

Ф. З. Макаев, О. М. Радул, И. Н. Штербец, С. И. Погребной,
Н. С. Сукман, С. Т. Малиновский, А. Н. Барба, М. Гданец^а

СИНТЕЗ И СТРУКТУРА НОВЫХ ОКСИИДОЛОВ

Осуществлен синтез и изучено строение новых оксиндолов. Методом РСА установлена молекулярная, кристаллическая структура и стереохимия атома С(3) 1,2-диацетил-5'-фенил(2',4'-дигидроспиро[3Н-индол-3,3'-[3Н]-пиразол]-2(1Н)-она.

Ключевые слова: оксиндол, 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2-индолиноны, спиро-оксиндолы, РСА.

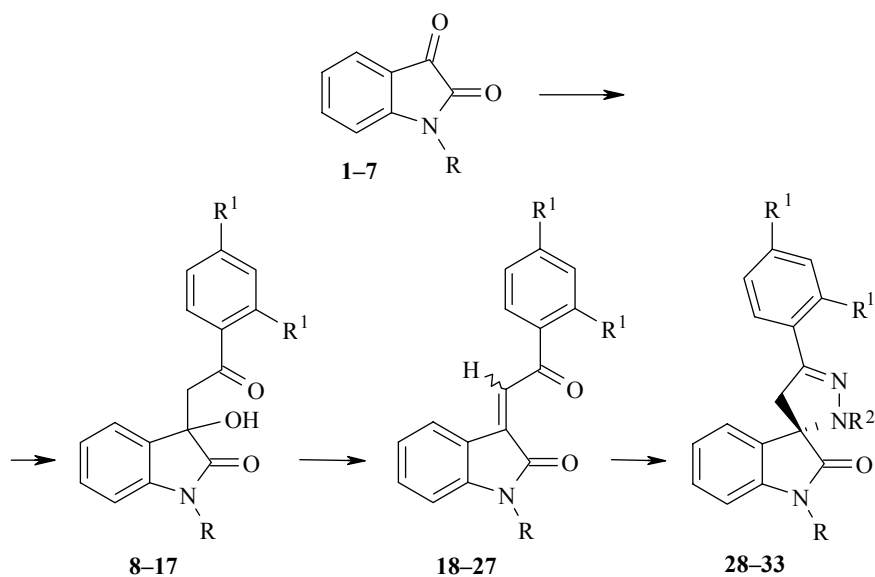
Широкое распространение в природе производных индола, имеющих первостепенную важность для живых систем, а также использование соединений данного класса в качестве лекарственных препаратов, не экстрагируемых из природного сырья, по-прежнему является стимулом в развитии новых методов синтеза как известных, так и новых производных индола [1–5]. Особое место занимают 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2-индолиноны и продукты их гетероциклизации, проявляющие различные виды физиологической активности [6–14].

С целью расширения списка соединений в ряду оксиндола с потенциальной биологической активностью и в продолжение наших исследований по синтетическим превращениям индолин-2,3-диона (**1**) [15–18], нами изучены удобные пути его превращений в 1-алкилиндолин-2,3-дионы **2–7** и вещества **8–33**.

Ранее сообщалось [9], что при конденсации изатина **1** с ацетофеноном в сухом EtOH образуется 3-гидрокси-3-(2-оксо-2-фенилэтил)индолин-2-он (**8**). Нами установлено, что обсуждаемый переход может быть также осуществлен в смеси H₂O–*i*-PrOH–Et₂NH, что обеспечивает простоту процесса, не снижая выхода. Использование указанных условий реакции позволило синтезировать продукты **9, 10** (табл. 1).

Известно, что присутствие в молекуле атомов галогена ведет к увеличению или проявлению биоактивности [9, 19, 20]. Оксиндолы **11–17** с 2,4-дихлорфенильным фрагментом были синтезированы из N-алкилизатинов **4–7** и 2,4-дихлорацетофенона. Отмечено незначительное увеличение выходов альдолей **11–13** по сравнению с их аналогами **8–10** (табл. 2).

Стандартная процедура дегидратации спиртов **8–17** смесью соляной и уксусной кислот привела к новым α,β-ненасыщенным кетонам **18–27**, среди аналогов которых известны вещества, биоактивные по отношению к *Plasmodium falciparum* [13].



1,8,11,18,19,28,29 R = H, **2,9,12,20,21,30** R = Me, **3,10,13,22,23,31,33** R = Et,
4,14,24 R = *n*-Bu, **5,15,25** R = *n*-C₆H₁₃, **6,16,26** R = *n*-C₉H₁₉, **7,17,27** R = *n*-C₁₀H₂₁,
32 R = Ac; **8-10,18,20,22,28,32** R¹ = H, **11-17, 19,21, 23-27, 29-31, 33** R¹ = Cl;
28-31 R² = H, **32,33** R² = Ac

Взаимодействие енона **18** с гидразингидратом проходит с образованием спира **28**, в спектре ЯМР ¹H которого имеются сигналы метиленовой группы и ароматических протонов, а также двух протонов групп NH пиразолинового (7.92 м. д.) и индолинового (10.4 м. д.) циклов соответственно. Следует отметить, что в работе [9] указано противоположное отнесение сигналов. Сравнительный анализ спектров ЯМР ¹H соединений **28-31** говорит в пользу нашей интерпретации, так как замена амидного протона на алкильный заместитель ведет к исчезновению в спектрах продуктов **28, 29** сигналов при 10.40 и 10.53 м. д. и сохранению сигналов при 8.16 и 7.98 м. д. соответственно.

Данные об исследовании стереохимии узлового атома С(3) спиропродукта **28** методом РСА в литературе отсутствуют [21]. Наши попытки приготовить монокристаллы соединения **28**, пригодные для проведения РСА, успехом не увенчались. В этой связи вещество **28** было переведено в ацетилпроизводное **32**. Исследование методом РСА монокристалла состава С₂₀Н₁₇Н₃О₃ показало, что его молекулярная структура образована четырьмя циклами: двумя фенильными, пирролидиноновым и пиразолиновым (рис. 1). Ароматические ядра расположены практически в одной плоскости с прилегающими к ним пиразолиновым и пирролидиноновым фрагментами, составляя при этом диэдральные углы 1.9(1) и 1.6(1)° соответственно.

Диэдральный угол, образованный пирролидиноновым и пиразолиновым циклами, имеющими спиросочленение по атому С(3), составляет 89.2(1)°. Различные способы компоновки пятичленных циклов с бензольными ядрами, а именно: смежное сочленение по атомам С(8)–С(9) и через

Т а б л и ц а 1

Свойства и характеристики синтезированных соединений 8–33

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	Cl	N		
8	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	<u>71.90</u>	<u>4.90</u>	–	<u>5.24</u>	178–180	79
		71.68	4.73		5.21		
9	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃	<u>72.58</u>	<u>5.37</u>	–	<u>4.98</u>	172–175	75
		72.49	5.06		4.90		
10	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	<u>73.20</u>	<u>5.80</u>	–	<u>4.74</u>	120–121	68
		73.24	5.70		4.60		
11	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₂ NO ₃	<u>57.17</u>	<u>3.30</u>	<u>21.09</u>	<u>4.17</u>	164–165	41
		57.20	3.09	21.28	4.07		
12	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ NO ₃	<u>58.31</u>	<u>3.74</u>	<u>20.25</u>	<u>4.00</u>	161–164	90
		58.18	3.72	20.09	4.12		
13	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ NO ₃	<u>59.36</u>	<u>4.15</u>	<u>19.47</u>	<u>3.85</u>	135–138	62
		59.30	3.91	19.39	4.00		
14	C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ NO ₃	<u>61.24</u>	<u>4.88</u>	<u>18.08</u>	<u>3.57</u>	Масло	95
		60.77	4.74	18.13	3.71		
15	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ NO ₃	<u>62.86</u>	<u>5.52</u>	<u>16.87</u>	<u>3.33</u>	Масло	91
		62.41	5.82	16.88	3.30		
16	C ₂₅ H ₂₉ Cl ₂ NO ₃	<u>64.94</u>	<u>6.32</u>	<u>15.33</u>	<u>3.03</u>	Масло	94
		64.82	6.21	15.28	2.96		
17	C ₂₆ H ₃₁ Cl ₂ NO ₃	<u>65.54</u>	<u>6.56</u>	<u>14.88</u>	<u>2.94</u>	Масло	97
		64.97	6.61	14.83	3.13		
18	C ₁₆ H ₁₁ NO ₂	<u>77.10</u>	<u>4.45</u>	–	<u>5.62</u>	195–197	88
		76.99	4.77		5.38		
19	C ₁₆ H ₉ Cl ₂ NO ₂	<u>60.40</u>	<u>2.85</u>	<u>22.29</u>	<u>4.40</u>	226–227	59
		60.33	2.90	22.17	4.32		
20	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂	<u>77.55</u>	<u>4.98</u>	–	<u>5.32</u>	131–132	85
		77.53	4.87		5.19		
21	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	<u>61.47</u>	<u>3.34</u>	<u>21.35</u>	<u>4.22</u>	175–176	94
		60.99	3.59	21.17	4.45		
22	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	<u>77.96</u>	<u>5.45</u>	–	<u>5.05</u>	131–132	79
		77.93	5.44		4.91		
23	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂	<u>62.45</u>	<u>3.78</u>	<u>20.48</u>	<u>4.05</u>	98–100	98
		62.51	3.78	20.52	4.39		
24	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	<u>64.18</u>	<u>4.58</u>	<u>18.95</u>	<u>3.74</u>	Масло	94
		64.02	4.41	18.99	3.90		
25	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	<u>65.68</u>	<u>5.26</u>	<u>17.62</u>	<u>3.48</u>	Масло	97
		65.81	5.10	17.59	3.37		
26	C ₂₅ H ₂₇ Cl ₂ NO ₂	<u>67.57</u>	<u>6.12</u>	<u>15.96</u>	<u>3.15</u>	Масло	93
		67.89	6.14	15.83	3.30		
27	C ₂₆ H ₂₉ Cl ₂ NO ₂	<u>68.12</u>	<u>6.38</u>	<u>15.47</u>	<u>3.06</u>	Масло	96
		68.00	6.47	15.39	2.87		
28	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O	<u>72.99</u>	<u>4.98</u>	–	<u>15.96</u>	202–208	66
		72.78	4.76		16.07		
29	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O	<u>57.85</u>	<u>3.34</u>	<u>21.35</u>	<u>12.65</u>	224–225	38
		58.01	3.66	21.22	12.37		
30	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O	<u>58.98</u>	<u>3.78</u>	<u>20.48</u>	<u>12.14</u>	200–201	34
		58.75	3.77	20.59	12.25		
31	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O	<u>60.01</u>	<u>4.20</u>	<u>19.68</u>	<u>11.66</u>	161–164	35
		60.00	4.34	19.71	11.78		
32	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>69.15</u>	<u>4.93</u>	–	<u>12.10</u>	173–174	80
		69.01	4.90		11.97		
33	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	<u>59.71</u>	<u>4.26</u>	<u>17.63</u>	<u>10.45</u>	204–207	69
		59.73	4.39	17.54	10.26		

* Растворитель для перекристаллизации: EtOH (соединения 8, 10, 13, 21–23, 30), *i*-PrOH (соединения 9, 11, 12, 18, 19, 28, 29, 32, 33), бензол (соединения 20, 31)

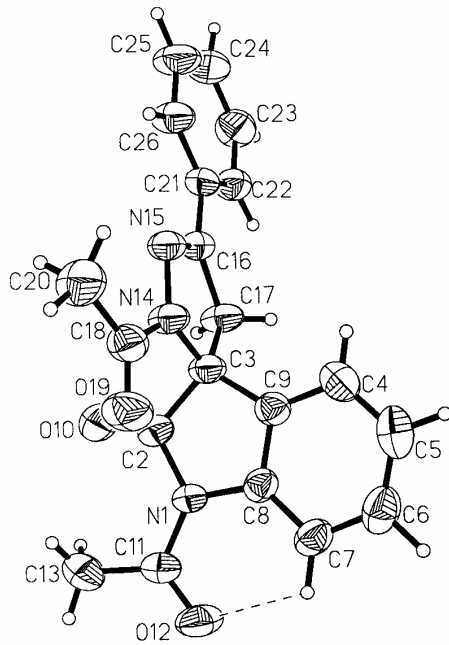


Рис. 1. Молекулярная структура соединения 32

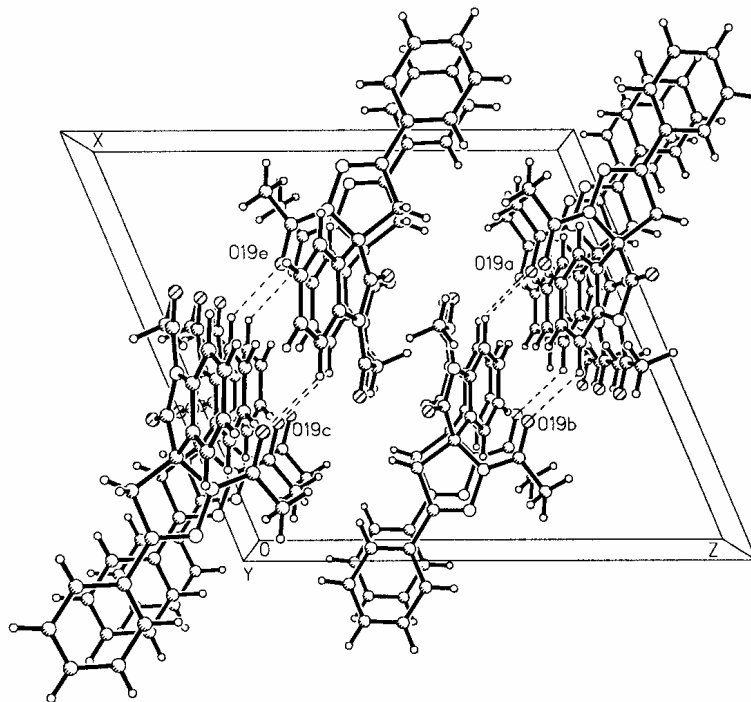


Рис. 2. Кристаллическая структура соединения 32 вдоль направления [010]

углерод–углеродную связь C(16)–C(21), приводят к различиям в копланарности этих циклов. Выход атомов из среднеквадратичной плоскости пиразолинового цикла, проведенной МНК, составляет: C(3) 0.005, C(2) –0.005, N(1) 0.003, C(8) 0 и C(9) –0.003 Å. Выход атомов из плоскости пирролидинонового цикла составляет: C(3) 0.031, N(14) –0.023, N(15) 0.001, C(16) 0.021, C(17) –0.031 Å. Очевидно, что в обоих случаях наблюдается тенденция к реализации конформации *искаженного конверта*. Карбонильный атом O(10) копланарен с плоскостью пирролидинонового цикла с точностью до 0.017 Å, в то время как атомы O(12) и C(13) отклоняются от последней на –0.206 и 0.256 Å, торсионный угол O(10)–C(2)–C(3)–C(9) составляет 0.8°. Ацетильные группы не лежат в плоскости циклов, торсионные углы C(8)–N(1)–C(11)–O(12) и C(3)–N(14)–C(18)–O(19) равны, соответственно, –10.9 и 4.6°. Выход атомов O(19) и C(20) из плоскости пирролидинонового фрагмента составляет –0.377 и –0.421 Å

Т а б л и ц а 2

ИК спектры соединений 8–33

Соединение	ν , cm^{-1}
8	1670, 1690 (C=O), 3240 (NH), 3270–3350 (OH)
9	1650, 1685 (C=O), 3330–3400 (OH)
10	1655, 1690 (C=O), 3320–3390 (OH)
11	780 (C–Cl), 1645, 1680 (C=O), 3100 (NH), 3290–3350 (OH)
12	775 (C–Cl), 1645, 1680 (C=O), 3330–3390 (OH)
13	775 (C–Cl), 1655, 1690 (C=O), 3200–3400 (OH)
14	775 (C–Cl), 1645, 1680 (C=O), 3230–3400 (OH)
15	780 (C–Cl), 1655, 1675 (C=O), 3300–3400 (OH)
16	770 (C–Cl), 1650, 1685 (C=O), 3240–3400 (OH)
17	780 (C–Cl), 1660, 1685 (C=O), 3380 (OH)
18	1670, 1675 (C=O), 3440 (NH)
19	770 (C–Cl), 1670, 1675 (C=O), 3150 (NH)
20	1665, 1675 (C=O), 3280 (NH)
23	780 (C–Cl), 1670, 1685 (C=O),
24	770 (C–Cl), 1655, 1675 (C=O)
25	785 (C–Cl), 1665, 1670 (C=O)
26	770 (C–Cl), 1655, 1685 (C=O)
27	780 (C–Cl), 1660, 1685 (C=O)
28	1630 (C=N), 3300–3150 (NH)
29	1635 (C=N), 3350–3150 (NH)
30	1630 (C=N), 3300–3150 (NH)
31	780 (C–Cl), 1620 (C=N), 1685 (C=O), 3280 (NH)
32	1635 (C=N), 1655, 1680 (C=O)
33	780 (C–Cl), 1625 (C=N), 1675 (C=O)

Спектры ЯМР ^1H соединений 8–33

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
8	3.58 (1H, с, OH), 3.84, 3.95 (2H, д, д, $J = 10.8, J = 15.2$, CH_2), 6.15–7.94 (9H, м, аром.), 10.31 (1H, NH)
9	3.18 (3H, с, CH_3), 3.51, 3.62 (2H, д, д, $J = 8, J = 14.8$, CH_2), 4.31 (1H, с, OH), 6.10–7.74 (9H, м, аром.)
10	1.30 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3), 3.46–4.01 (4H, м, 2CH_2), 4.78 (1H, с, OH), 6.61–7.92 (9H, м, аром.)
11	3.58, 3.68 (2H, д, д, $J = 11.2, J = 14.5$, CH_2), 6.19 (1H, с, OH), 6.76–7.62 (7H, м, аром.), 10.32 (1H, NH)
12	3.18 (3H, с, CH_3), 3.51, 3.62 (2H, д, д, $J = 11.5, J = 18.3$, CH_2), 4.31 (1H, с, OH), 6.10–7.74 (9H, м, аром.)
13	1.27 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3), 3.44–3.94 (4H, м, 2CH_2), 4.65 (1H, с, OH), 6.78–7.52 (7H, м, аром.)
14	0.97–1.34 (7H, м, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$), 3.26–4.01 (4H, м, CH_3CH_2 , NCH_2), 4.63 (1H, с, OH), 6.71–7.73 (7H, м, аром.)
15	0.87–1.47 (11H, м, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$), 3.20–3.89 (4H, м, CH_3CH_2 , NCH_2), 4.57 (1H, с, OH), 6.61–7.79 (7H, м, аром.)
16	0.80–1.25 (15H, м, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$), 3.23–3.92 (4H, м, CH_3CH_2 , NCH_2), 4.70 (1H, с, OH), 6.80–7.71 (7H, м, аром.)
17	0.92–1.46 (17H, м, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$), 3.01–3.93 (4H, м, CH_3CH_2 , NCH_2), 4.57 (1H, с, OH), 6.78–7.67 (7H, м, аром.)
18	6.83–8.14 (9H, м, аром.), 7.71 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$), 10.83 (1H, NH)
19	6.84–8.35 (7H, м, аром.), 7.75 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$), 10.86 (1H, NH)
20	3.15 (3H, с, CH_3), 6.64–8.27 (9H, м, аром.), 7.78 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$)
23	1.20 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3), 3.70 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2), 6.69–8.52 (7H, м, аром.), 7.51 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$)
24	0.90–1.31 (7H, м, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$), 3.06–3.96 (4H, м, CH_3CH_2 , NCH_2), 6.71–7.73 (7H, м, аром.), 7.76 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$)
25	0.71–1.32 (11H, м, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$), 3.40–3.59 (4H, м, CH_3CH_2 , NCH_2), 6.60–7.84 (8H, м, аром., $\text{C}=\text{CH}$)
26	0.67–1.33 (15H, м, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$), 3.87–3.90 (4H, м, CH_3CH_2 , NCH_2), 6.80–7.77 (8H, м, аром., $\text{C}=\text{CH}$)
27	0.82–1.26 (17H, м, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$), 2.85–3.91 (4H, м, CH_3CH_2 , NCH_2), 6.78–7.67 (8H, м, аром., $\text{C}=\text{CH}$)
28	3.15–3.95 (2H, м, CH_2), 6.82–7.84 (9H, м, аром.), 7.92 (1H, с, NNH), 10.40 (1H, CONH)
29	3.18–3.65 (2H, м, CH_2), 6.85–7.76 (7H, м, аром.), 8.21 (1H, с, NNH), 10.53 (1H, CONH)
30	3.14 (3H, с, CH_3), 3.37–3.61 (2H, м, CH_2), 6.97–7.78 (7H, м, аром.), 8.16 (1H, с, NNH)
31	1.25 (3H, т, $J=7.2$, CH_3), 3.40–4.01 (4H, м, 2CH_2), 6.95–7.84 (7H, м, аром.), 7.98 (1H, с, NNH)
32*	2.26, 2.59 (6H, с, с, 2CH_3), 3.68, 3.75 (2H, д, д, $J = 8, J = 13.3$, CH_2), 7.12–8.21 (7H, м, аром.)
33	1.25 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3), 2.26 (3H, с, COCH_3), 3.46–4.01 (4H, м, 2CH_2), 6.95–7.84 (7H, м, аром.)

* Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 175.26, 172.13, 170.42, 167.36, 153.35, 139.70, 130.20, 129.13, 67.45, 26.15, 21.33.

соответственно. Таким образом, учитывая конформацию молекулы в целом и тот факт, что выход атомов N(14) и C(17) пиразолинового цикла из среднеквадратичной плоскости пирролидинового цикла составляет, соответственно, $-1.166(2)$ и $1.164(3)$ Å, можно сделать вывод о S-конфигурации атома C(3) в исследуемой структуре **32**. Межатомные расстояния и валентные углы в пиразолиновом и пирролидиноновом циклах не эквивалентны, в первом реализуются двойная N(15)–C(16), во втором полуторная N(1)–C(2) связи, которые равны, соответственно, $1.286(2)$ и $1.407(2)$ Å, что приводит к частичной делокализации электронной плотности в циклах и прилегающих к ним фрагментах с образованием двойных C=O карбонильных связей. Таким образом, карбонильный атом O(10) пирролидинового цикла и карбонильные атомы ацетильных групп O(12) и O(13) приобретают исключительно акцепторный характер, за счет чего в структуре реализуется стабилизирующая внутримолекулярная водородная связь C(7)–H(7)...O(12) с параметрами: C(7)–H(7) 0.991 , C(7)...O(12) 2.848 , H(7)...O(12) 2.329 Å и углом при атоме водорода 111.7° . Последнее позволяет рассматривать появление дополнительного пятого шестичленного C(7), C(8), N(1), C(11), O(12), H(7) "псевдоцикла". Кроме того установлено, что основную роль в образовании кристаллической структуры играет межмолекулярная водородная связь C(7)–H(7)...O(19) $[1-x, 0.5+y, 0.5-z]$ с параметрами: C(7)–O(19) $3.182(2)$, H(7)...O(19) $2.50(2)$ Å и углом при атоме водорода $126(1)^\circ$, которая объединяет кристаллографически независимую молекулу с симметрично связанным с ней мотивом в центросимметричные димеры. Фрагмент кристаллической структуры вдоль направления $[010]$ представлен на рис. 2. В условиях, аналогичных использованным для **32**, было синтезировано вещество **33**.

Таким образом, осуществлен синтез новых N-алкилизатинов и продуктов их альдольной конденсации с ацетофеноном и 2,4-дихлорацетофеноном. Показано, что синтезированные 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2-индолиноны под действием гидразингидрата циклизуются в спиросоединения с S-конфигурацией узлового атома C(3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker AC-80 (80 и 20 МГц) в 2–3% растворах $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ для соединений **8**, **11**, **18–20**, **28–30**, CDCl_3 для соединений **9**, **10**, **12–17**, **21–27** и CD_3CN для соединений **31**, **33**, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры сняты на приборе Specord 74-1 в вазелиновом масле. Экспериментальный набор рентгеноструктурных данных проведен в дифрактометре KM4CCD методом ω -сканирования. Температуры плавления определяли на столиках Voetius. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254.

1-Алкилиндолин-2,3-дионы 2–7. Соединения **2** и **3** получают по методике [18].

Соединения 4–7 синтезируют аналогично.

1-Бутилиндоллин-2,3-дион (4). Масло красного цвета, R_f 0.65 (CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1735 (C=O). Найдено, %: C 70.81; H 6.40; N 6.78. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 70.92; H 6.45; N 6.89.

1-Гексилиндолин-2,3-дион (5). Масло красного цвета, R_f 0.60 (CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1750 (C=O). Найдено, %: C 72.51; H 7.44; N 5.97. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 72.70; H 7.41; N 6.06.

1-Нонилиндолин-2,3-дион (6). Масло красного цвета, R_f 0.63 (CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1745 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 74.57; Н 8.47; N 5.02. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 74.69; Н 8.48; N 5.12.

1-Децилиндолин-2,3-дион (7). Масло красного цвета, R_f 0.66 (CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1735 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 75.20; Н 8.67; N 4.61. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 75.22; Н 8.77; N 4.87.

Синтез спиртов 8–17 (общая методика). К 0.04 моль изатина **1** или *N*-алкилизатина **2–7** в смеси 45 мл H_2O и 30 мл *i*-PrOH (EtOH или MeCN) при перемешивании последовательно добавляют 0.04 моль ацетофенона (или 2,4-дихлорацетофенона) и 2.92 г (0.04 моль) диэтиламина. Перемешивают 8 ч при комнатной температуре и образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают (3×25 мл) *i*-PrOH (EtOH или MeCN). Кристаллический остаток используют для последующих синтезов без очистки. Для аналитических целей образец перекристаллизовывают из подходящего растворителя и получают:

3-гидрокси-3-(2-оксо-2-фенилэтил)индолин-2-он (8), **3-гидрокси-1-метил-3-(2-оксо-2-фенилэтил)индолин-2-он (9)**, **1-этил-3-гидрокси-3-(2-оксо-2-фенилэтил)индолин-2-он (10)**, **3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил]-3-гидроксииндолин-2-он (11)**, **3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил]-3-гидрокси-1-метилиндолин-2-он (12)**, **3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил]-1-этил-3-гидроксииндолин-2-он (13)**, **1-бутил-3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил]-3-гидроксииндолин-2-он (14)**, **3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил]-1-гексил-3-гидроксииндолин-2-он (15)**, **3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил]-3-гидрокси-1-нонилиндолин-2-он (16)**, **1-децил-3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил]-3-гидроксииндолин-2-он (17)** (табл. 1).

Получение енонов 18–25 (общая методика). Дегидратацию на основе кетоспиртов **8–17** проводят аналогично методике [9] и получают:

3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-2-индолин-2-он (18), **3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]индолин-2-он (19)**, **1-метил-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он (20)**, **3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]-1-метилиндолин-2-он (21)**, **1-этил-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он (22)**, **3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]-1-этилиндолин-2-он (23)**, **1-бутил-3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]индолин-2-он (24)**, **3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]-1-гексилиндолин-2-он (25)**, **3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]-1-нонилиндолин-2-он (26)**, **1-децил-3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]индолин-2-он (27)**, (табл. 1).

Получение пиразолиноксидолов 28–31 (общая методика). Смесь 0.005 моль исходного енона и 0.006 моль 98% гидразингидрата в 35 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником 4–8 ч до завершения реакции (контроль ТСХ). Оставляют стоять на ночь, выпавший осадок отделяют, перекристаллизовывают из подходящего растворителя и получают:

5'-фенил-2',4'-дигидроспиро[3Н-индол-3,3'-[3Н]-пиразол]-2(1Н)-он (28), **5'-(2,4-дихлорфенил)-2',4'-дигидроспиро[3Н-индол-3,3'-[3Н]-пиразол]-2(1Н)-он (29)**, **5'-(2,4-дихлорфенил)-2',4'-дигидроспиро[3Н-индол-3,3'-[3Н]-пиразол]-1-метил-2(1Н)-он (30)**, **5'-(2,4-дихлорфенил)-2',4'-дигидроспиро[3Н-индол-3,3'-[3Н]-пиразол]-1-этил-2(1Н)-он (31)** (табл. 1).

Ацетилирование пиразолиноксидолов (общая методика). К суспензии (0.005 моль) пиразолиноксидола в 7.65 г (0.0075 моль) Ac_2O добавляют 0.079 г (0.001 моль) пиридина и нагревают при 95–100 °С в течение 5 ч. Охлаждают до комнатной температуры, приливают 2 мл H_2O и после перемешивания в течение 2.5 ч образовавшийся осадок отделяют, промывают 15 мл H_2O , затем 2 мл *i*-PrOH. Остаток сушат над NaOH в вакууме, перекристаллизовывают из подходящего растворителя и получают:

1,2'-диацетил-5'-фенил-2',4'-дигидроспиро[3Н-индол-3,3'-[3Н]-пиразол]-2(1Н)-он (32), **2'-ацетил-1-этил-5'-(2,4-дихлорфенил)-2',4'-дигидроспиро[3Н-индол-3,3'-[3Н]-пиразол]-2(1Н)-он (33)** (табл. 1).

Рентгеноструктурный анализ. Для проведения рентгеноструктурного исследования после кристаллизации **32** из этанола отобран монокристалл призматического габитуса с линейными размерами 0.1×0.2×0.2 мм. Кристалл относится к моноклинной сингонии, пространственная группа симметрии $P2_1/c$, параметры элементарной ячейки: $a = 14.532(3)$, $b = 8.334(3)$, $c = 15.872(3)$ Å, $\beta = 112.75(3)^\circ$. $V = 1772.7$ Å³, $d_{\text{выч.}} = 1.302$ г/см³, $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ при $Z = 4$. Для определения и уточнения структуры использовано 4454 независимых

отражений с $I \geq 3\sigma(I)$. Структура решена прямым методом в рамках комплекса программ SHELX-93 [22]. Уточнение проведено в анизотропном приближении для атомов С, О, N. Атомы водорода локализованы из разностного Фурье-синтеза и уточнены в изотропном приближении. GOOF (S) = 1.146, заключительный R-фактор составил: $R_1 = 0.054$, $wR_2 = 0.139$.

Полные данные PCA можно получить у Ф. З. Макаева.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Rossiter, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4671 (2002).
2. J. Bergman, R. Engqvist, C. Stalhandske, H. Wallberg, *Tetrahedron*, **59**, 1033 (2003).
3. N. Selvakumar, A. M. Azhagan, D. Srinivas, G. G. Krishna, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9175 (2002).
4. V. Nair, K. C. Sheela, N. P. Rath, G. K. Eigendorf, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6217 (2000).
5. A. A. Esmaili, A. Bodaghi, *Tetrahedron*, **59**, 1169 (2003).
6. H. N. Bramson, J. Corona, S. T. Davis, S. H. Dickerson, M. Edelstein, S. V. Frye, R. T. Gampe, P. A. Harris, Jr., A. Hassell, W. D. Holmes, R. N. Hunter, K. E. Lackey, B. Lovejoy, M. J. Luzzio, V. Montana, W. J. Rocque, D. Rusnak, L. Shewchuk, J. M. Veal, D. H. Walker, L. F. Kuyper, *J. Med. Chem.*, **44**, 4339 (2001).
7. S. K. Sridhar, S. N. Pandeya, J. P. Stables, A. Ramesh, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **16**, 129 (2002).
8. S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 249 (2000).
9. K. C. Joshi, A. Dandia, S. Bhagat, *J. Indian Chem. Soc.*, **67**, 753 (1990).
10. J. Azirian, A. V. Morady, S. Soozangarzadeh, A. Asadi, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9721 (2002).
11. G. Palmisano, R. Annunziata, G. Papeo, M. Sisti, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 1 (1996).
12. A. A. Raj, R. Raghunathan, M. R. S. Kumarib, N. Ramanb, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 407 (2003).
13. C. L. Woodard, Z. Li, A. K. Kathcart, J. Terrell, L. Gerena, M. Lopez-Sanchez, D. E. Kyle, A. K. Bhattacharjee, D. A. Nichols, W. Ellis, S. T. Prigge, J. A. Geyer, N. C. Waters, *J. Med. Chem.*, **46**, 3877 (2003).
14. A. A. S. El-Ahl, *Pol. J. Chem.*, **70**, 27 (1996).
15. М. А. Рехтер, Б. А. Рехтер, И. Г. Язловецкий, А. А. Панасенко, Ф. З. Макаев, *XTC*, 275 (1998). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 250 (1998)].
16. М. А. Рехтер, Ф. З. Макаев, Ф. В. Бабилев, Г. Н. Грушецкая, С. В. Рудаков, *XTC*, 483 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 418 (1996)].
17. О. М. Радул, С. М. Буханюк, М. А. Рехтер, *XTC*, 1131 (1985). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **21**, 948 (1985)].
18. О. М. Радул, Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер, С. М. Буханюк, *XTC*, 353 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 286 (1983)].
19. G. J. Tanoury, R. Hett, H. S. Wilkinson, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 3487 (2003).
20. T. R. De Cory, G. B. Mullen, J. T. Mitchell, S. D. Allen, V. S. Georgiev, *Eur. J. Med. Chem.*, **24**, 543 (1989).
21. Cambridge Structural Database System V5.24
22. G. M. Sheldrick, *SHELX93: Program for the Refinement of Crystal Structure*, Univ. of Göttingen, Göttingen, 1993.

Институт химии АН Республики Молдова,
Кишинев MD-2028
e-mail: flmacaev@cc.acad.md

Поступило 01.03.2004
После доработки 24.10.2006

^aУниверситет им. А. Мицкевича,
Химический факультет,
Познань 60-780, Польша
e-mail: magdan@main.amu.edu.pl

F. Z. Macaev, O. M. Radul, I. N. Sterbet, S. I. Pogrebnoi,
N. S. Sucman, S. T. Malinovskii, A. N. Barba, M. Gdaniec^a
Synthesis and structure of new oxindoles

Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova,

Academiei str. 3, MD-2028, Chisinau, Moldova

Tel. +373-22/ 739-754; Fax+373-22/ 739954

E-mail: flmacaev@cc.acad.md

* A. Mickiewicz University, Faculty of Chemistry

60-780 Poznan, Poland

E-mail: magdan@main.amu.edu.pl