

**СИНТЕЗ НОВЫХ
СПИРО[ИНДОЛИН-3,4'-ПИРАНО[3.2-h]ХИНОЛИНОВ]**

С. А. ПОГОСЯН и М. В. ПОГОСЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: safar.pogosjan@gmail.com

Поступило 14 III 2018

Синтезированы новые замещенные спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-h]хинолины]. Установлено, что изатины различного строения региоселективно реагируют одновременно с двумя субстратами: с соединениями, содержащими активную метиленовую группу (цианкусусный эфир), и с 8-оксихинолином по принципу каскадной циклизации, с образованием новых спиро-конденсированных оксоиндолинов. Исследованы их биологические свойства.

Библ. ссылок 11.

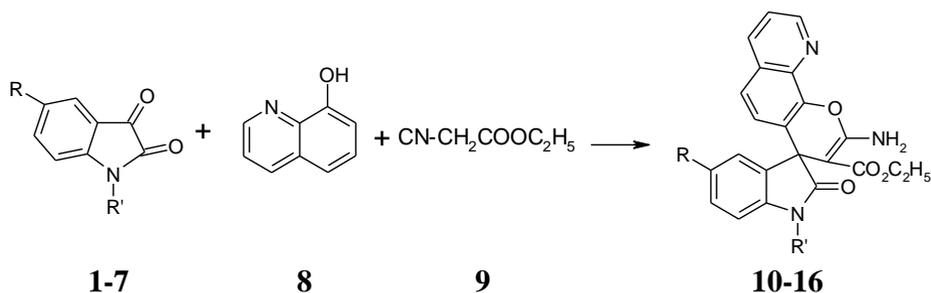
Одной из наиболее актуальных задач современной органической химии является синтез гетероорганических соединений мультикомпонентными реакциями с минимальным числом стадий и максимальной экономической эффективностью [1].

Производные оксоиндолинов обладают широким спектром фармакологической активности и являются важнейшими интермедиатами в синтезе многих индольных и других гетероциклических соединений [2,3]. На их основе получены лекарственные препараты, стимуляторы роста растений, аналитические реагенты и др. [3]. В литературе описан асимметрический синтез новых энантиомерных спироциклических оксоиндолинов циклизациями [E]- α , β -непредельных 2-галоанилидов [4,5].

Реакции циклических и гетероциклических кетонов с C-H кислотными соединениями приводят к 2-амино-4H-спиропиранам [6,7]. Примеры их синтеза немногочисленны по сравнению с 4-арилзамещенными. Однако они, как правило, проявляют высокую биологическую активность. Биологические свойства спирооксоиндолинов с пятичленным

циклами (пирролин, пиролидин, пирролизидин) широко изучены [7, 8], но с шестичленными циклами (пиран, пиридин, хромен) изучены относительно мало. Известные в настоящее время методы не позволяют синтезировать вышеуказанные спирогетероциклы из-за труднореализуемых способов, поэтому разработка новых путей синтеза этих соединений является актуальной задачей современной органической химии.

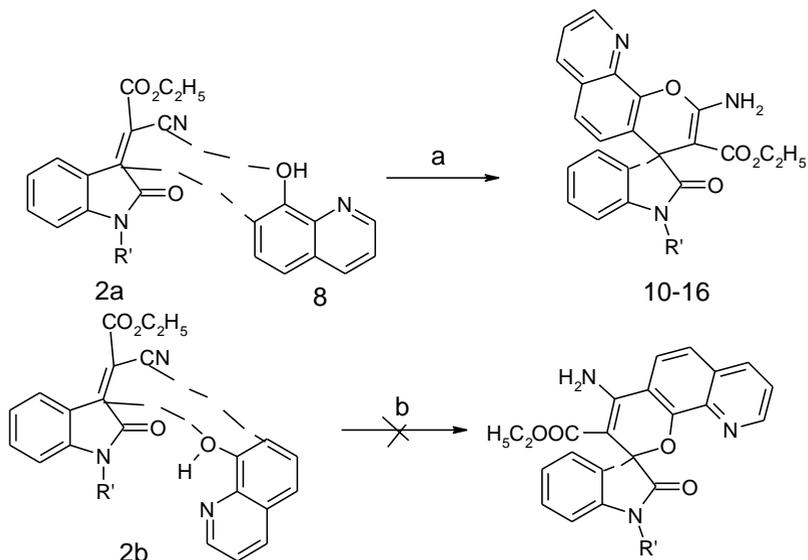
Ранее нами был получен ряд спирогетеросоединений, содержащих оксоиндолиновый фрагмент [9,10]. Интерес к этим соединениям обусловлен возможностью развития и расширения их синтетического потенциала. В продолжение этих исследований нами синтезированы спиро соединения кипячением смеси изатинов с С-Н кислотами в присутствии каталитических количеств основания. Для определения границ применимости нового препаративного метода в качестве исходных компонентов были использованы, с одной стороны, различные изатины **1-7**, с другой – циануксусный эфир **9** и 8-оксихинолин **8**. Следует отметить, что трехкомпонентная конденсация изатинов с двумя другими компонентами, содержащими активную метиленовую группу и нуклеофильный реагент, происходит по принципу каскадной циклизации, региоселективно, приводя к образованию спиро конденсированных оксоиндолинов.



R= R'=H (**1**); R=Br, R'=H(**2**); R=H, R'=CH₃ (**3**); R=H, R'=C₂H₅ (**4**); R=H, R'=C₃H₇ (**5**); R=H, R'=C₄H₉ (**6**); R=H, R'=CH₂C₆H₅ (**7**); R=R'=H (**10**); R=Br, R'=H (**11**); R=H, R'=CH₃ (**12**); R=H, R'=C₂H₅ (**13**); R=H, R'=C₃H₇ (**14**); R=H, R'=C₄H₉ (**15**); R=H, R'=CH₂C₆H₅ (**16**).

Региоселективность в образовании соединений **10-16** объясняется участием вторичной орбитали взаимодействия по механизму (SOI), предложенному в схеме. Реакция идет через образование промежуточного соединения **2**, образовавшегося посредством конденсации изатинов с циануксусным эфиром **9**. Диполярофил **2** региоселективно реагирует с 8-оксихинолином **8** в этаноле, приводя к целевым продуктам **10-16**. Это можно объяснить тем, что соответствующее переходное состояние образования промежуточного состояния **26**, как следует из литературы [11], потребует больше свободной энергии активации, чем

состояние **2a**. Вероятный механизм образования соединений **10-16** аналогичен механизму, приведенному в работе [11].



Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" (в вазелиновом масле), спектры ЯМР ^1H – на приборе "Mercury 300", Varian (300, 077 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Тонко-слойная хроматография проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе бензол–этанол, 5:2, проявитель – пары йода. Температуры плавления определены на приборе "Voetius".

Общая методика синтеза спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-h]хинолинов] (10-16). Смесь 20 ммоль соответствующего изатина **1-7**, 2.9 г (20 ммоль) 8-оксихинолина **8**, 1 мл водного раствора ТМА (триметиламина), 2.5 г (20 ммоль) циануксусного эфира **9** в 80 мл этанола при перемешивании кипятят 2 ч. Отгоняют 40 мл этанола, смесь охлаждают, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Этиловый эфир 2'-амино-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-h]хинолин]-3-карбоновой кислоты (10). Выход 4.6 г (60%). Т. пл. 288-291°C. R_f 0.45. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1597 (C=C), 1626 (C=C), 1686 (C=O), 1724 (C=O), 3315, 3456 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.84 т (3H, $J=7.1$, OCH_2CH_3); 3.81 м (2H, OCH_2); 6.80 тд (1H, $J=7.4$, 0.9, C_6H_4); 6.82 д (1H, $J=8.7$, = CH^5); 6.87-6.92 м (2H, Ar); 7.10 тд (1H, $J=7.6$, 1.3, C_6H_4 ,); 7.43 д (1H, $J=8.7$, = CH^6); 7.49 дд (1H, $J=8.2$, 4.2, = CH^8); 8.01 м (2H, NH_2); 8.16 дд (1H, $J=8.3$, 1.7, = CH^7); 8.91 дд (1H, $J=4.2$, 1.7, = CH^9);

10.33 с (1H, NH). Найдено, %: С 68. 23; Н 4.37; N 10.65. С₂₂ Н₁₇ N₃ O₄. Вычислено, %: С 68.22; Н 4.39; N 10.59.

Этиловый эфир 2'-амино-5-бром-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*h*]хинолин]-3-карбоновой кислоты (11). Выход 4.2 г (50%). Т. пл. 285-287°C. R_f 0.42. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1590 (C=C), 1636 (C=C), 1680 (C=O), 1734 (C=O), 3325, 3486 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.90 т (3H, J=7.1, OCH₂CH₃); 3.86 м (2H, OCH₂); 6.81 д (1H, J=8.7, =CH⁵); 6.84 д (1H, J=8.2, =CH⁷); 7.00 д (1H, J=2, =CH⁴); 7.24 дд (1H, J=8.2, 2.0, =CH⁶); 7.47 д (1H, J=8.7, =CH⁶); 7.51 дд (1H, J=8.2, 4.2, =CH⁹); 8.09 м (2H, NH₂); 8.19 дд (1H, J=8.2, 1.6, =CH⁷); 8.92 дд (1H, J=4.2, 1.6, =CH⁸); 10.50 с (1H, NH). Найдено, %: С 62. 23; Н 3.67; Br 18.86; N 9.89. С₂₂ Н₁₆ Br N₃ O₄. Вычислено, %: С 62.26; Н 3.77; Br 18.87; N 9.90.

Этиловый эфир 2'-амино-1-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*h*]хинолин]-3-карбоновой кислоты (12). Выход 4.2 г (50%). Т. пл. 285-287°C. R_f 0.42. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1590 (C=C), 1636 (C=C), 1680 (C=O), 1734 (C=O), 3325, 3486 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.79 т (3H, J=7.1, CH₃); 3.29 с (3H, NCH₃); 3.72-3.82 м (2H, OCH₂); 6.66 д (1H, J=8.2, =CH⁶); 6.88-7.00 м (3H, Ar); 7.23 тд (1H, J=7.6, 1.4, C₆H₄); 7.41 д (1H, J=8.7, =CH⁵); 7.51 дд (1H, J=8.3, 4.2, =CH⁸); 8.09 уш.с (2H, NH₂); 8.17 дд (1H, J=8.3, 1.6, =CH⁷); 8.92 дд (1H, J=4.2, 1.6, =CH⁹). Найдено, %: С 68.82; Н 4.74; N 10.48. С₂₃ Н₁₉ N₃ O₄. Вычислено, %: С 68.83; Н 4.74; N 10.48.

Этиловый эфир 2'-амино-1-этил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*h*]хинолин]-3-карбоновой кислоты (13). Выход 4.9 г (60%). Т. пл. 263-265°C. R_f 0.45. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1597 (C=C), 1606 (C=C), 1670 (C=O), 1720 (C=O), 3355, 3456 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.74 т (3H, J=7.1, OCH₂CH₃); 1.37 т (3H, J=7.1, CH₃); 3.64-3.79 м (2H) и 3.83-3.97 м (2H, OCH₂ и NH₂); 6.65 д (1H, J=8.7, =CH⁵); 6.87-7.01 м (3H, J=8.7, =C₆H₄), 7.21 тд (1H, J=7.6, 1.3, C₆H₄); 7.41 д (1H, J=8.7, =CH⁶); 7.51 дд (1H, J=8.3, 4.2, =CH⁸); 8.09 уш.с (2H, NH₂); 8.17 дд (1H, J=8.3, 1.7, =CH⁷); 8.93 дд (1H, J=4.2, 1.7, =CH⁹). Найдено, %: С 69.30; Н 5.07; N 10.15. С₂₄ Н₂₁ N₃ O₄. Вычислено, %: С 69.40; Н 5.06; N 10.12.

Этиловый эфир 2'-амино-1-пропил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*h*]хинолин]-3-карбоновой кислоты (14). Выход 4.3 г (50%). Т. пл. 162-165°C. R_f 0.45. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1597 (C=C), 1626 (C=C), 1686 (C=O), 1724 (C=O), 3315, 3456 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.74 т (3H, J=7.1, OCH₂CH₃); 1.08 т (3H, J=7.4, NCH₂CH₂CH₃); 1.75-1.88 м (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃); 3.52-3.62 м (1H), 3.65-3.75 м (1H,) и 3.78-3.90 м (2H, OCH₂ и NCH₂); 6.65 д (1H, J=8.7, =CH⁵); 6.86-7.00 м (3H, Ar); 7.21 тд (1H, J=7.6, 1.4, C₆H₄); 7.40 д (1H, J=8.7, =CH⁶); 7.50 дд (1H, J=8.3, 4.2, =CH⁸); 8.08 уш.с (2H, NH₂); 8.16 дд (1H, J=8.3, 1.7, =CH⁷); 8.92 дд (1H, J=4.2, 1.7, =CH⁹). Найдено, %: С

69.93; H 5.37; N 9.81. C₂₅H₂₃N₃O₄. Вычислено, %: C 69.90; H 5.36; N 9.79.

Этиловый эфир 2'-амино-1-бутил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-h]хинолин]-3-карбоновой кислоты (15). Выход 4.26 г (60%). Т. пл. 230-234°C. R_f 0.74. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1597 (C=C), 1626 (C=C), 1686 (C=O), 1724 (C=O), 3315, 3456 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 0.74 т (3H, $J=7.1$, OCH₂CH₃); 1.04 т (3H, $J=7.3$, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.44-1.57 м (2H, CH₂CH₃); 1.71-1.81 м (2H, CH₂CH₂CH₃); 3.54-3.91 м (4H, NCH₂ и OCH₂); 6.63 д (1H, $J=8.7$, =CH⁵); 6.86-7.01 м (3H, Ar); 7.21тд (1H, $J=7.6$, 1.4, C₆H₄); 7.40 д (1H, $J=8.7$, =CH⁶); 7.51дд (1H, $J=8.2$, 4.2, =CH⁸); 8.09 уш.с (2H, NH₂); 8.16 дд (1H, $J=8.3$, 1.7, =CH⁷); 8.93дд (1H, $J=4.2$, 1.7=CH⁹). Найдено, %: C 70.43; H 5.67; N 9.41. C₂₆H₂₅N₃O₄. Вычислено, %: C 70.43; H 5.64; N 9.48.

Этиловый эфир 2'-амино-1-бензил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-h]хинолин]-3-карбоновой кислоты (16). Выход 6.2 г (66%). Т. пл. 255-257°C. R_f 0.45. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1567 (C=C), 1606 (C=C), 1712 (C=O), 3315 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 0.60 т (3H, $J=7.1$, OCH₂CH₃); 3.54 дк (2H, $J=10.7$, 7.1, OCH₂); 3.84 тд (1H, $J=10.7$, 7.1, OCH₂); 4.74 д (1H, $J=15.1$, NCH₂); 5.11д (1H, $J=15.1$, NH₂); 6.59д (1H, $J=8.7$, =CH); 6.85-7.00 м (3H, C₆H₄); 7.15тд (1H, $J=7.6$, 1.4, C₆H₄); 7.26-7.31 м (1H, 4-Н, C₆H₅); 7.33-7.39 м (2H, 3'',3''-Н, C₆H₅); 7.37 д (1H, $J=8.7$, =CH); 7.47-7.51дд (1H, $J=8.3$, 1.7, =CH⁸); 8.11уш.с (2H, NH₂); 8.16 дд (1H, $J=8.3$, 1.7, =CH⁷); 8.93дд (1H, $J=4.2$, 1.7, =CH⁹). Найдено, %: C 72.96; H 4.87; N 8.80. C₂₉H₂₃N₃O₄. Вычислено, %: C 72.97; H 4.82; N 8.81.

ՆՈՐ ՍՊԻՐՈ[ԻՆԴՈԼԻՆ-3,4'-ՊԻՐԱՆՈ[3,2-h]ԽԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ] ՄԻՆԹԵԶԸ

Ս. Ն. ՊՈԳՈՍՅԱՆ և Մ. Վ. ՊՈԳՈՍՅԱՆ

Մշակվել է նոր սպիրո[ինդոլին-3,4'-պիրան[3,2-h]խինոլինների] ածանցյալների սինթեզի եղանակ: Ցույց է տրված, որ նրանց ռեգիոսեկտիվ ստացման առավել դյուրին եղանակ է հանդիսանում իզատրինների և ալտիվ մեթիլենային խումբ պարունակող ցիանքացախաթթվի էթիլ էսթերի ու նուկլեոֆիլ ծ-օքսիտինոլին սուբստրատների միաժամանակյա կոնդենսացումը:

SYNTHESIS OF NEW SPIRO[INDOLINE-3,4'-PYRANO[3,2-h]QUINOLINES

S. A. POGOSYAN and M. V. POGOSYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: safar.pogosjan@gmail.com

Earlier we obtained a series of spiroheterocyclic compounds containing an oxindoline fragment. The interest in these compounds is caused by the possibility of

development and expansion of their synthetic potential. In continuation of these studies, we synthesized spiro compounds by boiling a mixture of isatins with C-H acids in the presence of catalytic amounts of a base. To determine the limits of applicability of the new preparative method, as the starting components were used various isatins **1-7**, on the one hand, and cyanoacetic ester **9** and 8-oxyquinoline **8** that contained activated methylene groups, on the other hand. It should be noted that the three-component condensation of isatins with two other components, containing an active methylene group and a nucleophilic reagent proceeds by the principle of cascade cyclization, regioselectively resulting in the formation of desired spirocondensed oxindolines **10-16**. The regioselectivity in the formation of compounds **10-16** is explained by the participation of the secondary interaction orbital by the mechanism (SOI) proposed in the scheme. The reaction begins with intermediate compound **2** formed by condensation of isatins with cyanoacetic ester **9**. Dipolarophile **2** regioselectively reacts with 8-oxyquinoline **8** in ethanol leading to target products **10-16**. This can be explained by the fact that the corresponding transition state of formation of intermediate state **2b** will require more free activation energy than state **2a**.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Тутце Л., Браше Г., Геке К.* Domino-реакции в органическом синтезе, М., Бином, 2010.
- [2] *Раул О.М., Бухарюк С.М., Рехтер М.А.* // ХГС, 1985, с. 1131.
- [3] *Жунгуеву Г.Н.* Изатин и его производные, Кишинев, Штиница, 1972, с. 228,
- [4] *Ashimori A., Bachand B., Owermen L.E., Poon D.J.* // J. Am.Chem.Soc., 1988, v.120 (36), p. 6477.
- [5] *Ashimori A., Bachand B., Calter M.A. Covek S.P., Oveman L.E., Poon D.J.* // J. Am.Chem.Soc., 1988, v. 120 (36), p. 6488.
- [6] *Higashiyama K., Otomasu H.* // Chem. Pharm. Bull., 1980, v. 28 (2) , p. 648.
- [7] *He J., Ouyang G., Yuan Z., Shi J., Ouyang L.* // Molecules, 2013, v.18, p. 5142.
- [8] *Ivanenkov Y., Vasilevski S., Beloglazkina E., Kukushkin M., Machukin A., Veselov M., Chufarova N., Vanzcool A., Zyk N., Rusanov A., Tonevitsky A., Dontsova O., Majouga A.* // Bioorg Med. Lett. ,2015, v. 25 (2), p. 404.
- [9] *Pogosyan S.A. Avakimyan Dzh.A., Stepanyan G.M.* // Russian J. of Org. Chem., 2016, v. 52(9), p.1308.
- [10] *Погосян С.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Григорян А.Г.* // Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №4, с. 518.
- [11] *He J., Ouyang G., Yuan Z., Tong R., Shi J., Ouyang L.* // Molecules, 2013, v. 18, p. 5142.