ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 12, с. 1797–1800

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Удк 547.745 + 547.779

ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ 1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С МАЛОНОНИТРИЛОМ И ФТАЛГИДРАЗИДОМ

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

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614068 Пермь, ул. Букирева, 15
**e-mail: koh2@psu.ru*

Поступила в редакцию 05.08.2021 г.
После доработки 14.08.2021 г.
Принята к публикации 16.08.2021 г.

Катализируемая триэтиламином трехкомпонентная реакция 4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и фталгидразидом приводит к образованию замещенных этил 3-амино-2',5,10-триоксо-5'-фенил-2-циано-1',2',5,10-тетрагидроспиро(пиразоло[1,2-*b*]фталазин-1,3'-пиррол)-4'-карбоксилатов, представляющих интерес с точки зрения медицинской химии. Реакция представляет собой удобный препаративный способ синтеза ранее недоступной гетероциклической системы спиро(пиразоло[1,2-*b*]-фталазин-1,3'-пиррола).

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дионы, малононитрил, трехкомпонентные реакции, фталгидразид, спиро(пиразоло[1,2-*b*]фталазин-1,3'-пирролы)

DOI: 10.31857/S0514749221120181

Природные и синтетические соединения, содержащие пиррол-2-оновый фрагмент, обладают широким спектром биологической активности [1–6]. Ранее нами предложены методы синтеза пиррол-2-онов, спироаннелированных в положении 3, на основе трехкомпонентных реакций 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и енолами [7–10]. В продолжение этих исследований в настоящей работе мы сообщаем о ранее неизвестной реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и фталгидразидом, позволяющей ожидать образования новых производных пиррол-2-онов.

При кипячении раствора пирролдиона **1a**, малононитрила и фталгидразида в безводном ацетонитриле в присутствии Et_3N (20 мол %) в течение 24 ч получен этил 3-амино-1'-бензил-2',5,10-триоксо-5'-фенил-2-циано-1',2',5,10-тетрагидроспиро(пиразоло[1,2-*b*]фталазин-1,3'-пиррол)-4'-карбоксилат **2a** с выходом 10% (схема 1). С целью выбора оптимальных условий синтеза соединений **2** нами протестированы различные растворители и катализаторы (см. таблицу). Наибольший выход соединения **2a** достигается при проведении реакции в безводном 1,4-диоксане при 80°C в присутствии Et_3N (20 мол %). Взаимодействие пирролдионов **1a**, **b** с малононитрилом и фталгидразидом в данных условиях приводит к образованию замещенных спиро(пиразоло[1,2-*b*]фталазин-1,3'-пирролов) **2a**, **b** (схема 1).

Соединения **2a**, **b** образуются, по-видимому, вследствие последовательной конденсации кетонной карбонильной группы пирролдионов **1a**, **b** с метиленовой группой малононитрила и присоединения групп NH фталгидразида к атому углерода в положении 3 и цианогруппе. Стоит отметить, что трехкомпонентные реакции других карбонильных

Оптимизация условий синтеза соединения **2a**[a]

№	Катализатор (20 мол %)	Растворитель	Выход **2a**, %[b]
1	Et_3N	CH_3CN	15
2	Et_3N	ДМСО	Следы
3	Et_3N	1,4-Диоксан	76
4	Et_3N	Толуол	46
5	DMAP	1,4-Диоксан	55
6	DBU	1,4-Диоксан	33

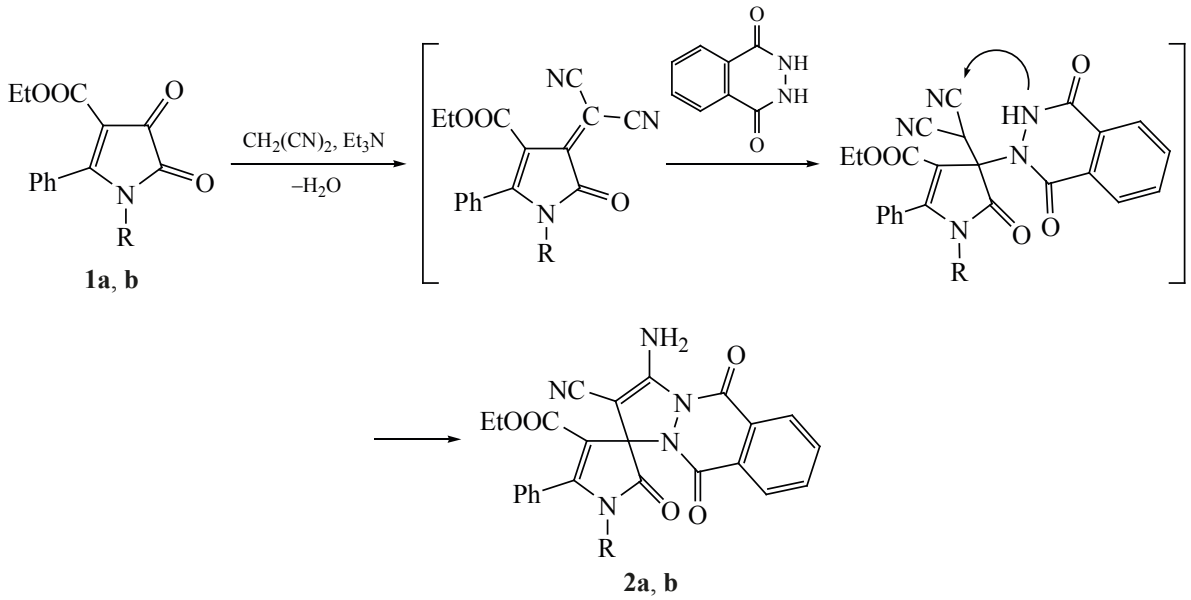
[a] Реагенты и условия: пирролдион **1a** (0.1 ммоль), малононитрил (0.1 ммоль), фталгидразид (0.1 ммоль) в 1мл растворителя в виале с крышкой, перемешивание в течение 24 ч при 80°C

[b] Выходы по данным ВЭЖХ, внутренний стандарт – 1,4-диметоксибензол

соединений (альдегидов [11, 12] или изатинов [13]) с малононитрилом и фталгидразидом протекают по аналогичной схеме.

Этил 3-амино-1'-бензил-2',5,10-триоксо-5'-фенил-2-циано-1',2',5,10-тетрагидроспиро(пиразоло[1,2-*b*]фталазин-1,3'-пиррол)-4'-карбоксилат (2a). К 335 мг (1.0 ммоль) пирролдиона **1a**, 66 мг (1.0 ммоль) малононитрила и 162 мг (1.0 ммоль) фталгидразида последовательно добавляли 10 мл безводного 1,4-диоксана и 28 мкл (20 мг, 0.2 ммоль) Et_3N. Реакционную массу перемешивали 24 ч при 80°C, охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 322 мг (59%), т.пл. 233–235°C (этанол), желтый порошок. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3402, 3309, 3281 (NH_2), 2201 (CN), 1743, 1721, 1682, 1667, 1640 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 0.72 т (3H, $CH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 3.71–3.83 м (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 4.60 д (1H, $C\underline{H}_2Ph$, *J* 16.3 Гц), 4.71 д (1H, $C\underline{H}_2Ph$, *J* 16.3 Гц), 7.05–7.10 м ($2H_{аром}$), 7.14–7.18 м ($2H_{аром}$), 7.21–7.27 м ($3H_{аром}$), 7.37–7.42 м ($2H_{аром}$), 7.45–7.50 м ($1H_{аром}$), 8.04–8.10 м ($2H_{аром}$), 8.24–8.29 м ($1H_{аром}$), 8.32–8.37 м ($1H_{аром}$), 8.42 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 13.3, 44.2, 57.9, 59.3, 70.3, 104.3, 114.1, 126.3 (2C), 127.2, 127.3, 127.3,

Схема 1



1, **2**, R = Bn (**a**), Cy (**b**).

127.8, 128.0 (2C), 128.1, 128.2 (3C), 128.2 (2C), 130.0, 134.7, 135.4, 135.7, 152.2, 152.6, 155.9, 157.5, 160.4, 172.4. Найдено, %: C 68.04; H 4.30; N 12.76. $C_{31}H_{23}N_5O_5$. Вычислено, %: C 68.25; H 4.25; N 12.84.

Этил 3-амино-2',5,10-триоксо-5'-фенил-2-циано-1'-циклогексил-1',2',5,10-тетрагидроспиро(пиразоло[1,2-*b*]фталазин-1,3'-пиррол)-4'-карбоксилат (2b). Синтезирован аналогично соединению **2a** из 327 мг (1.0 ммоль) пирролдиона **1b**. Очищен колоночной хроматографией на силикагеле, элюент толуол–этилацетат, 4:1. Выход 247 мг (46%), т.пл. 148–149°C (этанол), желтый порошок. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.79 т (3H, $CH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 0.93–1.18 м (3H, Cy), 1.52 д (1H, Cy, *J* 12.7 Гц), 1.70–1.88 м (4H, Cy), 2.11–2.27 м (2H, Cy), 3.25 т.т (1H, Cy, *J* 12.2, 3.7 Гц), 3.78–3.86 м (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 6.81 с (2H, NH_2), 7.37–7.55 м ($5H_{аром}$), 7.82–7.91 м ($2H_{аром}$), 8.27–8.37 м ($2H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 13.7, 25.1, 26.0, 26.0, 29.6, 29.8, 56.3, 59.8, 62.0, 71.3, 104.1, 113.4, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8 (2C), 128.9, 130.0, 130.1, 133.9, 134.9, 152.5, 153.3, 157.0, 160.1, 161.4, 172.3. Найдено, %: C 67.35; H 5.19; N 13.05. $C_{30}H_{27}N_5O_5$. Вычислено, %: C 67.03; H 5.06; N 13.03.

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 (^{1}H) и 100 (^{13}C) МГц] (Швейцария), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителей. ИК спектры записаны в вазелиновом масле на спектрометре Perkin Elmer Spectrum Two (США). Элементный анализ выполняли на анализаторе Vario MICRO cube (Германия). Температуры плавления измеряли на приборе Mettler Toledo MP90 (Швейцария). Полноту протекания реакций определяли методом ультра-ВЭЖХ-МС на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (США) (колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор PDA eλ Detector и масс-спектрометрический детектор Xevo TQD). Колоночную флэш-хроматографию осуществляли на силикагеле Acros Organics (35−70 мкм, 60Å). ТСХ анализ проводили на пластинках Merck Silica gel 60 F_{254} (Германия); проявление с помощью УФ-облучения (254 нм). 1,4-Диоксан сушили перегонкой над натрием. 1*H*-Пиррол-2,3-дионы **1a**, **b** синтезировали по методике [14]. Остальные реактивы и растворители получены из коммерческих источников (Alfa Aesar, Acros Organics).

ВЫВОДЫ

Предложен метод синтеза ранее недоступных 1',2',5,10-тетрагидроспиро[пиразоло[1,2-*b*]фталазин-1,3'-пирролов], основанный на трехкомпонентной реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и фталгидразидом.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2021 г.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: http://doi.org/0000-0002-8817-0543

Сабитов Андрей Александрович, ORCID: http://doi.org/0000-0002-1378-3863

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: http://doi.org/0000-0001-7148-4450

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borgelt L., Li F., Hommen P., Lampe P., Hwang J., Goebel G.L., Sievers S., Wu P. *ACS Med. Chem. Lett*. **2021**, *12*, 893–898. doi 10.1021/acsmedchemlett.0c00546
2. Asami Y., Kakeya H., Komi Y., Kojima S., Nishikawa K., Beebe K., Neckers L., Osada H. *Cancer Sci*. **2008**, *99*, 1853–1858. doi 10.1111/j.1349-7006.2008.00890.x
3. Nay B., Riache N., Evanno L. *Nat. Prod. Rep*. **2009**, *26*, 1044–1062. doi 10.1039/B903905H
4. Kawasuji T., Fuji M., Yoshinaga T., Sato A., Fujiwara T., Kiyama R. *Bioorg. Med. Chem*. **2007**, *15*, 5487–5492. doi 10.1016/j.bmc.2007.05.052
5. Lu Q.-Q., Tian J.-M., Wei J., Gao J.-M. *Nat. Prod. Res*. **2014**, *28*, 1288–1292. doi 10.1080/14786419.2014.898145
6. Tobinaga H., Kameyama T., Asahi K., Horiguchi T., Oohara M., Taoda Y., Hata K., Hasegawa T., Tada Y., Kurihara N., Kanda Y., Yagi S., Tomari M., Tanaka Y., Takahashi F., Taniguchi E., Takahara Y., Shimada S.,

Takeyama C., Yamamoto S., Shinohara S., Kai H. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2020**, *30*, 127636. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127636

7. Дмитриев М.В., Силайчев П.С., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 77–80. [Dmitriev M.V., Silaichev P.S., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 74–77.] doi 10.1134/S1070428015010121
8. Сабитов А.А., Дмитриев М.В., Белозерова А.И., Сальникова Т.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1109–1114. [Sabitov A.A., Dmitriev M.V., Belozerova A.I., Sal'nikova T.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 1217–1221.] doi 10.1134/S1070428020070155
9. Salnikova T.V., Sabitov A.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N., Rubin M. *Tetrahedron*. **2021**, *88*, 132129. doi 10.1016/j.tet.2021.132129
10. Дмитриев М.В., Силайчев П.С., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 1147–1150. [Dmitriev M.V., Silaichev P.S., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, *47*, 1165–1168.] doi 10.1134/S1070428011080082
11. Ebrahimiasl H., Azarifar D., Mohammadi M., Keypour H., Mahmood abadi M. *Res. Chem. Intermed*. **2021**, *47*, 683–707. doi 10.1007/s11164-020-04293-7
12. Vafaee A., Davoodnia A., Nakhaei A., Yadegarian S., Nejatianfar M. *Russ. J. Gen. Chem*. **2021**, *91*, 273–278. doi 10.1134/S1070363221020158
13. Zhang X.-N., Li Y.-X., Zhang Z.-H. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 7426–7430. doi 10.1016/j.tet.2011.07.002
14. Силайчев П.С., Дмитриев М.В., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 1173–1176. [Silaichev P.S., Dmitriev M.V., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2010**, *46*, 1173–1177.] doi 10.1134/S1070428010080105

Three-Component Reaction of 1*H*-Pyrrole-2,3-diones with Malononitrile and Phthalhydrazide

M. V. Dmitriev, A. A. Sabitov, A. N. Maslivets*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614068 Russia
**e-mail: koh2@psu.ru*

Received August 5, 2021; revised August 14, 2021; accepted August 16, 2021

The triethylamine-catalyzed three-component reaction of 4-ethoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones with malononitrile and phthalhydrazide leads to the formation of substituted ethyl 3-amino-2-cyano-2',5,10-trioxo-5'-phenyl-1',2',5,10-tetrahydrospiro(pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,3'-pyrrole)-4'-carboxylates, which are of interest for medicinal chemistry. The reaction is a convenient preparative method for the synthesis of previously inaccessible heterocyclic system of spiro(pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,3'-pyrrole).

Keywords: 1*H*-pyrrole-2,3-diones, malononitrile, three-component reactions, phthalhydrazide, spiro(pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,3'-pyrroles)