

**СПИРОЦИКЛОПРОПАН-1,3'-ИНДОЛ-2'-ОНЫ:  
СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ**  
**SPIROCYCLOPROPANE-1,3'-INDOLE-2'-ONES:  
SYNTHESIS AND STRUCTURE**

**М.В. Михалап**

Научный руководитель **В.В. Пелипко**  
*РГПУ им. А.И. Герцена, г. Санкт-Петербург*

**M.V. Mikhalap**

Scientific adviser **V.V. Pelipko**  
*The Herzen State Pedagogical University of Russian,  
St. Petersburg*

*Гем-галогенонитроалкены, 1,3-дигидро-2H-индол-2-он, спироциклопропаниндолинон, циклопропанирование,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY.*

*В статье проанализированы условия синтеза спироциклопропаниндолинонов на основе взаимодействия этил-3-бром-3-нитроакрилата и 1,3-дигидро-2H-индол-2-онов. Строение полученных продуктов установлено на основании данных спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ . Показано, что этил-3-нитро-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-2-карбоксилаты могут быть получены в виде смеси двух диастереомеров в результате взаимодействия этил-3-бром-3-нитроакрилата и 1,3-дигидро-2H-индол-2-онов при использовании  $\text{Et}_3\text{N}$  в качестве основания.*

*Gem-Halogenonitroalkene, 1,3-dihydro-2H-indol-2-one, spirocyclopropanindolinone, cyclopropanation,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY.*

*The conditions for the synthesis of spirocyclopropanindolinones based on the interaction of ethyl-3-bromo-3-nitroacrylate and 1,3-dihydro-2H-indol-2-ones have been analyzed in this article. The structure of the obtained products was established on the basis of IR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy data. It is shown that ethyl-3-nitro-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2-carboxylates can be prepared as a mixture of two diastereomers from the interaction between ethyl-3-bromo-3-nitroacrylate and 1,3-dihydro-2H-indol-2-ones using  $\text{Et}_3\text{N}$  as a base.*

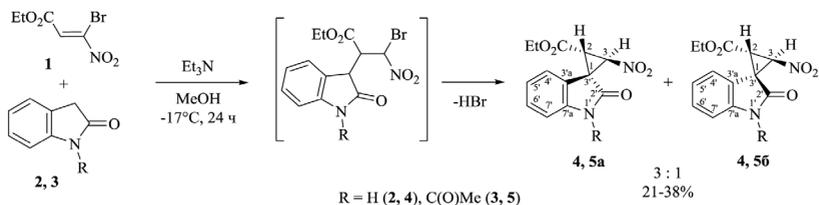
**О**ксиндольный скелет является часто встречающимся звеном во многих органических молекулах, представляющих интерес с практической точки зрения [1]. Введение

заместителя в третьем положении 1,3-дигидро-2*H*-индол-2-она является ключевой стратегией их дериватизации в медицинской химии [2]. Spirocyclopropylindolineones and their derivatives exhibit a wide range of biological properties, in particular, they cause aggregation of platelets [3], possess inotropic [4], antitumor [5], anti-inflammatory and analgesic activity [6], and also act as agonists of  $\beta$ -adrenergic receptors [7].

Alkyl-3-bromo-3-nitroacrylates [8] are representatives of highly reactive  $\beta$ -functionalized gem-halogeno-nitroalkenes. Their synthetic potential in reactions with a wide range of nucleophilic reagents allows obtaining diverse aliphatic, carbonyl- and heterocyclic structures [9].

Thus, the aim of the present study – the study of the conditions of synthesis of spirocyclopropylindolineones on the basis of the interaction of ethyl-3-bromo-3-nitroacrylate and 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ones.

The realization of the reaction of ethyl-3-bromo-3-nitroacrylate (**1**) with 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one (**2**) and its *N*-acyl-substituted analog (**3**) in the presence of  $\text{Et}_3\text{N}$  in anhydrous MeOH at  $-17^\circ\text{C}$  allowed to obtain ethyl-3-nitro-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-2-carboxylates (**4, 5a, 6**) with a yield of 21–38% (ratio **a** : **6** = 3 : 1, according to the spectra of NMR  $^1\text{H}$ ) (scheme). The isolated products represent themselves as viscous light-yellow oils.



*Схема. Взаимодействие этил-3-бром-3-нитроакрилата и 1,3-дигидро-2*H*-индол-2-онов*

С целью повышения выхода продукта реакции было изучено влияние различных оснований в реакции циклопропанирования. Так, использование в качестве основания MeONa привело к образованию продукта присоединения MeOH – этил-2-метокси-3-нитропропаноата в виде смеси двух диастереомеров с выходом 38%. Применение 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена или неорганических оснований ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , AcOK) не привело к образованию спироциклопропаниндолинонов, и из реакционной массы был выделен исходный 1,3-дигидро-2*H*-индол-2-он. В свою очередь, проведение реакции в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  в безводном MeOH при комнатной температуре позволило увеличить выход целевых этил-3-нитроспироциклопропаниндолин-2-карбоксилатов (**4a, б**) до 41%, при этом соотношение диастереомеров не изменилось.

Строение полученных продуктов установлено на основании данных спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  с привлечением гомо- ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY) и гетероядерных ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC и HMBSC) экспериментов. Наблюдаемая в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **4a, б** константа спин-спинового взаимодействия метиновых протонов циклопропанового кольца ( $^3J_{\text{H}^2\text{H}^3} = 6.1\text{-}6.3$  Гц) свидетельствует об их трансoidalном расположении, что согласуется с литературными данными [6]. В свою очередь, результаты  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY эксперимента смеси изомеров **4a, б**, полученные с варьируемым значением mix. time ( $t$  0.5, 1, 1.5, 2 сек), демонстрируют корреляции NOE протонов  $\text{C}^2\text{H}/\text{C}^4\text{H}$  для изомера **4a** и  $\text{C}^3\text{H}/\text{C}^4\text{H}$  для изомера **4б**.

Таким образом, нами показано, что этил-3-нитро-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-индол]-2-карбоксилаты могут быть получены в виде смеси двух диастереомеров в результате взаимодействия этил-3-бром-3-нитроакрилата и 1,3-дигидро-2*H*-индол-2-онов при использовании  $\text{Et}_3\text{N}$  в качестве основания.

### ***Библиографический список***

1. Khetmalis Y.M., Shivani M., Murugesan, S. Chandra Sekhar K.V.G.C. Oxindole and its derivatives: A review on recent progress in biological activities // *Biomed. Pharmacother.* 2021. V. 141. Reg. 111842.
2. Zhou M. et al. Zinc triflate-mediated cyclopropanation of oxindoles with vinyl diphenyl sulfonium triflate: a mild reaction with broad functional group compatibility // *RSC Adv.* 2017. V. 7, No 7. P. 3741–3745.
3. Qiao J.X. et al. Conformationally constrained ortho-anilino diaryl ureas: discovery of 1-(2-(1'-neopentylspiro[indoline-3,4'-piperidine]-1-yl)phenyl)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)urea, a potent, selective, and bioavailable P2Y1 antagonist // *J. Med. Chem.* 2013. V. 56, No 22. P. 9275–9295.
4. Li S.-W. et al. Design and optimization of (3-aryl-1*H*-indazol-6-yl)spiro[cyclopropane-1,3'-indolin]-2'-ones as potent PLK4 inhibitors with oral antitumor efficacy // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2016. V. 26, No 19. P. 4625–4630.
5. Stevens F.C. et al. Potent oxindole based human  $\beta_3$  adrenergic receptor agonists // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2007. V. 17, No 22. P. 6270–6273.
6. Kawada M. et al. Spirocyclopropane Compounds. I. Synthesis and Reactivity of Spiro[cyclopropane-1,2'-[2*H*]indol]-3'(1*H*)-ones // *Chem. Pharm. Bull.* 1981. V. 29, No 7. P. 1900–1911.
7. Robertson D.W. et al. Dihydropyridazinone cardiotonics: synthesis and inotropic activity of 5'-(1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-spiro[cycloalkane-1,3'-[3*H*]indol]-2'(1*H*)-ones // *J. Med. Chem.* 1987. V. 30, No 5. P. 824–829.
8. Курицына М.А. и др. Этил-3-галогено-3-нитроакрилаты: синтез и реакции с первичными ароматическими аминами // *Изв. АН. Сер.: Хим.* 2021. № 8. С. 1605–1612.
9. Пелипко В.В., Макаренко С.В. Алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилаты – оригинальные представители непредельных нитросоединений // *Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем (АКС-2019).* 2019. С. 190–196.