

УДК 547.867.5 + 547.756

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ ОКСИНДОЛА К ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНАМ

© 2021 г. П. А. Топанов^{a, b}, И. В. Машевская^b, М. В. Дмитриев^b, А. Н. Масливец^{b, *}

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

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

*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 30.10.2020 г.

После доработки 04.11.2020 г.

Принята к публикации 06.11.2020 г.

3-Ароил-1*H*-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,4-трионы реагируют с 2-оксиндолом, образуя продукты присоединения группы C³N енольной формы 2-оксиндола к атому углерода в положении 3а – 3-ароил-2-гидрокси-3а-(2-оксоиндолин-3-ил)-1*H*-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,4(3а*H*)-дионы, являющиеся перспективными с точки зрения проявления различных видов биологической активности. 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, пирролобензоксазинтрионы, гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы, 2-оксиндол

DOI: 10.31857/S0514749221010158

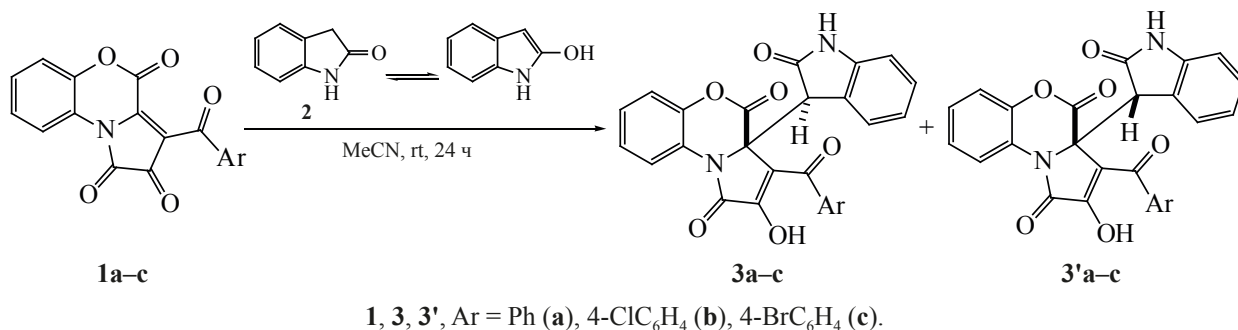
Нуклеофильные превращения 1*H*-пиррол-2,3-дионов, в том числе гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов, – удобный метод построения разнообразных конденсированных, спиробис- и мостиковых гетероциклических систем [1–3], часто обладающих биологической активностью или иными полезными свойствами.

Показано, что 3-ароилбензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,4-трионы реагируют с карбоциклическими енаминами (3-аминоциклогекс-2-ен-1-онами, 3-алкиламиноциклогекс-2-ен-1-онами) и карбоциклическими гидразидами [*N*'-(5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)ароил гидразидами] как с 1,3-СН,НН-бинуклеофилами, образуя продукты присоединения группы β-СН енаминового фрагмента к атому углерода в положении 3а и дальнейшей атакой группой NH атома углерода в

положении 4 с разрывом связи C⁴–O⁵ – замещенные спиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1*H*,1'*H*,3а*H*)-трионы [4–8]. 3-Ароилбензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,4-трионов реагируют с димедоном и циклическими кетонами (циклопентаном, циклогексаном, циклогептаном) как с 1,3-СН,ОН-бинуклеофилами, образуя продукты, аналогичные описанным выше [9–12], в качестве минорных образуются продукты присоединения группы СН енольной формы циклокетона к атому углерода в положении 2 – 2-гидрокси-2-(2-оксоциклоалкил)-1*H*-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,4(2*H*)-дионы [11, 12].

Реакции бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,4-трионами с 2-оксиндолом, который можно рассматривать одновременно как 1,3-СН,НН- и как 1,3-СН,ОН-бинуклеофил, не изучены.

Схема 1



3-Ароил-1*H*-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,4-трионы **1a–c** реагируют с 2-оксиндолом **2** в соотношении 1:1 в безводном ацетонитриле при перемешивании при комнатной температуре в течение 10–24 ч (до исчезновения характерной фиолетовой окраски исходных пирролдионов), образуя продукты присоединения группы C³N енольной формы 2-оксиндола к атому углерода в положении 3а – диастереомерные 3-ароил-2-гидрокси-3а-(2-оксоиндолин-3-ил)-1*H*-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,4(3а*H*)-дионы **3a–c** и **3'a–c** (схема 1), структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединения **3a** (см. рисунок).

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

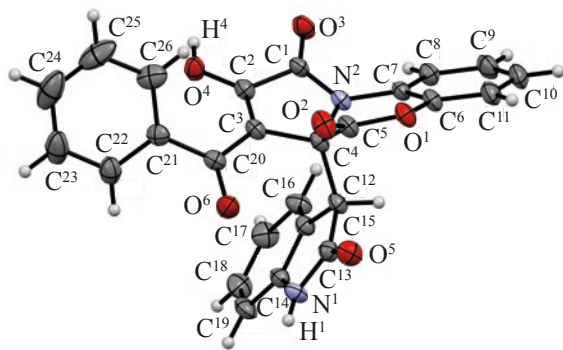
В ИК спектрах соединений **3a–c** и **3'a–c** присутствуют полосы валентных колебаний гидрок-

сильной и амидной групп (3165–3387 см⁻¹), 3 лактамных и 1 ароильной карбонильных групп (1637–1783 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–c** и **3'a–c**, кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют синглеты протонов NH и C³N индолинового фрагмента (10.26–10.27 и 4.93–4.97 м.д. для мажорного и 5.32–5.39 м.д. для минорного продукта соответственно). Из группы сигналов ароматических протонов в слабое поле (7.94–8.06 м.д.) смещается мультиплет *орто*-протонов ароильного заместителя, а в сильное поле дублет протона C⁶H (6.72–6.75 м.д.). Судя по изменениям спектров ЯМР ¹H, записанных сразу после растворения смеси диастереомеров **3a–c** и **3'a–c** в ДМСО-*d*₆ и повторно записанных через 1 ч, соединения **3a–c** в растворе ДМСО-*d*₆ подвергаются эпимеризации и равновесие смещается в сторону образования минорного диастереомера.

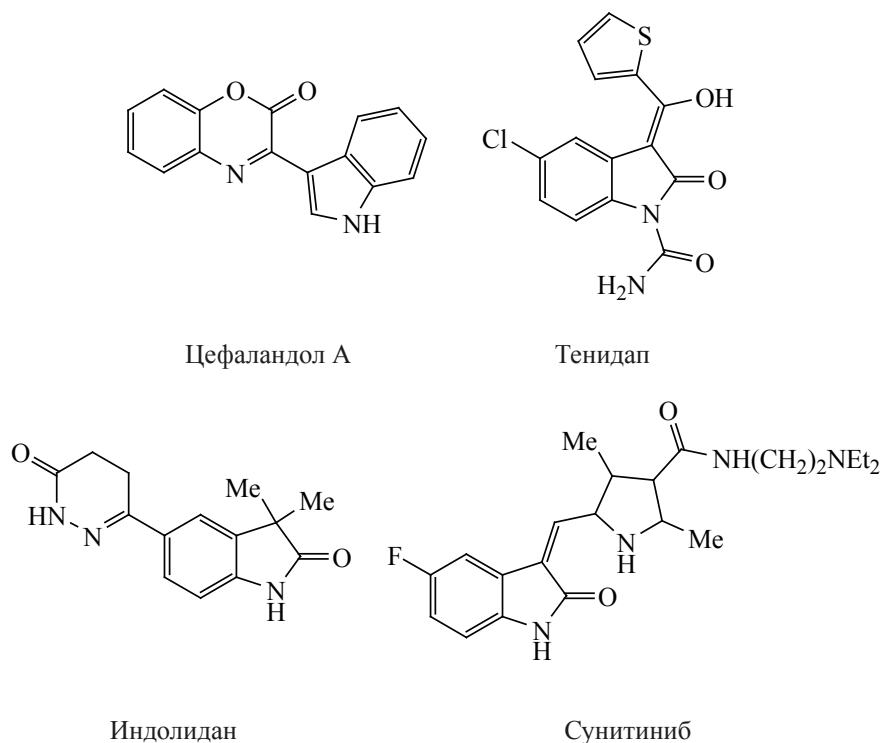
В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3a–c** и **3'a–c** присутствуют характерные сигналы атомов углерода C³ оксиндольного фрагмента и C^{3a} пиррольного цикла (50.32–50.44 и 65.54–65.63 м.д. соответственно), а также сигналы атомов углерода 3 лактамных и 1 ароильной карбонильных групп (162.67–162.70, 163.71–163.75, 173.18–173.22, 190.96–192.12 м.д. соответственно).

Соединение **3a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с ацетонитрилом и водой в соотношении 1:2:1 (молекулы растворителей на рисунке не изображены). В кристалле находятся молекулы только одного диастереомера с конфигурацией *R** и *S** атомов C⁴ и C¹² соответственно. Следует отметить, что кристалл 5-аза-



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

Схема 2



аналога соединения **3a** состоял из молекул другого диастереомера [13]. Оксазиновый цикл в соединении **3a** принимает конформацию *софа*: атом C⁴ выходит из плоскости остальных атомов цикла на 0.60 Å. Пиррольные циклы индольного и пирролобензоксазинового фрагментов плоские в пределах 0.02 и 0.04 Å соответственно.

Производные индола, связанные линкером или напрямую с другими гетероциклами, проявляют различные виды биологической активности [14–17] (схема 2), например, противомикробную, противогрибковую (цефаландол А), противовоспалительную (тенидап), кардиотоническую (индолидан), противоопухолевую (сунитиниб).

3-Бензоил-2-гидрокси-3а-(2-оксоиндолин-3-ил)-1H-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,4(3аH)-дион (3a, 3'a). К смеси 0.5 ммоль соединения **1a** (0.160 г) и 0.5 ммоль 2-оксиндола **2** (0.067 г) в виале добавляли 3 мл абсолютного ацетонитрила, перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и горячим хлороформом. *R_f* 0.43. Выход 0.129 г (57%), т.пл. 196–198°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹:

3290, 3065 (NH, OH), 1764, 1750, 1685, 1637, 1619. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: [1H, 4.97 с (мажорный, C³H_{индо})/5.39 с (минорный, C³H_{индо}), 4:1], 6.74 д (1H, H⁶, *J* 7.7 Гц), 6.91–6.96 м (2H_{аром}), 7.16–7.25 м (4H_{аром}), 7.28–7.33 м (1H_{аром}), 7.52–7.57 м (2H_{аром}), 7.65–7.70 м (1H_{аром}), 8.01–8.05 (2H_{аром}), 10.27 с (1H, NH_{индо}), 11.87 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 50.44 (C³H_{индо}), 65.63 (C^{3a}), 109.53, 114.48, 116.42, 121.08, 121.19, 121.61, 122.46, 124.44, 124.74, 127.01, 128.00, 128.27, 129.07, 129.56, 133.34, 137.67, 143.59, 144.17, 151.56, 162.70, 163.73, 173.22, 192.12 (COPh). Найдено, %: C 69.07; H 3.53; N 6.21. C₂₆H₁₆N₂O₆. Вычислено, %: C 69.03; H 3.56; N 6.19.

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

3-(4-Хлорбензоил)-2-гидрокси-3а-(2-оксоиндолин-3-ил)-1H-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,4(3аH)-дион (3b, 3'b). Выход 0.131 г (54%), т.пл. 197–199°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3387, 3258 (NH, OH), 1778, 1733, 1700, 1663, 1640. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: [1H, 4.93 с (мажорный, C³_{индо})/5.32 (минорный, C³_{индо}), 4:1], 6.74 д (1H, H⁶, *J* 7.7 Гц), 6.92 д (2H_{аром}, *J* 4.2 Гц), (2H_{аром}), 7.16–7.26 м (4H_{аром}), 7.28–7.33 м (1H_{аром}), 7.57–

7.65 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.03–8.06 м ($2H_{\text{аром}}$), 10.27 с ($1H$, $NH_{\text{индол}}$), 11.61 уш.с ($1H$, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 50.36 ($C^3H_{\text{индол}}$), 65.57 (C^{3a}), 109.53, 113.98, 116.41, 121.05, 121.18, 121.63, 122.44, 124.42, 124.69, 127.01, 128.20, 128.44, 129.07, 131.41, 136.45, 138.31, 143.59, 144.14, 152.16, 162.67, 163.71, 173.18, 190.96 (\underline{COPh}). Найдено, %: С 64.17; Н 3.09; Cl 7.34; N 5.77. $C_{26}H_{15}ClN_2O_6$. Вычислено, %: С 64.14; Н 3.11; Cl 7.28; N 5.75.

3-(4-Бромбензил)-2-гидрокси-3а-(2-оксоиндолин-3-ил)-1Н-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]-оксазин-1,4(3аН)-дион (3с, 3'с). Выход 0.180 г (68%), т.пл. 197–199°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3345, 3189 (NH , OH), 1783, 1713, 1701, 1657, 1639. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: [$1H$, 4.94 с (мажорный, $C^3_{\text{индол}}/5.32$ (минорный, $C^3_{\text{индол}}$), 4:1], 6.73 д ($1H$, H^6 , J 7.7 Гц), 6.91 д ($1H_{\text{аром}}$, J 4.2 Гц), 7.17–7.25 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.27–7.31 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.52 с ($1H_{\text{аром}}$), 7.71–7.79 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.93–7.99 м ($2H_{\text{аром}}$), 10.26 с ($1H$, $NH_{\text{индол}}$), 11.71 уш.с ($1H$, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 50.32 ($C^3H_{\text{индол}}$), 65.54 (C^{3a}), 109.52, 116.39, 121.05, 121.17, 121.63, 122.46, 124.40, 124.68, 127.00, 127.42, 129.04, 131.10, 131.13, 131.36, 131.49, 136.87, 143.57, 144.14, 162.69, 163.75, 173.19, 191.08 (\underline{COPh}). Найдено, %: С 58.78; Н 2.85; Br 15.04; N 5.27. $C_{26}H_{15}BrN_2O_6$. Вычислено, %: С 58.81; Н 2.82; Br 15.07; N 5.31.

Реакции проводились в посуде, предварительно высушенной в сушильном шкафу. ИК спектры полученных соединений записаны на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AVANCE III HD 400 [рабочая частота 400 (1H) и 100 (^{13}C) МГц] в $DMSO-d_6$, 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–уксусная кислота, 24:8:1, 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 [18]. Сингония кристалла ($C_{26}H_{16}N_2O_6 \cdot 2C_2H_5N \cdot H_2O$, M 552.53) моноклинная, пространственная группа $P2_1/c$, a 14.838(4), b 9.546(3), c 20.221(6) Å, β 106.21(3)°, V 2750.4(15) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.334 г/см³, μ 0.097 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [19] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [20] с графическим интерфейсом OLEX2 [21]. Атомы водорода групп NH и OH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0829 [для 3128 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2619 (для всех 6518 независимых отражений), S 1.016. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2040870 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Исходные пирролдионы **1а–с** синтезировали взаимодействием соответствующих енаминов с оксалилхлоридом по ранее описанным методикам [22]. 2-Оксиндол **2** получали по известной методике [23]. Все исходные соединения были синтезированы из коммерчески доступных реагентов (Acros Organics, Sigma Aldrich, ВЕКТОН).

ВЫВОДЫ

3-Ароил-1Н-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,4-трионы взаимодействуют с 2-оксиндолом аналогично 3-ароил-5-фенилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионам, образуя продукты присоединения группы C^3N енольной формы 2-оксиндола к атому углерода в положении 3а – 3-ароил-2-гидрокси-3а-(2-оксоиндолин-3-ил)-1Н-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,4(3аН)-дионы, являющие потенциально биологически активными соединениями.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при поддержке правительства Пермского края в рамках научного проекта № С-26/174.5, программы развития научной школы Пермского края «Биологически

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 1 2021

активные гетероциклы (кафедра органической химии ПГНИУ)» и Минобрнауки России (проект № FSNF-2020-0008).

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. Машевская И.В., Толмачева И.А., Тиунова О.Ю., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ХГС*. **2002**, *38*, 565–566. [Mashevskaya I.V., Tolmacheva I.A., Tiunova O.Yu., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 500–501.] doi 10.1023/A:1016008128005
5. Машевская И.В., Дувалов А.В., Толмачева И.А., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2004**, *40*, 1359–1363. [Mashevskaya I.V., Duvalov A.V., Tolmacheva I.A., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1405–1409.] doi 10.1007/s11178-005-0020-6
6. Рачёва Н.Л., Шуров С.Н., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2007**, *43*, 103–110. [Racheva N.L., Shurov S.N., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 108–116.] doi 10.1134/S1070428007010149
7. Рачёва Н.Л., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 848–851. [Racheva N.L., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 836–839.] doi 10.1134/S1070428008060092
8. Рачёва Н.Л., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 943–944. [Racheva N.L., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 937–938.] doi 10.1134/S1070428008060298
9. Рачёва Н.Л., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2007**, *43*, 152–153. [Racheva N.L., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 158–159.] doi 10.1134/S1070428013010168
10. Тутынина Н.М., Рачёва Н.Л., Масливец В.А., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 101–104. [Tutynina N.M., Racheva N.L., Maslivets V.A., Maslivets A.N., Aliev Z.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 95–98.] doi 10.1134/S1070428007010241
11. Степанова Е.Е., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1394–1395. [Stepanova E.E., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1380–1381.] doi 10.1134/S1070428014090267
12. Stepanova E.E., Kasatkina S.O., Dmitriev M.V., Maslivets A.N., *Synthesis*. **2018**, *50*, 4897–4904. doi 10.1055/s-0037-1610647
13. Топанов П.А., Машевская И.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 644–648. [Topanov P.A., Mashevskaya I.V., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 719–722.] doi 10.1134/S1070428020040247
14. Rudrangi S.R.S., Manda V.R., Bethi S. *Asian J. Res. Chem.* **2011**, *4*, 335–338.
15. Pal M., Sharma N.K., Jha P.K.K. *J. Adv. Sci. Res.* **2011**, *2*, 35–44.
16. 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
17. 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
18. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
19. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930.
20. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218.
21. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
22. 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
23. Crestini C., Saladino R. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2835–2841. doi 10.1080/00397919408010603

Nucleophilic Addition of Oxindole to Pyrrolobenzoxazinetriones

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

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

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

*e-mail: koh2@psu.ru

Received October 10, 2020; revised November 4, 2020; accepted November 6, 2020

3-Aroyl-1*H*-benzo[*b*]pyrrolo[1,2-*d*][1,4]oxazine-1,2,4-triones react with 2-oxindole forming the products of the attachment of the CH group of the enol form of 2-oxindole to the atom carbon in position 3a – 3-aryol-2-hydroxy-3a-(2-oxoindolin-3-yl)-1*H*-benzo[*b*]pyrrolo[1,2-*d*][1,4]oxazine-1,4(3a*H*)-diones. The reaction proceeds under mild conditions with good yield without the use of catalysts and additives; the isolation process does not require the use of column chromatography. The synthesized compounds are of interest for medical chemistry, pharmacology and fine organic synthesis.

Keywords: polycarbonyl compounds, 1*H*-pyrrole-2,3-diones, pyrrolobenzoxazinetriones, hetareno[*e*]pyrrole-2,3-diones, 2-oxindole