



УДК 547.831.3+543.51

Исследование маршрута трехкомпонентной реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона с активированными нитрилами и резорцином с помощью ВЭЖХ-МС-мониторинга

© 2021 Медведева С.М., Мовчан А.В., Самофалова Н.А., Шихалиев Х.С.

Воронежский государственный университет, Воронеж

Поступила в редакцию 03.06.2021 г.

DOI: 10.17308/sorpchrom.2021.21/3780

В последние годы для анализа состава и строения интермедиатов, оценки степени конверсии реагентов, идентификации побочных продуктов, установления структуры продуктов и механизмов реакций, протекающих в жидкой фазе, применяется их мониторинг методом масс-спектрометрии в комбинации с жидкостной хроматографией. В данной работе проведен ВЭЖХ-МС-мониторинг каскадной трехкомпонентной реакции замещенного 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона с активированным нитрилом (малоннитрилом или этилцианоацетатом) и резорцином при кипячении в этаноле в присутствии *N*-метилпиперазина, в качестве катализатора, и предложен вероятный механизм этой циклоконденсации.

Установлено, что маршрут этого многокомпонентного процесса зависит от акцепторной силы заместителя в нитриле. В случае малонитрила взаимодействие протекает как каскад последовательных реакций Кнёвенагеля → Михаэля → Торпа-Циглера. Вначале происходит конденсация β-карбонильной группы пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона с нитрилом, затем присоединение резорцина с образованием линейного продукта трехкомпонентной реакции. Дальнейшая циклизация и [1,3]-сигматропный протонный сдвиг приводят к конечному замещенному 2-амино-7-гидрокси-2'-оксо-4'*H*-спиро[хромен-4,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-3-карбонитрилу. С менее реакционноспособным метиленовым компонентом – этилцианоацетатом – основной каскад реакций сопровождается образованием продукта присоединения последнего к пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диону, конденсация которого с резорцином приводит к линейному продукту трехкомпонентной реакции. Кроме того параллельно каскадная реакция протекает по побочному пути через образование продукта конденсации пирролохинолиндиона с резорцином. Последний, присоединяя молекулу этилцианоацетата, через линейный продукт трехкомпонентной реакции превращается в этил 2-амино-7-гидрокси-2'-оксо-4'*H*-спиро[хромен-4,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-3-карбоксилат.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион, спиро-2-амино-4*H*-хромен, трехкомпонентная конденсация, каскадная многокомпонентная реакция.

Введение

Мощным инструментом для быстрого создания сложных органических молекул являются многокомпонентные реакции. Быстрое усложнение собираемой молекулы достигается фактически одновременным взаимодействием трех или более реагентов, что дает конечные

продукты, содержащие части всех компонентов реакции. Кроме того, эффективность этого пути заключается в его экономичности, так как в рамках *one pot* процедур исключены стадии выделения, очистки и характеристики промежуточных продуктов [1,2]. Этот подход позволяет при наименьшем числе стадий получать не только новые макси-

мально функционализированные многоядерные гетероциклические соединения, представляющие интерес для медицины и высокотехнологичного производства [3-8], но и создавать их комбинаторные библиотеки [9-10]. Однако при комбинаторном синтезе должна быть довольно четко определена последовательность стадий процесса, которая в многокомпонентном варианте не всегда очевидна. Для определения последовательности реакций, которые приводят к целевым продуктам, необходима информация о структуре промежуточных соединений. В последние годы для анализа состава, строения и стабильности интермедиатов, оценки конверсии реагентов, установления структуры побочных продуктов и продуктов реакций, протекающих в жидкой фазе применяется масс-спектрометрический мониторинг в комбинации с жидкостной хроматографией [11,12]. Этот метод уже неоднократно применялся нами для установления механизмов трехкомпонентных реакций [13,14].

Ранее нами [15,16] был разработан эффективный метод синтеза потенциально биологически активных спиропиранов и спирохроменов на основе трехкомпонентной реакции замещенных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с активированными нитрилами и различными метиленактивными карбонильными соединениями и предложен вероятный механизм этой циклоконденсации.

Целью данной работы является применение ВЭЖХ-МС анализа для подтверждения наших предположений и установления маршрута этого каскадного процесса.

Теоретическая часть

В данной работе нами проведен ВЭЖХ-МС-мониторинг состава реакционной смеси на примере взаимодействия 4,4,4,8-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 1 с активированным нитрилом 2 (малонитрилом 2а или этилцианоацетатом 2б) и резорцином 3а.

Выбор в качестве метиленактивного карбонильного соединения резорцина обусловлен его более низкой (по сравнению с другими ранее использованными 1,3-дикарбонильными соединениями 3) реакционной способностью, что увеличивает время исчерпывающего превращения и делает более удобным проведение мониторинга. Ранее мы предполагали [16], что изучаемая трехкомпонентная конденсация (схема 1) начинается с атаки β-карбонильной группы пирролохинолиндиона 1 малонитрилом 2а, происходит его присоединение с образованием гидроксипроизводного 1а. Полученное производное 1а, взаимодействует с метиленактивным карбонильным соединением 3 (например, с резорцином 3а) с отщеплением молекулы воды, при этом образуется линейный продукт 1а. Последний претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием спиропиранового интермедиата 1аа, переходящего далее, в результате [1,3]-сигматропного протонного сдвига, в конечный продукт – 2-амино-4'*H*-спиро[хромен-4,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-3-карбонитрил 4а (схема 1).

В работах [17,18] убедительно показано, что гидрокси-2-амино-3-циано-4*H*-хромены образуются в трехкомпонентной реакции резорцина с малонитрилом и функционально-замещенными бензальдегидами, в присутствии различных катализаторов, с высокой региоселективностью. Необходимо отметить, что при этом резорцин реагирует за счет Н(4)-атома. Образование спирохроменов в подобных трехкомпонентных реакциях замещенных изатинов в работах [19-21] объясняется строгой последовательностью протекания реакций: Кнёвенагеля → Михаэля → Торпа-Циглера. В связи с этим в изучаемом нами процессе, возможно, происходит отщепление молекулы воды от гидроксипроизводного 1а, с образованием непредельного динитрила 1аа, к которому по реакции Михаэля присоединяется резорцин 3а и далее протекает внутримолекулярная циклизация, подобно реакции Торпа-Циглера (схема 1).

Кроме того, известно, что изатины конденсируются с фенолами с образованием линейных и спироциклических производных [22], поэтому следует учитывать возможное взаимодействие пирролохинолиндина 1 с одной или двумя молекулами резорцина 3а с образованием структур IV, IV' или V, соответственно (схема 2). Дальнейшая реакция интермедиатов IV и IV' с нитрилом 2а (или 2б) может привести через интермедиаты IIа,б и IIIа,б к продуктам 4а,б (схема 2).

Для исходного пирролохинолиндина 1 и предполагаемых продуктов его трехкомпонентной конденсации с малонитрилом 2а (или этилцианоацетатом 2б) и резорцином 3а представленных на схемах 1 и 2 были рассчитаны значения теорети-

чески образующихся в процессе ионизации протонированных молекулярных ионов и приведены в таблице 1.

Экспериментальная часть

Анализ методом ВЭЖХ/МС проведен на жидкостном хроматографе Agilent Infinity 1260 с масс-селективным детектором Agilent 6230 TOF. Условия разделения: подвижная фаза 0.1% муравьиная кислота в MeCN (элюент А)/0.1% муравьиная кислота в воде (элюент В), градиент 0-100%: А, 3.5 мин, 50%; А, 1.5 мин, 50-100%; В, 3.5 мин, 50%; В, 1.5 мин, 50-0%, поток 0.4 см³/мин. колонка – Poroshell 120 EC-C18 (4.6x50 мм, 2.7 мкм), термостат 28°C, ионизация электрораспылением (капилляр -3.5 кВ; фрагментор

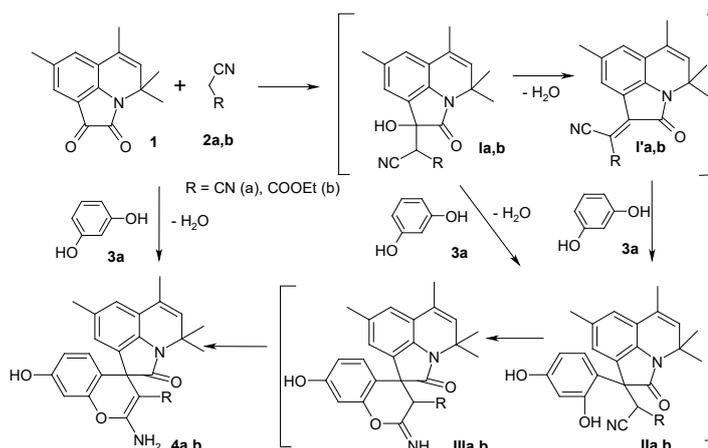


Схема 1. Предполагаемый маршрут каскадной трехкомпонентной реакции соединений 1, 2а (или 2б) и 3а.

Scheme 1. The proposed route of the cascade three-component reaction of compounds 1, 2а (or 2б) and 3а.

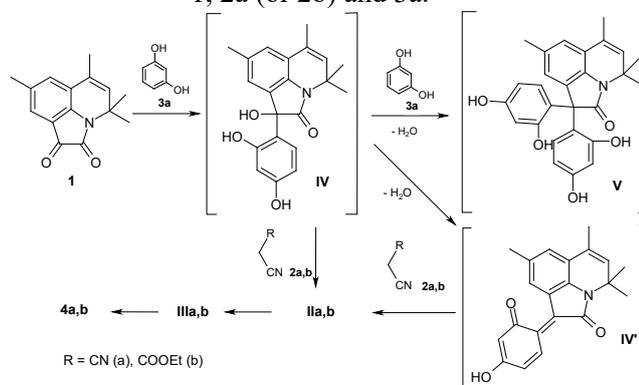


Схема 2. Возможный маршрут побочной каскадной трехкомпонентной реакции соединений 1, 2а (или 2б) и 3а.

Scheme 2. A possible route of a side cascade three-component reaction of compounds 1, 2а (or 2б) and 3а.

Таблица 1. Значения теоретически предполагаемых $[M+H]^+$.
Table 1. Assumed values of $[M+H]^+$.

Соединение	Брутто-формула	M	Вычислено, m/z , $[M+H]^+$
1	$C_{15}H_{15}NO_2$	241.2851	242.2924
2a	$C_3H_2N_2$	66.0614	67.0687
2b	$C_5H_7NO_2$	113.1146	114.1219
3a	$C_6H_6O_2$	110.1106	111.1179
Ia	$C_{18}H_{17}N_3O_2$	307.3465	308.3538
I'a	$C_{18}H_{15}N_3O$	289.3312	290.3385
IIa	$C_{24}H_{21}N_3O_3$	399.4418	400.4491
IIIa	$C_{24}H_{21}N_3O_3$	399.4418	400.4491
4a	$C_{24}H_{21}N_3O_3$	399.4418	400.4491
Ib	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	354.3997	355.4070
I'b	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	336.3844	337.3917
IIb	$C_{26}H_{26}N_2O_5$	446.4950	447.5022
IIIb	$C_{26}H_{26}N_2O_5$	446.4950	447.5022
4b	$C_{26}H_{26}N_2O_5$	446.4950	447.5022
IV	$C_{21}H_{21}NO_4$	351.3957	352.4030
IV'	$C_{21}H_{19}NO_3$	333.3805	334.3877
V	$C_{27}H_{25}NO_5$	443.4911	444.4984

+191 В; OctRF +66 В – положительная полярность). Програмное обеспечение – MassHenter Workstation/Data Acquisition V.06.00. Спектр ЯМР 1H зарегистрирован на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСO-*d*₆. В качестве стандарта использованы сигналы растворителя (δH 2.50 м.д.). Осадок отфильтрован с использованием водоструйного вакуумного насоса (15 мм.рт.ст.) и фильтрующей воронки ВФ-1-20 с пористостью 40. Для проведения колоночной хроматографии использовали колонку длиной 40 см, диаметром – 1.5 см, заполнение колонки влажным способом (сорбента – силикагель 60, 40-63 мкм (Panreac)).

ВЭЖХ-МС анализ в комбинации с УФ детектированием состава исследуемых реакционных смесей А и В проводился путем фиксирования масс полупродуктов и продуктов исследуемой реакции проводимой по ранее разработанной нами [16] методике. Для этого 0.0025 моль (0.6 г)

исходного 4,4,4,8-тетраметил-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин -1,2-диона 1, 0,0025 моль (0.17 г) малонитрила 2a (в смеси А) или 0.0025 моль (0.28 г, 0.27 см³) этилцианоацетата 2b (в смеси В) и 0.0025 моль (0.28 г) резорцина 3 в 10 см³ этанола кипятили с добавлением каталитического количества (2-3 капли) *N*-метилпиперазина. Аликвоты отбирали из реакционной массы без катализатора и после добавления катализатора без нагревания, в момент закипания, через 5 минут кипячения и далее из смеси А с интервалом 5 минут, из смеси В – 10 минут. Через 30 минут нагрев смеси А прекратили, после охлаждения выпавший осадок отфильтровали, промыли 10 см³ этанола, высушили при комнатной температуре. Получили 2-амино-7-гидрокси-4',4',6',8'-тетраметил-2'-оксо-4'*H*-спиро[хромен-4,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-3-карбонитрил 4a в виде неокрашенного порошка с выходом 62%, $T_{пл}$ 298-299°C (выход [16]

47%, $T_{плит}$ 297-299°C)). Смесь В кипятили 2 часа, растворитель отгоняли, остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент – хлороформ). Получили 37 мг этил 2-амино-7-гидрокси-4',4',6',8'-тетраметил-2'-оксо-4'*H*-спиро[хромен-4,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-3-карбоксилата 4b в виде неокрашенного масла. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (*J*, Гц): 0.69 (3 H, т, *J* = 7.0, CH_3CH_2); 1.70 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 2.10 (с, 3 H, 6'- CH_3); 2.36 (с, 3 H, 8'- CH_3); 3.67–3.74 (2H, м, CH_3CH_2); 5.32 (с, 1 H, $C=CH$); 7.01-7.35 (м, 7 H, 5 H-Ar + 2-H NH_2); 9.07 (с, 1 H, OH).

Примеры полученных интегрированных сканированных хроматограмм и масс-спектров представлены на рисунках 1-3 (смесь А) и рисунках 4-8 (смесь В).

Обсуждение результатов

Данные ВЭЖХ-МС анализа реакционной смеси (А) исходного 4,4,4,8-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 1 (m/z 242.2927 при 4.20 мин.), малонитрила 2a и резорцина 3a показали, что взаимодействие начинается уже на холоду сразу же после добавления катализатора, при этом образуется интермедиат (пик при 5.08 мин.) с массой протонированного молекулярного иона m/z 290.3381 (рис. 1в), что соответствует структуре неопределенного динитрила Г'а (табл. 1, схема 1). На хроматограмме, сделанной после закипания реакционной смеси (рис. 2a) интенсивность пика пирролохинолиндиона 1 резко уменьшается, а пика неопределенного динитрила Г'а, увеличивается, кроме этого появляется еще один пик при 2.64 мин. (рис. 2б) со значением массы протонированного молекулярного иона (m/z 400.4494), соответствующим структурам возможных интермедиатов IIa и IIIa и продукта 4a (табл. 1). Через 5 минут кипячения в реакционной массе исчезает исходное соединение 1, а интенсивность последнего пика увеличивается (рис. 3a). При более длительном нагревании интенсивность этого пика продолжает увеличиваться (рис. 3б). В то

же время начинает снижаться интенсивность пика динитрила Г'а (рис. 3б) и через 25 мин. он полностью исчезает (рис. 3в). После 30 минут кипячения полученный продукт (сигнал при 2.64 мин.) был выделен и охарактеризован как 2-амино-7-гидрокси-4',4',6',8'-тетраметил-2'-оксо-4'*H*-спиро[хромен-4,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-3-карбонитрил 4a.

Следует отметить, что в ходе анализа пика ожидаемого гидроксил-содержащего интермедиата Ia зафиксировано не было. Очевидно, это связано с его нестабильностью в условиях процесса анализа или легкостью протекания внутримолекулярной дегидратации при наличии двух циано-групп в β -положении от гидроксильной группы. Возможное взаимодействие пирролохинолиндиона 1 с резорцином 3a, приводящее к продуктам конденсации IV, IV' или V (схема 2), в присутствии малонитрила 2a не происходит вследствие сильной *CH*-кислотности последнего.

При мониторинге реакции пирролохинолиндиона 1 с резорцином 3a и менее реакционноспособным этилцианоацетатом 2b (смесь В) в момент закипания растворителя (рис. 4a) помимо исходного соединения 1 (пик при 4.19 мин. (рис. 4б)) удалось зафиксировать гидроксил-содержащий интермедиат Ib (m/z 355.4075 при 3.17 мин. (рис. 4в)) (схема 2), который исчезает при дальнейшем нагревании реакционной массы. Через 5 минут на хроматограмме (рис. 5a) появляются пик (при 1.98 мин.) с m/z 334.3882 (рис. 5б), соответствующей массе протонированного молекулярного иона побочного продукта IV' (образовавшегося при конденсации пирролохинолиндиона 1 с резорцином 3a) (схема 2), сигнал неопределенного нитрила Ib' (при 5.29 мин., m/z 337.3921 (рис. 5в)), а также пик со временем удерживания 5.49 мин. и массой протонированного молекулярного иона (m/z 447.5018) соответствующей одной из структур IIb, IIIb и 4b (рис. 5г). При дальнейшем кипячении (через 10 мин.) на хроматограмме (рис. 6a) фиксируется (при 4.71 мин.) еще

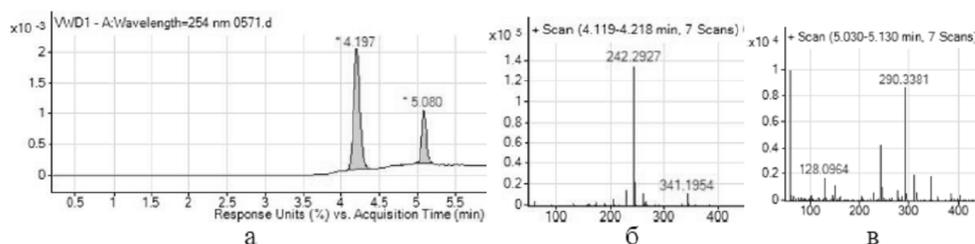


Рис. 1. а) Хроматограмма - без нагревания; б, в) Масс-спектры (при 4.20 мин (б) 5.08 (в)).
Fig. 1 a) Chromatogram - without heating; b) Mass spectra (at 4.20 min (b) and 5.08 (c)).

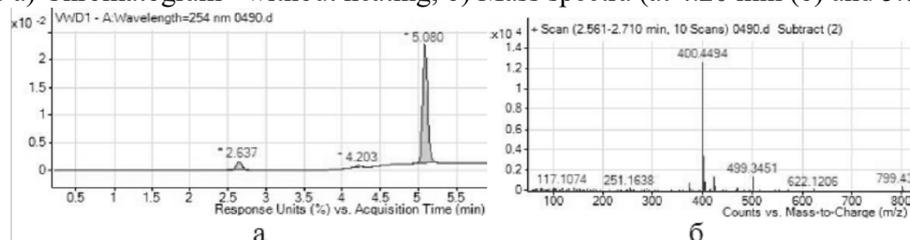


Рис. 2. а) Хроматограмма - в момент закипания; б) Масс-спектр (при 2.64 мин).
Fig. 2 a) Chromatogram - at boiling point; b) Mass spectra (at 2.64 min).

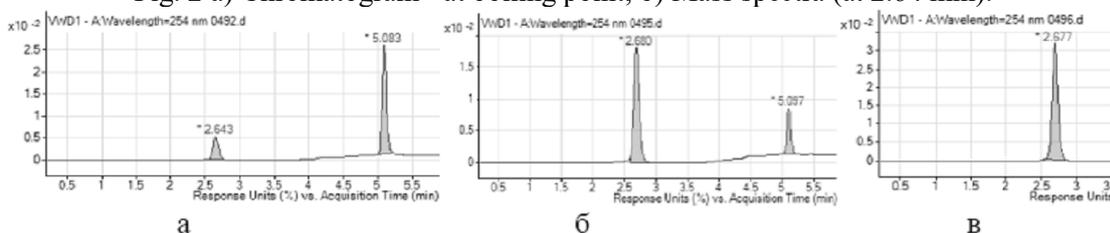


Рис. 3. а-в) Хроматограмма - через 5 мин. (а), 15 мин. (б) и 25 мин. (в) кипячения.
Fig. 3 а-с) Chromatogram - after boiling for 5 min. (a), for 15 min. (b), and for 25 min. (c).

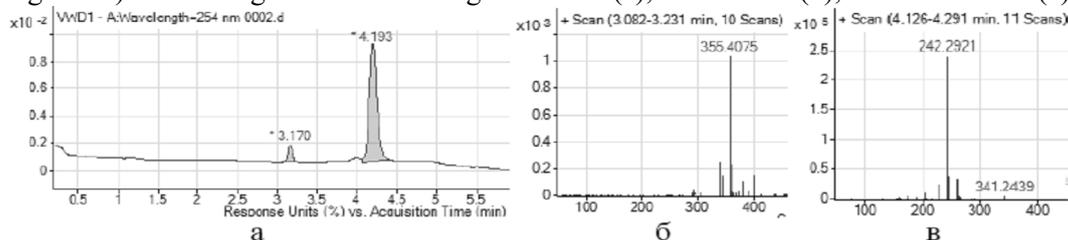


Рис. 4. а) Хроматограмма - в момент закипания; б,в) Масс-спектры (при 3.17 (б) 4.19 (в) мин).

Fig. 4 a) Chromatogram - at boiling point; b, c) Mass spectra (at 3.17 (b) and 4.19 (c) min).

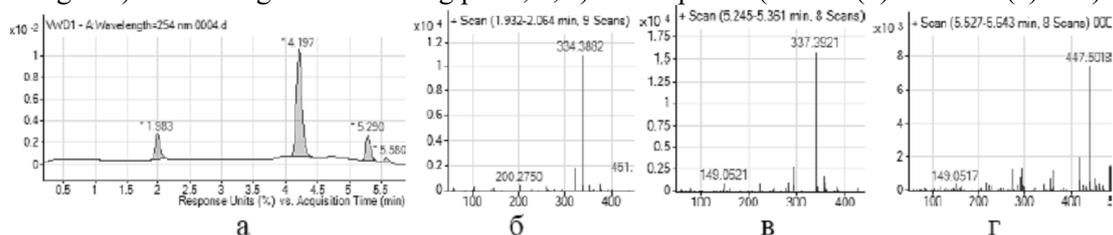


Рис. 5. а) Хроматограмма – через 5 мин. кипячения;
б-г) Масс-спектры (при 1.98 (б), 5.29 (в), 5.58 (г) мин).

Fig. 5. а) Chromatogram – after boiling for 5 min.;
b-d) Mass spectra (at 1.98 (b), 5.29 (c), and 5.58 (d) min).

один пик с массой также соответствующий этим структурам (m/z 447.5016 (рис. 6б)), а интенсивности появившихся пиков увеличиваются на фоне снижения ин-

тенсивности пика исходного пирролохинолиндиона. Далее (35 мин. кипячения) появляется еще один сигнал (рис. 7а) при 4.213 мин. (рис. 7б) с таким же значением

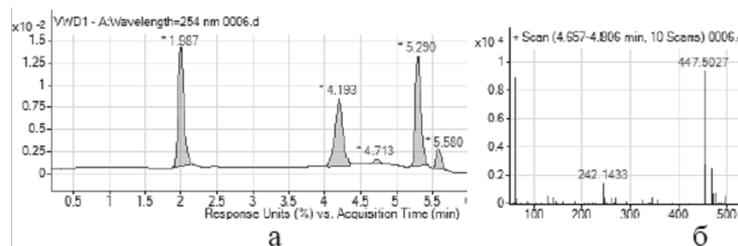


Рис. 6. а) Хроматограмма – через 15 мин. кипячения; б) Масс-спектр (при 4.71 мин).
Fig. 6 a) Chromatogram – after boiling for 15 min.; b) Mass spectra (at 4.71 min).

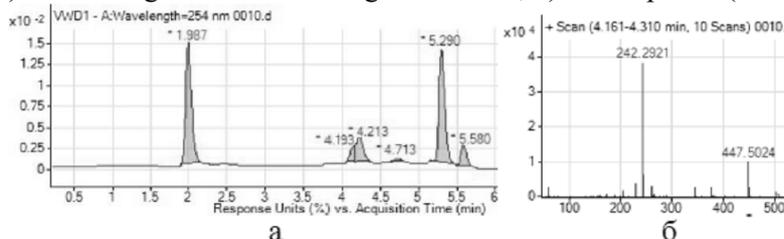


Рис. 7. а) Хроматограмма – через 35 мин. кипячения; б) Масс-спектры (при 4.19-4.21 мин).
Fig. 7 a) Chromatogram – after boiling for 35 min.; b) Mass spectra (at 4.19 - 4.21 min).

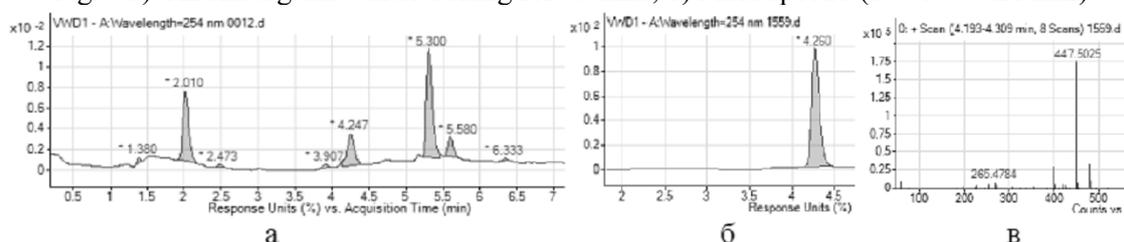


Рис. 8. а,б) Хроматограмма-- через 55 мин. кипячения (а), соединения 4б (б);
в) Масс-спектр соединения 4б.
Fig. 8 a,b) Chromatogram - after boiling for 55 min. (a), compound 4b (b);
c) Mass spectra of compound 4b.

массы иона (m/z 447.5024), интенсивность которого увеличивается при дальнейшем кипячении (55 мин. (рис. 8а)). При этом интенсивность пика промежуточного продукта IV' уменьшается, а пик пирролохинолиндиона I и пик при 4.713 мин. исчезают. Следовательно, можно предположить, что последний пик соответствует неустойчивому интермедиату IIIб, который быстро изомеризуется в продукт 4b (сигнал при 4.24 мин.), тогда сигнал при 5.58 мин. соответствует интермедиату IIб. Уменьшение концентрации промежуточного продукта IV' можно объяснить его превращением в более устойчивый интермедиат IIб в результате присоединения молекулы этилцианоацетата. Провести исчерпывающую циклоконденсацию не удалось – даже через 2 часа кипячения в реакционной массе присутствовали интермедиаты IIб', IIб, IV' и начали увеличиваться концентрации других неопознанных соединений. Продукт

циклоконденсации выделен с очень низким выходом в виде некристаллизующегося масла методом колоночной хроматографии (рис. 8б). На основании данных ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии (рис. 8в) ему приписана структура этил 2-амино-7-гидрокси-4',4',6',8'-тетраметил-2'-оксо-4'*H*-спиро[хромен-4,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-3-карбоксилата 4b.

Таким образом, полученные результаты ВЭЖХ-МС-мониторинга и данные о реакционной способности исходных 4,4,4,8-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-1,2-диона 1, малононитрила 2а, этилцианоацетата 2б и резорцина 3а в реакциях конденсации показали, что предложенный нами ранее [16] маршрут их трехкомпонентной циклоконденсации является лишь частью механизма этой каскадной реакции. Очевидно, механизм этого многокомпонентного процесса включает не только последовательные и

параллельные стадии, представленные на схеме 1, но и превращения, приведенные на схеме 2.

Заключение

ВЭЖХ-МС-мониторинг состава реакционной смеси 4,4,4,8-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 1 с активированными нитрилами 2 (малононитрилом 2а или этилцианоацетатом 2б) и резорцином 3а показал, что по основному пути этот каскадный процесс начинается с присоединения активированного нитрила 2 к карбонильной группе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 1. Дальнейшие превращения полученного при этом гидроксильного производного 1а,б зависят от силы акцепторных заместителей в β -положении от гидроксила. При наличии двух циано-групп (производное малононитрила 1а) происходит внутримолекулярная дегидратация с образованием непредельного нитрила 1'а, который, при-

соединяя молекулу резорцина, превращается в линейный продукт трехкомпонентной конденсации 1а. Производное этилцианоацетата 1б транс-формируется в линейный продукт 1б по двум направлениям: через образование непредельного нитрила 1'б или сразу реагирует с резорцином. Линейный продукт 1а,б циклизуется в спиропирановый интермедиат 1а,б, дальнейший [1,3]-сигматропный протонный сдвиг приводит к конечному продукту – замещенному 2-амино-7-гидрокси-4'*H*-спиро-[хромен-4,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-ону 4а,б. Кроме того при использовании менее реакционноспособного этилцианоацетата 2б параллельно каскадная реакция протекает по побочному пути через образование продукта конденсации пирролохинолиндиона 1 с резорцином 3а – IV', который, присоединяя молекулу этилцианоацетата 2б, последовательно превращается в интермедиаты 1б, 1б и продукт 4б.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУзам в сфере научной деятельности на 2020-2022 годы, проект № FZGU-2020-0044.

Список литературы

1. Cios R.C., Ruijter E., Orru R.V.A. // *Green Chem.* 2014. Vol. 16. No 6. pp. 2958-2975.
2. Syamala M. // *Org. Prep. Proced. Int.* 2005. Vol. 37. No 2. pp. 103-171.
3. Weber L. // *Current Med. Chem.* 2002. Vol. 9. No 23. pp. 2085-2093.
4. Bienayme H., Hulme C., Odon G., Schmitt P. // *Chem.- A Eur. J.* 2000. Vol. 6. No 18. pp. 3321-3329.
5. Zhu J. // *Eur. J. Org. Chem.* 2003. Vol. 2003. No 7. pp. 1133-1144.
6. Orru R.V.A., de Greef M. // *Synthesis.* 2003. Vol. 2003. No 10. pp. 1471-1499.
7. Dömling A., Ugi I. // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2000. Vol. 39. No 18. pp. 3168-3210.
8. Lee D., Sello J.K., Schreiber S.L. // *Org. Lett.* 2000. Vol. 2. No 5. pp. 709-712.
9. Armstrong R.W., Combs A.P., Tempest P.A., Brown S.D. et al. // *Acc. Chem. Res.* 1996. Vol. 29. No 3. pp. 123-131.
10. Kobayashi S. // *Chem. Soc. Rev.* 1999. Vol. 28. No 1. pp. 1-15.
11. Качала В.В., Хемчян Л.Л., Кашин А.С., Орлов Н.В. и др. // *Успехи химии.* 2013. Т. 82. № 7. С. 648-685.
12. Santos V.G., Godoi M.N., Regiani T., Gama F.H.S. et al. // *Chem.-A Eur. J.* 2014. Vol. 20. No 40. pp. 12808-12816.
13. Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Крысин М.Ю., Гоцак И.В. // *Химия гетероциклических соединений.* 2016. Т. 52. № 5. С. 309-315.
14. Медведева С.М., Кошелева Е.А., Бердникова М.А., Шихалиев Х.С. // *Химия гетероциклических соединений.* 2018. Т. 54. № 8. С. 784-788.
15. Медведева С.М., Крысин М.Ю., Зубков Ф.И., Никитина Е.В. и др. // *Химия гетероциклических соединений.* 2014. № 9. С. 1388-1399.
16. Медведева С.М., Сабынин А.Л., Шихалиев Х.С. // *Известия Академии наук. Сер. химическая.* 2014. № 12. С. 2693-2701.

17. Al-Mousawi S.M., Elkholy Y.M., Mohamad M.A., Elnagdi M.H. // *Org. Prep. Proced. Int.: The New J. for Org. Synthesis*. 1999. Vol. 31. No 3. pp. 305-313.
18. Al-Matar H.M., Khalil Kh.D., Meier H., Kolshorn H. et al. // *ARKIVOC*. 2008. No 16. pp. 288-301.
19. Мортиков В.Ю., Литвинов Ю.М., Шестопалов А.А., Родниковская Л.А. и др. // *Известия Академии наук. Сер. химическая*. 2008. № 11. С. 2326-2333.
20. Park J.H., Lee Y.R., Kim S.H. // *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69. No 36. pp. 9682-9689.
21. Погосян С.А., Погосян М.В., Алексанян Л.Р., Сафарян А.С. и др. // *Журнал органической химии*. 2018. Т. 54. № 12. С. 1845-1848.
22. Yang H., Takrouri K., Chorev M. // *Current Org. Chem*. 2012. Vol. 16. No 13. pp. 1581-1593.

Studying the route of a three-component reaction of pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione with activated nitriles and resorcinol using HPLC-MS monitoring

© 2021 Medvedeva S.M., Movchan A.V., Samofalova N.A., Shikhaliev Kh.S.

Voronezh State University, Voronezh

The analysis of the composition and structure of intermediates, evaluation of the degree of conversion of reagents, identification of side products, and determining of the structure of products and the mechanisms of reactions in the liquid phase are now performed by means of their monitoring using mass spectrometry in combination with liquid chromatography. The article presents the results of HPLC-MS monitoring of a three-component cascade reaction of substituted 4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione with activated nitrile (malononitrile and ethyl cyanoacetate) and resorcinol when boiled in ethanol in the presence of *N*-methylpiperazine as a catalyst. It also suggests a possible mechanism of this cyclocondensation.

The study determined that the route of this multicomponent process depends on the acceptor strength of the substituent in nitrile. For malononitrile, the interaction proceeds as a cascade of subsequent reactions: Knoevenagel-Michael-Thorpe-Ziegler. First, the condensation of β -carbonyl group of pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione with nitrile takes place. Then, resorcinol is added accompanied by the formation of a linear product of the three-component reaction. Further cyclisation and [1,3]-sigmatropic proton shift result in the final substituted 2-amino-7-hydroxy-2'-oxo-4'*H*-spiro[chromene-4,1'-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline]-3-carbonitrile. With a less reactive methylene component, ethyl cyanoacetate, the main cascade of reactions is accompanied by the formation of a product of attaching ethyl cyanoacetate to pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione, whose condensation with resorcinol results in a linear product of the three-component reaction. Another cascade reaction proceeds at the same time along the side route through the formation of a product of condensation of pyrroloquinolinedione with resorcinol. The latter one adds a ethyl cyanoacetate molecule and transforms through a linear product of the three-component reaction into ethyl 2-amino-7-hydroxy-2'-oxo-4'*H*-spiro[chromene-4,1'-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline]-3-carbonitrile.

Keywords: High-performance liquid chromatography, mass spectrometry, pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione, spiro-2-amino-4*H*-chromene, three-component reaction, multicomponent cascade reaction.

References

- Cios R.C., Ruijter E., Orru R.V.A., *Green Chem.*, 2014, Vol. 16, No 6, pp. 2958-2975.
- Syamala M., *Org. Prep. Proced. Int.*, 2005, Vol. 37, No 2, pp. 103-171.
- Weber L., *Current Med. Chem.*, 2002, Vol. 9, No 23, pp. 2085-2093.
- Bienayme H., Hulme C., Oddon G., Schmitt P., *Chem.-A Eur. J.*, 2000, Vol. 6, No 18, pp. 3321-3329.
- Zhu J., *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, Vol. 2003, No 7, pp. 1133-1144.
- Orru R.V.A., de Greef M., *Synthesis*, 2003, Vol. 2003, No 10, pp. 1471-1499.
- Dömling A., Ugi I., *Angew. Chem. Int. Edit.*, 2000, Vol. 39, No 18, pp. 3168-3210.
- Lee D., Sello J.K., Schreiber S.L., *Org. Lett.*, 2000, Vol. 2, No 5, pp. 709-712.
- Armstrong R.W., Combs A.P., Tempest P.A., Brown S.D. et al., *Acc. Chem. Res.*, 1996, Vol. 29, No 3, pp. 123-131.

10. Kobayashi S., *Chem. Soc. Rev.*, 1999, Vol. 28, No 1, pp. 1-15.
11. Kachala V.V., Khemchyan L.L., Kashin A.S., Orlov N.V. et al., *Uspekhi khimii*, 2013, Vol. 82, No 7, pp. 648-685.
12. Santos V.G., Godoi M.N., Regiani T., Gama F.H.S. et al., *Chem.-A Eur. J.*, 2014, Vol. 20, No 40, pp. 12808-12816.
13. Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Kry`sin M.Yu., Goczak I.V., *Khimiya geteroциklicheskikh soedinenij*, 2016, Vol. 52, No 5, pp. 309-315.
14. Medvedeva S.M., Kosheleva E.A., Berdnikova M.A., Shikhaliev Kh.S., *Khimiya geteroциklicheskikh soedinenij*, 2018, Vol. 54, No 8, pp. 784-788.
15. Medvedeva S.M., Kry`sin M.Yu., Zubkov F.I., Nikitina E.V. et al., *Khimiya geteroциklicheskikh soedinenij*, 2014, No 9, pp. 1388-1399.
16. Medvedeva S.M., Saby`nin A.L., Shikhaliev Kh.S., *Izvestiya Akademii nauk. Ser. Khimicheskaya*, 2014, No 12, pp. 2693-2701.
17. Al-Mousawi S.M., Elkholy Y.M., Mohamad M.A., Elnagdi M.H., *Org. Prep. Proced. Int.: The New J. for Org. Synthesis*, 1999, Vol. 31, No 3, pp. 305-313.
18. Al-Matar H.M., Khalil Kh.D., Meier H., Kolshorn H. et al., *ARKIVOC*, 2008, No 16, pp. 288-301.
19. Mortikov V.Yu., Litvinov Yu.M., Shestopalov A.A., Rodnikovskaya L.A. et al., *Izvestiya Akademii nauk. Ser. Khimicheskaya*, 2008, No 11, pp. 2326-2333.
20. Park J.H., Lee Y.R., Kim S.H., *Tetrahedron*, 2013, Vol. 69, No 36, pp. 9682-9689.
21. Pogosyan S.A., Pogosyan M.V., Aleksanyan L.R., Safaryan A.S. et al., *Zhurnal organicheskoy khimii*, 2018, Vol. 54, No 12, pp. 1845-1848.
22. Yang H., Takrouri K., Chorev M., *Current Org. Chem.*, 2012, Vol. 16, No 13, pp. 1581-1593.

Медведева Светлана Михайловна – доцент кафедры органической химии, к.х.н., доцент, Воронежский государственный университет; Воронеж

Мовчан Алексей Владимирович – студент магистратуры химического факультета, Воронежский государственный университет; Воронеж

Самофалова Наталья Александровна – студент бакалавриата химического факультета, Воронежский государственный университет; Воронеж

Шихалиев Хидмет Сафарович – д.х.н., проф., заведующий кафедрой органической химии ВГУ; Воронеж

Medvedeva Svetlana M. – Ph.D (chemistry), associate prof. of the department of Organic Chemistry, Voronezh State University; Voronezh, Russia, e-mai: smmmedvedeva@rambler.ru

Movchan Alexey V. – Master's Student of the Department Chemistry, Voronezh State University; Voronezh, Russia, e-mai: SMMedvedeva@yandex.ru

Samofalova Natalia A. – undergraduate student of the Department Chemistry, Voronezh State University; Voronezh, Russia, e-mai: SMMedvedeva@yandex.ru

Shikhaliev Khidmet S. – prof., grand PhD (chemistry), head of Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russia, e-mai: chocd261@chem.vsu.ru