

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»  
Институт естественных наук и математики  
Кафедра органической химии и высокомолекулярных соединений

*На правах рукописи*

**Зимницкий Николай Сергеевич**

**СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ АЗОМЕТИН-ИЛИДЫ НА ОСНОВЕ ИНДЕНО[1,2-  
b]ХИНОКСАЛИНОВ В РЕАКЦИЯХ [3+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ С  
ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АЛКЕНАМИ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Сосновских Вячеслав Яковлевич

Екатеринбург – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
1 Индено[1,2- <i>b</i> ]хиноксалиноны в реакциях [3+2]-циклоприсоединения (литературный обзор).....	7
1.1 $\alpha,\beta$ -Непредельные кетоны.....	10
1.2 Производные $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот.....	21
1.3 Сопряженные нитроалкены.....	27
1.4 Циклические диполярофилы.....	33
2 Стабилизированные азометин-илиды на основе индено[1,2- <i>b</i> ]хиноксалинонов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с электрофильными алкенами (обсуждение результатов).....	37
2.1 $\beta$ -Нитростирола.....	37
2.2 2-Тригалогенметил-3-нитро-2 <i>H</i> -хромены.....	44
2.3 Арилиденмалонитрилы.....	51
2.4 Арилиденацетоны.....	57
2.5 ( <i>E</i> )-1,5-Диарилпент-4-ен-1,3-дионы.....	62
3 Экспериментальная часть.....	71
Заключение.....	131
Список сокращений и условных обозначений.....	132
Список литературы.....	134

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** 1,3-Диполярное циклоприсоединение азометин-илидов по активированной двойной связи алкенов является удобным одностадийным методом получения спиропирролидинов и спиропирролизидинов, многие из которых обладают ярко выраженной биологической активностью. В последние годы большое внимание уделяется реакциям с участием стабилизированных азометин-илидов, легко получаемых из  $\alpha$ -аминокислот и таких карбонильных соединений, как изатин, нингидрин и индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он (продукт взаимодействия нингидрина с *o*-фенилендиамином). [3+2]-Циклоприсоединение с участием этих илидов обычно протекает в мягких условиях в отсутствие катализатора, отличается высокой регио- и стереоселективностью, а также простотой выделения целевого продукта, что делает эти реакции весьма ценными для органического синтеза. Несмотря на то, что образующиеся молекулы содержат в своем составе несколько хиральных центров, эти реакции обычно протекают с высокой стереоселективностью, приводя к образованию индивидуальных спироаддуктов с хорошими выходами.

В литературе имеется достаточно большой массив экспериментальных данных о реакциях [3+2]-циклоприсоединения с участием азометин-илидов, полученных из изатина и нингидрина. В то же время гораздо меньше известно об илидах, основанных на индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оне и индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6-оне. Имеющие данные указывают на то, что введение инденохиноксалинонов в реакцию [3+2]-циклоприсоединения может привести к образованию новых продуктов, интересных не только с точки зрения механизма протекания реакции, но и обладающих потенциальной биологической активностью.

Объектом нашего исследования стали реакции стабилизированных азометин-илидов, генерируемых *in situ* из 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6-она и  $\alpha$ -аминокислот, с различными сопряженными алкенами, которые ранее в подобных реакциях не изучались. При этом особое внимание уделялось стереохимии и механизму образования конкретных инденохиноксалинспиропирроли(зи)динов.

**Целью диссертационной работы** была разработка методов синтеза новых пирроли(зи)дин-инденохиноксалиноновых конъюгатов, установление механизма протекания реакций циклоприсоединения в зависимости от использованных алкенов и илидов и изучение физико-химических свойств полученных продуктов. Исходя из этого, были сформулированы следующие **задачи**:

- проведение реакций циклоприсоединения азометин-илидов на основе инденохиноксалинонов с такими алкенами как  $\beta$ -нитростиролы, 3-нитро-2*H*-хроменама, арилиденмалононитрилы, арилиденацетоны и диарилпентендионы;
- установление стереохимии синтезированных соединений и механизма протекания реакции циклоприсоединения для каждого ряда циклоаддуктов;
- синтез спиро[инденохиноксалин-спиропирролидиновых] конъюгатов на основе продуктов циклоприсоединения, и исследование их цитотоксической активности.

#### **Научная новизна и теоретическая значимость работы:**

Осуществлен синтез широкого ряда новых спиропирроли(зи)динов по реакции [3+2]-циклоприсоединения с участием  $\beta$ -нитростиролов, 3-нитро-2*H*-хроменов, арилиденмалононитрилов, арилиденацетонов и диарилпентендионов.

Показано, что в зависимости от использованных алкенов механизм реакции циклоприсоединения может отличаться и приводить к образованию продуктов с различной конфигурацией пирролидинового цикла.

Установлено, что конфигурация спироаддукта может контролироваться как условиями проведения реакции, так и природой заместителя в алкене.

Спиро[инденохиноксалин-спиропирролидины], содержащие 1,3-дикетоновый фрагмент, могут быть подвергнуты циклоконденсации с образованием соответствующих гетероциклических конъюгатов.

#### **Практическая значимость результатов.**

Разработаны методы синтеза сложных полиядерных соединений, сочетающих фармакофорные остатки инденохиноксалина и спиропирроли(зи)дина и представляющих собой новые гетероциклические системы. Регио- и стереохимия реакции 2-трифторметил-3-нитро-2*H*-хроменов с саркозиновым азометин-илидом напрямую контролируется условиями проведения реакции. Региохимия реакции с арилиденмалононитрилами варьируется в зависимости от природы заместителей в арилиденовом фрагменте. 1,3-Дикетоновый фрагмент в спироаддуктах диарилпентендионов может быть модифицирован в соответствующие пиразольные или изоксазольные конъюгаты, отдельные представители которых обладают высокой цитотоксичностью по отношению к линии раковых клеток HeLa.

**Методология и методы исследования.** В ходе работы применялись общепринятые процедуры синтеза и контроля прогресса реакции с использованием стандартного лабораторного оборудования. Поиск литературных данных осуществлялся в базах данных Reaxys, SciFinder, Scopus и Web of Science. Установление строения и показателей чистоты полученных соединений проводилось с использованием спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , а

также NOESY экспериментов, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализа.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Реакции стабилизированных азометин-илидов на основе инденохиноксалинонов и  $\alpha$ -аминокислот с электрофильными алкенами.
2. Механизм образования новых спиро[инденохиноксалин-пирроли(зи)динов] в зависимости от использованных исходных реагентов.
3. Способ селективного получения региоизомерных спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-3,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалинов] и спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-1,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалинов].
4. Синтез спиро[инденохиноксалин-пирролизидин]-пиразольных конъюгатов из соответствующих спироаддуктов и их цитотоксичность по отношению к клеточной линии HeLa.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Все аналитические данные получены на оборудовании Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» в Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, а также в лаборатории «Комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов» центра коллективного пользования Уральского федерального университета.

Результаты работы представлены на Международной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2017, 2019), Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2017-2019), Международной конференции «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: Развитие химии за 100 лет» (Пермь, 2018), Всероссийской конференции «Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике» (Новый свет, 2018) и Международной конференции «27<sup>th</sup> International Society of Heterocyclic Chemistry Congress» (Киото, 2019).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-33-00635), а также при финансовой поддержке молодых ученых в рамках реализации программы развития УрФУ.

**Личный вклад автора.** Автор непосредственно участвовал в планировании, исполнении и оптимизации эксперимента, проводил самостоятельный анализ литературных данных и интерпретацию полученных результатов исследования, внес значительный вклад в подготовку статей к публикации.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 5 статей в международных рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ для публикации результатов диссертационных исследований, 8 тезисов и материалов докладов на международных и всероссийских конференциях.

**Структура диссертации.** Диссертационная работа выполнена на 140 страницах машинописного текста, включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы. Диссертация содержит 49 схем, 30 таблиц, 25 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 83 наименования.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю, д.х.н., профессору Сосновских Вячеславу Яковлевичу и д.х.н., в.н.с. Коротаяеву Владиславу Юрьевичу за формирование научного подхода и всестороннюю поддержку; к.х.н. Обыденнову Дмитрию Львовичу, н.с. Баркову Алексею Юрьевичу, н.с. Кутяшеву Игорю Борисовичу, к.х.н. Мошкину Владимиру Сергеевичу и всем сотрудникам кафедры органической химии ИЕНиМ УрФУ за дружественную атмосферу в коллективе и взаимопомощь; к.х.н., руководителю ЦКП САОС Кодессу Михаилу Исааковичу и н.с. Ежиковой Марине Александровне за проведение ЯМР исследований (ИОС УрО РАН); группе элементного анализа ИОС УрО РАН, Баженовой Людмиле Николаевне и Щур Ирине Викторовне за проведение элементного анализа; к.х.н. Ганебных Илье Николаевичу за проведение масс-спектрометрических исследований; к.х.н. Слепухину Павлу Александровичу за проведение рентгеноструктурных исследований (ИОС УрО РАН); сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов ХТИ УрФУ под руководством к.х.н., доцента Ельцова Олега Станиславовича за запись ЯМР и ИК-спектров и к.б.н. Улитко Марии Валерьевне за проведение биологических испытаний.



противовоспалительных препаратов [13] и средств для лечения диабета второго типа [14]. Недавно противоопухолевая активность была обнаружена и у 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6-она (**5b**) [12]. Поэтому введение этих фармакофоров в молекулы органических соединений является весьма актуальной задачей.

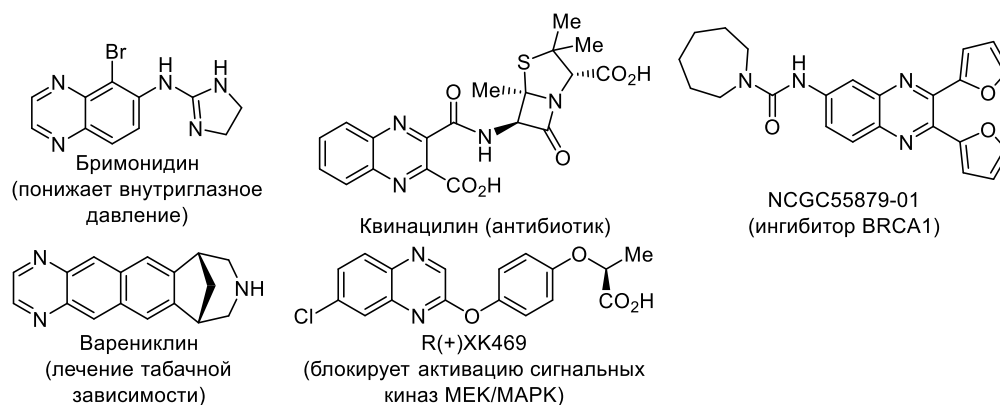


Рисунок 1.2 – Действующие и потенциальные медицинские препараты с фрагментом хиноксалина

С другой стороны, исходные для синтеза АИ **4a,b** 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он (**5a**) и 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6-он (**5b**) могут быть получены из нингидрина и *o*-фенилендиамина [15] или 2,3-диаминопиридина [16] с почти количественными выходами в мягких условиях (схема 1.1.1). Этот факт в сочетании с легкой генерацией илидов **4a,b** из соединений **5a,b** позволяет проводить обычно трехкомпонентную реакцию ЦП в четырех-, а иногда и в пятикомпонентном варианте с генерацией *in situ* как диполя (соответствующего АИ **4**), так и диполярофила (электрофильного алкена).

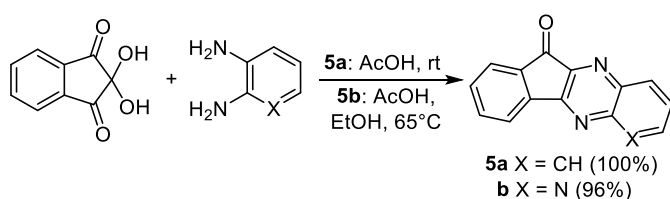


Схема 1.1

Первое сообщение [17] об использовании АИ **4a** для получения спиропирролизидинов появилось в 2004 г. В 2017 г. нами было показано [18], что в аналогичные реакции вступают и инденопиридопиазиноновые илиды **4b**. В настоящее время это новое и перспективное направление органического синтеза продолжает динамично развиваться, что в первую очередь обусловлено чрезвычайно широким ассортиментом диполярофилов, способных реагировать с илидами **4a,b**.

Стабилизированные АИ **4a,b** обычно генерируют *in situ* из инденохиноксалинонов **5a,b** и  $\alpha$ -аминокислот или аминов при температурах от комнатной и выше в зависимости от



активности диполярофила. В качестве растворителя чаще всего используют доступные спирты (MeOH, EtOH, *i*-PrOH). Образующиеся диполи имеют *S*-конформацию (схема 1.2). Большая термодинамическая стабильность *S*-илидов по сравнению с *W*-илидами надежно подтверждена квантово-химическими расчетами [19–21]. В силу этой особенности строения АИ **4** реакции 1,3-ДЦ с их участием обычно ведут к продуктам с *транс*-расположением заместителя R<sup>1</sup> и хиноксалинового фрагмента.

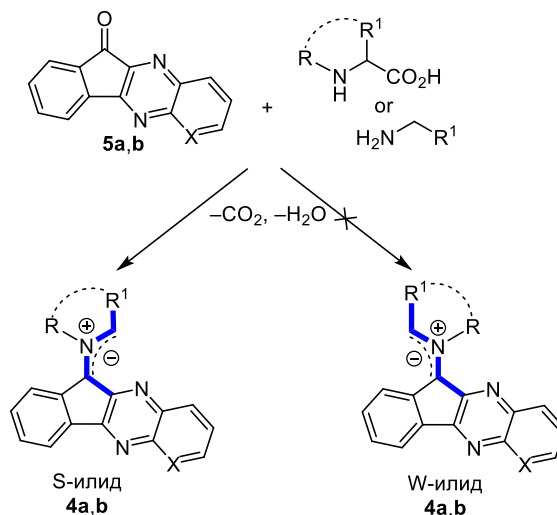


Схема 1.2

Механистические аспекты и связанные с ними вопросы регио- и стереоселективности процесса [3+2]-ЦП обсуждаются в обзорах [22–25] и работах [18–20]. В подавляющем большинстве случаев в реакциях илидов **4a,b** с электрофильными алкенами образуются индивидуальные регио- и стереоизомеры соответствующих спироциклоаддуктов, что свидетельствует в пользу согласованного асинхронного ЦП. Однако варьирование природы заместителей в реагентах (например, при переходе от пролина к саркозину) или изменение условий (например, замена растворителя) может поменять механизм процесса на двухстадийный цвиттер-ионный. На схеме 3 показаны четыре возможных переходных состояния (ПС), образующихся в ходе согласованного 1,3-ЦП и определяющих регио- и стереохимию конечных продуктов А–Г.

В условиях орбитального контроля при отсутствии неблагоприятных диполь-дипольных и стерических взаимодействий между заместителями более предпочтительными являются *эндо*-переходные состояния ПС-1 и ПС-2, в которых ориентирующая группа (EWG), сопряженная с  $\pi$ -связью диполярофила, направлена внутрь треугольника, образованного атомами С-1, N и С-3 диполя. *Экзо*-ПС ПС-3 и ПС-4 менее предпочтительны и реализуются редко.

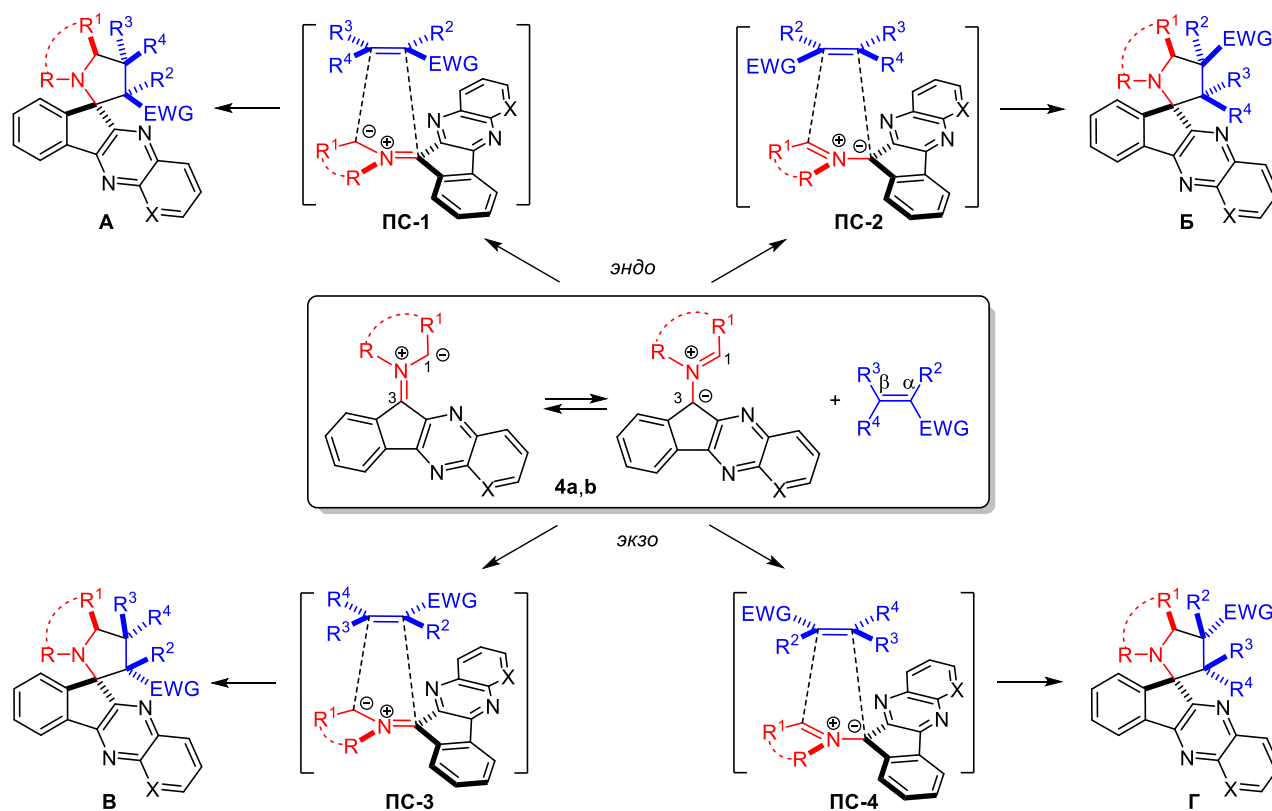


Схема 1.3

Весь материал обзора структурирован по классам используемого диполярофила (электрофильного алкена). Следует отметить, что в целом ряде статей, видимо по невнимательности авторов, обнаружено несоответствие между данными PCA и указанными стереохимическими формулами. В связи с этим при описании стереохимии продуктов ЦП в первую очередь мы основывались на результатах рентгеноструктурного анализа, депонированных авторами в Кембриджском банке структурных данных (CCDC). Несоответствующие структурам CCDC стереохимические формулы были исправлены.

### 1.1 $\alpha,\beta$ -Непредельные кетоны

Реакции 1,3-ДЦ азометин-илидов **4a,b**, полученных на основе саркозина, пролина и тиазолидин-3-карбоновой кислоты (тиапролина), с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами представлены наибольшим количеством примеров, а их региохимия подчиняется, за небольшим исключением [26], правилу: менее замещенный конец стабилизированного АИ (атом С-1) преимущественно связывается с более электрофильным центром активированного алкена (атом  $\beta$ -С) (схема 1.3, структуры **A** и **B**).

В соответствии с этим правилом реагируют с инденохиноксалииновыми АИ на основе саркозина/пролина халконы **7** (схема 1.4, таблица 1.1) [27–29]. Процесс проводили в кипящем EtOH, а исходные инденохиноксалииноны **5** генерировали *in situ* из нингидрина и *o*-

фенилендиаминов **6**. Выходы целевых продуктов **8a–i** и **9a–f** составили 75–93%. В работе [27] было установлено, что использование микроволнового излучения и ультразвука, а также замена EtOH на ДМСО, не оказывают заметного влияния на выходы спиропирролидинов **8a–i**. Эндо-конфигурация аддуктов **8a–i** и **9a–f** подтверждена 1D и 2D экспериментами NOESY [28, 29], а также методом PCA [27].

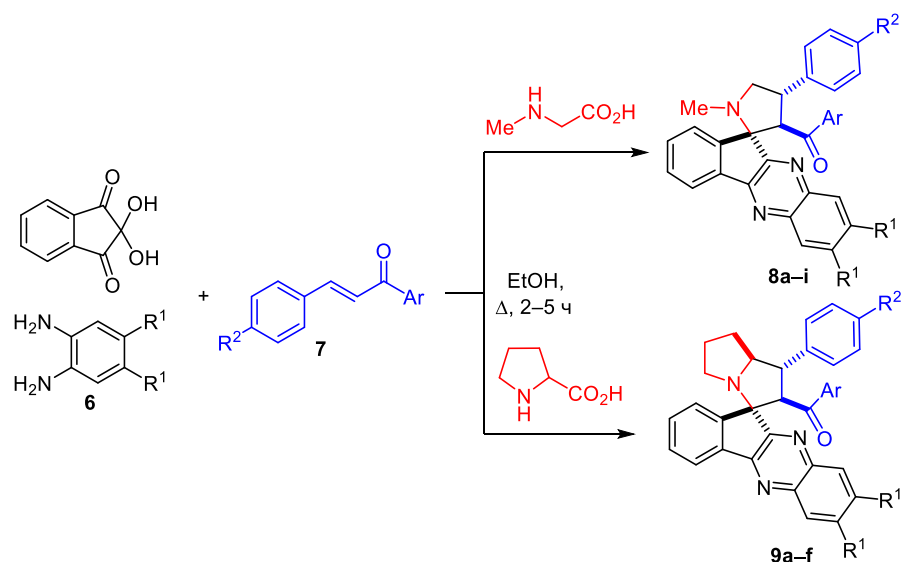


Схема 1.4

Таблица 1.1 – Выходы спироциклоаддуктов **8a–i** и **9a–f**

Аддукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	Выход, %	Ссылка
<b>8a</b>	H	H	Ph	89	[27]
<b>8b</b>	H	Me	Ph	93	[27]
<b>8c</b>	H	MeO	Ph	84	[27]
<b>8d</b>	H	Cl	Ph	87	[27]
<b>8e</b>	Me	H	Ph	88	[27]
<b>8f</b>	Me	Me	Ph	91	[27]
<b>8g</b>	Me	MeO	Ph	84	[27]
<b>8h</b>	Me	Cl	Ph	86	[27]
<b>8i</b>	H	MeO	4-MeO <sub>2</sub> CNHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	[28]
<b>9a</b>	H	H	Ph	75	[29]
<b>9b</b>	Me	H	Ph	80	[29]
<b>9c</b>	Me	Me	Ph	77	[29]
<b>9d</b>	H	F	Ph	75	[29]
<b>9e</b>	Me	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	[29]
<b>9f</b>	Me	F	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	[29]

В трехкомпонентной реакции непредельных кетонов **10a–c** с инденохиноксалином **5a** и L-пролином при любых условиях образовывались только *эндо*-циклоаддукты **11a–c** (схема 1.5, таблица 1.2) [30]. Гетероциклические халконы **10a–c** оказались настолько активными, что ЦП завершалось уже через 2–4 мин.

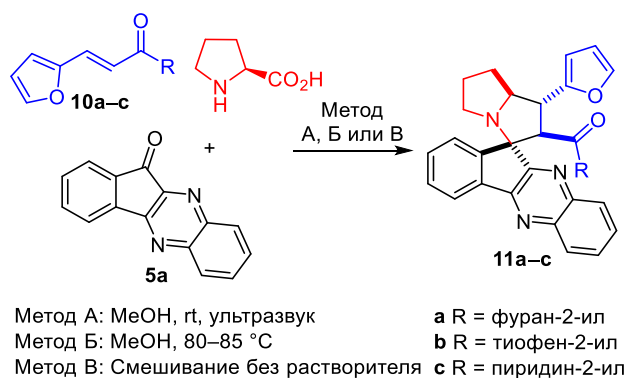


Схема 1.5

Таблица 1.2 – Выходы спироциклоаддуктов **11a–c**

Аддукт	Метод А		Метод Б		Метод В	
	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %
<b>11a</b>	2	73	6	71	4	64
<b>11b</b>	3	78	6	68	4	59
<b>11c</b>	3	69	4	62	3	52

1,3-ДЦ азометин-илида **4a**, генерированного из инденохиноксалинона **5a** и саркозина [31] или пролина [32], по активированной экзоциклической двойной связи  $\alpha,\beta$ -непредельного кетона **12** приводило к образованию диспироциклоаддуктов **13** и **14** с выходами 80 и 88% соответственно, отличающихся ориентацией хиноксалинового фрагмента и ферроценильного заместителя относительно плоскости пирролидинового цикла. В реакции с участием саркозинового АИ по данным РСА был выделен продукт **13** с *транс*-расположением этих объемных заместителей, в то время как аналогичный процесс с участием пролинового илида привел исключительно к *цис*-изомеру **14** (схема 1.6).

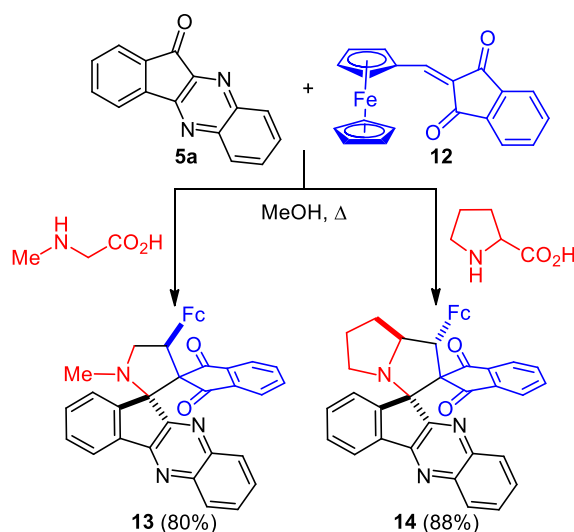


Схема 1.6

Группой индийских химиков было исследовано 1,3-ДЦ илидов **4a** на основе саркозина [33], L-пролина [34] и L-тиапролина [34] к  $\alpha,\beta$ -непредельным кетонам **15**, содержащим

ферроценильный заместитель (Fc) при карбонильном атоме углерода и/или в  $\beta$ -положении. Циклоприсоединение проводили в четырехкомпонентном варианте, получая инденохиноксалинон **5a** *in situ* (схема 1.7, таблица 1.3). В реакциях с АИ из саркозина [33] дополнительная активация с помощью ультразвука способствовала сокращению времени процесса более чем в 4 раза и увеличению выхода продуктов **16** на 12–14%. Наименее активный ирид на основе тиaproлина [34] реагировал с кетонами **15** при 140 °С в ионной жидкости **19**. В ДМФА и ДМСО при этой же температуре выходы аддуктов **18** понижались на 22–37%, а время реакции увеличивалось до 7–9 ч. Spiроциклоаддукты **16–18** получены с высокими выходами независимо от донорно-акцепторных свойств заместителей Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> в диполярофиле. Во всех случаях соответствующий АИ присоединялся к атому  $\beta$ -С диполярофила своим менее замещенным углеродным атомом. Эндо-стереохимия аддуктов **16–18** подтверждена с помощью 2D экспериментов NOESY и PCA. Относительные конфигурации асимметрических углеродных атомов в соединениях **16–18** приведены в соответствии с данными PCA.

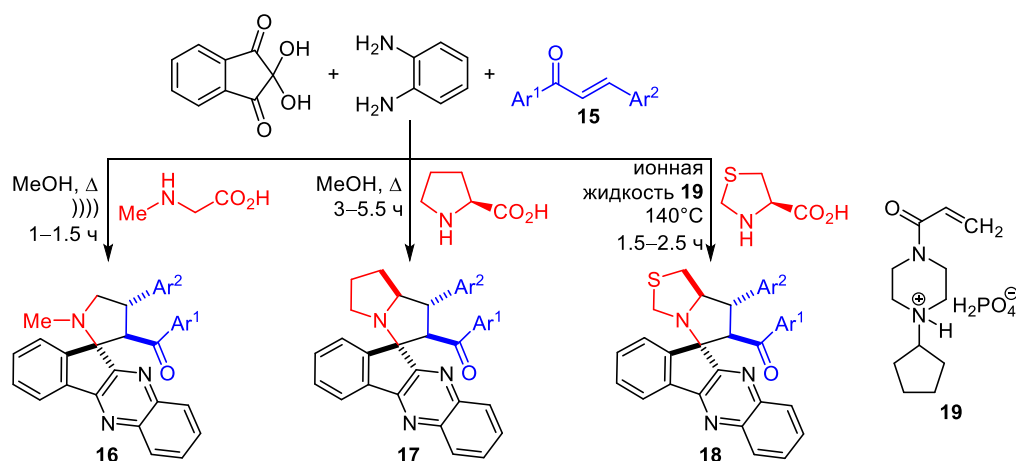


Схема 1.7

Таблица 1.3 – Выходы спироциклоаддуктов **16**, **17** и **18**

Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Выход <b>16</b> , %	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Выход <b>17</b> , %	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Выход <b>18</b> , %
Fc	Ph	86	Fc	Ph	80	Fc	Ph	88
Fc	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	Fc	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	Fc	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94
Fc	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83	Fc	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78	Fc	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90
Fc	Фуран-2-ил	85	Fc	Фуран-2-ил	82	Fc	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90
Fc	Тиофен-2-ил	83	Fc	Тиофен-2-ил	80	Fc	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89
Fc	2,2'-Битиофен-2''-ил	82	Fc	Пиридин-4-ил	90	Fc	Фуран-2-ил	92
Ph	Fc	84	Fc	Fc	83	Fc	Тиофен-2-ил	90
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Fc	86				Fc	Пиридин-4-ил	93
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Fc	87				4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Fc	92
Fc	Fc	84				4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Fc	90

В работе [35] изучено [3+2]-ЦП илида **4a**, генерируемого *in situ* из нингидрина, *o*-фенилендиамина и саркозина, к производным стероидного гормона эстрона **20a–h** в различных условиях (схема 1.8, таблица 1.4). Наилучшие результаты были получены в условиях метода С, когда процесс проводили при 120 °С в ионной жидкости **19** (таблица 1.4). Ее каталитическая активность, по мнению авторов работы, обусловлена активацией диполярфила за счет образования водородной связи с атомом кислорода карбонильной группы (рисунок 1.3).

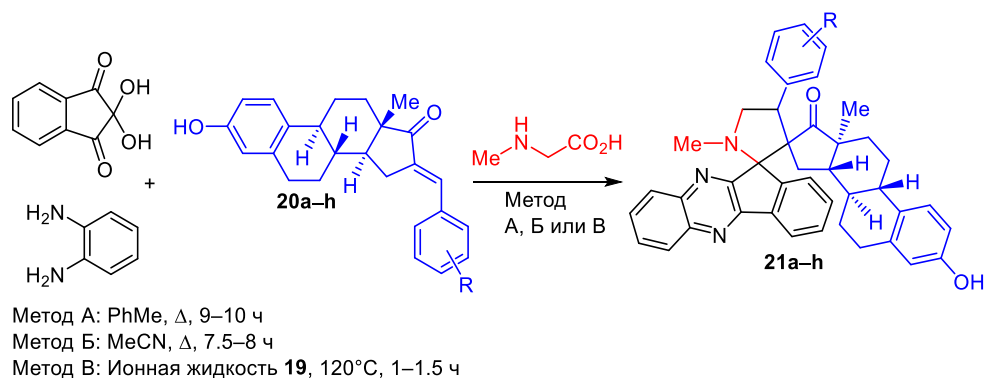
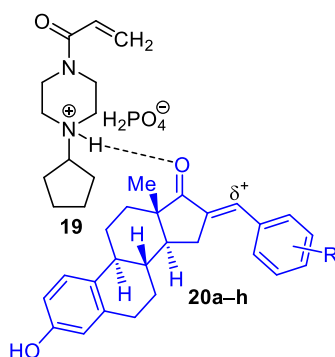


Схема 1.8

Таблица 1.4 – Выходы спиростероидов **21a–h**

Аддукт	R	Выход, %		
		Метод А	Метод Б	Метод В
<b>21a</b>	H	46	60	83
<b>21b</b>	4-Me	43	58	80
<b>21c</b>	4-MeO	40	54	78
<b>21d</b>	4-Cl	–	–	82
<b>21e</b>	3-F	–	–	85
<b>21f</b>	2-Cl	–	–	84
<b>21g</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub>	–	–	76
<b>21h</b>	3,4,5-Me <sub>3</sub>	–	–	78

Рисунок 1.3 – Активация диполярфилов **20a–h** ионной жидкостью **19**

Ли с сотр. [36] разработали регио- и стереоселективный одnoreакторный способ получения диспиропирролидинов **23**, в котором *in situ* генерируются диполь и диполярфил

(схема 1.9, таблица 1.5, метод А). Ранее [37] некоторые из аддуктов **23** с выходами 82–90% были синтезированы из 2-арилиден-1,3-индандионов **22** и АИ **4а** кипячением в EtOH в течение 0.5–1 ч в присутствии TiO<sub>2</sub> (метод Б). Стереохимия продуктов **23** надежно подтверждена методом РСА [36]. В работе [37] ошибочно постулируется *экзо*-конфигурация аддуктов.

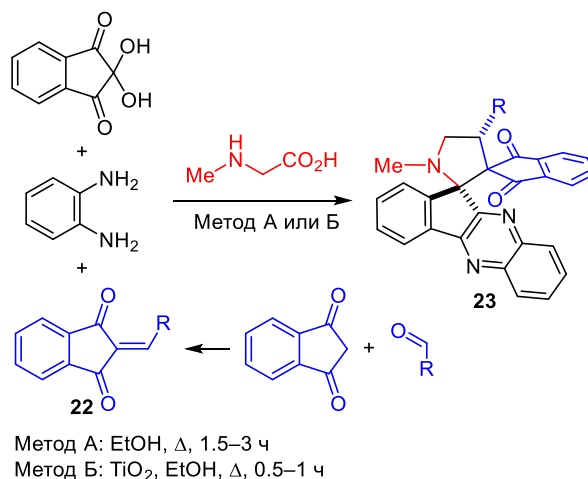


Схема 1.9

Таблица 1.5 – Выходы спироциклоаддуктов **23**

R	Выход, %	R	Выход, %
Ph	86 (90*)	4-НОС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	82
4-FC <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	90	4-МеОС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	83 (82*)
4-ClC <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	88 (85*)	4-МеС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	85 (82*)
4-BrC <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	87	3-НОС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	82
4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	92 (88*)	3-МеОС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	81
3-FC <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	87	3-МеС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	84
3-ClC <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	85	3,4-(МеО) <sub>2</sub> С <sub>6</sub> Н <sub>3</sub>	80
3-BrC <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	84	3,4-(ОСН <sub>2</sub> О)С <sub>6</sub> Н <sub>3</sub>	82
3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	89	Фуран-2-ил	89
2-ClC <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	81	Et	85
2,4-Cl <sub>2</sub> С <sub>6</sub> Н <sub>3</sub>	80	<i>n</i> -Pr	87

\* Выход по методу Б.

1,3-ДЦ илидов **4а** по экзоциклической двойной связи производных изатина **24**, индан-1,3-диона **26**, 3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-она **27** и хроман-4-она **28** в различных условиях было исследовано группой Рагхунатана [38–40]. Во всех случаях процесс проводили в четырехкомпонентном варианте, генерируя инденохиноксалинон **5а** из нингидрина и *о*-фенилендиамина. Реакция саркозинового АИ **4а** с (*E*)-3-(2-оксоарилиден)-2-оксиндолами **24** в кипящем MeOH привела к получению диспироаддуктов **25а–е** с выходами 82–90% (схема 1.10, таблица 1.6) [38].

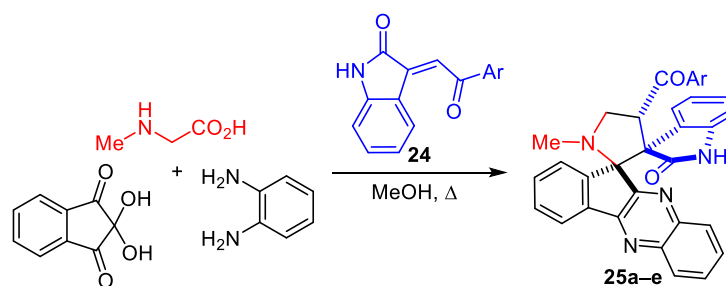


Схема 1.10

Продукты **29–32** с такой же стереохимией пирролидинового цикла с высокими выходами были синтезированы из непредельных кетонов **24**, **26–28** и АИ **4a** на основе L-пролина с использованием в качестве катализатора вольфрамкремниевой кислоты ( $\text{H}_4[\text{Si}(\text{W}_3\text{O}_{10})_4]$ ), нанесенной на силикагель, и MeCN в качестве растворителя (схема 1.11, таблица 1.6) [39].

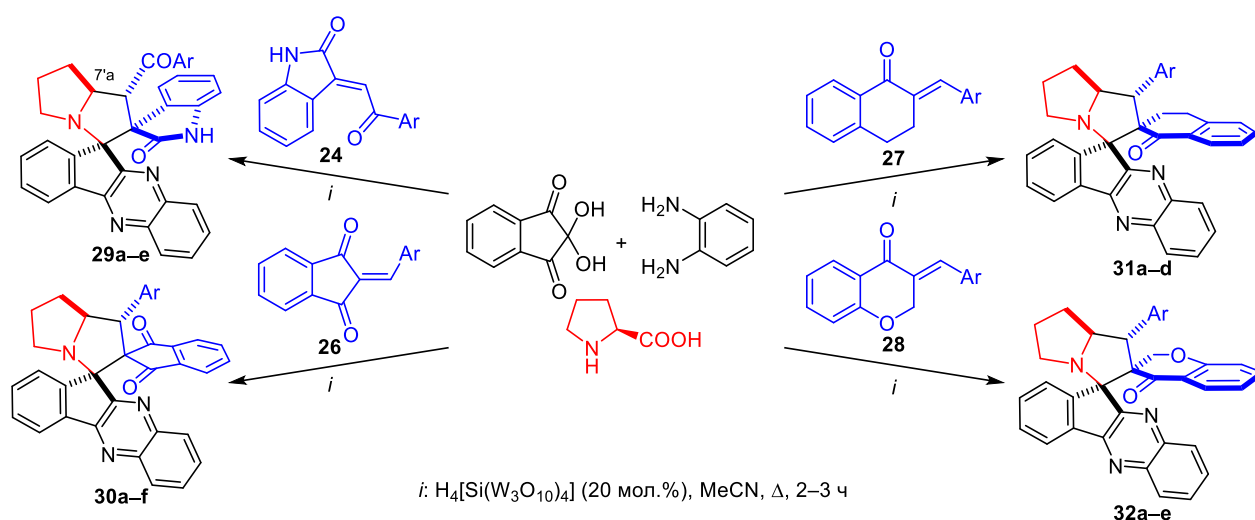


Схема 1.11

Таблица 1.6 – Выходы диспироциклоаддуктов **25**, **29–32**

Аддукт	Ar	Выход, %	Аддукт	Ar	Выход, %	Аддукт	Ar	Выход, %
<b>25a</b>	Ph	90	<b>29e</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	<b>31c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86
<b>25b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	<b>30a</b>	Ph	87	<b>31d</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88
<b>25c</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	<b>30b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	<b>32a</b>	Ph	86
<b>25d</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	<b>30c</b>	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92	<b>32b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88
<b>25e</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	<b>30d</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	<b>32c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
<b>29a</b>	Ph	86	<b>30e</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	<b>32d</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87
<b>29b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	<b>30f</b>	4-Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	<b>32e</b>	4-Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
<b>29c</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	<b>31a</b>	Ph	88			
<b>29d</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85	<b>31b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85			

Пространственное строение диспироаддуктов **25** и **29–32** подтверждают данные РСА [40], согласно которым хиноксалиновый фрагмент и атом водорода 7'a-CH в пирролидинах **29–32** находятся в *транс*-положении друг к другу (схема 1.11). Поскольку W-АИ



неустойчивы, продукты **25** и **29–32**, по-видимому, образуются из соответствующих S-илидов **4a** в результате несогласованного [3+2]-ЦП через цвиттер-ионные интермедиаты **I** и **II** (схема 1.12).

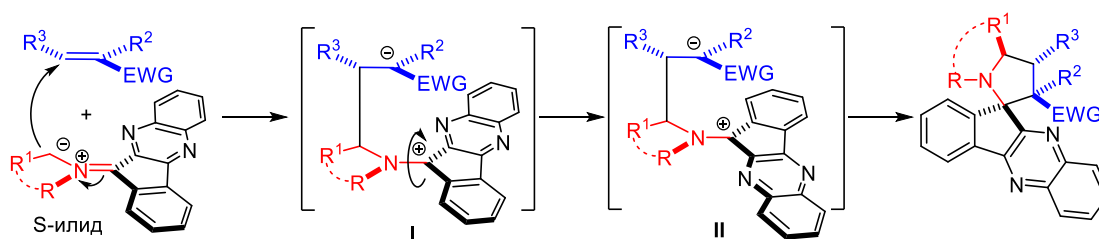


Схема 1.12

В работах [41, 42] сообщается о синтезе гибридных диспирогетероциклов **34**, **38** и **37** из (*E*)-3-арилиден-1-метилпиперидин-4-онов **33** и 3,5-ди-(*E*)-арилиден-1-алкилпиперидин-4-онов **36**. Так, кипячение смеси нингидрина, *o*-фенилендиамина, соответствующего арилиденпиперидона **33** и саркозина или тиaproлина в MeOH в течение 3 ч ведет к образованию спироциклических конъюгатов **34** или **35** с выходами 50–67% (схема 1.13) [41]. Следует отметить, что пролиновый АИ **4a** в указанных условиях с арилиденпиперидонами **33** не реагировал.

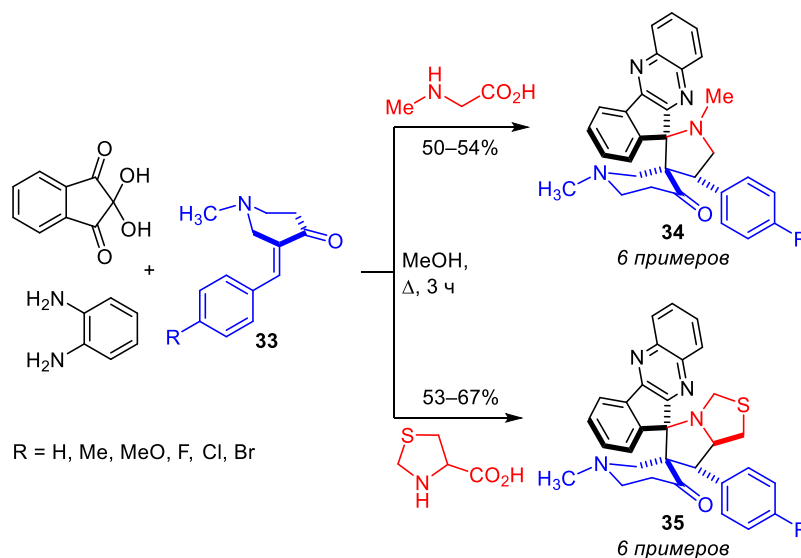


Схема 1.13

Реакцию с участием 3,5-ди-(*E*)-арилиден-1-алкилпиперидин-4-онов **36** и менее активного АИ **4a** из саркозина проводили при 100 °С, используя [bmim]Br в качестве ионной жидкости (схема 1.14) [42]. Присоединение второй молекулы диполя не происходило, вероятно, из-за стерических затруднений. Региохимия и *эндо*-конфигурация аддуктов **34**, **35** и **37** подтверждены с помощью РСА [41, 42].

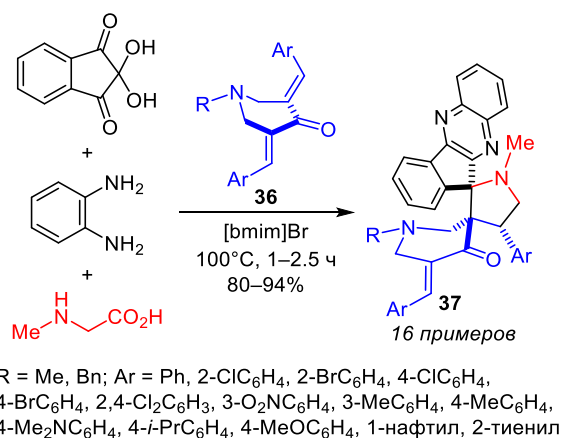


Схема 1.14

В 2019 г. вышеприведенная работа получила дальнейшее развитие. Арумугам с сотр. описали возможность использования *N*-незамещенного диарилденпиперидона **38** в тех же условиях и получили продукты **39** из триптофана [43] и фенилаланина [44]; продукты из фенилаланина подвергались дальнейшей модификации с превращением в соответствующие енамины **40** (схема 1.15).

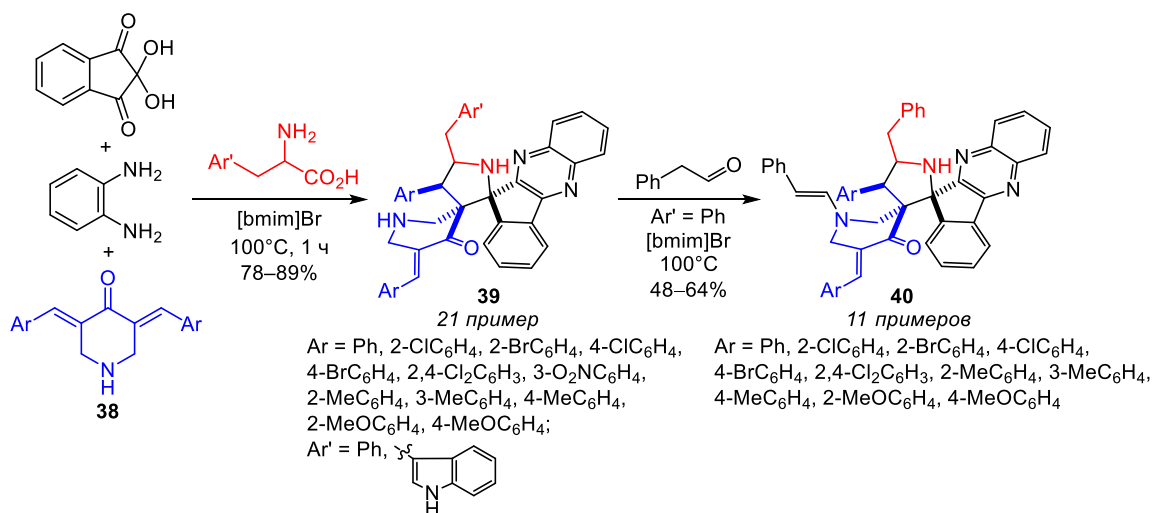


Схема 1.15

1,3-ДЦ инденохиноксалииновых АИ на основе саркозина и пролина к 2,4-ди-[(*Z*)-бензилиден]дигидротиофен-3(2*H*)-онам **41** протекало с участием только одной из двух экзоциклических двойных связей. Соответствующие циклоаддукты **42** и **43** получены с выходами 86–95%, а их *эндо*-стереохимия установлена методом РСА (схема 1.16) [45]. Наблюдаемая хемоселективность, по-видимому, обусловлена низкой электрофильностью экзоциклической двойной связи в положении 2 из-за выраженного +(M)-эффекта сульфанильной группы. Примечательно, что в условиях реакции исходные для получения АИ **4** несимметричные инденохиноксалииноны **5** (R = Me) образовывались в виде индивидуальных региоизомеров.

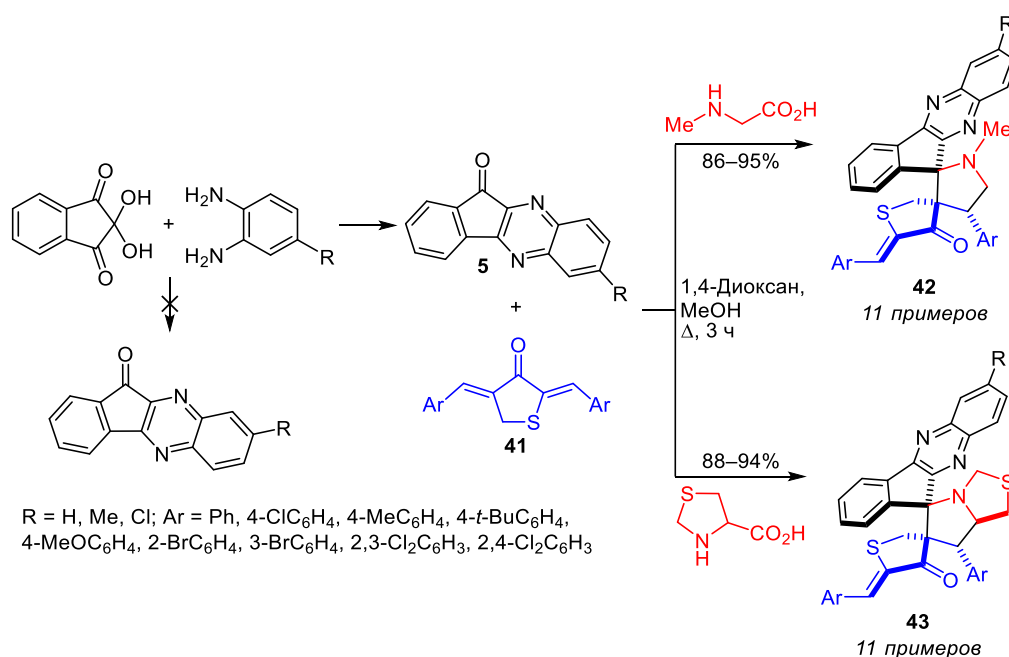


Схема 1.16

Неожиданная стереохимия продуктов [3+2]-циклоприсоединения наблюдалась в работе Ли и сотр. [46]. Используя тиазоло[3,2-*a*]пиримидины **44**, авторы получили продукты **45** с *транс*-конфигурацией нингидринового и пролинового фрагментов относительно пирролизинового цикла (схема 1.17). Строение продуктов было подтверждено данными РСА без соответствующего комментария. Можно предположить, что с такими сложными алкенами реакция проходит по последовательному механизму через образование цвиттер-ионных интермедиатов **I** и **II**. Учитывая, что *W*-азометин-илид неустойчив, единственным путем получения подобных структур является поворот инденохиноксалинового фрагмента в интермедиате **I** в результате чего в продуктах ЦП наблюдается *цис*-конфигурация хиноксалинового и пролинового остатков (схема 1.12).

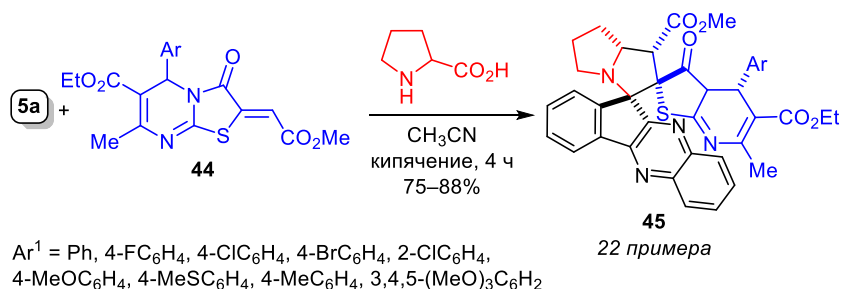


Схема 1.17

Единственным однозначным примером присоединения АИ **4** к β-электрофильному центру α,β-непредельного кетона своим более замещенным атомом С-3 (схема 1.3, структура **Б**) является четырехкомпонентная реакция с участием нингидрина, диаминов **6**, L-пролина и халконов **46**, изученная Ражендраном и сотр. (схема 1.18) [26]. По этой методике с высокими выходами был синтезирован ряд спиропирролизидинов **47**, содержащих фармакофорный

фрагмент 2-хлорхинолина. Регио- и стереохимия продуктов **47** подтверждена с помощью метода РСА и указывает на согласованное *эндо*-ЦП АИ **4a** к халконам **46**.

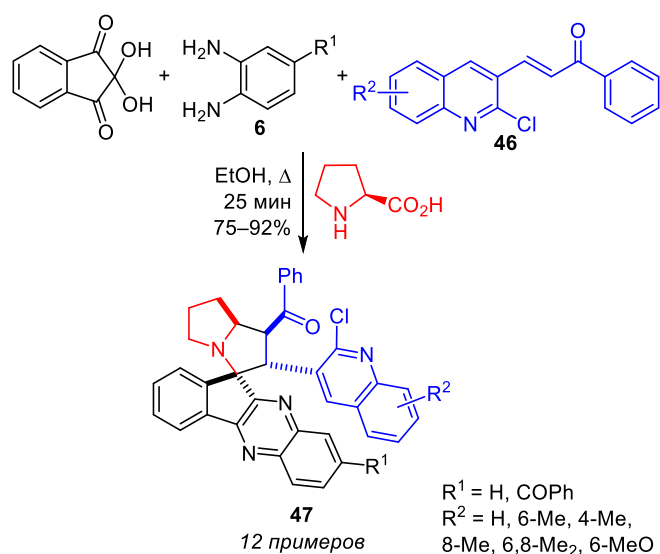


Схема 1.18

Соединения **47** проявили высокую антиоксидантную активность по отношению к 1,1-дифенил-2-пикрилгидразилу (ДППГ), монооксиду азота и супероксиду, а также выраженную цитотоксическую активность к клеткам линий карциномы легких человека A-549 и рака молочной железы человека MCF-7, сравнимую с препаратом доксорубицином. Наибольшей активностью обладают пирролизидины **47** с донорными заместителями в положениях 6 и 8 хинолинового цикла (таблица 1.7). С помощью молекулярного докинга было установлено, что противораковая активность аддуктов **47** обусловлена их способностью связываться с рецепторами эпидермального фактора роста 1M17, вызывая апоптоз и некроз раковых клеток [26].

Таблица 1.7 – Антиоксидантная и цитотоксическая активность аддуктов **47**

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Антиоксидантная активность, IC <sub>50</sub> , мкг/мл			Цитотоксичность, IC <sub>50</sub> , мкМ	
		ДППГ	NO	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	MGF-7	A-549
H	6-Me	6.13	5.87	4.43	33 ± 1.4	24 ± 1.0
H	7-Me	5.82	4.56	5.69	23 ± 0.5	36 ± 1.5
H	8-Me	3.42	2.68	4.12	17 ± 1.6	19 ± 0.2
H	6-MeO	3.32	5.51	3.45	28 ± 1.5	24 ± 1.5
H	6,8-Me <sub>2</sub>	2.96	1.34	4.01	15 ± 1.9	16 ± 1.8
H	H	7.23	9.52	8.54	35 ± 1.5	37 ± 1.7
COPh	6-Me	8.4	6.95	10.11	25 ± 1.4	32 ± 1.0
COPh	7-Me	6.71	5.98	8.65	24 ± 1.5	32 ± 0.9
COPh	8-Me	3.6	5.24	3.4	18 ± 1.3	20 ± 1.5
COPh	6-MeO	3.2	5.43	3.9	26 ± 1.3	24 ± 0.5
COPh	6,8-Me <sub>2</sub>	3.56	3.43	3.8	16 ± 0.5	17 ± 1.8
COPh	H	8.24	6.32	9.54	30 ± 0.7	33 ± 1.4

## 1.2 Производные $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот

Подобно  $\alpha,\beta$ -непредельным кетонам, эфиры, нитрилы и амиды  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбоновых кислот проявляют высокую активность по отношению к стабилизированным АИ **4a,b**. В большинстве случаев АИ присоединяется к наиболее электрофильному атому  $\beta$ -С диполярофила своим менее замещенным атомом С-1 (схема 1.3). В то же время известны примеры обратной региоселективности, в которых диполь атакует молекулу диполярофила более замещенным атомом С-3.

Эфиры акриловой и метакриловой кислот **48** были успешно использованы в регио- и стереоселективном синтезе спиропирролизидинов **49a–f** (схема 1.19, таблица 1.8) [47]. Процесс проводили в кипящем EtOH, генерируя АИ **4** *in situ* из нингидрина, соответствующего *o*-фенилендиамина **6** и пролина. Реакция ЦП завершалась уже через 25 мин, а выходы продуктов **49** составили 75–82%. *Транс*-расположение водородных атомов 2'-СН и 7'a-СН, установленное с помощью 1D эксперимента NOESY, указывает на *экзо*-1,3-ДЦ. Поскольку конфигурацию спироатома углерода установить не удалось, возможен как согласованный, так и цвиттер-ионный механизм процесса ЦП.

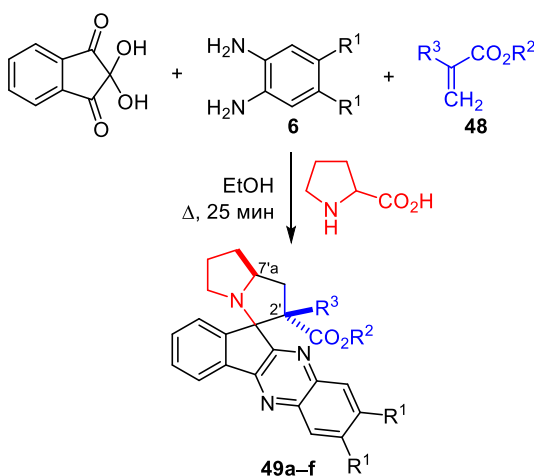


Схема 1.19

Таблица 1.8 – Выходы спироциклоаддуктов **49a–f**

Аддукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %
<b>49a</b>	H	Me	H	75
<b>49b</b>	H	Et	H	80
<b>49c</b>	Me	Me	H	77
<b>49d</b>	Me	Et	H	75
<b>49e</b>	H	Et	Me	80
<b>49f</b>	Me	Et	Me	82

Экзо-1,3-ДП наблюдалось и в четырехкомпонентной реакции с участием илидов **4a** на основе L-пролина и *N*-арилмалеимидов **50** (схема 1.20, таблица 1.9) [17, 48]. Как при обычном нагревании в ДМСО (метод А), так и под воздействием микроволнового излучения (метод Б) процесс ЦП приводил к образованию одного диастереомера циклоаддуктов **51a–f**, строение которого подтверждено 1D экспериментом NOESY. Как и в предыдущем случае, конфигурацию четвертичного углеродного атома в пирролизидиновом цикле установить не удалось. В условиях метода Б время реакции сокращалось в несколько десятков раз, а выходы целевых продуктов **51a–f** увеличивались в среднем на 10%.

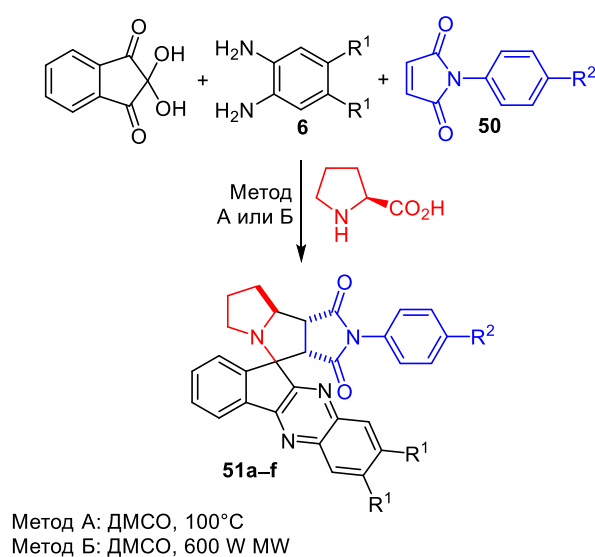


Схема 1.20

Таблица 1.9 – Выходы спироциклоаддуктов **51a–f**

Аддукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Метод А		Метод Б	
			Время, ч	Выход, %	Время, мин	Выход, %
<b>51a</b>	H	H	3	80	4	90
<b>51b</b>	H	Me	2.5	82	3	93
<b>51c</b>	Me	H	2.5	80	3	91
<b>51d</b>	Me	Me	2	86	3	95
<b>51e</b>	H	Cl	3.5	76	5	87
<b>51f</b>	Me	Cl	3.5	79	5	89

В работах [49, 50] исследовалось ЦП инденохиноксалииновых АИ **4a** к продуктам реакции Бейлиса–Хилмана, полученным из эфиров акриловой кислоты и ароматических альдегидов. Трехкомпонентная реакция с участием ферроценового производного **52**, инденохиноксалииона **5a** и саркозина или пролина привела к получению спиропирролидина **53** и спиропирролизидина **54** с одинаковыми выходами – 83% (схема 1.21) [49]. В обоих случаях АИ присоединялся к наиболее электрофильному атому β-С алкена своим менее замещенным атомом С. Стереохимия продуктов **53** и **54** установлена методом РСА,

выполненном для аналогичных аддуктов, полученных в этой же работе из АИ **1** на основе саркозина/пролина и изатина. Конфигурация спироатома углерода в соединениях **53** и **54** приведена в соответствии с данными РСА. *Транс*-расположение метоксикарбонильной группы и хиноксалинового фрагмента в аддуктах **53** и **54** указывает на согласованное *эндо*-присоединение как саркозинового, так и пролинового азометин-илида. Следует отметить, что оба диастереомера имеют *анти*-расположение гидроксильной и сложноэфирной группы.

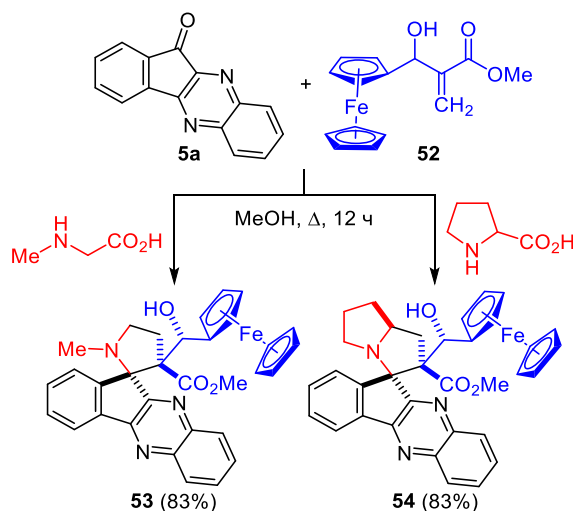


Схема 1.21

Полученные продукты проявили выраженную антибактериальную активность по отношению к различным патогенным грамположительным и грамотрицательным бактериям, сравнимую с таковой для известного антибиотика тетрациклина (таблица 1.10) [49].

Таблица 1.10 – Минимальная ингибирующая концентрация соединений **53**, **54** и тетрациклина, нг/мл

Патоген	Соединение		
	<b>53</b>	<b>54</b>	Тетрациклин
<i>Enterococcus faecalis</i>	35	60	15
<i>Bacillus cereus</i>	70	65	30
<i>Staphylococcus aureus</i>	85	100	35
<i>Salmonella typhi</i>	65	70	30
<i>Escherichia coli</i>	40	55	30
<i>Proteus mirabilis</i>	75	85	35

При использовании в качестве диполярфилов близких по структуре акрилатов **55** независимо от условий региохимия процесса циклоприсоединения менялась на противоположную и АИ атаковал двойную связь своим более замещенным углеродным атомом (схема 1.22, таблица 1.11) [50]. Максимальные выходы аддуктов **56** и **57** были достигнуты при проведении реакции без растворителя в смеси с измельченным

монтмориллонитом К-10 (гетерогенный катализ) в сочетании с микроволновым облучением (таблица 1.11). Стереохимию пирролидинового фрагмента и *анти*-расположение сложнэфирной и гидроксильной групп относительно друг друга подтверждают данные РСА для близкого по структуре *эндо*-аддукта, полученного в аналогичных условиях из АИ **3** на основе пролина и нингидрина [50]. Относительная конфигурация спироатома углерода в соединениях **56** и **57** приведена в соответствие со стереохимией аддуктов **53** и **54**.

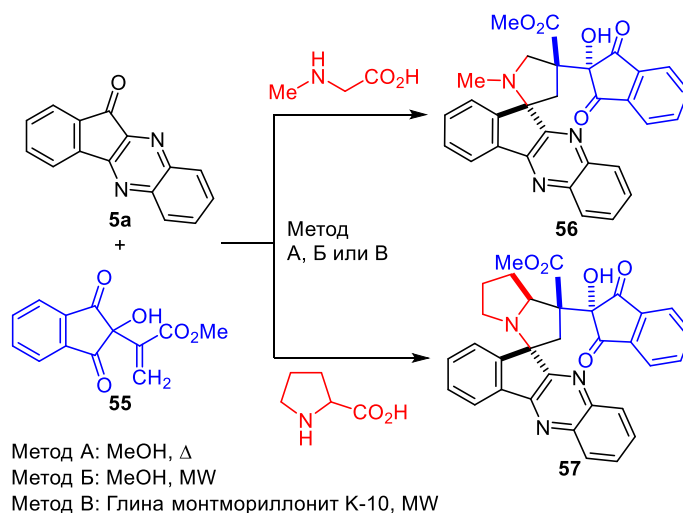


Схема 1.22

Таблица 1.11 – Выходы спироциклоаддуктов **56** и **57**

Аддукт	Метод А		Метод Б		Метод В	
	Время, ч	Выход, %	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %
<b>56</b>	5.5	30	30	40	10	70
<b>57</b>	3.5	32	40	55	10	77

Такая же регионаправленность процесса [3+2]-ЦП наблюдалась и в реакциях инденохиноксалииновых АИ **4a** на основе бензиламина или пролина с 3-циано-2*H*-хроменами **58** [51]. При апробировании двух методик – простое кипячение в EtOH в течение 5 ч и кипячение в EtOH с одновременным облучением микроволнами – было продемонстрировано преимущество последней (выходы возрастали на 14–16%). Хроменопирролидины **59** и хроменопирролизидины **60** имеют *эндо*-конфигурацию, которая подтверждена с помощью 2D эксперимента NOESY и РСА (схема 1.23, таблица 1.12).

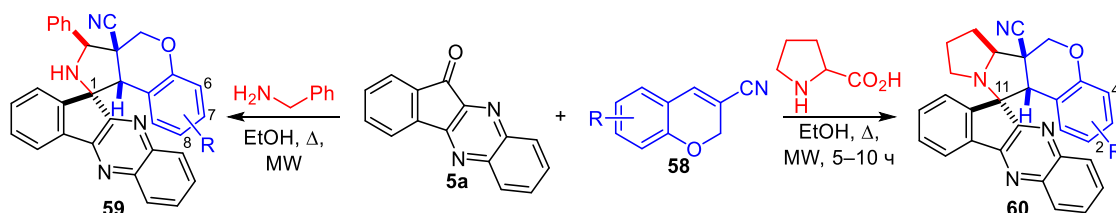


Схема 1.23



Таблица 1.12 – Выходы спироциклоаддуктов **59** и **60**

R	Выход аддукта <b>59</b> , %	R	Аддукт <b>60</b>	
			Время, ч	Выход, %
H	78	H	10	85
8-Cl	78	2-Cl	10	89
6,8-Cl <sub>2</sub>	82	2,4-Cl <sub>2</sub>	5	86
8-Br	78	2-Br	8	89
8-Br-6-MeO	80	2-Br-4-MeO	10	80
6-MeO	78	4-MeO	10	88
7-MeO	80	3-MeO	5	90
6-EtO	83	4-EtO	5	85

В работах [52, 53] изучалось 1,3-ДЦ АИ **4a,b** к арилиденмалонитрилам **61** и арилиденциануксусным эфирам **62** в различных условиях. Группой китайских химиков разработан регио- и стереоселективный метод синтеза спиропирролидинов **63** (выходы 80–92%) и **64** (выходы 62–81%), основанный на пятикомпонентной реакции, в которой инденохиноксалинон **5a** и нитрилы **61**, **62** генерируют *in situ* (схема 1.24, таблица 1.13, метод А) [52]. Последние получают по реакции Кнёвенагеля из соответствующих бензальдегидов и малонитрила или циануксусного эфира. Из-за низкой активности саркозинового АИ процесс проводят при 100 °С в герметичном реакторе, используя EtOH в качестве растворителя. *Транс*-ориентация арильного заместителя и объемного хиноксалинового фрагмента в аддуктах **63** и **64** подтверждена методом РСА.

В работе [53] сообщается о получении спиропирролидинов **63** и **64**, содержащих *N*-фенилкарбаматную группу в арильном заместителе (Ar = 4-PhNHCO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), с выходами 78 и 75% соответственно. В данном случае аналогичную пятикомпонентную реакцию проводили при кипячении в смеси EtOH с ионной жидкостью, в качестве которой использовался [bmim]Br (схема 1.24, таблица 1.13, метод Б).

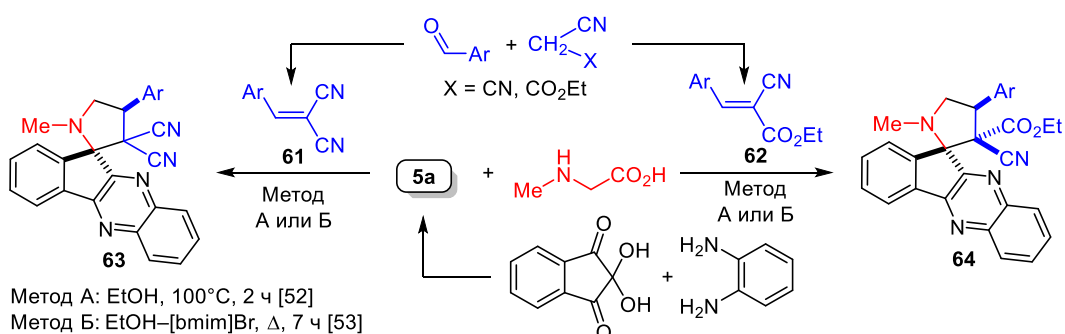


Схема 1.24

Таблица 1.13 – Выходы спиропирролидинов **63** и **64**

Ar	X	Выход*, %	Ar	X	Выход*, %	Ar	X	Выход*, %
Ph	CN	87	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	83	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	75
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	90	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	85	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	74
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	88	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	84	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	74
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	87	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CN	82	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	74
3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	86	Фуран-2-ил	CN	89	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	73
3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	84	4-PhNHCO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	78**	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	81
2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	83	4-PhNHCO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	75**	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	65
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	81	Ph	CO <sub>2</sub> Et	71	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	62
2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	80	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	78	Фуран-2-ил	CO <sub>2</sub> Et	70
2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CN	80	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	79			
4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	92	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	77			

\* Выход по методу А.

\*\* Выход по методу Б.

Аналогичный 5-компонентный подход к синтезу спиропирроли(зи)динов **65** и **66** был продемонстрирован в работе Жу [54]. Как и в предыдущем примере, алкены образовывались в реакционной смеси из соответствующих альдегидов и 2-(цианоацетил)индола (схема 1.25).

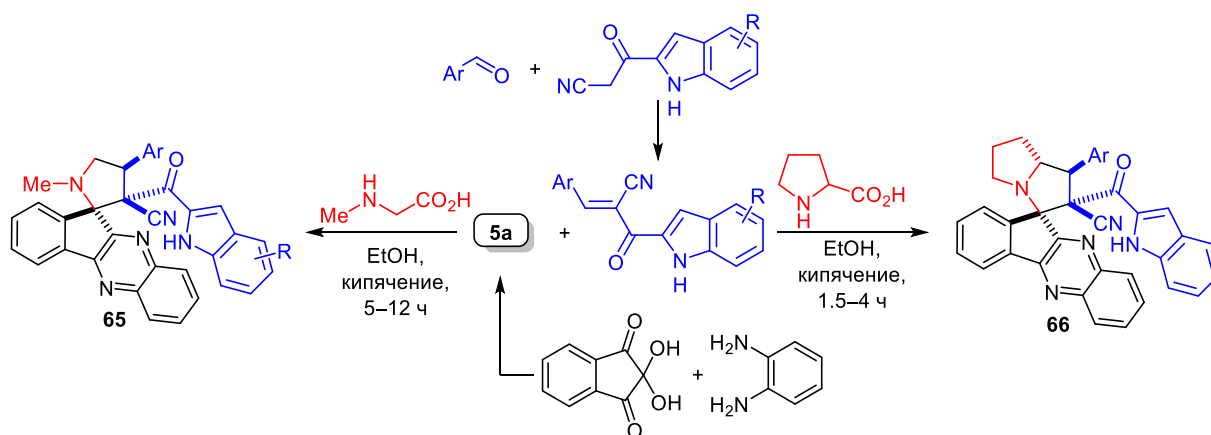


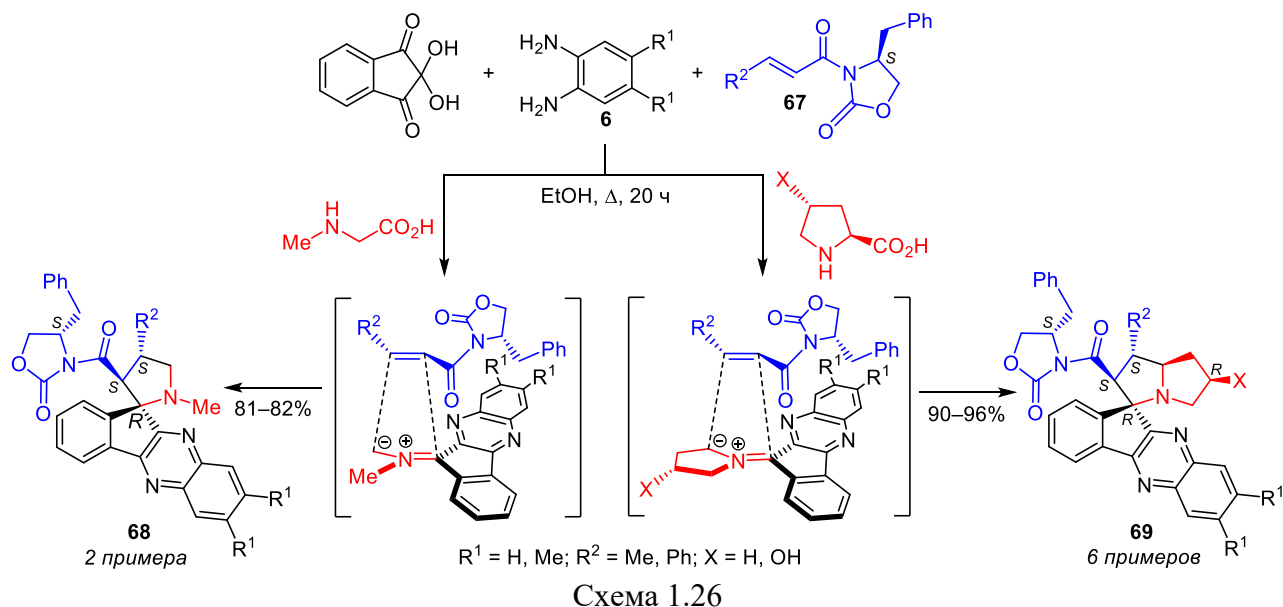
Схема 1.25

Таблица 1.14 – Выходы региоизомеров **65** и **66**

Аддукт	R	Ar	Выход, %	Аддукт	R	Ar	Выход, %
<b>65a</b>	H	Ph	63	<b>65n</b>	H	Нафт-1-ил	55
<b>65b</b>	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56	<b>65o</b>	1-Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79
<b>65c</b>	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	<b>65p</b>	1-Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78
<b>65d</b>	H	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	<b>65q</b>	7-Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70
<b>65e</b>	H	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	69	<b>65r</b>	7-Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72
<b>65f</b>	H	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	68	<b>66a</b>	H	Ph	70
<b>65g</b>	H	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	<b>66b</b>	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	69
<b>65h</b>	H	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	67	<b>66c</b>	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78
<b>65i</b>	H	3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71	<b>66d</b>	H	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
<b>65j</b>	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	<b>66e</b>	H	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84
<b>65k</b>	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	58	<b>66f</b>	H	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93
<b>65l</b>	H	2,3-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	71	<b>66g</b>	H	3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86
<b>65m</b>	H	Тиофен-2-ил	55	<b>66h</b>	H	Тиофен-2-ил	72

Сама реакция проходила в кипящем этаноле с единственной разницей между пролиновым и саркозиновым илидами во времени, которое для саркозинового илида увеличивалось в несколько раз (таблица 1.14). Конфигурация продуктов подтверждена методом РСА и не имеет существенных отличий от соединений **63** и **64**.

В работе [20] 4-компонентной реакцией [3+2]-ЦП с участием хиральных амидов кротоновой и коричной кислот **67** и АИ **4a**, генерируемого *in situ* из нингидрина, *o*-фенилендиаминов **6** и  $\alpha$ -аминокислот, осуществлен асимметрический синтез спиропирролидинов **68** и **69** с высокими выходами и оптической чистотой более 99% (схема 1.26). Квантово-химические расчеты, проведенные методом DFT/B3LYP с использованием базисов 6-31G(d) и 6-31G(d,p), указывают на то, что процесс ЦП протекает по механизму согласованного асинхронного *эндо*-присоединения, причем атака азометин-илидом диполярофила, существующего преимущественно в (*Z*)-конформации, происходит с *si*-стороны. Абсолютные конфигурации продуктов установлены с помощью РСА [20].



### 1.3 Сопряженные нитроалкены

$\alpha,\beta$ -Непредельные нитросоединения проявляют наибольшую активность к АИ **4a,b**. Отличительной особенностью этих диполярофилов является противоположная регионаправленность реакций с циклическими и ациклическими АИ: ациклические АИ на основе саркозина или бензиламина обычно атакуют молекулу диполярофила своим менее замещенным атомом С-1 (схема 1.3), тогда как АИ, генерируемые из пролина и тиапролина, присоединяются к атому  $\beta$ -С нитроалкена более замещенным атомом С-3.

Так, четырехкомпонентная реакция нингидрина, *o*-фенилендиамина, L-пролина и соответствующего  $\beta$ -нитростирола **70**, проводимая в кипящем EtOH (метод А) или при

микроволновом нагреве в отсутствие растворителя (метод Б), с высокими выходами приводила к спиропирролизидам **71** (схема 1.27) [55]. Использование микроволнового облучения сокращало время процесса до 7–10 минут и практически не влияло на выходы целевых продуктов. Независимо от условий аддукты **71** представляли собой индивидуальные *эндо*-изомеры, образующиеся в результате атаки АИ своим более замещенным углеродным атомом, а их строение однозначно подтверждено методом РСА.

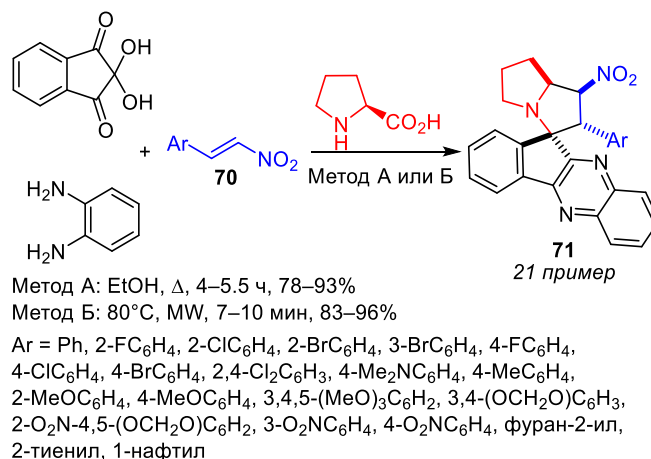


Схема 1.27

Следует отметить, что некоторые спиропирролизины **71** способны ингибировать ацетилхолинэстеразу (AChE) при низких значениях IC<sub>50</sub> (таблица 1.15) и могут применяться для лечения нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера. В частности, пирролизидин **71**, содержащий 3,4-метилendioксигруппу в арильном заместителе, по своей активности в 20 раз превосходит известный медицинский препарат галантамин [55].

Таблица 1.15 – Ингибиторная активность аддуктов **71** по отношению к AChE

Ar	IC <sub>50</sub> , мкМ	Ar	IC <sub>50</sub> , мкМ
2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.3 ± 2.2	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4.4 ± 1.9
3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	0.05 ± 0.01	Фуран-2-ил	3.0 ± 0.2
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5.3 ± 3.9	Тиофен-2-ил	5.4 ± 2.7
2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	14.0 ± 0.5		

Гладко реагирует с β-нитростиролами **70** и трипролиновый АИ, образуя соответствующие спироциклоаддукты **73** с выходами 65–93% (схема 1.28) [19]. Процесс ЦП проводили при кипячении в EtOH в течение 5 ч. Регио- и стереохимия продуктов **73** надежно подтверждена с помощью РСА. Расчеты методом DFT с использованием функционалов DFT/B3LYP, wB97xD, M06-2X и базиса 6-31G(d,p) свидетельствуют в пользу согласованного *эндо*-1,3-ДЦ.

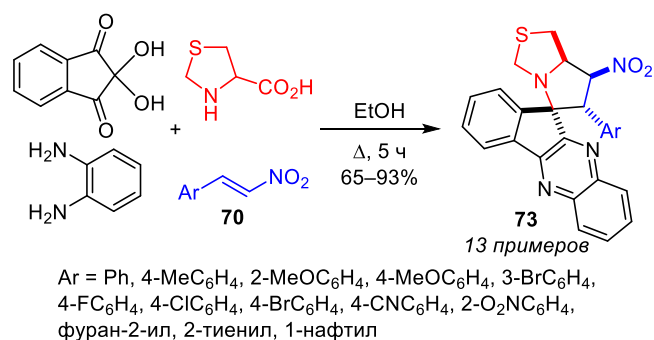


Схема 1.28

Регионаправленность реакции ЦП с участием нитростиролов не меняется даже при переходе к АИ на основе фенилаланина и гистидина, что было показано в работах группы Арумугана [56, 57]. Судя по строению продуктов **74l–v** (Ar<sup>2</sup> = фенил) [57], эта реакция, проходящая за 1 ч в среде [bmim]Br при 100 °С, идет по тому же пути, что и аналогичные взаимодействия с участием пролина и тиапролина в качестве аминокислот (схемы 27 и 28). Авторами проделано подробное исследование ингибирования холинэстераз продуктами **74a–k** (Ar<sup>2</sup> = 1*H*-имидазол-4-ил) [56]. В частности, были получены значения IC<sub>50</sub> для ацетилхолинэстеразы (AChE) и бутирилхолинэстеразы (BChE), а также проведены расчеты молекулярного докинга (схема 1.29, таблица 1.16).

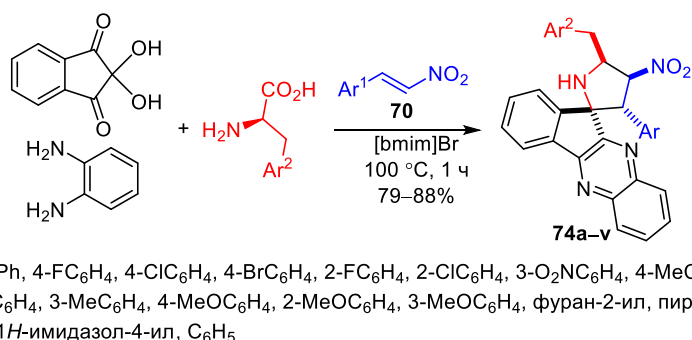


Схема 1.29

Таблица 1.16 – Выходы и ингибиторная активность по отношению к AChE и BChE спиропродолидинов **74a–k**

Аддукт <b>74</b>	Ar	Выход, %	IC <sub>50</sub> (AChE), мкМ	IC <sub>50</sub> (BChE), мкМ
<b>74a</b>	Ph	82	11.80 ± 0.25	15.60 ± 0.10
<b>74b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85	18.24 ± 0.28	21.62 ± 0.12
<b>74c</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	16.25 ± 0.21	26.6 ± 0.34
<b>74d</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	2.02 ± 0.05	12.40 ± 0.14
<b>74e</b>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	10.02 ± 0.10	13.80 ± 0.21
<b>74f</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81	7.80 ± 0.20	13.60 ± 0.17
<b>74g</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—*	2.05 ± 0.06	11.45 ± 0.28
<b>74h</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	5.22 ± 0.35	14.22 ± 0.10
<b>74i</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—*	9.20 ± 0.15	14.74 ± 0.07
<b>74j</b>	Фуран-2-ил	—*	14.24 ± 0.21	22.25 ± 0.17
<b>74k</b>	Пиридин-2-ил	—*	17.04 ± 0.12	24.25 ± 0.14

\* Выходы этих продуктов в статье не указаны

Такая же регионаправленность 1,3-ДЦ наблюдалась в реакциях АИ на основе инденохиноксалинона **5a** и бензиламинов с 3-метил-4-нитро-5-стирилизоксазолами **75** (схема 1.30, таблица 1.17) [58]. Процесс проводили при кипячении в MeOH, а илиды генерировали *in situ* из нингидрина, *o*-фенилендиаминов **6** и бензиламинов. Аддукты **76** были получены с выходами 70–92%. Независимо от природы заместителей в реагентах преобладающим всегда являлся *эндо*-изомер **76**.

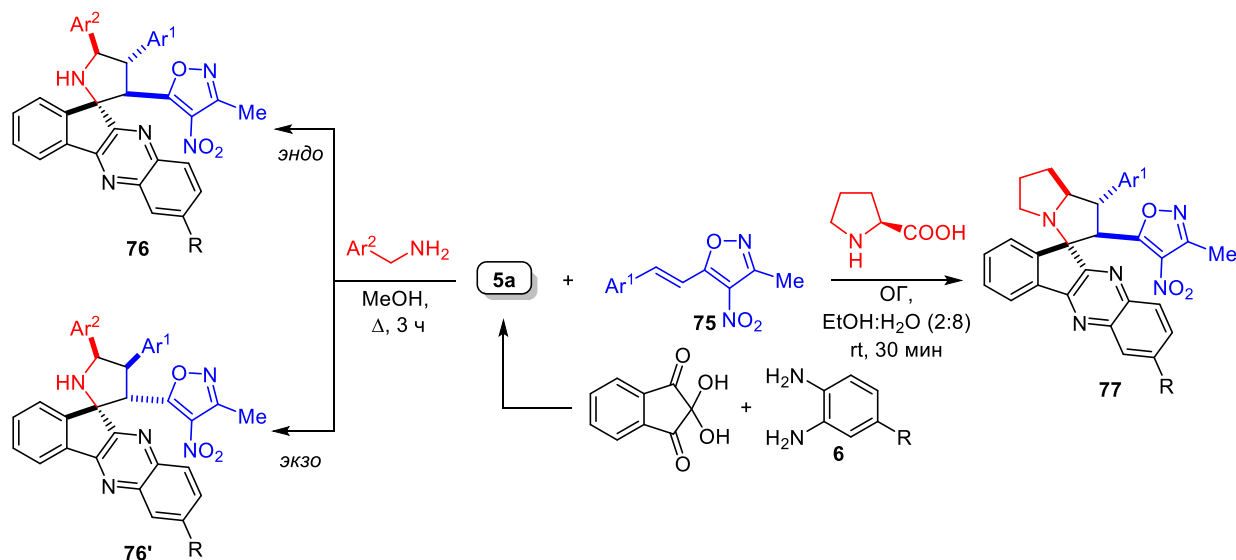


Схема 1.30

Таблица 1.17 – Соотношение стереоизомеров и выходы спиропирролидинов **76** и **77**

R	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Соотношение <b>76:76'</b>	Выход <b>76</b> [58], %	R	Ar <sup>1</sup>	Выход <b>77</b> [59], %
H	Ph	Ph	>20:1	85	H	Ph	90
H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	>20:1	88	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
H	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	>20:1	86	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
H	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	>20:1	80	H	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	>20:1	80	H	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87
H	2-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	>20:1	70	H	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93
H	Антрацен-9-ил	Ph	>20:1	90	H	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88
H	Фуран-2-ил	Ph	>20:1	75	H	3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82
H	2-Тиенил	Ph	>20:1	80	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>20:1	91	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81
H	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>20:1	88	H	2-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75
Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	5:1	92	H	Фуран-2-ил	79
Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	6.5:1	79	Me	Ph	95
Me	Антрацен-9-ил	Ph	2.3:1	91	Me	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96
Me	Фуран-2-ил	Ph	2:1	72	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98
Me	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1:1	88	Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95
Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1:1	75	Me	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
Me	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.5:1	73	Me	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93
Me	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2:1	78	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88
Me	2-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2:1	70	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
					NO <sub>2</sub>	Ph	70
					NO <sub>2</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60

В то же время реакции алкенов **75** с илидами из 7-метилзамещенного инденохиноксалинона ( $R = \text{Me}$ ) отличались меньшей стереоселективностью. В этом случае в качестве побочного продукта образовывался *экзо*-изомер **76'**, содержание которого не превышало 50%. В последующей работе [59] эта же группа сообщила о полностью селективном синтезе спироаддуктов пролинового илида **77** в присутствии оксида графена (ОГ) в этанол-водной смеси (2:8) (схема 1.30, таблица 1.17). Отдельное внимание авторы уделяют возможности регенерации катализатора, а также масштабированию эксперимента до загрузок в несколько грамм. *Эндо*-конфигурация основных изомеров **76** и **77** подтверждена методом РСА.

1,3-ДЦ саркозинового и пролинового АИ, генерированного на основе инденохиноксалинона **5a**, по активированной двойной связи  $\beta$ -нитростирольного фрагмента 3-нитро-2*H*-хроменов **78a,b** с гликозильным заместителем в положении 2 было исследовано Рагхунатаном и Рао [60]. Оба илида присоединялись к атому С-4 хромена своим более замещенным атомом углерода с образованием с выходами 81–86% хроменопирролидинов **79a,b** и хроменопирролизидинов **80a,b** в виде индивидуальных *эндо*-изомеров с *цис*-расположением заместителя R и нитрогруппы. Аналогичным образом вступали в реакцию 2-фенил-3-нитро-2*H*-хромены **78c–j**, изученные позднее группой Наяк [61]. В этом исследовании на примере пролинового и фенилаланинового илидов было показано, что применение микроволнового излучения может значительно повысить скорость и выходы спироаддуктов **80** и **81**. Стереохимия соединений **79–81** была установлена с помощью РСА (схема 1.31).

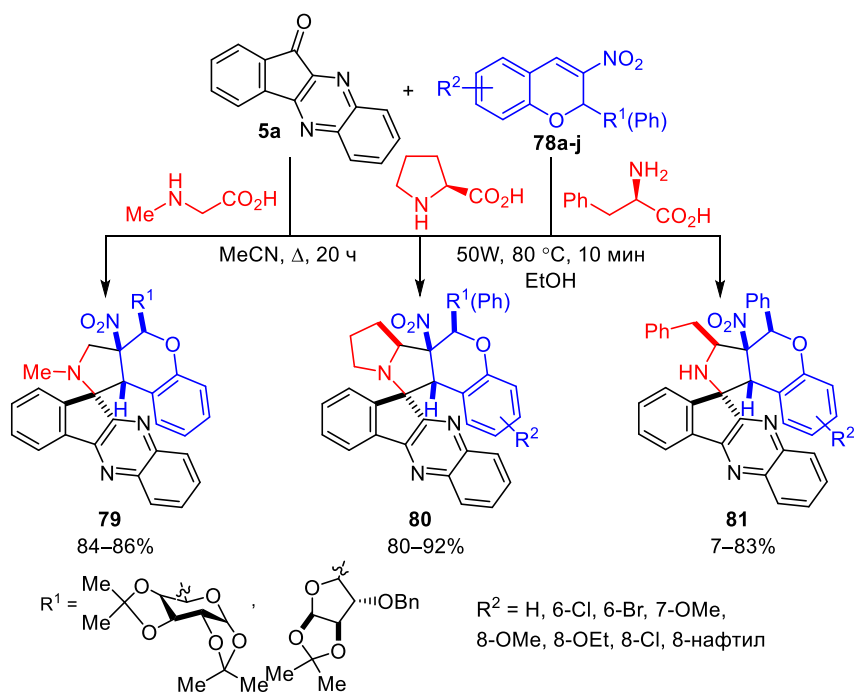


Схема 1.31

Нами было изучено [3+2]-ЦП АИ **4a,b** к (*E*)-1-нитро-3,3,3-трифтор(трихлор)пропенам [18]. Оказалось, что замена арильного заместителя в β-нитростиролах на тригалогенметильную группу кардинальным образом изменяет регионаправленность процесса ЦП. Действительно, взаимодействие нитроалкенов **82a,b** с АИ, генерируемыми *in situ* из инденохиноксалинонов **5a,b** и саркозина, при нагревании в *i*-PrOH (60 °С) в течение 2 суток в результате присоединения АИ к атому С-2 алкена своим менее замещенным углеродным атомом приводило к получению с выходами 32–40% *эндо*-спиропирролидинов **83a–d** или их смесей с *экзо*-изомерами **83'a,c**, образующихся без примеси региоизомеров (схема 1.32, таблица 1.18).

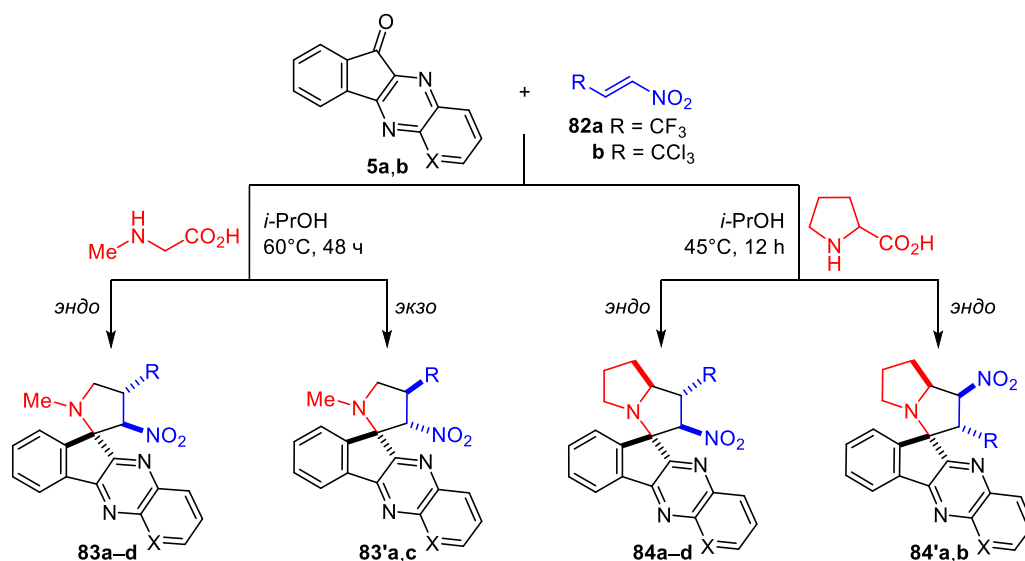


Схема 1.32

Таблица 1.18 – Соотношения изомеров и выходы продуктов **83** и **84**

R	X	Продукт	Соотношение <b>83:83'</b>	Выход, %	R	X	Продукт	Соотношение <b>84:84'</b>	Выход, %
CF <sub>3</sub>	CH	<b>83a + 83'a</b>	84:16	40	CF <sub>3</sub>	CH	<b>84a + 84'a</b>	96:4	86
CCl <sub>3</sub>	CH	<b>83b</b>	100:0	34	CCl <sub>3</sub>	CH	<b>84b + 84'b</b>	94:6	76
CF <sub>3</sub>	N	<b>83c + 83'c</b>	85:15	34	CF <sub>3</sub>	N	<b>84c</b>	100:0	89
CCl <sub>3</sub>	N	<b>83d</b>	100:0	32	CCl <sub>3</sub>	N	<b>84d</b>	100:0	82

Аддукты **84a–d** с такой же регио- и стереохимией были выделены с выходами 76–82% в аналогичной реакции с участием более активного АИ на основе пролина. В этом случае процесс полностью завершился уже через 12 ч при 45 °С, а побочными продуктами являлись региоизомеры **84'a,b**, содержание которых не превышало 6% (схема 1.32, таблица 1.18). Стереохимия *эндо*-пирролидинов **81a–d** и *эндо*-пирролизидинов **84a–d** однозначно подтверждена методом РСА. Отнесение соединений **83'a,c** к ряду *экзо*-изомеров, а также установление *эндо*-конфигурации минорных региоизомеров **84'a,b**, выполнено на основании



2D экспериментов NOESY. Отметим, что изменение регионаправленности процесса ЦП при переходе от нитростиролов к частично галогенированным нитропропенам **82a,b** ранее уже наблюдалось в их реакциях с АИ **1** на основе изатина [62].

#### 1.4 Циклические диполярофилы

В этой главе рассмотрены реакции АИ **4a,b** с алкенами, у которых ориентирующая электроноакцепторная группа является частью циклической системы, а также с замещенными циклопропенами, обладающими высокой энергией напряжения цикла.

В работе [63] описано использование в реакциях циклоприсоединения в качестве диполярофила бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида (**85**) (схема 1.33). 1,3-ДЦ илидов, генерируемых из инденохиноксалинона **5a** и саркозина/пролина в кипящем MeOH в течение 1 ч приводило к получению спироциклоаддуктов **86** и **87** с такой же региохимией, как и у продуктов, полученных в реакциях этих илидов с  $\beta$ -нитростиролами. Оба аддукта имеют *эндо*-ориентацию сульфодioxidного и хиноксалинового фрагментов (установлено с помощью РСА и 1D экспериментов NOESY). В то же время *транс*-расположение водородного атома 3a-CH и хиноксалинового цикла в пирролизидине **87** свидетельствует в пользу цвиттер-ионного пути его образования (согласованный процесс исключен, поскольку W-илиды нестабильны). Конфигурация четвертичного атома углерода в аддукте **87** приведена в соответствие с данными РСА.

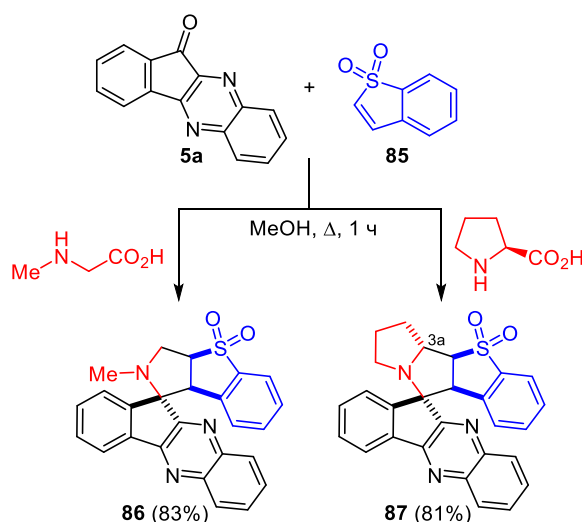


Схема 1.33

Примером хемо-, регио- и стереоселективного циклоприсоединения является взаимодействие АИ **4a** на основе саркозина, L-пролина и L-пипеколиновой кислоты с 2-гликозилзамещенным метил-4-хромон-3-карбоксилатом **89** (схема 1.34) [64]. Последний получают *in situ* из предшественника **88** действием MeONa в среде MeCN при нагревании. В

этих же условиях из инденохиноксалинона **5a** и  $\alpha$ -аминокислот генерируют АИ **4a**, который присоединяется исключительно по двойной связи гликозильного фрагмента диполярфила **89**. Из-за стерических затруднений ЦП с участием связи C=C хромона не происходило. Аддукты **90** и **91a,b** были получены с выходами 72–84% в результате присоединения соответствующего АИ к диполярфилу своим менее замещенным атомом С. Стереохимия продуктов **90** и **91a,b** надежно установлена методом РСА. *Транс*-расположение ориентирующей группы (хромонового цикла), атома водорода 9a-СН (в аддуктах из пролина) и хиноксалинового фрагмента в пирролидиновом цикле указывает на согласованное *эндо*-1,3-ДЦ всех илидов (схема 1.34). Конфигурация гликозильного фрагмента приведена в соответствие с данными РСА.

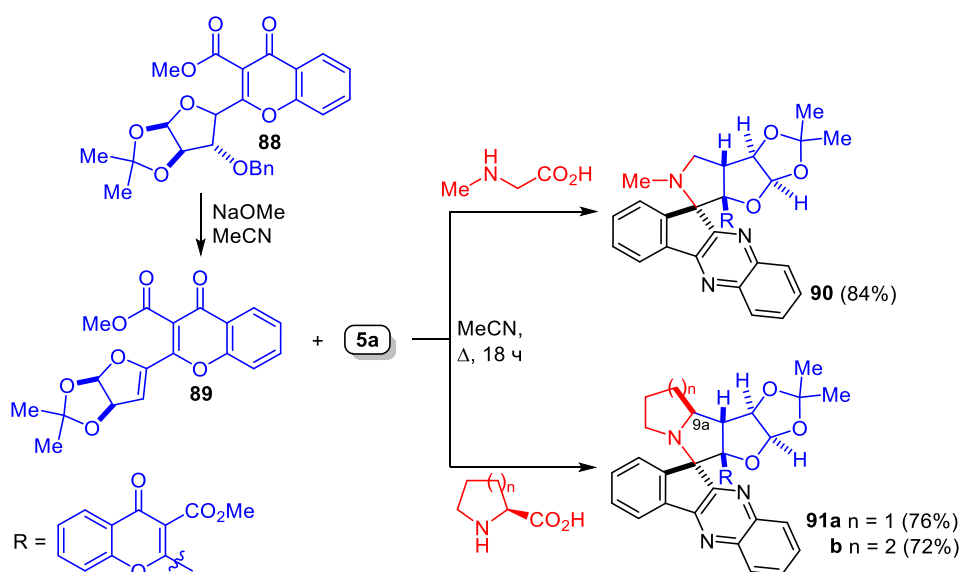


Схема 1.34

В работе [21] изучено трехкомпонентное 1,3-ДЦ АИ на основе инденохиноксалинонов **5** к циклопропанам **92**. [3+2]-ЦП илидов, генерируемых из бензиламинов, к 1,2-дифенилциклопропанам **92** при кипячении в MeOH в течение 24 ч привело к получению азаспиробидицикло[3.1.0]гексанов **93** с выходами 60–94% (схема 1.35) [21].

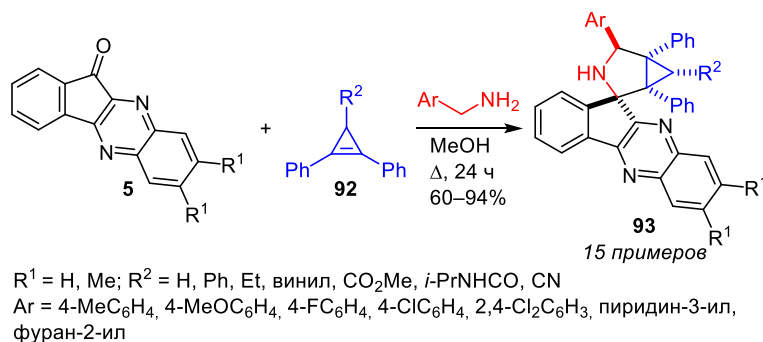
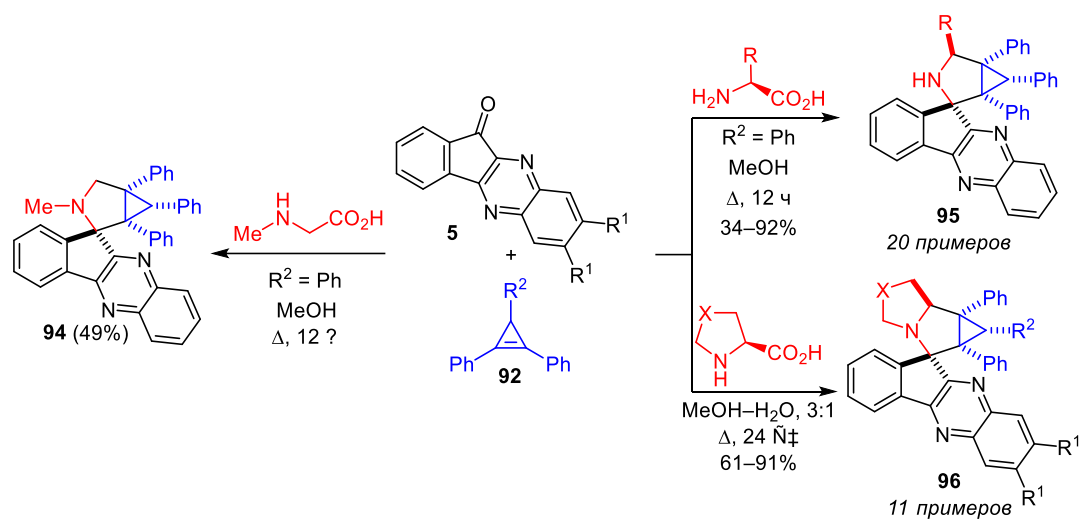


Схема 1.35

По аналогичной методике из АИ на основе инденохиноксалинонов **5** и  $\alpha$ -аминокислот с высокими выходами были синтезированы аддукты **94–96** (схема 1.36) [21].



**95** R = Me, Et, *n*-Pr, *n*-Bu, *i*-Pr, *i*-Bu, *n*-гексил, Bn, Ph, HOCH<sub>2</sub>, **96** R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, Et, винил, Ph, CO<sub>2</sub>Me, CN, *i*-PrNHCO; HSCH<sub>2</sub>, HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, MeS(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HO-3,5-I<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, X = CH<sub>2</sub>, S

H<sub>2</sub>N(CNH)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>N(CO)CH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>N(CO)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

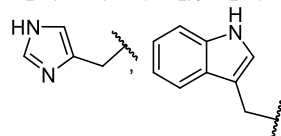


Схема 1.36

Из ди- и трипептидов глицина и инденохиноксалинона **5a** с высокими выходами получены спироаддукты **97** и **98** (схема 1.37).

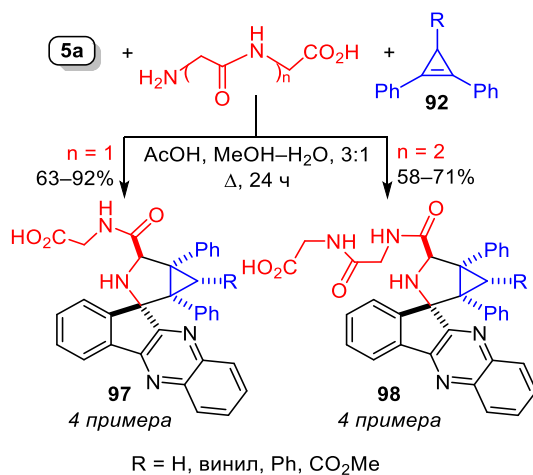


Схема 1.37

Продукты **93–98** получены в виде индивидуальных стереоизомеров, стереохимия которых установлена с помощью метода РСА. Квантово-химические расчеты, проведенные для реакции пролинового илида инденохиноксалинона **5a** с 1,2-дифенилциклопропеном показали, что процесс ЦП протекает по механизму согласованного *эндо*-присоединения

(относительно  $sp^3$ -гибридизованного атома углерода в циклопропене) с участием S-илида [21].

Некоторые из соединений **93–98** проявили противоопухолевую активность к клеткам линии K562 лейкемии человека в концентрациях 10–25  $\mu\text{M}$ , сравнимую с известным препаратом иматинибом. Самая высокая активность обнаружена у аддуктов на основе илидов из L-аспарагина и L-глутамина [21].

Широкий спектр соединений, полученных в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием стабилизированных азометин-илидов на основе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пирозин-6-она за относительно небольшой период времени, свидетельствует о богатом синтетическом потенциале этих азометин-илидов. В настоящее время в данной области гетероциклической химии идет активный процесс накопления фактического материала, в то время как некоторые теоретические вопросы, такие как различная регионаправленность процесса циклоприсоединения одних и тех же азометин-илидов к  $\alpha,\beta$ -непредельным кетонам и  $\beta$ -нитростиролам, до конца не выяснены. Остается неясной и причина получения разных региоизомеров при замене арильного заместителя в нитростироле на тригалогенметильную группу. Высокая биологическая активность, обнаруженная у многих спироинденохиноксалинонов, позволяет рассчитывать на продолжение активных исследований в этой области органического синтеза.

## 2 СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ АЗОМЕТИН-ИЛИДЫ НА ОСНОВЕ ИНДЕНО[1,2-*b*]ХИНОКСАЛИНОВ В РЕАКЦИЯХ [3+2]- ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АЛКЕНАМИ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)<sup>1</sup>

11*H*-Индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он – молекула, относительно малоизученная в рамках реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения, а содержащийся в ее структуре хиноксалиновый фрагмент присутствует в ряде биологически активных молекул. Такое сочетание делает инденохиноксалины привлекательным объектом для изучения как особенностей их поведения в реакциях [3+2]-циклоприсоединения, так и биологических свойств хиноксалиновых производных. Представленная работа посвящена разработке методов синтеза новых спиропирроли(зи)дин-инденохиноксалиновых конъюгатов по реакции 1,3-ДЦ сопряженных алкенов ( $\beta$ -нитростирола **1a–e**, 3-нитро-2*H*-хромены **2a–r**, арилиденмалонитрилы **3a–h**, арилиденацетоны **4a–f** и диарилпентендионы **5a–m**) со стабилизированными азометин-илидами, *in situ* образованными 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оном (**6a**) или 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6-оном (**6b**) и  $\alpha$ -аминокислотами (пролин, саркозин, тиапролин) (рисунок 2.1).

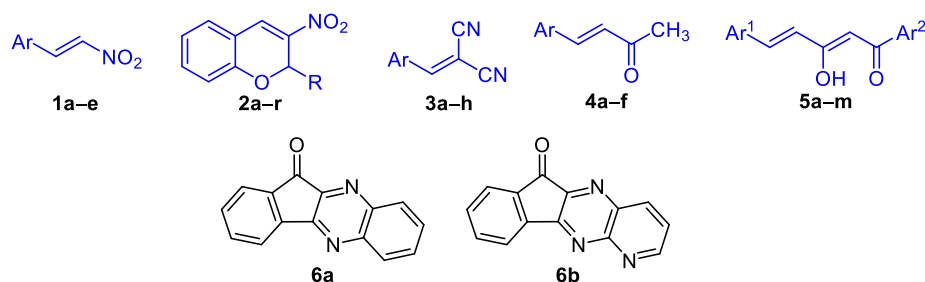


Рисунок 2.1 – Сопряженные алкены **1–5** и инденохиноксалины **6a,b**, использованные в работе

### 2.1 $\beta$ -Нитростирола

Поскольку предсказание регио- и стереохимии реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием  $\beta$ -нитростиролов зачастую затруднено, в том числе и из-за недостатка практической информации, было решено расширить ассортимент  $\beta$ -нитростиролов **1a–e** с различными заместителями в ароматическом кольце и изучить особенности их взаимодействия с азометин-илидами, полученными на основе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (**6a**) и 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6-она (**6b**) (рисунок 2.1).  $\beta$ -Нитростирола **1b,c**, содержащие в бензольном кольце гидроксильную

<sup>1</sup> Нумерация соединений в разделах 1 и 2 независимая.

группу, представляли отдельный интерес, поскольку в литературе нет примеров участия подобного рода диполярфилов в реакциях со стабилизированными азометин-илидами. Однако известны случаи, когда введение даже одной ОН группы в алкен меняет региоселективность реакции, что может быть связано с возможным образованием межмолекулярной водородной связи, приводящей к стабилизации переходного состояния и получению нетипичного региоизомера [50].

Нами были описаны реакции циклоприсоединения (*E*)-3,3,3-тригалоген-1-нитропропенов с азометин-илидами, полученными на основе изатинов, саркозина и пролина, проходящие при нагреве в изопропиловом спирте [62]. Этот же растворитель был успешно использован и при изучении взаимодействия инденохиноксалиновых илидов с  $\beta$ -нитростиролами **1a–e** благодаря растворимости в нем всех компонентов реакции. Попытки заменить 2-пропанол на бензол, толуол, *трет*-бутилметилловый эфир, ТГФ, диоксан или ацетонитрил приводили к тому, что реакция либо вообще не шла, либо проходила со значительным понижением выхода.

В том случае, когда азометин-илидный фрагмент входит в состав N-гетероцикла, его конформационная подвижность ограничивается, что приводит к повышению синхронности сближения диполярфила и диполя и, как следствие, – к резкому росту стереоселективности реакций циклоприсоединения [29]. Нами обнаружено, что 1,3-диполярное циклоприсоединение с участием нитростиролов **1a–e** и азометин-илидов, генерированных из производных индана **6a,b** и пролина, в изопропиловом спирте при 45–60 °С в течение 4–5 суток (контроль по ТСХ) привело к регио- и стереоселективному образованию спиросочлененных нитропирролизидинов **7a–j**. Из них только соединения **7a,d** были ранее описаны в работе [55] (схема 2.1, табл. 2.1). В большинстве случаев образующиеся продукты выкристаллизовываются из реакционной смеси и не требуют дополнительной очистки, а выходы их составили 48–94%.

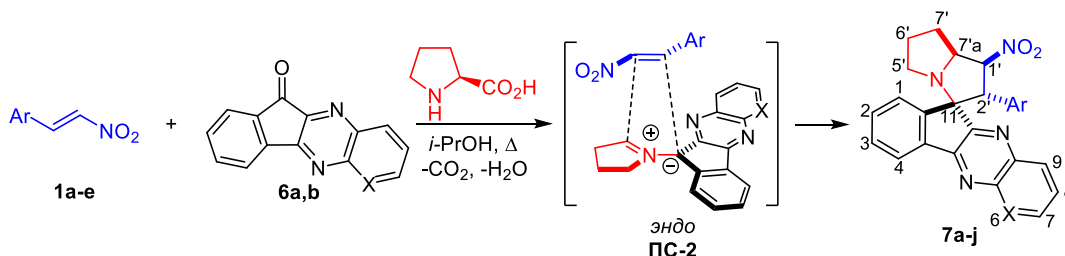


Схема 2.1

Таблица 2.1 – Выходы рацемических спиропирролизидинов **7a–j**

Нитростирол <b>1</b>	Ar	X	Аддукт <b>7</b>	Выход, %
<b>1a</b>	Ph	CH	<b>7a</b>	70
<b>1b</b>	2-НОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	<b>7b</b>	84
<b>1c</b>	3-МеО-4-НОС <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH	<b>7c</b>	82
<b>1d</b>	3,4-(МеО) <sub>2</sub> С <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH	<b>7d</b>	94
<b>1e</b>	2,4-Cl <sub>2</sub> С <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH	<b>7e</b>	77
<b>1a</b>	Ph	N	<b>7f</b>	84
<b>1b</b>	2-НОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	<b>7g</b>	48
<b>1c</b>	3-МеО-4-НОС <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N	<b>7h</b>	61
<b>1d</b>	3,4-(МеО) <sub>2</sub> С <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N	<b>7i</b>	84
<b>1e</b>	2,4-Cl <sub>2</sub> С <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N	<b>7j</b>	70

Регио- и стереохимия спиропирролизидинов **7a–j** была установлена с помощью метода РСА на примере монокристаллов соединения **7a** (рисунок 2.2). Как видно из рисунка 2.2, соединение **7a** является *эндо*-циклоаддуктом, на что указывает взаимное *транс*-расположение хиноксалинового фрагмента и нитрогруппы относительно пирролизидиновой системы, пятичленные циклы которой имеют "твист" конформацию; *транс*-геометрия исходного нитростирола при этом сохраняется.

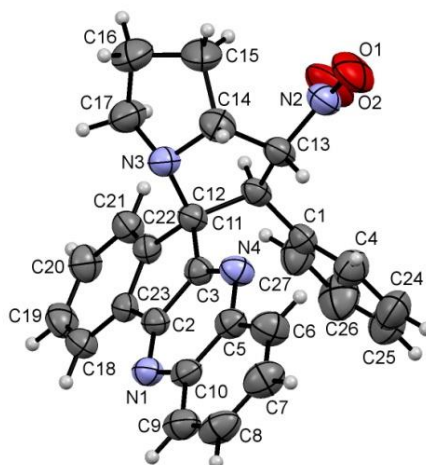


Рисунок 2.2 – Молекулярная структура соединения **7a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Таким образом, реакция протекает через *эндо*-переходное состояние, при котором более электрофильный центр алкена связывается с менее доступным атомом диполя в соответствии с полярностью этих молекул. При этом ни электронодонорность (МеО, ОН), ни электроноакцепторность (Cl) заместителей в нитростироле не влияют на направление этой реакции, которой не мешает и наличие фенольной гидроксильной группы в соединениях **1b,c**. Кроме того, при попытке применить 4-компонентный вариант циклоприсоединения, т.е. использовать смесь нингидрина и *o*-фенилендиамина или 2,3-диаминопиридина вместо заранее приготовленных инденохиноксалинонов **6a,b**, наблюдалось уменьшение выхода,

особенно в случае 2,3-диаминопиридина и 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6-она **6b**.

Характерной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **7** являются сигналы протонов 1'-СН, 2'-СН и 7а'-СН с разной мультиплетностью. Самый слабополюный из них протон 1'-СН наблюдается при 6.42–6.71 м. д. в виде триплета с  $J = 9.8\text{--}10.4$  Гц, а сигнал пролинового протона 7а'-СН находится в достаточно узкой области 5.02–5.23 м. д. и проявляется в виде дублета триплетов ( $J = 8.8\text{--}9.4, 7.8\text{--}8.0$  Гц), либо квартета ( $J = 7.7\text{--}8.4$  Гц). На величину химического сдвига протона 2'-СН значительное влияние оказывает присутствие заместителя в *орто*-положении бензольного кольца. Так, в соединениях **7a,c,d,f,h,i**, в которых *о*-заместитель отсутствует, протон 2'-СН наблюдается в области 4.84–4.95 м. д. в виде дублета с  $J = 10.2\text{--}10.3$  Гц, а в соединениях **7b,e,g,j** с *о*-ОН или *о*-Сl – при 5.51–5.77 м. д. с  $J = 7.6\text{--}10.2$  Гц. Появление в соединениях **7f–j** в положении 6 дополнительного атома азота не ведет к существенному изменению химических сдвигов протонов 1'-СН, 2'-СН и 7а'-СН.

Далее мы изучили взаимодействие нитростиролов **1a–e** с инденохиноксалинон-саркозиновыми азометин-идами. Для прохождения этой реакции в аналогичных условиях потребовалось использовать более высокую температуру (до 80 °С). В этом случае региоселективность циклоприсоединения снижалась, а в реакцию вступали только алкены **1a,d,e**, не содержащие ОН группу в арильном заместителе. С гидроксильными нитростиролами **1b,c** наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси, а без нагрева циклоприсоединение не протекало. В качестве продуктов были получены соединения **8a–e** с умеренными выходами (33–46%), из которых **8b,d,e** представляли собой смеси, содержащие от 20 до 36% региоизомеров **8'b,d,e** (схема 2.2, таблица 2.2). Из смесей состава **8b:8'b** = 64:36 и **8d:8'd** = 68:32 с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в чистом виде удалось выделить только основные изомеры **8b** и **8d**. С гидроксильными нитростиролами **1b,c** наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси, а без нагрева циклоприсоединение вообще не протекало. Наименее активный 3,4-диметоксинитростирол **1d** в реакции с илидом из инденопиридопиазинона **6b** в течение 5 суток дал только следовые количества соответствующих региоизомерных аддуктов (~2:1).

Строение спиропирролидинов **8a–e** было однозначно подтверждено с помощью метода РСА на кристаллах соединений **8a** и **8d** (рисунки 2.3 и 2.4). В обеих молекулах нитрогруппа и хиноксалиновый фрагмент в пирролидиновом цикле расположены трансoidно, а пирролидиновое кольцо принимает конформацию "твист". Как и в случае спиропирролизидинов **7**, *транс*-конфигурация исходного нитростирола в спиропирролидинах **8** сохраняется.



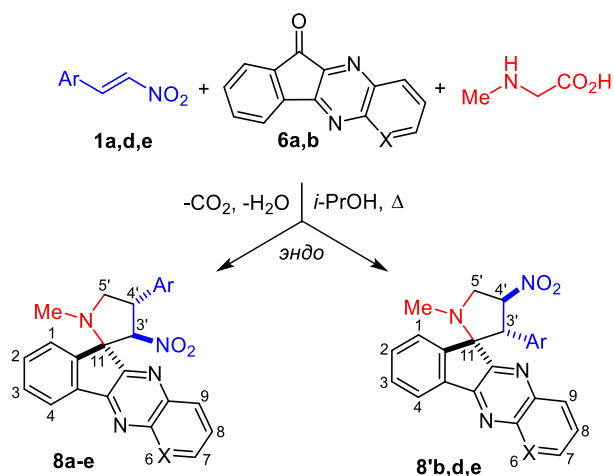


Схема 2.2

Таблица 2.2 – Соотношение региоизомеров и выходы спиропирролидинов **8a–e**

Нитростирол <b>1</b>	Ar	X	Аддукт <b>8</b>	Соотношение <b>8 : 8'</b>	Выход, %
<b>1a</b>	Ph	CH	<b>8a</b>	100 : 0	46
<b>1d</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH	<b>8b+8'b</b>	64 : 36	43
<b>1e</b>	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH	<b>8c</b>	100 : 0	46
<b>1a</b>	Ph	N	<b>8d+8'd</b>	68 : 32	33
<b>1e</b>	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N	<b>8e+8'e</b>	80 : 20	45

Региоизомерная природа побочных продуктов **8'** подтверждена данными ЯМР <sup>1</sup>H спектров. Так, в минорных изомерах **8'** слабополюный сигнал СН–NO<sub>2</sub> (4'-СН) наблюдается в виде триплета дублетов с  $J = 9.4–9.6$  и  $3.4–3.6$  Гц в области 6.0–6.3 м. д., тогда как в основных изомерах **7** он имеет вид дублета с  $J = 7.9–8.8$  Гц при 5.7–5.8 м. д. (Н-3').

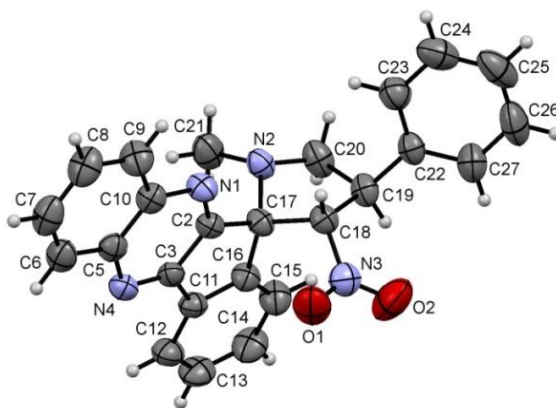


Рисунок 2.3 – Молекулярная структура соединения **8a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

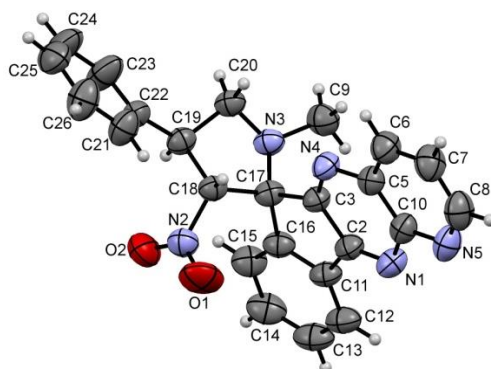


Рисунок 2.4 – Молекулярная структура соединения **8d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Пирролидины **8'** имеют такую же относительную конфигурацию, как и пирролизидины **7**, что следует из сравнения химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия протонов СН–Ar и СН–NO<sub>2</sub> (соответственно 3'-СН и 4'-СН в **8'** и 2'-СН и 1'-СН в **7**). Отметим, что химический сдвиг протона Н-3' в соединениях **8'** также зависит от присутствия *орто*-заместителя: если в **8'b,d** его дублет находится при 4.63–4.74 м. д. ( $J = 9.3\text{--}9.7$  Гц), то в **8'e** – при 5.55 м. д. ( $J = 9.1$  Гц). Окончательно стереохимия региоизомеров **8'** доказана 2D <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H NOESY экспериментом для смеси соединений **8d** и **8'd**, в котором наблюдались кросс-пики между атомами 4'-СН/Н-1 и 3'-СН/Н<sub>o</sub> для **8d** и 3'-СН/Н-1 и 4'-СН/Н<sub>o</sub> для **8'd** (рисунки 5 и 6).

Сравнение структур продуктов **7** и **8** позволяет однозначно утверждать о наличии различий в механизме их образования. Объяснений таким различиям может быть несколько. Во-первых, реакцию получения спироааддуктов **8** можно рассматривать как согласованное [3+2]-циклоприсоединение, проходящее через *эндо*-переходное состояние, в котором более электрофильный α-С атом β-нитростирола **1** реагирует с более доступным терминальным атомом иланда за счет того, что данное сближение происходит быстрее, чем альтернативное, ведущее к региоизомерам **8'** (схема 2.2). В то же время циклический пролиновый ирид более замещен, благодаря чему стерический фактор нивелируется, и реакция [3+2] циклоприсоединения становится более синхронной, протекая в соответствии с полярностью диполя и диполярфила (схема 2.1).

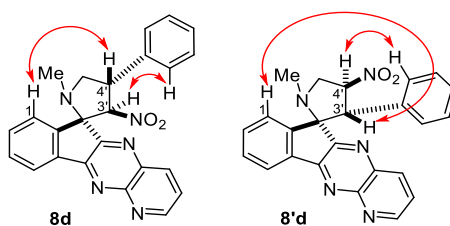


Рисунок 2.5 – Важнейшие кросс-пики в 2D <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H NOESY эксперименте, выполненном для смеси изомеров **8d** и **8'd**.

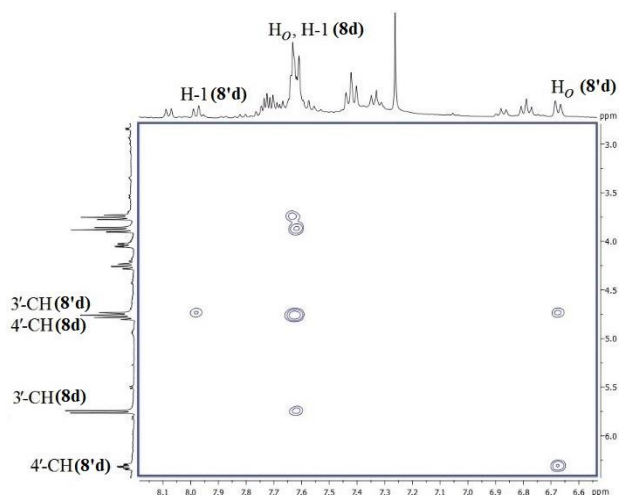


Рисунок 2.6 – Фрагмент спектра 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY для смеси изомеров **8d** и **8'd**.

Разное поведение саркозиновых и пролиновых азометин-илидов с *транс*- $\beta$ -нитростиролами **1** можно также объяснить и наличием конформационно-подвижной метильной группы в первом, которая отталкивает нитрогруппу и делает более выгодным переходное состояние, ведущее к изомерам **8**. В пролиновом илиде алкильный заместитель конформационно закреплен в цикле и позволяет нитрогруппе более комфортно расположиться напротив себя, что меняет направление циклоприсоединения и обеспечивает получение соединений **7**. Оба вышеперечисленных фактора могут действовать одновременно.

Во-вторых, помимо согласованного механизма циклоприсоединения может реализовываться и пошаговый механизм, проходящий через образование промежуточного цвиттер-иона. Подобные процессы несколько раз упоминались в литературном обзоре (схема 1.12). В рамках такой трактовки строение соединений **8** объясняется последовательным связыванием более доступного C-1 атома илида с электрофильным  $\alpha$ -C атомом  $\beta$ -нитростирола и последующим образованием новой C-C связи. В пользу этого механизма говорит, с одной стороны, наличие подобных примеров в литературе, а с другой – высокая селективность, традиционно ассоциируемая с реакциями синхронного [3+2]-ЦП и не наблюдаемая в данном случае.

Таким образом, нами изучена регио- и стереохимия циклоприсоединения пролиновых и саркозиновых азометин-илидов инденохиноксалинонового ряда к  $\beta$ -нитростиролам, включая их гидроксильированные производные, и синтезирован ряд новых спиро(индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизидинов) и спиро(индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,2'-пирролидинов). Строение всех аддуктов строго доказано и проанализировано с учетом литературных данных.

## 2.2 2-Тригалогенметил-3-нитро-2H-хромены

Ближайшим аналогом  $\beta$ -нитростиролов в плане химических свойств являются 3-нитро-2H-хромены. В своей структуре они сочетают как нитростирольный фрагмент, благодаря которому от них можно ожидать сравнимой реакционной способности, так и хроменовый скелет, стерические и вторичные орбитальные взаимодействия с которым могут оказывать влияние на ход реакций, исход которых может отличаться от реакций  $\beta$ -нитростиролов.

Чтобы установить результат введения объемного заместителя в  $\alpha$ -положение  $\beta$ -нитростирольного фрагмента, мы изучили взаимодействие 2-трифторметил-, 2-трихлорметил- и 2-фенилзамещенных 3-нитро-2H-хроменов с азометин-илидами на основе 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и пролина или саркозина.

Было установлено, что трехкомпонентная реакция 3-нитро-2H-хроменов **2a–r** с азометин-илидом, генерируемым *in situ* из 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она **6a** и пролина в EtOH при 55 °С, протекает регио- и стереоселективно, приводя к образованию *эндо*-спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизидин-11,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалинов] **9a–r** с выходами 66–94%. Диполь атакует молекулу хромена со стороны атома водорода 2-СН и присоединяется к атому С-4 более замещенным нуклеофильным центром (схема 2.3). Циклоприсоединение илида к хроменам **2e–h,m–q**, содержащим электроноакцепторные заместители в положениях 6 и 8, завершается уже через 3–5 часов, тогда как незамещенные по бензольному циклу хромены **2a,i** и хромены **2b–d,j–l** с электронодонорными заместителями в ароматическом цикле реагируют с этим илидом в течение 7 ч. Реакция с наименее активным 3-нитро-2-фенил-2H-хроменом (**2r**) заканчивается лишь спустя 10 ч. В то же время выходы аддуктов **9a–r** практически не зависят от донорно-акцепторных свойств заместителей R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>. Использование в качестве растворителя *i*-PrOH или MeCN снижало выходы продукта **9a** на 10 и 17% соответственно, а в MeOH реакция протекала медленнее (таблица 2.3).

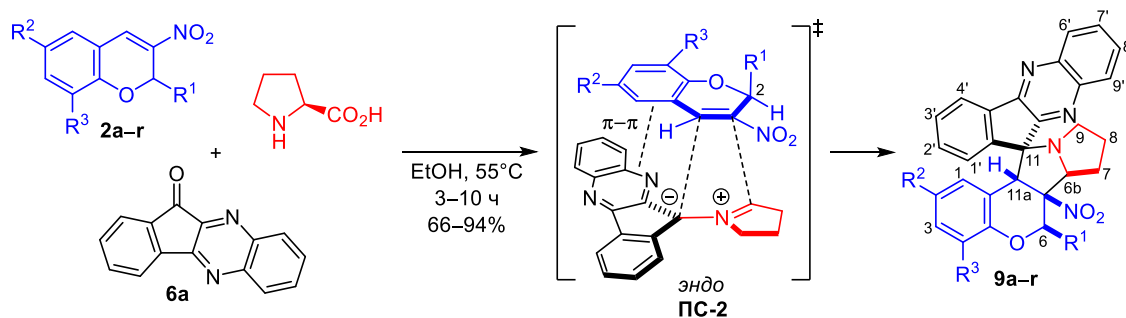


Схема 2.3

Таблица 2.3. Выходы спирохромено[3,4-*a*]пирролизидинов **9a–r**

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Время, ч	Выход, %
<b>9a</b>	CF <sub>3</sub>	H	H	7	85, 75*, 79**, 68***
<b>9b</b>	CF <sub>3</sub>	Me	H	7	84
<b>9c</b>	CF <sub>3</sub>	MeO	H	7	91
<b>9d</b>	CF <sub>3</sub>	H	EtO	7	77
<b>9e</b>	CF <sub>3</sub>	Cl	H	5	84
<b>9f</b>	CF <sub>3</sub>	Br	H	5	78
<b>9g</b>	CF <sub>3</sub>	Br	Br	5	87
<b>9h</b>	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	3	78
<b>9i</b>	CCl <sub>3</sub>	H	H	7	82
<b>9j</b>	CCl <sub>3</sub>	Me	H	7	87
<b>9k</b>	CCl <sub>3</sub>	MeO	H	7	68
<b>9l</b>	CCl <sub>3</sub>	H	EtO	7	66
<b>9m</b>	CCl <sub>3</sub>	Cl	H	5	93
<b>9n</b>	CCl <sub>3</sub>	Br	H	5	76
<b>9o</b>	CCl <sub>3</sub>	Br	Br	5	87
<b>9p</b>	CCl <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	5	92
<b>9q</b>	CCl <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	4	94
<b>9r</b>	Ph	H	H	10	87* <sup>5</sup>

\*\* Реакция была проведена в *i*-PrOH.

\*\*\* Реакция была проведена в MeOH в течение 11 ч.

\*<sup>4</sup> Реакция была проведена в MeCN.

\*<sup>5</sup> Выход 75% при кипячении в EtOH в течение 3 ч [61].

Высокая регио- и *эндо*-стереоселективность реакции свидетельствует в пользу согласованного циклоприсоединения через переходное состояние, стабилизированное π–π-взаимодействием между хиноксалиновым циклом и ароматическим циклом хромена (схема 2.3). Это подтверждают данные квантово-химических расчетов, выполненных ранее для реакций пролиновых и тиапролиновых илидов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она [19] и изатина [65] с нитростиролом.

ИК спектры соединений **9a–r** содержат полосы валентных колебаний нитрогруппы в области 1538–1556 и 1333–1339 см<sup>-1</sup>. Наличие синглета бензильного протона 11a-CH в области 5.07–5.70 м. д. в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **9a–r**, зарегистрированных в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub>, указывает на образование региоизомеров **9a–r** со спироатомом углерода в положении 11. Сигнал ароматического протона H-1 экранирован бензольным циклом инденового фрагмента относительно протонов H-2',3',4' и резонирует при 5.41–7.03 м. д. Сигнал протона 6-CH CF<sub>3</sub>-замещенных хромено[3,4-*a*]пирролизидинов **9a–h** проявляется в виде квартета в области 6.84–7.71 м. д. с константами спин-спинового взаимодействия (КССВ) <sup>3</sup>*J* = 6.2–6.7 Гц. В спектрах ЯМР <sup>19</sup>F соединений **9a–h** сигнал группы CF<sub>3</sub> представляет собой уширенный синглет при 93.8–95.4 м. д., а в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C присутствуют характерные квартеты атомов углерода C-6 при 74.9–75.6 м. д. (<sup>2</sup>*J* = 31.7–32.9 Гц) и CF<sub>3</sub> при 122.3–123.2 м. д. (<sup>1</sup>*J* = 281.2–282.6 Гц). Регио- и стереохимия

спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизидин-11,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалинов] **9a–g** однозначно подтверждена РСА кристаллов продукта **9f** (рисунок 2.7).

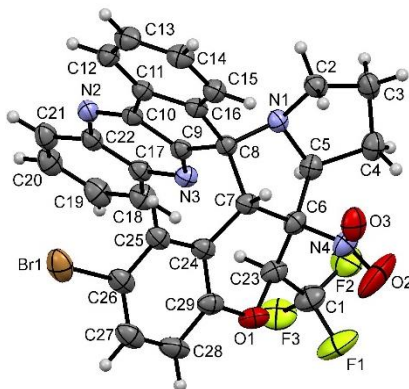


Рисунок 2.7 – Молекулярная структура соединения **9f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 20% вероятностью.

Трехкомпонентная реакция хроменов **2a–h,r** с азометин-илидом из 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она **6a** и саркозина в *i*-PrOH при 60–65 °С в течение 23–46 ч (метод I) привела к получению с выходами 39–74% смесей региоизомерных спиро[хромено[3,4-*c*]пирролизидин-3,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалинов] **10a–d,f–i**, **11a–f,h,i** и спиро[хромено[3,4-*c*]пирролизидин-1,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалинов] **12a–i**, образовавшихся в результате присоединения илида к хромену атомом С-1 или С-3. Присоединение 1,3-диполя менее замещенным атомом С-1, как правило, сопровождалось образованием двух диастереомеров **10** и **11** с противоположными конфигурациями спироатома (схема 2.4, таблица 2.4).

Максимальные выходы продуктов наблюдались в реакциях с хроменами **2g,h** с двумя акцепторными заместителями в положениях 6 и 8. Увеличение времени и температуры реакции существенно изменяло соотношение изомеров, но мало влияло на общий выход продуктов. В EtOH реакция сопровождалась образованием соединений неустойчивого строения и сильным осмолением, что заметно осложняло выделение целевых продуктов. Так, в реакции с хроменом **2b** из реакционной смеси после очистки колоночной хроматографией удалось получить только изомер **12b** с выходом 12%. Менее растворимые в *i*-PrOH изомеры **10d,h** и **11a–d** были выделены из реакционных смесей обычным фильтрованием и очищены от примесей других изомеров перекристаллизацией.

В аналогичных условиях получить продукты **10–12** из 2-(трихлорметил)-2*H*-хроменов **2i–q** нам не удалось – во всех случаях происходило сильное осмоление. По-видимому, это связано с отщеплением молекулы HCl от хроменов **2i–q** под действием основного илида и последующим образованием неустойчивых 2-(дихлорметилиден)-2*H*-хроменов. Похожий процесс мы наблюдали ранее в реакциях 3-нитро-2-(трихлорметил)-2*H*-хроменов с азидом натрия [66] и азометин-илидом из пролина и нингидрина [67].

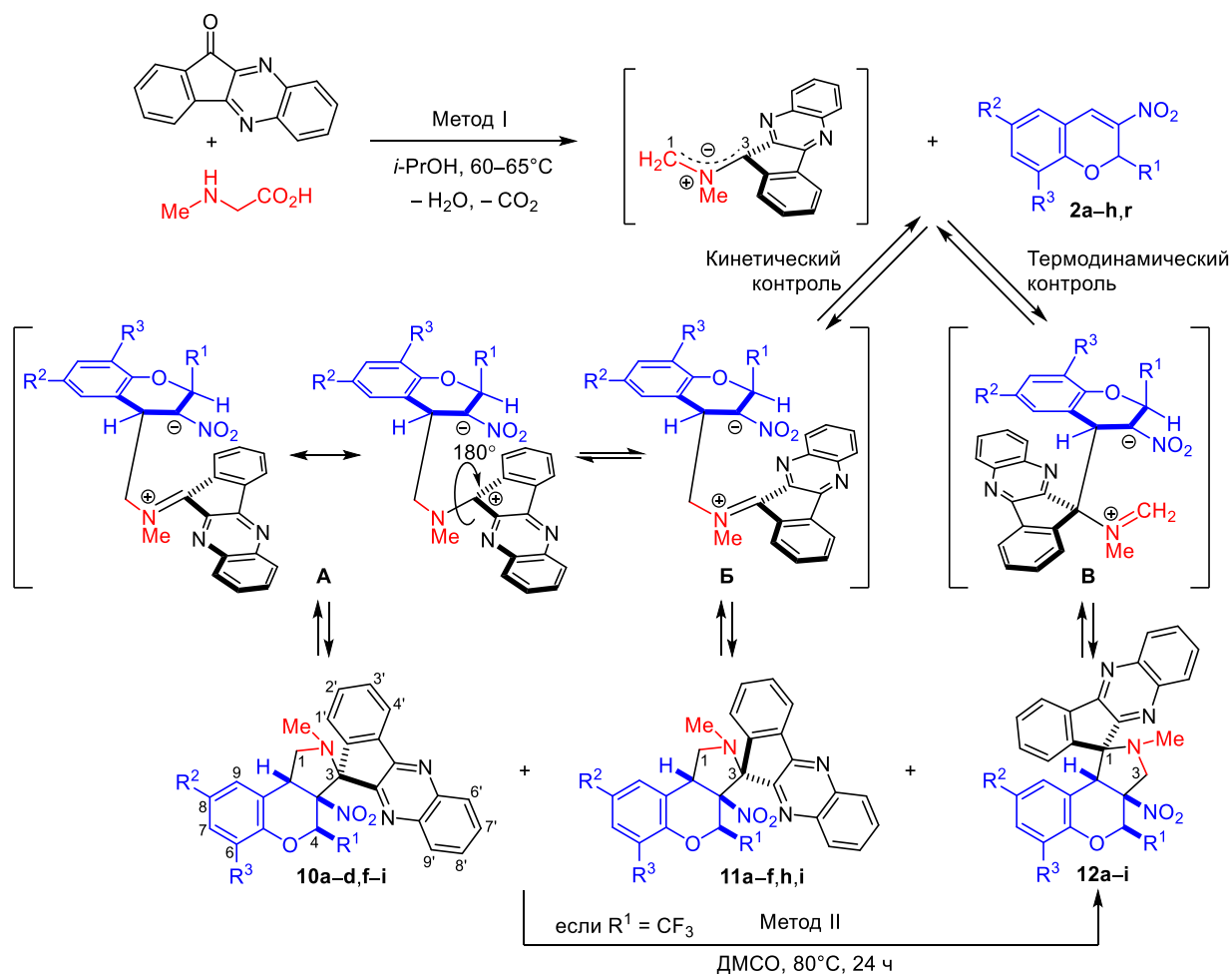


Схема 2.4

Таблица 2.4 – Выходы и соотношения изомерных спирохромено[3,4-*c*]пирролидинов **10–12**

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Время, ч		Аddit		Соотношение <b>10:11:12</b> *		Выход, %	
			Метод I	Метод II	Метод I	Метод II	Метод I	Метод II	Метод I	Метод II
CF <sub>3</sub>	H	H	24		<b>10a+11a+12a</b>		35:42:23		39	
CF <sub>3</sub>	H	H	41	24	<b>10a+11a+12a</b>	<b>12a</b>	7:65:28	0:0:100	44	54
CF <sub>3</sub>	Me	H	24		<b>10b+11b+12b</b>		36:46:18		41	
CF <sub>3</sub>	Me	H	24**	24	<b>10b+11b+12b</b>	<b>12b</b>	17:23:60	0:0:100	31	38
CF <sub>3</sub>	Me	H	24***		<b>12b</b>		0:0:100		12	
CF <sub>3</sub>	MeO	H	23		<b>10c+11c+12c</b>		20:80:0		43	
CF <sub>3</sub>	MeO	H	46	24	<b>10c+11c+12c</b>	<b>10c+11c+12c</b>	5:67:28	6:6:88	45	60
CF <sub>3</sub>	H	EtO	24		<b>10d+11d+12d</b>		71:10:19		41	
CF <sub>3</sub>	H	EtO	36	24	<b>10d+11d+12d</b>	<b>10d+11d+2d</b>	1:82:17	4:4:92	46	35
CF <sub>3</sub>	Cl	H	29	24	<b>11e+12e</b>	<b>10e+11e+12e</b>	0:77:23	4:3:93	48	64
CF <sub>3</sub>	Br	H	30	24	<b>10f+11f+12f</b>	<b>10f+11f+12f</b>	1:79:20	3:3:94	47	56
CF <sub>3</sub>	Br	Br	34	24	<b>10g+12g</b>	<b>10g+11g+12g</b>	23:0:77	1:1:98	74	71
CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	26	24	<b>10h+11h+12h</b>	<b>12h</b>	57:8:35	0:0:100	73	85
Ph	H	H	24	24	<b>10i+11i+12i</b>	<b>10i+11i+12i</b>	27:18:55	31:16:53	63	61
Ph	H	H	33	24	<b>10i+11i+12i</b>	–	24:13:63	–	55	–

\* По данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F неочищенных смесей продуктов.

\*\* Реакция была проведена при 75 °С.

\*\*\* Реакция была проведена в EtOH.

Изучение поведения соединения **11c** в ДМСО- $d_6$  при комнатной температуре в ампуле ЯМР спектрометра методом спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  показало, что уже через сутки в растворе присутствовало 14% изомера **10c**. Через 3 сут его содержание увеличилось до 42% и началось образование хромена **2c**. Через 7 сут количество изомера **11c** уменьшилось более чем вдвое, а содержание хромена **2c** возросло до 2%. Через 14 сут соотношение **10c:11c:2c** составило 52:44:4 и практически не изменялось в течение следующих 7 сут (рисунок 2.8). Изомеризация  $\mathbf{11c} \rightleftharpoons \mathbf{10c}$  становится возможной, если предположить, что оба продукта находятся в равновесии с цвиттер-ионными интермедиатами **A**, **B** и переходят друг в друга в результате поворота вокруг связи C(3)–N (схема 2.4).

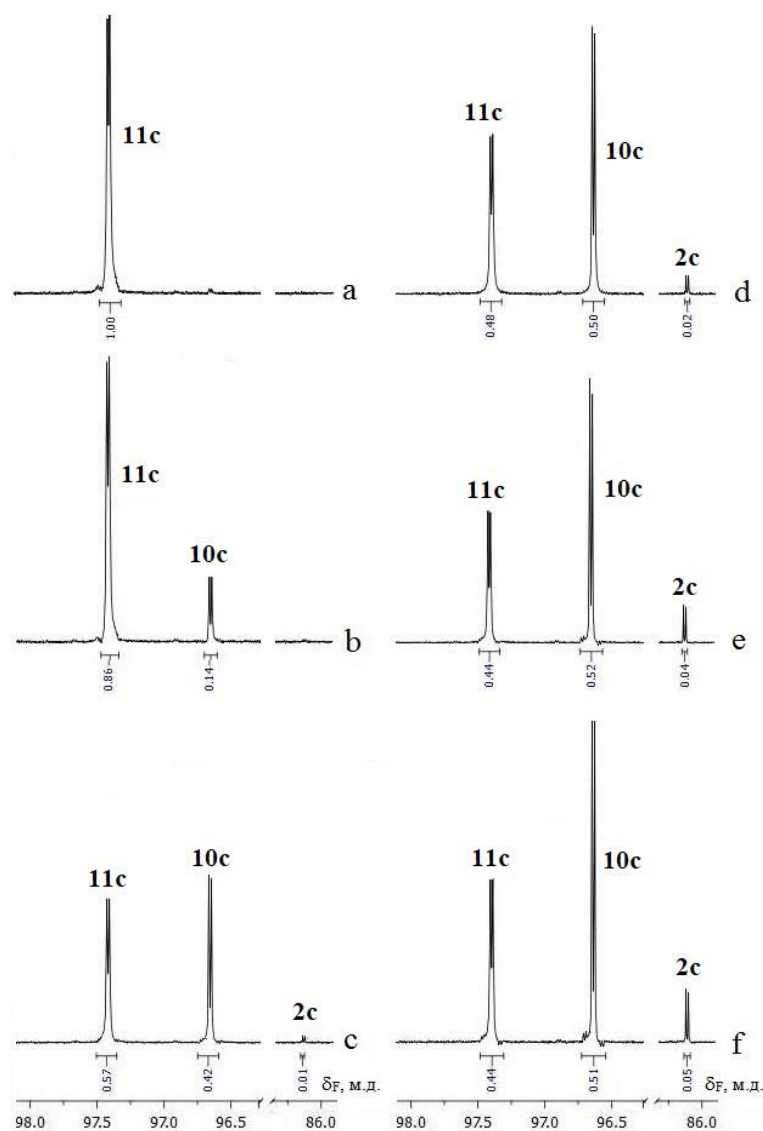


Рисунок 2.8 – Спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$  смеси изомеров **11c** и **10c** через *a)* 3 мин, *b)* 1 сут, *c)* 3 сут, *d)* 7 сут, *e)* 14 сут и *f)* 21 сут после растворения соединения **11c** в ДМСО- $d_6$  при 25 °С.

Установление равновесия между продуктами **10c**, **11c** и хроменом **2c** указывает на обратимость реакции хроменов **2** с азометин-илидом из саркозина. Действительно,



выдерживанием индивидуальных изомеров 4-(трифторметил)замещенных хромено[3,4-*c*]пирролидинов **10d,h**, **11a–e** или смесей состава **11f:12f** = 80:20 и **10g:12g** = 23:77 в растворе ДМСО при 80 °С в течение 24 ч (метод II) были получены соединения **12a–h** с выходами 35–85% (схема 2.4, таблица 2.4) после очистки от примесей исходного хромена **2**, всегда присутствующего в реакционных смесях, и других изомеров колоночной хроматографией. Следовательно, изомеры **10a–h** и **11a–h** являются продуктами кинетического контроля, способными при нагревании переходить в термодинамически более стабильные изомеры **12a–h**. Нагревание индивидуального изомера **12g** в аналогичных условиях в течение 48 ч привело к образованию смеси **11g:12g:2g** в соотношении 10:88:2, что подтверждает наше предположение о большей термодинамической стабильности продуктов **12** и обратимости процесса циклоприсоединения. В то же время нагревание смеси **10i:11i:12i** (27:18:55), полученной из 3-нитро-2-фенил-2*H*-хромена (**2r**), в растворе ДМСО при 80 °С в течение 24 ч практически не повлияло на соотношение изомеров (**10i:11i:12i** = 31:16:53). В этом случае смещение равновесия в сторону более стабильного изомера **12i** происходит уже в условиях метода I и, по-видимому, связано с его меньшей растворимостью в *i*-PrOH по сравнению с изомерами **10i** и **11i**.

Таким образом, взаимодействие хроменов **2a–h,r** с азометин-илидом из 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она **6a** и саркозина происходит в две стадии и представляет собой тандем реакций Михаэля и Манниха. Присоединение илида к хромену ведет к образованию цвиттер-ионных интермедиатов **A**, **B** и **B**, которые далее циклизуются в соответствующие продукты **10–12** (схема 2.4). В реакциях с кинетическим контролем 1,3-диполь атакует атом С-4 хромена менее замещенным атомом С-1, тогда как при взаимодействиях с термодинамическим контролем более выгодным оказывается присоединение атомом С-3. Столь разное поведение азометин-илидов, вероятно, обусловлено различным пространственным экранированием нуклеофильных центров диполя (атомы С-1 и С-3) в илиде из саркозина. В пролиновом илиде стерический фактор нивелируется, и реакция протекает согласованно в соответствии с полярностью диполя и диполярофила.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **10a–d,f–i** слабополярный протон группы 1-СН<sub>В</sub> проявляется в виде дублета дублетов при 4.62–4.69 м. д. с КССВ <sup>2</sup>J = 9.1–9.8 и <sup>3</sup>J = 7.0–7.3 Гц. Из-за отсутствия спин-спинового взаимодействия между сильнополярным протоном 1-СН<sub>А</sub> и бензильным протоном 9b-СН оба сигнала представляют собой дублеты в областях 3.11–3.31 и 4.96–5.44 м. д. соответственно. Ввиду близких КССВ оба протона группы 1-СН<sub>2</sub> и протон 9b-СН соединений **11a–f** проявляются в виде триплетов при 3.64–3.68, 4.14–4.18 и 4.94–5.05 м. д. с КССВ 8.6–8.9 Гц. Спектры региоизомерных продуктов **12a–i** содержат

синглет бензильного протона 9b-CH в области 4.77–5.28 м. д. и два дублета диастереотопных протонов метиленовой группы при 3.96–4.10 и 4.67–4.74 м. д. с КССВ  $^2J = 12.0\text{--}12.7$  Гц. Сигнал протона 4-CH в изомерах **11a–i** смещен в слабое поле относительно сигнала этого же протона в соединениях **10** и **11** на 0.76–1.04 и 0.42–1.07 м. д. соответственно. Как и в соединениях **9a–r**, ароматический протон Н-9 (протон Н-1 в аддуктах **9a–r**) в изомерах **12a–i** экранирован бензольным циклом инденового фрагмента, и его сигнал смещен в сильное поле относительно соседних протонов Н-6,7,8. Дублеты трифторметильной группы в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  соединений **10a–h**, **11a–h** и **12a–h** лежат в узкой области 95.6–96.6, 97.4–98.0 и 90.3–90.5 м. д. соответственно, что позволяет довольно легко обнаружить и идентифицировать каждый из изомеров в смеси с другими изомерами.

Стереохимия спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-индено[1,2-*b*]хиноксалинов] **10–12** надежно подтверждена методом РСА кристаллов соединений **10d**, **11c** и **12e** (рисунки 2.8–2.10).

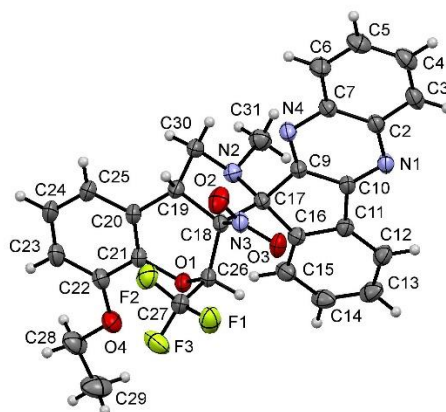


Рисунок 2.8 – Молекулярная структура соединения **10d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

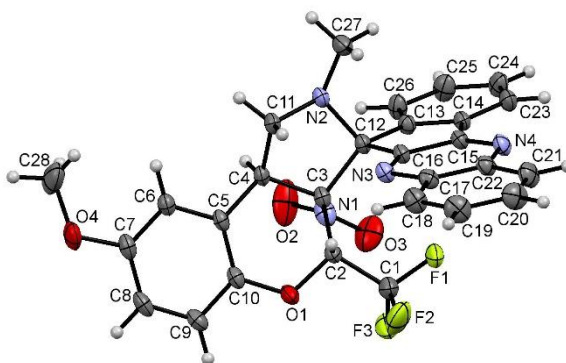


Рисунок 2.9 – Молекулярная структура соединения **11c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

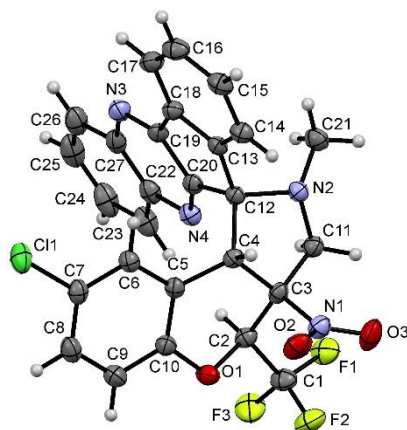


Рисунок 2.10 – Молекулярная структура соединения **12e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 20% вероятностью.

Высокая схожесть геометрии спироаддуктов **11** и **8** и близость химических свойств  $\beta$ -нитростиролов и 3-нитро-2*H*-хроменов подтверждает, что образование продуктов **8** происходит по последовательному механизму с образованием промежуточного цвиттер-иона.

Таким образом, разработаны регио- и стереоселективные методы синтеза спирохромено[3,4-*a*]пирролизидинов и спирохромено[3,4-*c*]пирролидинов, основанные на трехкомпонентной реакции 3-нитро-2*H*-хроменов с азотин-идами из 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и  $\alpha$ -аминокислот. Присоединение илида из пролина по двойной связи хроменов происходит согласованно. Аналогичный процесс с участием илида из саркозина протекает по цвиттер-ионному механизму как тандем реакций Михаэля и Манниха.

### 2.3 Арилиденмалонитрилы

Немалую роль в селективности реакций  $\beta$ -нитростиролов и 3-нитро-2*H*-хроменов играет фиксированная *E*-конфигурация сопряженной двойной связи, вступающей во взаимодействие с АИ. Однако, существует ряд реагентов, к числу которых относятся, например, арилиденмалонитрилы, в которых роль конфигурации двойной связи минимизируется наличием двух равнозначных электрооакцепторных групп. Использование таких реагентов в 1,3-циклоприсоединении должно привести к изменениям в механизме протекания реакции и, следовательно, к изменениям в регио- и стереохимии образуемых продуктов.

Чтобы установить характер изменений в реакции азотин-илидов, полученных на основе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (**6a**) и 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6-она (**6b**), мы изучили их взаимодействие с арилиденмалонитрилами **3a–h**, установили

строение продуктов реакций и выявили особенности регио- и стереохимии процесса циклоприсоединения, особенно заметные в сравнении с имеющимися в литературе данными.

Мы обнаружили, что 1,3-диполярное циклоприсоединение, происходящее при нагреве в изопропиловом спирте нитрилов **3a–d** с инденохиноксалинон-пролиновыми илидами в течение 2–3 сут, приводит к образованию спиропирролизидинов **13a–d,i–k** (выходы 56–86%) с неожиданным строением пирролизидинового цикла. Этот цикл образуется в результате присоединения более замещенного конца илида к  $\beta$ -электрофильному атому нитрила (схема 2.5, таблица 2.5). Это довольно редкое направление, которое ранее наблюдалось только в ряду  $\beta$ -нитростиролов (ср. структуры **7** и **13**). Обычно подобного типа реакции идут по пути связывания между менее замещенным терминальным атомом илида и  $\beta$ -С атомом алкена. По такому пути, например, шла описанная ранее реакция арилиденмалононитрилов с АИ полученными из инденохиноксалинона и саркозина [52], приводя к образованию спироаддуктов с арильным заместителем, удаленным от инданового фрагмента, и *транс*-ориентированным относительно хиноксалинового остатка (схема 1.25). Однако оказалось, что “ожидаемый” путь связывания илида и алкена реализуется только при участии нитрилов **3f–h**, с одним или двумя электронодонорными заместителями в бензольном кольце. Spirocycloadducts **14f,h,l–n**, образующиеся из этих нитрилов с хорошими выходами (60–88%), обладают, с точки зрения региохимии реакции, противоположным строением пирролизидинового цикла. Единственным исключением являлась смесь аддуктов **13g** и **14g** с преобладанием региоизомера **14g** (62%).

Особняком стоят реакции 2-(4-метоксибензилиден)малононитрила (**3e**), образующего аддукт **13e** при взаимодействии с илидом из хиноксалинона **6a** и аддукт **14l** в аналогичной реакции с пиридопиразином **6b**. Проведение этих реакций в нескольких параллелях, а также характерные сигналы протонов 2'-СН и 1'-СН (рисунок 2.11), исключают возможность как экспериментальной, так и аналитической ошибки.

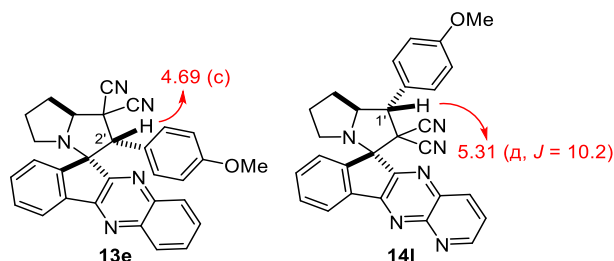


Рисунок 2.11 – Диагностические сигналы в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н аддуктов **13e** и **14l**, записанных в CDCl<sub>3</sub> (химические сдвиги указаны в м. д.)

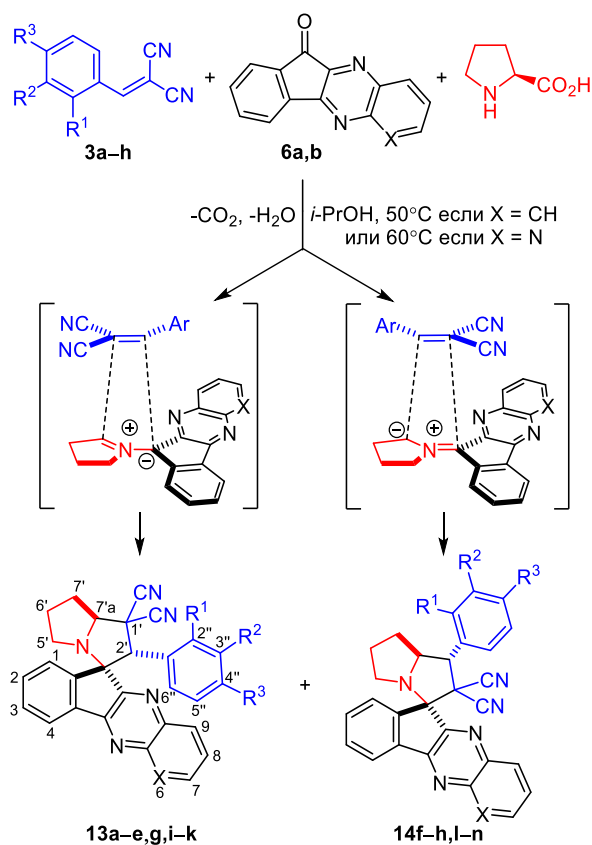


Схема 2.5

Таблица 2.5 – Соотношение и выходы региоизомеров **13** и **14**

Алкен <b>3</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Аддукт	Соотношение <b>13:14</b>	Выход, %
<b>3a</b>	H	H	H	CH	<b>13a</b>	100:0	75
<b>3b</b>	H	H	Cl	CH	<b>13b</b>	100:0	84
<b>3c</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	CH	<b>13c</b>	100:0	79
<b>3d</b>	Cl	H	Cl	CH	<b>13d</b>	100:0	86
<b>3e</b>	H	H	MeO	CH	<b>13e</b>	100:0	71
<b>3f</b>	H	H	OH	CH	<b>14f</b>	0:100	74
<b>3g</b>	H	MeO	MeO	CH	<b>13g+14g</b>	38:62	86
<b>3h</b>	H	MeO	OH	CH	<b>14h</b>	0:100	60
<b>3a</b>	H	H	H	N	<b>13i</b>	100:0	56
<b>3b</b>	H	H	Cl	N	<b>13j</b>	100:0	66
<b>3d</b>	Cl	H	Cl	N	<b>13k</b>	100:0	60
<b>3e</b>	H	H	MeO	N	<b>14l</b>	0:100	76*
<b>3f</b>	H	H	OH	N	<b>14m</b>	0:100	62*
<b>3g</b>	H	MeO	MeO	N	<b>14n</b>	0:100	88

\* При 40 °С в течение 4 сут.

Стоит отметить, что малононитрилы, содержащие ОН группу во втором положении ароматического цикла (2-(2-гидроксибензилиден) и 2-(4-бром-2-гидроксибензилиден)), не вступали в реакцию с изучаемыми илидами. При замене растворителя на бензол и толуол, из реакционных смесей были выделены только исходные соединения **3** и **6**, тогда как в других спиртах (метанол и этанол) выходы продуктов **13** и **14** понижались на 15–20%.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **13a–e,g,i–k** в растворе  $\text{CDCl}_3$  присутствует характерный синглет протона  $2'\text{-CH}$ , химический сдвиг которого зависит от наличия заместителя в *орто*-положении бензольного цикла. В спектрах соединений **13a–c,e,g,i,j** сигнал этого протона находится в области 4.62–4.80 м. д., в то время как в аддуктах **13d,k**, содержащих *орто*-Cl заместитель, этот сигнал проявляется при 5.73 м. д. Такая же зависимость ранее уже отмечалась в продуктах реакции с участием хиноксалинонов **6a,b**, пролина и  $\beta$ -нитростиролов. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  региоизомеров **14f–h,l–n** содержат дублет протона  $1'\text{-CH}$  при 5.26–5.47 м. д. с  $^3J = 9.7\text{--}10.4$  Гц из-за расщепления на  $7'\text{a-CH}$ , что указывает на *транс*-расположение этих водородных атомов относительно пирролидинового цикла [18, 65].

Стереохимия региоизомерных продуктов **13** и **14** была однозначно доказана 2D  $^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$  NOESY экспериментом для смеси соединений **13g** и **14g**, в котором наблюдались кросс-пики между атомами  $2'\text{-CH}/\text{H-1}$ ,  $2'\text{-CH}/\text{H-2''}$  и  $2'\text{-CH}/\text{H-6''}$  для **13g** и  $1'\text{-CH}/\text{H-1}$ ,  $1'\text{-CH}/\text{H-2''}$ ,  $1'\text{-CH}/\text{H-6''}$ ,  $7'\text{a-CH}/\text{H-2''}$  и  $7'\text{a-CH}/\text{H-6''}$  для **14g** (рисунки 2.12, 2.13). В обоих соединениях хиноксалиновый фрагмент, арильный заместитель и атом водорода  $7'\text{a-CH}$  находятся в *цис*-положении относительно пирролидинового цикла.

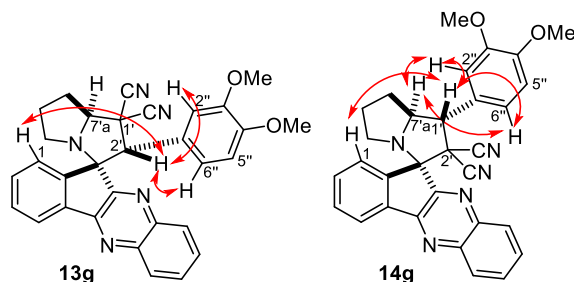


Рисунок 2.12 – Основные корреляции в 2D  $^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$  NOESY эксперименте, выполненном для смеси изомеров **13g** и **14g**

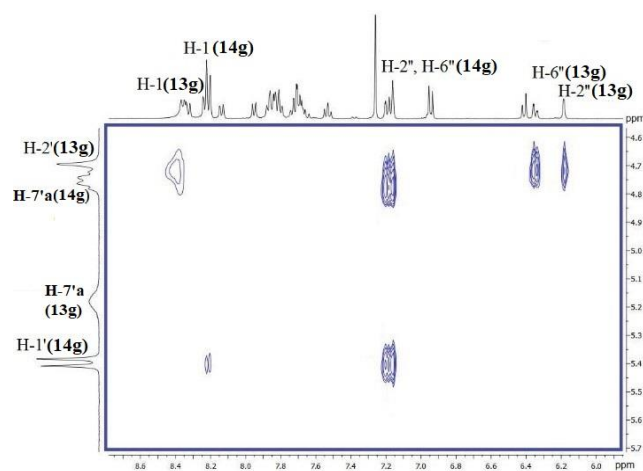


Рисунок 2.13 – Фрагмент спектра 2D  $^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$  NOESY для смеси изомеров **13g** и **14g**

Относительные конфигурации хиральных центров в аддуктах **13** (рисунок 2.12), **7** (рисунок 2.2) и **9** (рисунок 2.7) совпадают, что однозначно указывает на согласованный механизм реакций с участием арилиденмалонитрилов,  $\beta$ -нитростиролов и 3-нитро-2*H*-хроменов. Наиболее близкие аналоги продуктов **14**, обнаруженные в литературе были получены по реакции малонитрилов с АИ из аценафтенхинона и пролина [68]. Несмотря на схожее строение пирролизидинового фрагмента, эти спироаддукты отличаются относительной конфигурацией бывшего карбонильного остатка (схема 2.6). По-видимому, это связано с тем, что реакция пролинового илида из аценафтенхинона протекает несогласованно через цвиттер-ионный интермедиат **A**. Образование аддуктов с *транс*-расположением аценафтенхинонового фрагмента и арильного заместителя не может проходить через переходное состояние **Б**, поскольку азометин-илиды с такой конфигурацией неустойчивы [2].

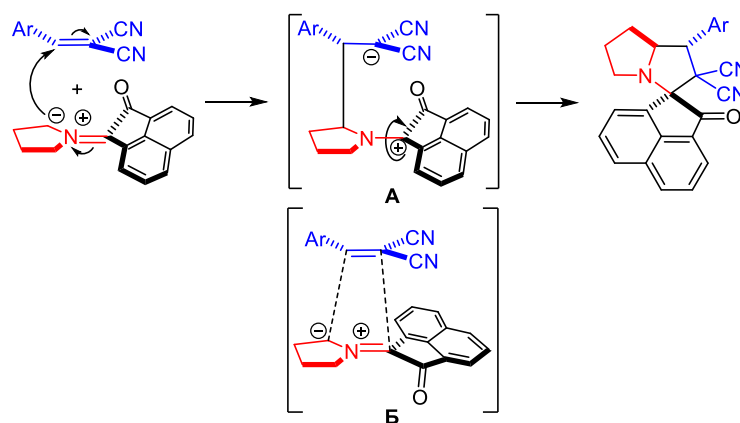


Схема 2.6

Азометин-илид из инденохиноксалинона **6a** и саркозина уступает по активности своему пролиновому аналогу и не реагирует с нитрилами **3e–h**, содержащими электронодонорные группы в бензольном цикле в наших условиях. С нитрилами **3a–d** реакция идет, как и показывают литературные данные, через переходное состояние **В**, в котором наиболее электрофильный центр (атом  $\beta$ -С) нитрила связывается с менее замещенным концом диполя, давая спироциклоаддукты **15a–d** (выходы 61–66%) с *транс*-расположением объемных арильного и хиноксалинового заместителей (схема 2.7, табл. 2.6). Процесс вели в изопропиловом спирте при 50 °С в течение 4 сут. В аналогичных условиях в реакциях с участием азометин-илида на основе инденопиродипиразинона **6b** продукты не образовывались, а при температуре выше 60 °С происходило сильное осмоление.

Пятикомпонентный синтез продуктов **15a–d** с участием нингидрина, 1,2-фенилендиамина, малонитрила, саркозина и бензальдегидов в этаноле при 100 °С в герметичном реакторе [52] или при кипячении в системе EtOH–[bmim]Br [53] был ранее

описан. Нами установлено, что при проведении реакции в изопропиловом спирте не требуется ни специального оборудования, ни ионных жидкостей, ни жестких условий.

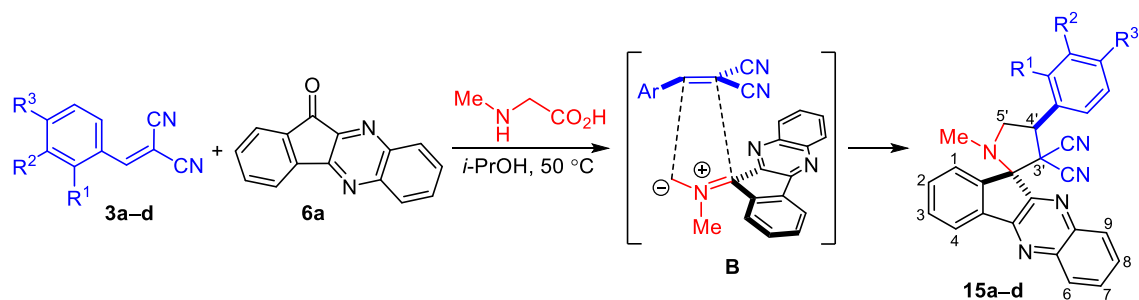


Схема 2.7

Таблица 2.6 – Выходы спиропирролидинов **15a-d**

Алкен <b>3</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Аддукт <b>15</b>	Выход, %
<b>3a</b>	H	H	H	<b>15a</b>	64
<b>3b</b>	H	H	Cl	<b>15b</b>	61
<b>3c</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	<b>15c</b>	64
<b>3d</b>	Cl	H	Cl	<b>15d</b>	66

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H спиропирролидинов **15a-d** сигнал протона 4'-СН проявляется в виде дублета дублетов в области 5.27–5.65 м. д. с <sup>3</sup>J = 9.8–10.2 и 6.8–8.2 Гц (в работе [52] приводятся значения <sup>3</sup>J = 6.0–7.0 и 6.0–6.5 Гц, а температуры плавления для соединений **15a,b** на 20 °С ниже наших значений). Трансоидное расположение фенильного заместителя и хиноксалинового фрагмента относительно пирролидинового цикла, имеющего конформацию "твист", подтверждено методом РСА для монокристаллов аддукта **15a** (рисунок 2.14).

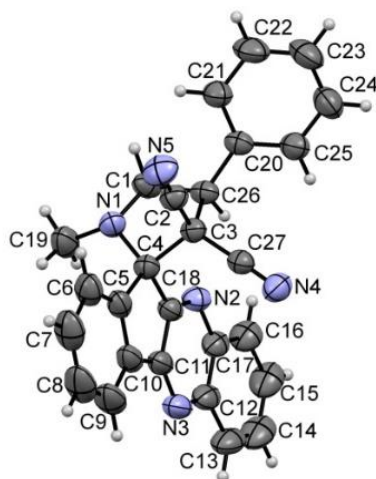


Рисунок 2.14 – Молекулярная структура соединения **15a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Обращает на себя внимание различие конфигураций при углеродном атоме, связанном с арильным заместителем в аддуктах **8** и **15**. По-видимому, главным фактором,



определяющим стереохимию продуктов циклоприсоединения в наших реакциях, являются вторичные орбитальные взаимодействия между электроноакцепторной группой диполярофила и хиноксалиновым фрагментом 1,3-диполя в переходном состоянии, которые проявляются только при расположении их друг под другом. Из двух переходных состояний **В** и **Г**, теоретически соответствующих этому требованию, в реакциях арилиденмалононитрилов реализуется только состояние **В**, в котором объемные арильный заместитель и хиноксалиновый фрагмент илида располагаются трансoidно и удалены друг от друга (схема 2.7, рисунок 2.15). В  $\beta$ -нитростиролах, *транс*-конфигурация которых фиксирована, подобные вторичные взаимодействия возможны только при *цис*-ориентации объемных заместителей алкена и илида в переходном состоянии **Д** (рисунок 2.15).

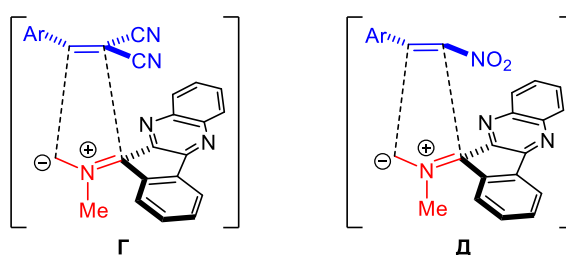


Рисунок 2.15 – Возможные переходные состояния в реакциях арилиденмалононитрилов **3** и  $\beta$ -нитростиролов **1** с илидом из саркозина и инденохиноксалинона **6a**.

Таким образом, арилиденмалононитрилы реагируют с азометин-илидами на основе пролина/саркозина и инденохиноксалинонов регио- и стереоселективно, давая соответствующие спироциклоаддукты с хорошими выходами. Наличие в исходных алкенах двух электроноакцепторных групп оказывает влияние на строение получаемых спироаддуктов. Благодаря наличию в продуктах фармакофорных гетероциклов, а также двух цианогрупп, способных к дальнейшим трансформациям, полученные соединения представляют несомненный интерес для органического синтеза и медицинской химии.

## 2.4 Арилиденацетоны

Из главы 1.1 литературного обзора видно, что для АИ на основе инденохиноксалинонов и  $\alpha$ -аминокислот наиболее изученными являются реакции 1,3-ДЦ с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами. Среди этих кетонов есть, например, халконы,  $\alpha$ -арилиденциклоалканоны и ферроценил-халконы, однако такой легкодоступный класс соединений как арилиденацетоны в этом ряду отсутствует. Особый интерес они вызывают ввиду наличия в их составе ацетильной группы, способной к дальнейшим преобразованиям. В связи с этим, параллельно с вышеописанными исследованиями, мы изучили

взаимодействие арилиденацетонов **4** со стабилизированными азометин-илидами, образованными 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оном (**6a**) или 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6-оном (**6b**) и  $\alpha$ -аминокислотами (пролин, саркозин).

Как и в предыдущих случаях, сначала мы изучили [3+2]-циклоприсоединение с участием стабилизированных азометин-илидов, генерируемых *in situ* из пролина и инденохиноксалинонов **6** (X = CH, N). Оказалось, что эти илиды реагируют с арилиденацетонами образуя соответствующие *эндо*-спиропирролизидины **16a–k** с выходами 46–88%. В этом случае между собой связываются более электрофильный атом  $\beta$ -С арилиденацетона с менее замещенным атомом илида, что согласуется с литературными данными по  $\alpha$ -арилденциклоалканонам и халконам (глава 1.1). Как и в вышеизложенных работах, при изучении влияния растворителя на протекание реакции, было установлено, что наилучшие результаты достигаются при использовании изопропилового спирта при умеренном нагреве в течение 4–5 сут, что, по-видимому, обусловлено большей растворимостью исходных инденохиноксалинонов в этом растворителе. Реакция протекала регио- и стереоселективно и лишь в трех случаях наблюдалось образование региоизомерных продуктов **16'a,c,i** (ср. с соединением **7**), содержание которых не превышало 24% (схема 2.8, таблица 2.7).

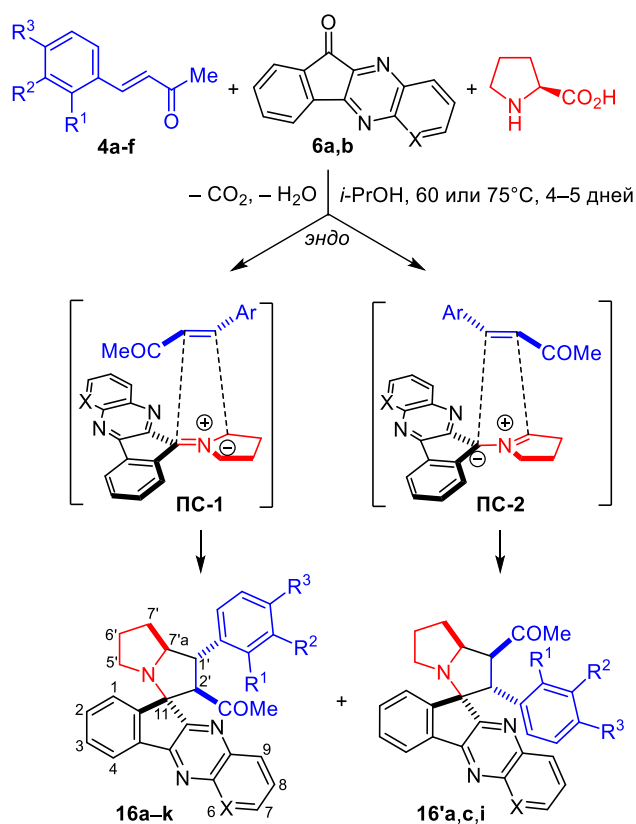


Схема 2.8

Таблица 2.7 – Соотношение региоизомеров и выходы спиропирролизидинов **16a–k**

Аддукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Соотношение <b>16:16'</b>	Выход, %
<b>16a + 16'a</b>	H	H	H	CH	86:14	56
<b>16b</b>	HO	H	H	CH	100:0	60
<b>16c + 16'c</b>	H	MeO	MeO	CH	80:20	77
<b>16d</b>	HO	H	Br	CH	100:0	54
<b>16e</b>	Cl	H	Cl	CH	100: 0	88
<b>16f</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	CH	100: 0	46
<b>16g</b>	H	H	H	N	100:0	54
<b>16h</b>	HO	H	H	N	100:0	55
<b>16i + 16'i</b>	H	MeO	MeO	N	76:24	82
<b>16j</b>	HO	H	Br	N	100:0	68
<b>16k</b>	Cl	H	Cl	N	100:0	88

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктов **16a–k** дублет протона 2'-СН наблюдается в области 4.60–4.80 м. д. Сигнал бензильного протона 1'-СН смещен в более сильное поле относительно сигнала протона 2'-СН независимо от заместителя в арильном фрагменте, и проявляется в виде дублета дублетов при 3.91–4.60 м. д. В спектрах региоизомерных пирролизидинов **16'a,c,i**, напротив, в слабом поле находится протон 1'-СН, сигнал которого лежит в области 4.98–5.13 м. д. и представляет собой дублет дублетов, а дублет бензильного протона 2'-СН более экранирован (3.29–4.36 м. д.). Строгое отнесение сигналов протонов 1'-СН и 2'-СН пирролизидинового цикла для изомеров **16a–k** выполнено на основании данных 2D спектров <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC соединения **16f**. В пользу *транс*-расположения ацетильной группы и арильного заместителя в обоих региоизомерах свидетельствуют значения КССВ *J*<sub>1',2'</sub> 11.3–11.9 Гц для соединений **16a–k** и 11.6–11.8 Гц для соединений **16'a,c,i**.

*Эндо*-конфигурация спиропирролизидинов **16a–k** была подтверждена с помощью метода PCA на кристаллах соединения **16f**. Как видно по рисунку 2.16, хиноксалиновый фрагмент и ацетильная группа в аддукте **16f** расположены трансoidalно. Арильный и инденохиноксалиновый фрагменты ортогональны среднеквадратичной плоскости связанного с ними пирролизидинового цикла, а оба пятичленных цикла пирролизидиновой системы находятся в конформации "конверт".

Стереохимия побочных региоизомеров **16'a,c,i** была строго доказана 2D экспериментом <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H NOESY для смеси соединений **16c** и **16'c**, в котором наблюдались кросс-пики между атомами 1'-СН/Н-1, 2'-СН/7'a-СН и 2'-СН/*o*-Н (соединение **16c**) и 2'-СН/Н-1 и 1'-СН/*o*-Н (соединение **16'c**, рисунок 2.17).

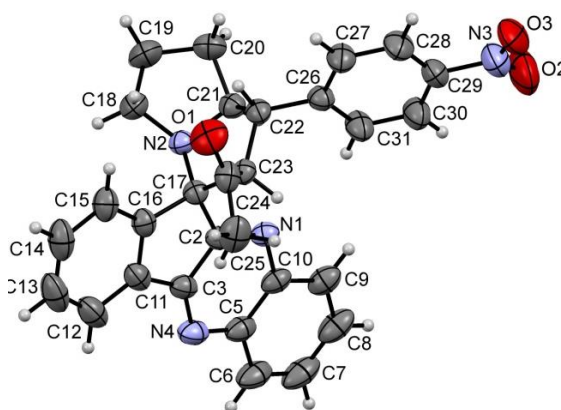


Рисунок 2.16 – Молекулярная структура соединения **16f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

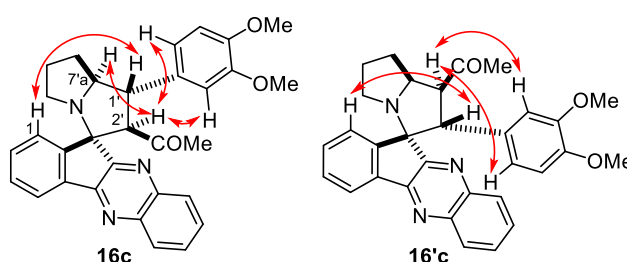


Рисунок 2.17 – Основные корреляции в 2D спектрах  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY смеси изомеров **16c** и **16'c**.

Как уже отмечалось выше, саркозиновые азометин-илиды инденохиноксалинонов значительно уступают по активности своим пролиновым аналогам. В аналогичном процессе с участием азометин-илида на основе саркозина и инденохиноксалинона **6a** ( $X = \text{CH}$ ) (изопропиловый спирт, 60 °C, 4–5 сут) с выходами 18 и 28% были получены *эндо*-спиропирролидины **17a,b** в виде индивидуальных региоизомеров. Увеличение температуры или времени протекания реакции вело к осмолению, тогда как в более мягких условиях или других растворителях, из реакционной смеси были выделены только исходный арилиденацетон и азометин-илид. В обоих случаях преобладали региоизомеры, образующиеся в результате присоединения азометин-илида к наиболее электрофильному центру  $\beta$ -C менее замещенным терминальным атомом (ПС-1, схема 1.3).

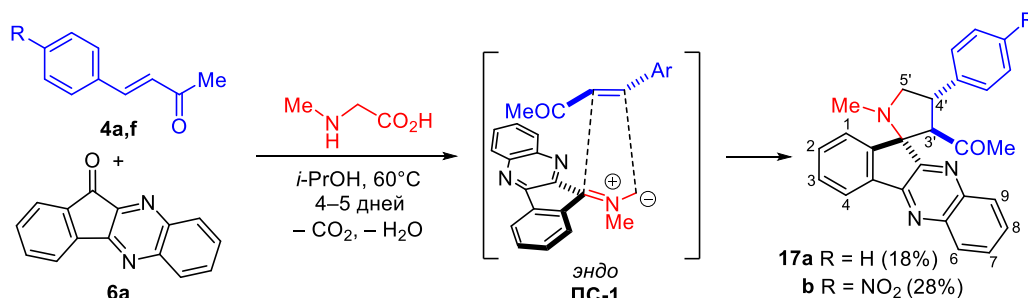


Схема 2.9

Региохимию пирролидинов **17a,b**, а также *транс*-конфигурацию заместителей при атомах 3' и 4', подтверждают данные спектроскопии ЯМР. Правильно отнести сигналы протонов 3'-СН и 4'-СН пирролидинового цикла в соединениях **17a,b** и однозначно установить их региохимию удалось с помощью двумерной спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и НМВС. Оказалось, что в спектрах обоих аддуктов в слабом поле лежит сигнал бензильного протона 4'-СН, который проявлялся в виде дублета дублетов при 4.49 м. д. (соединение **17a**) и при 4.60 м. д. (соединение **17b**), а дублет протона 3'-СН, находящегося в  $\alpha$ -положении к ацетильной группе, смещен в сильное поле (4.22 м. д. (соединение **17a**) и 4.14 м. д. (соединение **17b**)). Протоны 3'-СН и 4'-СН в соединениях **17a,b** расположены *транс*оидно, о чем свидетельствуют значения КССВ  $J_{3',4'} = 9.4$  и  $9.1$  Гц соответственно.

Отнесение спиропирролидинов **17a,b** к ряду *эндо*-стереоизомеров выполнено с помощью РСА монокристаллов продукта **17b**. Как видно по рисунку 2.18, соединение **17b** является *эндо*-циклоаддуктом, на что указывает *транс*-расположение хиноксалинового фрагмента и ацетильной группы относительно пирролидинового цикла, который находится в конформации "конверт".

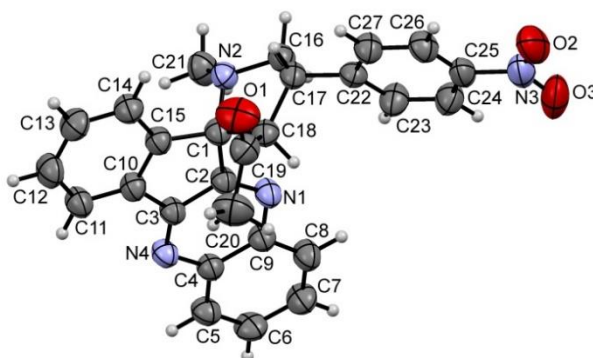


Рисунок 2.18. – Молекулярная структура соединения **17b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Таким образом, арилиденацетоны реагируют со стабилизированными азометинидами на основе нингидрина и инденохиноксалинонов аналогично халконам. Благодаря наличию в молекуле нескольких фармакофорных фрагментов и способной к дальнейшим трансформациям ацетильной группы, полученные продукты представляют несомненный интерес для медицинской химии и органического синтеза.

## 2.5 (*E*)-1,5-Диарилпент-4-ен-1,3-дионы

На последнем этапе работы нами было изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение инденохиноксалииновых илидов по активированной связи C=C (*E*)-1,5-диарилпент-4-ен-1,3-дионов **5**. Несмотря на большой синтетический потенциал ендионов **5** [69–71], ранее они никогда не применялись в качестве диполярофилов в [3+2]-ЦП. Отличительной чертой этих сопряженных алкенов является наличие в их структуре 1,3-дикарбонильного фрагмента, который должен легко вступать в реакции циклоконденсации с образованием новых гетероциклических конъюгатов.

Для разработки регио- и стереоселективного метода синтеза спиро[инденохиноксалин-пирролизидинов] **18** была проведена оптимизация условий трехкомпонентной реакции между 1,5-дифенилпент-4-ен-1,3-дионом **5a**, 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оном **6a** и L-пролином (схема 2.9, таблица 2.8).

Было обнаружено, что в спиртах (метанол, этанол, изопропанол) с использованием 1.2 экв. пролина реакция протекает уже при 25–35 °С и ведет к образованию продукта **18a** в качестве индивидуального *эндо*-изомера с выходами 59–85% (пункты 1–5). При повышении температуры до 65 °С в метаноле выход продукта **18a** понижается до 11% из-за значительного осмоления (пункт 8). В то же время выход возрастает при использовании избытка (1.5 экв.) пролина (пункт 6). В ацетонитриле и диоксане целевой продукт **18a** образуется с хорошими выходами (пункты 9 и 10), однако в обоих случаях имелись проблемы с полным удалением растворителя. В бензоле и толуоле аддукт **18a** не был получен даже при нагревании. Наилучший выход соединения **18a** (94%) был достигнут, когда реакцию проводили в изопропиловом спирте при 35 °С в течение 24 ч с избытком пролина (пункт 7). Образование побочных продуктов зафиксировано не было (по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H реакционных смесей).

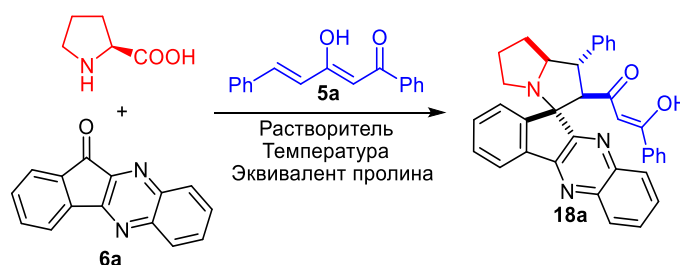


Схема 2.9

Таблица 2.8 – Оптимизация условий реакции образования **18a**\*

Пункт	Экв. пролина	Растворитель	Температура, °С	Выход, %
1	1.2	MeOH	25	59
2	1.2	MeOH	30	72
3	1.2	EtOH	30	71
4	1.2	<i>i</i> -PrOH	30	68
5	1.2	MeOH	35	79
6	1.5	MeOH	35	85
<b>7</b>	<b>1.5</b>	<b><i>i</i>-PrOH</b>	<b>35</b>	<b>94</b>
8	1.2	MeOH	65	11
9	1.2	MeCN	30	75
10	1.2	1,4-Диоксан	30	81
11	1.2	Бензол	60	–
12	1.2	Толуол	60	–

\* Условия: 0.25 ммоль **5a** и **6b** грели в 2 мл растворителя в течение 24 ч.

В оптимизированных условиях соответствующие *эндо*-спиро[инденохиноксалин-пирролизидины] **18a–m** были синтезированы из (*E*)-1,5-диарилпент-4-ен-1,3-дионов **5a–m**, инденохиноксалинона **6a** и пролина с выходами 40–97%. *Эндо*-спиро[инденопиридопиразин-пирролизидины] **18n–v** были получены аналогичным образом из инденопиридопиразинона **6b** при 45 °С в течение 48 ч с выходами 37–82% (схема 2.10, таблица 2.9), причем целевые продукты были выделены из реакционной смеси в аналитически чистом виде с помощью фильтрования и последующей промывки.

Как видно из данных таблицы 2.9, донорно-акцепторные свойства заместителя Ag<sup>1</sup> в бензоильной группе исходного ендиона **5** практически не оказывают влияния на выход аддуктов **18**. С другой стороны, введение электронодонорной группы в заместитель Ag<sup>2</sup> или его замена на 2-тиенильную группу понижают выход до 44–73%. Так, самые низкие выходы наблюдались у соединений **18i** и **18v**, содержащих 4-MeO-группу в обоих арильных заместителях (40 и 37% соответственно). В то же время выходы производных спироинденохиноксалинов **18a–m** были в целом на 3–28% выше выходов аналогичных производных спироинденопиридопиразинов **18n–v**, что, по-видимому, связано с более низкой растворимостью исходного инденопиридопиразинона **6b** в изопропиловом спирте.

1,3-Диполярное циклоприсоединение менее активного инденохиноксалин-тиапролинового азометин-илида к ендионам **5a–d** и **f** происходило только при 65 °С в течение 48 ч и вело к получению *эндо*-спиро[инденохиноксалин-тиапирролизидинов] **19a–e** с выходами 50–78% (таблица 2.9). Образование других регио- и стереоизомеров также не наблюдалось.

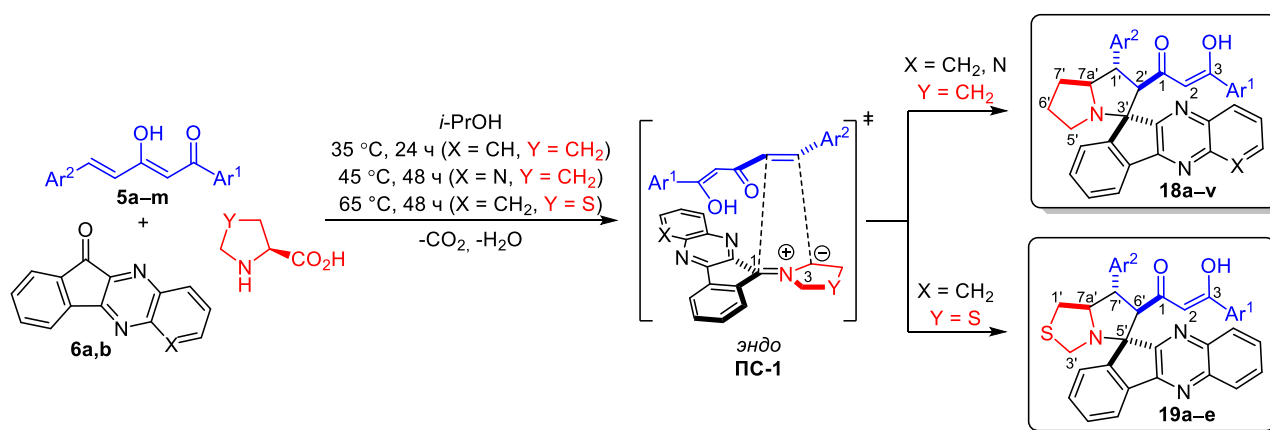


Схема 2.10

Таблица 2.9 – Выходы спиро[инденохиноксалин-пирролизидинов] **18a–v** и **19a–e**

5	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	X	Y	Продукт	Выход, %
a	Ph	Ph	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18a</b>	94
b	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18b</b>	97
c	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18c</b>	87
d	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18d</b>	93
e	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18e</b>	87
f	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18f</b>	87
g	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18g</b>	73
h	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18h</b>	67
i	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18i</b>	40
j	Ph	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18j</b>	78
k	Ph	4-Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18k</b>	55
l	2-Тиенил	Ph	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18l</b>	84
m	Ph	2-Тиенил	CH	CH <sub>2</sub>	<b>18m</b>	44
a	Ph	Ph	N	CH <sub>2</sub>	<b>18n</b>	82
b	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	N	CH <sub>2</sub>	<b>18o</b>	69
c	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	N	CH <sub>2</sub>	<b>18p</b>	59
d	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	CH <sub>2</sub>	<b>18q</b>	66
e	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	CH <sub>2</sub>	<b>18r</b>	69
f	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	CH <sub>2</sub>	<b>18s</b>	80
g	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	CH <sub>2</sub>	<b>18t</b>	51
h	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	CH <sub>2</sub>	<b>18u</b>	57
i	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	CH <sub>2</sub>	<b>18v</b>	37
a	Ph	Ph	CH	S	<b>19a</b>	70
b	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	CH	S	<b>19b</b>	67
c	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	CH	S	<b>19c</b>	78
d	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	S	<b>19d</b>	53
f	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	S	<b>19e</b>	50

В отличие от более полярных нитростиролов **1a–e**, реакции арилиденацетонов и халконов со стабилизированными азометин-идами, полученными из инденохиноксалинонов **6** и циклических аминокислот сопровождается образованием связи между более электрофильным β-С атомом диполярофила и менее замещенным С-3 атомом 1,3-диполя, что по видимому связано с орбитальным контролем в реакции



циклоприсоединения. Предполагаемый механизм реакции включает *эндо*-присоединение S-илида [21], конформация которого стабилизирована 1,5-ВЗМО взаимодействием между  $\pi$ -орбиталями атома азота хиноксалинового цикла и С-3 атомом углерода (тия)пролинового фрагмента [72] (схема 2.10). В *экзо* переходном состоянии 1,3-дикарбонильный и хиноксалиновый фрагменты, а также заместитель  $Ar^2$  и (тия)пролиновый остаток расположены непосредственно друг под другом, что делает его менее стабильным из-за возникающих стерических затруднений.

В ЯМР  $^1H$  спектрах соединений **18** и **19**, зарегистрированных в ДМСО- $d_6$ , сигнал протона Н-2' (Н-6' в соединениях **19**) проявлялся в виде дублета на 4.41–4.59 м. д. с КССВ  $^3J_{2',1'} = 11.4$ –12.6 Гц. Бензильный протон Н-1' (Н-7' в соединениях **19**) наблюдался в виде дублета дублетов при 4.11–4.55 м. д. с КССВ  $^3J_{1',2'} = 11.4$ –12.6 Гц и  $^3J_{1',7a'} = 8.8$ –9.6 Гц. Высокие значения КССВ указывают на *транс,транс* расположение атомов водорода Н-1' (Н-7'), Н-2' (Н-6') и Н-7a' в (тия)пирролизидиновом цикле [18, 55]. Спектры ЯМР  $^1H$  соединений **18** и **19** также содержали синглет винильного Н-2 протона при 5.83–6.04 м. д. и широкий синглет ОН группы в области 14.68–15.57 м. д., что подтверждает существование этих веществ в растворе ДМСО в енольной форме.

Структура и относительная конфигурация циклоаддуктов **18** и **19** были однозначно установлены рентгеноструктурным анализом монокристаллов продуктов **18a** и **18c** (рисунки 2.19 и 2.20). Как видно из рисунков 2.19 и 2.20, эти соединения являются *эндо*-циклоаддуктами, на что указывает *транс* расположение хиноксалинового и 1,3-дикетонового фрагментов относительно пирролизидинового кольца. Согласно этим данным, соединения **18a** и **18c** и в твердой фазе существуют в енольной форме с енольным гидроксилом при атоме углерода, связанном с  $Ar^1$  группой. В кристаллах обоих производных наблюдается внутримолекулярная водородная связь между атомами  $O2H2 \cdots O1$  (рисунок 2.19) или атомами  $O1H1 \cdots O2$  (рисунок 2.20).

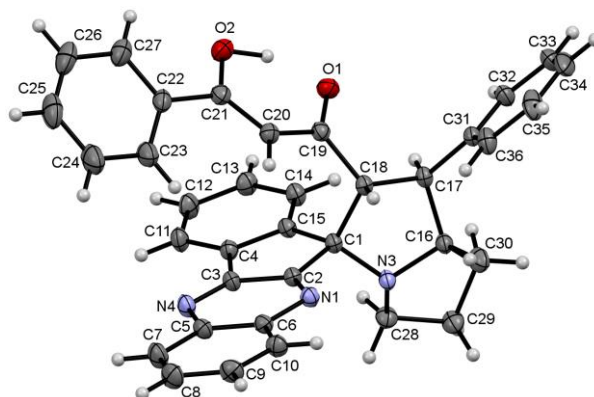


Рисунок 2.19 – Молекулярная структура соединения **18a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 20% вероятностью.

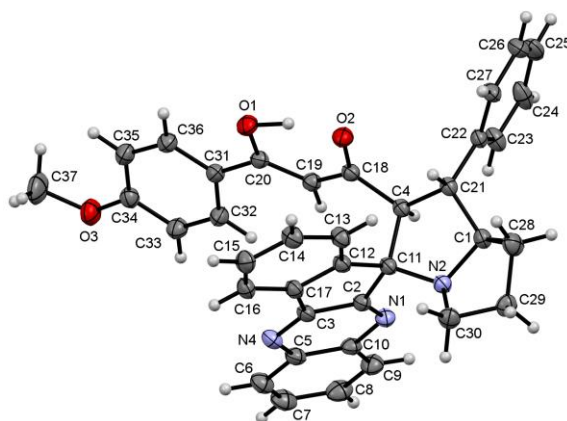


Рисунок 2.20 – Молекулярная структура соединения **18c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 20% вероятностью.

Далее, на ряде репрезентативных примеров была изучена возможность трансформации 1,3-дикетонного фрагмента в пиразольный путем циклоконденсации с арилгидразинами и гидразином. *N*-Арилпиразол-спиро[инденохиноксалин-пирролизидиновые] конъюгаты **20a–i** с выходами 71–91% были синтезированы при кипячении смеси соединений **18a,b,d,e** и соответствующего гидрохлорида арилгидразина в системе EtOH–AcOH (2:1) в течение 5 ч с последующей обработкой полученных гидрохлоридов гидрокарбонатом натрия в кипящем метаноле (схема 2.11, таблица 2.10). Оказалось, что природа растворителя и температура имеют решающее значение для успешного протекания реакции с гидрохлоридом арилгидразинов. Так, при использовании нейтральных (MeOH, EtOH, *i*-PrOH, EtOAc, бензол, 1,4-диоксан) или основных (пиридин) растворителей как при комнатной температуре, так и при нагреве, даже при увеличении времени процесса до 24 ч, из реакционной смеси удалось выделить только исходные вещества. Целевые продукты **20** не удалось получить и в смеси EtOH–AcOH (2:1) при комнатной температуре или при умеренном нагревании. Если реакцию вели в этой же системе растворителей при 70 °С в течение 5 ч, то вместе с целевым пиразолом **20** были выделены значительные количества исходного спироаддукта **18**. Использование свободного арилгидразина не только понижает общий выход реакции, но и затрудняет процесс выделения продуктов.



Схема 2.11

Таблица 2.10 – Выхода *N*-арилпиразольных конъюгатов **20a–i**

<b>20</b>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>3</sup>	Выход, %
<b>a</b>	Ph	Ph	Ph	83
<b>b</b>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	74
<b>c</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	71
<b>d</b>	Ph	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72
<b>e</b>	Ph	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73
<b>f</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	88
<b>g</b>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87
<b>h</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
<b>i</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91

Стоит отметить, что продукты **20** были получены в виде индивидуальных региоизомеров в результате атаки по стерически менее затрудненной ароильной группе соединений **18** более нуклеофильной первичной аминогруппой арилгидразина. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **20a–i**, записанные в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, содержали характеристический синглет пиразольного протона Н-4 в диапазоне 6.70–6.87 м. д. Сигнал протона Н-2' дезэкранирован относительно аналогичного сигнала в соединениях **18** и наблюдался в виде дублета при 4.94–5.03 м. д. с <sup>3</sup>J<sub>2',1'</sub> = 11.2–12.1 Гц. Из-за близости химических сдвигов сигналы бензильного протона Н-1' и протона Н-7а' проявлялись как мультиплет при 4.05–4.21 м. д.

Структура конъюгатов **20** была однозначно установлена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов соединения **20g** (рисунок 2.21).

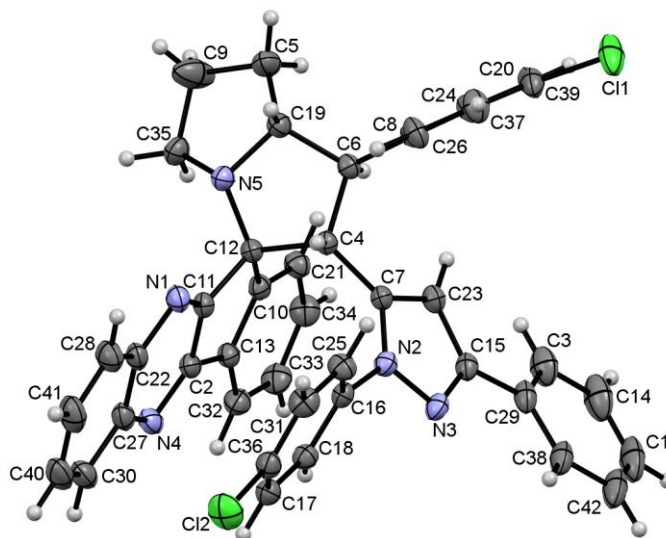


Рисунок 2.21 – Молекулярная структура соединения **20g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 20% вероятностью.

Конъюгаты *NH*-пиразолов **21a–e** с выходами 82–95% были получены из спироаддуктов **18a–e** и гидразингидрата при перемешивании в течение 1 ч с использованием в качестве растворителя ТГФ при комнатной температуре (схема 2.12, таблица 2.11). В спиртах или гексане реакция не протекала из-за низкой растворимости исходных веществ **18**, в то время

как в бензоле, толуоле, диэтиловом эфире и этилацетате выходы целевых пиразолов были значительно ниже.

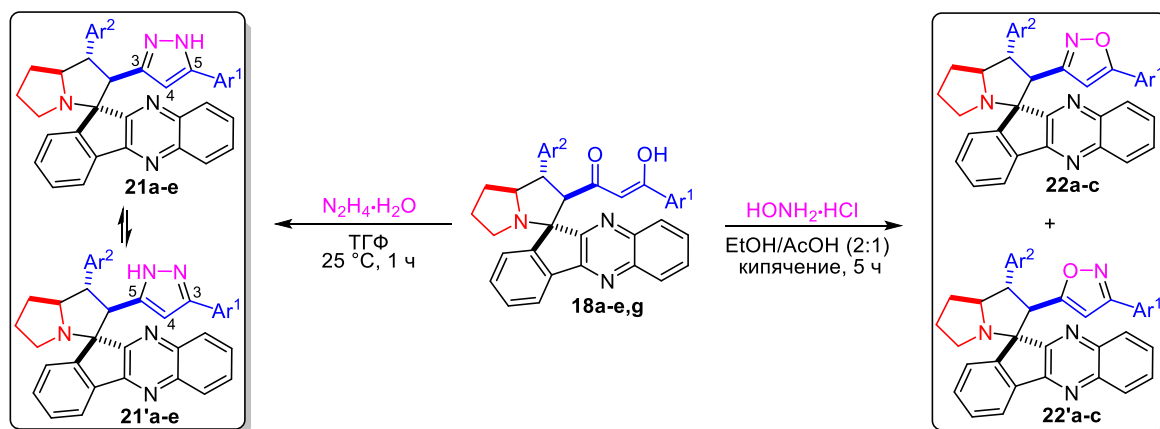


Схема 2.12

Таблица 2.11 – Синтез MH-пиразолов **21** и изоксазолов **22**

18	Продукт	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Соотношение*	Выход, %
				21 : 21' или 22 : 22'	
a	21a	Ph	Ph	1.6 : 1	90
b	21b	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	1 : 1	82
c	21c	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	2 : 1	91
d	21d	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2 : 1	88
e	21e	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1 : 1	95
a	22a + 22'a	Ph	Ph	1 : 1	91
d	22b + 22'b	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	1 : 1	90
g	22c + 22'c	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	1 : 1	88

\* По данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub>.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H MH-пиразолов **21**, записанных в CDCl<sub>3</sub>, наблюдались характеристические синглет протона Н-4 при 5.37–5.47 м. д., дублет протона Н-2' при 4.98–5.07 м. д. с <sup>3</sup>J<sub>2,1'</sub> = 12.8 Гц, дублет дублетов протона Н-1' при 3.87–3.93 м. д. с <sup>3</sup>J<sub>1,2'</sub> = 12.8 Гц и <sup>3</sup>J<sub>1,7a'</sub> = 9.1–9.3 Гц и отсутствовал сигнал NH-протона. В то же время в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H этих же продуктов, зарегистрированных в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub>, наблюдались два синглета NH-протона при 11.96–12.19 и 12.25–12.52 м. д., что указывает на существование равновесия между таутомерами **21** и **21'** в данном растворителе (таблица 2.11).

Это таутомерное равновесие для соединения **21e** было изучено методом спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР при разных температурах (рисунок 2.22). Хотя в рамках данной работы полный анализ формы линии не проводился, динамический ЯМР эксперимент дал нам возможность оценить барьер (ΔG<sup>‡</sup>), разделяющий таутомеры **21e** и **21'e** с помощью уравнения Эйринга [73]. Сигналы NH протонов обоих таутомеров (Δν = 198.0 Гц) коалесцировали при 363 К, из чего следует, что величина барьера ΔG<sup>‡</sup> = 16.6 ккал/моль. Ранее близкие значения ΔG<sup>‡</sup>, 17.0 и

16.5 ккал/моль, были рассчитаны для стирилпиразолов, полученных из ендионов **18** и гидразингидрата [74].

Стоит отметить, что реакция соединений **18a,b,g** с гидрохлоридом гидросиламина в условиях, использованных для получения *N*-арилпиразолов **20**, проходила с высокими выходами, но неселективно. Во всех случаях были получены смеси примерно равных количеств региоизомерных изоксазолов **22a–c** и **22'a–c**, разделить которые не получилось ни перекристаллизацией, ни колоночной хроматографией (схема 2.12, таблица 2.11).

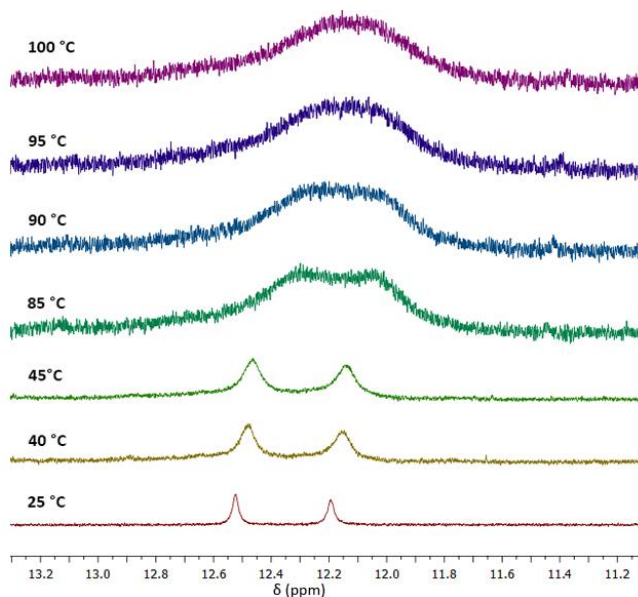


Рисунок 2.22 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр с переменной температурой, таутомеры **21e** и **21'e** в  $\text{DMSO-}d_6$  (сигналы NH протонов).

Далее, отдельные спироциклоаддукты **18a,b,d,e** и пиразольные конъюгаты **20a–i** были протестированы *in vitro* на цитотоксичность против клеточной линии рака шейки матки HeLa. В качестве препарата сравнения был использован противоопухолевый препарат камптотецин [75] (таблица 2.12). Исследование показало, что введение *N*-арилпиразольного фрагмента в спироаддукты **18** значительно увеличивает их противоопухолевую активность – за исключением пиразола **20h**, все изученные конъюгаты проявили  $\text{IC}_{50}$  в микромолярном диапазоне. Соединения **18a,b,e** и **20h** не достигли 50% относительной клеточной жизнеспособности в диапазоне концентраций  $10^{-7}$ – $10^{-4}$  М, а соединение **18d** показало низкую цитотоксичность ( $\text{IC}_{50} = 68.30$  мкМ). Spiro[инденохиноксалин-пирролизидин]-*N*-арилпиразольный конъюгат **20i**, содержащий *p*- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  заместители во всех трех арильных фрагментах, показал самую высокую антипролиферативную активность против раковой линии клеток HeLa ( $\text{IC}_{50} = 1.93$  мкМ), сравнимой с активностью камптотецина.

Таблица 2.12 – Цитотоксичность отдельных соединений **18** и **20** по отношению к линии раковых клеток HeLa

Соединение	IC <sub>50</sub> (мкМ)
<b>18a</b>	>100
<b>18b</b>	>100
<b>18d</b>	68.30 ± 7.51
<b>18e</b>	>100
<b>20a</b>	3.06 ± 0.28
<b>20b</b>	9.33 ± 0.85
<b>20c</b>	2.85 ± 0.26
<b>20d</b>	4.19 ± 0.38
<b>20e</b>	7.58 ± 0.69
<b>20f</b>	7.45 ± 0.68
<b>20g</b>	13.14 ± 1.20
<b>20h</b>	>100
<b>20i</b>	1.93 ± 0.18
<b>Камптотецин</b>	1.66 ± 0.97

Таким образом, был разработан метод регио- и стереоселективного синтеза 3-гидрокси-3-арил-1-(1'-арилспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-(тиа)пирролизидин]-2'-ил)проп-2-ен-1-онов из доступных (*E*)-1,5-диарилпент-4-ен-1,3-дионов. Эти спироаддукты были успешно модифицированы в *NH*-пиразол- и *N*-арилпиразол-спиро[инденохиноксалин-пирролизидиновые] конъюгаты по реакции циклоконденсации с гидразином или арилгидразинами. Такой двухстадийный подход позволяет синтезировать большие ряды сложных молекул с фармакоформными фрагментами. Полученные спироаддукты могут представлять интерес с точки зрения изучения других типов биологической активности, принимая во внимание их низкую цитотоксичность. С другой стороны, почти все полученные арилпиразольные конъюгаты проявили высокую цитотоксичность по отношению к линии раковых клеток HeLa и могут быть рассмотрены в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов.

### 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ<sup>2</sup>

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Nicolet 6700, на фурье-спектрометре Bruker Alpha или Shimadzu IRSpirit-T с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC записаны на спектрометрах Bruker Avance DRX-400 (рабочая частота 400 и 376 МГц соответственно), Bruker Avance-400 (рабочая частота 400 МГц), Bruker Avance 500 (рабочая частота 500 и 471 МГц соответственно) и Bruker Avance NEO (рабочая частота 600 МГц) в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMSO-}d_6$ . Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance DRX-400, Bruker Avance-500 и Bruker Avance NEO (рабочая частота 101, 126 и 151 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMSO-}d_6$ , внутренний стандарт – сигнал растворителя ( $\delta = 77.0$  и  $39.52$  м. д. соответственно). Время смешивания в экспериментах NOESY – 0.3 с. Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электрораспылением) были сняты на приборах Waters Xevo QToF и Bruker maXis Impact HD. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP40. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ.

Рентгеноструктурные исследования проведены при температуре  $22\text{ }^\circ\text{C}$  на дифрактометрах «Xcalibur 3» ( $\text{CuK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} 132.1^\circ$ ), «Xcalibur S» и «Xcalibur Eos» ( $\text{MoK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} 56.6^\circ$  и  $56.4^\circ$  соответственно) с CCD-детектором по стандартной методике. Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным упариванием растворов соответствующих соединений в этилацетате, ацетонитриле или метаноле при комнатной температуре. Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELX97 [76]. Все неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении независимо, атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и включены в уточнение в модели «наездника» с зависимыми тепловыми параметрами. Полные наборы рентгеноструктурных данных депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1523622 для соединения **7a**, депонент CCDC 1523623 для соединения **8a**, депонент CCDC 1523624 для соединения **8d**, депонент CCDC 1915101 для соединения **9f**, депонент CCDC 1915099 для соединения **10d**, депонент CCDC 1915098 для соединения **11c**, депонент CCDC 1915100 для соединения **12e**, депонент CCDC 1583966 для соединения **15a**, депонент CCDC 1568679 для соединения **16f**, депонент CCDC 1568680 для соединения **17b**,

---

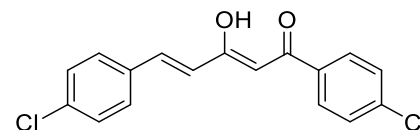
<sup>2</sup> Нумерация соединений соответствует разделу 2.

депонент CCDC 2001015 для соединения **18a**, депонент CCDC 2001016 для соединения **18c**, депонент CCDC 2001017 для соединения **20g**).

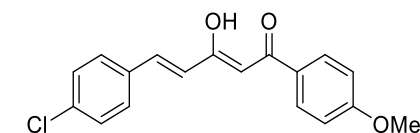
Для изучения противоопухолевой активности использованы клетки рака шейки матки человека HeLa, полученные из Банка клеточных культур Института Цитологии РАН, Санкт-Петербург.

Все использованные растворители были высушены и перегнаны согласно стандартным методикам. Исходные инденохиноксалиноны **6a,b** [14],  $\beta$ -нитростирола [77], 3-нитро-2H-хромены **2a–r** [78, 79], арилиденмалонитрилы **3a–h** [80], арилиденацетоны **4a–f** [81] и диарилпентендионы **5a–m** [82] получены по известным методикам.

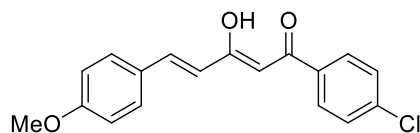
**(2Z,4E)-1,5-Бис(4-хлорфенил)-3-гидроксипента-2,4-диен-1-он (5e).** Выход 66%, желтый порошок, т. пл. 176–177 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2961, 1632, 1581, 1539, 1490. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.29 (1H, с, H-2); 6.60 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-5); 7.38 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.46 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 7.49 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.64 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-4); 7.89 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 16.01 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 97.8; 123.7; 128.9 (2C); 129.1 (2C); 129.3 (2C); 129.4 (2C); 133.6; 134.8; 136.1; 139.0; 139.2; 179.1; 188.6. Найдено, %: С, 63.78; Н, 3.90.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 63.97; Н, 3.79.



**(2Z,4E)-5-(4-Хлорфенил)-3-гидрокси-1-(4-метоксифенил)пента-2,4-диен-1-он (5f).** Выход 56%, желтый порошок, т. пл. 168–169 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2933, 1628, 1585, 1533, 1506. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.88 (3H, с, MeO); 6.28 (1H, с, H-2); 6.59 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-5); 6.97 (2H, д,  $J = 8.9$ , Ar); 7.37 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.48 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.59 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-4); 7.94 (2H, д,  $J = 8.9$ , Ar); 16.14 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 55.6; 97.6; 114.1 (2C); 124.1; 129.1; 129.2 (2C); 129.3 (2C); 129.7 (2C); 133.9; 135.8; 137.9; 163.6; 177.4; 189.6. Найдено, %: С, 68.58; Н, 4.83.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$ . Вычислено, %: С, 68.69; Н, 4.80.



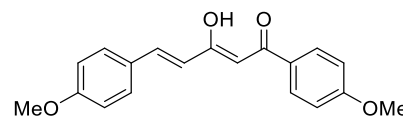
**(2Z,4E)-1-(4-Хлорфенил)-3-гидрокси-5-(4-метоксифенил)пента-2,4-диен-1-он (5h).** Выход 45%, желтый порошок, т. пл. 141–142 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2937, 1629, 1584, 1533, 1505. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.85 (3H, с, MeO); 6.27 (1H, с, H-2); 6.52 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-5); 6.93 (2H, д,  $J = 8.8$ , Ar); 7.44 (2H, д,  $J = 8.7$ , Ar); 7.52 (2H, д,  $J = 8.7$ , Ar); 7.67 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-4); 7.88 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 16.20 (1H уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 55.5; 97.2; 114.6 (2C); 120.9; 127.8; 128.8 (2C); 129.0 (2C); 129.9 (2C); 134.9; 138.8; 140.5; 161.5; 180.7; 187.4. Найдено, %: С, 68.68; Н, 4.83.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$ .





Вычислено, %: С, 68.69; Н, 4.80.

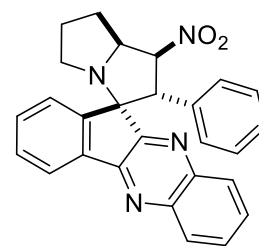
**(2Z,4E)-3-Гидрокси-1,5-бис(4-метоксифенил)пента-2,4-диен-1-он (5i).** Выход 49%, желтый порошок, т. пл. 144–145 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2936, 1630, 1586, 1541, 1506. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.85 (3H, с, MeO), 3.88 (3H, с, MeO); 6.26 (1H, с, H-2); 6.51 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-5); 6.92 (2H, д,  $J = 8.8$ , Ar); 6.96 (2H, д,  $J = 8.9$ , Ar); 7.51 (2H, д,  $J = 8.7$ , Ar); 7.63 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-4); 7.94 (2H, д,  $J = 8.9$ , Ar); 16.30 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 55.5; 55.6; 96.9; 114.0 (2C); 114.5 (2C); 121.2; 128.1; 129.2; 129.6 (2C); 129.7 (2C); 139.3; 161.3; 163.3; 179.0; 188.7. Найдено, %: С, 73.50; Н, 5.85.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 73.53; Н, 5.85.



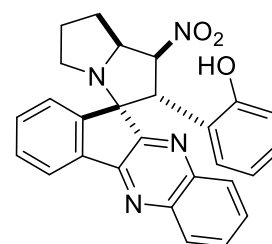
#### Общая методика синтеза соединений 7.

К раствору инденохиноксалинона **6a** или **6b** (1.0 ммоль) и пролина (0.17 г, 1.5 ммоль) в 4 мл пропан-2-ола при перемешивании добавляют соответствующий нитростирол **2** (1.0 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 45 °С для **6a** или при 60 °С для **6b** в течение 4–5 сут (контроль по ТСХ), после чего выпавший продукт отфильтровывают. Фильтрат разбавляют 10 мл насыщенного раствора NaCl и 3 мл воды, образовавшийся осадок объединяют с первично выпавшим осадком, промывают гексаном и  $\text{H}_2\text{O}$ , высушивают и, при необходимости, пересаждают из системы  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –гексан, 1:2.

**(1'S\*,2'S\*,7a'S\*,11S\*)-1'-Нитро-2'-фенилспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизидин] (7a).** Выход 70%, бесцветные призмы, т. пл. 233–234 °С ([55]: 212–214 °С). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1528, 1375, 1339. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.58–2.31 (4H, м, 2  $\text{CH}_2$ ); 2.86 (1H, т,  $J = 7.2$ , CH); 3.48 (1H, д. д. д,  $J = 10.9, 8.3, 5.6$ , CH); 4.93 (1H, д,  $J = 10.3$ , 2'-CH); 5.19–5.26 (1H, м, 7'a-CH); 6.71 (1H, уш. т,  $J = 9.9$ , 1'-CH); 6.78–6.92 (5H, м, Ph); 7.56 (1H, т,  $J = 7.5$ , Ar); 7.65 (1H, т. д,  $J = 7.6, 0.8$ , Ar); 7.69–7.79 (2H, м, Ar); 7.98–8.07 (3H, м, Ar); 8.13–8.21 (1H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 26.0; 27.7; 51.3; 54.2; 64.8; 75.4; 93.0; 122.7; 126.5; 127.4; 128.1; 128.3; 129.1 (2C); 129.6; 129.8; 130.2; 131.2; 132.8; 138.8; 141.1; 142.4; 143.2; 152.9; 162.0. Найдено,  $m/z$ : 435.1813  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 435.1816.

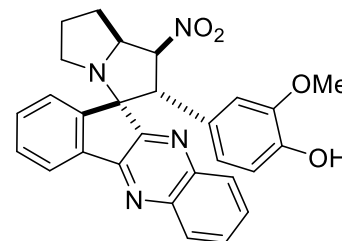


**4-[(1'S\*,2'S\*,7a'S\*,11S\*)-1'-Нитроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизидин]-2'-ил)фенол (7b).** Выход 84%, бежевый порошок, т. пл. 224–225 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1544, 1509,

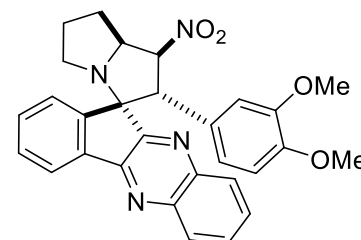


1456, 1370, 1339. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.50–2.24 (4H, м, 2  $\text{CH}_2$ ); 2.43 (1H, т. д,  $J = 8.1, 3.0$ , CH); 3.13–3.22 (1H, м, CH); 5.02 (1H, уш. к,  $J = 7.7$ , 7'-а-CH); 5.51 (1H, д,  $J = 7.6$ , 2'-CH); 6.46 (1H, уш. т,  $J = 7.5$ , 1'-CH); 6.55–6.87 (5H, м, H-3, H-4, H-5, H-6 фенол, OH); 7.52–7.77 (4H, м, Ar); 8.02–8.19 (4H, м, Ar). Найдено,  $m/z$ : 451.1750  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 451.1765.

**2-Метокси-4-[(1'S\*,2'S\*,7a'S\*,11S\*)-1'-нитроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизидин]-2'-ил]фенол (7c).** Выход 82%, желтый порошок, т. пл. 140–141 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1547, 1516, 1465, 1374, 1337. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.55–2.31 (4H, м, 2  $\text{CH}_2$ ); 2.89 (1H, уш. т,  $J = 7.2$ , CH); 2.91 (3H, с, MeO); 3.48 (1H, д. д,  $J = 10.9, 8.3, 5.5$ , CH); 4.84 (1H, д,  $J = 10.3$ , 2'-CH); 5.23 (1H, уш. д. т,  $J = 8.9, 7.9$ , 7'-а-CH); 5.25 (1H, уш. с, OH); 6.22 (1H, д,  $J = 1.6$ , H-3 фенол); 6.32–6.38 (2H, м, H-5, H-6 фенол); 6.59 (1H, т,  $J = 9.8$ , 1'-CH); 7.56 (1H, т. д,  $J = 7.5, 0.9$ , Ar); 7.65 (1H, т. д,  $J = 7.6, 1.2$ , Ar); 7.70–7.75 (2H, м, Ar); 7.98–8.07 (3H, м, Ar); 8.12–8.18 (1H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.3; 26.0; 27.7; 51.2; 54.3; 55.1; 64.8; 75.4; 93.2; 110.3; 113.9; 121.7; 122.7; 124.4; 126.5; 129.1; 129.3; 129.8; 130.2; 131.2; 138.8; 141.0; 142.3; 143.4; 144.8; 145.8; 152.9; 162.3. Найдено,  $m/z$ : 481.1876  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 481.1870.

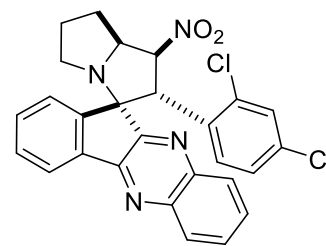


**(1'S\*,2'S\*,7a'S\*,11S\*)-2'-[(3,4-Диметоксифенил)-1'-нитроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизидин] (7d).** Выход 94%, бежевый порошок, т. пл. 223–224 °С ([55]: 202–204 °С). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1534, 1518, 1467, 1447, 1372, 1338. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.59–2.31 (4H, м, 2  $\text{CH}_2$ ); 2.90 (1H, уш. т,  $J = 7.3$ , CH); 3.18 (3H, с, MeO); 3.49 (1H, д. д. д,  $J = 11.0, 8.6, 5.7$ , CH); 3.59 (3H, с, MeO); 4.86 (1H, д,  $J = 10.3$ , 2'-CH); 5.19–5.27 (1H, м, 7'-а-CH); 6.25 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-2 диметоксифенил); 6.32 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-6 диметоксифенил); 6.39 (1H, д,  $J = 8.4, 2.0$ , H-5 диметоксифенил); 6.62 (1H, уш. т,  $J = 9.8$ , 1'-CH); 7.56 (1H, т. д,  $J = 7.5, 0.7$ , Ar); 7.65 (1H, т. д,  $J = 7.6, 1.2$ , Ar); 7.69–7.76 (2H, м, Ar); 8.00–8.07 (3H, м, Ar); 8.12–8.18 (1H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 26.0; 27.7; 51.2; 54.1; 55.1; 55.4; 64.9; 75.4; 93.1; 110.4; 110.9; 120.9; 122.7; 125.0; 126.5; 129.1; 129.2; 129.3; 129.8; 130.2; 131.1; 138.9; 141.1; 142.4; 143.4; 148.1; 152.9; 162.2 (один атом С не обнаруживается). Найдено,  $m/z$ : 495.2014  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 495.2027.



**(1'S\*,2'S\*,7a'S\*,11S\*)-2'-[2,4-Дихлорфенил]-1'-нитроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизидин] (7e).** Выход 77%, белый порошок, т. пл. 182–183 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1549, 1508, 1477, 1443, 1371, 1339. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.

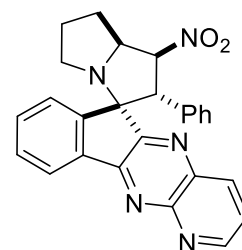
(*J*, Гц): 1.56–2.31 (4H, м, 2 CH<sub>2</sub>); 2.84 (1H, уш. т, *J* = 7.2, CH); 3.50 (1H, д. д. д, *J* = 10.8, 8.3, 5.6, CH); 5.22 (1H, уш. д. т, *J* = 8.8, 8.0, 7'-CH); 5.76 (1H, д, *J* = 10.2, 2'-CH); 6.48 (1H, уш. т, *J* = 9.7, 1'-CH); 6.64 (1H, д. д, *J* = 8.6, 2.1, H-5 дихлорфенил); 7.00 (1H, д, *J* = 8.6, H-6 дихлорфенил); 7.09 (1H, д, *J* = 2.1, H-3 дихлорфенил); 7.55 (1H, т,



д, *J* = 7.4, 1.0, Ar); 7.59 (1H, т. д, *J* = 7.4, 1.3, Ar); 7.74–7.82 (2H, м, Ar); 8.02–8.22 (4H, м, Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 25.9; 27.7; 48.3; 51.0; 64.8; 75.4; 94.7; 122.3; 126.8; 128.1; 129.2; 129.3; 129.5; 129.7; 130.1 (2C); 130.2; 130.5; 130.9; 133.9; 135.8; 138.4; 140.8; 141.9; 142.6; 153.1; 161.6. Найдено, *m/z*: 503.1054 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 503.1036.

**(1'S\*,2'S\*,6S\*,7a'S\*)-1'-Нитро-2'-фенилспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6,3'-пирролизидин] (7f).** Выход 84%, белый порошок, т. пл. 230–231 °С.

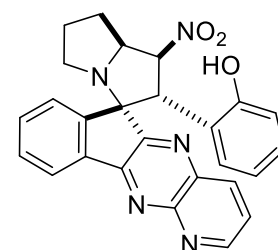
ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1531, 1497, 1377, 1341. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.56–2.31 (4H, м, 2 CH<sub>2</sub>); 2.80–2.90 (1H, м, CH); 3.42–3.52 (1H, м, CH); 4.95 (1H, д, *J* = 10.3, 2'-CH); 5.11–5.22 (1H, м, 7'-CH); 6.66 (1H, уш. т, *J* = 9.8, 1'-CH); 6.77–6.93 (5H, м, Ph); 7.60 (1H, т, *J* =



7.5, 1.1, H-2/H-3); 7.67–7.74 (2H, м, H-8, H-3/H-2); 8.05 (1H, д, *J* = 7.7, H-1/H-4); 8.17 (1H, д, *J* = 7.6, H-4/H-1); 8.52 (1H, д. д, *J* = 8.2, 1.7, H-9); 9.06–9.11 (1H, м, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 26.0; 27.7; 51.1; 54.3; 64.9; 75.2; 92.6; 123.8; 124.3; 126.5; 127.6; 128.1; 128.2; 130.6; 132.1; 132.4; 136.1; 138.2; 138.4; 143.9; 151.5; 153.2; 156.2, 163.4. Найдено, *m/z*: 436.1760 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 436.1768.

**2-[(1'S\*,2'S\*,6S\*,7a'S\*)-1'-Нитроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6,3'-пирролизидин]-2'-ил]фенол (7g).** Выход 48%, бежевый порошок, т. пл. 228–229 °С.

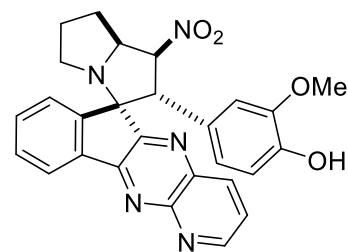
ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1545, 1502, 1455, 1391, 1372, 1344. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.53–2.27 (4H, м, 2 CH<sub>2</sub>); 2.52–2.60 (1H, м, CH); 3.26–3.35 (1H, м, CH); 5.04 (1H, уш. д. т, *J* = 9.4, 7.8, 7'-CH); 5.62 (1H, д, *J* = 8.7, 2'-CH); 6.45 (1H, т, *J* = 7.5, H-5 фенол); 6.57 (1H, д, *J* = 8.6, H-6 фенол); 6.58 (1H, т, *J* = 10.4, 1'-CH); 6.76–6.90 (3H, м, H-3, H-4 фенол, OH); 7.32 (1H, т, *J* = 7.5, 1.1, H-2/H-3); 7.54 (1H, т, *J* = 7.4, 1.1, H-3/H-2); 7.67–7.73 (1H, м, H-8); 7.76 (1H, д, *J* = 7.4, H-1/H-4); 8.14 (1H, д, *J* = 7.7, H-4/H-1); 8.52 (1H, д. д, *J* = 8.2, 1.6, H-9); 9.00–9.08 (1H, м, H-7). Найдено, *m/z*: 452.1706 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 452.1717.



**2-Метокси-4-[(1'S\*,2'S\*,6S\*,7a'S\*)-1'-нитроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6,3'-пирролизидин]-2'-ил]фенол (7h).** Выход 61%, оранжевый порошок, т. пл. 225–226 °С.

ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1578, 1536, 1522, 1497, 1458, 1373, 1343. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400

МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.58–2.31 (4H, м, 2 CH<sub>2</sub>); 2.87 (1H, уш. т, *J* = 7.2, CH); 3.24 (3H, с, MeO); 3.47 (1H, д. д. д, *J* = 10.7, 8.3, 5.5, CH); 4.87 (1H, д, *J* = 10.2, 2'-CH); 5.15 (1H, уш. д. т, *J* = 9.0, 7.9, 7'a-CH); 5.26 (1H, уш. с, OH); 6.17 (1H, уш. с, H-2 фенол); 6.31–6.39 (2H, м, H-5, H-6 фенол); 6.57 (1H, т, *J* = 9.8, 1'-CH); 7.61 (1H, т. д, *J* = 7.5, 0.6, H-2/H-3); 7.66–7.75 (2H, м, H-3/H-2, H-8); 8.04 (1H, д, *J* = 7.8, H-1/H-4); 8.19 (1H, д, *J* = 7.5, H-4/H-1); 8.50 (1H, д. д, *J* = 8.2, 1.7, H-9); 9.07–9.11 (1H, м, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 26.0; 27.7; 51.1; 54.2; 55.2; 64.9; 75.3; 92.6; 110.4; 114.0; 121.1; 123.9; 124.0; 124.3; 126.5; 130.5; 132.1; 136.1; 138.1; 138.4; 144.3; 145.0; 145.9; 151.5; 153.3; 156.2; 163.7. Найдено, *m/z*: 482.1811 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 482.1823.



**(1'S\*,2'S\*,6S\*,7a'S\*)-2'-(3,4-Диметоксифенил)-1'-нитроспиро[индено[1,2-**

**b]пиридо[3,2-е]пиразин-6,3'-пирролизидин] (7i).** Выход 84%,

бежевый порошок, т. пл. 202–203 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1577,

1536, 1517, 1493, 1456, 1422, 1373, 1342. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400

МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.60–2.31 (4H, м, 2 CH<sub>2</sub>); 2.88 (1H,

уш. т, *J* = 7.5, CH); 3.48 (1H, д. д. д, *J* = 10.9, 8.3, 5.6, CH); 3.27

(3H, с, MeO); 3.59 (3H, с, MeO); 4.89 (1H, д, *J* = 10.3, 2'-CH); 5.15 (1H, уш. д. т, *J* = 9.2, 7.9, 7'a-

CH); 6.59 (1H, уш. т, *J* = 9.8, 1'-CH); 6.22 (1H, д, *J* = 1.9, H-2 диметоксифенил); 6.31 (1H, д, *J* =

8.4, H-6 диметоксифенил); 6.37 (1H, д. д, *J* = 8.4, 1.9, H-5 диметоксифенил); 7.61 (1H, т. д, *J* =

7.5, 0.6, H-2/H-3); 7.67–7.71 (1H, м, H-8); 7.72 (1H, т. д, *J* = 7.5, 1.1, H-3/H-2); 8.05 (1H, д, *J* =

7.8, H-1/H-4); 8.20 (1H, д, *J* = 7.5, H-4/H-1); 8.50 (1H, д. д, *J* = 8.3, 1.9, H-9); 9.08–9.11 (1H, м,

H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 26.0; 27.7; 51.1; 54.1; 55.2; 55.5; 64.9; 75.2;

92.6; 110.6; 111.2; 120.2; 123.9; 124.3; 124.6; 126.5; 130.5; 132.0; 136.1; 138.1; 138.4; 144.2;

148.2; 148.3; 151.5; 153.3, 156.2; 163.7. Найдено, *m/z*: 496.1966 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>.

Вычислено, *m/z*: 496.1979.

**(1'S\*,2'S\*,6S\*,7a'S\*)-2'-(2,4-Дихлорфенил)-1'-нитроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-**

**е]пиразин-6,3'-пирролизидин] (7j).** Выход 70%, оранжевый

порошок, т. пл. 231–232 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1544, 1495, 1475,

1371, 1344. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.58–

2.30 (4H, м, 2 CH<sub>2</sub>); 2.81 (1H, уш. т, *J* = 7.4, CH); 3.48 (1H, д. д. д, *J*

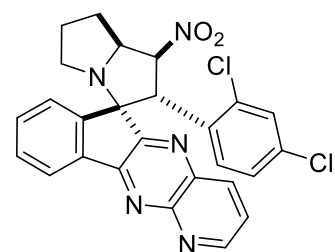
= 14.1, 8.7, 5.9, CH); 5.16 (1H, уш. к, *J* = 8.1, 7'a-CH); 5.77 (1H, д, *J* =

10.1, 2'-CH); 6.42 (1H, уш. т, *J* = 9.7, 1'-CH); 6.65 (1H, д. д, *J* = 8.6, 1.7, H-5 дихлорфенил); 6.96

(1H, д, *J* = 8.6, H-6 дихлорфенил); 7.10 (1H, д, *J* = 1.7, H-3 дихлорфенил); 7.59 (1H, т, *J* = 7.4,

H-2/H-3); 7.65 (1H, т, *J* = 7.4, H-3/H-2); 7.70–7.78 (1H, м, H-8); 8.15 (1H, д, *J* = 7.7, H-1/H-4);

8.18 (1H, д, *J* = 7.5, H-4/H-1); 8.55 (1H, д. д, *J* = 8.2, 1.4, H-9); 9.10–9.18 (1H, м, H-7). Спектр

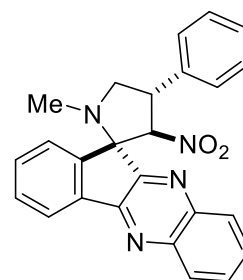


ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.9; 27.7; 48.6; 50.8; 64.9; 75.2; 94.3; 123.5; 124.5; 126.9; 128.0; 129.8; 129.9; 130.0; 130.8; 131.8; 134.1; 135.8; 135.9; 137.8; 138.3; 142.7; 151.6; 153.6; 156.5; 163.1. Найдено,  $m/z$ : 504.0982  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 504.0989.

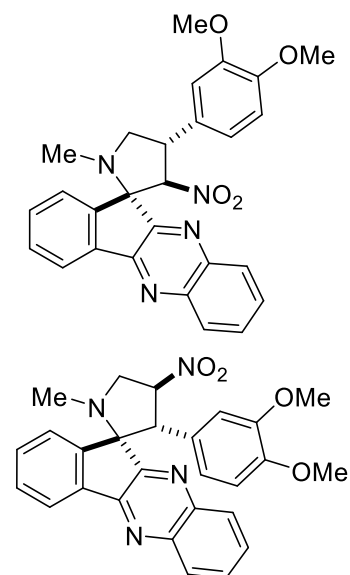
### Общая методика синтеза соединений 8.

К раствору инденохиноксалинона **6a** или **6b** (1.0 ммоль) и саркозина (0.13 г, 1.5 ммоль) в 4 мл 2-пропанола при перемешивании добавляют соответствующий нитростирол **1** (1.0 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 65–80 °С в течение 4–5 сут (контроль по ТСХ), после чего выпавший продукт отфильтровывают. Фильтрат разбавляют 10 мл насыщенного раствора  $\text{NaCl}$  и 3 мл воды, образовавшийся осадок объединяют с первично выпавшим осадком, промывают гексаном и  $\text{H}_2\text{O}$ , высушивают и, при необходимости, пересаждают из системы  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –гексан, 1:2. Индивидуальные стереоизомеры **8b** и **8d** были выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) с последующим пересаждением из системы  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –гексан, 1:2.

**(3'R\*,4'S\*,11R\*)-1'-Метил-3'-нитро-4'-фенилспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,2'-пирролидин] (8a)**. Выход 46%, бесцветные призмы, т. пл. 181–182 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1538, 1491, 1457, 1365, 1335. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.98 (3H, с, Me); 3.74 (1H, уш. т,  $J = 8.8$ , 5a'-CH); 3.94 (1H, уш. т,  $J = 9.2$ , 5b'-CH); 4.77 (1H, уш. к,  $J = 8.6$ , 4'-CH); 5.75 (1H, д,  $J = 8.6$ , 3'-CH); 7.33 (1H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{H}_p$  фенил); 7.43 (2H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{H}_m$  фенил); 7.54–7.70 (5H, м, Ar,  $\text{H}_o$  фенил); 7.73–7.84 (2H, м, Ar); 8.18 (2H, д,  $J = 7.4$ , Ar); 8.23 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 34.8; 46.8; 60.3; 74.9; 98.4; 122.3; 125.6; 127.8; 128.1; 129.0; 129.3; 129.4; 129.8; 130.2; 130.7; 132.1; 138.1, 138.8; 141.5; 142.9; 143.3; 153.5; 162.0. Найдено,  $m/z$ : 409.1659  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 409.1659.



**(3'R\*,4'S\*,11R\*)-4'-(3,4-Диметоксифенил)-1'-метил-3'-нитроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,2'-пирролидин] (8b)** и **(3'S\*,4'S\*,11S\*)-3'-(3,4-диметоксифенил)-1'-метил-4'-нитроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,2'-пирролидин] (8'b)**. Выход 43%, (**8b**:**8'b** = 64:36), желтый порошок, т. пл. 108–109 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1550, 1514, 1461, 1368, 1335. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): основной изомер **8b** (64%, т. пл. 148–149 °С) 1.98 (3H, с, MeN); 3.71 (1H, уш. т,  $J = 8.9$ , 5a'-CH); 3.90 (3H, с, MeO); 3.95 (1H, уш. т,  $J = 9.5$ , 5b'-CH); 4.01 (3H, с, MeO);



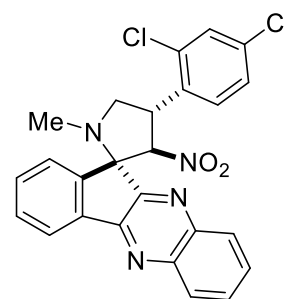
4.72 (1H, уш. к,  $J = 8.8$ , 4'-CH); 5.69 (1H, д,  $J = 8.5$ , 3'-CH); 6.90 (1H, д,  $J = 8.2$ , Н-6 диметоксифенил); 7.18 (1H, д. д,  $J = 8.2$ , 1.9, Н-5 диметоксифенил); 7.23 (1H, д,  $J = 1.9$ , Н-2 диметоксифенил); 7.56–7.64 (3H, м, Ar); 7.74–7.83 (2H, м, Ar); 8.14–8.21 (3H, м, Ar); минорный изомер **8'b** (36%) 2.00 (3H, с, MeN); 3.15 (3H, с, MeO); 3.59 (3H, с, MeO); 4.03 (1H, д. д,  $J = 10.9$ , 3.5, 5a'-CH); 4.30 (1H, уш. т,  $J = 10.3$ , 5b'-CH); 4.63 (1H, д,  $J = 9.7$ , 3'-CH); 6.09 (1H, уш. с, Н-2 диметоксифенил); 6.24–6.32 (3H, м, Н-4', Н-5, Н-6 диметоксифенил); 7.52–8.28 (8H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: **8b** (100%) 34.8; 46.8; 56.0; 56.1; 60.4; 75.0; 98.9; 111.1; 111.6; 120.5; 122.3; 125.6; 129.3; 129.5 (2C); 130.2; 130.8; 131.3; 132.2; 138.0; 141.5; 142.9; 143.4; 148.7; 149.5; 153.6; 162.3. Найдено,  $m/z$ : 469.1885  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 469.1870.

**(3'R\*,4'S\*,11R\*)-4'-(2,4-Дихлорфенил)-1'-метил-3'-нитроспиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,2'-пирролидин]** (**8c**). Выход 46%, белый порошок,

т. пл. 202–203 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1554, 1507, 1479, 1361, 1335.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.97 (3H, с, MeN); 3.73–3.85 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 5.35 (1H, уш. к,  $J = 8.3$ , 4'-CH); 5.73 (1H, д,  $J = 7.9$ , 3'-CH); 7.40 (1H, д. д,  $J = 8.5$ , 1.9, Н-6 дихлорфенил); 7.46 (1H, д,  $J = 1.9$ , Н-3 дихлорфенил); 7.57–7.65 (3H, м, Ar); 7.75–7.85 (2H, м, Ar);

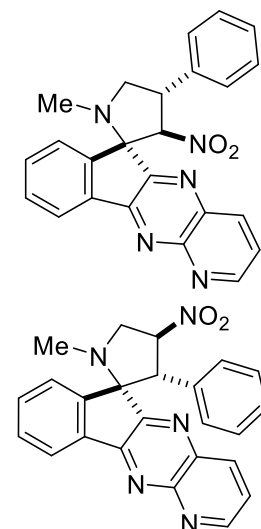
8.02 (1H, д,  $J = 8.5$ , Н-5 дихлорфенил); 8.15–8.23 (3H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 34.7; 42.4; 60.0; 75.0; 97.4; 122.4; 125.5; 127.9; 129.4; 129.5 (2C); 129.6; 129.8; 130.3; 130.9; 132.3; 134.0; 135.3; 135.4; 138.1; 141.4; 142.7; 142.9; 153.5; 161.8. Найдено,  $m/z$ : 477.0872  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 477.0880.



**(3'R\*,4'S\*,6R\*)-1'-Метил-3'-нитро-4'-фенилспиро[индено[1,2-b]пиридо[3,2-e]пиазин-6,2'-пирролидин]** (**8d**) и **(3'S\*,4'S\*,6S\*)-1'-метил-4'-нитро-3'-**

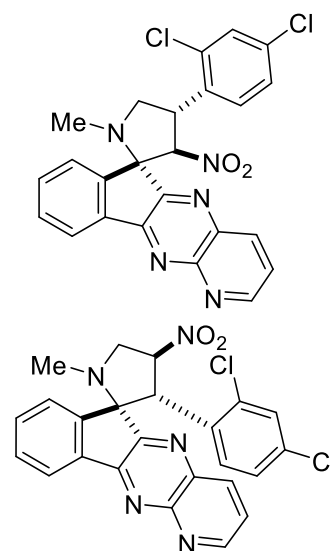
**фенилспиро[индено[1,2-b]пиридо[3,2-e]пиазин-6,2'-пирролидин]** (**8'd**). Выход 33%,

(**7d**:**7'd** = 68:32), коричневый порошок, т. пл. 111–112 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1574, 1548, 1495, 1464, 1385, 1340. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): основной изомер **8d** (68%, светло-желтый порошок, т. пл. 204–205 °С) 1.98 (3H, с, MeN); 3.76 (1H, д. д,  $J = 9.2$ ,  $J = 8.8$ , 5a'-CH); 3.88 (1H, уш. т,  $J = 9.0$ , 5b'-CH); 4.77 (1H, уш. к,  $J = 8.8$ , 4'-CH); 5.75 (1H, д,  $J = 8.8$ , 3'-CH); 7.34 (1H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{H}_p$  фенил); 7.43 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_m$  фенил); 7.60–7.67 (5H, м, Ar,  $\text{H}_o$  фенил); 7.72–7.76 (1H, м, Н-8); 8.29–8.33 (1H, м, Ar); 8.58 (1H, д. д,  $J = 8.2$ , 1.8, Н-9); 9.15–9.19 (1H, м Н-7); минорный изомер **8'd** (32%) 1.97 (3H, с, MeN); 4.04 (1H, д. д,  $J = 10.9$ , 3.6, 5a'-CH); 4.26 (1H, т,  $J = 10.3$ , 5b'-CH); 4.74 (1H, д,  $J = 9.3$ , 3'-CH); 6.32 (1H, т. д,  $J = 9.6$ , 3.6, 4'-CH); 6.68 (2H, д,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_o$  фенил); 6.80 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_m$



фенил); 6.89 (1H, т. т,  $J = 7.5$ ,  $H_p$  фенил); 7.58 (1H, т. д,  $J = 7.5$ , 1.1, H-2/H-3); 7.68–7.72 (1H, м, H-8); 7.75 (1H, т. д,  $J = 7.6$ , 1.1, H-3/H-2); 7.99 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-1); 8.09 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-4); 8.51 (1H, д. д,  $J = 8.2$ , 1.8, H-9); 9.06–9.10 (1H, м, H-7). Найдено,  $m/z$ : 410.1618  $[M+H]^+$ .  $C_{24}H_{20}N_5O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 410.1612.

**(3'R\*,4'S\*,6R\*)-4'-(2,4-Дихлорфенил)-1'-метил-3'-нитроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6,2'-пирролидин] (8e)** и **(3'S\*,4'S\*,6S\*)-3'-(2,4-дихлорфенил)-1'-метил-4'-нитроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6,2'-пирролидин] (8'e)**. Выход 45%, (**7e**:**7'e** = 80:20), коричневатый порошок, т. пл. 204–205 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1555, 1495, 1467, 1384, 1339. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): основной изомер **7e** (80%): 1.97 (3H, с, MeN); 3.70 (1H, д. д,  $J = 9.2$ , 8.6, 5a'-CH); 3.83 (1H, уш. т,  $J = 9.0$ , 5b'-CH); 5.29–5.37 (1H, уш. к,  $J = 8.4$ , 4'-CH); 5.77 (1H, д,  $J = 8.1$ , 3'-CH); 7.39 (1H, д. д,  $J = 8.5$ , 2.1, H-5 дихлорфенил); 7.48 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-3 дихлорфенил); 7.63–7.67 (3H, м, Ar); 7.72–7.77 (1H, м, H-8); 7.90 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-6 дихлорфенил); 8.30–8.34 (1H, м, Ar); 8.54 (1H, д. д,  $J = 8.2$ , 1.8, H-9); 9.16–9.20 (1H, м, H-7); минорный изомер **7'e** (20%) 1.94 (3H, с, MeN); 4.07 (1H, д. д,  $J = 11.0$ , 3.4, 5a'-CH); 4.30 (1H, д. д,  $J = 11.0$ , 9.7, 5b'-CH); 5.55 (1H, д,  $J = 9.1$ , 3'-CH); 6.01 (1H, т. д,  $J = 9.4$ , 3.4, 4'-CH); 6.65 (1H, д. д,  $J = 8.6$ , 2.2, H-5 дихлорфенил); 6.89 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-6 дихлорфенил); 7.06 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-3 дихлорфенил); 7.57 (1H, т. д,  $J = 7.4$ , 0.8, H-2/H-3); 7.68 (1H, т. д,  $J = 7.6$ , 1.1, H-3/H-2); 8.03 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-1); 8.10 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-4); 9.11–9.15 (1H, м, H-7) (остальные сигналы маскируются сигналами основного изомера). Найдено,  $m/z$ : 478.0849  $[M+H]^+$ .  $C_{24}H_{18}Cl_2N_5O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 478.0832.

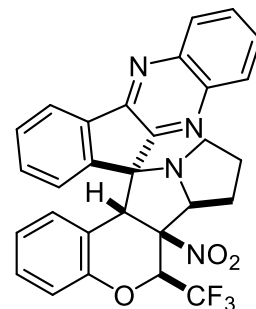


#### Общая методика синтеза спирохромено[3,4-*a*]пирролизидинов 9a–г.

Смесь 0.5 ммоль хромена **2a–г**, 116 мг (0.5 ммоль) 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она **6a** и 86 мг (0.75 ммоль) пролина в 3 мл EtOH перемешивают при 55 °С в течение 3–10 ч (таблица 2.3). Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают последовательно  $H_2O$  ( $5 \times 1$  мл), EtOH ( $3 \times 1$  мл) и  $H_2O$  ( $5 \times 1$  мл) и сушат при 80 °С.

**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-6a-Нитро-6-(трифторметил)-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6*H*-спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизин-11,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (9a)**. Выход 85%, белый порошок, т. пл. 209–210 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1555, 1486, 1455, 1337. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.74–2.85 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 4.51 (1H, т,  $J = 7.7$ , 6b-

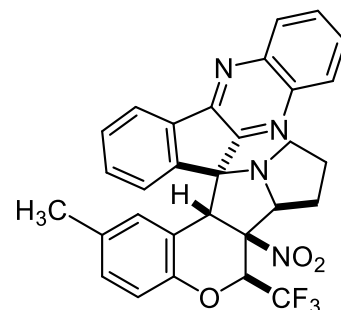
CH); 5.31 (1H, с, 11a-CH); 5.93 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-1); 6.46–6.51 (1H, м, H-2); 6.84–6.91 (2H, м, H-3,4); 7.01 (1H, к,  $J = 6.6$ , 6-CH); 7.74–7.83 (4H, м, H Ar); 7.88 (1H, т,  $J = 7.6$ , H Ar); 8.02 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 8.17 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.19 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 24.5; 27.8; 47.1; 51.5; 68.3; 73.9; 75.0 (к,  $^2J = 31.7$ , C-6); 92.2; 116.4; 122.3; 122.7; 123.1 (к,  $^1J = 282.6$ , CF<sub>3</sub>); 125.1; 126.7; 128.6; 128.8; 129.9; 130.5; 131.1; 133.0; 133.5; 136.9; 137.4; 139.6; 141.3; 144.9; 151.0; 152.8; 161.6.



Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 94.5 (уш. с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 63.50; Н 4.11; N 10.14. С<sub>29</sub>Н<sub>21</sub>Ф<sub>3</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>·Н<sub>2</sub>О. Вычислено, %: С 63.50; Н 4.23; N 10.21.

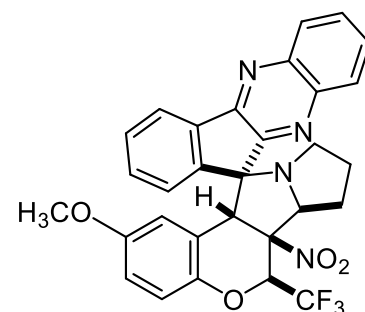
**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-2-Метил-6а-нитро-6-(трифторметил)-6а,6b,7,8,9,11а-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-а]пирролизин-11,11'-индено[1,2-б]хиноксалин] (9b).**

Выход 84%, белый порошок, т. пл. 178–179 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1552, 1501, 1335. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.86 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.75–2.90 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 4.64 (1H, т,  $J = 7.5$ , 6b-CH); 5.27 (1H, с, 11a-CH); 5.68 (1H, уш. с, H-1); 6.68 (1H, д, д,  $J = 8.3$ ,  $J = 1.5$ , H-3); 6.76 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-4); 6.94 (1H, к,  $J = 6.5$ , 6-CH); 7.73–7.84 (4H, м, H Ar); 7.88 (1H, т, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 0.8$ , H Ar); 8.04 (1H, д, д,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.5$ , H Ar); 8.17 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.21 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 19.9; 24.6; 27.8; 47.1; 51.8; 68.4; 73.8; 75.1 (к,  $^2J = 32.0$ , C-6); 92.5; 116.2; 117.9; 122.2; 123.2 (к,  $^1J = 282.2$ , CF<sub>3</sub>); 125.4; 126.7; 128.7; 128.8; 129.4; 130.0; 130.5; 131.1; 131.4; 133.1; 137.5; 139.6; 141.4; 145.0; 149.0; 152.9; 161.5. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 94.7 (уш. с, CF<sub>3</sub>). Найдено,  $m/z$ : 545.1795 [M+H]<sup>+</sup>. С<sub>30</sub>Н<sub>24</sub>Ф<sub>3</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 545.1795.



**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-2-Метокси-6а-нитро-6-(трифторметил)-6а,6b,7,8,9,11а-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-а]пирролизин-11,11'-индено[1,2-б]хиноксалин] (9с).**

Выход 91%, белый порошок, т. пл. 179–180 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1553, 1498, 1336. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.97 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 3.34 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.68 (1H, т,  $J = 7.1$ , 6b-CH); 5.32 (1H, с, 11a-CH); 5.41 (1H, д,  $J = 2.9$ , H-1); 6.47 (1H, д, д,  $J = 9.0$ ,  $J = 2.9$ , H-3); 6.82 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-4); 6.86 (1H, к,  $J = 6.7$ , 6-CH); 7.74–7.85 (4H, м, H Ar); 7.90 (1H, т,  $J = 7.6$ , H Ar); 8.06 (1H, д, д,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.4$ , H Ar); 8.20 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 8.21 (1H, д,  $J = 7.7$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 24.6; 27.6; 47.0; 52.3; 54.6; 68.6; 73.5; 75.5 (к,  $^2J = 32.7$ , C-6); 93.0; 99.5; 109.3; 114.7; 117.4; 119.0; 122.3;

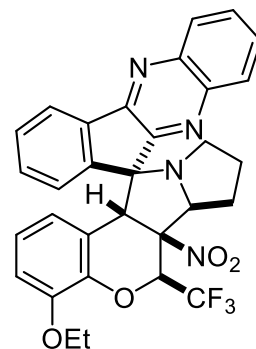




122.8; 123.2 (к,  $^1J = 282.0$ , CF<sub>3</sub>); 128.7; 128.9; 130.0; 130.6; 131.2; 133.1; 139.5; 141.4; 144.9; 145.1; 152.9; 153.9; 161.3. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 94.9 (уш. с, CF<sub>3</sub>). Найдено, *m/z*: 561.1738 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 561.1744.

**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-6a-Нитро-6-(трифторметил)-4-этокси-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизин-11,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (9d).**

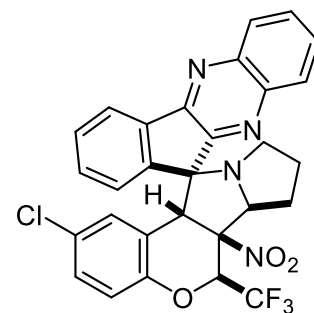
Выход 77%, белый порошок, т. пл. 187–188 °С (с разл.). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1553, 1470, 1336. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.18 (3H, т, *J* = 7.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.74–2.84 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 3.85 (1H, д. к, *J* = 10.0, *J* = 7.0, OCH<sub>A</sub>); 3.87 (1H, д. к, *J* = 10.0, *J* = 7.0, OCH<sub>B</sub>); 4.67 (1H, т, *J* = 7.2, 6b-CH); 5.32 (1H, с, 11a-CH); 5.50 (1H, д, *J* = 7.8, H-1); 6.38 (1H, т, *J* = 8.0, H-2); 6.56 (1H, д. д, *J* = 8.2, *J* = 1.0, H-3); 6.84 (1H, к, *J* = 6.6, 6-CH); 7.73–7.83 (4H, м, H Ar); 7.87 (1H, т. д, *J* = 7.6, *J* = 1.1, H Ar);



8.03 (1H, д. д, *J* = 8.1, *J* = 1.6, H Ar); 8.16 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 8.19 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.4; 24.6; 27.4; 46.6; 52.0; 64.3; 68.6; 73.9; 75.2 (к,  $^2J = 32.1$ , C-6); 92.8; 113.3; 116.5; 119.5; 122.3; 122.6; 123.2 (к,  $^1J = 281.9$ , CF<sub>3</sub>); 126.6; 128.7; 128.8; 129.9; 130.5; 131.1; 133.0; 137.3; 139.6; 141.3 (2C); 145.2; 146.9; 153.0; 161.4. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 95.1 (уш. с, CF<sub>3</sub>). Найдено, *m/z*: 575.1893 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 575.1901.

**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-6a-Нитро-6-(трифторметил)-2-хлор-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизин-11,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (9e).**

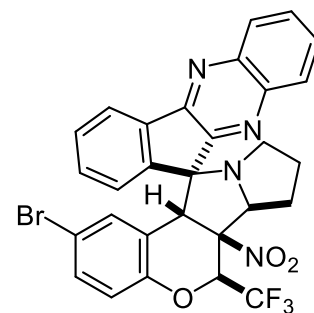
Выход 84%, белый порошок, т. пл. 184–185 °С (с разл.). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1556, 1480, 1406, 1334. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.76–2.86 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 4.62 (1H, т, *J* = 7.4, 6b-CH); 5.35 (1H, с, 11a-CH); 5.85 (1H, д, *J* = 2.2, H-1); 6.93 (1H, д, *J* = 8.9, H-4); 6.95 (1H, д. д, *J* = 8.9, *J* = 2.2, H-3); 7.07 (1H, к, *J* = 6.6, 6-CH); 7.75–7.85 (4H, м, H Ar); 7.90 (1H, т. д, *J* = 7.6, *J* = 1.1, H Ar);



8.06 (1H, д. д, *J* = 8.1, *J* = 1.5, H Ar); 8.17 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 8.22 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 24.4; 27.6; 46.8; 51.3; 68.3; 73.6; 75.0 (к,  $^2J = 31.9$ , C-6); 91.6; 118.1; 120.2; 121.4; 122.1; 122.8 (к,  $^1J = 282.4$ , CF<sub>3</sub>); 124.7; 126.0; 126.6; 128.4; 128.5; 128.7; 129.8; 131.1; 132.9; 137.3; 139.5; 141.3; 144.3; 149.8; 152.6; 161.0. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 95.4 (уш. с, CF<sub>3</sub>). Найдено, *m/z*: 565.1242 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 565.1249.

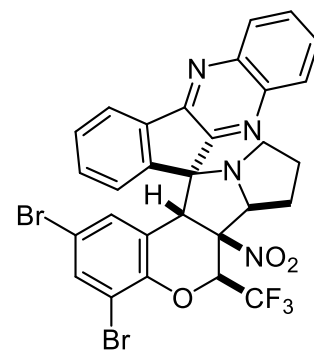
**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-2-Бром-6a-нитро-6-(трифторметил)-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизин-11,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (9f).**

Выход 78%, белый порошок, т. пл. 166–167 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1556, 1475, 1337. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.72–2.89 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.62 (1H, т,  $J = 7.3$ , 6b-CH); 5.34 (1H, с, 11a-CH); 5.99 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-1); 6.87 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-4); 7.02–7.10 (2H, м, H-3, 6-CH); 7.74–7.86 (4H, м, H Ar); 7.90 (1H, т,  $J = 7.6$ , H Ar); 8.07 (1H, д,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.6$ , H Ar); 8.16 (1H, д,  $J = 7.6$ , H Ar); 8.22 (1H, д,  $J = 7.5$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 24.6; 28.0; 47.5; 50.9; 68.3; 74.1; 74.9 (к,  $^2J = 32.1$ , C-6); 91.3; 113.9; 118.7; 120.8; 122.3; 123.0 (к,  $^1J = 281.2$ ,  $\text{CF}_3$ ); 127.1; 127.8; 128.7; 128.9; 130.2; 130.8; 131.4; 131.6; 133.1; 137.5; 139.6; 141.5; 144.4; 150.2; 152.8; 161.4. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 94.4 (уш. с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено,  $m/z$ : 609.0719  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 609.0723.



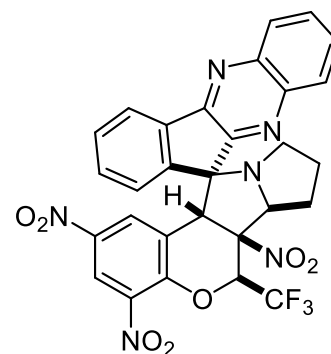
**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-2,4-Дибром-6a-нитро-6-(трифторметил)-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-a]пирролизин-11,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (9g).**

Выход 87%, белый порошок, т. пл. 198–199 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1554, 1451, 1337. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.77–2.76 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.63 (1H, д, д,  $J = 8.3$ ,  $J = 6.8$ , 6b-CH); 5.42 (1H, с, 11a-CH); 6.00 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-1); 7.13 (1H, к,  $J = 6.6$ , 6-CH); 7.43 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-3); 7.76–7.84 (4H, м, H Ar); 7.89 (1H, т, д,  $J = 7.6$ ,  $J = 1.1$ , H Ar); 8.05 (1H, д, д,  $J = 8.6$ ,  $J = 1.6$ , H Ar); 8.13 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 8.19 (1H, д,  $J = 7.5$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 24.6; 27.7; 46.9; 51.1; 68.3; 73.9; 75.0 (к,  $^2J = 32.5$ , C-6); 90.6; 111.2; 113.9; 122.2; 122.4; 122.7 (к,  $^1J = 282.6$ ,  $\text{CF}_3$ ); 126.9; 127.2; 128.5; 128.8; 130.1; 130.7; 131.3; 133.1; 133.8; 137.3; 139.7; 141.4; 144.3; 147.1; 152.6; 161.2. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 94.4 (уш. с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 50.63; Н 2.70; N 7.92.  $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 50.61; Н 2.78; N 8.14.



**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-2,4,6a-Тринитро-6-(трифторметил)-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-a]пирролизин-11,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (9h).**

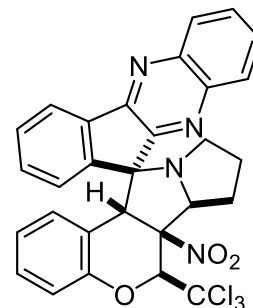
Выход 78%, серый порошок, т. пл. 170–171 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1552, 1542, 1508, 1470, 1415, 1339. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.77–2.79 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.62 (1H, д, д,  $J = 8.4$ ,  $J = 6.6$ , 6b-CH); 5.70 (1H, с, 11a-CH); 7.03 (1H, д,  $J = 2.7$ , H-1); 7.71 (1H, к,  $J = 6.2$ , 6-CH); 7.77–7.88 (4H, м, H Ar); 7.94 (1H, т, д,  $J = 7.6$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 8.00–8.04 (1H, м, H Ar); 8.17–8.21 (2H, м, H Ar); 8.42 (1H, д,  $J = 2.7$ , H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$



(101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 24.6; 28.1; 47.7; 49.7; 68.1; 74.3; 75.6 ( $k, {}^2J = 32.9$ , C-6); 89.4; 120.5; 122.3 ( $k, {}^1J = 282.4$ , CF<sub>3</sub>); 122.5; 122.6; 124.4; 127.2; 128.7; 128.9; 130.2; 130.9; 131.6; 133.2; 137.5; 137.7; 139.8; 140.4; 141.5; 143.3; 148.1; 152.5; 161.0. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 93.8 (уш. с, CF<sub>3</sub>). Найдено,  $m/z$ : 621.1337 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 621.1340.

**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-6a-Нитро-6-(трихлорметил)-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-a]пирролизин-11,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (9i).** Выход 82%,

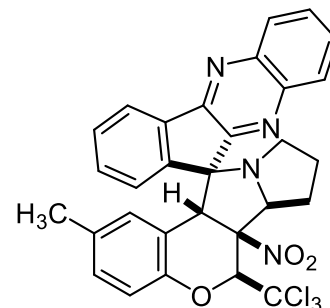
белый порошок, т. пл. 173–174 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1548, 1490, 1457, 1335. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.70–2.69 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 5.13 (1H, д. д,  $J = 9.3, J = 6.1$ , 6b-CH); 5.26 (1H, с, 11a-CH); 5.92 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-1); 6.47 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-2); 6.82 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-4); 6.88 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-3); 7.25 (1H, с, 6-CH); 7.72–7.90 (5H, м, H Ar); 8.02 (1H, д. д,  $J = 7.6, J = 1.9$ , H Ar); 8.14 (1H, д,  $J = 7.9$ , H Ar);



8.18 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 24.1; 28.6; 45.8; 53.1; 68.8; 72.9; 83.0; 92.6; 96.5; 115.9; 122.1; 122.2; 124.6; 126.3; 128.7; 128.9; 129.8; 130.9; 131.5; 132.8; 133.8; 136.5; 137.4; 139.5; 141.3; 144.5; 150.8; 152.6; 161.3. Найдено, %: С 59.14; Н 3.76; N 9.51. C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·0.5H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 59.15; Н 3.77; N 9.51.

**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-2-Метил-6a-нитро-6-(трихлорметил)-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-a]пирролизин-11,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (9j).**

Выход 87%, белый порошок, т. пл. 174–175 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1546, 1502, 1333. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.68 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.73–2.71 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 5.13 (1H, д. д,  $J = 9.3, J = 6.0$ , 6b-CH); 5.20 (1H, с, 11a-CH); 5.66 (1H, уш. с, H-1); 6.68 (1H, д. д,  $J = 8.3, J = 1.5$ , H-3); 6.71 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-4); 7.16 (1H, с, 6-CH); 7.73–7.86 (4H, м, H Ar); 7.87

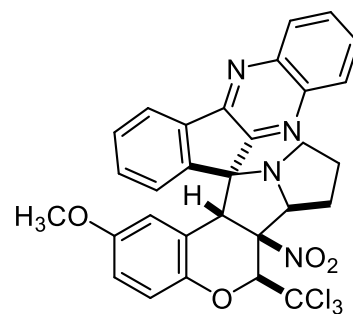


(1H, т. д,  $J = 7.6, J = 1.1$ , H Ar); 8.04 (1H, д. д,  $J = 7.9, J = 1.4$ , H Ar); 8.13 (1H, д,  $J = 7.7$ , H Ar); 8.19 (1H, д,  $J = 7.7$ , H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 19.9; 24.3; 28.7; 45.9; 53.4; 69.0; 72.9; 83.1; 92.7; 96.6; 115.8; 122.1; 122.3; 125.0; 126.4; 128.6; 128.8; 129.9; 130.5; 131.0; 133.0; 134.0; 136.6; 137.5; 139.6; 141.8; 145.2; 149.8; 153.0; 161.4. Найдено,  $m/z$ : 593.0904 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 593.0909.

**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-2-Метокси-6a-нитро-6-(трихлорметил)-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-a]пирролизин-11,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (9к).**

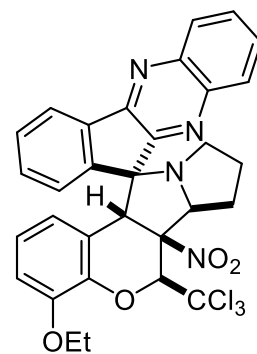
Выход 68%, белый порошок, т. пл. 187–188 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1543, 1498, 1463, 1333. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.69–2.76 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 3.16 (3H,

с, OCH<sub>3</sub>); 5.13 (1H, д. д,  $J = 9.2, J = 6.2$ , 6b-CH); 5.25 (1H, с, 11a-CH); 5.41 (1H, д,  $J = 2.8$ , H-1); 6.46 (1H, д. д,  $J = 8.9, J = 2.8$ , H-3); 6.77 (1H, д,  $J = 8.9$ , H-4); 7.05 (1H, с, 6-CH); 7.75–7.91 (5H, м, H Ar); 8.07–8.07 (1H, м, H Ar); 8.16 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 8.20 (1H, д,  $J = 7.5$ , H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 24.3; 28.5; 45.5; 51.1; 54.5; 69.0; 72.6; 83.6; 93.1; 96.5; 99.1; 108.8; 114.6; 117.1; 119.2; 122.2 122.3; 128.6; 128.9; 130.0; 130.6; 131.1; 133.1; 139.5; 141.4; 145.1; 145.5; 153.0; 153.7; 161.1. Найдено,  $m/z$ : 609.0845 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 609.0858.



**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-6a-Нитро-6-(трихлорметил)-4-этокси-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизин-11,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (9l).**

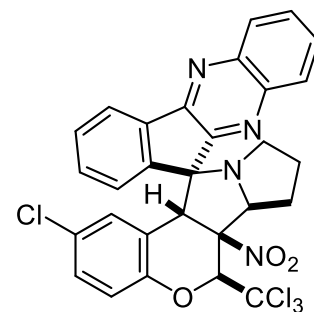
Выход 66%, белый порошок, т. пл. 175–176 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1550, 1472, 1337. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.14 (3H, т,  $J = 7.0$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.71–2.66 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 3.86 (2H, к,  $J = 7.0$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.12 (1H, д. д,  $J = 9.4, J = 6.1$ , 6b-CH); 5.25 (1H, с, 11a-CH); 5.50 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-1); 6.36 (1H, т,  $J = 8.0$ , H-2); 6.55 (1H, д. д,  $J = 8.2, J = 1.1$ , H-3); 7.11 (1H, с, 6-CH); 7.74–7.81 (4H, м, H Ar); 7.85 (1H, т. д,  $J = 7.6, J = 1.1$ , H Ar); 8.03 (1H, д. д,  $J = 8.1, J = 1.7$ , H Ar); 8.12



(1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 8.17 (1H, д,  $J = 7.7$ , H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 14.6; 24.3; 28.6; 45.8; 53.4; 64.8; 69.0; 72.9; 83.3; 92.7; 96.6; 114.4; 116.6; 119.6; 122.3; 122.9; 126.4; 128.7; 128.9; 130.0; 130.6; 131.0; 133.1; 137.5; 139.6; 141.0; 141.4; 145.3; 146.7; 153.0; 161.4. Найдено,  $m/z$ : 623.1004 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 623.1014.

**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-6a-Нитро-6-(трихлорметил)-2-хлор-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизин-11,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (9m).**

Выход 93%, белый порошок, т. пл. 197–198 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1546, 1480, 1334. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.73–2.70 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 5.14 (1H, д. д,  $J = 9.6, J = 6.1$ , 6b-CH); 5.27 (1H, с, 11a-CH); 5.83 (1H, д,  $J = 2.5$ , H-1); 6.86 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-4); 6.94 (1H, д. д,  $J = 8.8, J = 2.5$ , H-3); 7.32 (1H, с, 6-CH); 7.76–7.91 (5H, м, H Ar); 8.06 (1H, д. д,  $J = 8.0, J = 1.4$ , H Ar); 8.14



(1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 8.20 (1H, д,  $J = 7.6$ , H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 24.3; 28.9; 46.6; 52.4; 68.8; 73.5; 82.7; 91.5; 96.3; 117.9; 120.3; 122.3; 122.4; 124.4; 125.5; 126.8; 128.6; 128.9; 129.3; 130.3; 131.3; 132.9; 137.6; 139.7; 141.4; 144.5; 150.2; 152.8; 161.4. Найдено,  $m/z$ : 613.0353 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 613.0362.

**(6*S*\*,6*aS*\*,6*bS*\*,11*S*\*,11*aR*\*)-2-Бром-6*a*-нитро-6-(трихлорметил)-6*a*,6*b*,7,8,9,11*a*-гексагидро-6*H*-спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизин-11,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (9n).**

Выход 76%, белый порошок, т. пл. 195–196 °С (с разл.). ИК спектр,

$\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1545, 1477, 1333. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.

д. (*J*, Гц): 1.73–2.71 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 5.14 (1H, д. д, *J* = 9.7, *J* = 5.9, 6*b*-

CH); 5.27 (1H, с, 11*a*-CH); 5.96 (1H, д, *J* = 2.5, H-1); 6.80 (1H, д, *J* =

8.7, H-4); 7.05 (1H, д. д, *J* = 8.7, *J* = 2.5, H-3); 7.32 (1H, с, 6-CH);

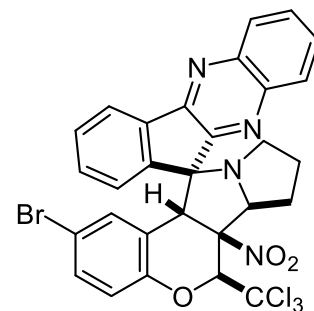
7.76–7.91 (5H, м, H Ar); 8.06 (1H, д. д, *J* = 8.1, *J* = 1.6, H Ar); 8.14

(1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 8.20 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.

д.: 24.4; 28.9; 46.6; 52.3; 68.8; 73.5; 82.6; 91.5; 96.3; 113.3; 118.3; 120.8; 122.2; 126.8; 127.4;

128.6; 128.9; 130.2; 130.7; 131.3; 131.5; 133.2; 137.6; 139.7; 141.5; 144.5; 150.7; 152.8; 161.4.

Найдено, *m/z*: 656.9851 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>BrCl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 656.9857.



**(6*S*\*,6*aS*\*,6*bS*\*,11*S*\*,11*aR*\*)-2,4-Дибром-6*a*-нитро-6-(трихлорметил)-6*a*,6*b*,7,8,9,11*a*-гексагидро-6*H*-спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизин-11,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (9o).**

Выход 87%, белый порошок, т. пл. 181–182 °С (с разл.). ИК спектр,

$\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1553, 1492, 1453, 1334. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.

д. (*J*, Гц): 1.72–2.68 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 5.14 (1H, д. д, *J* = 9.1, *J* =

6.6, 6*b*-CH); 5.34 (1H, с, 11*a*-CH); 5.95 (1H, с, H-1); 7.43 (1H, с, H-3);

7.46 (1H, с, 6-CH); 7.76–7.91 (5H, м, H Ar); 8.06 (1H, д, *J* = 8.1, H Ar);

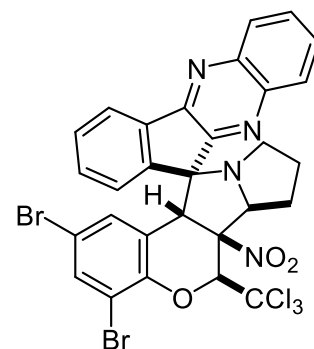
8.11 (1H, д, *J* = 7.9, H Ar); 8.19 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C

(126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 24.4; 29.0; 47.2; 51.9; 68.6; 74.0; 82.8;

90.9; 96.0; 110.8; 113.2; 121.9; 122.2; 126.7; 127.0; 128.5; 128.9; 130.2; 130.8; 131.4; 133.1;

133.7; 137.6; 139.8; 141.5; 144.1; 147.6; 152.6; 161.4. Найдено, *m/z*: 734.8940 [M+H]<sup>+</sup>.

C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 734.8942.



**(6*S*\*,6*aS*\*,6*bS*\*,11*S*\*,11*aR*\*)-2,6*a*-Динитро-6-(трихлорметил)-6*a*,6*b*,7,8,9,11*a*-гексагидро-6*H*-спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизин-11,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (9p).**

Выход 92%, белый порошок, т. пл. 192–193 °С (с разл.). ИК

спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1550, 1522, 1480, 1338. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц,

ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.73–2.74 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 5.18 (1H, д. д, *J*

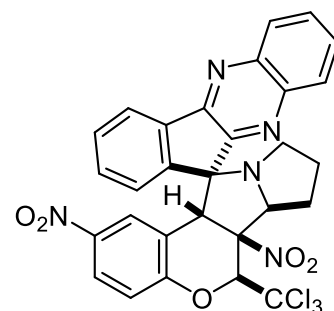
= 9.9, *J* = 6.2, 6*b*-CH); 5.42 (1H, с, 11*a*-CH); 6.79 (1H, д, *J* = 2.6, H-

1); 7.06 (1H, д, *J* = 9.1, H-4); 7.59 (1H, с, 6-CH); 7.74–7.90 (5H, м, H-

3, H Ar); 7.93 (1H, т, *J* = 7.5, H Ar); 8.01 (1H, д. д, *J* = 7.2, *J* = 2.4, H

Ar); 8.14–8.19 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 24.4; 29.2; 47.4;

51.5; 68.7; 74.2; 82.7; 90.3; 95.8; 119.0; 120.8; 122.4; 124.8; 126.9; 127.1; 128.6; 128.9; 130.1;

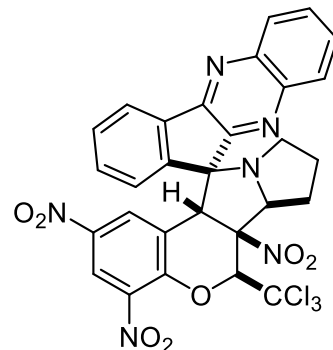


130.2; 130.8; 131.4; 133.2; 137.6; 139.7; 141.0; 141.5; 144.0; 152.6; 161.5. Найдено, %: С 56.04; Н 3.23; N 11.16.  $C_{29}H_{20}Cl_3N_5O_5$ . Вычислено, %: С 55.74; Н 3.23; N 11.21.

**(6S\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-2,4,6a-Тринитро-6-(трихлорметил)-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-a]пирролизин-11,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (9q).**

Выход 94%, светло-желтый порошок, т. пл. 193–194 °С (с разл.).

ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1542, 1470, 1338. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.69–2.70 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 5.18 (1H, д. д,  $J = 10.1$ ,  $J = 6.0$ , 6b-CH); 5.65 (1H, с, 11a-CH); 7.01 (1H, д,  $J = 2.6$ , H-1); 7.77–7.92 (5H, м, 6-CH, H Ar); 7.94 (1H, т. д,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.0$ , H Ar); 8.01 (1H, д. д,  $J = 6.9$ ,  $J = 2.8$ , H Ar); 8.13–8.18 (2H, м, H Ar); 8.41 (1H, д,  $J = 2.6$ , H-3). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.4; 29.2; 48.0; 50.2; 68.5; 74.5; 82.2; 89.0; 95.0; 120.4; 121.9; 122.4; 123.7; 127.3; 128.6; 128.9; 130.3; 130.9; 131.6; 133.1; 137.2; 137.7; 139.8; 140.0; 141.6; 143.2; 148.1; 152.4; 161.3. Найдено, %: С 52.11; Н 2.85; N 12.33.  $C_{29}H_{19}Cl_3N_6O_7$ . Вычислено, %: С 52.00; Н 2.86; N 12.55.

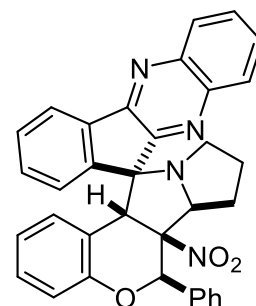


**(6R\*,6aS\*,6bS\*,11S\*,11aR\*)-6a-Нитро-6-фенил-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидро-6H-спиро[хромено[3,4-a]пирролизин-11,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (9r).** Выход 87%,

светло-желтый порошок, т. пл. 214–215 °С (с разл.) (т. пл. 185–187 °С

(EtOH–CHCl<sub>3</sub>, 9:1) [61]). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1538, 1509, 1486, 1452, 1336.

Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.64–2.61 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 4.21 (1H, т,  $J = 7.9$ , 6b-CH); 5.07 (1H, с, 11a-CH); 5.94 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-1); 6.37–6.42 (1H, м, H-2); 6.70 (1H, д. д,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.0$ , H-4); 6.82 (1H, м, H-3); 7.45 (1H, с, 6-CH); 7.48–7.56 (5H, м, H Ph); 7.65–7.90 (5H, м, H Ar); 8.00 (1H, д. д,  $J = 8.3$ ,  $J = 1.1$ , H Ar); 8.05 (1H, д,  $J = 7.6$ , H Ar); 8.19 (1H, д,  $J = 7.7$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.5; 28.7; 47.2; 51.3; 68.2; 75.3; 77.5; 93.9; 116.4; 119.4; 121.3; 122.1; 125.3; 126.6; 127.5 (2C Ph); 128.1; 128.3 (2C Ph); 128.6; 129.0; 129.1; 129.5; 130.2; 130.7; 133.0; 135.2; 137.4; 140.2; 141.3; 146.3; 152.7; 153.2; 162.7. Найдено, %: С 75.82; Н 4.74; N 10.54.  $C_{34}H_{26}N_4O_3$ . Вычислено, %: С 75.82; Н 4.87; N 10.40.



**Общая методика синтеза спирохромено[3,4-с]пирролидинов 10–12.**

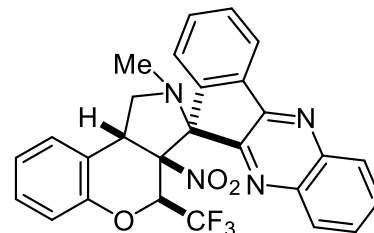
Метод I. Смесь 1.0 ммоль хромена **2a–h,r**, 232 мг (1.0 ммоль) 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она **6a** и 134 мг (1.5 ммоль) саркозина в 5 мл *i*-PrOH перемешивают при 60–65 °С в течение 23–46 ч (таблица 2.3). Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают. К фильтрату добавляют 5 мл H<sub>2</sub>O, выпавший осадок отфильтровывают. Объединенные осадки промывают последовательно H<sub>2</sub>O (5 × 1 мл), *i*-

PrOH (3 × 1 мл) и H<sub>2</sub>O (5 × 1 мл) и сушат при 80 °С. Растворимые в *i*-PrOH продукты **10b**, **11b** и **12b** осаждают 5 мл H<sub>2</sub>O, осадок отфильтровывают и обрабатывают согласно указанной выше процедуре. Индивидуальные изомеры **10d,h** и **11a–e** получены перекристаллизацией из MeCN или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–гексан, 2:1.

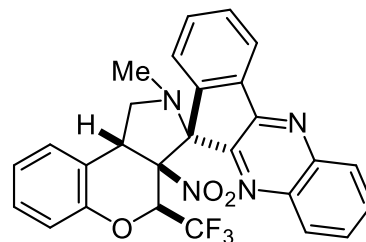
Метод II. Раствор 0.2 ммоль индивидуального изомера **10d,h**, **11a–e** или смеси изомеров **11f** + **12f** (80:20), **10g** + **12g** (23:77) или **10i** + **11i** + **12i** (27:18:55), полученных по методу I, в 3 мл ДМСО перемешивают при 80 °С в течение 24 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 3 мл H<sub>2</sub>O, выпавший осадок отфильтровывают, промывают H<sub>2</sub>O (5 × 1 мл) и сушат при 80 °С. Изомеры **12a–h** очищают колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, элюент CHCl<sub>3</sub>) и при необходимости перекристаллизовывают из MeCN.

**(3R\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-Метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-1,3а,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-3,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (10а), (3S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-1,3а,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-3,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (11а) и (1S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (12а).**

**Изомер 10а** в чистом виде не получен. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.69 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.15 (1H, д, *J* = 9.7, 1-CH<sub>A</sub>); 4.66 (1H, д, д, *J* = 9.7, *J* = 7.1, 1-CH<sub>B</sub>); 5.03 (1H, д, *J* = 7.1, 9b-CH); 5.42 (1H, к, *J* = 6.9, 4-CH); 7.17 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 1.0, H-6); 7.21–7.36 (2H, м, H-7,8); 7.65–8.26 (9H, м, H-9, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 34.1; 61.9; 74.4 (к, *J* = 29.8, C-4); 79.7; 98.0; 116.6; 122.3; 122.7 (к, *J* = 290.2, CF<sub>3</sub>); 124.1; 126.9; 127.8; 128.2; 128.8; 128.9; 129.4; 129.9; 130.7; 131.4; 132.5; 138.7; 139.4; 141.7; 142.4; 149.2; 152.9; 160.3 (сигнал одного атома C перекрывается сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 96.5 (д, *J* = 6.9, CF<sub>3</sub>).



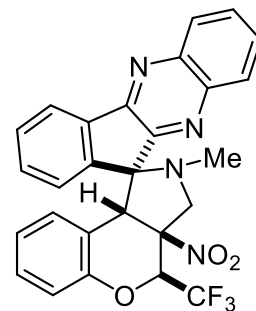
**Изомер 11а.** Светло-желтый порошок, т. пл. 189–190 °С (с разл., MeCN). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1557, 1491, 1460, 1388, 1343. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.74 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.66 (1H, т, *J* = 8.8, 1-CH<sub>A</sub>); 4.16 (1H, т, *J* = 8.8, 1-CH<sub>B</sub>); 5.05 (1H, т, *J* = 8.8, 9b-CH); 5.88 (1H, к, *J* = 6.6, 4-CH); 6.89 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 1.1, H-6); 7.25 (1H, т, д, *J* = 7.4, *J* = 1.1, H-8); 7.30 (1H, т, д, *J* = 7.6, *J* = 1.3, H-7); 7.48 (1H, д, *J* = 7.5, H Ar); 7.61 (1H, д, *J* = 7.5, H-9); 7.69 (1H, т, д, *J* = 7.5, *J* = 1.2, H Ar);



7.73 (1H, т. д,  $J = 7.5, J = 1.0$ , H Ar); 7.79 (1H, д. д. д,  $J = 8.2, J = 6.9, J = 1.2$ , H Ar); 7.86 (1H, д. д,  $J = 8.2, J = 1.2$ , H Ar); 7.88 (1H, д. д. д,  $J = 8.2, J = 6.9, J = 1.5$ , H Ar); 8.15–8.19 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 33.4; 41.6; 58.0; 74.6 (к,  $J = 31.5$ , C-4); 76.9; 100.0; 116.4; 122.0; 122.6 (к,  $J = 285.1$ ,  $\text{CF}_3$ ); 123.0; 123.9; 125.0; 128.4; 128.7; 128.8; 129.3; 129.8; 130.9; 131.3; 132.4; 137.4; 139.2; 141.6; 143.4; 150.9; 153.4; 158.8. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 97.4 (д,  $J = 6.6$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 64.28; Н 3.74; N 11.08.  $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 64.28; Н 3.80; N 11.11.

**Изомер 12а.** Белый порошок, т. пл. 240–241 °С (с разл., MeCN).

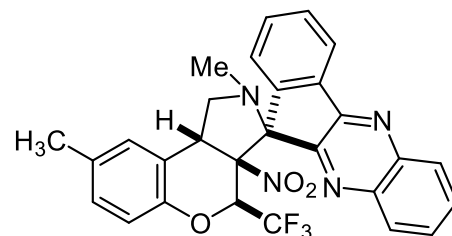
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.81 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.96 (1H, д,  $J = 12.4$ , 3- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.68 (1H, д,  $J = 12.4$ , 3- $\text{CH}_\text{B}$ ); 4.88 (1H, с, 9b-CH); 5.96 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-9); 6.43 (1H, к,  $J = 5.7$ , 4-CH); 6.50–6.58 (1H, м, H-8); 6.90–6.99 (2H, м, H-6,7); 7.73–7.88 (4H, м, H Ar); 7.98 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.05 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 8.16–8.22 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 33.3; 51.4; 58.3; 74.7 (к,  $J = 32.0$ , C-4); 76.2; 89.3; 117.1; 118.0; 122.2; 122.6 (к,  $J = 281.7$ ,  $\text{CF}_3$ ); 123.0; 125.3; 125.9; 128.9 (2C); 129.1; 130.1; 130.9; 131.2; 133.4; 137.5; 139.5; 141.3; 145.6; 150.8; 153.7; 159.5. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 90.3 (д,  $J = 5.7$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено,  $m/z$ : 505.1476  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 505.1482.



**(3R\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2,8-Диметил-3а-нитро-4-(трифторметил)-1,3а,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-3,11'-индено[1,2-б]хиноксалин] (10b), (3S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2,8-диметил-3а-нитро-4-(трифторметил)-1,3а,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-3,11'-индено[1,2-б]хиноксалин] (11b) и (1S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2,8-диметил-3а-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,11'-индено[1,2-б]хиноксалин] (12b).**

**Изомер 10b** в чистом виде не получен. Спектр ЯМР

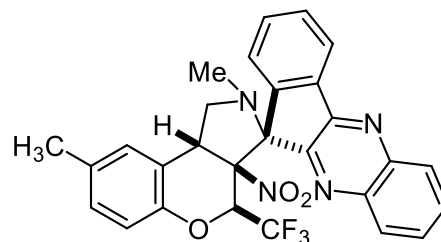
$^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.68 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.34 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.15 (1H, д,  $J = 9.3$ , 1- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.64 (1H, д. д,  $J = 9.3, J = 7.0$ , 1- $\text{CH}_\text{B}$ ); 4.96 (1H, д,  $J = 7.0$ , 9b-CH); 5.34 (1H, к,  $J = 7.0$ , 4-CH); 7.05 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-6); 7.12 (1H, д. д,  $J = 8.2, J = 1.6$ , H-7); 7.45 (1H, д,  $J = 1.6$ , H-9); 7.76–8.26 (8H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 20.4; 34.1; 61.8; 74.4 (к,  $J = 29.6$ , C-4); 79.6; 98.1; 116.4; 122.3; 122.8 (к,  $J = 290.2$ ,  $\text{CF}_3$ ); 126.5; 127.9; 128.7; 128.8; 128.9; 129.5; 129.8; 130.7; 131.4; 132.4; 133.1; 138.7; 139.4; 141.7; 142.4; 147.1; 152.9; 160.3 (сигнал одного атома С перекрывается сигналом ДМСО- $d_6$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 96.5 (д,  $J = 7.0$ ,



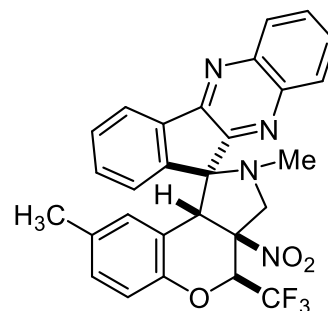


CF<sub>3</sub>).

**Изомер 11b.** Светло-бежевый порошок, т. пл. 204–205 °С (с разл., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–гексан, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1555, 1501, 1464, 1398, 1365, 1338. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.73 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.36 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.65 (1H, т, *J* = 8.8, 1-CH<sub>A</sub>); 4.14 (1H, т, *J* = 8.8, 1-CH<sub>B</sub>); 5.01 (1H, т, *J* = 8.8, 9b-CH); 5.83 (1H, к, *J* = 6.8, 4-CH); 6.79 (1H, д, *J* = 8.2, H-6); 7.10 (1H, д, д, *J* = 8.2, *J* = 1.6, H-7); 7.40 (1H, д, *J* = 1.6, H-9); 7.47 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar); 7.69 (1H, т, д, *J* = 7.5, *J* = 1.3, H Ar); 7.73 (1H, т, д, *J* = 7.5, *J* = 1.0, H Ar); 7.76–7.91 (3H, м, H Ar); 8.13–8.19 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 20.4; 33.4; 41.7; 57.9; 74.8 (к, *J* = 31.4, C-4); 76.9; 100.1; 116.2; 122.0; 122.6 (к, *J* = 285.2, CF<sub>3</sub>); 122.7; 125.0; 128.8; 128.9; 129.0; 129.3; 129.8; 130.9; 131.3; 132.4; 133.0; 137.4; 139.2; 141.6; 143.4; 148.9; 153.4; 158.8. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 97.4 (д, *J* = 6.8, CF<sub>3</sub>). Найдено, *m/z*: 519.1631 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 519.1639.



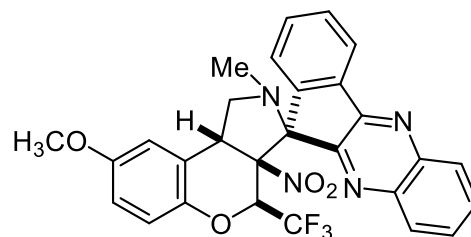
**Изомер 12b.** Белый порошок, т. пл. 214–215 °С (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–гексан, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.70 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.82 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.97 (1H, д, *J* = 12.5, 3-CH<sub>A</sub>); 4.68 (1H, д, *J* = 12.5, 3-CH<sub>B</sub>); 4.80 (1H, с, 9b-CH); 5.70 (1H, д, *J* = 1.6, H-9); 6.38 (1H, к, *J* = 6.0, 4-CH); 6.75 (1H, д, д, *J* = 8.2, *J* = 1.6, H-7); 6.81 (1H, д, *J* = 8.2, H-6); 7.74–7.89 (4H, м, H Ar); 7.97 (1H, д, д, *J* = 8.2, *J* = 1.4, H Ar); 8.06 (1H, д, д, *J* = 8.2, *J* = 1.3, H Ar); 8.15–8.22 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 19.9; 33.2; 51.7; 58.2; 74.7 (к, *J* = 31.2, C-4); 76.1; 89.2; 116.6; 117.5; 121.9; 122.5 (к, *J* = 282.5, CF<sub>3</sub>); 125.5; 125.7; 128.9; 129.0; 129.4; 130.0; 130.7; 131.1; 131.5; 133.3; 137.5; 139.4; 141.3; 145.6; 148.7; 153.7; 159.4. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 90.3 (д, *J* = 6.0, CF<sub>3</sub>). Найдено, *m/z*: 519.1639 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 519.1639.



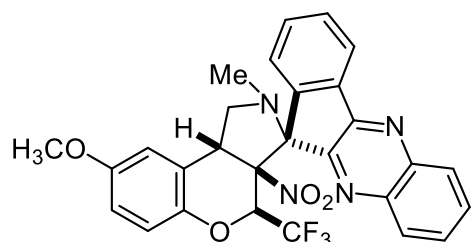
(3R\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-Метил-8-метокси-3a-нитро-4-(трифторметил)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-*c*]пиррол-3,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (10c), (3S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-метил-8-метокси-3a-нитро-4-(трифторметил)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-*c*]пиррол-3,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (11c) и (1S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-метил-8-метокси-3a-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-*c*]пиррол-1,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (12c).

**Изомер 10c** в чистом виде не получен. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.67 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.18 (1H, д, *J* = 9.6, 1-CH<sub>A</sub>); 3.79 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.65 (1H, д, д, *J* = 9.6,

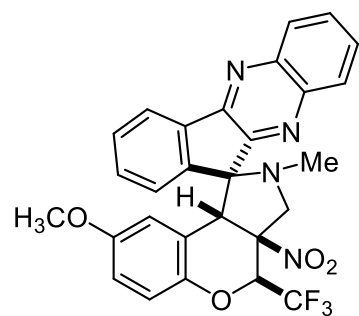
7.3, 1-CH<sub>B</sub>); 5.00 (1H, д,  $J = 7.3$ , 9b-CH); 5.33 (1H, к,  $J = 7.2$ , 4-CH); 6.89 (1H, д, д,  $J = 8.9$ ,  $J = 2.7$ , H-7); 7.10 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-6); 7.27 (1H, д,  $J = 2.7$ , H-9); 7.76–8.26 (8H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 34.1; 55.5; 61.9; 74.7 (к,  $J = 28.7$ , C-4); 79.8; 98.1; 113.2; 114.0; 117.5; 122.3; 122.8 (к,  $J = 290.6$ , CF<sub>3</sub>); 127.9; 128.0; 128.9; 129.5; 129.9; 130.7; 131.5; 132.5; 138.7; 139.4; 141.7; 142.4; 143.0; 152.9; 155.6; 160.3 (сигнал одного атома С перекрывается сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 96.6 (д,  $J = 7.2$ , CF<sub>3</sub>).



**Изомер 11с.** Светло-желтый порошок, т. пл. 209–210 °С (с разл., MeCN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.73 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.67 (1H, т,  $J = 8.9$ , 1-CH<sub>A</sub>); 2.82 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.16 (1H, т,  $J = 8.9$ , 1-CH<sub>B</sub>); 5.04 (1H, т,  $J = 8.9$ , 9b-CH); 5.84 (1H, к,  $J = 6.7$ , 4-CH); 6.84 (1H, д,  $J = 8.9$ , H-6); 6.87 (1H, д, д  $J = 8.9$ ,  $J = 2.7$ , H-7); 7.19 (1H, д,  $J = 2.7$ , H-9); 7.47 (1H, д,  $J = 7.5$ , H Ar); 7.69 (1H, т, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 7.73 (1H, т, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 7.77 (1H, т, д,  $J = 7.6$ ,  $J = 1.4$ , H Ar); 7.85–7.92 (2H, м, H Ar); 8.13–8.20 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 33.5; 42.0; 55.6; 57.9; 74.9 (к,  $J = 31.5$ , C-4); 76.9; 100.1; 112.9; 114.4; 117.3; 122.0; 122.6 (к,  $J = 285.1$ , CF<sub>3</sub>); 123.8; 125.0; 128.8; 129.4; 129.9; 130.9; 131.3; 132.4; 137.4; 139.2; 141.6; 143.4; 144.8; 153.5; 155.5; 158.8. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 97.4 (д,  $J = 6.7$ , CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 63.11; Н 3.94; N 10.60. С<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 62.92; Н 3.96; N 10.48.



**Изомер 12с.** Белый порошок, т. пл. 176–177 °С (с разл., MeCN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.84 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.33 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.98 (1H, д,  $J = 12.6$ , 3-CH<sub>A</sub>); 4.68 (1H, д,  $J = 12.6$ , 3-CH<sub>B</sub>); 4.83 (1H, с, 9b-CH); 5.44 (1H, д,  $J = 2.8$ , H-9); 6.32 (1H, к,  $J = 6.0$ , 4-CH); 6.53 (1H, д, д,  $J = 9.0$ ,  $J = 2.8$ , H-7); 6.87 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-6); 7.76–7.89 (4H, м, H Ar); 7.99 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.07 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 8.17–8.23 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 33.3; 51.9; 54.6; 58.3; 75.0 (к,  $J = 31.8$ , C-4); 76.2; 89.3; 109.2; 114.9; 118.0; 118.6; 122.1; 122.6 (к,  $J = 281.8$ , CF<sub>3</sub>); 126.0; 129.0; 129.1; 130.2; 130.9; 131.3; 133.5; 137.6; 139.5; 141.4; 144.8; 145.6; 153.7; 154.0; 159.4. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 90.3 (д,  $J = 6.0$ , CF<sub>3</sub>). Найдено,  $m/z$ : 535.1591 [M+H]<sup>+</sup>. С<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 535.1588.

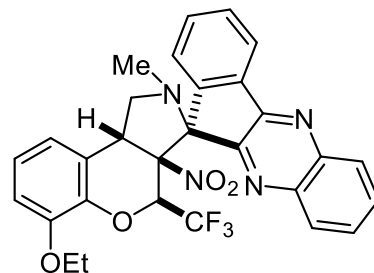


(3R\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-Метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-6-этокси-1,3а,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-3,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (10d),

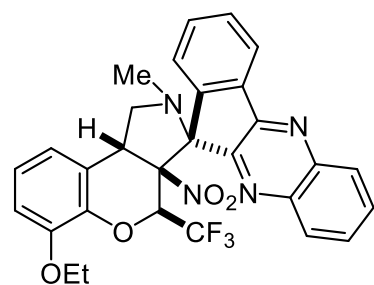
(3S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-6-этокси-1,3а,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-3,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (11d) и

(1S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-6-этокси-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (12d).

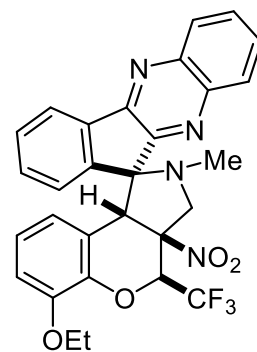
**Изомер 10d.** Светло-желтый порошок, т. пл. 189–190 °С (с разл., MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.39 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.67 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.11 (1H, д,  $J = 9.2$ , 1- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.15 (1H, д, к,  $J = 9.6$ ,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_\text{A}$ ); 4.17 (1H, д, к,  $J = 9.6$ ,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_\text{B}$ ); 4.62 (1H, д, д,  $J = 9.2$ ,  $J = 7.0$ , 1- $\text{CH}_\text{B}$ ); 5.01 (1H, д,  $J = 7.0$ , 9b-CH); 5.48 (1H, к,  $J = 6.9$ , 4-CH); 7.00 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-7(9)); 7.12 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-8); 7.18 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-9(7)); 7.72 (1H, т,  $J = 7.5$ , H Ar); 7.76–7.96 (4H, м, H Ar); 8.12–8.20 (2H, м, H Ar); 8.22–8.27 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.7; 34.1; 58.2; 61.8; 74.5 (к,  $J = 30.2$ , C-4); 79.7; 98.1; 112.0; 119.8; 122.6 (к,  $J = 290.6$ ,  $\text{CF}_3$ ); 122.4; 123.8; 123.9; 127.8; 128.2; 129.4; 129.9; 130.7; 131.4; 132.5; 138.7; 139.0; 139.5; 141.0; 142.4; 147.5; 152.9; 160.2 (сигнал одного атома C перекрывается сигналом ДМСО- $d_6$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 96.6 (д,  $J = 6.9$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено,  $m/z$ : 549.1745  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 549.1744.



**Изомер 11d.** Белый порошок, т. пл. 207–208 °С (с разл., MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.04 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.78 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.68 (1H, т,  $J = 8.8$ , 1- $\text{CH}_\text{A}$ ); 3.73 (1H, д, к,  $J = 9.5$ ,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_\text{A}$ ); 3.91 (1H, д, к,  $J = 9.5$ ,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_\text{B}$ ); 4.18 (1H, т,  $J = 8.8$ , 1- $\text{CH}_\text{B}$ ); 4.94 (1H, т,  $J = 8.8$ , 9b-CH); 5.75 (1H, к,  $J = 6.8$ , 4-CH); 6.91 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-7(9)); 7.09 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-9(7)); 7.14 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-8); 7.42 (1H, д,  $J = 7.6$ , H Ar); 7.64–7.77 (4H, м, H Ar); 7.86 (1H, т,  $J = 7.5$ , H Ar); 8.12–8.20 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.4; 33.4; 40.8; 58.5; 64.1; 73.8 (к,  $J = 31.2$ , C-4); 77.3; 99.8; 111.9; 119.5; 122.1; 122.7 (к,  $J = 286.3$ ,  $\text{CF}_3$ ); 123.7; 124.6; 125.0; 128.7; 129.3; 129.6; 130.7; 131.3; 132.1; 137.6; 139.1; 140.0; 141.7; 143.1; 147.2; 153.3; 158.5. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 98.0 (д,  $J = 6.8$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 63.63; H 4.22; N 10.17.  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 63.50; H 4.23; N 10.21.



**Изомер 12d.** Белый порошок, т. пл. 219–220 °С (с разл., MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.21 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.79 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.87 (1H, д, к,  $J = 9.3$ ,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_A$ ); 3.90 (1H, д, к,  $J = 9.3$ ,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_B$ ); 3.97 (1H, д,  $J = 12.6$ , 3- $\text{CH}_A$ ); 4.67 (1H, д,  $J = 12.6$ , 3- $\text{CH}_B$ ); 4.85 (1H, с, 9b- $\text{CH}$ ); 5.28 (1H, к,  $J = 5.9$ , 4- $\text{CH}$ ); 5.53 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-9); 6.44 (1H, т,  $J = 8.0$ , H-8); 6.63 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-7); 7.74–7.86 (4H, м, H Ar); 8.01 (1H, д,  $J = 8.2$ , H Ar); 8.06 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar);



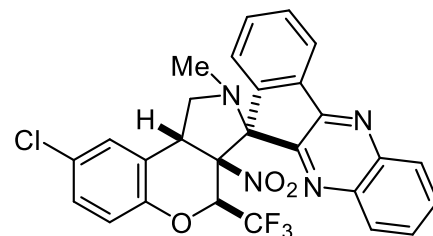
8.14–8.21 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.3; 33.1; 51.5; 58.2; 64.1; 74.8 (к,  $J = 31.7$ ; C-4); 76.1; 89.5; 112.8; 116.3; 118.9; 122.1; 122.5 (к,  $J = 282.0$ ,  $\text{CF}_3$ ); 122.6; 125.7; 128.9; 129.1; 130.0; 130.7; 131.1; 133.3; 137.4; 139.4; 141.0; 141.3; 145.7; 147.1; 153.7; 159.5. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 90.5 (д,  $J = 5.9$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено,  $m/z$ : 549.1746  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 549.1744.

**(3R\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-Метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-8-хлор-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-c]пиррол-3,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (10e),**

**(3S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-8-хлор-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-c]пиррол-3,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (11e) и**

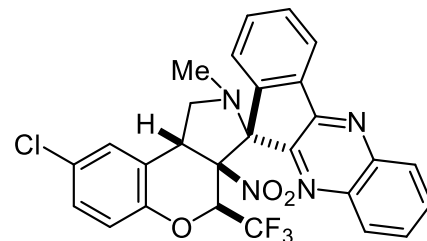
**(1S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-8-хлор-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-c]пиррол-1,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (12e).**

**Изомер 10e** в чистом виде не получен. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 96.4 (д,  $J = 6.9$ ,  $\text{CF}_3$ ).



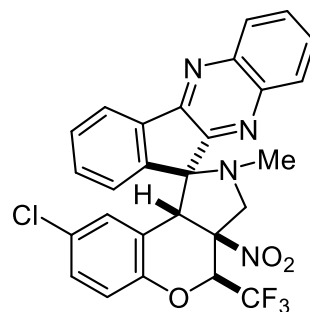
**Изомер 11e.** Светло-желтый порошок, т. пл. 198–199

°С (с разл., MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.74 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.65 (1H, т,  $J = 8.6$ , 1- $\text{CH}_A$ ); 4.18 (1H, т,  $J = 8.6$ , 1- $\text{CH}_B$ ); 5.04 (1H, т,  $J = 8.6$ , 9b- $\text{CH}$ ); 5.93 (1H, к,  $J = 6.7$ , 4- $\text{CH}$ ); 6.87 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-6); 7.34 (1H, д,  $J = 8.7$ ,  $J = 2.5$ , H-7); 7.45 (1H, д,  $J = 7.6$ , H Ar); 7.69 (1H, т, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 7.72–7.76 (2H, м, H-9, H Ar); 7.77–7.80 (2H, м, H Ar); 7.86–7.90



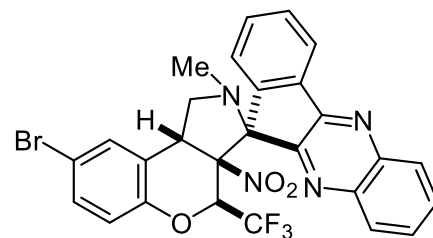
(1H, м, H Ar); 8.14–8.20 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 33.5; 40.9; 58.1; 74.1 (к,  $J = 31.6$ , C-4); 77.1; 99.3; 118.4; 122.2; 122.6 (к,  $J = 285.5$ ,  $\text{CF}_3$ ); 125.1; 125.6; 127.6; 128.3; 128.4; 128.9; 129.3; 129.9; 131.0; 131.4; 132.3; 137.6; 139.1; 141.7; 143.1; 149.5; 153.4; 158.4. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 97.6 (д,  $J = 6.7$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено,  $m/z$ : 539.1097  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 539.1092.

**Изомер 12e.** Белый порошок, т. пл. 159–160 °С (с разл., MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.83 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.96 (1H, д,  $J = 12.7$ , 3- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.70 (1H, д,  $J = 12.6$ , 3- $\text{CH}_\text{B}$ ); 4.94 (1H, с, 9b-CH); 5.86 (1H, д,  $J = 2.3$ , H-9); 6.49 (1H, к,  $J = 5.9$ , 4-CH); 7.00 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-6); 7.03 (1H, д, д,  $J = 8.8$ ,  $J = 2.3$ , H-7); 7.77–7.90 (4H, м, H Ar); 8.00 (1H, д, д,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.0$ , H Ar); 8.08 (1H, д, д,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.0$ , H Ar); 8.20–8.24 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 33.3; 51.1; 58.1; 74.7 (к,  $J = 32.3$ , C-4); 76.1; 88.5; 119.0; 119.8; 122.1; 122.4 (к,  $J = 281.9$ ,  $\text{CF}_3$ ); 124.9; 126.1; 126.3; 128.9; 129.0; 129.1; 130.1; 130.9; 131.4; 133.4; 137.5; 139.4; 141.4; 145.0; 149.6; 153.6; 159.1. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 90.4 (д,  $J = 5.9$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 60.19; Н 3.29; N 10.38.  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 60.18; Н 3.37; N 10.40.

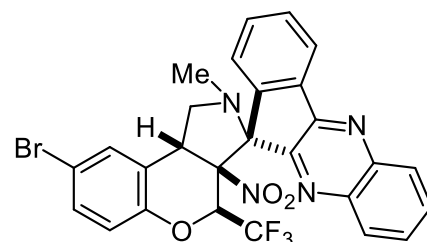


**(3R\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-8-Бром-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пирроло-3,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (10f),**  
**(3S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-8-бром-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пирроло-3,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (11f)** и  
**(1S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-8-бром-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пирроло-1,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалин] (12f).**

**Изомер 10f** в чистом виде не получен. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.69 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.17 (1H, д,  $J = 9.7$ , 1- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.65 (1H, д, д,  $J = 9.7$ ,  $J = 7.1$ , 1- $\text{CH}_\text{B}$ ); 5.16 (1H, д,  $J = 7.2$ , 9b-CH); 5.48 (1H, к,  $J = 7.0$ , 4-CH); 8.22–8.27 (1H, м, H Ar) (сигналы ароматических протонов перекрываются сигналами изомеров **11f** и **12f**). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 96.3 (д,  $J = 7.0$ ,  $\text{CF}_3$ ).

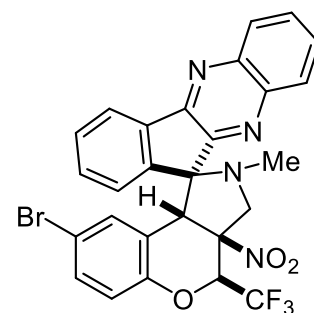


**Изомер 11f** в чистом виде не получен. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.75 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.64 (1H, т,  $J = 8.6$ , 1- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.17 (1H, т,  $J = 8.6$ , 1- $\text{CH}_\text{B}$ ); 5.05 (1H, т,  $J = 8.6$ , 9b-CH); 5.94 (1H, к,  $J = 6.7$ , 4-CH); 6.81 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-6); 7.44–7.48 (2H, м, H Ar); 7.69 (1H, т, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.0$ , H Ar); 7.74 (1H, т, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 7.77–7.80 (2H, м, H Ar); 7.85–7.90 (2H, м, H Ar); 8.14–8.19 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 97.6 (д,  $J = 6.7$ ,  $\text{CF}_3$ ).



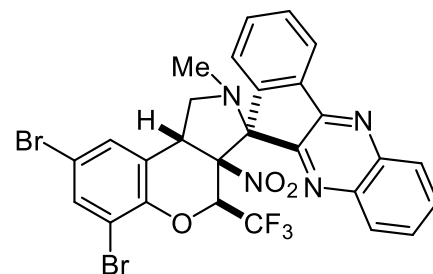
**Изомер 12f.** Белый порошок, т. пл. 157–158 °С (с разл., MeCN). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

1555, 1509, 1478, 1463, 1409, 1380, 1341. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.83 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.96 (1H, д,  $J = 12.6$ , 3- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.70 (1H, д,  $J = 12.6$ , 3- $\text{CH}_\text{B}$ ); 4.95 (1H, с, 9b-CH); 6.01 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-9); 6.49 (1H, к,  $J = 6.0$ , 4-CH); 6.94 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-6); 7.14 (1H, д, д,  $J = 8.8$ ,  $J = 2.3$ , H-7); 7.77–7.90 (4H, м, H Ar); 8.00 (1H, д, д,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.0$ , H Ar); 8.09 (1H, д, д,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.0$ , H Ar); 8.19–8.23 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 33.3; 51.0; 58.1; 74.6 (к,  $J = 32.2$ , C-4); 76.1; 88.5; 114.5; 119.3; 120.3; 122.0; 122.4 (к,  $J = 282.1$ ,  $\text{CF}_3$ ); 126.1; 128.0; 129.0; 129.1; 130.1; 130.9; 131.4; 131.7; 133.4; 137.5; 139.4; 141.4; 145.0; 150.0; 153.6; 159.1. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 90.3 (д,  $J = 6.0$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 55.56; Н 3.23; N 9.41.  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 55.59; Н 3.11; N 9.60.

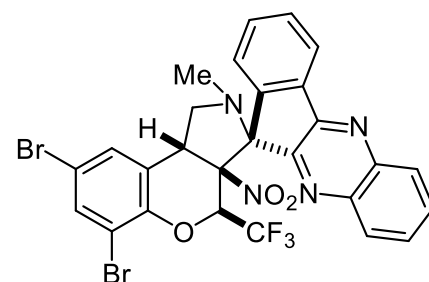


**(3R\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-6,8-Дибром-2-метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-1,3а,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-3,11'-индено[1,2-б]хиноксалин] (10g), (3S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-6,8-дибром-2-метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-1,3а,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-3,11'-индено[1,2-б]хиноксалин] (11g) и (1S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-6,8-дибром-2-метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,11'-индено[1,2-б]хиноксалин] (12g).**

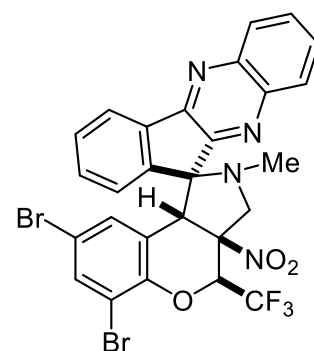
**Изомер 10g** в чистом виде не получен. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.69 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.19 (1H, д,  $J = 9.7$ , 1- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.63 (1H, д, д,  $J = 9.7$ ,  $J = 7.2$ , 1- $\text{CH}_\text{B}$ ); 5.16 (1H, д,  $J = 7.2$ , 9b-CH); 5.71 (1H, к,  $J = 6.9$ , 4-CH); 7.82–8.03 (6H, м, H Ar); 8.06 (1H, д, д,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.1$ , H Ar); 8.15 (1H, д, д,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.1$ , H Ar); 8.19–8.27 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 96.0 (д,  $J = 6.9$ ,  $\text{CF}_3$ ).



**Изомер 11g** в чистом виде не получен. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 97.7 (д,  $J = 6.7$ ,  $\text{CF}_3$ ).



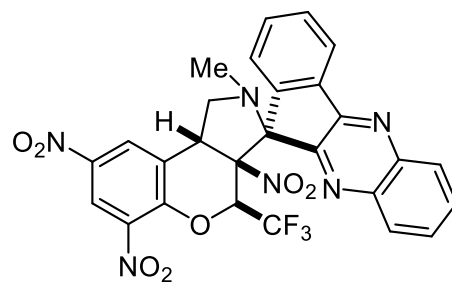
**Изомер 12g.** Светло-желтый порошок, т. пл. 216–217 °С (с разл., MeCN). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1563, 1507, 1454, 1402, 1367, 1338. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.83 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.97 (1H, д,  $J = 12.6$ , 3- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.69 (1H, д,  $J = 12.6$ , 3- $\text{CH}_\text{B}$ ); 5.05 (1H, с, 9b-CH); 6.00 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-9); 6.56 (1H, к,  $J = 5.8$ , 4-CH); 7.56 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-7); 7.79–7.87 (4H, м, H Ar); 8.01 (1H, д, д,  $J =$



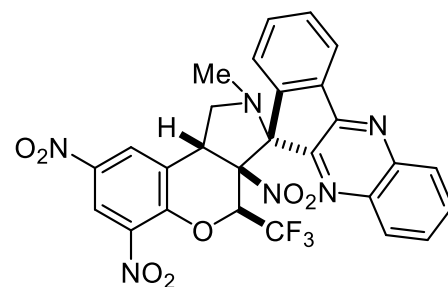
8.1,  $J = 1.0$ , H Ar); 8.09 (1H, д. д,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.0$ , H Ar); 8.19–8.23 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 33.3; 51.1; 57.9; 75.0 (к,  $J = 32.6$ , C-4); 76.0; 88.4; 111.7; 114.3; 121.6; 122.1; 122.2 (к,  $J = 282.4$ ,  $\text{CF}_3$ ); 126.2; 127.4; 128.9; 129.0; 130.2; 131.0; 131.5; 133.4; 134.2; 137.4; 139.5; 141.4; 144.7; 147.1; 153.5; 158.9. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 90.4 (д,  $J = 5.8$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено,  $m/z$ : 660.9689  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 660.9692.

**(3R\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-Метил-3а,6,8-тринитро-4-(трифторметил)-1,3а,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-3,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (10h),**  
**(3S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-метил-3а,6,8-тринитро-4-(трифторметил)-1,3а,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-3,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (11h)** и  
**(1S\*,3aS\*,4S\*,9bR\*)-2-метил-3а,6,8-тринитро-4-(трифторметил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,11'-индено[1,2-b]хиноксалин] (12h).**

**Изомер 10h.** Светло-желтый порошок, т. пл. 240–241 °С (с разл., MeCN). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1564, 1533, 1507, 1471, 1436, 1338. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.72 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.31 (1H, д,  $J = 9.8$ , 1- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.69 (1H, д. д,  $J = 9.8$ ,  $J = 7.2$ , 1- $\text{CH}_\text{B}$ ); 5.44 (1H, д,  $J = 7.2$ , 9b-CH); 6.09 (1H, к,  $J = 6.5$ , 4-CH); 7.79–7.98 (4H, м, H Ar); 8.08 (1H, д. д,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.1$ , H Ar); 8.16 (1H, д. д,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.1$ , H Ar); 8.19–8.28 (2H, м, H Ar); 8.85 (1H, д,  $J = 2.6$ , H-9); 9.08 (1H, д,  $J = 2.6$ , H-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 33.4; 61.0; 74.5 (к,  $J = 30.8$ , C-4); 79.3; 96.4; 119.9; 122.6; 122.0 (к,  $J = 288.5$ ,  $\text{CF}_3$ ); 127.6; 128.8; 129.0; 129.5; 130.0; 130.8; 130.9; 131.7; 132.5; 137.9; 138.5; 139.5; 141.7; 142.2; 142.3; 146.7; 153.0; 159.8 (сигнал одного атома C перекрывается сигналом ДМСО- $d_6$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 95.6 (д,  $J = 6.5$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено,  $m/z$ : 595.1187  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_7$ . Вычислено,  $m/z$ : 595.1184.



**Изомер 11h** в чистом виде не получен. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.79 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.66 (1H, д. д,  $J = 9.3$ ,  $J = 6.6$ , 1- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.32 (1H, т,  $J = 9.3$ , 1- $\text{CH}_\text{B}$ ); 6.43 (1H, к,  $J = 6.6$ , 4-CH); 7.47 (1H, д,  $J = 7.6$ , H Ar); 7.66–8.19 (7H, м, H Ar); 8.77 (1H, д,  $J = 2.6$ , H-9); 8.94 (1H, д,  $J = 2.6$ , H-7) (сигнал протона 9b-CH перекрывается с сигналом протона 9b-CH изомера **12h**). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 34.0; 40.1; 58.4; 73.5 (к,  $J = 31.3$ , C-4); 77.7; 97.2; 119.9; 122.3 (к,  $J = 287.0$ ,  $\text{CF}_3$ ); 122.4; 125.2; 128.3; 128.6; 128.8; 129.3; 129.9; 131.1; 131.6; 132.1; 138.0; 138.7; 139.2; 141.7; 141.9;



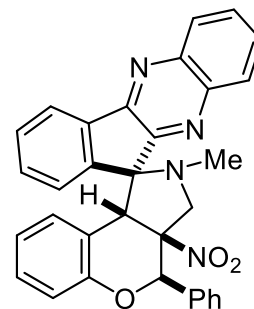
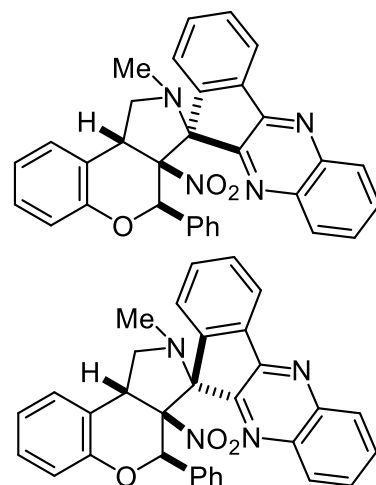
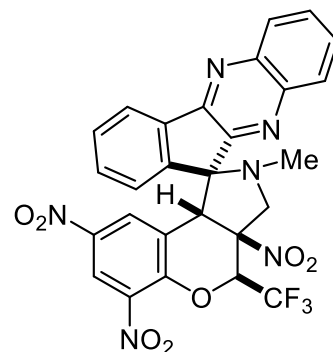
142.0; 147.5; 153.2; 157.4. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 97.5 (д,  $J = 6.6$ ,  $\text{CF}_3$ ).

**Изомер 12h.** Желтый порошок, т. пл. 213–214 °С (с разл., MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.84 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.02 (1H, д,  $J = 12.6$ , 3- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.74 (1H, д,  $J = 12.6$ , 3- $\text{CH}_\text{B}$ ); 5.28 (1H, с, 9b-CH); 6.85 (1H, к,  $J = 5.8$ , 4-CH); 7.05 (1H, д,  $J = 2.6$ , H-9); 7.79–8.28 (8H, м, H Ar); 8.47 (1H, д,  $J = 2.6$ , H-7).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 33.2; 50.4; 57.5; 75.1 (к,  $J = 33.1$ , C-4); 76.0; 87.3; 120.7; 121.7; 121.8 (к,  $J =$

281.8,  $\text{CF}_3$ ); 122.3; 124.2; 124.9; 126.4; 128.9; 129.3; 130.1; 131.0; 131.6; 133.4; 137.6; 139.7; 140.6; 141.6; 144.1; 148.3; 153.5; 158.3. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 90.4 (д,  $J = 5.8$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено,  $m/z$ : 595.1189  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_7$ . Вычислено,  $m/z$ : 595.1184.

**(3R\*,3aS\*,4R\*,9bR\*)-2-Метил-3а-нитро-4-фенил-1,3а,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-3,11'-индено[1,2-б]хиноксалин] (10i), (3S\*,3aS\*,4R\*,9bR\*)-2-метил-3а-нитро-4-фенил-1,3а,4,9b-тетрагидро-2H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-3,11'-индено[1,2-б]хиноксалин] (11i) и (1S\*,3aS\*,4R\*,9bR\*)-2-метил-3а-нитро-4-фенил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,11'-индено[1,2-б]хиноксалин] (12i)** (смесь изомеров **10i** + **11i** + **12i** (27:18:56)). Выход 323 мг (63%, метод I, 24 ч), светло-желтый порошок, т. пл. 242–243 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1589, 1544, 1511, 1490, 1480, 1461, 1454, 1339. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): **изомер 10i**: 1.73 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.25 (1H, д,  $J = 9.1$ , 1- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.70 (1H, д,  $J = 9.1$ ,  $J = 7.3$ , 1- $\text{CH}_\text{B}$ ); 5.29 (1H, д,  $J = 7.3$ , 9b-CH); 5.58 (1H, с, 4-CH); 6.80–7.87 (13H, м, H Ph, H Ar); 8.04 (1H, д,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 8.10–8.25 (3H, м, H Ar); **изомер 11i**: 1.85 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.80 (1H, д,  $J = 9.1$ ,  $J = 5.6$ , 1- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.31 (1H, т,  $J = 9.1$ , 1- $\text{CH}_\text{B}$ ); 5.21 (1H, д,  $J = 9.1$ ,  $J = 5.6$ , 9b-CH); 5.55 (1H, с, 4-CH); 6.16 (1H, д,  $J = 8.7$ ,  $J = 1.2$ , H-6) (остальные сигналы перекрываются сигналами изомеров **10i** и **12i**); **изомер 12i**: 1.81 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.10 (1H, д,  $J = 12.0$ , 3- $\text{CH}_\text{A}$ ); 4.21 (1H, д,  $J = 12.0$ , 3- $\text{CH}_\text{B}$ ); 4.77 (1H, с, 9b-CH); 6.00 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-9); 6.46–6.51 (1H, т,  $J = 7.9$ ,  $J = 1.2$ , H-8); 6.62 (1H, с, 4-CH); 6.83 (1H, д,  $J = 8.7$ ,  $J = 1.2$ , H-6); 6.88–6.93 (1H, м, H-7); 7.52–7.59 (5H, м, H Ph); 7.77–7.86 (4H, м, H Ar); 8.12 (1H, д,  $J = 7.7$ , H Ar); 8.07 (1H, д,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 8.15 (1H, д,



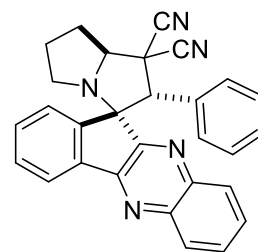


д,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 8.20–8.23 (1H, м, H Ar). Найдено, %: C 72.41; H 4.75; N 10.65.  $C_{32}H_{24}N_4O_3 \cdot H_2O$ . Вычислено, %: C 72.44; H 4.94; N 10.56.

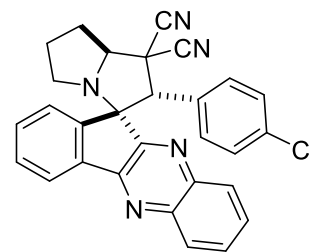
#### Общая методика синтеза соединений 13 и 14.

К суспензии соответствующего инденохиноксалинона **6** (1.0 ммоль) и пролина (0.13 г, 1.1 ммоль) в 4 мл изопропилового спирта при перемешивании добавляют соответствующий арилиденмалонитрил **3** (1.0 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 50 °С 2 сут (для реакций с хиноксалиноном **6a**) или при 60 °С 3 сут (для реакций с пиридопиразином **6b**), после чего охлаждают до комнатной температуры. Соединения **14,m** были получены при 40 °С в течение 4 сут ввиду осмоления реакционной смеси при более высоких температурах. Выпавший осадок отфильтровывают, а фильтрат разбавляют смесью 10 мл насыщенного раствора NaCl и 3 мл воды и получают дополнительное количество осадка. Объединенные осадки промывают сначала гексаном, затем  $H_2O$ , высушивают и, при необходимости, перекристаллизовывают из системы  $CH_2Cl_2$ –гексан, 1:2.

**(2'S\*,7a'S\*,11S\*)-2'-Фенил-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил (13a)**. Выход 75%, бежевый порошок, т. пл. 168–169 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2240 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.91–3.27 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 4.72 (1H, с, 2'-CH); 5.70 (1H, д, д,  $J = 7.0$ , 5.6, 7a'-CH); 6.90–7.11 (5H, м, Ph); 7.50–8.29 (8H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.3; 27.8; 45.7; 48.7; 64.0; 73.6; 75.5; 115.0; 116.8; 122.8; 125.2; 128.4 (2C); 128.8; 129.1; 129.2; 129.5; 130.0 (2C); 130.2; 130.3; 130.6; 131.6; 138.4; 140.6; 142.4; 142.8; 153.0; 160.5. Найдено,  $m/z$ : 440.1861  $[M+H]^+$ .  $C_{29}H_{22}N_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 440.1870.

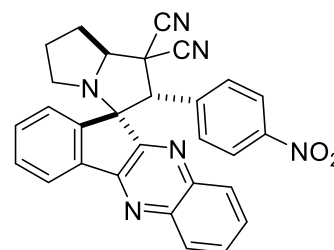


**(2'S\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(4-Хлорфенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил (13b)**. Выход 84%, белый порошок, т. пл. 169–170 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2248 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.96–3.28 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 4.70 (1H, с, 2'-CH); 5.70 (1H, д, д,  $J = 7.7$ , 5.1, 7a'-CH); 6.91 (2H, д,  $J = 8.8$ , H-2'', H-6''); 6.94 (2H, д,  $J = 8.8$ , H-3'', H-5''); 7.50–8.27 (8H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.3; 27.8; 45.5; 48.6; 63.6; 73.7; 75.5; 114.8; 116.6; 122.5; 125.1; 128.4; 128.8 (2C); 129.2; 129.3; 129.7; 130.3; 130.6; 131.4 (2C); 131.6; 138.5; 140.6; 141.7; 142.5; 142.6; 153.0; 160.2. Найдено,  $m/z$ : 480.1562  $[M+Li]^+$ .  $C_{29}H_{20}ClLiN_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 480.1562.



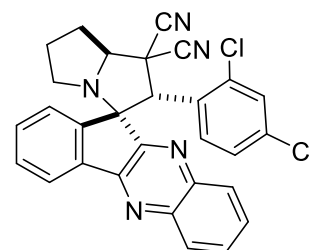
**(2'S\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(4-Нитрофенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил (13с).** Выход 79%, бежевый

порошок, т. пл. 191–192 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2245 (CN), 1520 ( $\text{NO}_2$ ), 1349 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.93–3.26 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.80 (1H, с, 2'-CH); 5.71 (1H, д, д,  $J = 7.2, 5.2$ , 7a'-CH); 7.19 (2H, д,  $J = 8.3$ , H-2'', H-6''); 7.54–8.29 (10H, м, Ar, H-3'', H-5''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.3; 27.8; 45.3; 48.7; 63.3; 74.1; 75.7; 114.6; 116.3; 123.1; 123.5 (2C); 125.0; 129.3; 129.8; 129.9; 130.7; 131.0; 131.1 (2C); 131.9; 137.5; 138.4; 140.5; 142.0; 142.5; 147.9; 152.7; 159.6. Найдено,  $m/z$ : 485.1709  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 485.1721.



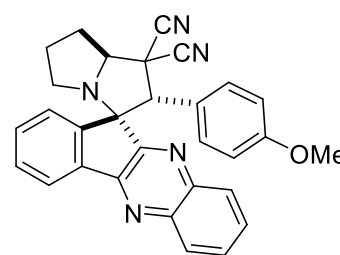
**(2'S\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(2,4-Дихлорфенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил (13d).** Выход 86%, белый

порошок, т. пл. 172–173 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2245 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.91–3.33 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 5.69 (1H, уш. т,  $J = 6.2$ , 7a'-CH); 5.73 (1H, с, 2'-CH); 6.74 (1H, д, д,  $J = 8.7, 2.1$ , H-5''); 7.05 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-6''); 7.23 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-3''); 7.52–8.28 (м, 8H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.2; 27.8; 45.1; 48.8; 55.6; 73.9; 76.0; 114.8; 115.8; 122.7; 126.0; 126.8; 127.1; 129.2; 129.6; 129.7; 129.9; 130.6; 130.9; 131.6; 131.9; 135.4; 136.3; 138.3; 140.4; 141.8; 142.5; 153.1; 160.1. Найдено,  $m/z$ : 508.1083  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 508.1090.

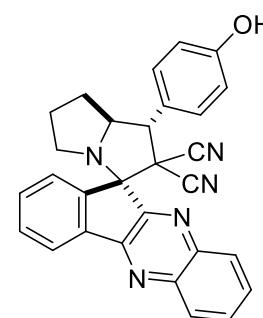


**(2'S\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(4-Метоксифенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил (13е).** Выход 71%, бежевый

порошок, т. пл. 168–169 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2240 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.94–3.25 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.56 (3H, с, MeO); 4.69 (1H, с, 2'-CH); 5.68 (1H, д, д,  $J = 7.5, 5.3$ , 7a'-CH); 6.46 (2H, д,  $J = 8.9$ , H-2'', H-6''); 6.87 (2H, д,  $J = 8.9$ , H-3'', H-5''); 7.51–8.28 (8H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.2; 27.8; 45.6; 48.6; 55.8; 63.9; 73.3; 75.5; 114.4; 115.1; 122.8; 124.0; 128.7; 129.4; 129.6; 129.7; 130.0; 130.2 (2C); 131.1; 131.6; 133.4 (2C); 136.8; 138.4; 138.5; 140.6; 143.0; 153.1; 160.7. Найдено,  $m/z$ : 476.2067  $[\text{M}+\text{Li}]^+$ .  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{LiN}_5\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 476.2057.



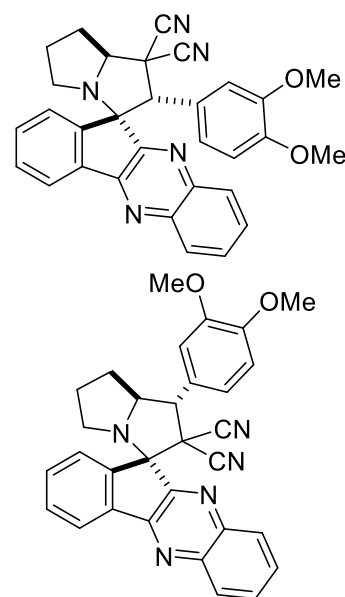
**(1'R\*,7a'S\*,11R\*)-1'-(4-Гидроксифенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2',2'(1'H)-дикарбонитрил (14f).** Выход 74%, желтый порошок, т. пл. 155–156 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2220 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,



$\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.07–3.08 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.93–5.02 (1H, м, 7a'-CH); 5.47 (1H, д,  $J = 10.4$ , 1'-CH); 6.95 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-2'', H-6''); 7.50 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-3'', H-5''); 7.60 (1H, с, OH); 7.70–8.27 (8H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.8; 30.7; 48.3; 55.3; 55.4; 67.4; 77.6; 116.9; 116.2; 122.5; 123.8; 127.3; 129.4; 129.6; 129.8; 130.0; 130.2 (2C); 131.3; 131.7; 133.7 (2C); 137.3; 140.7; 143.2; 153.1; 157.1; 159.1; 162.9. Найдено,  $m/z$ : 456.1827  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 456.1819.

**(2'S\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(3,4-Диметоксифенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил (13g) и (1'R\*,7a'S\*,11R\*)-1'-(3,4-диметоксифенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2',2'(1'H)-дикарбонитрил (14g).** Выход 86%

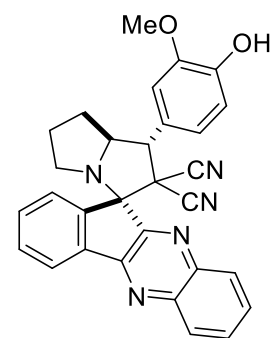
**(13g:14g = 38:62)**, бежевый порошок, т. пл. 167–168 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2247 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): минорный изомер **13g**: 1.94–3.03 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 2.92 (3H, с, MeO); 3.65 (3H, с, MeO); 4.62 (1H, с, 2'-CH); 4.94–5.07 (1H, м, 7a'-CH); 6.22 (1H, д,  $J = 1.9$ , H-2''); 6.34 (1H, д, д,  $J = 8.2, 1.9$ , H-6''); 6.40 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-5''); 7.46–8.35 (8H, м, Ar); основной изомер **14g**: 1.94–2.80 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.92 (3H, с, MeO); 3.94 (3H, с, MeO); 4.64–4.73 (1H, м, 7a'-CH); 5.38 (1H, д,  $J = 9.9$ , 1'-CH); 6.94 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-5''); 7.16 (1H, д,  $J = 1.9$ , H-2''); 7.19 (1H, д, д,  $J = 8.2, 1.9$ , H-6''); 7.62–8.35 (8H, м, Ar). Найдено,  $m/z$ : 500.2081  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 500.2081.

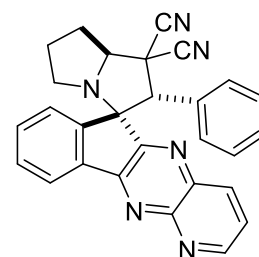
**(1'R\*,7a'S\*,11R\*)-1'-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2',2'(1'H)-дикарбонитрил (14h).** Выход 60%, серый порошок, т. пл. 199–200 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

3530 (OH), 2247 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.92–2.71 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.94 (3H, с, MeO); 4.55–4.62 (1H, м, 7a'-CH); 5.35 (1H, д,  $J = 9.7$ , 1'-CH); 5.74 (1H, уш. с, OH); 6.99 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-5''); 7.10–7.18 (2H, м, H-2'', H-6''); 7.63–8.25 (8H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.3; 29.3; 30.9; 47.7; 55.4; 55.9; 56.1; 67.1; 111.0; 112.1; 112.8; 114.8; 122.2; 122.4; 124.3; 127.0; 129.4; 129.6; 130.0; 131.0; 131.4; 132.3; 137.4; 140.7; 143.2; 143.5; 146.6; 146.8; 153.7; 159.1. Найдено,  $m/z$ : 486.1918  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 486.1925.



**(2'S\*,7a'S\*,11S\*)-2'-Фенил-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил (13i).** Выход 56%, бежевый порошок, т. пл. 185–186 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2239 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

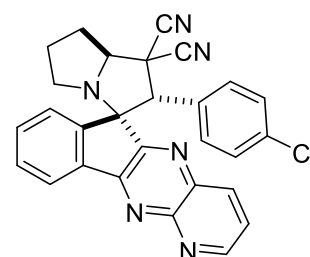
$\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.92–3.27 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 4.73 (1H, с, 2'-CH); 5.60 (1H, д, д,  $J = 7.4, 5.4$ , 7a'-CH); 6.90–6.99 (4H, м, H<sub>o</sub>, H<sub>m</sub> Ph); 7.07 (1H, т,  $J = 7.2$ , H<sub>p</sub> Ph); 7.58 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-2/H-3); 7.65 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-3/H-2); 7.72–7.76 (1H, м, H-8); 7.82 (1H, д,  $J = 7.5$ , H-1/H-4); 8.20 (1H, д,  $J = 7.5$ , H-4/H-1); 8.61 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-9); 9.15–9.21 (1H, м, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126



МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 25.3; 27.9; 45.7; 48.7; 64.0; 73.6; 75.3; 114.9; 116.5; 124.0; 124.6; 125.2; 128.5 (2C); 129.0; 129.8 (2C); 130.9; 132.6; 135.8; 137.3; 138.8; 143.5; 151.5; 153.8; 156.3; 159.8; 162.0. Найдено,  $m/z$ : 441.1818 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 441.1822.

**(2'S\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(4-Хлорфенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-b]пиридо[3,2-e]пиразин-6,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил (13j).** Выход 66%, серый порошок, т. пл. 192–193 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2244 (CN).

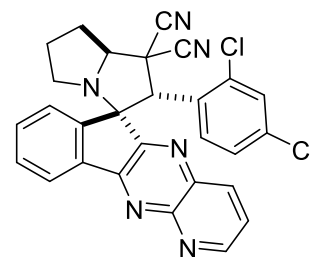
Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.92–3.26 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 4.70 (1H, с, 2'-CH); 5.57 (1H, д, д,  $J = 5.2, 7.1$ , 7a'-CH); 6.89 (2H, д,  $J = 8.5$ , H-2'', H-6''); 6.95 (2H, д,  $J = 8.5$ , H-3'', H-5''); 7.60 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-2/H-3); 7.66 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-3/H-2); 7.71–7.92 (2H, м, H-8, H-1/H-4); 8.22 (1H, д,  $J = 7.4$ , H-4/H-1); 8.60 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-9); 9.13–9.20 (1H, м, H-7). Спектр



ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 25.3; 27.9; 45.5; 48.7; 63.4; 73.6; 75.3; 114.8; 116.3; 124.1; 124.8; 125.1; 128.8 (2C); 130.1; 131.1 (2C); 131.8; 132.7; 135.3; 135.7; 138.8; 143.2; 151.5; 154.0; 156.3; 158.2; 161.7 Найдено,  $m/z$ : 475.1433 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>6</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 475.1432.

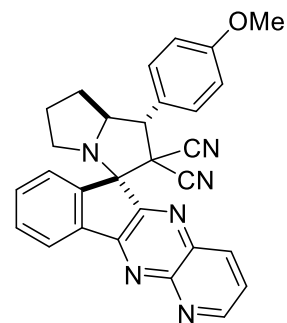
**(2'S\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(2,4-Дихлорфенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-b]пиридо[3,2-e]пиразин-6,3'-пирролизин]-1',1'(2'H)-дикарбонитрил (13k).** Выход 60%, серый порошок, т. пл. 194–195 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2244 (CN).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.92–3.32 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 5.60 (1H, уш. т,  $J = 6.3$ , 7a'-CH); 5.73 (1H, с, 2'-CH); 6.75 (1H, д, д,  $J = 8.7, 2.1$ , H-5''); 6.99 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-6''); 7.25 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-3''); 7.60 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-2/H-3); 7.65 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-3/H-2); 7.73–



7.79 (1H, м, H-8); 7.93 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-1/H-4); 8.21 (1H, д,  $J = 7.5$ , H-4/H-1); 8.61 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-9); 9.15–9.21 (1H, м, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 25.3; 27.9; 45.1; 48.8; 55.7; 73.9; 75.8; 114.7; 115.5; 123.9; 124.8; 126.0; 126.5; 127.2; 129.9; 131.3; 131.6; 132.5; 135.6; 135.7; 136.3; 137.7; 138.7; 142.6; 151.5; 154.1; 156.4; 161.6. Найдено,  $m/z$ : 509.1039 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 509.1043.

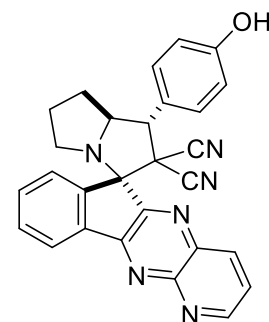
**(1'R\*,7a'S\*,11R\*)-1'-(4-Метоксифенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6,3'-пирролизин]-2',2'(2'H)-дикарбонитрил (14l).** Выход 76%, бежевый порошок, т. пл. 179–180 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2220 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.01–2.91 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.85 (3H, с, MeO); 4.77–4.84 (1H, м, 7a'-CH); 5.31 (1H, д, *J* = 10.2, 1'-CH); 7.00 (3H, д, *J* = 8.7, H-2'', H-6''); 7.57 (2H, д, *J* = 8.7, H-3'', H-5''); 7.72–7.84 (3H, м, H-2, H-3, H-8); 8.36 (1H, д, *J* = 7.7, H-1/H-4); 8.43 (1H, д, *J* = 7.9, H-4/H-1); 8.61 (1H, д, д, *J* = 8.2, 1.7, H-9); 9.23–9.26 (1H, м, H-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 28.9; 30.5; 49.1; 55.2; 55.4; 55.6; 67.9; 77.1; 111.3; 111.4; 114.5; 114.8; 122.9; 124.0; 125.1; 128.0; 130.0 (2C); 132.6; 133.4 (2C) 134.2; 136.5; 139.9; 141.9; 151.3; 154.0; 157.5; 160.8. Найдено, *m/z*: 477.2017



[M+Li] $^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{LiN}_6\text{O}$ . Вычислено, *m/z*: 477.2010.

**(1'R\*,7a'S\*,11R\*)-1'-(4-Гидроксифенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6,3'-пирролизин]-2',2'(2'H)-дикарбонитрил (14m).** Выход 62%, бежевый порошок, т. пл. 160–161 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2220 (CN).

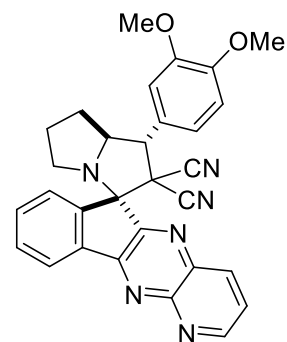
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.94–2.75 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.57–4.65 (1H, м, 7a'-CH); 5.26 (1H, д, *J* = 9.8, 1'-CH); 6.95 (3H, д, *J* = 8.6, H-2'', H-6''); 7.50 (2H, д, *J* = 8.6, H-3'', H-5''); 7.63 (1H, с, OH); 7.67–7.79 (3H, м, H-2, H-3, H-8); 8.24 (1H, д, *J* = 7.6, H-1/H-4); 8.33 (1H, д, *J* = 7.9, H-4/H-1); 8.56 (1H, д, д, *J* = 8.3, 1.9, H-9); 9.18–9.22 (1H, м, H-7).



Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.3; 30.9; 47.9; 55.3; 55.8; 67.2; 78.0; 113.5; 114.5; 116.2; 117.0; 123.7; 124.8; 127.2; 130.2 (2C); 132.0; 133.5; 133.7 (2C); 135.9; 136.6; 137.3; 139.2; 140.4; 154.2; 157.0; 160.9. Найдено, *m/z*: 463.1855 [M+Li] $^+$ .  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{LiN}_6\text{O}$ . Вычислено, *m/z*: 463.1853.

**(1'R\*,7a'S\*,11R\*)-1'-(3,4-Диметоксифенил)-5',6',7',7a'-тетрагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6,3'-пирролизин]-2',2'(2'H)-дикарбонитрил (14n).** Выход 88%, бежевый порошок, т. пл. 200–201 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2253 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц):

1.94–2.82 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.92 (3H, с, MeO); 3.94 (3H, с, MeO); 4.64–4.72 (1H, м, 7a'-CH); 5.26 (1H, д, *J* = 9.8, 1'-CH); 6.94 (1H, д, *J* = 8.2, H-5''); 7.15 (1H, уш. с, H-2''); 7.17 (1H, уш. д, *J* = 8.2, H-6''); 7.69–7.82 (3H, м, H-2, H-3, H-8); 8.29 (1H, д, *J* = 7.6, H-1/H-4); 8.35 (1H, д, *J* = 7.4, H-4/H-1); 8.59 (1H, д, *J* = 8.3, H-9); 9.19–9.25 (1H, м, H-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.3; 30.9; 47.7; 55.3; 55.9; 56.0; 56.1; 67.1; 77.2; 111.5; 111.8; 112.0; 112.5; 121.4; 123.6;



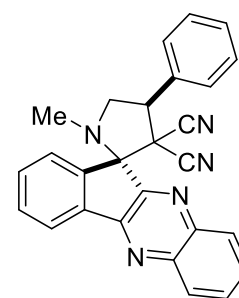
124.6; 124.7; 127.0; 131.8; 133.3; 135.9; 136.8; 138.8; 144.3; 149.3; 150.0; 152.1; 154.4; 157.1; 160.9. Найдено,  $m/z$ : 501.202  $[M+H]^+$ .  $C_{30}H_{25}N_6O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 501.2034.

### Общая методика синтеза соединений 15.

К суспензии инденохиноксалинона **6a** (0.23 г, 1.0 ммоль) и саркозина (0.13 г, 1.5 ммоль) в 4 мл изопропилового спирта при перемешивании добавляют соответствующий арилиденмалононитрил **3** (1.0 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 50 °С 4 сут. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают сначала гексаном, затем  $H_2O$ , высушивают и, при необходимости, перекристаллизовывают из системы  $CHCl_3$ –гексан, 1:2.

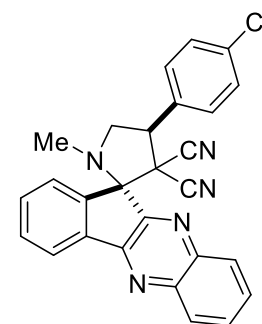
**(4'S\*,11R\*)-1'-Метил-4'-фенилспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (15a)**. Выход 64%, желтый порошок, т. пл. 216–

217 °С, (т. пл. 196–197 °С (EtOH) [52]). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.10 (3H, с, Me); 4.00 (1H, д. д,  $J = 10.2, 9.7$ ) и 4.07 (1H, д. д,  $J = 9.7, 7.1$ , 5'- $CH_2$ ); 5.55 (1H, д. д,  $J = 10.2, 7.1$ , 4'-CH); 7.41–7.69 (5H, м, Ph); 7.69–8.36 (8H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 34.4; 50.6; 50.8; 55.4; 77.8; 112.2; 112.3; 122.2; 126.3; 128.5 (2C); 128.6 (2C); 128.7; 128.9; 129.1; 129.6; 130.4; 131.2; 131.8; 133.9; 138.0; 140.2; 140.5; 142.5; 152.6; 157.6.



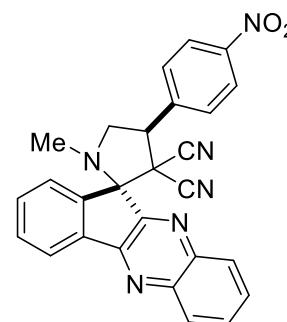
**(4'S\*,11R\*)-1'-Метил-4'-(4-хлорфенил)спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (15b)**. Выход 61%, светло-желтый

порошок, т. пл. 217–218 °С (т. пл. 196–197 °С (EtOH) [52]). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.15 (3H, с, Me); 3.82 (1H, д. д,  $J = 9.6, 7.9$ ) и 4.61 (1H, т,  $J = 9.9, 5'-CH_2$ ); 5.65 (1H, д. д,  $J = 10.1, 7.9$ , 4'-CH); 7.50 (2H, д,  $J = 8.5$ , H-2'', H-6''); 7.72–8.32 (10H, м, H-3'', H-5'', Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 34.6; 50.7; 55.0; 58.3; 77.6; 111.5; 115.5; 122.9; 127.5; 129.4 (2C); 129.5; 129.7 (2C); 130.0; 131.2 (2C); 132.0; 132.4; 135.5; 136.0; 138.4; 140.6; 141.0; 142.7; 153.0; 157.8.



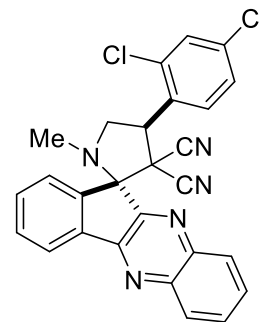
**(4'S\*,11R\*)-1'-Метил-4'-(4-нитрофенил)спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (15c)**. Выход 64%, бежевый

порошок, т. пл. 190–191 °С (т. пл. 193–194 °С (EtOH) [52]). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.10 (3H, с, Me); 4.01 (1H, д. д,  $J = 9.7, 6.8$ ) и 4.08 (1H, т,  $J = 9.9, 5'-CH_2$ ); 5.65 (1H, д. д,  $J = 10.0, 6.8$ , 4'-CH); 7.67–8.31 (10H, м, H-2'', H-6'', Ar); 8.36 (2H, д,  $J = 8.4$ , H-3'', H-5''). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 34.8; 50.6; 50.9; 55.8; 78.2; 112.3; 112.4; 122.9; 124.2 (2C); 126.6; 129.6; 129.8; 130.0; 130.1 (2C); 131.1; 132.0; 132.4;



138.7; 140.1; 140.9; 141.8; 143.1; 148.4; 153.0; 157.7.

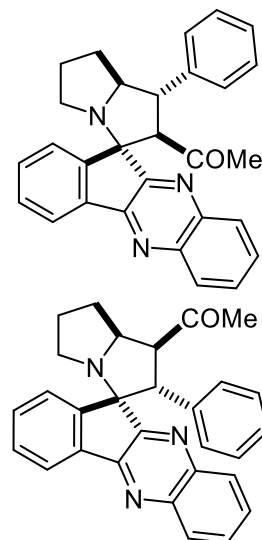
**(4'S\*,11R\*)-1'-Метил-4'-(2,4-дихлорфенил)спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрил (15d).** Выход 66%, желтый порошок, т. пл. 229–230 °С (т. пл. 229–230 °С (EtOH) [52]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.13 (3H, с, Me); 3.81 (1H, д, д, *J* = 9.6, 8.2) и 4.61 (1H, т, *J* = 9.8, 5'-CH<sub>2</sub>); 5.27 (1H, д, д, *J* = 9.8, 8.2, 4'-CH); 7.51 (1H, д, д, *J* = 8.6, 2.2, H-5"); 7.61–8.28 (м, 9H, H-3", Ar); 8.47 (1H, д, *J* = 8.5, H-6"). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 34.6; 49.4; 49.6; 57.6; 77.9; 111.3; 115.5; 122.8; 127.5; 127.6; 129.3; 129.5; 129.8; 129.9; 130.9; 131.1; 131.9; 132.2; 132.4; 135.6; 136.8; 138.4; 140.4; 140.8; 142.5; 153.0; 158.3.



#### Общая методика синтеза соединений 16a–k,16'a,16'c,16'i.

К суспензии 1.0 ммоль соответствующего инденохиноксалинона **6** и 0.17 г (1.5 ммоль) пролина в 4 мл изопропилового спирта при перемешивании добавляют 1.0 ммоль соответствующего арилиденацетона **4**. Полученную смесь перемешивают при 60 °С для реакций с инденохиноксалиноном **6a**, или при 75 °С (**6b**), в течение 4–5 сут (контроль методом ТСХ), после чего охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают. Фильтрат разбавляют смесью 10 мл насыщенного раствора NaCl и 3 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают. Объединенные осадки промывают сначала гексаном, затем H<sub>2</sub>O, высушивают и при необходимости пересаждают из системы CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–гексан, 1:2.

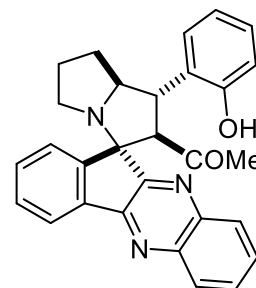
**(1'S\*,2'R\*,7'aS\*,11S\*)-1-(1'-Фенил-1',2',5',6',7',7'-а-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)этан-1-он (16a)** и **(1'S\*,2'R\*,7'aS\*,11S\*)-1-(2'-фенил-1',2',5',6',7',7'-а-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)этан-1-он (16'a)** (смесь изомеров 86:14). Выход 56%, бежевый порошок, т. пл. 124–125 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1710, 1508, 1456, 1336. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц) изомер **16a**: 1.13 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.73–2.59 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 3.95 (1H, д, д, *J* = 11.8, *J* = 9.4, 1'-CH); 4.34 (1H, д, т, *J* = 9.2, *J* = 6.9, 7'a'-CH); 4.75 (1H, д, *J* = 11.8, 2'-CH); 7.26 (1H, т, т, *J* = 7.3, *J* = 1.2, H-4 Ph); 7.37 (2H, т, *J* = 7.6, H-3,5 Ph); 7.54–7.59 (4H, м, H-2,6 Ph и H Ar); 7.63–7.66 (1H, м, H Ar); 7.74–7.80 (2H, м, H Ar); 8.15–8.34 (3H, м, H Ar); изомер **16'a**: 1.71–3.35 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.36 (1H, д, *J* = 11.6, 2'-CH); 4.83–4.89 (1H, м, 7'a'-CH); 5.13 (1H, д, д, *J* = 11.6, *J* = 9.6, 1'-CH); 7.31–7.66 (7H, м, H Ph и Ar); 7.67–7.73 (2H, м, H Ar); 7.89–8.21 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: основной изомер **16a**: 27.8;



30.1; 31.2; 47.6; 52.5; 70.4; 72.7; 74.4; 122.7; 127.0; 127.7; 128.1 (2C); 128.4; 128.7 (2C); 129.1; 129.2; 129.9; 130.0; 131.4; 137.8; 140.4; 142.4; 143.1; 144.0; 153.0; 164.5; 203.9. Найдено,  $m/z$ : 432.2077  $[M+H]^+$ .  $C_{29}H_{26}N_3O$ . Вычислено,  $m/z$ : 432.2076.

**(1'S\*,2'R\*,7'aS\*,11S\*)-1-{1'-(2-Гидроксифенил)-1',2',5',6',7',7'a-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил}этан-1-он (16b).**

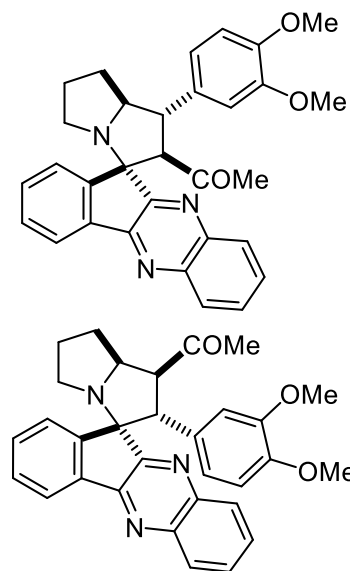
Выход 60%, белый порошок, т. пл. 213–214 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2863, 1687, 1506, 1456, 1356. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.18 (3H, с,  $CH_3$ ); 1.67–2.69 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 4.16 (1H, д. д,  $J = 11.4$ ,  $J = 9.9$ , 1'-CH); 4.58 (1H, д. т,  $J = 9.2$ ,  $J = 6.6$ , 7a'-CH); 4.63 (1H, д,  $J = 11.4$ , 2'-CH); 6.97–7.22 (3H, м, H  $C_6H_4OH$ ); 7.53–7.66 (4H, м, H  $C_6H_4OH$  и Ar); 7.74–7.82 (2H, м, H Ar); 8.04 (1H, уш. с, OH); 8.14–8.33 (3H, м, H Ar).



Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.0; 30.0; 30.6; 46.1; 48.4; 69.5; 70.0; 74.4; 118.3; 121.1; 125.2; 123.0; 127.6; 128.5; 128.7; 129.3; 129.6; 129.8; 130.3; 130.6; 131.7; 138.1; 141.9; 143.2; 152.7; 155.0; 162.7; 207.4 (один атом С не обнаруживается). Найдено,  $m/z$ : 448.2025  $[M+H]^+$ .  $C_{29}H_{26}N_3O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 448.2025.

**(1'S\*,2'R\*,7'aS\*,11S\*)-1-{1'-(3,4-Диметоксифенил)-1',2',5',6',7',7'a-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил}этан-1-он (16с) и (1'S\*,2'R\*,7'aS\*,11S\*)-1-{2'-(3,4-диметоксифенил)-1',2',5',6',7',7'a-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил}этан-1-он (16'с)**

(смесь изомеров 80:20). Выход 77%, коричневый порошок, т. пл. 168–169 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1712, 1512, 1442, 1226. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): изомер **16с**: 1.14 (3H, с,  $CH_3$ ); 1.71–2.62 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 3.88 (3H, с,  $CH_3O$ ); 3.92 (1H, д. д,  $J = 11.7$ ,  $J = 9.6$ , 1'-CH); 3.98 (3H, с,  $CH_3O$ ); 4.36 (1H, д. т,  $J = 9.1$ ,  $J = 6.9$ , 7a'-CH); 4.66 (1H, д,  $J = 11.7$ , 2'-CH); 6.87 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-5  $C_6H_3(MeO)_2$ ); 7.06–7.14 (2H, м, H-2,6  $C_6H_3(MeO)_2$ ); 7.52–7.81 (5H, м, H Ar); 8.14–8.33 (3H, м, H Ar); изомер **16'с**: 1.56–3.43 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 2.33 (3H, с,  $CH_3$ ); 4.29 (1H, д,  $J = 11.6$ , 2'-CH); 4.82–4.90 (1H, м, 7a'-CH); 5.02 (1H, д. д,  $J = 11.6$ ,  $J = 9.9$ , 1'-CH); 6.16 (1H, д,  $J = 1.7$ , H-2  $C_6H_3(MeO)_2$ ); 6.24 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-5  $C_6H_3(MeO)_2$ ); 6.29 (1H, д. д,  $J = 8.4$ ,  $J = 1.7$ , H-6  $C_6H_3(MeO)_2$ ); 7.46–8.03 (8H, м, H Ar). Найдено,  $m/z$ : 492.2282  $[M+H]^+$ .  $C_{31}H_{30}N_3O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 492.2282.

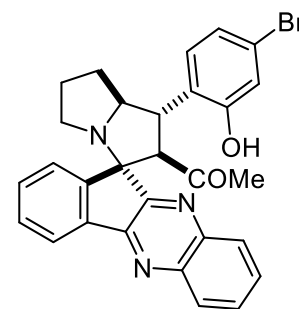


**(1'S\*,2'R\*,7'aS\*,11S\*)-1-{1'-(4-Бром-2-гидроксифенил)-1',2',5',6',7',7'a-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил}этан-1-он (16d).**

Выход 54%, светло-желтый порошок, т. пл. 166–167 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2961, 1699, 1493,

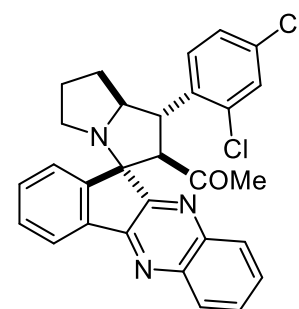


1419, 1337. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.21 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 1.66–2.68 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.08 (1H, д. д,  $J = 11.3$ ,  $J = 9.6$ , 1'-CH); 4.52 (1H, д. т,  $J = 9.2$ ,  $J = 6.5$ , 7a'-CH); 4.59 (1H, д,  $J = 11.3$ , 2'-CH); 6.88 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-6  $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrOH}$ ); 7.26 (1H, д. д,  $J = 8.6$ ,  $J = 2.4$ , H-5  $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrOH}$ ); 7.57–7.62 (3H, м, H Ar); 7.69 (1H, д,  $J = 2.4$ , H-3  $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrOH}$ ); 7.76–7.83 (2H, м, H Ar); 8.16–8.32 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.4; 29.8; 31.0; 45.8; 47.8, 69.8; 70.5; 74.3; 113.2; 120.3; 122.9; 127.4; 128.5; 129.2, 129.5; 129.6, 130.2, 130.3; 131.1; 131.3; 131.7; 137.8; 141.9, 143.1; 143.3, 152.8; 154.2; 163.7; 208.2. Найдено,  $m/z$ : 526.1117  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 526.1130.



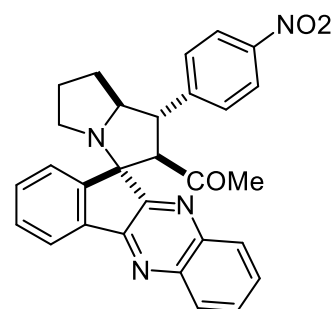
**(1'S\*,2'R\*,7'aS\*,11S\*)-1-{1'-(2,4-Дихлорфенил)-1',2',5',6',7',7'a-гексагидроспиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил}этан-1-он (16e).**

Выход 88%, бежевый порошок, т. пл. 233–234 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1707, 1586, 1510, 1471. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.15 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 1.84–2.57 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.12–4.20 (1H, м, 7a'-CH); 4.61 (1H, д. д,  $J = 11.9$ ,  $J = 9.5$ , 1'-CH); 4.80 (1H, д,  $J = 11.9$ , 2'-CH); 7.31 (1H, д. д,  $J = 8.4$ ,  $J = 2.1$ , H-6  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$ ); 7.46 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-3  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$ ); 7.55–7.69 (4H, м, H-5  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$  и H Ar); 7.74–7.82 (2H, м, H Ar); 8.16–8.33 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 27.7, 29.7; 30.8; 47.0; 47.6; 69.8, 72.9; 74.2; 122.8; 127.4; 127.7; 128.8; 129.0; 129.2; 129.7; 130.0 (2C), 131.7; 132.9; 135.4; 136.5; 138.0; 142.3; 143.1, 143.6; 152.9; 164.0; 203.3 (один атом С не обнаруживается). Найдено,  $m/z$ : 500.1292  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 500.1291.



**(1'S\*,2'R\*,7'aS\*,11S\*)-1-{1'-(4-Нитрофенил)-1',2',5',6',7',7'a-гексагидроспиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил}этан-1-он (16f).**

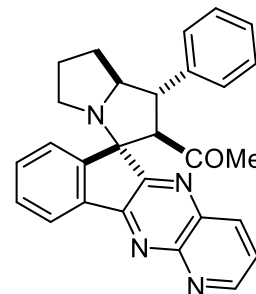
Выход 46%, бежевый порошок, т. пл. 214–215 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1703, 1597, 1515, 1342. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.12 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 1.70–2.63 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.07 (1H, д. д,  $J = 11.5$ ,  $J = 9.7$ , 1'-CH); 4.36 (1H, д. т,  $J = 9.3$ ,  $J = 6.7$ , 7a'-CH); 4.72 (1H, д,  $J = 11.5$ , 2'-CH); 7.56–7.61 (3H, м, H Ar); 7.76 (2H, д,  $J = 8.7$ , H-2,6  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ); 7.76–7.83 (2H, м, H Ar); 8.15–8.34 (5H, м, H-3,5  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$  и H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7 (C-6'); 29.8 ( $\text{CH}_3$ ); 31.0 (C-7'); 47.9 (C-5'); 52.2 (C-1'); 70.4 (C-2'); 72.4 (C-7'a); 74.1 (C-3'); 122.8 (CH Ar); 123.9 (C-3,5  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ); 127.5 (CH Ar); 129.1 (C-2,6  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ); 129.2 (CH Ar); 129.3 (CH Ar); 129.9 (CH Ar); 130.0 (CH Ar); 130.2 (CH Ar); 131.5 (CH Ar); 137.7 (C Ar); 142.3 (C Ar); 143.1 (C Ar); 143.4 (C Ar); 147.0 (C-4  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ); 148.4 (C-1  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ); 152.9 (C Ar); 164.0 (Ar); 203.6 (C=O).



Однозначное отнесение протонов и атомов углерода инденохиноксалинового фрагмента невозможно из-за наложения сигналов в двумерных спектрах. Найдено,  $m/z$ : 477.1903  $[M+H]^+$ .  $C_{29}H_{25}N_4O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 477.1927.

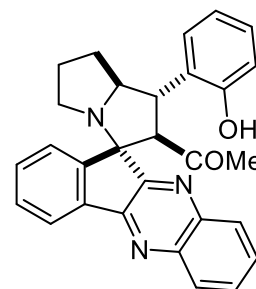
**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7'aS\*)-1-(1'-Фенил-1',2',5',6',7',7'a-гексагидроспиро[индено[1,2-b]пиридо[3,2-e]пиазин-6,3'-пирролизин]-2'-ил)этан-1-он (16g).**

Выход 54%, желтый порошок, т. пл. 116–117 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1707, 1574, 1464, 1384. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.16 (3H, с,  $CH_3$ ); 1.73–2.60 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 3.95 (1H, д. д,  $J = 11.9, J = 9.6$ , 1'-CH); 4.32 (1H, д. т,  $J = 9.4, J = 7.0$ , 7a'-CH); 4.73 (1H, д,  $J = 11.9$ , 2'-CH); 7.27 (1H, т. т,  $J = 7.3, J = 1.2$ , H-4 Ph); 7.38 (2H, т,  $J = 7.6$ , H-3,5 Ph); 7.52–7.57 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.57–7.74 (4H, м, H Ar); 8.34 (1H, д. д,  $J = 6.6, J = 1.4$ , H-1); 8.67 (1H, д. д,  $J = 8.3, J = 1.9$ , H-9); 9.13–9.16 (1H, м, H-7). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.8; 30.1; 31.3; 47.7; 52.5; 70.3; 72.9; 74.4; 123.8; 124.2; 127.1; 127.6; 128.0 (2C); 128.7 (2C); 130.2; 132.3; 137.1; 137.5; 138.7; 140.1; 144.6; 152.2; 153.3; 156.2; 166.0; 203.7. Найдено,  $m/z$ : 433.2026  $[M+H]^+$ .  $C_{28}H_{25}N_4O$ . Вычислено,  $m/z$ : 433.2023.



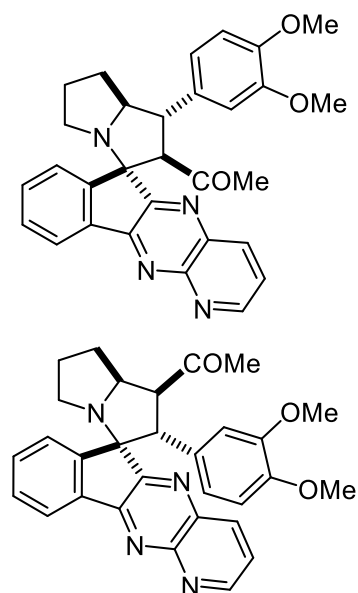
**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7'aS\*)-1-{1'-(2-Гидроксифенил)-1',2',5',6',7',7'a-гексагидроспиро[индено[1,2-b]пиридо[3,2-e]пиазин-6,3'-пирролизин]-2'-ил}этан-1-он (16h).**

Выход 55%, т. пл. 219–220 °С, бежевый порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2863, 1687, 1574, 1456, 1383. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.18 (3H, с,  $CH_3$ ); 1.68–2.63 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 4.17 (1H, д. д,  $J = 11.6, J = 9.5$ , 1'-CH); 4.54 (1H, д. т,  $J = 9.2, J = 6.8$ , 7a'-CH); 4.65 (1H, д,  $J = 11.6$ , 2'-CH); 7.00 (1H, д. д,  $J = 7.8, J = 1.4$ , H-3  $C_6H_4OH$ ); (1H, т. д,  $J = 7.7, J = 1.4$ , H-5  $C_6H_4OH$ ); 7.18 (1H, т. д,  $J = 7.8, J = 1.4$ , H-4  $C_6H_4OH$ ); 7.56 (1H, д. д,  $J = 7.7, J = 1.4$ , H-6  $C_6H_4OH$ ); 7.61–7.67 (3H, м, H Ar); 7.68 (1H, уш. с, OH); 7.71–7.75 (1H, м, H-8); 8.36 (1H, д. д,  $J = 6.5, J = 1.3$ , H-1); 8.65 (1H, д. д,  $J = 8.3, J = 1.8$ , H-9); 9.14–9.17 (1H, м, H-7). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.3, 29.8; 30.9; 45.7; 48.4; 70.5; 71.5; 74.4; 118.2; 121.2; 124.1; 124.6; 127.5; 128.3; 128.5; 130.7; 130.8; 132.6; 137.4; 138.7; 143.6; 152.2; 153.7; 155.0; 156.0; 164.7; 207.0 (один атом С не обнаруживается). Найдено,  $m/z$ : 449.1969  $[M+H]^+$ .  $C_{28}H_{25}N_4O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 449.1972.



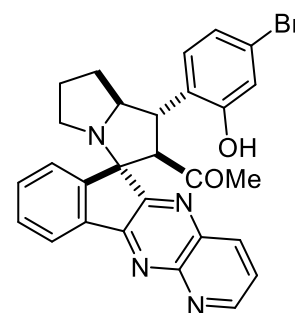
**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7'aS\*)-1-{1'-(3,4-Диметоксифенил)-1',2',5',6',7',7'a-гексагидроспиро[индено[1,2-b]пиридо[3,2-e]пиазин-6,3'-пирролизин]-2'-ил}этан-1-он (16i)** и **(1'S\*,2'R\*,6S\*,7'aS\*)-1-{2'-(3,4-диметоксифенил)-1',2',5',6',7',7'a-гексагидроспиро[индено[1,2-b]пиридо[3,2-e]пиазин-6,3'-пирролизин]-1'-ил}этан-1-он (16'i)** (смесь изомеров 74:26). Выход 82%, желтый порошок, т. пл. 143–144 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1708, 1607, 1515, 1463, 1385. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): изомер

**16i**: 1.17 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.67–2.62 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 3.88 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 3.91 (1H, д, д,  $J = 11.8, J = 9.7$ , 1'-CH); 3.97 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 4.28–4.37 (1H, м, 7a'-CH); 4.65 (1H, д,  $J = 11.8$ , 2'-CH); 6.87 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-5 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(MeO)<sub>2</sub>); 7.05–7.11 (2H, м, H-2,6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(MeO)<sub>2</sub>); 7.52–7.74 (4H, м, H Ar); 8.35 (1H, д, д,  $J = 6.7, J = 1.4$ , H-1); 8.66 (1H, д, д,  $J = 8.3, J = 1.8$ , H-9); 9.12–9.16 (1H, м, H-7); изомер **16i'**: 1.68–3.35 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 2.34 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.24 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 3.56 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 4.31 (1H, д,  $J = 11.8$ , 2'-CH); 4.74–4.82 (1H, м, 7a'-CH); 4.98 (1H, д, д,  $J = 11.8, J = 9.7$ , 1'-CH); 6.14 (1H, уш. с, H-2 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(MeO)<sub>2</sub>); 6.22–6.27 (2H, м, H-5,6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(MeO)<sub>2</sub>); 7.52–7.83 (3H, м, H Ar); 7.90 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-1(4)); 8.15 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-4(1)); 8.54 (1H, д, д,  $J = 8.3, J = 1.8$ , H-9); 9.04–9.07 (1H, м, H-7). Найдено,  $m/z$ : 493.2231 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 493.2234.



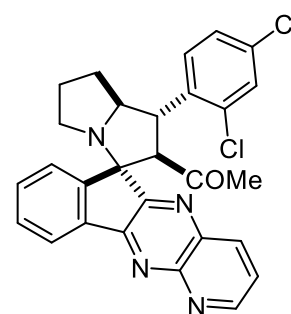
**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7'aS\*)-1-{1'-(4-Бром-2-гидроксифенил)-1',2',5',6',7',7'a-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6,3'-пирролизин]-2'-ил}этан-1-он**

**(16j)**. Выход 68%, желтый порошок, т. пл. 180–181 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2955, 1706, 1573, 1491, 1421, 1385. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.19 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.64–2.63 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 4.09 (1H, д, д,  $J = 11.5, J = 9.4$ , 1'-CH); 4.48 (1H, д, т,  $J = 9.2, J = 6.6$ , 7a'-CH); 4.60 (1H, д,  $J = 11.5$ , 2'-CH); 6.89 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>BrOH); 7.27 (1H, д, д,  $J = 8.6, J = 2.4$ , H-5 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>BrOH); 7.57–7.67 (3H, м, H Ar); 7.69 (1H, д,  $J = 2.4$ , H-3 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>BrOH); 7.72–7.77 (1H, м, H-8); 7.86 (1H, с, OH); 8.36 (1H, д, д,  $J = 6.6, J = 1.4$ , H-1); 8.65 (1H, д, д,  $J = 8.2, J = 1.5$ , H-9); 9.14–9.18 (1H, м, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 27.2; 29.9; 30.7; 45.8; 48.3; 70.2 (2C); 74.2; 113.1, 120.0; 124.2; 124.7; 127.5; 131.1; 131.2; 131.3; 132.6; 137.3; 137.5, 138.7; 143.1; 152.1; 153.9; 154.3; 155.9; 164.8; 207.0 (один атом С не обнаруживается). Найдено,  $m/z$ : 527.1075 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Br. Вычислено,  $m/z$ : 527.1077.



**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7'aS\*)-1-{1'-(2,4-Дихлорфенил)-1',2',5',6',7',7'a-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6,3'-пирролизин]-2'-ил}этан-1-он**

**(16k)**. Выход 88%, бежевый порошок, т. пл. 219–220 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1709, 1573, 1468, 1384. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.18 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.63–2.62 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 4.10–4.19 (1H, м, 7a'-CH); 4.60 (1H, д, д,  $J = 11.9, J = 9.6$ , 1'-CH); 4.79 (1H, д,  $J = 11.9$ , 2'-CH); 7.31 (1H, д, д,  $J = 8.4, J = 2.1$ , H-6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>);

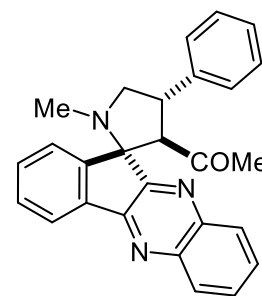


7.47 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-3 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 7.56–7.84 (5H, м, H-5 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> и H Ar); 8.36 (1H, д,  $J = 6.7$ , H-1); 8.63–8.72 (1H, м, H-9); 9.09–9.18 (1H, м, H-7). Найдено,  $m/z$ : 501.1242 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено,  $m/z$ : 501.1243.

**Общая методика синтеза соединений 17a,b** (общая методика). К суспензии 0.23 г (1.0 ммоль) инденохиноксалинона **6** и 0.13 г (1.5 ммоль) саркозина в 4 мл изопропилового спирта при перемешивании добавляют 1.0 ммоль соответствующего арилиденацетона **4**. Полученную смесь перемешивают при 60 °С в течение 4–5 сут (контроль методом ТСХ), после чего охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают. Фильтрат разбавляют смесью 10 мл насыщенного раствора NaCl и 3 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают. Объединенные осадки промывают сначала гексаном, затем H<sub>2</sub>O, высушивают и при необходимости пересаживают из системы CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–гексан, 1:2.

**(3'R\*,4'S\*,11S\*)-1-(1'-Метил-4'-фенилспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,2'-пирролидин]-4'-ил)этан-1-он (17a)**. Выход 18%, зеленый порошок, т. пл. 59–60 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1710, 1605, 1334, 1259. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

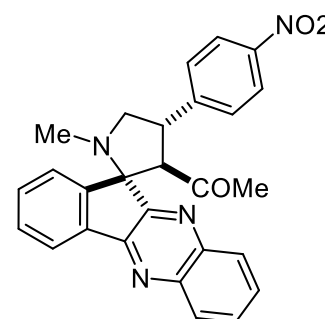
(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.90 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.58 (1H, уш. т,  $J = 8.8$ , 5'-CH<sub>2</sub>); 3.81 (1H, д. д,  $J = 9.1$ ,  $J = 8.5$ , 5'-CH<sub>2</sub>); 4.22 (1H, д,  $J = 9.4$ , 3'-CH); 4.49 (1H, уш. к,  $J = 8.5$ , 4'-CH); 7.26 (1H, т. т,  $J = 7.3$ ,  $J = 1.2$ , H-4 Ph); 7.38 (2H, т,  $J = 7.6$ , H-3,5 Ph); 7.51–7.58 (3H, м,



Н Ar); 7.63–7.68 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.75–7.83 (2H, м, H Ar); 8.16–8.30 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 30.4; 34.7; 43.8; 61.7; 68.9; 74.3; 122.2; 126.8; 127.1; 128.2; 128.6; 129.1; 129.2; 129.8; 129.9; 130.0; 132.0; 137.4; 141.9; 142.7; 142.8; 145.6; 153.6; 163.4; 204.5. Найдено,  $m/z$ : 409.1908 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено,  $m/z$ : 406.1919.

**(3'R\*,4'S\*,11S\*)-1-(1'-Метил-4'-(4-нитрофенил)спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,2'-пирролидин]-4'-ил)этан-1-он (17b)**. Выход 28%, светло-

желтый порошок, т. пл. 253–254 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1720, 1601, 1518, 1464, 1347. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.90 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.61 (1H, уш. т,  $J = 8.8$ , 5'-CH<sub>2</sub>); 3.81 (1H, д. д,  $J = 9.3$ ,  $J = 8.3$ , 5'-CH<sub>2</sub>); 4.14 (1H, д,  $J = 9.1$ , 3'-CH); 4.60 (1H, уш. к,  $J = 8.4$ , 4'-CH); 7.46–7.61 (3H, м, H Ar); 7.78–



7.85 (2H, м, H Ar); 7.85 (2H, д,  $J = 8.7$ , H-2,6 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 8.17–8.29 (5H, м, H-3,5 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 30.2 (CH<sub>3</sub>); 34.5 (NCH<sub>3</sub>); 43.5 (C-4'); 61.3 (C-5'); 69.0 (C-3'); 74.1 (C-2'); 122.4 (CH Ar); 124.0 (C-3,5 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 126.9 (CH Ar); 129.2 (C-2,6 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 129.3 (CH Ar); 129.4 (CH Ar); 129.8 (CH Ar); 130.1 (CH Ar); 130.2 (CH Ar);

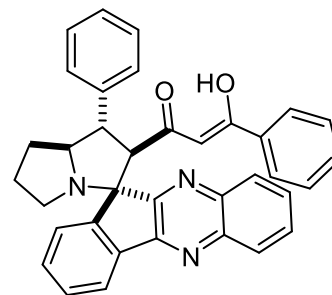
132.1 (CH Ar); 137.5 (C Ar); 141.9 (C Ar); 142.9 (C Ar); 145.0 (C-4 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 147.0 (C-1 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 150.7 (C Ar); 153.5 (C Ar); 163.0 (C Ar); 204.0 (C=O). Однозначное отнесение протонов и атомов углерода инденохиноксалинового фрагмента невозможно из-за наложения сигналов в двумерных спектрах. Найдено, *m/z*: 451.1754 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 451.1770.

### Общая методика синтеза соединений 18

Смесь соответствующего эндиона **5** (1.0 ммоль), инденохиноксалинона **6** (1.0 ммоль) и *L*-пролина (0.17 г, 1.5 ммоль) в изопропанол (4 мл) перемешивают при 35 °С в течение 24 ч для **6a**, либо при 45 °С в течение 48 ч для **6b** (контроль ТСХ). Если образовывается осадок, то его собирают фильтрацией и промывают водой с получением продуктов **18** в виде светло-желтых порошков. В другом случае реакцию смесь выливают в 50 мл разбавленного соляного раствора, образовавшийся осадок обрабатывают аналогичным образом.

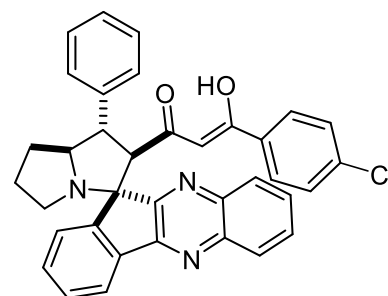
**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-3-Гидрокси-3-фенил-1-(1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)проп-2-ен-1-он (18a).**

Выход 94%, т. пл. 185–186 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2956, 1733, 1682, 1601, 1572, 1493. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.75–2.2 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 4.10 (1H, д. т, *J* = 12.4, H-7a'); 4.20 (1H, д. д, *J* = 12.4, 9.5, H-1'); 4.59 (1H, д, *J* = 12.4, H-2'); 5.86 (1H, с, H-2); 7.26 (1H, т, *J* = 7.4, Ar); 7.37 (2H, т, *J* = 7.6, Ar); 7.41 (2H, т, *J* = 7.5, Ar); 7.46 (2H, д, *J* = 7.6, Ar); 7.49–7.57 (2H, м, Ar); 7.60 (1H, т, *J* = 7.6, Ar); 7.80 (2H, д, *J* = 7.6, Ar); 7.84–7.92 (2H, м, Ar); 8.05 (2H, д, *J* = 7.6, Ar); 8.13–8.19 (1H, м, Ar); 8.26–8.33 (1H, м, Ar); 15.33 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 27.8; 30.2; 47.0; 50.4; 65.0; 73.1; 75.3; 96.4; 121.9; 126.7 (2C); 126.9; 127.7 (2C); 128.2; 128.7 (2C); 128.8 (2C); 128.9; 129.3; 129.4; 129.8; 129.9; 131.0; 133.0; 133.7; 137.1; 139.9; 141.7; 142.3; 143.6; 153.0; 164.6; 183.4; 190.3. Найдено, %: C, 80.45; H, 5.59; N, 7.91. C<sub>36</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 80.72; H, 5.46; N, 7.84.



**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-3-(4-Хлорфенил)-3-гидрокси-1-(1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)проп-2-ен-1-он (18b).**

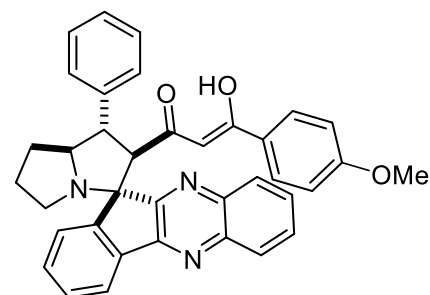
Выход 97%, т. пл. 214–215 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2967, 1736, 1679, 1597, 1565, 1486. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.76–2.58 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 4.07–4.14 (1H, м, H-7a'); 4.20 (1H, д. д, *J* = 12.3, 9.4, H-1'); 4.56 (1H, д, *J* = 12.3, H-2'); 5.94 (1H, с, H-2); 7.26 (1H, т, *J* = 7.4, Ar); 7.40 (2H, т, *J* = 7.4,



Ar); 7.46 (2H, т,  $J = 8.3$ , Ar); 7.50–7.55 (3H, м, Ar); 7.59 (1H, т,  $J = 7.9$ , Ar); 7.63 (2H, д,  $J = 7.8$ , Ar); 7.84–7.90 (2H, м, Ar); 8.04 (2H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.13–8.18 (1H, м, Ar); 8.25–8.32 (1H, м, Ar); 15.20 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.2; 47.0; 50.4; 65.1; 73.1; 75.3; 96.6; 121.9; 127.0; 127.7 (2C); 128.2; 128.6 (2C); 128.8 (2C); 128.9 (3C); 129.3; 129.4; 129.8; 129.9; 130.9; 132.6; 137.1; 137.9; 139.8; 141.6; 142.2; 143.5; 152.9; 164.6; 182.3; 190.4. Найдено, %: С, 76.07; Н, 4.92; N, 7.42.  $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 75.85; Н, 4.95; N, 7.37.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-3-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-(1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)проп-2-ен-1-он (18с).** Выход 87%, т. пл. 196–197 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,

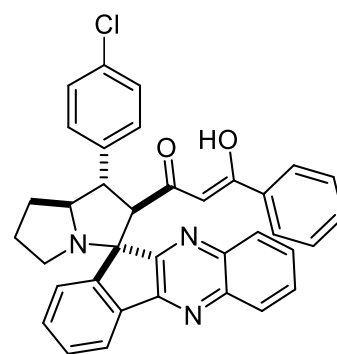
$\text{см}^{-1}$ : 2964, 1715, 1670, 1601, 1509, 1457. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.74–2.62 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.79 (3H, с, MeO); 4.02–4.12 (1H, м, H-7a'); 4.18 (1H, д, д,  $J = 11.4, 9.3$ , H-1'); 4.56 (1H, д,  $J = 11.4$ , H-2'); 5.84 (1H, с, H-2); 6.91 (2H, д,  $J = 6.5$ , Ar); 7.26 (1H, т,  $J = 6.8$ , Ar); 7.41



(2H, т,  $J = 6.8$ , Ar); 7.45–7.68 (6H, м, Ar); 7.82–7.92 (2H, м, Ar); 7.99–8.09 (2H, м, Ar); 8.12–8.19 (1H, м, Ar); 8.24–8.35 (1H, м, Ar); 15.57 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.3; 47.0; 50.4; 55.5; 64.5; 73.1; 75.3; 95.6; 114.1 (2C); 121.8; 126.3; 126.9; 127.6 (2C); 128.2; 128.8 (2C); 128.9; 129.0 (2C); 129.3 (2C); 129.7; 129.8; 130.9; 137.1; 140.0; 141.6; 142.2; 143.7; 153.0; 163.2; 164.7; 184.3; 187.8. Найдено, %: С, 78.36; Н, 5.36; N, 7.32.  $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С, 78.56; Н, 5.52; N, 7.43.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-1-(1'-(4-Хлорфенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)-3-гидрокси-3-**

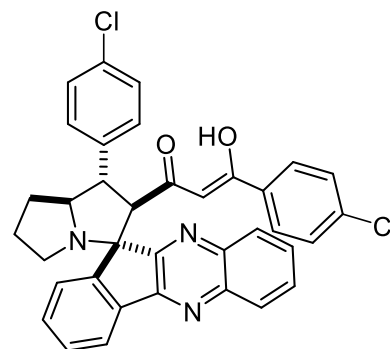
**фенилпроп-2-ен-1-он (18d).** Выход 93%, т. пл. 173–174 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2959, 1716, 1681, 1601, 1572, 1492. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.77–2.62 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.02–4.12 (1H, м, H-7a'); 4.24 (1H, д, д,  $J = 12.5, 9.1$ , H-1'); 4.55 (1H, д,  $J = 12.5$ , H-2'); 5.83 (1H, с, H-2); 7.37 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.43–7.49 (4H, м, Ar); 7.53 (2H, т,  $J = 7.3$ , Ar); 7.60 (1H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.67 (2H, д,  $J = 8.4$ , Ar); 7.84–7.91 (2H, м, Ar); 8.05 (2H, д,  $J = 7.5$ ,



Ar); 8.14–8.19 (1H, м, Ar); 8.26–8.32 (1H, м, Ar); 15.31 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.1; 47.0; 49.6; 65.0; 73.0; 75.3; 96.4; 121.9; 126.7 (2C); 128.2; 128.7; 128.8 (3C); 128.9; 129.3; 129.4; 129.5 (2C); 129.9 (2C); 131.0; 131.6; 133.0; 133.7; 137.1; 138.9; 141.6; 142.3; 143.5; 153.0; 164.5; 183.3; 190.1. Найдено,  $m/z$ : 570.1941  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 570.1946.

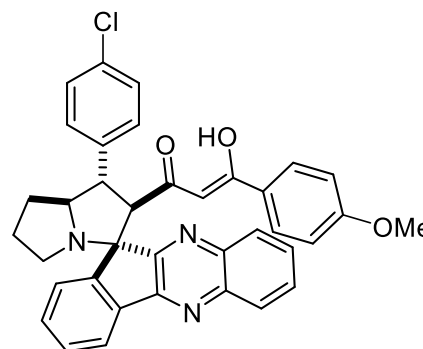
**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-3-(4-Хлорфенил)-1-(1'-(4-хлорфенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)-3-гидроксипроп-2-ен-1-он (18e).**

Выход 87%, т. пл. 199–200 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2966, 1639, 1595, 1557, 1491. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.58 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 4.03–4.12 (1H, м, H-7a'); 4.24 (1H, д. д,  $J = 12.4, 9.4$ , H-1'); 4.53 (1H, д,  $J = 12.4$ , H-2'); 5.92 (1H, с, H-2); 7.44–7.56 (7H, м, Ar); 7.60 (1H, д. д,  $J = 7.6, 1.0$ , Ar); 7.67 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.84–7.91 (2H, м, Ar); 8.01–8.07 (2H, м, Ar); 8.13–8.19 (1H, м, Ar); 8.26–8.32 (1H, м, Ar); 15.27 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.6; 30.0; 47.0; 49.6; 65.0; 72.9; 75.2; 96.5; 121.9; 128.1; 128.6 (2C); 128.7 (2C); 128.9 (2C); 129.0; 129.1; 129.1; 129.3; 129.4; 129.5 (2C); 129.8; 129.9; 129.9; 130.9; 131.5; 137.1; 138.8; 141.6; 142.2; 143.4; 152.9; 164.4; 182.3; 190.2. Найдено, %: С, 70.82; Н, 4.54; N, 7.01.  $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 71.52; Н, 4.50; N, 6.95.



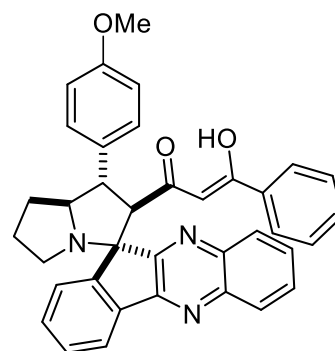
**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-1-(1'-(4-Хлорфенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (18f).**

Выход 87%, т. пл. 159–160 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2963, 1646, 1603, 1509, 1493. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.74–2.63 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 3.79 (3H, с, MeO); 4.00–4.10 (1H, м, H-7a'); 4.21 (1H, д. д,  $J = 12.5, 9.6$ , H-1'); 4.52 (1H, д,  $J = 12.5$ , H-2'); 5.82 (1H, с, H-2); 6.91 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 7.43–7.56 (5H, м, Ar); 7.59 (1H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.67 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 7.83–7.90 (2H, м, Ar); 8.01–8.07 (2H, м, Ar); 8.13–8.18 (1H, м, Ar); 8.25–8.32 (1H, м, Ar); 15.55 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.1; 47.0; 49.7; 55.5; 64.5; 73.0; 75.3; 95.5; 114.1 (2C); 121.9; 126.2; 128.2; 128.8 (2C); 128.9; 129.1 (2C); 129.3 (2C); 129.5 (2C); 129.8; 129.9; 130.9; 131.5; 137.1; 139.0; 141.6; 142.2; 143.6; 153.0; 163.2; 164.6; 184.2; 187.7. Найдено,  $m/z$ : 600.2022  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 600.2048.



**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-3-Гидрокси-1-(1'-(4-метоксифенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (18g).**

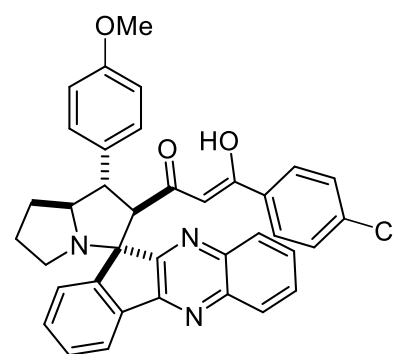
Выход 73%, т. пл. 109–110 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2955, 1712, 1679, 1600, 1572 1511, 1462. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.75–2.58 (6H, м, 3 CH<sub>2</sub>); 3.73 (3H, с, MeO); 4.05 (1H,



д. т,  $J = 9.2, 6.6$ , H-7a'); 4.14 (1H, д. д,  $J = 12.3, 9.2$ , H-1'); 4.51 (1H, д,  $J = 12.3$ , H-2'); 5.88 (1H, с, H-2); 6.97 (2H, д,  $J = 8.7$ , Ar); 7.35–7.40 (2H, м, Ar); 7.46–7.56 (6H, м, Ar); 7.60 (1H, т. д,  $J = 7.6, 1.0$ , Ar); 7.84–7.90 (2H, м, Ar); 8.05 (2H, д,  $J = 8.7$ , Ar); 8.13–8.18 (1H, м, Ar); 8.27–8.32 (1H, м, Ar); 15.33 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.2; 47.0; 49.7; 55.0; 65.2; 73.1; 75.3; 96.4; 114.2 (2C); 121.9; 126.7 (2C); 128.2; 128.6 (2C); 128.7 (3C); 128.8; 129.3 (2C) 129.8; 129.9; 130.9; 131.6; 133.0; 137.1; 141.7; 142.2; 143.6; 153.0; 158.2; 164.6; 183.5; 190.3. Найдено,  $m/z$ : 566.2460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 566.2438.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-3-(4-Хлорфенил)-3-гидрокси-1-(1'-(4-метоксифенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)проп-2-ен-1-он (18h).** Выход 67%, т. пл. 114–115 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,

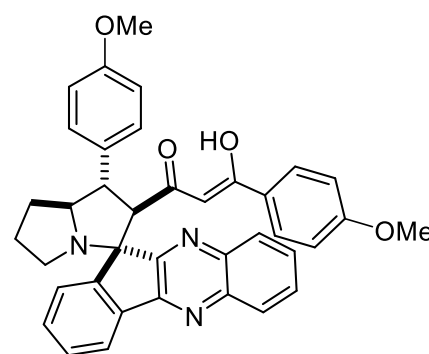
$\text{см}^{-1}$ : 2961, 1714, 1681, 1592, 1512, 1487. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.60 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.73 (3H, с, MeO); 4.03–4.10 (1H, м, H-7a'); 4.14 (1H, д. д,  $J = 12.3, 9.4$ , H-1'); 4.49 (1H, д,  $J = 12.3$ , H-2'); 5.96 (1H, с, H-2); 6.96 (2H, д,  $J = 8.4$ , Ar); 7.43–7.63 (8H, м, Ar); 7.83–7.90 (2H, м, Ar); 8.04 (2H, д,  $J = 8.4$ , Ar); 8.13–8.18 (1H, м, Ar); 8.26–8.31 (1H, м, Ar);



15.28 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.2; 47.0; 49.7; 55.0; 65.2; 73.0; 75.3; 96.6; 114.2 (2C); 121.9; 128.1; 128.2; 128.6 (2C); 128.8; 128.9 (3C); 129.0; 129.3 (2C); 129.8; 129.9; 130.3; 130.9; 131.5; 137.1; 141.6; 142.2; 143.6; 152.9; 158.2; 164.6; 182.4; 190.4. Найдено,  $m/z$ : 600.2036  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 600.2048.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-3-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-(1'-(4-метоксифенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)проп-2-ен-1-он (18i).** Выход 40%, т. пл. 110–111 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,

$\text{см}^{-1}$ : 2957, 1714, 1670, 1600, 1511, 1462. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.74–2.67 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.73 (3H, с, MeO); 3.79 (3H, с, MeO); 4.00–4.08 (1H, м, H-7a'); 4.11 (1H, д. д,  $J = 12.4, 9.4$ , H-1'); 4.47 (1H, д,  $J = 12.4, 9.4$ , H-2'); 5.86 (1H, с, H-2); 6.91 (2H, д,  $J = 8.9$ , Ar); 6.96 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 7.47–7.62 (6H, м, Ar); 7.83–7.90 (2H, м, Ar); 8.00–

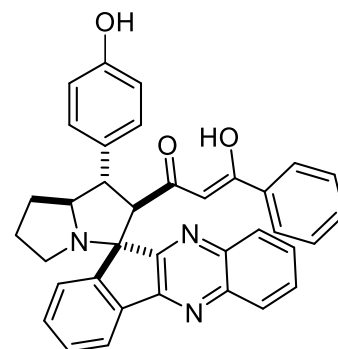


8.07 (2H, м, Ar); 8.12–8.18 (1H, м, Ar); 8.25–8.32 (1H, м, Ar); 15.49 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.8; 30.3; 47.0; 49.8; 55.0; 55.5; 64.7; 73.1; 75.3; 95.6; 114.2 (2C); 121.8; 126.4; 128.1; 128.2; 128.6 (2C); 128.9; 129.1 (2C); 129.3 (2C); 129.7; 129.8; 130.8; 130.9; 131.7; 137.1; 141.7; 142.2; 143.8; 153.0; 158.2; 163.2; 164.8; 184.4; 187.8. Найдено,  $m/z$ : 596.2520  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 596.2544.



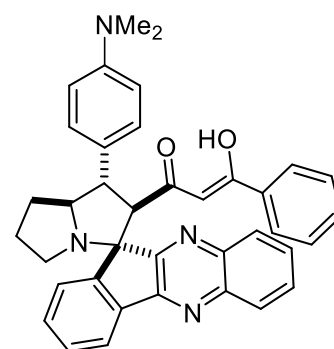
**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-1-(1'-(4-Гидроксифенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)-3-гидрокси-3-**

**фенилпроп-2-ен-1-он (18j).** Выход 78%, т. пл. 150–151 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2963, 1597, 1572, 1514, 1463. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.74–2.58 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.98–4.13 (2H, м, H-7a', H-1'); 4.49 (1H, д,  $J = 11.9$ , H-2'); 5.86 (1H, с, H-2); 6.78 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.34–7.63 (9H, м, Ar); 7.83–7.91 (2H, м, Ar); 8.00–8.07 (2H, м, Ar); 8.12–8.19 (1H, м, Ar); 8.26–8.32 (1H, м, Ar); 9.32 (1H, с, OH); 15.32 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.3; 46.9; 49.8; 65.1; 73.0; 75.2; 96.4; 115.5 (2C); 121.8; 126.7 (2C); 128.1; 128.5 (2C); 128.7 (2C); 128.8; 129.3 (2C); 129.7 (2C); 129.8; 130.9; 132.9; 133.8; 137.1; 141.6; 142.2; 143.7; 153.0; 156.3; 164.7; 183.4; 190.4. Найдено,  $m/z$ : 552.2281  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 552.2282.



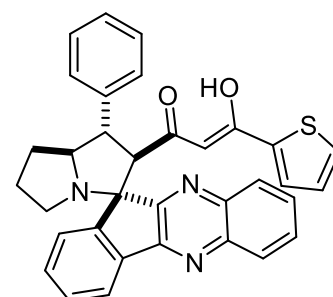
**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-1-(1'-(4-(Диметиламино)фенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)-3-гидрокси-3-**

**фенилпроп-2-ен-1-он (18k).** Выход 55%, т. пл. 125–126 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 1612, 1572, 1523, 1462. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.75–2.59 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 2.86 (6H, с,  $\text{NMe}_2$ ); 4.00–4.10 (2H, м, H-7a', H-1'); 4.48 (1H, д,  $J = 11.9$ , H-2'); 5.90 (1H, с, H-2); 6.75 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 7.38 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.42 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 7.45–7.62 (5H, м, Ar); 7.82–7.90 (2H, м, Ar); 8.04 (2H, д,  $J = 7.9$ , Ar); 8.12–8.18 (1H, м, Ar); 8.27–8.32 (1H, м, Ar); 15.35 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.8; 30.3; 47.0; 49.8; 65.2; 73.1; 75.3; 96.5; 112.8; 121.9; 126.7 (2C); 127.0; 128.1 (2C); 128.2; 128.7 (2C); 128.8 (2C); 129.3 (2C); 129.7; 129.8; 130.9; 133.0; 133.9; 137.1; 141.7; 142.2; 143.8; 149.5; 153.0; 164.7; 183.6; 190.5 (2C атома скрыты). Найдено,  $m/z$ : 579.2733  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 579.2755.



**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-3-Гидрокси-1-(1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)-3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-он (18l).** Выход 84%, т. пл.

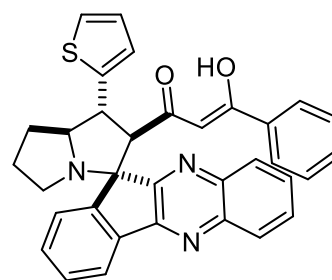
161–162 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2973, 1581, 1573, 1510, 1466. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.58 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.05–4.11 (1H, м, H-7a'); 4.12 (1H, д, д,  $J = 12.1, 9.2$ , H-1'); 4.52 (1H, д,  $J = 12.1$ , H-2'); 5.88 (1H, с, H-2); 7.16 (1H, д, д,  $J = 4.9, 3.9$ , H-4 Th); 7.26 (1H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.41 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.55 (1H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.58–



7.67 (4H, м, Ar); 7.84–7.89 (2H, м, Ar); 7.92 (1H, д,  $J = 4.9$ , H-5 Th); 8.03 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 8.07 (1H, д,  $J = 7.4$ , Ar); 8.13–8.17 (1H, м, Ar); 8.25–8.30 (1H, м, Ar); 14.68 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.3; 47.0; 50.5; 63.3; 73.2; 75.4; 96.4; 121.9; 127.0; 127.6 (2C); 128.1; 128.8 (2C); 128.8 (2C); 129.3 (2C); 129.8 (2C); 130.9; 131.8; 135.0; 137.2; 139.8; 140.7; 141.6; 142.2; 143.6; 153.0; 164.6; 182.0; 183.1. Найдено,  $m/z$ : 542.1907 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 542.1897.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-(Z)-3-Гидрокси-3-фенил-1-(1'-(тиофен-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)проп-2-ен-1-он (18m).**

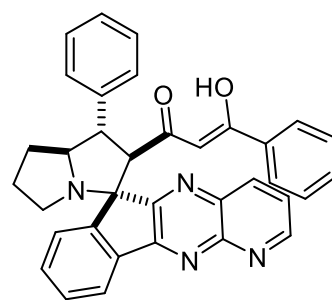
Выход 44%, т. пл. 92–93 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2962, 1729, 1681, 1604, 1569, 1510, 1463. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.78–2.58 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.12–4.18 (1H, м, H-7a'); 4.41 (1H, д,  $J = 12.4$ , H-2'); 4.55 (1H, д,  $J = 12.4$ , 9.1, H-1'); 5.96 (1H, с, H-2); 7.02 (1H, д,  $J = 5.0$ , 3.5, H-4 Th); 7.23 (1H, д,  $J = 3.5$ , 1.0, H-3 Th); 7.38 (2H, т,  $J = 7.8$ , Ar); 7.44 (1H, д,  $J = 5.0$ , 1.0, H-5 Th);



7.49–7.50 (4H, м, Ar); 7.58 (1H, д, т,  $J = 7.6$ , 1.1, Ar); 7.83–7.89 (2H, м, Ar); 8.01 (1H, д,  $J = 7.7$ , Ar); 8.04 (1H, д,  $J = 7.4$ , Ar); 8.13–8.18 (1H, м, Ar); 8.26–8.29 (1H, м, Ar); 15.40 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 28.4; 31.7; 46.8; 47.8; 67.7; 73.2; 76.6; 96.8; 122.6; 123.9; 124.8; 126.8 (2C); 127.2; 127.8; 128.5 (2C); 129.1; 129.2; 129.8; 129.9; 130.1; 131.0; 132.3; 134.0; 138.0; 142.4; 143.1; 143.3; 143.8; 153.7; 164.3; 181.9; 191.5. Найдено,  $m/z$ : 542.1897 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 542.1897.

**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7a'S\*)-(Z)-3-Гидрокси-3-фенил-1-(1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6,3'-пирролизин]-2'-ил)проп-2-ен-1-он (18n).**

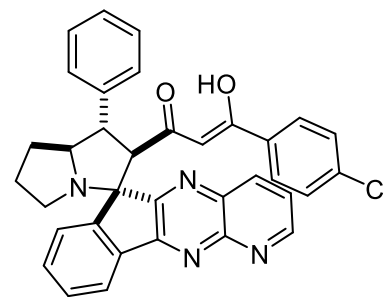
Выход 82%, т. пл. 139–140 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2958, 1713, 1679, 1601, 1572, 1495. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.61 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.06–4.13 (1H, м, H-7a'); 4.22 (1H, д,  $J = 12.5$ , 9.4, H-1'); 4.58 (1H, д,  $J = 12.5$ , H-2'); 5.95 (1H, с, H-2); 7.27 (1H, т,  $J = 7.3$ , Ar); 7.36–7.44 (4H, м, Ar); 7.48–7.60 (4H, м, Ar); 7.61–7.69 (3H, м, Ar); 7.90 (1H, д,  $J = 8.2$ , 4.2, H-



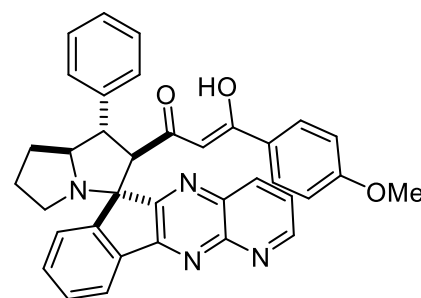
3 Py); 8.09 (1H, д,  $J = 7.8$ , Ar); 8.12 (1H, д,  $J = 7.4$ , Ar); 8.75 (1H, д,  $J = 8.2$ , 1.7, H-2 Py); 9.14 (1H, д,  $J = 4.2$ , 1.7, H-4 Py); 15.37 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.2; 47.0; 50.3; 64.9; 73.1; 75.1; 96.4; 122.6; 124.8; 126.8 (2C); 127.0; 127.6 (2C); 128.2; 128.7 (2C); 128.8 (2C); 130.1; 131.7; 133.1; 133.7; 136.7; 136.9; 138.4; 139.8; 144.3; 151.5; 153.2; 155.8; 165.8; 183.8; 189.9. Найдено,  $m/z$ : 537.2277 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 537.2285.

**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7a'S\*)-(Z)-3-(4-Хлорфенил)-3-гидрокси-1-(1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6,3'-пирролизин]-2'-ил)проп-2-ен-1-он (18o).** Выход 69%, т. пл. 210–211 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :

2955, 1715, 1680, 1608, 1573, 1513, 1464. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.74–2.62 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.05–4.15 (1H, м, H-7a'); 4.22 (1H, д, д,  $J = 12.5, 9.4$ , H-1'); 4.56 (1H, д,  $J = 12.5$ , H-2'); 6.01 (1H, с, H-2); 7.27 (1H, т,  $J = 7.3$ , Ar); 7.41 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.48 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 7.53–7.70 (6H, м, Ar); 7.86–7.95 (1H, м, H-3 Py); 8.03–8.17 (2H, м, Ar); 8.74 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-2 Py); 9.10–9.22 (1H, м, H-4 Py); 15.29 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.2; 47.1; 50.3; 65.0; 73.1; 75.1; 96.6; 122.5; 124.8; 127.0; 127.6 (2C); 128.3; 128.7 (2C); 128.8 (2C); 128.9 (2C); 130.1; 131.6; 132.6; 136.7; 136.9; 137.9; 138.4; 139.7; 144.2; 151.5; 153.3; 155.8; 165.7; 182.7; 190.0. Найдено,  $m/z$ : 571.1892  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 571.1895.



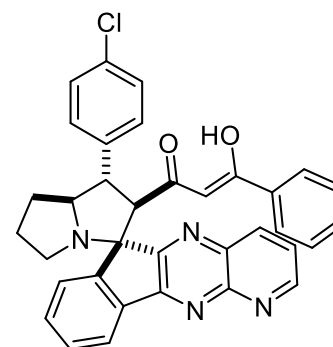
**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7a'S\*)-(Z)-3-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-(1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6,3'-пирролизин]-2'-ил)проп-2-ен-1-он (18p).** Выход 59%, т. пл. 181–182 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2960, 1728, 1605, 1572, 1493, 1463. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.58 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.79 (3H, с, MeO); 4.05–4.11 (1H, м, H-7a'); 4.19 (1H, д, д,  $J = 12.6, 9.4$ , H-1'); 4.55 (1H, д,  $J = 12.6$ , H-2'); 5.92 (1H, с, H-2); 6.92 (2H, д,  $J = 8.8$ , Ar); 7.26 (1H, т,  $J = 7.5$ , Ar); 7.41 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.53 (2H, д,  $J = 8.8$ , Ar); 7.57 (1H, т,  $J = 7.4$ , Ar) 7.61–7.67 (3H, м, Ar); 7.89 (1H, д, д,  $J = 8.2, 4.2$ , H-3 Py); 8.07 (1H, д,  $J = 7.7$ , Ar); 8.11 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.74 (1H, д, д,  $J = 8.2, 1.5$ , H-2 Py); 9.14 (1H, д, д,  $J = 4.2, 1.5$ , H-4 Py); 15.57 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.2; 47.0; 50.4; 55.5; 64.5; 73.2; 75.1; 95.6; 114.1 (2C); 122.5; 124.8; 126.3; 127.0; 127.6 (2C); 128.2; 128.8 (2C); 129.1 (2C); 130.0; 131.6; 136.7; 136.9; 138.3; 139.9; 144.4; 151.5; 153.2; 155.9; 163.2; 165.9; 184.6; 187.4. Найдено,  $m/z$ :



567.2397  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 567.2391.

**((1'S\*,2'R\*,6S\*,7a'S\*)-(Z)-1-(1'-(4-Хлорфенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6,3'-пирролизин]-2'-ил)-3-гидрокси-3-фенилпроп-2-ен-1-он (18q).** Выход 66%, т. пл. 131–132 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :

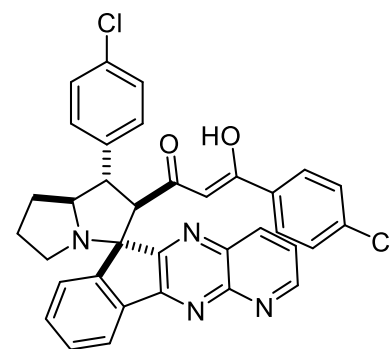
2958, 1715, 1680, 1602, 1573, 1493. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.61 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.02–4.10 (1H, м, H-7a'); 4.25 (1H, д, д,  $J = 12.6, 9.4$ , H-1'); 4.54 (1H, д,  $J = 12.6$ , H-2'); 5.92 (1H, с, H-2); 7.39 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.47 (2H,



д,  $J = 8.3$ , Ar); 7.49–7.59 (4H, м, Ar); 7.62–7.69 (3H, м, Ar); 7.90 (1H, д, д,  $J = 8.2, 4.2$ , H-3 Py); 8.08 (1H, д,  $J = 7.7$ , Ar); 8.11 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 8.74 (1H, д, д,  $J = 8.2, 1.6$ , H-2 Py); 9.15 (1H, д, д,  $J = 4.2, 1.6$ , H-4 Py); 15.35 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.0; 47.1; 49.6; 64.9; 73.0; 75.1; 96.4; 122.6; 124.8; 126.8 (2C); 128.2; 128.8 (3C); 128.8 (2C); 129.5; 130.1; 131.6; 131.7; 133.1; 133.7; 136.7; 136.9; 138.3; 138.8; 144.1; 151.5; 153.3; 155.8; 165.6; 183.8; 189.7. Найдено,  $m/z$ : 571.1871  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 571.1895.

**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7a'S\*)-(Z)-3-(4-Хлорфенил)-1-(1'-(4-хлорфенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6,3'-пирролизин]-2'-ил)-3-гидроксипроп-2-ен-1-он (18r).** Выход 69%, т. пл. 169–170 °С.

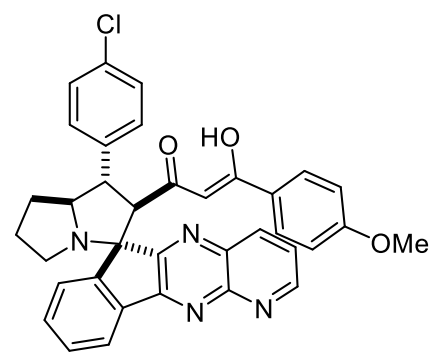
ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2963, 1729, 1636, 1590, 1574, 1492. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.75–2.62 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.03–4.12 (1H, м, H-7a'); 4.25 (1H, д, д,  $J = 12.5, 9.6$ , H-1'); 4.52 (1H, д,  $J = 12.5$ , H-2'); 6.00 (1H, с, H-2); 7.42–7.70 (10H, м, Ar); 7.89 (1H, д, д,  $J = 7.9, 3.9$ , H-3 Py); 8.07 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 8.11 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.73 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-2 Py); 9.14



(1H, д,  $J = 3.9$ , H-4 Py); 15.29 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.6; 29.9; 47.0; 49.6; 64.9; 72.9; 75.0; 96.5; 122.5; 124.7; 128.2; 128.6 (2C); 128.8 (2C); 128.9 (2C); 129.5 (2C); 130.1; 131.6 (2C); 132.5; 136.6; 136.8; 137.9; 138.3; 138.7; 144.0; 151.4; 153.2; 155.7; 165.5; 182.5; 189.8. Найдено,  $m/z$ : 605.1504  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 605.1506.

**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7a'S\*)-(Z)-1-(1'-(4-Хлорфенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6,3'-пирролизин]-2'-ил)-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (18s).** Выход

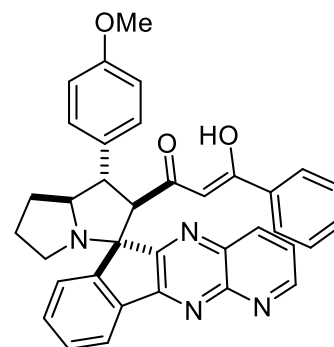
80%, т. пл. 132–133 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2954, 1714, 1670, 1599, 1575, 1493. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.60 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.80 (3H, с, MeO); 4.01–4.08 (1H, м, H-7a'); 4.22 (1H, д, д,  $J = 12.6, 9.4$ , H-1'); 4.51 (1H, д,  $J = 12.6$ , H-2'); 5.90 (1H, с, H-2); 6.92 (2H, д,  $J = 8.9$ , Ar); 7.47 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.53 (2H, д,  $J = 8.9$ , Ar); 7.56 (1H, т,  $J$



$= 7.5$ , Ar); 7.64 (1H, т, д,  $J = 7.6, 1.0$ , Ar); 7.67 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.89 (1H, д, д,  $J = 8.2, 4.2$ , H-3 Py); 8.06 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 8.11 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.73 (1H, д, д,  $J = 8.2, 1.8$ , H-2 Py); 9.14 (1H, д, д,  $J = 4.2, 1.8$ , H-4 Py); 15.58 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.6; 30.0; 47.0; 49.6; 55.5; 64.4; 73.0; 75.0; 95.6; 114.1 (2C); 122.5; 124.7; 126.2; 128.2; 128.7 (2C); 129.1 (2C); 129.5 (2C); 130.0; 131.5; 131.6; 136.7; 136.8; 138.3; 138.8; 144.2; 151.4; 153.2; 155.8; 163.2; 165.7; 184.4; 187.3. Найдено,  $m/z$ : 601.2010  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 601.2001.

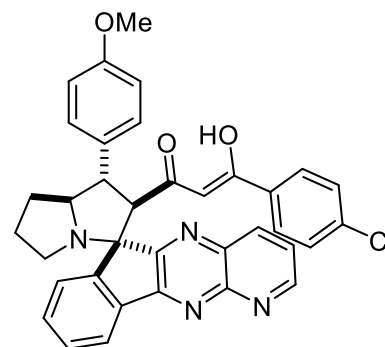
**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7a'S\*)-(Z)-3-Гидрокси-1-(1'-(4-метоксифенил)-1',2',5',6',7',7a'-**

**гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6,3'-пирролизин]-2'-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (18t).** Выход 51%, т. пл. 137–138 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2955, 1715, 1679, 1608, 1573, 1464. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.75–2.60 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.73 (3H, с, MeO); 4.01–4.08 (1H, м, H-7a'); 4.16 (1H, д, д,  $J = 12.5, 9.5$ , H-1'); 4.51 (1H, д,  $J = 12.5$ , H-2'); 5.97 (1H, с, H-2); 6.97 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 7.40 (2H, т,  $J = 7.7$ , Ar); 7.51–7.58 (6H, м, Ar); 7.65 (1H, т,  $J = 7.5$ , Ar); 7.89 (1H, д, д,  $J = 8.2, 4.2$ , H-3 Py); 8.08 (1H, д,  $J = 7.8$ , Ar); 8.11 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 8.74 (1H, д, д,  $J = 8.2, 1.5$ , H-2 Py); 9.14 (1H, д, д,  $J = 4.2, 1.5$ , H-4 Py); 15.35 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.2; 47.1; 49.6; 55.0; 65.1; 73.1; 75.1; 96.5; 114.3 (2C); 122.6; 124.8; 126.8 (2C); 128.3; 128.6 (2C); 128.8 (2C); 130.0; 131.4; 131.6; 133.1; 133.8; 136.7; 136.9; 138.3; 144.3; 151.5; 153.2; 155.8; 158.2; 165.8; 183.9; 189.9. Найдено,  $m/z$ : 567.2381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 567.2391.



**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7a'S\*)-(Z)-3-(4-Хлорфенил)-3-гидрокси-1-(1'-(4-метоксифенил)-**

**1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6,3'-пирролизин]-2'-ил)проп-2-ен-1-он (18u).** Выход 57%, т. пл. 130–131 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 1715, 1681, 1592, 1513, 1490, 1463. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.59 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.73 (3H, с, MeO); 4.04–4.10 (1H, м, H-7a'); 4.16 (1H, д, д,  $J = 12.3, 9.5$ , H-1'); 4.48 (1H, д,  $J = 12.3$ , H-2'); 6.04 (1H, с, H-2); 6.96 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 7.48 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 7.51–7.61 (5H, м, Ar); 7.64 (1H, т,  $J = 7.7$ , Ar); 7.89 (1H, д, д,  $J = 8.2, 4.2$ , H-3 Py); 8.07 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 8.11 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.73 (1H, д, д,  $J = 8.2, 1.8$ , H-2 Py); 9.14 (1H, д, д,  $J = 4.2, 1.8$ , H-4 Py); 15.30 (1H, м, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.1; 47.1; 49.6; 55.0; 65.1; 73.1; 75.1; 96.6; 114.3 (2C); 122.6; 124.8; 128.3; 128.6 (2C); 128.7 (2C); 128.9 (2C); 129.0; 130.0; 131.4; 131.6; 136.7; 136.9; 137.9; 138.4; 144.3; 151.5; 153.2; 155.8; 158.2; 165.8; 182.8; 190.0. Найдено,  $m/z$ : 601.1987  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 601.2001.

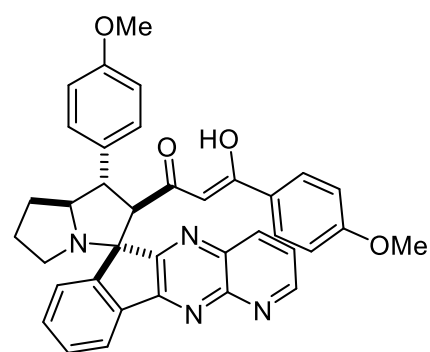


**(1'S\*,2'R\*,6S\*,7a'S\*)-(Z)-3-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-(1'-(4-метоксифенил)-**

**1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6,3'-пирролизин]-2'-**

**ил)проп-2-ен-1-он (18v).** Выход 37%, т. пл. 129–130 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2959, 1714, 1670, 1600, 1577, 1462. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.73–2.56 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.72 (3H, с, MeO); 3.79 (3H, с, MeO); 3.99–4.08 (1H, м, H-7a'); 4.13 (1H, д, д,  $J = 12.4, 9.2$ , H-1'); 4.47 (1H, д,  $J = 12.4$ , H-2'); 5.93 (1H, с, H-2); 6.93 (2H, д,  $J = 8.9$ , Ar); 6.97 (2H, д,  $J = 8.7$ ,

Ar); 7.52–7.59 (5H, м, Ar); 7.64 (1H, т. д,  $J = 7.6, 1.0$ , Ar); 7.89 (1H, д. д,  $J = 8.2, 4.2$ , H-3 Py); 8.07 (1H, д,  $J = 7.7$ , Ar); 8.11 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.73 (1H, д. д,  $J = 8.2, 1.8$ , H-2 Py); 9.13 (1H, д. д,  $J = 4.2, 1.8$ , H-4 Py); 15.57 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.7; 30.2; 47.1; 49.7; 55.0; 55.5; 64.6; 73.2; 75.1; 95.7; 114.1 (2C); 114.2 (2C); 122.5; 124.7; 126.4; 128.3; 128.6 (2C); 129.1 (2C); 130.0; 131.5; 131.6; 136.7; 136.9; 138.3; 144.4; 151.5; 153.2; 155.9; 158.2; 163.2; 165.9; 184.7; 187.4. Найдено,  $m/z$ : 597.2511  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 597.2496.

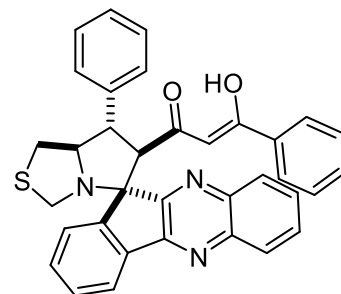


### Общая методика синтеза соединений 19

Смесь соответствующего ендиона **5** (1.0 ммоль); инденохиноксалинона **6a** (0.23 г, 1.0 ммоль) и L-тиапролина (0.2 г, 1.5 ммоль) в изопропанол (8 мл) перемешивают при 65 °С в течение 48 ч (контроль ТСХ). После окончания реакции растворитель упаривают, а остаток перекристаллизовывают из 60%-го водного этанола с получением продуктов **19** в виде желтых порошков.

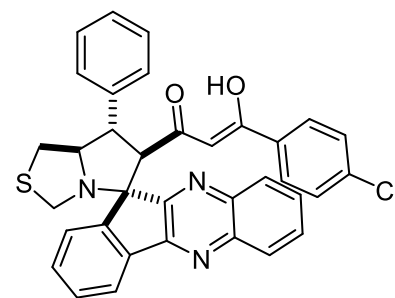
**(6'R\*,7'S\*,7a'R\*,11S\*)-(Z)-3-Гидрокси-3-фенил-1-(7'-фенил-3',6',7',7a'-тетрагидро-1'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,5'-пирроло[1,2-c]тиазол]-6'-ил)проп-2-ен-1-он**

**(19a)**. Выход 70%, т. пл. 135–136 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2929, 1729, 1604, 1569, 1496. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.15 (1H, д. д,  $J = 11.1, 6.5$ , 1'-СНН); 3.21 (1H, д. д,  $J = 11.1, 3.5$ , 1'-СНН); 3.42 (1H, д,  $J = 10.1$ , 3'-СНН); 3.68 (1H, д,  $J = 10.1$ , 3'-СНН); 4.22 (1H, д. д,  $J = 12.3, 8.8$ , H-7'); 4.32–4.40 (1H, м, H-7a'); 4.49 (1H, д,  $J = 12.3$ , H-6'); 5.94 (1H, с, H-2); 7.30 (1H, т,  $J = 7.3$ , Ar); 7.35–7.61 (8H, м, Ar); 7.68–7.76 (2H, м, Ar); 7.86–7.92 (2H, м, Ar); 8.00–8.07 (2H, м, Ar); 8.16–8.20 (1H, м, Ar); 8.24 (1H, д. д,  $J = 7.4, 1.4$ , Ar); 8.28–8.33 (1H, м, Ar); 15.31 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 35.6; 49.5; 52.8; 63.8; 75.5; 75.7; 96.4; 121.4; 126.8 (2C); 127.3; 127.9 (2C); 128.7 (2C); 128.8; 128.9 (3C); 129.3; 129.5; 130.1; 130.2; 130.6; 133.0; 133.6; 137.4; 139.3; 141.6 141.9; 142.4; 153.0; 163.5; 183.4; 189.7. Найдено,  $m/z$ : 554.1907  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 554.1897.



**(6'R\*,7'S\*,7a'R\*,11S\*)-(Z)-3-(4-Хлорфенил)-3-гидрокси-1-(7'-фенил-1',6',7',7a'-тетрагидро-3'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,5'-пирроло[1,2-c]тиазол]-6'-ил)проп-2-ен-1-он (19b)**. Выход 67%, т. пл. 142–143 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2929, 1728, 1677, 1590, 1557, 1509, 1487. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.15 (1H, д. д,  $J = 11.1, 6.9$ , 1'-СНН); 3.19 (1H, д. д,  $J = 11.1, 3.7$ , 1'-СНН); 3.42 (1H, д,  $J = 10.0$ , 3'-СНН); 3.67 (1H, д,  $J$

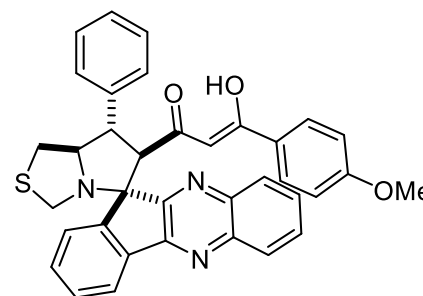
= 10.0, 3'-СНН); 4.22 (1H, д, д,  $J = 12.5, 9.2$ , H-7'); 4.32–4.40 (1H, м, H-7a'); 4.48 (1H, д,  $J = 12.5$ , H-6'); 6.03 (1H, с, H-2); 7.30 (1H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.43 (2H, т,  $J = 7.5$ , Ar); 7.47 (2H, д,  $J = 8.4$ , Ar); 7.50–7.57 (2H, м, Ar); 7.59 (2H, д,  $J = 8.4$ , Ar); 7.71 (2H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 7.86–7.91 (2H, м, Ar); 8.03 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.14–8.21 (1H, м, Ar); 8.24 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.28–8.32 (1H, м, Ar);



15.25 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 35.5; 49.4; 52.6; 63.8; 75.4; 75.6; 96.6; 121.4; 127.3; 127.9 (2C); 128.6 (2C); 128.8 (3C); 128.9 (3C); 129.3; 129.4; 130.1; 130.2; 130.5; 132.4; 137.3; 137.9; 139.2; 141.5; 141.9; 142.4; 153.0; 163.4; 182.3; 189.7. Найдено,  $m/z$ : 588.1518  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 588.1507.

**(6'R\*,7'S\*,7a'R\*,11S\*)-(Z)-3-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-(7'-фенил-1',6',7',7a'-тетрагидро-3'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,5'-пирроло[1,2-c]тиазол]-6'-ил)проп-2-ен-1-он (19c).** Выход 78%, т. пл. 178–179 °С. ИК спектр,

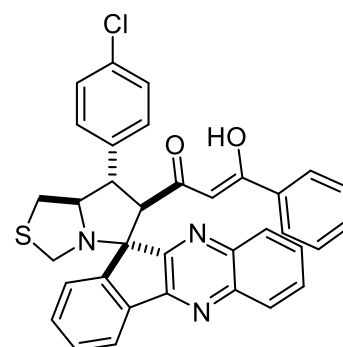
$\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2955, 1728, 1665, 1599, 1574, 1509, 1463. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.15 (1H, д, д,  $J = 11.1, 6.7$ , 1'-СНН); 3.20 (1H, д, д,  $J = 11.1, 3.2$ , 1'-СНН); 3.41 (1H, д,  $J = 10.1$ , 3'-СНН); 3.68 (1H, д,  $J = 10.1$ , 3'-СНН); 3.79 (3H, с, MeO); 4.20 (1H, д, д,  $J = 12.5, 9.1$ , H-7'); 4.32–



4.38 (1H, м, H-7a'); 4.46 (1H, д,  $J = 12.5$ , H-6'); 5.92 (1H, с, H-2); 6.92 (2H, д,  $J = 8.7$ , Ar); 7.30 (1H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.44 (2H, т,  $J = 7.5$ , Ar); 7.51–7.58 (4H, м, Ar); 7.72 (2H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 7.86–7.91 (2H, м, Ar); 8.04 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.15–8.20 (1H, м, Ar); 8.23 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.28–8.32 (1H, м, Ar); 15.54 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.4; 35.6; 49.6; 55.5; 63.3; 75.5; 75.7; 95.6; 114.1 (2C); 121.4; 126.1; 127.3; 127.9 (2C); 128.8; 128.9 (3C); 129.1 (2C); 129.3; 129.4; 130.0; 130.2; 130.5; 137.4; 139.3; 141.5; 142.0; 142.3; 153.1; 163.2; 163.6; 184.2; 187.2. Найдено,  $m/z$ : 584.1997  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 584.2002.

**(6'R\*,7'S\*,7a'R\*,11S\*)-(Z)-1-(7'-(4-Хлорфенил)-1',6',7',7a'-тетрагидро-3'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,5'-пирроло[1,2-c]тиазол]-6'-ил)-3-гидрокси-3-**

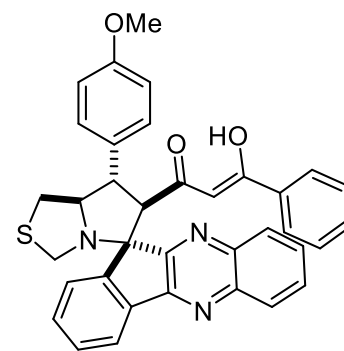
**фенилпроп-2-ен-1-он (19d).** Выход 53%, т. пл. 149–150 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2943, 1671, 1595, 1573, 1509, 1492. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.15 (1H, д, д,  $J = 11.2, 6.6$ , 1'-СНН); 3.20 (1H, д, д,  $J = 11.2, 3.6$ , 1'-СНН); 3.42 (1H, д,  $J = 10.1, 3'$ -СНН); 3.67 (1H, д,  $J = 10.1, 3'$ -СНН); 4.26 (1H, д, д,  $J = 12.3, 9.0$ , H-7'); 4.31–4.36 (1H, м, H-7a'); 4.46 (1H, д,  $J = 12.3$ , H-6');



5.92 (1H, с, H-2); 7.36–7.41 (2H, м, Ar); 7.48–7.57 (7H, м, Ar); 7.76 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.86–7.91 (2H, м, Ar); 8.03 (1H, д,  $J = 7.5$ , 1.7 Ar); 8.16–8.20 (1H, м, Ar); 8.22–8.25 (1H, м, Ar); 8.29–8.31 (1H, м, Ar); 15.31 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 35.4; 48.7; 52.7; 63.7; 75.3; 75.6; 96.4; 121.5; 126.8 (2C); 128.7 (2C); 128.8; 128.9 (2C); 129.3 (2C); 129.5 (2C); 129.8; 130.1; 130.3; 130.6; 131.9; 133.0; 133.5; 137.4; 138.2; 141.5; 141.8; 142.4; 153.0; 163.3; 183.3; 189.5. Найдено,  $m/z$ : 594.1579  $[\text{M}+\text{Li}]^+$ .  $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{ClLiN}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 594.1589.

**(6'R\*,7'S\*,7a'R\*,11S\*)-(Z)-3-Гидрокси-1-(7'-(4-метоксифенил)-1',6',7',7a'-тетрагидро-3'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,5'-пирроло[1,2-c]тиазол]-6'-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (19e).** Выход 50%, т. пл. 132–133 °С. ИК

спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 1677, 1599, 1572, 1511, 1462. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.14 (1H, д,  $J = 11.1$ , 6.7, 1'-СНН); 3.18 (1H, д,  $J = 11.1$ , 3.4, 1'-СНН); 3.41 (1H, д,  $J = 10.1$ , 3'-СНН); 3.68 (1H, д,  $J = 10.1$ , 3'-СНН); 3.74 (3H, с, MeO); 4.16 (1H, д,  $J = 12.5$ , 9.2, H-7'); 4.28–4.34 (1H, м, H-7a'); 4.42 (1H, д,  $J = 12.5$ , H-6'); 5.95 (1H, с, H-2); 6.99 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar);



7.39 (2H, т,  $J = 7.7$ , Ar); 7.50–7.57 (6H, м, Ar); 7.63 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.85–7.92 (2H, м, Ar); 8.03 (1H, д,  $J = 7.4$ , Ar); 8.15–8.21 (1H, м, Ar); 8.24 (1H, д,  $J = 7.4$ , Ar); 8.28–8.32 (1H, м, Ar); 15.33 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 35.6; 48.9; 52.9; 55.0; 63.8; 75.5; 75.7; 96.5; 114.4 (2C); 121.4; 126.8 (2C); 128.7 (2C); 128.9 (2C); 129.3; 129.4; 130.1; 130.2; 130.5; 130.9; 132.4; 132.7; 133.0; 133.7; 137.3; 141.6; 141.9; 142.4; 153.0; 158.5; 163.5; 183.5; 189.7. Найдено,  $m/z$ : 584.2001  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 584.2002.

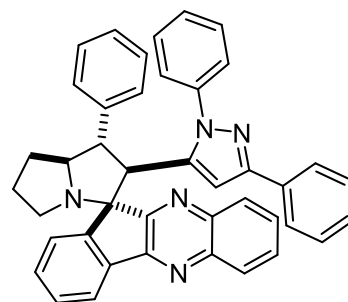
### Общая методика синтеза соединений 20 и 22

Раствор гидрохлорида арилгидразина или гидроксилamina (0.4 ммоль) и соответствующего спироаддукта **18** (0.1 ммоль) в 1 мл смеси EtOH–AcOH (2:1) перемешивают с кипячением в течение 5 ч (контроль ТСХ). После окончания реакции, реакцию смесь охлаждают отфильтровывают образовавшийся белый осадок. Его промывают водой, сушат и обрабатывают избытком  $\text{NaHCO}_3$  в кипящем метаноле. После охлаждения, осадок снова отфильтровывают, промывают водой и сушат при пониженном давлении с получением целевых продуктов **20** и **22**. Количества продуктов, высаженных из маточного раствора реакционной смеси, незначительны.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (20a).** Выход 83%, желтый порошок, т. пл. 148–149 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1598, 1544, 1498, 1463, 1455, 1364, 1338.



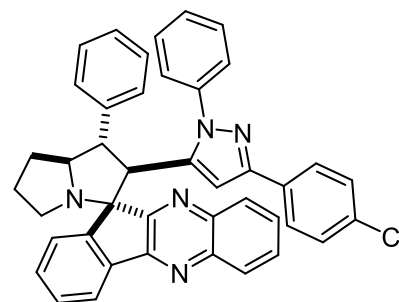
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.77–2.60 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.07–4.20 (2H, м, H-7a', H-1'); 4.99 (1H, д,  $J = 12.1$ , H-2'); 6.17–6.24 (2H, м, NPh); 6.70 (1H, с, H-4 Пиразол); 6.71–6.75 (3H, м, NPh); 7.21–7.28 (2H, м, Ar); 7.31 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.41 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.44 (2H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 7.50 (1H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.62 (2H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 7.68 (1H, т,  $J = 7.5$ , Ar); 7.73 (1H, т,  $J = 7.7$ ,



Ar); 7.77–7.88 (2H, м, Ar); 7.93 (1H, д,  $J = 7.4$ , Ar); 8.06 (1H, д,  $J = 8.3$ , Ar); 8.09 (1H, д,  $J = 7.8$ , Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.9; 30.3; 46.8; 54.7; 54.9; 72.0; 75.9; 104.7; 121.7; 124.7 (2C); 124.8 (2C); 127.0; 127.6 (2C); 127.8 (2C); 127.9 (2C); 128.5 (4C); 128.6 (2C); 128.7 (2C); 129.5 (3C); 129.6; 130.6; 132.6; 136.9; 137.9; 139.5; 140.7; 141.4; 142.2; 144.5; 149.5; 152.2; 163.2. Найдено,  $m/z$ : 608.2814  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{N}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 608.2809.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-1'-(4-Хлорфенил)-2'-(1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (20b).**

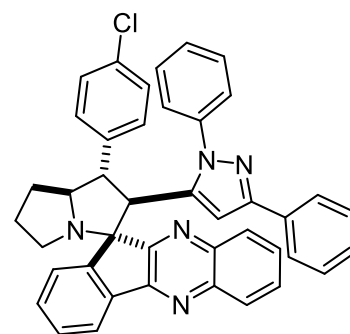
Выход 61%, желтый порошок, т. пл. 252–253 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1597, 1545, 1494, 1464, 1457, 1366, 1339. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.60 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.08–4.20 (2H, м, H-7a', H-1'); 4.94 (1H, д,  $J = 11.5$ , H-2'); 6.18–6.28 (2H, м, NPh); 6.67–6.77 (4H, м, NPh, H-4 Пиразол); 7.24 (1H, т,  $J = 7.2$ , Ar); 7.31 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.41–7.53 (5H,



м, Ar); 7.62–7.70 (3H, м, Ar); 7.73 (1H, т,  $J = 7.2$ , Ar); 7.76–7.83 (2H, м, Ar); 7.92 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 8.02–8.11 (2H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.9; 30.2; 46.8; 54.1; 54.7; 71.9; 75.8; 104.8; 121.7; 124.7 (2C); 124.8 (2C); 127.6 (2C); 128.0 (2C); 128.4; 128.5 (2C); 128.6 (2C); 128.7 (2C); 129.4; 129.5; 129.6; 129.7 (2C); 130.5; 131.6; 132.5; 136.8; 137.9; 138.6; 140.5; 141.4; 142.2; 144.3; 149.6; 152.2; 163.1. Найдено,  $m/z$ : 642.2417  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{42}\text{H}_{33}\text{ClN}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 642.2419.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(3-(4-Хлорфенил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (20c).**

Выход 71%, бежевый порошок, т. пл. 153–154 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1598, 1498, 1446, 1408, 1397, 1359, 1338. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.61 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.06–4.20 (2H, м, H-7a', H-1'); 4.99 (1H, д,  $J = 12.2$ , H-2'); 6.17–6.25 (2H, м, NPh); 6.68–6.75 (3H, м, NPh); 6.76 (1H, с, H-4 Пиразол); 7.26 (1H, т,  $J = 7.3$ , Ar); 7.33–7.54 (7H, м, Ar); 7.62 (2H, д,  $J = 7.4$ , Ar); 7.66 (1H, т,  $J = 7.3$ , Ar); 7.73 (1H, т,  $J = 7.2$ , Ar); 7.76–7.84 (2H, м, Ar);

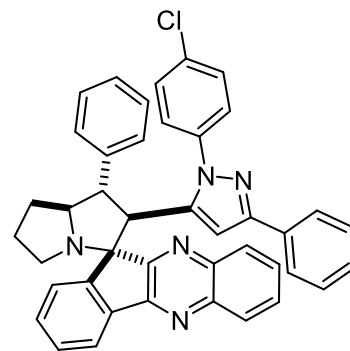


7.92 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.02–8.10 (2H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.:

27.9; 30.9; 46.8; 54.7; 55.0; 72.0; 75.9; 104.9; 121.7; 124.7 (2C); 126.5 (2C); 127.0; 127.7; 127.8; 127.9 (2C); 128.0 (2C); 128.4; 128.6 (3C); 128.7 (2C); 129.4; 129.5; 129.6; 130.6; 131.4; 132.1; 136.8; 137.8; 139.5; 141.0; 141.4; 142.2; 144.4; 148.4; 152.2; 163.2. Найдено,  $m/z$ : 642.2422  $[M+H]^+$ .  $C_{42}H_{33}ClN_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 642.2419.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(1-(4-Хлорфенил)-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (20d).**

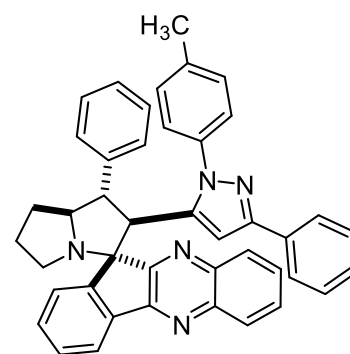
Выход 72%, желтый порошок, т. пл. 272–273 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1546, 1490, 1461, 1437, 1364, 1339. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.63 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 4.08–4.23 (2H, м, H-7a', H-1'); 5.03 (1H, д,  $J = 11.4$ , H-2'); 6.29 (2H, д,  $J = 8.4$ , 4- $ClC_6H_4$ ); 6.76 (1H, с, H-4 пиразол); 6.78 (2H, д,  $J = 8.4$ , 4- $ClC_6H_4$ ); 7.21–7.34 (4H, м, Ar); 7.37–7.52 (5H, м, Ar); 7.62–7.71 (3H, м, Ar); 7.74–7.86 (3H, м, Ar); 7.91 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.03–



8.11 (2H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 28.0; 30.4; 46.9; 54.6; 54.7; 72.2; 76.0; 105.3; 121.8; 124.9 (2C); 126.1 (2C); 127.1; 127.8; 127.9 (2C); 128.4 (2C); 128.5; 128.6 (2C); 128.7; 128.8 (2C); 129.0; 129.1; 129.5; 129.6; 130.6; 132.4; 132.5; 136.7; 136.8; 139.6; 140.7; 141.3; 142.0; 144.3; 150.0; 152.1; 163.1. Найдено, %: С, 73.91; Н, 4.90; N, 10.33.  $C_{42}H_{32}ClN_5 \cdot HCl$ . Вычислено, %: С, 74.33; Н, 4.90; N, 10.32.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-1'-Фенил-2'-(3-фенил-1-(*n*-толил)-1H-пиразол-5-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (20e).**

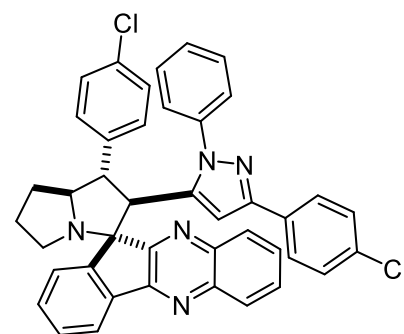
Выход 73%, желтый порошок, т. пл. 150–151 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1700, 1696, 1509, 1463, 1366, 1339. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.74–2.60 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 1.93 (3H, с, Me); 4.05–4.18 (2H, м, H-7a', H-1'); 5.00 (1H, д,  $J = 11.8$ , H-2'); 6.10 (2H, д,  $J = 8.0$ , *n*-толил); 6.49 (2H, д,  $J = 8.0$ , *n*-толил); 6.74 (1H, с, H-4 Пиразол); 7.21–7.28 (2H, м, Ar); 7.30 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.41 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.45 (2H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 7.48 (1H,



т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.61–7.69 (3H, м, Ar); 7.74–7.84 (3H, м, Ar); 7.92 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 8.03–8.12 (2H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.5; 27.8; 30.3; 46.8; 54.6; 54.9; 72.1; 75.8; 104.6; 121.7; 124.5 (2C); 124.8 (2C); 126.9; 127.5; 127.9 (2C); 128.5 (3C); 128.6 (3C); 128.7 (3C); 129.2; 129.4 (2C); 130.5; 132.7; 135.5; 136.8; 137.3; 139.6; 140.7; 141.5; 142.1; 144.4; 149.4; 152.2; 163.4. Найдено, %: С, 82.58; Н, 5.37; N, 11.27.  $C_{43}H_{35}N_5$ . Вычислено, %: С, 83.06; Н, 5.67; N, 11.26.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-1'-(4-Хлорфенил)-2'-(3-(4-хлорфенил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (20f).**

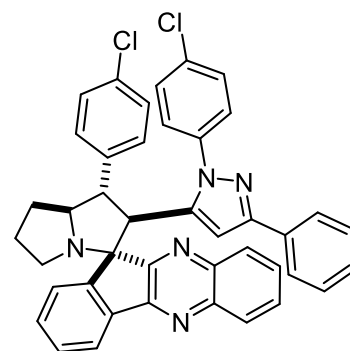
Выход 88%, желтый порошок, т. пл. 237–238 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1597, 1499, 1493, 1457, 1364, 1339. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.59 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.08–4.19 (2H, м, H-7a', H-1'); 4.95 (1H, д,  $J = 11.8$ , H-2'); 6.18–6.28 (2H, м, NPh); 6.67–6.75 (3H, м, NPh); 6.80 (1H, с, H-4 пиразол); 7.39 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.43–7.52 (5H, м, Ar); 7.62–7.69 (3H, м, Ar); 7.73 (1H, т,  $J = 7.5$ , Ar); 7.76–7.84 (2H, м, Ar); 7.92 (1H, д,



$J = 7.5$ , Ar); 8.01–8.09 (2H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.8; 30.2; 46.9; 54.1; 54.6; 71.9; 75.8; 104.9; 121.7; 124.7 (2C); 126.5 (2C); 127.6; 128.0 (2C); 128.4; 128.6 (4C); 128.7 (2C); 129.4; 129.5; 129.6; 129.7 (2C); 130.5; 131.4; 131.6; 132.2; 136.8; 137.8; 138.5; 140.8; 141.4; 142.2; 144.2; 148.5; 152.1; 163.0. Найдено,  $m/z$ : 676.2026  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 676.2029.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-1'-(4-Хлорфенил)-2'-(1-(4-хлорфенил)-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (20g).**

Выход 87%, желтый порошок, т. пл. 145–146 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1596, 1508, 1495, 1464, 1368, 1338. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.75–2.63 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.09–4.24 (2H, м, H-7a', H-1'); 4.98 (1H, д,  $J = 11.8$ , H-2'); 6.31 (2H, д,  $J = 8.4$ , NAr); 6.76 (2H, д,  $J = 8.4$ , NAr); 6.80 (1H, с, H-4 пиразол); 7.25 (1H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.32 (2H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.38–7.55 (5H, м, Ar); 7.65 (1H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.71 (2H, д,  $J = 8.4$ , Ar); 7.75–7.86

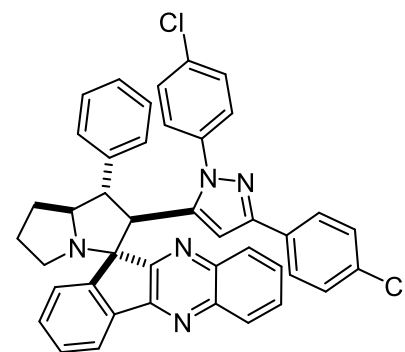


(3H, м, Ar); 7.91 (1H, д,  $J = 7.4$ , Ar); 8.02–8.11 (2H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.9; 30.2; 46.9; 53.8; 54.7; 72.0; 75.9; 105.3; 121.7; 124.9 (2C); 126.1 (2C); 127.8; 128.4 (3C); 128.5 (2C); 128.7; 128.8 (2C); 128.9; 129.1; 129.5; 129.6; 129.8 (2C); 130.6; 131.6; 132.3; 132.5; 136.7 (2C); 138.5; 140.5; 141.3; 142.0; 144.1; 150.0; 152.1; 163.0. Найдено,  $m/z$ : 676.2031  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 676.2029.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(1,3-бис(4-хлорфенил)-1H-пиразол-5-ил)-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (20h).**

Выход 80%, желтый порошок, т. пл. 223–224 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1602, 1506, 1489, 1463, 1361, 1338. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.59 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.08–4.20 (2H, м, H-7a', H-1'); 5.03 (1H, д,  $J = 12.1$ , H-2'); 6.30 (2H, д,  $J = 8.5$ , NAr); 6.77 (2H, д,  $J = 8.5$ , NAr); 6.83 (1H, с, H-4 пиразол); 7.27 (1H, т,  $J = 7.3$ , Ar); 7.38 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.42 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.46 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.47 (1H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.64 (1H, т,  $J = 7.6$ , Ar);

7.67 (2H, д,  $J = 7.7$ , Ar); 7.75–7.85 (3H, м, Ar); 7.90 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.04 (1H, д,  $J = 7.7$ , Ar); 8.08 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.8; 30.2; 46.9; 54.6; 54.7; 72.2; 75.9; 105.4; 121.7; 126.0 (2C); 126.5 (2C); 127.0; 127.9 (2C); 128.4 (3C); 128.6 (2C); 128.7; 128.8 (2C); 129.0; 129.1; 129.5; 129.6; 130.6; 131.2; 132.3; 132.5; 136.6; 136.7; 139.5; 141.0; 141.3; 142.0; 144.2; 148.9; 152.1; 163.1.

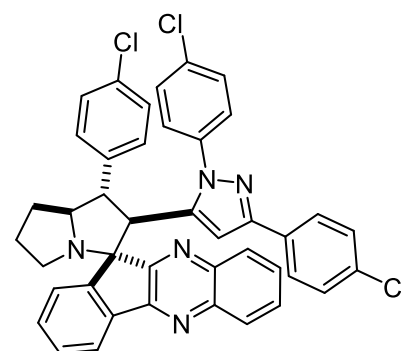


Найдено,  $m/z$ : 676.2026  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 676.2029.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(1,3-Бис(4-хлорфенил)-1H-пиразол-5-ил)-1'-(4-хлорфенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (20i).** Выход

91%, желтый порошок, т. пл. 247–248 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :

1509, 1495, 1466, 1436, 1372, 1339. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.58 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 4.10–4.21 (2H, м, H-7a', H-1'); 4.99 (1H, д,  $J = 11.9$ , H-2'); 6.32 (2H, д,  $J = 8.6$ , NAr); 6.76 (2H, д,  $J = 8.6$ , NAr); 6.87 (1H, с, H-4 пиразол); 7.40 (2H, д,  $J = 8.6$ , Ar); 7.45–7.51 (5H, м, Ar); 7.64 (1H, т. д,  $J = 7.6$ , 0.9, Ar); 7.71 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.77–7.85 (3H, м, Ar); 7.91



(1H, д,  $J = 7.4$ , Ar); 8.03 (1H, д,  $J = 7.7$ , Ar); 8.07–8.10 (1H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.8; 30.2; 46.9; 53.8; 54.6; 72.0; 75.8; 105.4; 121.7; 126.1 (2C); 126.5 (2C); 128.3; 128.4 (2C); 128.6 (2C); 128.7; 128.8 (2C); 128.9; 129.1; 129.5; 129.6; 129.7 (2C); 130.5; 131.2; 131.6; 132.3; 132.6; 136.6; 136.7; 138.5; 140.8; 141.3; 142.0; 144.0; 148.9; 152.0; 163.0.

Найдено, %: С, 70.57; Н, 4.19; N, 9.84.  $\text{C}_{42}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_5$ . Вычислено, %: С, 70.94; Н, 4.25; N, 9.85.

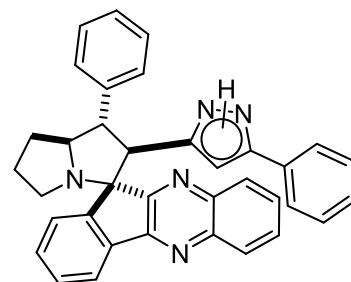
### Общая методика синтеза соединений 21.

К перемешиваемому раствору соответствующего спироаддукта **18** в ТГФ (0.5 мл) добавляют гидразингидрат в три порции по 15 мг (0.3 ммоль) в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционная смесь перемешивается 1 ч, после чего разбавляется гексаном (0.5 мл) и упаривается с пониженным давлением при 50 °С. Твердый остаток перетирается с гексаном и снова сушится аналогичным способом с получением продуктов **21**.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-1'-Фенил-2'-(3/5-фенил-1H-пиразол-5/3-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (21a).** Выход 90%, желтый порошок, т. пл. 159–160 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2867, 1510, 1496, 1463, 1337. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.83–2.69 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.92 (1H, д, д,  $J = 12.8, 9.2$ , H-1'); 4.34–4.45 (1H, м, H-7a'); 5.07 (1H, д,  $J = 12.8$ , H-2'); 5.47 (1H, с, H-4 пиразол); 7.09–7.26 (6H,

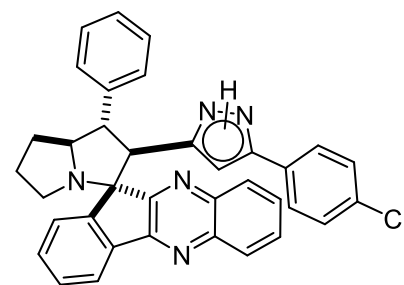
м, Ar); 7.32 (2H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.43–7.53 (3H, м, Ar); 7.57 (1H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.70–7.77 (2H, м, Ar); 7.80 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 8.05–8.14 (2H, м, Ar); 8.31–8.39 (1H, м, Ar) (сигнал NH не наблюдался). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.0; 32.2; 47.7; 55.2;

57.2; 73.7; 101.6; 122.9; 125.3 (2C); 127.3 (2C); 127.9 (3C); 128.6 (3C); 128.9 (3C); 129.0; 129.2; 129.6; 129.7; 130.1; 130.8; 138.4; 139.7; 142.5; 143.2; 145.5; 153.5; 164.2 (2C атома скрыты). Найдено,  $m/z$ : 532.2493  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 532.2496.



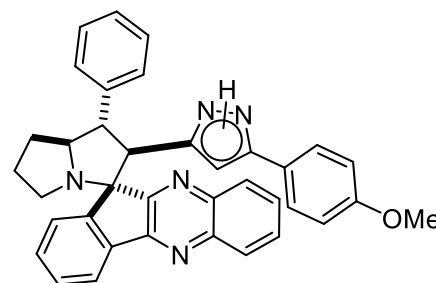
**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(3/5-(4-Хлорфенил)-1H-пиразол-5/3-ил)-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (21b).**

Выход 82%, желтый порошок, т. пл. 159–160 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2853, 1576, 1509, 1492, 1451, 1337. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.83–2.67 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.87 (1H, д, д,  $J = 12.8, 9.3$ , H-1'); 4.35–4.44 (1H, м, H-7a'); 5.04 (1H, д,  $J = 12.8$ , H-2'); 5.44 (1H, с, H-4 пиразол); 7.12–7.30 (6H, м, Ar); 7.33 (2H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.48 (2H, д,  $J = 8.3$ , Ar); 7.50 (1H, т,  $J = 7.5$ , Ar); 7.60 (1H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.72–7.78 (2H, м, Ar); 7.80 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 8.08–8.14 (2H, м, Ar); 8.32–8.37 (1H, м, Ar) (Сигнал протона NH не наблюдался). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.0; 32.2; 47.6; 55.5; 56.9; 73.7; 77.4; 101.7; 123.1; 126.6 (2C); 127.2; 127.5; 127.9 (2C); 128.8 (2C); 129.1 (3C); 129.3; 129.8 (2C); 130.1; 130.9; 133.6; 138.5; 139.5; 142.6; 143.3; 145.5; 153.4; 163.9 (3C атома скрыты). Найдено,  $m/z$ : 566.2103  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{ClN}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 566.2106.



**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-2'-(3/5-(4-Метоксифенил)-1H-пиразол-5/3-ил)-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (21c).**

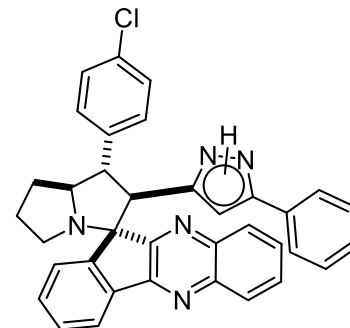
Выход 91%, желтый порошок, т. пл. 169–170 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2854, 1612, 1574, 1508, 1453, 1368, 1336. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.83–2.68 (6H, м, 3  $\text{CH}_2$ ); 3.72 (3H, с, MeO); 3.92 (1H, д, д,  $J = 12.8, 9.2$ , H-1'); 4.34–4.43 (1H, м, H-7a'); 5.05 (1H, д,  $J = 12.8$ , H-2'); 5.37 (1H, с, H-4 пиразол); 6.73 (2H, д,  $J = 8.7$ , Ar); 7.10 (2H, д,  $J = 8.7$ , Ar); 7.21 (1H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.31 (2H, т,  $J = 7.5$ , Ar); 7.46 (1H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.49 (2H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 7.56 (1H, т,  $J = 7.5$ , Ar); 7.70–7.76 (2H, м, Ar); 7.80 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 8.07 (1H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.08–8.13 (1H, м, Ar); 8.32–8.37 (1H, м, Ar) (сигнал NH не наблюдался). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.0; 32.2; 47.7; 55.1; 55.4; 57.3; 73.7; 77.5; 101.0; 114.1 (2C); 122.9; 126.6 (2C); 127.3; 127.4; 127.9 (2C); 128.9 (2C); 129.0; 129.2; 129.5; 129.7; 130.1; 130.8;



138.3; 139.8; 142.5; 143.2; 145.6; 153.6; 159.4; 164.2 (3C атома скрыты). Найдено,  $m/z$ : 562.0603  $[M+H]^+$ .  $C_{37}H_{32}N_5O$ . Вычислено,  $m/z$ : 562.2601.

**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-1'-(4-Хлорфенил)-2'-(3/5-фенил-1H-пиразол-5/3-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (21d).**

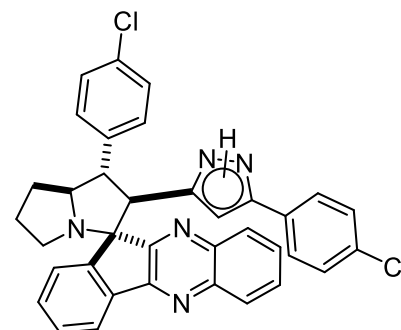
Выход 88%, желтый порошок, т. пл. 167–168 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2859, 1572, 1509, 1492, 1369, 1336. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.82–2.70 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 3.88–3.98 (1H, м, H-1'); 4.27–4.41 (1H, м, H-7a'); 5.00 (1H, д,  $J = 12.8$ , H-2'); 5.45 (1H, с, H-4 Пиразол); 7.13–7.32 (7H, м, Ar); 7.42 (2H, д,  $J = 8.3$ , Ar); 7.46 (1H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.56 (1H, т,  $J = 7.4$ , Ar); 7.71–7.80 (3H, м, Ar); 8.07 (2H, д,  $J = 7.5$ , Ar); 8.09–8.14 (1H, м, Ar); 8.32–



8.37 (1H, м, Ar) (Сигнал протона NH не наблюдался). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 28.0; 31.1; 46.6; 53.4; 56.5; 72.6; 100.6; 121.9; 124.3 (2C); 126.3; 127.1; 127.5 (2C); 127.7 (2C); 128.0 (3C); 128.2 (3C); 128.6; 128.7; 129.0; 129.7; 131.9; 137.3; 137.4; 141.4; 142.2; 144.4; 152.5; 163.1 (2C атома скрыты). Найдено,  $m/z$ : 566.2103  $[M+H]^+$ .  $C_{36}H_{29}ClN_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 566.2106.

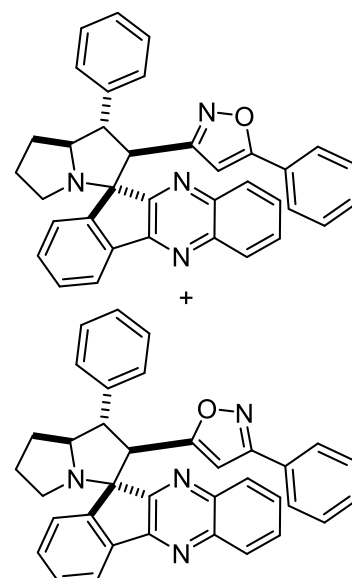
**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-1'-(4-Хлорфенил)-2'-(3/5-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-5/3-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин] (21e).**

Выход 95%, желтый порошок, т. пл. 179–180 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2852, 1574, 1509, 1491, 1446, 1336. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.82–2.67 (6H, м, 3  $CH_2$ ); 3.87 (1H, д, д,  $J = 12.8, 9.1$ , H-1'); 4.31–4.38 (1H, м, H-7a'); 4.98 (1H, д,  $J = 12.8$ , H-2'); 5.44 (1H, с, H-4 Пиразол); 7.14 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.18 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.29 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.41 (2H, д,  $J = 8.5$ , Ar); 7.50 (1H, т,  $J = 7.5$ , Ar); 7.59 (1H, т,  $J = 7.6$ , Ar); 7.73–7.76 (2H, м, Ar); 7.78 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar); 8.09 (1H, д,  $J = 7.4$ , Ar); 8.10–8.13 (1H, м, Ar); 8.32–8.36 (1H, м, Ar) (Сигнал протона NH не наблюдался). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.0; 32.1; 47.6; 54.6; 57.2; 73.5; 77.3; 101.7; 123.0; 126.6 (2C); 127.0; 127.2; 128.8 (2C); 129.1 (5C); 129.2; 129.7; 129.8; 129.9; 130.9; 133.1; 133.7; 138.1; 138.3; 142.4; 143.2; 145.3; 153.4; 163.8 (2C атома скрыты). Найдено,  $m/z$ : 600.1707  $[M+H]^+$ .  $C_{36}H_{28}Cl_2N_5$ .

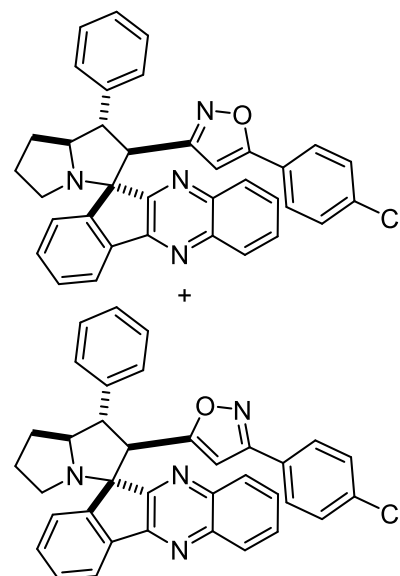


Вычислено,  $m/z$ : 600.1716.

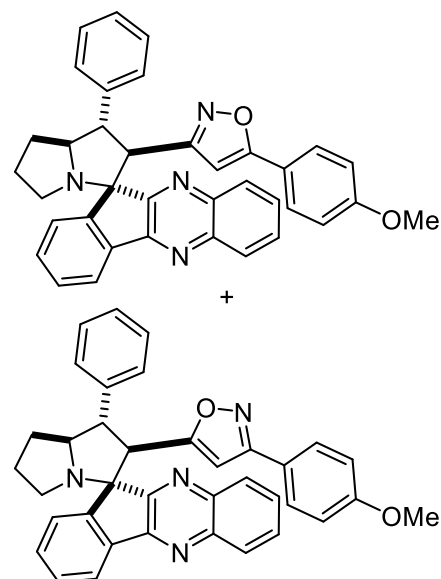
**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-3/5-Фенил-5/3-(1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)изоксазолы (22а и 22'а).** Выход 91%, белый порошок, т. пл. 151–152 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1699, 1646, 1621, 1599, 1572, 1447. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.66–2.42 (12H, м, 6  $\text{CH}_2$ ); 3.74–3.81 (2H, м, 2H-1'); 4.01–4.11 (2H, м, 2 H-7a'); 4.26 (1H, д,  $J = 12.8$ , H-2'); 4.35 (1H, д,  $J = 12.5$ , H-2'); 6.25 (1H, с, H-4); 6.27 (1H, с, H-4); 7.11–8.23 (36H, м, Ar). Найдено,  $m/z$ : 533.2339  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 533.2336.



**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-3/5-(4-Хлорфенил)-5/3-(1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)изоксазолы (22b и 22'б).** Выход 90%, белый порошок, т. пл. 167–168 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1701, 1598, 1577, 1512, 1495, 1454. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.66–2.45 (12H, м, 6  $\text{CH}_2$ ); 3.72–3.81 (2H, м, 2 H-1'); 4.00–4.11 (2H, м, 2 H-7a'); 4.26 (1H, д,  $J = 12.5$ , H-2'); 4.35 (1H, д,  $J = 12.4$ , H-2'); 6.31 (1H, с, H-4); 6.32 (1H, с, H-4); 7.11–8.24 (34H, м, Ar). Найдено,  $m/z$ : 567.1935  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 567.1946.



**(1'S\*,2'R\*,7a'S\*,11S\*)-3/5-(4-Метоксифенил)-5/3-(1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)изоксазолы (22с и 22'с).** Выход 88%, белый порошок, т. пл. 185–186 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1608, 1577, 1514, 1497, 1464, 1455. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.68–2.42 (12H, м, 6  $\text{CH}_2$ ); 3.72 (6H, с, 2MeO); 3.73–3.80 (2H, м, 2 H-1'); 4.01–4.10 (2H, м, 2 H-7a'); 4.24 (1H, д,  $J = 12.8$ , H-2'); 4.34 (1H, д,  $J = 12.3$ , H-2'); 6.18 (1H, с, H-4); 6.18 (1H, с, H-4); 6.80–8.23 (34H, м, Ar). Найдено,  $m/z$ : 563.2451  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 563.2442.



**Определение *in vitro* цитотоксичности соединений 18 и 20.**

Клетки рассеивали в 96-луночные планшеты в посевной дозе  $2 \times 10^5$  кл/мл и культивировали в течение 24 ч в среде DMEM с 1% глутамина, в присутствии 10% эмбриональной телячьей сыворотки и гентамицина (50 мг/л) при 37 °С, в увлажненной атмосфере 5%-ного CO<sub>2</sub>. После этого в лунки добавляли исследуемые вещества **18** и **20** в различных концентрациях ( $10^{-7}$  М,  $10^{-6}$  М,  $10^{-5}$  М,  $10^{-4}$  М). Клетки инкубировали с веществами в течение 72 ч, после чего проводили оценку жизнеспособности клеток с помощью стандартного МТТ-теста [83], основанного на восстановлении желтой соли тетразолия (МТТ) митохондриальными дегидрогеназами живых клеток до кристаллов формазана, растворимых в ДМСО. Опыты проводили в 3 повторностях, с отрицательным (культуральная среда), положительным (3 мМ, камптотедин) контролями и контролем растворителя (ДМСО). Оценку результатов МТТ-теста проводили путем сравнения оптической плотности раствора формазана, измеренной на планшетном сканере Tecan Infinite M200 PRO (Tecan Austria GmbH, Австрия) при длине волны 570 нм в экспериментальных и контрольных лунках и рассчитывали индекс цитотоксичности (IC). Индекс цитотоксичности определялся для каждой концентрации исследуемых соединений. С помощью пробит-регрессии производился расчёт показателя IC<sub>50</sub> (концентрации вещества, которая требуется для 50 %-го ингибирования выживаемости клеток). Рассчитывались параметры среднего арифметического значения и стандартной ошибки. За достоверные принимали различия средних величин по критерию Манна-Уитни при  $p < 0,05$ . Для проведения статистического анализа использовались программы Microsoft Excel и Statistika 2009.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1.  $\beta$ -Нитростирола и 2-тригалоген-3-нитро-2*H*-хромены регио- и диастереоселективно реагируют с инденохиноксалинон-пролиновым илидом по механизму согласованного [3+2]-циклоприсоединения. С инденохиноксалинон-саркозиновым илидом эти алкены реагируют неселективно через тандем реакций Михаэля и Манниха.

2. В реакциях нитрохроменов с саркозиновым илидом можно добиться селективного синтеза двух из трех образующихся регио- и диастереоизомеров контролем над условиями реакции.

3. На примере арилиденмалонитрилов показано, что введение дополнительной акцепторной группы в сопряженный алкен приводит к тому, что селективность реакции начинает контролироваться донорно-акцепторными свойствами и стерическими особенностями арильных заместителей.

4. Сопряженные арилиденкетоны (арилденацетоны и диарилпентендионы) реагируют с пролиновыми и тиaproлиновыми илидами регио- и диастереоселективно, образуя соответствующие спироаддукты с высокими выходами.

5. Илиды на основе саркозина обладают меньшей реакционной способностью, нежели их пролиновые аналоги, и либо не вступают во взаимодействие с изученными алкенами, либо реагируют в более жестких условиях.

6. 1,3-Дикетонный остаток, содержащийся в продуктах, полученных из диарилпентендионов, может быть преобразован в пирозольный фрагмент, что повышает цитотоксическую активность модифицируемой молекулы по отношению к линии раковых клеток HeLa.

**Перспективы дальнейшей разработки темы исследования:** Описанные в диссертации новые методы синтеза широкого ряда различных спиро[инденохиноксалин-пирроли(зи)динов], содержащих фармакофорные фрагменты и способных к дальнейшим модификациям, позволят значительно расширить ассортимент спирогетероциклов для биологических исследований. Это направление представляет интерес в плане поиска новых лекарств, а проведенные к настоящему времени биологические испытания уже показали, что дополнительной химической модификацией спироаддуктов можно значительно увеличить их биологическую активность. Другим важным аспектом будущих работ является поиск новых стабилизированных 1,3-диполей на основе гетероциклов и изучение их взаимодействия с функционализированными алкенами, что делает возможным создание больших библиотек новых соединений с полезными свойствами путем направленного органического синтеза.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 1,3-ДЦ – 1,3-диполярное циклоприсоединение;  
[3+2]-ЦП – [3+2]-циклоприсоединение;  
[bmim]Br – бромид 1-бутил-3-метилимидазолия;  
АИ – азометин-илид;  
д – дублет;  
ДМСО – диметилсульфоксид;  
ДМФА – диметилформамид;  
ИК – инфракрасный;  
к – квартет;  
КССВ,  $J$  – константа спин-спинового взаимодействия;  
м – мультиплет  
м. д. – миллионная доля;  
ПС – переходное состояние;  
РСА – рентгеноструктурный анализ;  
с – синглет;  
т – триплет;  
т. пл. – температура плавления;  
ТГФ – тетрагидрофуран;  
ТСХ – тонкослойная хроматография;  
уш. с – уширенный синглет;  
экв. – эквивалент;  
ЯМР – ядерный магнитный резонанс;  
 $\delta$  – химический сдвиг;  
Ас – ацетил;  
АсОН – уксусная кислота;  
Alk – алкил;  
Ar – арил;  
Bn – бензил;  
Bu, *i*-Bu, *t*-Bu – бутил, изобутил, *трет*-бутил;  
Et – этил;  
EtOAc – этилацетат;  
EtOH – этанол;  
EWG – electron-withdrawing group (электроноакцепторная группа);

Fc – ферроценил;

HMBC – heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy (гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия);

HSQC – heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy (гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия);

*i*-PrOH – изопропиловый спирт;

Me – метил;

MeCN – ацетонитрил;

MeOH – метанол;

Ms – мезил (метансульфонил);

MW – микроволновое излучение;

NOESY – nuclear Overhauser effect spectroscopy (ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера);

Ph – фенил;

PhH – бензол;

PhMe – толуол;

Pr, *i*-Pr – пропи́л, изопрони́л.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Harwood, L. M. Azomethine Ylides / L. M. Harwood, R. J. Vickers // *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* / ed. by A. Padwa, W. H., Pearson. – New York : John Wiley & Sons, 2002. – P. 169–252.
- 2 Tsuge, O. Recent Advances in Azomethine Ylide Chemistry / O. Tsuge, S. Kanemasa // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. – 1989. – V. 45. – P. 231–349.
- 3 Arumugam, N. Multicomponent 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions in the Construction of Hybrid Spiroheterocycles / N. Arumugam, R. S. Kumar, A. I. Almansour, S. Perumal, *Current Organic Chemistry*. – 2013. – V. 17. – P. 1929–1956.
- 4 Singh, M. S. Progress in 1,3-dipolar cycloadditions in the recent decade: an update to strategic development towards the arsenal of organic synthesis / M. S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley // *Tetrahedron* – 2016. – V. 72, № 13. – P. 1603–1644.
- 5 Döndas, H. A. Current Trends towards the Synthesis of Bioactive Heterocycles and Natural Products Using 1,3-Dipolar Cycloadditions (1,3-DC) with Azomethine Ylides / H. A. Döndas, M. G. Retamosa, J. M. Sansano // *Synthesis* – 2017. – V. 49, № 13. – P. 2819–2851.
- 6 Pandey, G. Construction of enantiopure pyrrolidine ring system via asymmetric [3+2]-cycloaddition of azomethine ylides / G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre // *Chemical Reviews*. – 2006. – V. 106, № 11. – P. 4484–4517.
- 7 Nájera, C. Coinage metal complexes as chiral catalysts for 1,3-dipolar cycloadditions / C. Nájera, J. M. J. Sansano // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2014. – V. 771. – P. 78–92.
- 8 Adrio, J. Recent advances in the catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides / J. Adrio, J. C. Carretero // *Chemical Communications*. – 2014. – V. 50, № 83. – P. 12434–12446.
- 9 Nájera, C. Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of stabilized azomethine Ylides with nitroalkenes / C. Nájera, J. M. Sansano // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2014. – V. 14, № 10. – P. 1271–1282.
- 10 Hashimoto, T. Recent Advances of Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions / T. Hashimoto, K. Maruoka // *Chemical Reviews*. – 2015. – V. 115, № 11. – P. 5366–5412.
- 11 Tseng, C.-H. Discovery of indeno[1,2-*b*]quinoxaline derivatives as potential anticancer agents / C.-H. Tseng, Y.-R. Chen, C.-C. Tzeng, W. Liu, C.-K. Chou, C.-C. Chiu, Y.-L. Chen // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – V. 108. – P. 258–273.

12 Zhang, C. Design, synthesis and antitumor activity of non-camptothecin topoisomerase I inhibitors / C. Zhang, S. Li, L. Ji, S. Liu, Z. Li, S. Li, X. Meng // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – V. 25, № 20. – P. 4693–4696.

13 Schepetkin, I. A. Identification and characterization of a novel class of c-Jun N-terminal kinase inhibitors / I. A. Schepetkin, L. N. Kirpotina, A. I. Khlebnikov, T. S. Hanks, I. Kochetkova, D. W. Pascual, M. A. Jutila, M. T. Quinn // *Molecular Pharmacology*. – 2012. – V. 81, № 6. – P. 832–845.

14 Khan, M. S. Synthesis of novel indenoquinoxaline derivatives as potent  $\alpha$ -glucosidase inhibitors / M. S. Khan, M. A. Munawar, M. Ashraf, U. Alam, A. Ata, A. M. Asiri, S. Kousar, M. A. Khan // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2014. – V. 22, № 3. – P. 1195–1200.

15 Ruhemann, S. J. CXXXII. Cyclic di- and tri-ketones / S. J. Ruhemann // *Journal of the Chemical Society, Transactions*. – 1910. – V. 97. – P. 1438–1449.

16 Israel, M. 6*H*-Indeno[1,2-*b*]pyrido[3,2-*e*]pyrazines. A new heterocyclic ring system / M. Israel, L. C. Jones, E. J. J. Modest // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1972. – V. 9, № 2. – P. 255–262.

17 Azizian, J. One-pot highly diastereoselective synthesis of some novel spiro pyrrolizidines via 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylide / J. Azizian, A. R. Karimi, R. Dastkhan, A. A. Mohammadi, M. R. J. Mohammadzadeh // *Journal of Chemical Research*. – 2004. – № 5. – P. 347–349.

18 Barkov, A. Y. Highly regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of stabilised azomethine ylides to 3,3,3-trihalogeno-1-nitropropenes: Synthesis of trihalomethylated spiroindenepyrroli(z)idines / A. Y. Barkov, N. S. Zimnitskiy, V. Y. Korotaev, I. B. Kutyashev, V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2017. – V. 204. – P. 37–44.

19 Hamzehloueian, M. An experimental and theoretical study on the regioselective synthesis of a new class of spiropyrrolothiazoles with quinoxaline motifs via a 1,3-dipolar cycloaddition reaction. An evaluation of DFT methods / M. Hamzehloueian, Y. Sarrafi, Z. Aghaei // *RSC Advances*. – 2015. – V. 5, № 93. – P. 76368–76376.

20 Shahrestani, N. Asymmetric synthesis approach of enantiomerically pure spiro-indenoquinoxaline pyrrolidines and spiro-indenoquinoxaline pyrrolizidines / N. Shahrestani, F. Salahi, N. Tavakoli, K. Jadidi, M. Hamzehloueian, B. Notash // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2015. – V. 26, № 20. – P. 1117–1129.

21 Filatov, A. S. A highly diastereoselective one-pot three-component 1,3-dipolar cycloaddition of cyclopropenes with azomethine ylides generated from 11*H*-indeno[1,2-*b*]-quinoxalin-11-ones / A. S. Filatov, N. A. Knyazev, M. N. Ryazantsev, V. V. Suslonov, A. G. Larina,

A. P. Molchanov, R. R. Kostikov, V. M. Boitsov, A. V. Stepakov // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2018. – V. 5, № 4. – P. 595–605.

22 Sobhi, C. A DFT study of the mechanism and selectivities of the [3 + 2] cycloaddition reaction between 3-(benzylideneamino)oxindole and trans- $\beta$ -nitrostyrene / C. Sobhi, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez, L. R. J. Domingo // *Journal of Physical Organic Chemistry*. – 2017. – V. 30, № 6. – P. 3637.

23 Kuznetsov, M. L. Theoretical studies on [3+2]-cycloaddition reactions / M. L. Kuznetsov // *Russian Chemical Reviews*. – 2006. – V. 75, № 11. – P. 935–960.

24 Coldham, I. Intramolecular dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides / I. Coldham, R. Hufton // *Chemical Reviews*. – 2005. – V. 105, № 7. – P. 2765–2809.

25 Shevelev, S. A. Pericyclic [4+2] and [3+2] cycloaddition reactions of nitroarenes in heterocyclic synthesis / S. A. Shevelev, A. M. Starosotnikov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2013. – V. 49, № 1. – P. 92–115.

26 Mani, K. S. A facile atom economic one pot multicomponent synthesis of bioactive spiro-indenoquinoxaline pyrrolizines as potent antioxidants and anti-cancer agents / K. S. Mani, W. Kaminsky, S. P. Rajendran // *New Journal of Chemistry*. – 2018. – V. 42, № 1. – P. 301–310.

27 Moemeni, M. An efficient multicomponent and stereoselective synthesis of new spiro[indeno[1,2-*b*]quinoxaline-11,2'-pyrrolidine] derivatives / M. Moemeni, A. Arvinnezhad, S. Samadi, M. Tajbakhsh, K. Jadidi, H. R. J. Khavasi // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2012. – V. 49, № 1. – P. 190–194.

28 Velikorodov, A. V. Synthesis of New Functionally Substituted Hetarylcarbamates from Methyl {4-[(2*E*)-3-(4-Methoxyphenyl)-prop-2-enoyl]phenyl}carbamate / A. V. Velikorodov, N. N. Stepkina // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – V. 52, № 12. – P. 1788–1791.

29 Mohammadizadeh, M. R. A novel, fast and efficient one-pot four-component procedure for preparation of some spiro[indeno[1,2-*b*]quinoxaline-11,3'-pyrrolizidine] / M. R. Mohammadizadeh, N. Firoozi // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. – 2009. – V. 30, № 8. – P. 1877–1880.

30 Nishtala, V. B. Ultrasound-assisted rapid and efficient one-pot synthesis of furanyl spirooxindolo and spiroquinoxalinopyrrolizidines by 1,3-dipolar cycloaddition: a green protocol / V. B. Nishtala, J. B. Nanuboli, S. Basavoju // *Research on Chemical Intermediates*. – 2017. – V. 43, № 3. – P. 1365–1381.

31 Kathivaran, S. Expedient synthesis of novel ferrocenyl spiropyrrolidines through 1,3-dipolar cycloaddition reaction / S. Kathivaran, R. Raghunathan // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2014. – V. 51, № 4. – P. 906–910.

- 32 Babu, A. R. S. A facile synthesis of novel ferrocene grafted spiro-indenoquinoxaline pyrrolizidines via one-pot multicomponent [3+2] cycloaddition of azomethine ylides / A. R. S. Babu, D. Gavaskar, R. Raghunathan // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – V. 53, № 49. – P. 6676–6681.
- 33 Babu, A. R. S. An expedient ultrasonic assisted one-pot four component synthesis of novel ferrocene grafted pyrrolidine heterocycles via [3 + 2]-cycloaddition of azomethine ylides / A. R. S. Babu, D. Gavaskar, R. Raghunathan // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2013. – V. 745-746. – P. 409–416.
- 34 Gavaskar, D. Ionic liquid accelerated multicomponent sequential assembly of ferrocene grafted spiro-heterocycles / D. Gavaskar, A. R. S. Babu, R. Raghunathan, M. Dharani, S. Balasubramanian // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2014. – V. 768. – P. 128–135.
- 35 Gavaskar, D. An expedient sequential one-pot four component synthesis of novel steroidal spiro-pyrrolidine heterocycles in ionic liquid / D. Gavaskar, A. R. S. Babu, R. Raghunathan, M. Dharani, S. Balasubramanian // *Steroids*. – 2016. – V. 109. – P. 1–6.
- 36 Liu, F.-H. Synthesis of spiropyrrolidines via five-component 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides and olefinic dipolarophiles generated in situ simultaneously / F.-H. Liu, Y.-B. Song, L.-J. Zhai, M. Li // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2015. – V. 52, № 3. – P. 322–329.
- 37 Babu, A. R. S. TiO<sub>2</sub>-mediated, one-pot, four-component 1,3-dipolar cycloaddition reaction: A facile synthesis of dispiro-pyrrolidine ring systems / A. R. S. Babu, R. Raghunathan // *Synthetic Communications*. – 2009. – V. 39, № 2. – P. 347–354.
- 38 Babu, A. R. S. Regioselective synthesis of novel dispiro-oxindoloindenoquinoxaline pyrrolidines through 1,3-dipolar cycloaddition methodology / A. R. S. Babu, R. Raghunathan // *Synthetic Communications*. – 2008. – V. 38, № 9. – P. 1433–1438.
- 39 Babu, A. R. S. Heteropolyacid-silica mediated [3+2] cycloaddition of azomethine ylides-a facile multicomponent one-pot synthesis of novel dispiroheterocycles / A. R. S. Babu, R. Raghunathan // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – V. 47, № 52. – P. 9221–9225.
- 40 Gayathri, D. 1'-Phenyl-2',3',5',6',7',7a'-hexahydroindan-2-spiro2'-1*H*-pyrrolizine-3'-spiro-11'-indeno[1,2-*b*]quinoxaline-1,3-dione / D. Gayathri, P. G. Aravindan, D. Velmurugan, K. Ravikumar, A. R. S. Babu // *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*. – 2005. – V. 61, № 10. – P. 3124–3126.
- 41 Malathi, K. Multicomponent [3+2] cycloaddition strategy: Stereoselective synthesis of novel polycyclic cage-like systems and dispiro compounds / K. Malathi, S. Kanchithalaivan, R. R. Kumar, A. I. Almansour, R. S. Kumar, N. Arumugam // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – V. 56, № 12. – P. 6132–6135.

42 Rajesh, S. M. Multi-component, 1,3-dipolar cycloaddition reactions for the chemo-, regio- and stereoselective synthesis of novel hybrid spiroheterocycles in ionic liquid / S. M. Rajesh, B. D. Bala, S. Perumal // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – V. 53, № 40. – P. 5367–5371.

43 Arumugam, N. Dispiropyrrolidinyl-piperidone embedded indeno[1,2-*b*]quinoxaline heterocyclic hybrids: Synthesis, cholinesterase inhibitory activity and their molecular docking simulation / N. Arumugam, A. I. Almansour, R. S. Kumar, D. Kotresha, R. Saiswaroop, S. Venketesh // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2019. – V. 27, № 12. – P. 2621–2628.

44 Almansour, A. I. Domino Multicomponent Approach for the Synthesis of Functionalized Spiro-Indeno[1,2-*b*]quinoxaline Heterocyclic Hybrids and Their Antimicrobial Activity, Synergistic Effect and Molecular Docking Simulation / A. I. Almansour, N. Arumugam, R. S. Kumar, D. M. Al-thamili, G. Periyasami, K. Ponmurugan, N. A. Al-Dhabi, K. Perumal, D. Premnath // *Molecules*. – 2019. – V. 24, № 10. – P. 1962–1976.

45 Rani, M. A. A One-Pot Multicomponent 1,3-Dipolar Cycloaddition Strategy: Combinatorial Synthesis of Dihydrothiophenone-Engrafted Dispiro Hybrid Heterocycles / M. A. Rani, S. V. Kumar, K. Malathi, M. Muthu, A. I. Almansour, R. S. Kumar, R. R. Kumar // *ACS Combinatorial Science*. – 2017. – V. 19, № 5 – P. 308–314.

46 Ren, D. Synthesis of dispiro[indeno[1,2-*b*]quinoxaline-11,3'-pyrrolizine-2',2''-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine *via* cycloaddition reactions / D. Ren, X. Hu, Y. Huang, H. Li // *Journal of Chemical Research*. – 2018. – V. 42, № 9. – P. 453–455.

47 Karsalary, A. A. A novel, fast and efficient one-pot four-component procedure for preparation of some alkyl spiro[indeno[1,2-*b*]quinoxaline-11,3'-pyrrolizine]-2'-carboxylates / A. A. Karsalary, M. R. Mohammadzadeh, A. R. Hasaninejad, A. A. Mohammadi, A. R. Karimi // *Journal of the Iranian Chemical Society*. – 2010. – V. 7, № 1. – P. 45–50.

48 Azizian, J. A novel four-component reaction for the diastereoselective synthesis of some new spiro pyrrolizidines *via* 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides / J. Azizian, A. R. Karimi, A. A. Mohammadi, M. R. Mohammadzadeh // *Synthesis*. – 2004. – № 14. – 2263–2265.

49 Kathiravan, S. Synthesis and antimicrobial activities of novel ferrocenyl dispiropyrrolidines and pyrrolizidines / S. Kathiravan, R. Raghunathan, G. Suresh, G. V. Siva // *Medicinal Chemistry Research*. – 2012. – V. 21, № 10. – P. 3170–3176.

50 Ramesh, E. Solvent-free microwave-assisted conversion of Baylis-Hillman adducts of ninhydrin into functionalized spiropyrrolidines/pyrrolizidines through 1,3-dipolar cycloaddition / E. Ramesh, M. Kathiresan, R. Raghunathan // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – V. 48, № 10. – P. 1835–1839.

51 Pattanaik, P. One pot, three component 1,3 dipolar cycloaddition: Regio and diastereoselective synthesis of spiropyrrolidinyl indenoquinoxaline derivatives / P. Pattanaik, S.



Nayak, D. R. Mishra, P. Panda, B. P. Raiguru, N. P. Mishra, S. Mohapatra, N. A. Mallampudi, C. S. Purohit // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – V. 59, № 27. – P. 2688–2694.

52 Li, M. Expeditious construction of spiro-pyrrolidines by an autocatalytic one-pot, five-component, 1,3-dipolar cycloaddition of in situ generated azomethine ylides and olefinic dipolarophiles / M. Li, F.-M. Gong, L.-R. Wen, Z.-R. Li // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – № 19. – P. 3482–3490.

53 Velikorodov, A. V. Synthesis of new spiro compounds proceeding from 11*H*-Indeno[1,2-*b*]quinoxalin-2-one / A. V. Velikorodov, N. N. Stepkina, E. A. Shustova, V. A. Ionova // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V. 51, № 5. – P. 674–679.

54 Wen, R. One-pot, five-component 1,3-dipolar cycloaddition: A facile synthesis of spiropyrrolidine and spiropyrrolizidine derivatives / R. Wen, L. Cen, Y. Ma, J. Wang, S. Zhu // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – V. 59, № 17. – P. 1686–1690.

55 Akondi, A. M. An expedient microwave assisted regio- and stereoselective synthesis of spiroquinoxaline pyrrolizine derivatives and their AChE inhibitory activity / A. M. Akondi, S. Mekala, M. L. Kantam, R. Trivedi, L. R. Chowhan, A. Das // *New Journal of Chemistry*. – 2017. – V. 41, № 2. – P. 873–878.

56 Arumugam, N. Design, synthesis and cholinesterase inhibitory activity of novel spiropyrrolidine tethered imidazole heterocyclic hybrids / N. Arumugam, A. I. Almansour, R. S. Kumar, D. Kotresha, T. S. Manohar, S. Venketesh // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – V. 30, № 2. – P. 126789–126794.

57 Arumugam, N. Anti-tubercular activity of novel class of spiropyrrolidine tethered indenoquinoxaline heterocyclic hybrids / N. Arumugam, A. I. Almansour, R. S. Kumar, S. I. Alaqeel, V. S. Krishna, D. Sriram // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – V. 99. – P. 103799–103806.

58 Reddy, M. S. An expedient regio and diastereoselective synthesis of novel spiropyrrolidinylindenoquinoxalines via 1,3-dipolar cycloaddition reaction / M. S. Reddy, L. R. Chowhan, N. S. Kumar, P. Ramesh, S. B. Mukkamala // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – V. 59, № 14. – P. 1366–1371.

59 Reddy, M. S. Heterogeneous graphene oxide as recyclable catalyst for azomethine ylide mediated 1,3 dipolar cycloaddition reaction in aqueous medium / M. S. Reddy, N. S. Kumar, L. R. Chowhan // *RSC Advances*. – 2018. – V. 8, № 62. – P. 35587–35593.

60 Rao, J. N. S. A facile synthesis of glyco 3-nitrochromane hybrid pyrrolidinyl spiro heterocycles via [3+2] cycloaddition of azomethine ylides / J. N. S. Rao, R. Raghunathan // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – V. 56, № 17. – P. 2276–2279.

61 Nayak, S. One pot, three component synthesis of spiroindenoquinoxaline pyrrolidine fused nitrochromene derivatives following 1,3-dipolar cycloaddition / S. Nayak, P. Pattanaik, S.

Mohaparta, D. R. Mishra, P. Panda, B. Raiguru, N. P. Mishra, S. Jena, H. S. Biswal // *Synthetic Communications*. – 2019. – V. 49, № 14. – P. 1823–1835.

62 Barkov, A. Y. Highly regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of stabilised azomethine ylides to 3,3,3-trihalogeno-1-nitropropenes: synthesis of trihalomethylated spiro[indoline-3,2'-pyrrolidin]-2-ones and spiro[indoline-3,3'-pyrrolizin]-2-ones / A. Y. Barkov, N. S. Zimnitskiy, V. Y. Korotaev, I. B. Kutyashev, V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron*. – 2016. – V. 72, № 43. – P. 6825–6836.

63 Lakshmi, N. V. An Easy Access to Novel Spiro-Fused Pyrrolo Benzo[*b*]thiophene 1,1-Dioxide Derivatives *via* 1,3-Dipolar Cycloaddition Using Benzo[*b*]thiophene 1,1-Dioxide / N. V. Lakshmi, P. Thirumurugan, C. Jayakumar, P. T. Perumal // *Synlett*. – 2010. – № 6. – P. 955–961.

64 Rao, J. N. S. A tactical 1,3-dipolar cycloaddition approach for the synthesis of carbohydrate derived polycyclic spiro heterocycles / J. N. S. Rao, R. Raghunathan // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – V. 56, № 12. – P. 1539–1544.

65 Alimohammadi, K. An experimental and theoretical investigation of the regio- and stereoselectivity of the polar [3+2] cycloaddition of azomethine ylides to nitrostyrenes / K. Alimohammadi, Y. Sarrafi, M. Tajbakhsh, S. Yeganegi, M. Hamzehloueian // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67, № 8. – P. 1589–1897.

66 Korotaev, V. Y. 3-Nitro-2-(trihalomethyl)-2*H*-chromenes in reactions with sodium azide: synthesis of 4-(trihalomethyl)-2,4-dihydrochromeno[3,4-*d*][1,2,3]triazoles / V. Y. Korotaev, I. B. Kutyashev, A. Y. Barkov, V. Y. Sosnovskikh // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – V. 53, № 5. – P. 597–603.

67 Korotaev, V. Y. 2-Substituted 3-nitro-2*H*-chromenes in reaction with azomethine ylide derived from ninhydrin and proline: regio- and stereoselective synthesis of spiro[chromeno[3,4-*a*]pyrrolizidine-11,2'-indene]-1',3'-diones / V. Y. Korotaev, I. B. Kutyashev, A. Y. Barkov, V. Y. Sosnovskikh // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – V. 53, № 11. – P. 1192–1198.

68 Dandia, A. A highly efficient protocol for the regio- and stereo-selective synthesis of spiro pyrrolidine and pyrrolizidine derivatives by multicomponent reaction / A. Dandia, A. K. Jain, A. K. Laxkar, D. S. Bhati // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – V. 54, № 24. – P. 3180–3184.

69 Chen, C.-H. An Enantioselective Synthesis of Substituted Cyclohexanone Derivatives with an All-Carbon Quaternary Stereocenter by Using an Organocatalytic Asymmetric Domino Double Michael Addition / C.-H. Chen, C.-T. Ko, G. M. Reddy, C.-J. Lee, W. Lin // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V. 2015, № 23. – P. 5254–5265.

70 Kolosov, M. A. Synthesis of 5-cinnamoyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-ones / M. A. Kolosov, O. G. Kulyk, E. G. Shvets, V. D. Orlov // *Synthetic Communications*. – 2014. – V. 44, № 11. – P. 1649–1657.

71 Yang, S.-M. Chemo- and Diastereoselective Michael–Michael-Acetalization Cascade for the Synthesis of 1,3-Indandione-Fused Spiro[4.5]decan Scaffolds / S.-M. Yang, Y.-L. Tsai, G. M. Reddy, L. Möhlmann, W. Lin // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – V. 82, № 17. – P. 9182–9190.

72 Grigg, R. X=Y–ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 12. Mechanism of formation of azomethine ylides via the decarboxylative route from  $\alpha$ -amino acids / R. Grigg, J. Idle, P. McMeekin, S. Surendrakumar, D. Vipond // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1988. – № 10. – P. 2703–2713.

73 Günther, H. NMR Spectroscopy, Second Edition: Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry / H. Günther – New York : John Wiley & Sons, 1995. – 602 P.

74 Nieto, C. I. Fluorination Effects on NOS Inhibitory Activity of Pyrazoles Related to Curcumin / C. I. Nieto, M. P. Cabildo, M. P. Cornago, D. Sanz, R. M. Claramunt, M. C. Torralba, M. R. Torres, J. Elguero, J. A. García, A. López, D. Acuña-Castroviejo // *Molecules*. – 2015. – V. 20. – P. 15643–15665.

75 Wall, M. E. Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from *Camptotheca acuminata* / M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. McPhail, G. A. Sim // *Journal of the American Chemical Society*. – 1966. – V. 88, № 16. – P. 3888–3890.

76 Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*. – 2008. – V. 64, № 1. – P. 112–122.

77 Menicagli R. 1,4-Conjugate addition of the Reformatsky reagent to  $\alpha$ -nitrostyrenes: A new synthesis of  $\gamma$ -nitroesters / R. Menicagli, S. Samaritani // *Tetrahedron*. – 1996. – V. 52, № 4. – P. 1425–1432.

78 Korotaev, V. Y. Synthesis of 3-substituted 2-trifluoro(trichloro)methyl-2*H*-chromenes by reaction of salicylaldehydes with activated trihalomethyl alkenes / V. Y. Korotaev, I. B. Kutyashev, V. Y. Sosnovskikh // *Heteroatom Chemistry*. – 2005. – V. 16, № 6. – P. 492–496.

79 Sakakibara, T. A convenient synthesis of 2-Substituted 3-Nitro-2*H*-chromene Derivatives / T. Sakakibara, M. Koezuica, R. Sudoh // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1978. – V. 51, № 10. – P. 3095–3096.

80 Shen, D. An Efficient One-pot Three-component Process for Synthesis of Perfluoroalkylated Quinolizines / D. Shen, Y. Xu, D. Xe, J. Han, J. Chen, H. Deng, M. Shao, H. Zhang, W. Cao // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2016. – V. 34, № 5. – P. 524–532.

81 Gao, M. A concise and efficient way to synthesize polyenic diones directly from  $\alpha,\beta$ -unsaturated methyl ketones / M. Gao, G. Yin, Z. Wang, Y. Wu, C. Guo, Y. Pan, A. Wu // *Tetrahedron*. – 2009. – V. 65, № 31. – P. 6047–6049.

82 Arrieta, A. Synthese und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen neuer Curcuminanaloga / A. Arrieta, L. Beyer, E. Kleinpeter, J. Lehmann, M. Dargatz // Journal für praktische Chemie. – 1992. – V. 334, № 8. – P. 696–700.

83 Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays / T. Mosmann // Journal of Immunological Methods. – 1983. – V. 65, № 1-2. – P. 55–63.