

ДИПОЛЯРНОЕ [3+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ НИТРОНОВ К ПИРРОЛОХИНОКСАЛИНТРИОНАМ

© 2021 г. Е. Е. Степанова, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15
*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 14.10.2020 г.

После доработки 26.10.2020 г.

Принята к публикации 29.10.2020 г.

Реакция диполярного [3+2]-циклоприсоединения замещенных пирролохиноксалинтрионов и диарилнитронов приводит к образованию замещенных (2aS*,3R*,5aS*)-3,4-диарил-2a-ацил-3,4-дигидро-1H-изоксазоло[5',4':2,3]пирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,6(2aH,7H)-трионов, представляющих интерес для медицинской химии.

Ключевые слова: 1H-пиррол-2,3-дионы, нитроны, хиноксалин, ангулярные гетероциклы, диполи, циклоприсоединение

DOI: 10.31857/S0514749221010055

ВВЕДЕНИЕ

Полициклические ангулярные гетероциклы представляют интерес для медицинской химии в связи с тем, что в природе обнаружено большое число соединений, обладающих выраженной биологической активностью и содержащих такой фрагмент каркаса [1].

Ранее нами показано, что реакции [4+2]-циклоприсоединения гетарено[e]пиррол-2,3-дионов и полярных олефинов являются удобным инструментом для построения разнообразных алкалоидоподобных ангулярных 6/6/5/6-аннелированных гетероциклов [2, 3], в том числе гетероциклических аналогов 13(14→8)абео-стероидов [4].

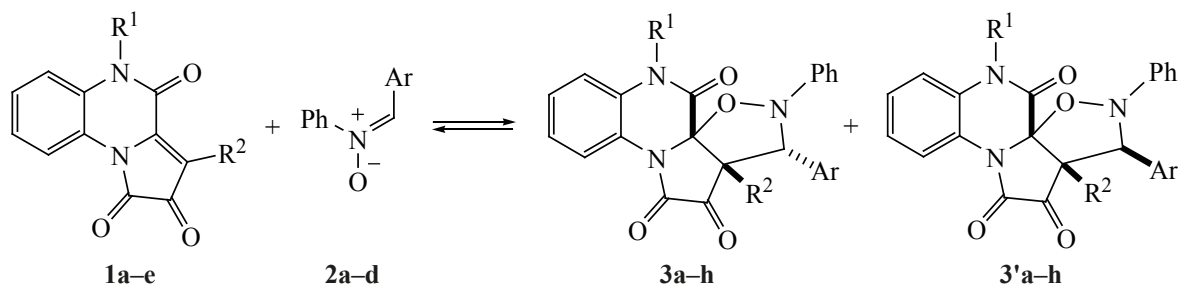
Недавно нами обнаружено, что синтез алкалоидоподобных ангулярных 6/6/5/5-аннелированных гетероциклов возможен на основе реакций диполярного [3+2]-циклоприсоединения гетарено[e]-пиррол-2,3-дионов, выступающих в роли диполярофилов по связи C³=C^{3a}, и нитронов [5]. С целью установления влияния заместителей в гетарено[e]-пиррол-2,3-дионах на закономерности протекания этой реакции и стабильность образующихся

алкалоидоподобных полигетероциклов нами изучена реакция диполярного [3+2]-циклоприсоединения замещенных пирролохиноксалинтрионов (1H-пиррол-2,3-дионов, аннелированных по стороне [e] хиноксалиновым фрагментом) с диарилнитронами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При выдерживании 3-ацилзамещенных пирролохиноксалинтрионов **1a–e** и диарилнитронов **2a–c** при комнатной температуре в темноте (во избежание разложения нитронов **2a–c** под действием света [6]) в безводном толуоле в течение 7–14 дней (до исчезновения фиолетовой окраски соединений **1a–e**) получены замещенные (2aS*,3R*,5aS*)-3,4-диарил-2a-ацил-3,4-дигидро-1H-изоксазоло[5',4':2,3]пирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,6(2aH,7H)-трионы **3a–h** (схема 1). Образование циклоаддуктов соединений **1a–e** с 4-нитрофенилзамещенным нитроном **2d** не наблюдалось (контроль ВЭЖХ-УФ-МС). По-видимому, снижение реакционной способности нитрона **2d** связано с влиянием нитрозаместителя, обладающего сильным электроноакцепторным эффектом.

Схема 1



1a–e, $R^1 = H$, $R^2 = \text{COC}_6\text{H}_4\text{Me-4}$ (**a**), $R^1 = H$, $R^2 = \text{COPh}$ (**b**), $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{COC}_6\text{H}_4\text{Me-4}$ (**c**), $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{COC}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**d**), $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{COOMe}$ (**e**); **2a–d**, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**a**), $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ (**b**), $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$ (**c**), $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$ (**d**); **3a–h**, **3'a–h**, $R^1 = H$, $R^2 = \text{COC}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**a**), $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{COC}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**b**), $R^1 = H$, $R^2 = \text{COPh}$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ (**c**), $R^1 = H$, $R^2 = \text{COC}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ (**d**), $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{COC}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ (**e**), $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{COOMe}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**f**), $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{COOMe}$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$ (**g**), $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{COOMe}$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ (**h**).

Аналогичная реакционная способность нитрона **2d** ранее описана в реакциях с 5-оксааналогами соединений **1a–e** – пирролобензоксазинтрионами [5].

3-Ароилзамещенные пирролохиноксалинтрионы **1a–d** реагировали с нитронами **2a–c** диастереоселективно с образованием *эндо*-циклоаддуктов **3a–e**, а образования *экзо*-циклоаддуктов **3'a–e** не наблюдалось. Спектральные характеристики 2-ароилзамещенных соединений **3a–e** близки к таковым их 7-окса-изостеров – (2aS*,3R*,5aS*)-3,4-диарил-2-ароил-3,4-дигидро-1*H*,6*H*-бензо[*b*]изоксазол[5',4':2,3]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,6(2*H*)-трионов, структура которых подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (РСА) [5].

3-Метоксикарбонилзамещенный пирролохиноксалинтрион **1e** реагировал с дифенилзамещенным нитроном **2a** с образованием смеси диастереомеров **3f** и **3'f** в соотношении ~ 1.00:1.25 (согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H). Причем соотношение сигналов соединений **3f** и **3'f** на спектрах ЯМР ^1H изменялось со временем. Через 30 мин после растворения соотношение сигналов диастереомеров **3f** и **3'f** было ~ 1.00:0.85, а через 4 ч ~ 1.00:0.50. Взаимодействие соединения **1e** с нитронами **2b**, **c** протекало диастереоселективно с преимущественным образованием соединений **3g**, **h**, а соединения **3'g**, **h** наблюдались в качестве минорных сигналов (~ 3–8%) в спектрах ЯМР ^1H ,

УФ и на масс-хроматограммах соединений **3g**, **h**. Соотношение сигналов соединений **3g**, **h** и **3'g**, **h** на спектрах ЯМР ^1H также изменялось со временем. Через 30 мин после растворения минорные сигналы соединений **3'g**, **h** в спектрах ЯМР ^1H соединений **3g**, **h** исчезали. Изменение соотношения диастереомеров **3f–h** и **3'f–h** в растворе свидетельствует об обратимости присоединения нитронов **2a–c** к соединению **1e**. По-видимому, *эндо*-циклоаддукты **3f–h** являются термодинамически контролируемыми продуктами, а *экзо*-циклоаддукты **3'f–h** – кинетически контролируемыми.

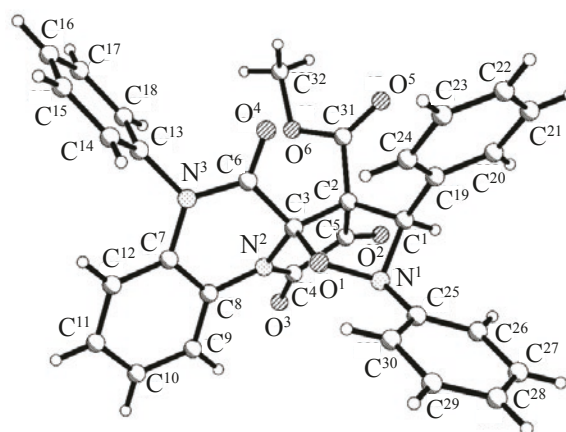
Спектральные характеристики 2a-метоксикарбонилзамещенных соединений **3f–h** близки к таковым их бициклических аналогов – (3R*,3aR*,6aS*)-4,5-диоксо-2,3-диарилтетрагидро-3*aH*-пирроло[3,2-*d*]изоксазол-3*a*,6*a*(4*H*)-дикарбоксилатов, структура которых подтверждена методом РСА [7].

Структура соединения **3'f** подтверждена методом РСА. Согласно данным РСА (см. рисунок), соединение **3'f** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с бензолом в соотношении 1:1 (молекула бензола на рисунке не изображена). Пиразиновый цикл находится в конформации *искаженная ванна*: атомы C^3 и C^6 выходят из плоскости $\text{N}^2\text{C}^8\text{C}^7\text{N}^3$ на 0.40 и 0.73 Å соответственно. Пиррольный цикл – плоский в пределах 0.04 Å, изоксазольный цикл принимает конфор-

мацию *конверт* с выходом атома N¹ из плоскости остальных атомов цикла на 0.73 Å. Валентные углы при атомах C¹ и C² заметно искажены: углы C³¹C²C¹ 117.1(4)°, C¹⁹C¹C² 121.4(4)°, N¹C¹C¹⁹ 116.6(4)° больше ожидаемых углов при *sp*³-гибридизованных атомах углерода, в том числе больше соответствующих углов для альтернативного диастереомера 2а-ароилзамещенного 7-оксааналога [5]. Это может являться следствием большой стерической нагруженности диастереомера **3f** с *цис*-расположением заместителей при атомах C¹ и C².

Образование соединений **3а–h** происходит, по-видимому, вследствие [3+2]-диполярного циклоприсоединения нитронов **2а–с** к *эндо*-циклической кратной C³=C^{3a} связи пирролохиноксалинтрионов **1а–е**.

Соединения **3а–h** диссоциируют в растворах (контроль *ультра*-ВЭЖХ-УФ-МС) уже при комнатной температуре с образованием соответствующих соединений **1а–е** и нитронов **2а–с**, что свидетельствует об обратимости описанной выше реакции. Причем скорость и степень диссоциации соединений **3а–h** зависит от заместителей (см. таблицу). Наибольшее влияние имеет ацильный заместитель в положении 2а соединений **3а–h**. 2а-Метоксикарбонилзамещенные соединения **3f–h** оказались значительно более устойчивыми к диссоциации, чем их 2а-ароилзамещенные аналоги



Общий вид молекулы соединения **3f** по данным РСА

3а–е, что, возможно, связано с большей стерической нагруженностью соединений **3а–е**, создаваемой объемным ароильным заместителем в положении 2а.

Соединения **1а–е**, образующиеся при диссоциации соединений **3а–h**, легко реагируют с водой [8]. Поэтому наличие воды в растворителях, в которых изучалась диссоциация, способствовало снижению концентрации соединений **1а–е** и, как следствие, усиливало диссоциацию соединений **3а–h**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры полученных соединений записаны на спектрофотометре Spectrum Two (Perkin Elmer,

Диссоциация соединений **3а–h** в растворе в ДМСО–ацетонитрил, 1:1, при комнатной температуре

Соединение	Степень диссоциации соединения 3 , % ^a				
	3 мин	1 ч	2 ч	5 ч	24 ч
3а	0	2	6	13	42
3b	0	6	18	40	89
3с	0	20	35	66	95
3d	0	10	23	48	94
3е	0	15	27	55	96
3f^b	0	8	13	29	54
3g	0	2	2	6	9
3h	0	9	11	18	26

^a Степень диссоциации по данным *ультра*-ВЭЖХ-УФ-МС, внутренний стандарт – метил (2Z)-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-илиден)ацетат

^b Исследована смесь диастереомеров **3f** и **3f'** в исходном соотношении ~1.00:1.25

США) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AVANCE III HD 400 (Швейцария) [рабочая частота 400 (^1H) и 100 (^{13}C) МГц] в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 м.д. для ядер ^1H , 39.5 м.д. для ядер ^{13}C). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали сразу после растворения образца. Элементный анализ выполнен на анализаторе vario Micro cube (Германия). Температуру плавления определяли на аппарате Mettler Toledo MP70 (Швейцария). Оптимизация условий реакций и исследование диссоциации проведены методом ультра-ВЭЖХ-УФ-МС на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (США), колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор ACQUITY UPLC PDA eL Detector (спектральный диапазон 230–780 нм), масс-детектор Xevo TQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов, температура источника 150°C , напряжение на капилляре 3500–4000 В, напряжение на конусе 20–70 В, температура испарения 200°C . Исходные пирролохиноксалинтрионы **1a–e** синтезированы взаимодействием соответствующих гетероциклических енаминов с оксалилхлоридом по ранее описанным методикам [8–12]. Исходные нитроны **2a–d** синтезированы по ранее описанной методике [6]. Метил (2*Z*)-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-2-илиден)ацетат синтезирован по ранее описанной методике [13].

(2aS*,3R*,5aS*)-2a-(4-Метилбензоил)-3,4-дифенил-3,4-дигидро-1*H*-изоксазоло[5',4':2,3]-пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,6(2*aH*,7*H*)-трион (3a). Суспензию 100 мг (0.3 ммоль) пирролдиона **1a** и 59 мг (0.3 ммоль) нитрона **2a** в 1 мл безводного толуола выдерживали в темноте при комнатной температуре и при перемешивании кипятили в течение 14 дней (до исчезновения фиолетовой окраски соединения **1a**), образовавшийся осадок отфильтровывали. Выход 141 мг (89%), т.пл. $150\text{--}152^\circ\text{C}$ (разл.), бежевый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3264 (NH), 1764, 1727, 1702, 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.28 с (3H, Me), 5.89 с (1H, C^3H), 7.14–7.33 м ($14\text{H}_{\text{аром}}$), 7.38–7.45 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 8.42 ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 11.75 (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.9 (Me), 71.6 (C^3), 76.9 (C^{2a}), 91.6 (C^{5a}),

116.9, 120.8, 121.0, 123.7 (2C), 124.1, 127.5 (2C), 127.9, 128.1 (2C), 128.3 (2C), 128.8 (2C), 128.9, 129.4 (2C), 129.7 (2C), 131.5, 131.7, 143.8, 144.4, 155.5 (C^1), 158.2 (C^6), 187.4 (C^2), 192.3 (COAr). Масс-спектр, m/z : 530.25 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 72.88; H 4.31; N 8.03. $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 72.58; H 4.38; N 7.94. $M + \text{H}$ 530.17.

Соединения **3b–h** синтезированы аналогично в масштабе 0.3 ммоль пирролдиона **1a–h** и 0.3 ммоль нитрона **2a–c** в 1 мл растворителя.

(2aS*,3R*,5aS*)-7-Метил-3,4-дифенил-2a-(4-хлорбензоил)-3,4-дигидро-1*H*-изоксазоло[5',4':2,3]пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,6-(2*aH*,7*H*)-трион (3b). Выход 139 мг (82%), т.пл. $110\text{--}112^\circ\text{C}$ (разл.), бежевый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1765, 1733, 1693 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.30 с (3H, Me), 5.95 с (1H, C^3H), 7.16–7.37 м ($12\text{H}_{\text{аром}}$), 7.49–7.58 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 8.45 ($1\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.1 (Me), 72.0 (C^3), 76.7 (C^{2a}), 91.7 (C^{5a}), 116.9, 120.8, 122.3, 123.7 (2C), 124.6, 128.0, 128.1, 128.3 (2C), 128.8, 128.9 (2C), 129.2 (2C), 129.3 (2C), 129.5 (2C), 130.4, 131.3, 133.0, 138.5, 143.5, 154.9 (C^1), 157.9 (C^6), 187.3 (C^2), 192.6 (COAr). Масс-спектр, m/z : 564.28 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 68.34; H 3.96; N 7.43. $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 68.15; H 3.93; N 7.45. $M + \text{H}$ 564.13.

(2aS*,3R*,5aS*)-2a-Бензоил-3-(4-метоксифенил)-4-фенил-3,4-дигидро-1*H*-изоксазоло[5',4':2,3]пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,6-(2*aH*,7*H*)-трион (3c). Синтез проводили в смеси 1 мл безводного толуола и 0.5 мл безводного 1,4-диоксана. Выход 142 мг (87%), т.пл. $151\text{--}153^\circ\text{C}$ (разл.), бежевый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3311 (NH), 1749, 1720, 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.71 с (3H, Me), 5.85 с (1H, C^3H), 6.87 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.17–7.29 м ($8\text{H}_{\text{аром}}$), 7.38–7.57 м ($7\text{H}_{\text{аром}}$), 8.42 ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 11.77 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 54.9 (Me), 71.4 (C^3), 76.9 (C^{2a}), 91.6 (C^{5a}), 113.6 (2C), 116.9, 120.8, 121.1, 122.9, 123.7 (2C), 124.1, 127.5 (2C), 127.9, 128.1, 128.3, 128.9 (2C), 129.2 (2C), 130.7 (2C), 133.6, 134.2, 143.9, 155.5 (C^1), 158.3 (C^6), 159.3, 188.1 (C^2), 192.4 (COPh). Масс-спектр, m/z : 546.32 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 70.29; H 4.26; N 7.63. $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 70.45; H 4.25; N 7.70. $M + \text{H}$ 546.17.

(2aS*,3R*,5aS*)-2a-(4-Метилбензоил)-3-(4-метоксифенил)-4-фенил-3,4-дигидро-1H-изоксазоло[5',4':2,3]пирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,6(2aH,7H)-трион (3d). Выход 136 мг (81%), т.пл. 146–148°C (разл.), бежевый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3327 (NH), 1757, 1733, 1706, 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.28 с (3H, Me), 3.71 с (3H, OMe), 5.83 с (1H, C³H), 6.86 м (2H_{аром}), 7.14–7.30 м (10H_{аром}), 7.36–7.46 м (4H_{аром}), 8.41 (1H_{аром}), 11.74 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.9 (Me), 54.9 (OMe), 71.4 (C³), 76.8 (C^{2a}), 91.6 (C^{5a}), 113.6 (2C), 116.8, 120.8, 121.0, 123.0, 123.7 (2C), 124.0, 127.5 (2C), 127.8, 128.1, 128.8, 128.9 (2C), 129.7 (2C), 130.7 (2C), 131.8, 143.9, 144.3, 155.6 (C¹), 158.3 (C⁶), 159.3, 187.5 (C²), 192.4 (COAr). Масс-спектр, m/z : 560.22 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 70.66; H 4.30; N 7.52. C₃₃H₂₅N₃O₆. Вычислено, %: C 70.83; H 4.50; N 7.51. $M + \text{H}$ 560.18.

(2aS*,3R*,5aS*)-7-Метил-2a-(4-метилбензоил)-3-(4-метоксифенил)-4-фенил-3,4-дигидро-1H-изоксазоло[5',4':2,3]пирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,6(2aH,7H)-трион (3e). Выход 139 мг (81%), т.пл. 160–163°C (разл.), бежевый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1757, 1726, 1689 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.28 с (3H, Me), 3.29 с (3H, NMe), 3.70 с (3H, OMe), 5.87 с (1H, C³H), 6.85 м (2H_{аром}), 7.14–7.28 м (10H_{аром}), 7.40–7.56 м (4H_{аром}), 8.44 (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.9 (Me), 30.0 (NMe), 54.9 (OMe), 71.8 (C³), 76.7 (C^{2a}), 91.6 (C^{5a}), 113.6 (2C), 113.7, 116.0, 116.8, 120.8, 121.2, 122.1, 122.9, 123.7 (2C), 124.5, 125.2 (2C), 127.6, 127.8, 128.0 (2C), 128.3, 128.7 (2C), 128.9 (2C), 129.0, 129.1, 129.7, 130.6, 130.7, 131.9, 134.8, 137.2, 143.8, 144.2, 155.2 (C¹), 158.1 (C⁶), 159.3, 188.2 (C²), 192.4 (COAr). Масс-спектр, m/z : 574.18 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 71.36; H 4.68; N 7.34. C₃₄H₂₇N₃O₆. Вычислено, %: C 71.19; H 4.74; N 7.33. $M + \text{H}$ 574.20.

Метил (2aR*,3R*,5aS*)-1,2,6-триоксо-3,4,7-трифенил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-2aH-изоксазоло[5',4':2,3]пирроло[1,2-a]хиноксалин-2a-карбоксилат (3f) и метил (2aR*,3S*,5aS*)-1,2,6-триоксо-3,4,7-трифенил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-2aH-изоксазоло[5',4':2,3]пирроло[1,2-a]хиноксалин-2a-карбоксилат (3'f). Выход 137 мг (84%), т.пл. 192–194°C (разл.), бежевый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1787, 1777, 1760, 1735, 1709,

1701 (C=O). Соотношение интегральных интенсивностей сигналов соединений **3f** и **3'f** в спектрах ЯМР ^1H ~ 1.00:1.27. Спектр ЯМР ^1H (соединение **3f**), δ , м.д.: 3.59 с (3H, Me), 5.52 с (1H, C³H), 6.58 м (1H_{аром}), 6.89 м (2H_{аром}), 7.10–7.70 м (15H_{аром}), 8.40 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (соединение **3f**), δ , м.д.: 53.3 (Me), 69.9 (C³), 74.9 (C^{2a}), 90.8 (C^{5a}), 116.1, 117.4, 121.2, 121.4, 122.9, 124.6, 127.0 (2C), 127.9, 128.2, 128.4, 128.5 (2C), 128.7, 129.2 (2C), 129.4, 130.3 (2C), 130.4 (2C), 130.5, 130.6 (2C), 130.8, 135.6, 143.5, 155.1 (C¹), 158.4 (C⁶), 164.0 (COOMe), 189.9 (C²). Спектр ЯМР ^1H (соединение **3'f**), δ , м.д.: 3.44 с (3H, Me), 5.94 с (1H, C³H), 6.69 м (1H_{аром}), 6.89 м (2H_{аром}), 7.10–7.70 м (15H_{аром}), 8.27 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (соединение **3'f**), δ , м.д.: 52.8 (Me), 67.4 (C³), 72.9 (C^{2a}), 92.2 (C^{5a}), 117.5, 121.2, 121.4, 122.9, 124.1 (2C), 127.9, 128.1 (2C), 128.2 (2C), 128.4, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 128.9 (2C), 129.4, 129.5, 130.5, 130.8, 135.6, 144.8, 154.5 (C¹), 158.6 (C⁶), 161.0 (COOMe), 190.5 (C²). Масс-спектр, m/z : 546.10 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 70.44; H 4.31; N 7.81. C₃₂H₂₃N₃O₆. Вычислено, %: C 70.45; H 4.25; N 7.70. $M + \text{H}$ 546.17.

РСА выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent, США) 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 [14]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [15] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [16] с графическим интерфейсом OLEX2 [17]. При уточнении атомов водорода использована модель *наездника*. Сингония кристалла (C₃₂H₂₃N₃O₆·C₆H₆, M 623.64) триклинная, пространственная группа $P\bar{1}$, a 10.194(3) Å, b 12.125(3) Å, c 13.213(3) Å, α 81.612(19)°, β 79.23(2)°, γ 82.18(2)°, V 1577.4(7) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.313 г/см³, μ 0.090 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0828 [для 2151 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2892 (для всех 7379 независимых отражений), S 0.942. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2036511 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Метил (2aR*,3R*,5aS*)-3-(4-бромфенил)-1,2,6-триоксо-4,7-дифенил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-2aH-изоксазоло[5',4':2,3]пирроло[1,2-a]хиноксалин-2a-карбоксилат (3g). Выход 143 мг (76%), т.пл. 188–190°C (разл.), бежевый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1771, 1750, 1703 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.60 с (3H, Me), 5.53 с (1H, C³H), 6.58 м (1H_{аром}), 7.14–7.65 м (16H_{аром}), 8.38 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 53.4 (Me), 67.2 (C³), 74.0 (C^{2a}), 90.8 (C^{5a}), 117.4, 121.0, 121.3, 122.3, 124.3 (2C), 124.6, 128.1 (2C), 128.5, 128.8 (2C), 129.0 (2C), 129.5, 129.9, 130.3, 130.8, 131.1 (2C), 131.4 (2C), 135.6, 143.1, 154.9 (C¹), 158.5 (C⁶), 163.8 (COOMe), 189.9 (C²). Масс-спектр, m/z : 624.10, 626.16 [M + H]⁺. Найдено, %: C 61.81; H 3.41; N 6.53. C₃₂H₂₂BrN₃O₆. Вычислено, %: C 61.55; H 3.55; N 6.73. M + H 624.08, 626.07.

Метил (2aR*,3R*,5aS*)-3-(4-метоксифенил)-1,2,6-триоксо-4,7-дифенил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-2aH-изоксазоло[5',4':2,3]пирроло[1,2-a]хиноксалин-2a-карбоксилат (3h). Выход 136 мг (79%), т.пл. 184–185°C (разл.), бежевый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1783, 1759, 1739, 1698 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.59 с (3H, COOMe), 3.73 с (3H, OMe), 5.45 с (1H, C³H), 6.57 м (1H_{аром}), 6.88 м (2H_{аром}), 7.20–7.43 м (11H_{аром}), 7.61 м (3H_{аром}), 8.39 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 53.2 (COOCH₃), 55.0 (OMe), 67.2 (C³), 74.8 (C^{2a}), 90.7 (C^{5a}), 113.5 (2C), 113.8, 117.4, 121.0, 121.2, 121.3, 121.9, 124.1 (2C), 124.6, 128.2 (2C), 128.9 (2C), 129.4, 130.3 (2C), 130.5 (2C), 130.8, 135.4, 143.6, 155.1 (C¹), 158.6, 159.5 (C⁶), 164.0 (COOMe), 190.0 (C²). Масс-спектр: m/z 576.43 [M + H]⁺. Найдено, %: C 61.81; H 3.41; N 6.53. C₃₃H₂₅N₃O₇. Вычислено, %: C 68.86; H 4.38; N 7.30. M + H 576.59.

ВЫВОДЫ

Нами был разработан простой способ синтеза ангулярных 6/6/5/5-аннелированных гетероциклов **3a–h** взаимодействием пирролохиноксалинтрионов **1a–e** с нитронами **2a–c**. Диастереоселективность изученного взаимодействия зависит от ацильного заместителя в положении 3 пирролохиноксалинтрионов **1a–e**. Описанные тетрациклические соединения **3a–h** диссоциируют при хранении в растворах уже при комнатной температуре. Установлено, что наибольшей устойчивостью к диссоциации обладают

2a-метоксикарбонилзамещенные соединения **3f–h** и поэтому являются наиболее удобными для исследования биологической активности.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-13-00290).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fahmy N.M., Al-Sayed E., El-Shazly M., Singab A.N. *Nat. Prod. Res.* **2020**, *34*, 1891–1912. doi 10.1080/14786419.2018.1564300
2. Степанова Е.Е., Дмитриев М.В., Слепухин П.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 78–85. [Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Slepukhin P.A., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 74–81.] doi 10.1134/S1070428017010134
3. Степанова Е.Е., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1816–1820. [Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1851–1856.] doi 10.1134/S1070428017120119
4. Степанова Е.Е., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 1781–1786. [Stepanova E.E., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1762–1767.] doi 10.1134/S1070428013120105
5. Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151595. doi 10.1016/j.tetlet.2020.151595
6. Brüning I., Grashey R., Hauck H., Huisgen R., Seidl H. *Org. Synth., Coll.* **1966**, *46*, 127–130. doi 10.15227/orgsyn.046.0127
7. Мороз А.А., Жуланов В.Е., Дмитриев М.В., Бабенцев Д.Н., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 775–779. [Moroz A.A., Zhulanov V.E., Dmitriev M.V., Babentsev D.N., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 780–784.] doi 10.1134/S1070428018050184
8. Машевская И.В., Мокрушин И.Г., Боздырева К.С., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 261–266. [Mashvskaya I.V., Mokrushin I.G., Bozdyreva K.S., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 253–257.] doi 10.1134/S1070428011020151
9. Масливец А.Н., Алиев З.Г., Красных О.П., Головина О.В., Атовмян Л.О. *ХТС.* **2004**, *40*, 1501–1506. [Maslivets A.N., Aliev Z.G., Krasnykh O.P., Golovniina O.V., Atovmyan L.O. *Chem. Heterocycl. Compd.*

- 2004, 40, 1295–1299.] doi 10.1007/s10593-005-0060-4
10. 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
11. Боздырева К.С., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2008**, 44, 612–616. [Bozdyreva K.S., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 607–611.] doi 10.1134/S1070428008040234
12. Kasatkina S.O., Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Mokrushin I.G., Maslivets A.N. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 151088. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151088
13. Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 2322–2331. doi 10.3762/bjoc.16.193
14. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
15. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2008**, 64, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
16. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
17. 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

Dipolar [3+2]-Cycloaddition of Nitrones to Pyrroloquinoxalinetriones

E. E. Stepanova, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia
*e-mail: koh2@psu.ru

Received October 14, 2020; revised October 26, 2020; accepted October 29, 2020

The reaction of substituted pyrroloquinoxalinetriones and diarylnitrones affords the formation of (2aS*,3R*,5aS*)-2a-acyl-3,4-diaryl-3,4-dihydro-1*H*-isoxazolo[5',4':2,3]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-1,2,6(2*aH*,7*H*)-triones, which are of interest for medicinal chemistry.

Keywords: 1*H*-pyrrole-2,3-diones, nitrones, quinoxaline, angular heterocycles, dipoles, cycloaddition