

УДК 547.863.16 + 547.756

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ ОКСИНДОЛА К ПИРРОЛОХИНОКСАЛИНТРИОНАМ

© 2020 г. П. А. Топанов^{a, b}, И. В. Машевская^a, М. В. Дмитриев^a, А. Н. Масливец^{a, *}

^a ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева 15

^b «Институт технической химии УрО РАН» – филиал ФГБУН «Пермского ФИЦ УрО РАН»,
614013, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королёва 3

*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 27 ноября 2019 г.

После доработки 17 февраля 2020 г.

Принята к публикации 17 февраля 2020 г.

3-Ароил-5-фенилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионы реагируют с 2-оксиндолом, образуя продукты присоединения группы C³N енольной формы 2-оксиндола к атому углерода в положении C^{3a} – 3-ароил-2-гидрокси-3а-(2-оксоиндолин-3-ил)-5-фенилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,4(3а*H*,5*H*)-дионы, представляющие интерес для медицинской химии. Реакция протекает в мягких условиях с хорошим выходом без использования катализаторов и добавок, процесс выделения не требует использования колоночной хроматографии.

Ключевые слова: поликарбонильные соединения, 1*H*-пиррол-2,3-дионы, пирролохиноксалинтрионы, гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы, 2-оксиндол.

DOI: 10.31857/S0514749220040199

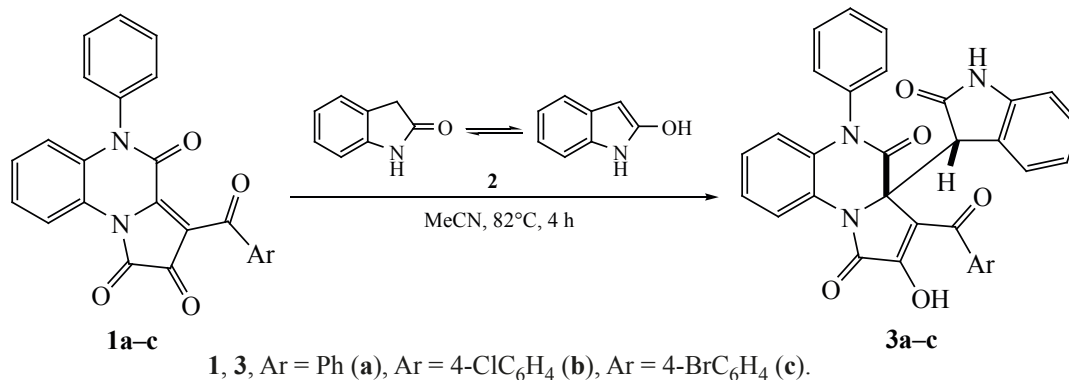
Нуклеофильные превращения 1*H*-пиррол-2,3-дионов, в том числе гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов, – удобный метод построения разнообразных конденсированных спиро-, бис- и мостиковых гетероциклических систем [1–3], зачастую обладающих биологической активностью или другими полезными свойствами.

Показано, что карбоциклические енамины (1-алкиламино-1-циклогексен-3-оны) реагируют с замещенными пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионами как 1,3-СН,НН-бинуклеофилы, образуя продукты присоединения групп СН и NH енаминофрагмента к атомам углерода в положениях C^{3a} и C² соответственно – замещенные 13-алкил-12-гидрокси-3,10,13-триазапентацикло-[10.7.1.0^{1,10}.0^{4,9}.0^{14,19}]эйкоза-4,6,8,14(19)-тетраен-2,11,18-трионы [4]. Циклогексанон реагирует с замещенными пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионами как 1,3-СН,ОН-бинук-

леофил, образуя продукты присоединения группы СН енольной формы к атому углерода в положении C² – 2-(2-оксоциклогексил)пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,4(2*H*,5*H*)-дионы [5]. Реакции пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов, а также других гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с 2-оксиндолом, который можно рассматривать одновременно как 1,3-СН,НН- и как 1,3-СН,ОН-бинуклеофил, не описаны, а их изучение углубляет наши представления о реакционной способности этих гетероциклических систем и представляет интерес для медицинской химии.

3-Ароил-5-фенилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионы **1a–c** реагируют с 2-оксиндолом (**2**) в соотношении 1:1 в безводном ацетонитриле при кипячении в течение 4 ч (контроль методом ТСХ и ВЭЖХ-МС), образуя продукты присоединения группы C³N енольной формы 2-оксиндола к атому углерода в положении C^{3a} – (R*)-3-ароил-

Схема 1.



2-гидрокси-3*a*-[(*R*^{*})-2-оксоиндолин-3-ил]-5-фенилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,4(3*aH*,5*H*)-дионы **3a–c** (схема 1), структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединения **3a** (см. рисунок). Стоит отметить, что соединения **3a–c** выделены в виде одного диастереомера.

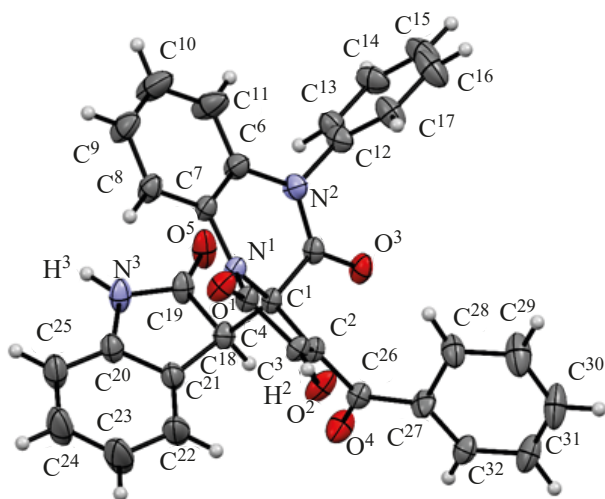
Соединения **3a–c** – бледно-желтые кристаллические вещества с высокими температурами плавления, плавящиеся с разложением, труднорастворимые в обычных органических растворителях, растворимые при нагревании в ацетонитриле, 1,4-диоксане, легко растворимые в ДМСО, ДМФА, ацетоне, нерастворимые в алканах и воде.

В ИК спектрах соединений **3a–c** присутствуют полосы валентных колебаний гидроксильной и амидной групп (3129–3360 см⁻¹), 3 лактамных и 1 ароматической карбонильных групп (1647–1710 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–c**, кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют синглеты протонов NH и C³H индолинового фрагмента (10.16–10.18 и 4.92–4.97 м.д. соответственно). Из группы сигналов ароматических протонов в слабое поле (7.85–7.94 м.д.) смещается мультиплет *орто*-протонов ароматического заместителя, а в сильное поле дублет протона C⁶H (6.24–6.26 м.д.).

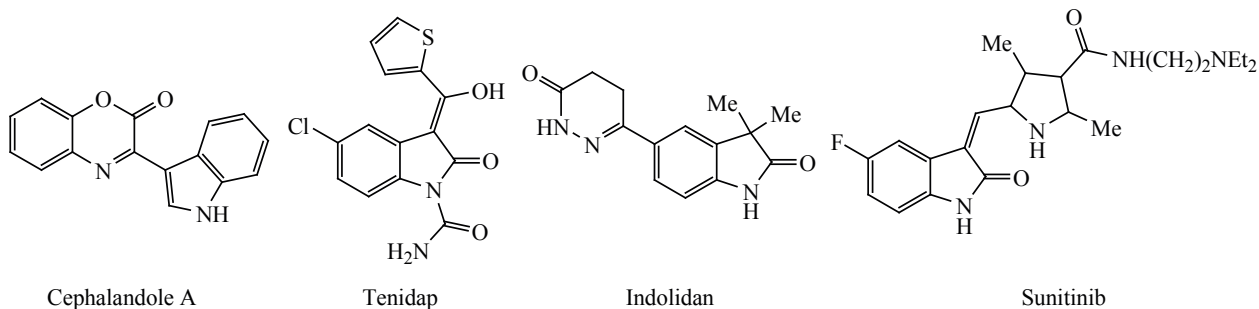
В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3a–c** присутствуют характерные сигналы атомов углерода C³ оксиндольного фрагмента и C^{3a} пиррольного цикла (49.78–49.86 и 67.11–67.15 м.д. соответственно), а также сигналы атомов углерода C³ лактамных и 1 ароматической карбонильных групп (163.6–163.7, 163.7–163.8, 173.5–173.6, 191.2–192.4 м.д. соответственно).

Соединение **3a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде нестехиометрического сольвата с ацетонитрилом в соотношении 1:0.44. Оба фенильных заместителя разупорядочены по 2 позициям с близкими заселенностями (на рисунке разупорядочение не изображено). Разупорядочение фенильных циклов, по-видимому, обусловлено возникающими укороченными контактами одного из конформеров с молекулой ацетонитрила. Пиррольные циклы – плоские в пределах 0.04 Е. Пиразиновый цикл находится в конформации «искаженная ванна»: атомы C¹ и C⁵ отклонены по одну сторону плоскости N¹C⁷C⁶N² на 0.66 и 0.36 Е соответственно. В кристалле молекулы связаны в полимерные цепочки за счет межмолекулярных водородных связей O²–H²…O¹ [1–*x*, *y*, 0.5–*z*] и N³–H³…O⁵ [1–*x*, –*y*, 1–*z*].



Общий вид молекулы соединения **3a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности.

Схема 2.



Производные индола, связанные линкером или напрямую с другими гетероциклами, проявляют различные виды биологической активности [6–9] (схема 2), например, противомикробную, противогрибковую (цефаландол А), противовоспалительную (тенидап), кардиотоническую (индолидан), противоопухолевую (сунитиниб).

(R*)-3-Бензоил-2-гидрокси-3а-[(R*)-2-оксоиндолин-3-ил]-5-фенилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,4(3аН,5Н)-дион (3а). К раствору 0.5 ммоль соединения **1а** (0.197 г) в 10 мл сухого ацетонитрила добавляли раствор 0.5 ммоль 2-оксиндола **2** (0.067 г) в 10 мл сухого ацетонитрила, кипятили при перемешивании 4 ч, охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и перекристаллизовывали из 1,4-диоксана. Выход 0.158 г (60%), т.пл. 236–238°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3127 (NH, OH), 1710, 1687, 1682, 1666, 1647. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.93 с (1H, C³_{индол}), 6.24 д (1H, H⁶, *J* 9.4 Гц), 4.95 с (1H, C³_{индол}), 6.26 д (1H, H⁶, *J* 7.8 Гц), 6.76 д (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 6.91–6.96 м (1H_{аром}), 6.91–7.01 м (1H_{аром}), 7.03–7.17 м (3H_{аром}), 7.22–7.27 м (1H_{аром}), 7.42–7.68 м (8H_{аром}), 7.85–7.94 м (2H_{аром}), 10.17 с (1H, NH_{индол}), 11.65 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 49.86 (C³_{индол}), 67.15 (C^{3а}), 109.35, 115.52, 116.00, 121.01, 121.64, 121.70, 122.72, 122.92, 124.70, 126.32, 128.27, 128.53, 128.86, 129.29, 129.57, 133.14, 134.24, 137.09, 137.56, 143.61, 150.32, 163.68, 163.76, 173.51, 192.36 (COPh). Найдено, %: С 73.12; Н 4.19; N 7.84. C₃₂H₂₁N₃O₅. Вычислено, %: С 72.86; Н 4.01; N 7.97; O 15.16.

Соединения **3b–c** синтезированы аналогично.

(R*)-3-(4-Хлорбензоил)-2-гидрокси-3а-[(R*)-2-оксоиндолин-3-ил]-5-фенилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,4(3аН,5Н)-дион (3b). Выход 0.236 г

(84%), т.пл. 238–239°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3129 (NH, OH), 1710, 1694, 1675, 1666, 1619. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.95 с (1H, C³_{индол}), 6.26 д (1H, H⁶, *J* 7.8 Гц), 6.76 д (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 6.91–7.01 м (2H_{аром}), 7.03–7.17 м (3H_{аром}), 7.22–7.28 м (1H_{аром}), 7.44–7.66 м (7H_{аром}), 7.88–8.01 м (2H_{аром}), 10.18 с (1H, NH_{индол}), 11.82 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 49.81 (C³_{индол}), 67.13 (C^{3а}), 109.37, 115.02, 116.01, 121.02, 121.65, 121.71, 122.72, 122.90, 124.66, 126.33, 128.46, 128.53, 128.88, 129.57, 131.16, 134.21, 136.32, 137.10, 138.13, 143.62, 150.81, 163.62, 163.73, 173.48, 191.24 (COPh). Найдено, %: С 68.53; Н 3.78; Cl 6.42; N 7.33. C₃₂H₂₀ClN₃O₅. Вычислено, %: С 68.39; Н 3.59; Cl 6.31; N 7.48.

(R*)-3-(4-Бромбензоил)-2-гидрокси-3а-[(R*)-2-оксоиндолин-3-ил]-5-фенилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,4(3аН,5Н)-дион (3с). Выход 0.182 г (66%), т.пл. 239–240°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3173 (NH, OH), 1711, 1702, 1680, 1667, 1621. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.92 с (1H, C³_{индол}), 6.24 д (1H, H⁶, *J* 9.4 Гц), 6.75 д (1H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 6.88–7.17 м (5H_{аром}), 7.20–7.27 м (1H_{аром}), 7.43–7.65 м (5H_{аром}), 7.69–7.78 м (2H_{аром}), 7.79–7.89 м (2H_{аром}), 10.16 с (1H, NH_{индол}), 11.80 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 49.78 (C³_{индол}), 67.11 (C^{3а}), 109.36, 114.98, 115.99, 121.00, 121.63, 121.70, 122.70, 122.88, 124.64, 126.32, 127.32, 128.52, 128.87, 129.56, 131.25, 131.41, 134.19, 136.63, 137.08, 143.60, 150.79, 163.59, 163.71, 173.45, 191.43 (COPh). Найдено, %: С 63.57; Н 3.18; Br 13.26; N 7.12. C₃₂H₂₀BrN₃O₅. Вычислено, %: С 63.38; Н 3.32; Br 13.18; N 6.93.

ИК спектры полученных соединений записаны на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker

AVANCE III HD 400 [рабочая частота 400 (^1H) и 100 (^{13}C) МГц] в CDCl_3 , внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario Micro cube. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F_{254} , элюенты – толуол–этилацетат, 2:1, проявляли УФ излучением 254 нм и парами иода. ВЭЖХ-МС проведена на приборе Waters Acquity UPLC I-Class, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, детектор Xevo TQD. PCA выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [10]. Сингония кристалла [$\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.44(\text{C}_2\text{H}_3\text{N})$, M 545.48] моноклинная, пространственная группа $C2/c$, a 18.0218(18) Å, b 9.5285(13) Å, c 31.860(4) Å, β 91.828(9)°, V 5468.2(11) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.325 г/см³; μ 0.091 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [11] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [12] с графическим интерфейсом OLEX2 [13]. Атомы водорода групп NH и OH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0575 [для 5234 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1525 (для всех 6702 независимых отражений), S 1.093. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 1965046 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Исходные пирролдионы **1a–c** синтезировали взаимодействием соответствующих енаминов с оксалилхлоридом по ранее описанным методикам [14]. 2-Оксиндол **2** получали по известной методике [15]. Все исходные соединения были синтезированы из коммерчески доступных реагентов (Acros Organics, Sigma Aldrich, ВЕКТОН).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при поддержке правительства Пермского края в рамках научного проекта № С-26/174.5 и программы развития научной школы Пермского края «Биологически активные гетероциклы (кафедра органической химии ПГНИУ)».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машевская И.В., Масливец А.Н. *2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы, конденсированные стороной [a] с различными гетероциклами и их бензо[b]аналоги изатинны: синтез, химические свойства, практическое применение*. Пермь: ПГСХА, **2003**.
2. Масливец А.Н., Машевская И.В. *2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы*. Пермь: Пермский госуниверситет, **2005**.
3. Масливец А.Н., Машевская И.В., Алиев З.Г., Силайчев П.С. *Исследование диоксогетероциклов методом рентгеноструктурного анализа*. Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет, **2012**.
4. Stepanova E., Maslivets A., Kasatkina S., Dmitriev M. *Synthesis* **2018**, *50*, 4897–4904. doi 10.1055/s-0037-1610647
5. Bozdyreva K.S., Maslivets A.N., Aliev Z.G. *Mendeleev Commun.* **2005**, *15*, 163–164. doi 10.1070/MC2005v015n04ABEH002138
6. Rudrangi S.R.S., Manda V.R., Bethi S. *Asian J. Res. Chem.* **2011**, *4*, 335–338.
7. Pal M., Sharma N.K., Jha P.K.K. *J. Adv. Sci. Res.* **2011**, *2*, 35–44.
8. Sharma V., Jaiswala P.K., Kumar K., Saran M., Mathur M., Swami A.K., Chaudhary S. *Fitoterapia.* **2018**, *129*, 13–19. doi 10.1016/j.fitote.2018.06.003
9. Jaiswal P.K., Sharma V., Prikhodko J., Mashevskaya I.V., Chaudhary S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2077–2083. doi 10.1016/j.tetlet.2017.03.048
10. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
11. Sheldrick G.M. *Acta Cryst. A.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
12. Sheldrick G.M. *Acta Cryst. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

13. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
14. Боздырева К.С., Смирнова И.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2005**, *41*, 1101–1108. [Bozdyreva K.S., Smirnova I.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1081–1088.] doi 10.1007/s11178-005-0296-6
15. Crestini C., Saladino R. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2835–2841. doi 10.1080/00397919408010603

Nucleophilic Addition of Oxindol to Pyrroloquinoxalintriones

P. A. Topanov^{a, b}, I. V. Mashevskaya^a, M. V. Dmitriev^a, and A. N. Maslivets^{a, *}

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

^b Institute of Technical Chemistry, 614013, Russia, Perm, ul. Akademika Korolyova 3

*e-mail: koh2@psu.ru

Received November 27, 2019; revised February 17, 2020; accepted February 17, 2020

3-Aroyl-5-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-1,2,4(5*H*)-triones react with 2-oxindole forming the products of the attachment of the CH group of the enol form of 2-oxindole to the carbon atom in position – 3-aroil-2-hydroxy-3a-(2-oxoindolin-3-yl)-5-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-1,4(3a*H*,5*H*)-diones. The studied interactions occur without the use of catalysts and additives under mild conditions that meet the requirements of green chemistry. The synthesized compounds are of interest for medical chemistry, pharmacology and fine organic synthesis.

Keywords: polycarbonyl compounds, pyrroloquinoxalintriones, hetarenopyrrol-2,3-diones, 2-oxindole