

СИНТЕЗ НОВЫХ СПИРОИНДОЛИНОПИРРОЛИДИНОВ

© 2022 г. С. В. Борисова*, В. В. Сорокин

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского,
ул. Астраханская 83, Саратов, 410012 Россия
*e-mail: chuvaikinasv@gmail.com

Поступило в Редакцию 29 сентября 2021 г.

После доработки 9 октября 2021 г.

Принято к печати 10 октября 2021 г.

Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения новых диполярофилов – 3-арил-1-пиррол-2-илпроп-2-ен-1-онов – и азометинилидов на основе изатина и аминокислот (саркозин, пролина) либо бензиламина получены новые замещенные спиропирролидины.

Ключевые слова: спирооксоиндолы, 1,3-диполярное циклоприсоединение, азометинилиды, 3-арил-1-пиррол-2-ил-2-ен-1-оны

DOI: 10.31857/S0044460X22010048

Спирооксоиндольный структурный фрагмент входит в состав природных алкалоидов: спироиндолинпирролидинов и их конденсированных аналогов, ринхофиллина, изоринхофиллина, спиротрипростатинов [1]. Применению подобных этих соединений в различных областях медицины посвящено несколько обзоров [2–4].

Несмотря на широкий круг синтезированных соединений, получение спирооксоиндолов с новыми фармакофорными фрагментами остается актуальной задачей современного органического синтеза. Многообещающим в этом плане является пиррольный структурный фрагмент, который является частью порфириновых колец, входящих в состав хлорофилла, гема, витамина B₁₂ и желчных пигментов. Производные пиррола обладают фунгицидными, антимикробными, противовоспалительными, холестеринснижающими, противоопухолевыми свойствами, ингибируют обратную транскриптазу и протеинкиназы клеточной ДНК-полимеразы [5–9].

Наряду с другими видами многокомпонентных реакций 1,3-диполярное циклоприсоединение азометинилидов, полученных *in situ* конденсацией изатина и различных реагентов, является достаточно

востребованным способом синтеза спирооксоиндолинпирролидинов [10, 11]. Благодаря особенностям согласованного механизма, приписываемого реакциям такого типа, этот синтетический метод обладает рядом выгодных отличий: простота проведения, хорошая регио- и стереоселективность при отсутствии труднодоступных катализаторов, а также возможность синтеза разнообразных структур путем выбора диполярофила.

Введение пиррольного фрагмента в продукт реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов возможно при использовании в качестве диполярофилов 3-арил-1-(1*H*-пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-онов. Сведения об использовании этих соединений в качестве диполярофилов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения отсутствуют. Целью данной работы является синтез новых производных пирролидина с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 3-арил-1-(1*H*-пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-онов и азометинилидов, полученных конденсацией изатина с различными реагентами *in situ*.

Для синтеза исходных кетонов была использована конденсация Кляйзена–Шмидта 2-ацетилпиррола с замещенными бензальдегидами. Продукты

Схема 1.

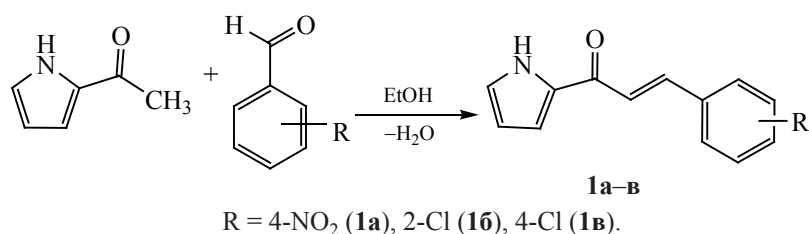
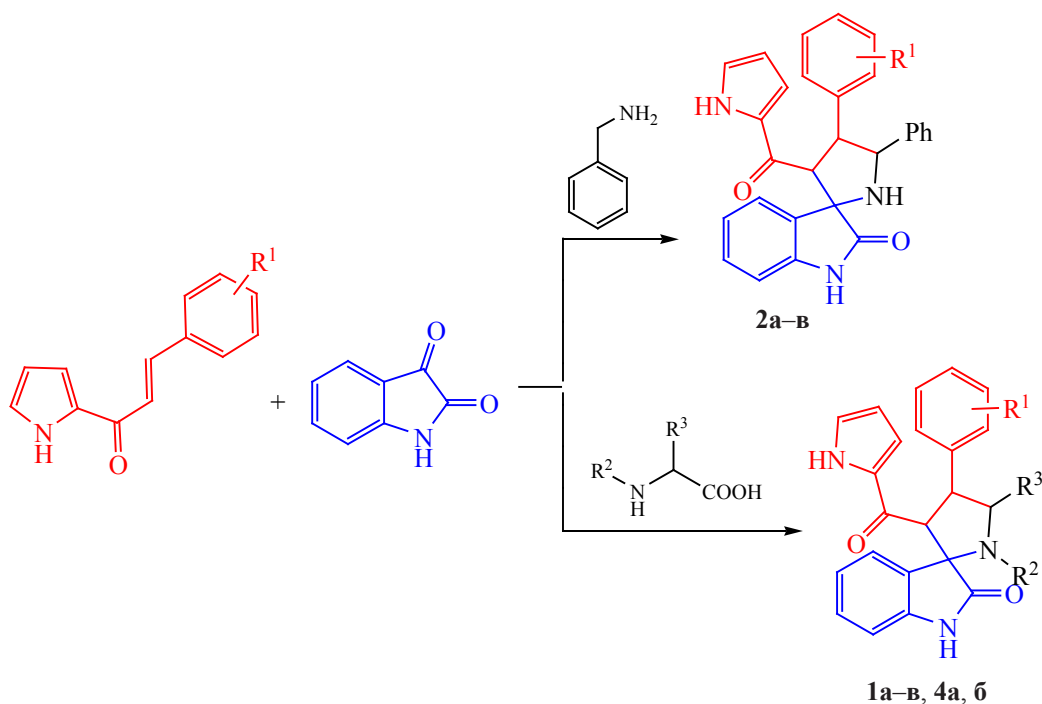


Схема 2.



R¹ = 2-Cl (**2а**), 4-NO₂ (**2б**), 4-Cl (**2в**); R¹ = 2-Cl, R²+R³ = (CH₂)₂ (**3а**); R¹ = 4-NO₂ (**3б**), R²+R³ = (CH₂)₂; R¹ = 4-ClPh, R²+R³ = (CH₂)₂ (**3в**); R¹ = 4-NO₂, R² = CH₃, R³ = H (**4а**); R¹ = 4-Cl, R² = CH₃, R³ = H (**4б**).

реакции – (*E*)-3-арил-1-(1-пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-оны **1а-в** – были получены с выходами до 95% (схема 1).

Диполярфилы были введены в реакцию циклоприсоединения с изатином, где в качестве третьего компонента выступали пролин, саркозин и бензиламин. Реакции проводили при температуре не выше 70°C (схема 2).

Как известно, реакции, происходящие по согласованному механизму, малочувствительны к природе растворителя. С другой стороны, азометинилы как нуклеофильные реагенты чувствительны к присутствию воды в системе. Среди ме-

танола, ацетонитрила, диоксана и изопропилового спирта лишь последний растворитель обеспечивал наименьшее время реакции и наибольший выход продуктов (табл. 1).

Основным фактором, влияющим на время протекания реакции в выбранных условиях, является природа третьего реагента. Так, при использовании пролина реакция прошла в течение 40–60 мин с образованием 1'-арил-2'-(1*H*-пирролил)-1',2',5',6',7',7а'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-онов **3а-в** с выходом 70–80%. В случае бензиламина реакция протекала 6–12 ч с образованием 4'-арил-5'-

Таблица 1. Оптимизация условий синтеза соединения **2a**

Растворитель	Время реакции	Выход, %
Метанол	12	59
Ацетонитрил	14	43
Диоксан	10	47
Пропан-2-ол	8	68

фенил-3'-(1*H*-пирролил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-онов **2a–в** с выходом 50–60%. Реакция с саркозином протекала 3–4 ч и приводила к образованию 4'-арил-1'-метил-3'-(1*H*-пирролил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-онов **4a, б** с выходом 50–60%. Состав и строение полученных

соединений подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР.

Нами намеренно были выбраны реагенты, взаимодействие которых должно приводить к генерации азометинилидов, способных вступать в реакции согласованного циклоприсоединения с соединениями, содержащими двойную связь, в соответствии с общими представлениями о возможности протекания согласованных процессов путем термической активации [12]. Поэтому можно предположить, что на первой стадии должны образовываться эти диполи, а затем происходит процесс согласованного циклоприсоединения (схема 3).

Как известно, взаимодействие изатина с ами-

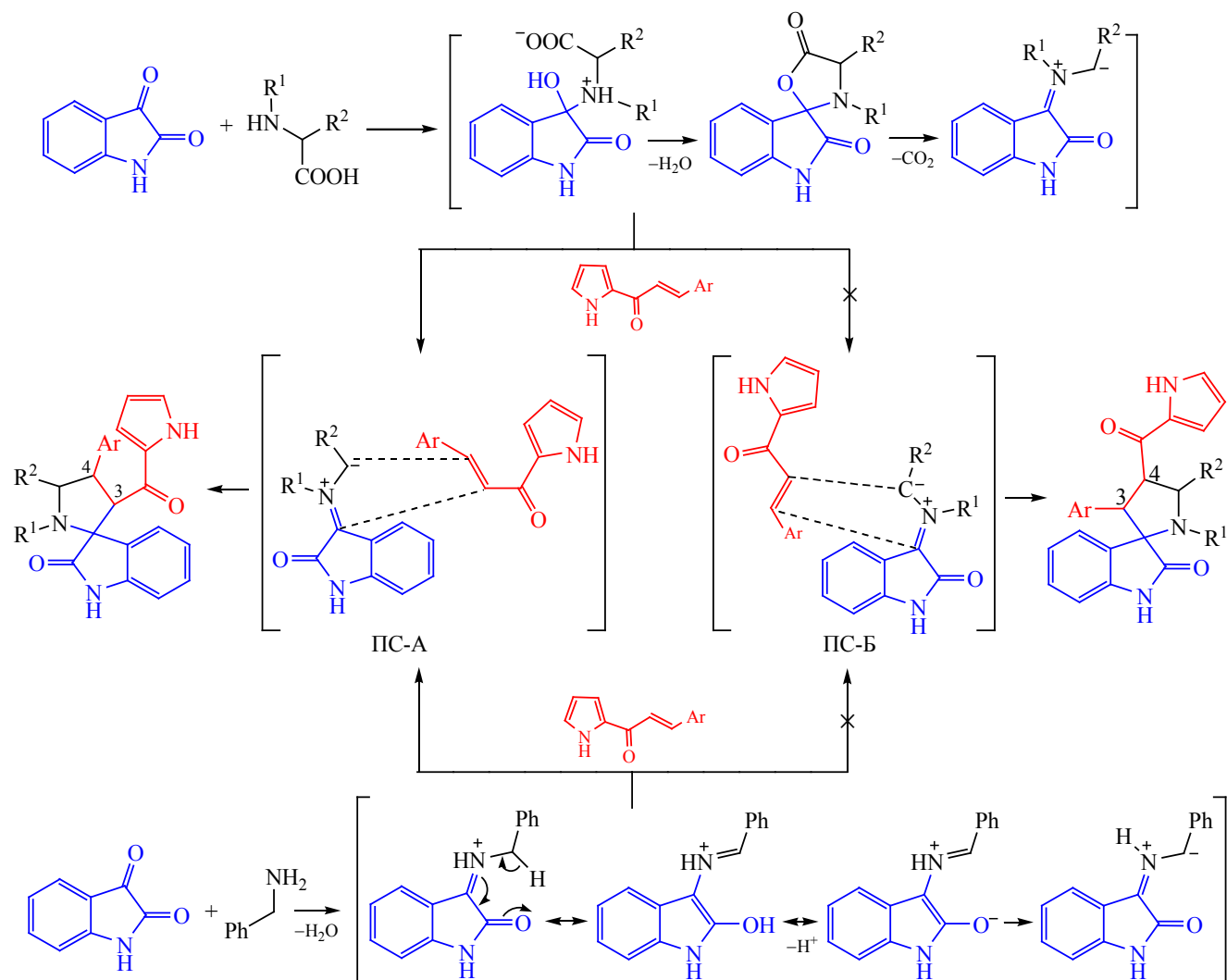
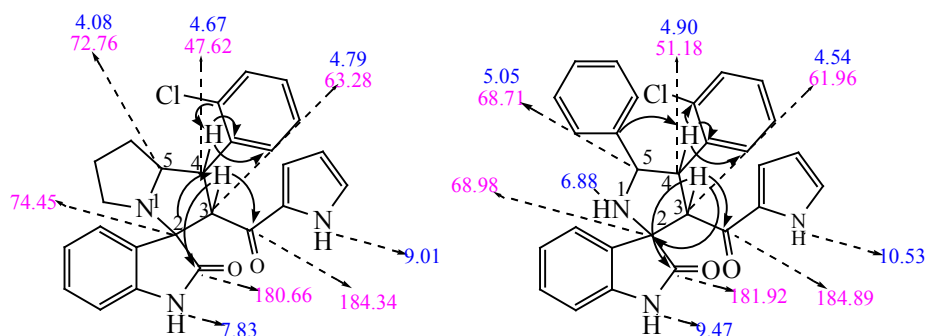
Схема 3.

Схема 4.



нокислотой происходит через стадии образования иминиевых солей, способных легко терять протон и переходить в бетаины, находящиеся в равновесии с оксазолидин-5-онами, которые, в свою очередь, декарбоксилируются до нестабилизированных 1,3-диполей [12, 13]. Конденсация изатина с бензиламином может привести к генерации азометинилидов в результате 1,5-прототропного сдвига иминиевого основания, образованного взаимодействием изатина и бензиламина в качестве N-нуклеофила [14, 15]. Возможно также прямое депротонирование имина, однако этот путь менее вероятен (схема 3).

Различная ориентация диполя и диполярофила через переходные состояния ПС-А и ПС-Б может приводить к получению двух типов региоизомеров, различающихся заместителями при атомах углерода C³ и C⁴. Однако данные двумерной спектроскопии НМВС однозначно свидетельствуют о реализации лишь одного направления для всех трех диполей – через переходное состояние ПС-А (схема 4).

На схеме 5 показаны возможности пространственной реализации положения диполярофила с дипольными илидами S- и W-формы, что приводит к получению продуктов разного стереохимического строения (схема 5).

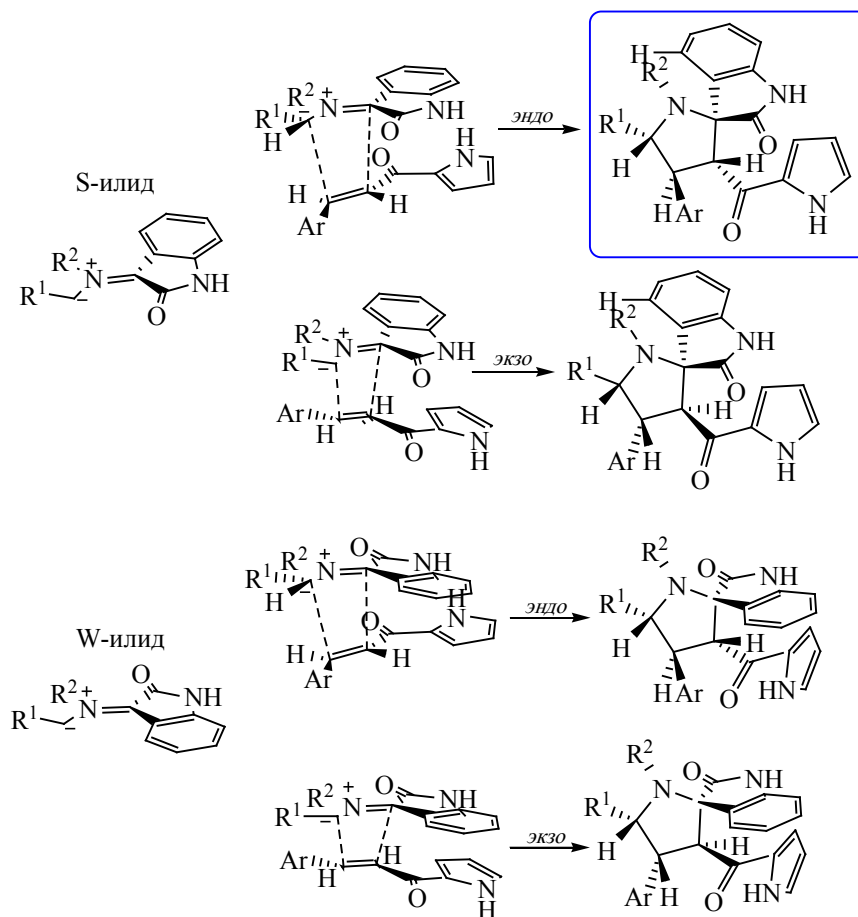
В спектрах NOESY соединений **2a–в**, **3a–в** мы не наблюдали усиления NOE-сигналов протонов при атомах C³ и C⁴, что свидетельствует о сохранении *транс*-конфигурации протонов в этих положениях. Пространственная близость протона при C⁴ и оксиндольного фрагмента подтверждается

наличием кросс-пика с протонами оксиндольного фрагмента (схема 6).

Усиление интенсивности сигналов протонов пролинового и оксиндольного фрагментов в спектрах соединений **2a–в**, а также наличие кросс-пика между протонами при атомах углерода C² и C⁵ свидетельствует об образовании S-формы реагирующего пролинового и бензиламиного илидов. Однозначный вывод о конфигурации саркозинового илида сделать нельзя, так как ключевой атом C⁵ является простереогенным.

Полученные закономерности могут быть объяснены на основе фундаментальных представлений о согласованных процессах, интерпретирующих взаимодействие ВЗМО диполя и НСМО диполярофила в процессе согласованного циклоприсоединения для реакции азометинилидов и электронодефицитных диполярофилов как основной тип происходящих процессов. Чем меньше энергетический разрыв между этими молекулярными орбиталями, тем эффективнее происходит реакция с диполем, а значит этот процесс эффективен с азометинилидом, имеющим большое значение энергии ВЗМО, что на качественном уровне в ряду диполей похожего строения означает наличие большего количества электронодонорных группировок. Наличие электронодонорных метиленовых звеньев структуры пролинового цикла обеспечивает ему самую высокую реакционную способность. Это выражается в сокращении времени реакции и повышении выхода продукта. Саркозиновый илид имеет меньше электронодонорных заместителей, а эффект фенильной группы бензиламинового или-

Схема 5.



да можно отнести даже к отрицательному мезомерному, поэтому время реакции диполярофила с этим илидом наибольшее.

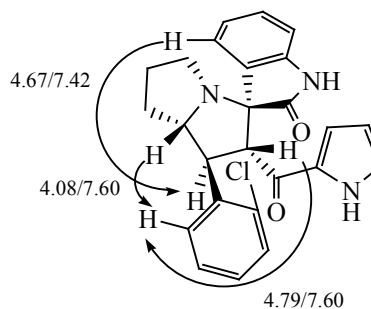
Региоселективность реакции можно объяснить предпочтительным взаимодействием наиболее нуклеофильного атома углерода диполя C^3 и электрофильного атома диполярофила, а получение продуктов *эндо*-циклоприсоединения – результатом вклада вторичных орбитальных взаимодействий.

Таким образом, 3-арил-1-(1*H*-пиррол-2-ил)-проп-2-ен-1-оны реагируют с исследуемыми диполями, находящимися предположительно в *S*-форме, через согласованное *эндо*-циклоприсоединение регио- и диастереоселективно. Природа диполя влияет на эффективность взаимодействия, но не влияет на тип продукта.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ проводили на CHNS-анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). Спектры ЯМР 1H (400 МГц) и ^{13}C (100 МГц) регистрировали на спектрометре Varian 400 (Varian, США), внутренний стандарт – ТМС. Контроль за ходом ре-

Схема 6.



акции осуществляли методом ТСХ на пластинках Alugram® Sil G UV254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – гексан–этилацетат–хлороформ (3:2:1) для синтеза исходных халконов, гексан–этилацетат–хлороформ (2:2:1) – для синтеза продуктов реакции.

Общая методика синтеза 3-арил-1-(пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-онов 1а–в. К суспензии 2-ацетилпиррола (4.5 ммоль) и замещенного бензальдегида (4.5 моль) в 5 мл этанола при постоянном перемешивании добавляли по каплям 1 мл 5%-ного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь перемешивали при 65°C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После окончания реакции к полученному раствору добавляли 10 мл воды и нейтрализовали 10%-ным раствором соляной кислоты. Выходы и т. пл. полученных соединений соответствуют ранее опубликованным [16, 17].

3-(2-Хлорфенил)-1-пиррол-2-илпроп-2-ен-1-он (1а). Выход 0.79 г (70%), желтые кристаллы, R_f 0.71, т. пл. 72–74°C (этанол–вода, 2:1).

3-(4-Нитрофенил)-1-пиррол-2-илпроп-2-ен-1-он (1б). Выход 0.792 г (72%), бежевые кристаллы, R_f 0.73, т. пл. 215–217°C (этанол–вода, 2:1).

3-(4-Хлорфенил)-1-пиррол-2-илпроп-2-ен-1-он (1в). Выход 0.82 г (73%), светло-желтые кристаллы, R_f 0.69, т. пл. 120–123°C (этанол–вода, 2:1).

Общая методика синтеза 4'-арил-5'-фенил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-онов 2а–в. Суспензию 3-арил-1-(пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-она **1** (4.5 ммоль), изатина (4.5 ммоль) и бензиламина (4.5 ммоль) в 10 мл абсолютного изопропилового спирта нагревали при постоянном перемешивании при 50°C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После окончания реакции осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода (1:1).

4'-(2-Хлорфенил)-5'-фенил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-он (2а). Выход 1.44 г (69%), светло-желтый порошок, т. пл. 188–189°C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3COOD), δ , м. д.: 2.69 с (1H, $\text{NH}_{\text{пиррол}}$), 4.32 т (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 10.6 Гц), 4.47 д (1H, C^2H , $^3J_{\text{HH}}$ 11.0 Гц), 5.08 д (1H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 10.3 Гц), 6.06 м (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$), 6.64 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц), 6.74–6.69 м (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$), 6.80 уш. с (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$), 7.13–7.06 м (1H,

$\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 7.30–7.22 м (5H, C_6H_5), 7.39–7.30 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.43 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$, J_{HH} 7.3 Гц), 7.53–7.47 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 7.61 с (1H, $\text{NH}_{\text{индол}}$), 8.11–8.04 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 8.93 с (1H, $\text{NH}_{\text{пиррол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 55.03 (C^4), 62.04 (C^3), 68.14 (C^5), 69.14 (C^2), 109.51 ($\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 110.83 ($\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$), 116.45 ($\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$), 123.07 ($\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 123.78 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 125.54 ($\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$), 126.35 ($\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 127.00 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 128.13 ($\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 128.54, 128.92 (C_6H_5), 129.31 ($\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 139.64 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 146.67 ($\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 181.82 (C^2), 184.68 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 71.75; Н 4.56; N 8.65 $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 71.87; Н 4.74; N 8.98.

4'-(4-Нитрофенил)-5'-фенил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-он (2б). Выход 1.43 г (68%), бежевый порошок, т. пл. 228–230°C. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м. д.: 3.34 д (1H, $\text{NH}_{\text{пиррол}}$, J_{HH} 24.0 Гц), 4.54 д (1H, C^4H , J_{HH} 10.3 Гц), 4.90 т (1H, C^3H , J_{HH} 10.3 Гц), 5.05 д (1H, C^2H , J_{HH} 10.2 Гц), 6.00 д. т (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 3.8, $^4J_{\text{HH}}$ 2.0 Гц), 6.65 д. д (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 3.9, $^4J_{\text{HH}}$ 2.1 Гц), 6.91 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$, J_{HH} 7.5 Гц), 6.68 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$, J_{HH} 7.8 Гц), 6.88 уш. с (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$), 7.05 т (1H, $\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц), 7.12–7.17 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7.19 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J_{HH} 1.5 Гц), 7.23 к (3H, C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6, $^4J_{\text{HH}}$ 3.9 Гц), 7.34–7.39 м (3H, C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6, $^4J_{\text{HH}}$ 3.9 Гц), 7.41 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.94 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, $^2J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 9.47 с (1H, $\text{NH}_{\text{индол}}$), 10.53 с (1H, $\text{NH}_{\text{пиррол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ_{C} , м. д.: 51.18 (C^4), 61.96 (C^3), 68.71 (C^5), 68.98 (C^2), 109.06 ($\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$), 109.66 ($\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 115.61 ($\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$), 121.68 ($\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 125.46 ($\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$), 126.73 ($\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 127.08, 127.27, 127.34 (C_6H_5), 127.93 (C_6H_5), 128.60 ($\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 129.35 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 129.40 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 134.77 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 137.64 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 141.70 ($\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$), 181.93 (C^2), 184.89 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 69.98; Н 4.83; N 11.84 $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70.28; Н 4.63; N 11.71.

4'-(4-Хлорфенил)-5'-фенил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-он (2в). Выход 1.37 г (65%), белый порошок, т. пл. 205–206°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 4.50 д (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 10.5 Гц), 4.89 т (1H, C^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 10.5 Гц), 4.99 д (1H, C^2H , $^3J_{\text{HH}}$ 10.4 Гц), 6.04 д (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 4.1 Гц), 6.66 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц), 6.71 уш. с (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$), 6.97 т (1H,

$C_6H_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц), 7.07 т (1H, $C_6H_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.24 м (4H, C_6H_5), 7.36 д (2H, C_6H_4Cl , C_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 7.45 д (1H, $C_6H_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.72 д (1H, C_6H_4Cl , $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 8.16 с (1H, $NH_{\text{индол}}$), 9.37 с (1H, $NH_{\text{пиррол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 50.36 (C^4), 61.88 (C^3), 68.82 (C^5), 72.52 (C^2), 110.65 (C_4H_3NH), 116.47 (C_4H_3NH), 123.01 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 125.67 (C_4H_3NH), 126.36 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 127.02 (C_6H_4Cl), 127.51 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 128.37 (C_6H_5), 129.23 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 129.88 (C_6H_4Cl), 132.15 (C_4H_3NH), 139.98 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 182.24 (C^2), 185.06 ($C=O$). Найдено, %: C 71.69; H 4.43; N 8.87 $C_{28}H_{22}ClN_3O_2$. Вычислено, %: C 71.87; H 4.74; N 8.98.

Общая методика синтеза 1'-арил-2'-(1H-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидро-спиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-онов 3a–в. Суспензию 3-арил-1-(пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-она 1 (4.5 ммоль), изатина (4.5 ммоль) и пролина (4.5 ммоль) в 10 мл абсолютного изопропилового спирта нагревали при постоянном перемешивании при 65°C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После окончания реакции осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

1'-(2-Хлорфенил)-2'-(1H-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидро-спиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он (3a). Выход 1.68 г (86%), светло-бежевый порошок, т. пл. 222–223°C. Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м. д.: 1.91 м (6H, C^6H_2 , C^7H_2), 2.66 к (2H, C^5H_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.3 Гц), 4.01–4.15 м (1H, C^7aH), 4.62–4.71 м (1H, C^1H), 4.79 д. д (1H, C^2H , $^3J_{\text{HH}}$ 11.9, $^4J_{\text{HH}}$ 2.4 Гц), 6.05 квинтет (1H, C_4H_3NH , $^3J_{\text{HH}}$ 3.3 Гц), 6.69 д. д (1H, C_4H_3NH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.7, $^4J_{\text{HH}}$ 2.4 Гц), 6.78 д (1H, C_4H_3NH , $^2J_{\text{HH}}$ 2.9 Гц), 6.87–6.94 м (1H, $C_6H_{4\text{индол}}$), 7.02 т (1H, $C_6H_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 7.11 д. д (1H, C_6H_4Cl , $^3J_{\text{HH}}$ 7.4, $^4J_{\text{HH}}$ 4.9 Гц), 7.13–7.17 м (1H, $C_6H_{4\text{индол}}$), 7.18–7.25 м (1H, C_6H_4Cl), 7.36 д. д (1H, C_6H_4Cl , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.2 Гц), 7.42 д (1H, $C_6H_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц), 7.60 д (1H, C_6H_4Cl , $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц), 7.82 д (1H, $NH_{\text{индол}}$, $^2J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 9.01 с (1H, $NH_{\text{пиррол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ_C , м. д.: 27.40 (C^7), 30.35 (C^6), 47.62 (C^1), 48.05 (C^5), 63.14 (C^2), 72.76 (C^7a), 74.45 (C^3), 109.99 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 110.70 (C_4H_3NH), 117.12 (C_4H_3NH), 122.26 (C_4H_3NH), 125.20 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 125.28 (C_4H_3NH), 127.24 (C_6H_4Cl), 127.75 (C_6H_4Cl), 127.80 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 128.10 (C_6H_4Cl), 129.29 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 129.84, 131.95 (C_6H_4Cl), 134.76

(C_6H_4Cl), 137.10 (C_6H_4Cl), 140.43 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 180.66 (C^2), 184.31 ($C=O$). Найдено, %: C 69.21; H 5.24; N 10.03 $C_{25}H_{22}ClN_3O_2$. Вычислено, %: C 69.52; H 5.13; N 9.73.

1'-(4-Нитрофенил)-2'-(1H-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидро-спиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он (3б). Выход 1.61 г (81%), кремовый порошок, т. пл. 239–240°C. Спектр ЯМР 1H ($CD_3COOD-d_4$), δ , м. д.: 2.03 м (4H, C^6H_2 , C^7H_2), 2.26 с (2H, C^5H_2), 4.42 т (1H, C^1H , $^2J_{\text{HH}}$ 10.7 Гц), 4.85 д (1H, C^2H , $^2J_{\text{HH}}$ 11.4 Гц), 4.93 уш. с (1H, C^7aH), 6.13 к (1H, C_4H_3NH , $^3J_{\text{HH}}$ 2.8 Гц), 6.91 д (1H, $C_6H_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 6.94–7.04 м (2H, C_4H_3NH), 7.09 т (1H, $C_6H_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц), 7.30 т (1H, $C_6H_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц), 7.58 д (1H, $C_6H_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц), 7.82 д (2H, $C_6H_4NO_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 8.21 д (2H, $C_6H_4NO_2$, $^2J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CD_3COOD-d_4$), δ_C , м. д.: 25.34, 28.36 (C^6 , C^7), 50.26 (C^5), 51.39 (C^1), 61.28 (C^2), 71.97 (C^7a), 74.34 (C^3), 111.30 (C_4H_3NH), 111.48 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 120.04 (C_4H_3NH), 120.94 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 123.92 ($C_6H_4NO_2$), 128.22 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 128.70 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 129.06 ($C_6H_4NO_2$), 129.29 ($C_6H_4NO_2$), 131.22 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 131.29 (C_4H_3NH), 141.84 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 144.42 ($C_6H_4NO_2$), 147.74 ($C_6H_4NO_2$), 176.04 (C^2), 182.28 ($C=O$). Найдено, %: C 67.70; H 5.08; N 12.32 $C_{25}H_{22}N_4O_4$. Вычислено, %: C 67.86; H 5.01; N 12.66.

1'-(4-Хлорфенил)-2'-(1H-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидро-спиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он (3в). Выход 1.53 г (80%), светло-бежевый порошок, т. пл. 208–210°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.85–2.05 м (2H, C^7H), 2.40–2.52 м (1H, C^6H), 2.75 м (3H, C^5H), 3.93–3.84 м (1H, C^7aH), 4.04 д. т (1H, C^4H , J_{HH} 11.2, 5.4 Гц), 4.61 д (1H, C^2H , J_{HH} 11.5 Гц), 6.03 д. т (1H, C_4H_3NH , $^3J_{\text{HH}}$ 4.3, $^4J_{\text{HH}}$ 2.2 Гц), 6.84 д (1H, $C_6H_{4\text{индол}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц), 6.87–7.02 м (4H, ArH), 6.71 д (1H, J_{HH} 7.7 Гц), 6.78 д. т (1H, C_4H_3NH , $^3J_{\text{HH}}$ 3.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц), 7.05–7.14 м (2H, ArH), 7.34 д (1H, $C_6H_{4\text{индол}}$, J_{HH} 7.5 Гц), 9.26 с (1H, $NH_{\text{индол}}$), 10.42 с (1H, $NH_{\text{пиррол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 29.92, 36.65 (C^6 , C^7), 47.45 (C^5), 52.67 (C^1), 63.39 (C^2), 71.44 (C^3), 109.39 (ArH), 109.68 (C_4H_3NH), 110.00 (ArH), 112.05 (ArH), 112.18 (ArH), 116.35 (C_4H_3NH), 119.85 (ArH), 120.85 (ArH), 125.26 (ArH), 128.01 (ArH), 128.81 ($C_6H_{4\text{индол}}$), 201.70 (C^2), 205.18 ($C=O$). Найдено, %: C 69.37; H 5.29; N

9.88 $C_{25}H_{22}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 69.52; Н 5.13; N 9.73.

Общая методика синтеза 4'-арил-1'-метил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-онов 4а, б. Суспензию 3-арил-1-(пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-она **1** (4.5 ммоль), изатина (4.5 ммоль) и саркозина (4.5 ммоль) в 10 мл абсолютного изопропилового спирта при постоянном перемешивании нагревали до 65°C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После окончания реакции добавляли 10 мл воды и оставляли на 1 ч в холодильнике. Полученный осадок отфильтровывали и промывали насыщенным водным раствором NaCl, затем дистиллированной водой от остатков саркозина. Осадок перекристаллизовывали из этанола.

4'-(4-Нитрофенил)-1'-метил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-он (4а). Выход 1.36 г (73%), светло-желтый порошок, т. пл. 215–216°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 2.22 с (3H, N-CH₃), 3.43 т (1H, C⁴H), $^3J_{NH}$ 8.2 Гц), 3.59 т (1H, C⁴H, $^3J_{NH}$ 9.3 Гц), 4.22 д (1H, C²H, $^3J_{NH}$ 9.6 Гц), 4.44 к (1H, C³H, $^3J_{NH}$ 9.1 Гц), 5.98 к (1H, C₆H_{4индол}, $^3J_{NH}$ 3.0 Гц), 6.62 д (1H, C₆H_{4индол}, $^3J_{NH}$ 7.7 Гц), 6.77 д (1H, C₄H_{3NH}, $^3J_{NH}$ 3.3 Гц), 6.83 д (1H, $^3J_{NH}$ 8.4 Гц), 6.93 д. т (1H, $^3J_{NH}$ 9.4, $^4J_{NH}$ 5.3 Гц), 7.06 д. д (1H, C₆H_{4индол}, $^3J_{NH}$ 9.7, $^4J_{NH}$ 5.6 Гц), 7.40 д (2H, C₆H_{4NO}₂, $^3J_{NH}$ 8.4 Гц), 7.60 д (1H, C₆H_{4NO}₂, $^3J_{NH}$ 8.4 Гц), 7.78–7.88 м (1H, NH_{индол}), 9.07 с (1H, NH_{пиррол}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 35.13 (N-CH₃), 41.39 (C⁵), 60.58 (C⁴), 61.11 (C³), 74.43 (C²), 110.58 (C₄H_{3NH}), 115.03 (C₆H_{4индол}), 116.09 (C₄H_{3NH}), 122.73 (C₆H_{4индол}), 125.00 (C₄H_{3NH}), 126.65 (C₆H_{4индол}), 127.24 (C₆H_{4индол}), 127.28 (C₆H_{4NO}₂), 127.57 (C₆H_{4NO}₂), 127.71 (C₆H_{4NO}₂), 128.69 (C₆H_{4NO}₂), 128.71 (C₆H_{4NO}₂), 128.03 (C₆H_{4индол}), 131.50 (C₄H_{3NH}), 140.15 (C₆H_{4индол}), 179.18 (C²), 186.33 (C=O). Найдено, %: С 66.02; Н 4.79; N 13.65, C₂₃H₂₀N₄O₄. Вычислено, %: С 66.34; Н 4.84; N 13.45.

4'-(4-Хлорфенил)-1'-метил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-он (4б). Выход 1.35 г (74%), белый порошок, т. пл. 218–220°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 2.20 с (3H, N-CH₃), 3.33–3.47 м (1H, C⁴H), 3.53 т (1H, C⁴H, $^3J_{NH}$ 8.1 Гц), 4.30 д. д (C²H, $^3J_{NH}$ 8.9, $^4J_{NH}$ 1.6 Гц), 4.93–5.10 м (1H, C³H), 6.04 д. д (1H,

C₄H_{3NH}, $^3J_{NH}$ 4.1, $^4J_{NH}$ 2.1 Гц), 6.57–6.71 м (3H, C₄H_{3NH}, C₆H_{4индол}), 6.79 с (1H, C₄H_{3NH}), 6.95 т (1H, C₆H_{4индол}, $^3J_{NH}$ 7.6 Гц), 7.08 т (1H, C₆H_{4индол}, $^3J_{NH}$ 7.7 Гц), 7.25 с (2H, C₆H₅Cl), 7.33 м (2H, C₆H₅Cl, NH_{индол}), 7.76 д. д (1H, C₆H₅Cl, $^3J_{NH}$ 8.6, $^4J_{NH}$ 1.6 Гц), 8.90 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 35.00 (N-CH₃), 41.61 (C⁵), 60.53 (C⁴), 61.13 (C³), 74.32 (C²), 110.31 (C₄H_{3NH}), 115.12 (C₆H_{4индол}), 115.59 (C₄H_{3NH}), 122.78 (C₄H_{3NH}), 125.00 (C₄H_{3NH}), 126.69 (C₆H_{4индол}), 127.19 (C₆H_{4индол}), 127.32 (C₆H_{4Cl}), 127.53 (C₆H_{4Cl}), 127.65 (C₆H_{4Cl}), 127.88 (C₆H_{4Cl}), 128.01 (C₆H_{4Cl}), 131.46 (C₄H_{3NH}), 139.44 (C₆H_{4индол}), 178.23 (C²), 185.48 (C=O). Найдено, %: С 67.63; Н 4.87; N 10.69, C₂₃H₂₀N₃O₂Cl. Вычислено, %: С 68.06; Н 4.96; N 10.35.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Светлана Васильевна Борисова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8025-1296>

Виталий Викторович Сорокин, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5861-3307>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pavlovska T.L., Redkin R.G., Lipson V.V., Atamanuk D.V. // Mol. Divers. 2016. Vol. 20. P. 299. doi 10.1007/s11030-015-9629-8
- Yu B., Yu D.-Q., Liu H.-M. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. P. 637. doi 10.1016/j.ejmech.2014.06.056
- Santos M. // Tetrahedron 2014. Vol. 70. P. 9735. doi 10.1016/j.tet.2014.08.005
- Martina KЮ, Tagliapietra SЮ, Veselov V.V., Cravotto GЮ // Front. Chem. 2019 Vol. 7. P. 95. doi 10.3389/fchem.2019.00095
- Bhardwaj V., Gumber D., Abbot V., Dhiman S. P. // RSC Adv. 2015. Vol. 5 P. 15233. doi 10.1039/C4RA15710A
- Petri G.L., Spanò V., Spatola R., Holl R., Raimondi M.V., Barraja P., Montalbano A. // Eur. J. Med. Chem. 2020. Vol. 208. P. 112783. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112783
- Iqbal S., Rasheed H., Awan R.J., Javed R., Awan, Mukhtar A., Mark G. Moloney M.G. // Curr. Org. Chem. 2020. Vol. 24. P. 11657. doi 10.2174/1385272824999200528125651
- Estévez V., Villacampa M., Menéndez J.C. // Chem. Soc. Rev. 2014. Vol. 43. P. 4633. doi 10.1039/c3cs60015g

9. Tzankova D., Vladimirova S., Peikova L., Georgieva M. // *J. Chem. Technol. Metallurgy*. 2018. Vol. 53. P. 3.
10. Adrio J., Carretero C. // *Chem. Commun.* 2019. Vol. 55. P. 11979. doi 10.1039/C9CC05238K.
11. Singh M.S., Chowdhury S., Koley S. // *Tetrahedron*. 2016. Vol. 72. P. 1603. doi 10.1016/j.tet.2016.02.031
12. Кузнецов М.Л. // *Усп. хим.* 2006. Т. 75. № 11. С. 1045; Kuznetsov M.L. // *Russ. Chem. Rev.* 2006. Vol. 75. N 11. P. 935. doi 10.1070/RC2006v075n11ABEH001195
13. Nájera C., Sansano J.M. // *Curr. Org. Chem.* 2003. Vol. 7. P. 1105. doi 10.2174/1385272033486594
14. Grigg R., Aly M.F., Sridharan V., Thianpatanagul S.J. // *Chem. Soc. Commun.* 1984. Vol. 182. P. 10444. doi 10.1039/P19840000041
15. Sarrafi Y., Hamzehloueia M., Alimohammadi K., Yeganegi S. // *J. Mol. Struct.* 2012. Vol. 1030. P. 168. doi 10.1016/j.molstruc.2012.04.013
16. Özdemir A., Altıntop M.D., Sever B., Gençer H.K., Karpaç H.A., Özlem Atlı, Baysal M. // *Molecules*. 2017. Vol. 22. P. 2112. doi 10.3390/molecules22122112-2128
17. Mohamed A.A., Radwaneman M.H. // *Monatsh. Chem.* 2009. Vol. 140. P. 229. doi 10.1007/s00706-008-0061-y

Synthesis of New Spiroindolinopyrrolidines

S. V. Borisova* and V. V. Sorokin

N.G. Chernyshevsky Saratov National Research State University, Saratov, 410012 Russia
*e-mail: chuvaikinasv@gmail.com

Received September 29, 2021; revised October 9, 2021; accepted October 10, 2021

New substituted spiro pyrrolidines were obtained by the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of new dipolarophiles – 3-phenyl-1-pyrrol-2-ylprop-2-en-1-ones – and azomethine ylides based on isatin and amino acids (sarcosine, proline) or benzylamine.

Keywords: spirooxindoles, 1,3-dipolar cycloaddition, azomethine ylides, 3-phenyl-1-pyrrol-2-ylprop-2-en-1-ones