраз}}$). Мас-спектр $[\text{M} + 1]^+$: 279. Знайдено, %: С, 51,74; Н, 3,94; N, 20,15. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 51,72; Н, 3,98; N, 20,10.

3-(5-Аміно-3-метил-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл)-3-гідрокси-5-метиліндолін-2-он 7h. Вихід – 18 % (А). Т. пл. – 216 °С (розкл.). ЯМР ^1H , d, м. ч. (J, Гц): 1,44 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{піраз}}$); 2,22 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{інд}}$), 5,25 (р.с, 2H, NH_2), 6,55 (с, 1H, OH), 6,73 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,03 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,07 (с, 1H, Ar), 7,27 (т, 1H, Ph), 7,44 (т, 2H, Ph), 7,54 (д, 2H, Ph, $J = 8$), 10,23 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{інд}}$). Мас-спектр $[\text{M} + 1]^+$: 335. Знайдено, %: С, 68,20; Н, 5,37; N, 16,70. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 68,25; Н, 5,43; N, 16,76.

3-(5-Аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл)-3-гідрокси-5-метиліндолін-2-он 7i. Вихід – 10 % (А). Т. пл. – 203-205 °С. ЯМР ^1H , d, м. ч. (J, Гц): 1,82 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{інд}}$), 3,69 (с, 3H, OCH_3), 4,93 (р.с, 2H, NH_2), 6,39 (р.с, 1H, OH), 6,61 (д, 2H, Ar, $J = 8$), 6,64 (д, 2H, Ar, $J = 8$), 6,68 (д, 2H, Ar, $J = 8$), 7,01 (д, 1H, Ar, $J = 8$), 7,30 (т, 1H, Ph), 7,43 (т, 2H, Ph), 7,49 (д, 2H, Ph, $J = 8$), 10,29 (р.с, 1H, $\text{NH}_{\text{інд}}$). Мас-спектр $[\text{M} + 1]^+$: 427. Знайдено, %: С, 70,46; Н,

5,18; N, 13,05. $C_{25}H_{22}N_4O_3$. Розраховано, %: C, 70,41; H, 5,20; N, 13,14.

3-(5-Аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-3-гідрокси-5-(трифлуорометоксі)індолін-2-он 7j. Вихід – 7 % (А). Т. пл. – 188-190 °С. ЯМР 1H , d, м. ч. (J, Гц): 3,64 (с, 3H, OCH_3), 5,45 (р.с, 2H, NH_2), 6,54 (д, 2H, Ar, J = 8), 6,68 (м, 4H, Ar), 6,85 (р.с, 1H, OH), 6,99 (д, 1H, Ar, J = 8), 7,34 (т, 1H, Ph), 7,48 (т, 2H, Ph), 6,63 (д, 2H, Ph, J = 8), 10,27 (р.с, 1H, $NH_{инд}$). Мас-спектр [M + 1]⁺: 497. Знайдено, %: C, 60,43; H, 3,83; N, 11,23. $C_{25}H_{19}F_3N_4O_4$. Розраховано, %: C, 60,48; H, 3,86; N, 11,29.

3-(5-Аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-5-флуоро-3-гідроксііндолін-2-он 7k. Вихід – 5 % (А). Т. пл. – 190-192 °С. ЯМР 1H , d, м. ч. (J, Гц): 3,66 (с, 3H, OCH_3), 5,44 (р.с, 2H, NH_2), 6,57 (д, 2H, Ar, J = 8), 6,60 (р.с, 1H, OH), 6,63 (д, 2H, Ar, J = 8), 6,71 (д, 2H, Ar, J = 8), 6,84 (т, 1H, Ar), 7,34 (т, 1H, Ph), 7,48 (т, 2H, Ph), 7,63 (д, 2H, Ph, J = 8), 10,11 (р.с, 1H, $NH_{инд}$). Мас-спектр [M + 1]⁺: 431. Знайдено, %: C, 67,01; H, 4,39; N, 12,96. $C_{24}H_{19}FN_4O_3$. Розраховано, %: C, 66,97; H, 4,45; N, 13,02.

3-(5-Аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-5-бромо-3-гідроксііндолін-2-он 7l. Вихід – 12 % (А). Т. пл. – 200-204 °С. ЯМР 1H , d, м. ч. (J, Гц): 3,68 (с, 3H, OCH_3), 5,49 (р.с, 2H, NH_2), 6,59 (д, 2H, Ar, J = 8), 6,63 (р.с, 1H, OH), 6,68 (м, 4H, Ar), 6,84 (д, 1H, Ar, J = 8), 6,86 (с, 1H, Ar), 7,33 (т, 1H, Ph), 7,51 (т, 2H, Ph), 7,63 (д, 2H, Ph, J = 8), 10,27 (р.с, 1H, $NH_{инд}$). Мас-спектр [M + 1]⁺: 491. Знайдено, %: C, 58,71; H, 3,88; N, 11,37. $C_{24}H_{19}BrN_4O_3$. Розраховано, %: C, 58,67; H, 3,90; N, 11,40.

3-(5-Аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-5-бромо-3-гідрокси-1-метил-

індолін-2-он 7m. Вихід – 7 % (А). Т. пл. – 189-192 °С. ЯМР 1H , d, м. ч. (J, Гц): 2,81 (с, 3H, CH_3), 3,68 (с, 3H, OCH_3), 5,50 (р.с, 2H, NH_2), 6,56 (д, 2H, Ar, J = 8), 6,63 (д, 2H, Ar, J = 8), 6,75 (р.с, 1H, OH), 6,78 (д, 1H, Ar, J = 8), 7,19 (с, 1H, Ar), 7,35 (т, 1H, Ph), 7,46 (д, 1H, Ar, J = 8), 7,48 (т, 2H, Ph), 7,63 (д, 2H, Ph, J = 8). Мас-спектр [M + 1]⁺: 505, 506. Знайдено, %: C, 59,40; H, 4,15; N, 11,12. $C_{25}H_{21}BrN_4O_3$. Розраховано, %: C, 59,42; H, 4,19; N, 11,09.

Взаємодія адуктів 7f_i з 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном 5. Сполуки 7f_i синтезовані згідно з методикою, описаною у роботі [15]. Суміш 0,1 ммоль відповідного адукту 7 та 0,1 ммоль діоксандіону 5 у 5 мл метанолу кип'ятили впродовж 6 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, смолисті залишок розчиняли у суміші етилацетат-гексан (1 : 3) і хроматографували на колонці з силікагелем. Вихід сполук 6f_i – 9 % та 7 % відповідно.

Висновки

Встановлено, що у трикомпонентних реакціях ізатинів, 5-амінопіразолів і 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону реалізуються два конкуруючих напрямки взаємодії ізатину з нуклеофілами. Один з них – нуклеофільне приєднання C^4 реакційного центру амінопіразолу до карбонільної групи ізатину приводить до 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксііндолінів. А інший – конденсація ізатину з діоксан-4,6-діоном за Кньовенагелем започатковує каскадний процес, який завершується утворенням переважних продуктів реакції – піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

- Marson, C. M. New and unusual scaffolds in medicinal chemistry / C. M. Marson // Chem. Soc. Rev. – 2011. – Vol. 40, Issue 11. – P. 5514–5533. <https://doi.org/10.1039/c1cs15119c>
- Molecular diversity of spirooxindoles. Synthesis and biological activity / T. L. Pavlovskaya, R. Gr. Redkin, D. V. Atamanuk, V. V. Lipson // Mol. Div. – 2016. – Vol. 20. – P. 299–344. <https://doi.org/10.1007/s11030-015-9629-8>
- Singh, G. S. Isatins as privileged molecules in design and synthesis of spiro-fused cyclic frameworks / G. S. Singh, Z. Y. Desta // Chem. Rev. – 2012. – Vol. 112. – P. 6104–6155. <https://doi.org/10.1021/cr300135y>
- One-pot, pseudo four-component synthesis of a spiro[diindeno[1,2-*b*:2',1'-*e*]pyridine-11,3'-indoline]-trione library / R. Ghahremanzadeh, G. I. Shakibaei, S. Ahadi, A. Bazgir // J. Comb. Chem. – 2010. – Vol. 12, Issue 1. – P. 191–194. <https://doi.org/10.1021/cc900130a>
- Novel one-pot, three-component synthesis of spiro[indoline-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine]trione library / R. Ghahremanzadeh, M. Sayyafi, S. Ahadi, A. Bazgir // J. Comb. Chem. – 2009. – Vol. 11, Issue 3. – P. 393–396. <https://doi.org/10.1021/cc8001958>
- Jadidi, K. Efficient Synthesis of Spiro[chromeno[2,3-*d*]pyrimidine-5,3'-indoline]-tetraones by a One-Pot and Three-Component Reaction / K. Jadidi, R. Ghahremanzadeh, A. Bazgir // J. Comb. Chem. – 2009. – Vol. 11, Issue 3. – P. 341–344. <https://doi.org/10.1021/cc800167h>
- Simple and catalyst-free synthesis of oxoindolin-3-yl phosphonates / G. I. Shakibaei, S. Samadi, R. Ghahremanzadeh, A. Bazgir // J. Comb. Chem. – 2010. – Vol. 12, Issue 2. – P. 295–297. <https://doi.org/10.1021/cc900169p>
- Simple three-component method for the synthesis of spiroindeno[1,2-*b*]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-5,3'-indolines / G. I. Shakibaei, A. Feiz, H. R. Khavasi et al. // ACS Comb. Sci. – 2011. – Vol. 13, Issue 1. – P. 96–99. <https://doi.org/10.1021/co1000053>
- Shakibaei, G. I. A simple and catalyst-free three-component method for the synthesis of spiro[indenopyrazolopyridine indoline]diones and spiro[indenopyridopyrimidine indoline]triones / G. I. Shakibaei, A. Feiz, A. Bazgir // C. R. Chimie. – 2011. – Vol. 14, Issue 6. – P. 556–562. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2010.10.001>
- Anwar, H. F. Recent developments in aminopyrazole chemistry / H. F. Anwar, M. H. Elnagdi // ARKIVOC. – 2009. – Part (I). – P. 198–250. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0010.107>
- A convenient route for the synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine, pyrazolo[3,4-*d*][1,6]naphthyridine and pyrazolo[3,4-*b*]quinoline derivatives / M. N. Jachak, A. B. Avhale, V. J. Medhane, R. B. Toche // J. Heterocycl. Chem. – 2006. – Vol. 43, Issue 5. – P. 1169–1175. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570430506>
- An efficient synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones by a three-component reaction of 5-aminopyrazoles, isatin, and cyclic b-diketones / J. Quiroga, S. Portillo, A. Perez et al. // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52. – P. 2664–2666. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.03.067>

13. Взаимодействие аминокетонатов с кислотой Мельдрума и диалкилкетонами или циклоалканонами / В. В. Липсон, В. В. Бородина, М. Г. Широкова и др. // Химия гетероцикл. соед. – 2007. – Т. 43, вып. 4. – С. 595–601.
14. Липсон В. В. Синтез и химические свойства частично гидрированных 3-метил-4-арил(гетерил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-онов / В. В. Липсон, М. Г. Широкова, В. И. Мусатов // Журн. орг. та фармац. хімії. – 2005. – Т. 3, вип. 3 (11). – С. 64–69.
15. Pushechnikov, A. O. Interaction of izatins with some five-membered aminoheterocycles / A. O. Pushechnikov, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev // Synlett. – 2002. – № 7. – P. 1140–1142. <https://doi.org/10.1055/s-2002-32573>

References

1. Marson, C.M. (2011). New and unusual scaffolds in medicinal chemistry. *Chemical Society Review*, 40 (11), 5514–5533. <https://doi.org/10.1039/c1cs15119c>
2. Pavlovska, T. L., Redkin, R. G., Lipson, V. V., & Atamanuk, D. V. (2015). Molecular diversity of spirooxindoles. Synthesis and biological activity. *Molecular Diversity*, 20 (1), 299–344. <https://doi.org/10.1007/s11030-015-9629-8>
3. Singh, G. S., & Desta, Z. Y. (2012). Isatins As Privileged Molecules in Design and Synthesis of Spiro-Fused Cyclic Frameworks. *Chemical Reviews*, 112 (11), 6104–6155. <https://doi.org/10.1021/cr300135y>
4. Ghahremanzadeh, R., Imani Shakibaei, G., Ahadi, S., & Bazgir, A. (2010). One-Pot, Pseudo Four-Component Synthesis of a Spiro[diindeno[1,2-*b*:2',1'-*e*]pyridine-11,3'-indoline]-trione Library. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 12 (1), 191–194. <https://doi.org/10.1021/cc900130a>
5. Ghahremanzadeh, R., Sayyafi, M., Ahadi, S., & Bazgir, A. (2009). Novel One-Pot, Three-Component Synthesis of Spiro[Indoline-pyrazolo[4,3':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine]trione Library. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 11 (3), 393–396. <https://doi.org/10.1021/cc8001958>
6. Jadidi, K., Ghahremanzadeh, R., & Bazgir, A. (2009). Efficient Synthesis of Spiro[chromeno[2,3-*d*]pyrimidine-5,3'-indoline]-tetraones by a One-Pot and Three-Component Reaction. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 11 (3), 341–344. <https://doi.org/10.1021/cc800167h>
7. Shakibaei, G. I., Samadi, S., Ghahremanzadeh, R., & Bazgir, A. (2010). Simple and Catalyst-Free Synthesis of Oxindolin-3-yl Phosphonates. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 12(2), 295–297. <https://doi.org/10.1021/cc900169p>
8. Shakibaei, G., Feiz, A., Reza Khavasi, H., Abolhasani Soorki, A., & Bazgir, A. (2010). Simple Three-Component Method for the Synthesis of Spiroindeno[1,2-*b*]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-5,3'-indolines. *ACS Combinatorial Science*, 13 (1), 96–99. <https://doi.org/10.1021/co1000053>
9. Shakibaei, G., Feiz, A., & Bazgir, A. (2011). A simple and catalyst-free three-component method for the synthesis of spiro[indenopyrazolopyridine indoline]diones and spiro[indenopyridopyrimidine indoline]triones. *Comptes Rendus Chimie*, 14 (6), 556–562. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2010.10.001>
10. Anwar, H. F., Elnagdi M. H. (2009). Recent developments in aminopyrazole chemistry / H. F. Anwar, M. H. Elnagdi // *ARKIVOC, Part (i)*, 198–250. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0010.107>
11. Jachak, M. N., Avhale, A. B., Medhane, V. J., & Toche, R. B. (2006). A convenient route for the synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine, pyrazolo[3,4-*b*][1,6]naphthyridine and pyrazolo[3,4-*b*]quinoline derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 43 (5), 1169–1175. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570430506>
12. Quiroga, J., Portillo, S., Pérez, A., Gálvez, J., Abonia, R., & Insuasty, B. (2011). An efficient synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones by a three-component reaction of 5-aminopyrazoles, isatin, and cyclic β -diketones. *Tetrahedron Letters*, 52 (21), 2664–2666. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.03.067>
13. Lipson, V. V., Borodina, V. V., Shirobokova, M. G., Desenko, S. M., Shishkin, O. V., Zubatuk, R. I. (2007). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 43(4), 490–495.
14. Lipson, V. V., Shirobokova, M. G., Musatov, V. I. (2005). *Zhurnal orhanichnoi ta farmatseevtychnoi khimii*, 3 (3), 64 – 69.
15. Pushechnikov, A. O., Volochnyuk, D. M., & Tolmachev, A. A. (2002). Interaction of Izatins with Some Five-membered Aminoheterocycles. *Synlett*, 2002 (07), 1140–1142. <https://doi.org/10.1055/s-2002-32573>

Надійшла до редакції 23.10.2018 р.