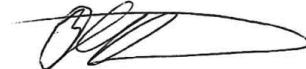


Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого  
Президента России Б.Н. Ельцина»

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2020

Работа выполнена на кафедре органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,  
**Сосновских Вячеслав Яковлевич**

Официальные оппоненты: **Масливец Андрей Николаевич**,  
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ  
ВО «Пермский государственный национальный  
исследовательский университет», г. Пермь,  
заведующий кафедрой органической химии;

**Филякова Вера Ивановна**,  
доктор химических наук, профессор, ФГБУН  
Институт органического синтеза им. И.Я.  
Постовского Уральского отделения Российской  
академии наук, г. Екатеринбург, ведущий  
научный сотрудник лаборатории  
гетероциклических соединений;

**Обыденнов Константин Львович**,  
кандидат химических наук, ФГАОУ ВО  
«Уральский федеральный университет имени  
первого Президента России Б.Н. Ельцина», г.  
Екатеринбург, младший научный сотрудник  
научной лаборатории перспективных  
исследований в области нефтехимии,  
химической технологии и биотехнологии.

Защита состоится «07» декабря 2020 г. в 14:00 на заседании диссертационного совета УрФУ 02.02.20 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=1646>

Автореферат разослан «    » ноября 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 инденохиноксалин-спиропирроли(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  $\beta$ -нитростирола, 3-нитро-2*H*-хромены, арилиденмалонитрилы, 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, арилиденмалонитрилов, 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 арилиденмалонитрилами варьируется в зависимости от природы заместителей в арилиденом 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 (гранты № 18-33-00635 и 20-03-00716) и Министерства образования и науки РФ в рамках госзадания (проекты 4.733.2014/К и FEUZ-2020-0052).

#### **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 6 статей в международных рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 8 тезисов и материалов докладов на международных и российских 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 наименований.

#### **Благодарности**

Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю, д.х.н., профессору Сосновских Вячеславу Яковлевичу и д.х.н., в.н.с. Коротаеву 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.

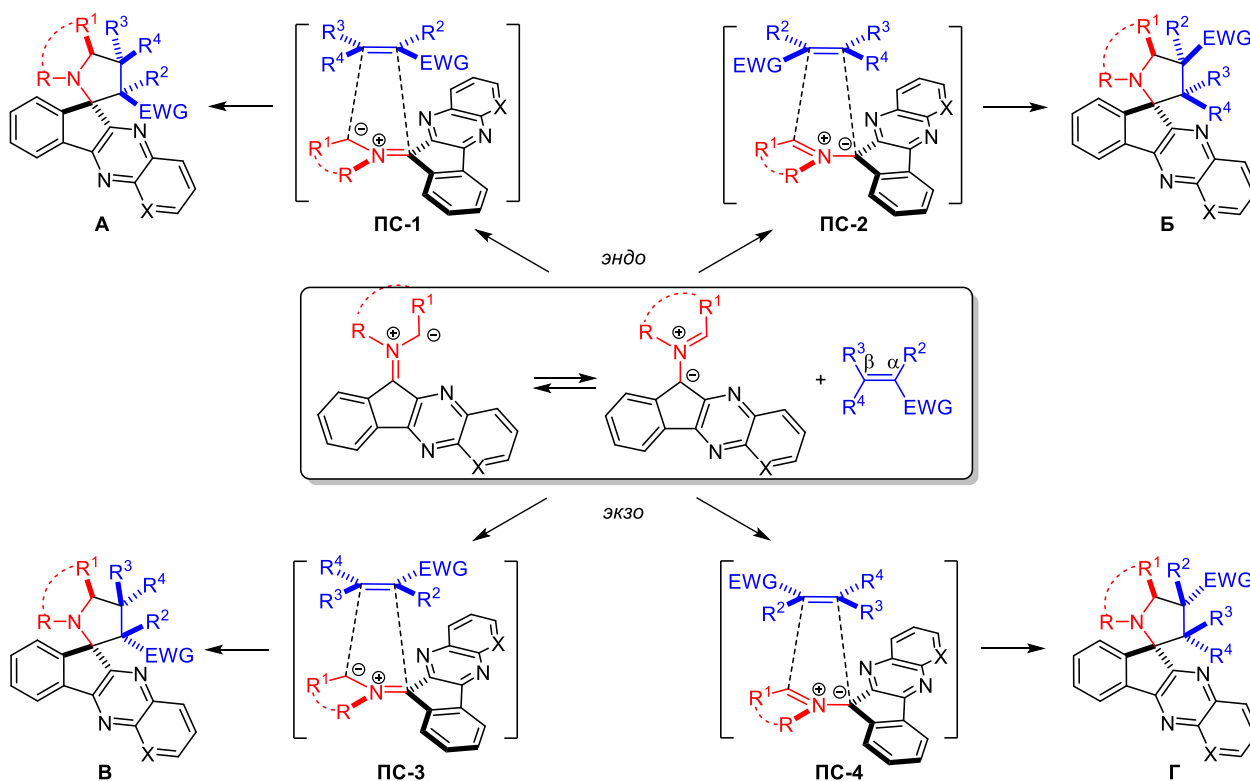
### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Во введении обоснована актуальность работы и ее новизна, сформулирована цель и выделены задачи исследования. В первой главе приводится обзор литературы по использованию стабилизированных азометин-илидов на основе инденохиноксалинонов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения. Вторая глава, посвященная обсуждению результатов работы, содержит описание реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения

инденохиноксалииновых илидов с  $\beta$ -нитростиролами, 3-нитро-2*H*-хроменами, арилиденмалонитрилами, арилиденацетонами и диарилпентендионами, а также синтез и изучение цитотоксической активности спиро[инденохиноксалин-пирролизидин]-пиразольных конъюгатов. В третьей главе подробно описываются экспериментальные методики, физические характеристики и аналитические данные для полученных соединений.

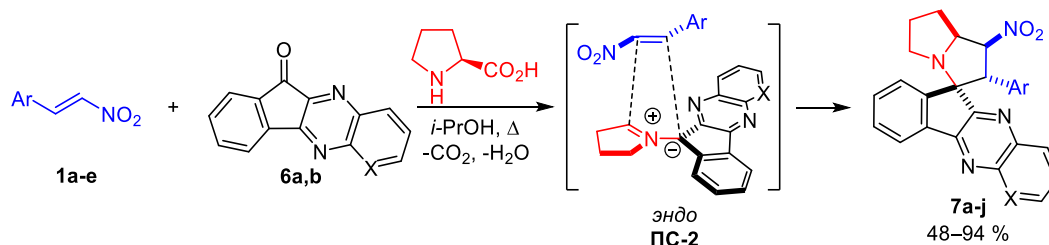
## 2.1 $\beta$ -Нитростирола

В подавляющем большинстве случаев в реакциях илидов полученных из инденохиноксалиинов **5a,b** и  $\alpha$ -аминокислот с электрофильными алкенами образуются индивидуальные регио- и стереоизомеры соответствующих спироциклоаддуктов, что является признаком согласованного циклоприсоединения. Однако варьирование природы заместителей в реагентах (например, при переходе от пролина к саркозину) или изменение условий (например, замена растворителя) может повлиять на механизм процесса. Ниже приведены четыре возможных переходных состояния (ПС), образующихся в ходе согласованного [3+2]-циклоприсоединения и определяющих регио- и стереохимию конечных продуктов **A–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.



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*]пиразин-6-она (**6b**).

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**. В большинстве случаев образующиеся продукты выкристаллизовываются из реакционной смеси и не требуют дополнительной очистки.



Ar = Ph, 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeO-4-HOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; N = CH, N

Регио- и стереохимия спиropирролизидинов **7a–j** была установлена с помощью метода РСА на примере монокристаллов соединения **7a**. Как видно из рисунка 1, 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.

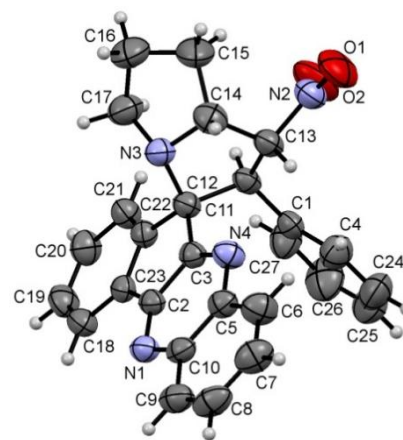


Рисунок 1 – Молекулярная структура соединения **7a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

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.

Далее мы изучили взаимодействие нитростиролов **1a–e** с инденохиноксалинон-саркозиновыми азометин-илидами. 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. 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**.

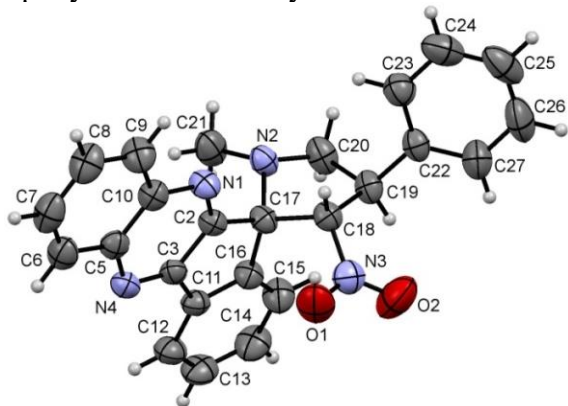
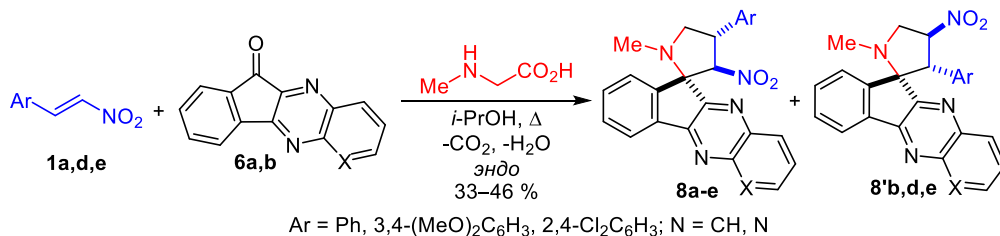


Рисунок 2 – Молекулярная структура соединения **8a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Строение спиropирролизидинов **8a–e** было однозначно подтверждено с помощью метода РСА на кристаллах соединения **8a** (рисунок 2). В этих молекулах нитрогруппа и хиноксалиновый фрагмент в пирролизидиновом цикле расположены *транс*оидно, а пирролизидиновое кольцо принимает конформацию "твист". Как и в случае спиropирролизидинов **7**, *транс*-конфигурация исходного нитростирола в спиropирролизидинах **8** сохраняется.



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 спироаддуктов **8** можно рассматривать как согласованное [3+2]-циклоприсоединение, проходящее через *эндо*-переходное состояние, в котором более электрофильный  $\alpha$ -С атом  $\beta$ -нитростирола **1** реагирует с более доступным терминальным атомом илида за счет того, что данное сближение происходит быстрее, чем альтернативное, ведущее к региоизомерам **8'**. В то же время циклический пролиновый илид более замещен, благодаря чему стерический фактор нивелируется, и реакция [3+2] циклоприсоединения становится более синхронной, протекая в соответствии с полярностью диполя и диполярфила.

Во-вторых, помимо согласованного механизма циклоприсоединения может реализовываться и пошаговый механизм, проходящий через образование промежуточного цвиттер-иона. В рамках такой трактовки строение соединений **8** объясняется последовательным связыванием более доступного С-1 атома илида с электрофильным  $\alpha$ -С атомом  $\beta$ -нитростирола и последующим образованием новой С–С 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 инденохиноксалинового ряда к  $\beta$ -нитростиролам, включая их гидроксильные производные, и синтезирован ряд новых спиро(индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизиدين) и спиро(индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,2'-пирролидинов).

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

Ближайшим аналогом  $\beta$ -нитростиролов в плане химических свойств являются 3-нитро-2*H*-хромены. В своей структуре они сочетают как нитростирольный фрагмент, благодаря которому от них можно ожидать сравнимой реакционной способности, так и хроменный 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-2*H*-хроменов с азометин-илидами на основе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и пролина или саркозина.

Было установлено, что трехкомпонентная реакция 3-нитро-2*H*-хроменов **2a–r** с азометин-илидом, генерируемым *in situ* из 11*H*-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.



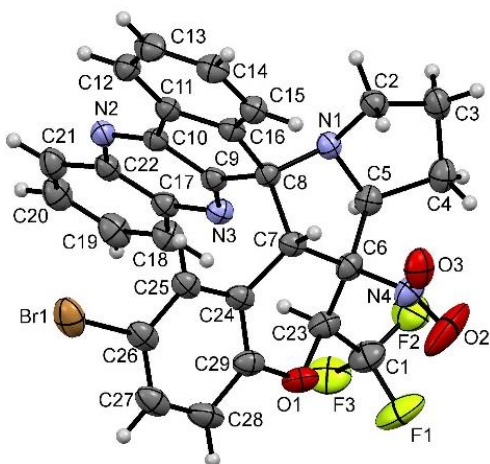
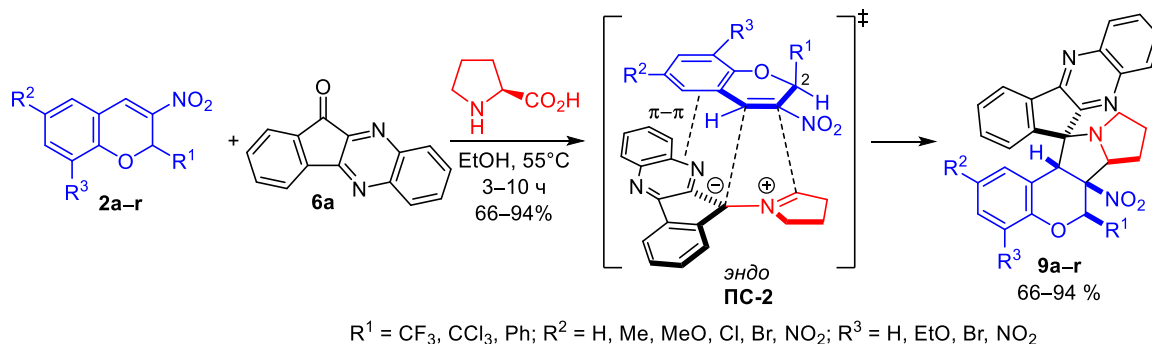


Рисунок 3 Молекулярная структура соединения **9f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 20% вероятностью

Циклоприсоединение илида к хроменам, содержащим электроноакцепторные заместители в положениях 6 и 8, завершается уже через 3–5 часов, тогда как хромены незамещенные по бензольному циклу, либо с электронодонорными заместителями в ароматическом цикле, реагируют с этим илидом в течение 7 ч. В то же время выходы аддуктов **9a–r** практически не зависят от донорно-акцепторных свойств заместителей  $R^2$  и  $R^3$ .

Высокая регио- и *эндо*-стереоселективность реакции свидетельствует в пользу согласованного циклоприсоединения через переходное состояние, стабилизированное  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействием между хиноксалиновым циклом и ароматическим циклом хромена. Регио- и стереохимия спиро[хромено[3,4-*a*]пирролидин-11,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалинов]

**9a–r** однозначно подтверждена РСА кристаллов продукта **9f** (рисунок 3).

Трехкомпонентная реакция хроменов **2a–h,r** с азотин-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*]пирролидин-3,11'-индено[1,2-*b*]хиноксалинов] **10a–d,f–i**, **11a–f,h,i** и спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-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 (таблица 1).

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 неустановленного 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.

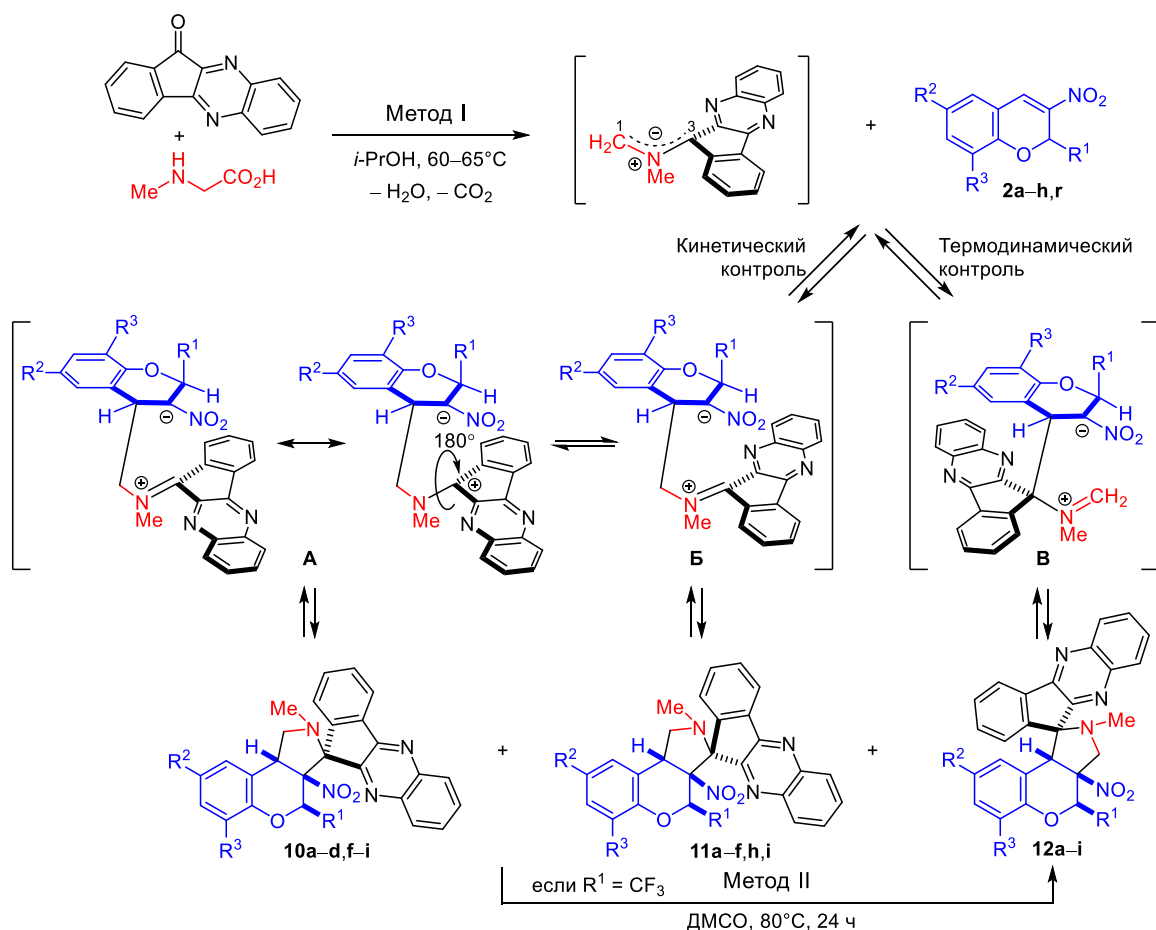


Таблица 1 – Выходы и соотношения изомерных спирохромено[3,4-*c*]пирролидинов 10–12

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Время, ч		Аддукт		Соотношение 10:11:12*		Выход, %	
			Метод I	Метод II	Метод I	Метод II	Метод I	Метод II	Метод I	Метод II
CF <sub>3</sub>	H	H	24	24	<b>10a+11a+12a</b>	<b>12a</b>	35:42:23	0:0:100	39	54
CF <sub>3</sub>	H	H	41	24	<b>10a+11a+12a</b>		7:65:28		44	
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 °C.

\*\*\* Реакция была проведена в EtOH.

Изучение поведения соединения **11c** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> при комнатной температуре в ампуле ЯМР спектрометра методом спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>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 4). Изомеризация **11c**  $\rightleftharpoons$  **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.

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**. 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**. В реакциях с кинетическим контролем 1,3-диполь атакует атом C-4 хромена менее замещенным атомом C-1, тогда как при взаимодействиях с термодинамическим контролем более выгодным оказывается присоединение атомом C-3.

Стереохимия спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-индено[1,2-*b*]хиноксалинов] **10–12** надежно подтверждена методом РСА кристаллов соединений **10d**, **11c** и **12e** (рисунки 5–7).

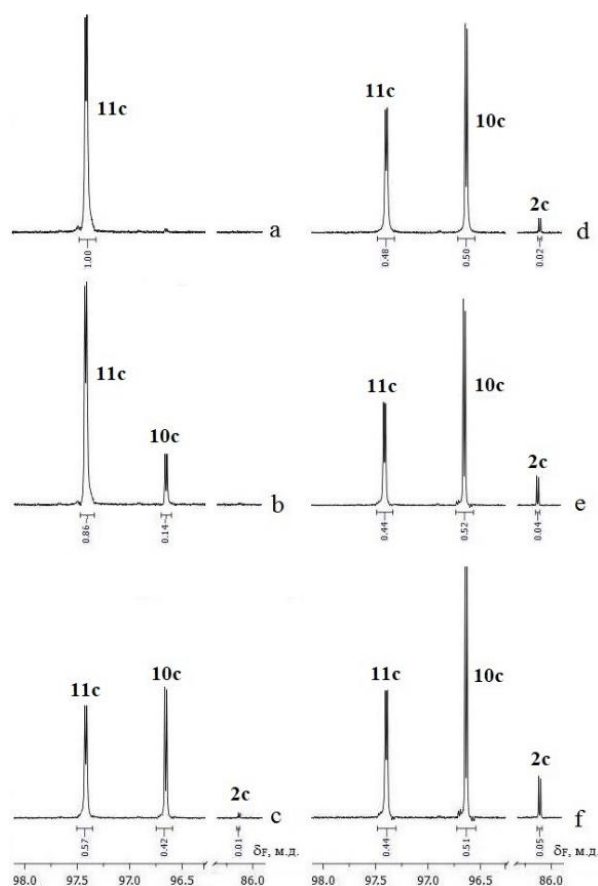


Рисунок 4 – Спектры ЯМР <sup>19</sup>F смеси изомеров **11c** и **10c** через а) 3 мин, б) 1 сут, в) 3 сут, д) 7 сут, е) 14 сут и ф) 21 сут после растворения соединения **11c** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> при 25 °С

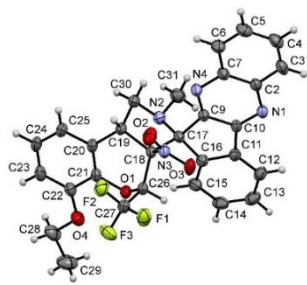


Рисунок 5 – Молекулярная структура соединения **10d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью

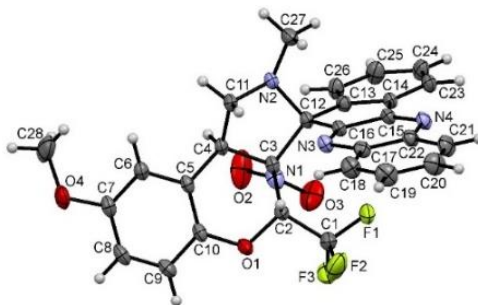


Рисунок 6 – Молекулярная структура соединения **11c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью

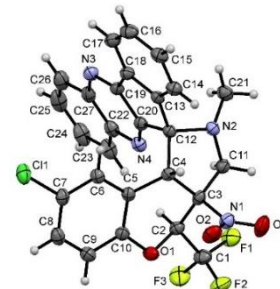


Рисунок 7 – Молекулярная структура соединения **12e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 20% вероятностью

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 несогласованному 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 азометин-идами из 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и  $\alpha$ -аминокислот. Присоединение идида из пролина по двойной связи хроменов происходит согласованно. Аналогичный процесс с участием идида из саркозина протекает по цвиттер-ионному механизму как тандем реакций Михаэля и Манниха.

### 2.3 Арилиденмалонитрилы

Чтобы установить характер изменений, вызванных вводом в сопряженный алкен дополнительной электроакцепторной группы в реакции азометин-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 идидами 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 идида к  $\beta$ -электрофильному атому нитрила. Обычно подобного типа реакции идут по пути связывания между менее замещенным терминальным атомом идида и  $\beta$ -С атомом алкена. Оказалось, что “ожидаемый” путь связывания идида и алкена реализуется только при участии нитрилов **3f–h**, с одним или двумя электронодонорными заместителями в бензольном кольце. Спироциклоаддукты **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%) (таблица 2). Особняком стоят реакции 2-(4-метоксибензилиден)малонитрила (**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.

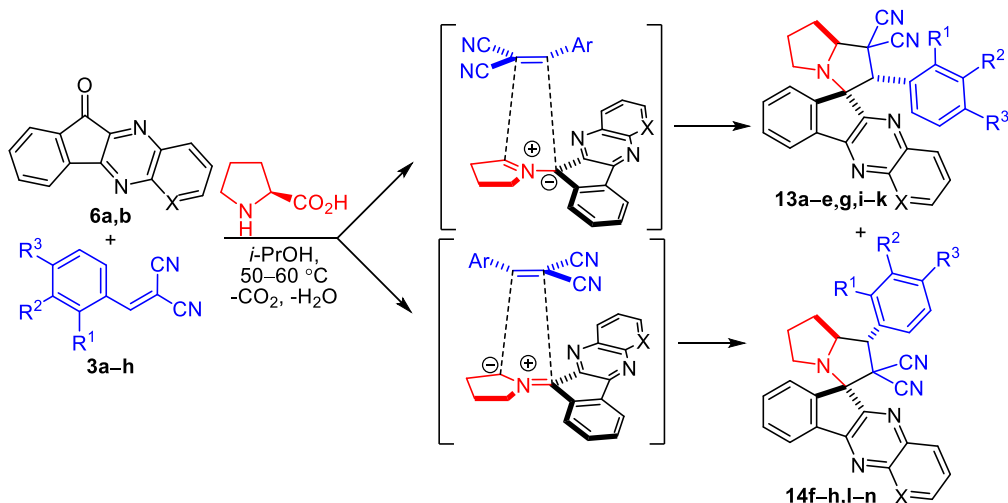


Таблица 2 – Соотношение и выходы региоизомеров **13** и **14**

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.

Стереохимия региоизомерных продуктов **13** и **14** была однозначно доказана 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY экспериментом для смеси соединений **13g** и **14g** (рисунок 8). В обоих соединениях хиноксалиновый фрагмент, арильный заместитель и атом водорода 7'a-CH находятся в *цис*-положении относительно пирролизидинового цикла.

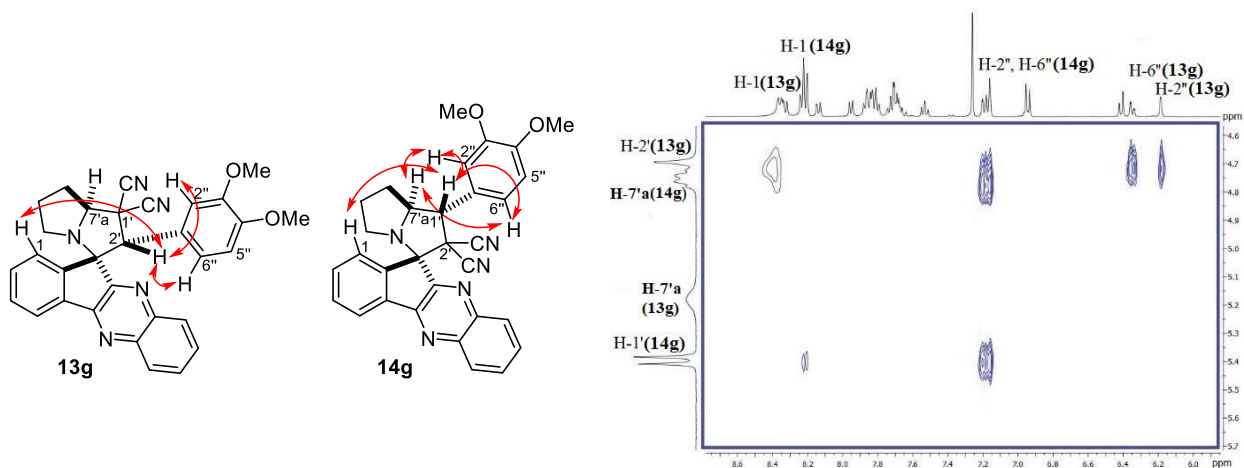
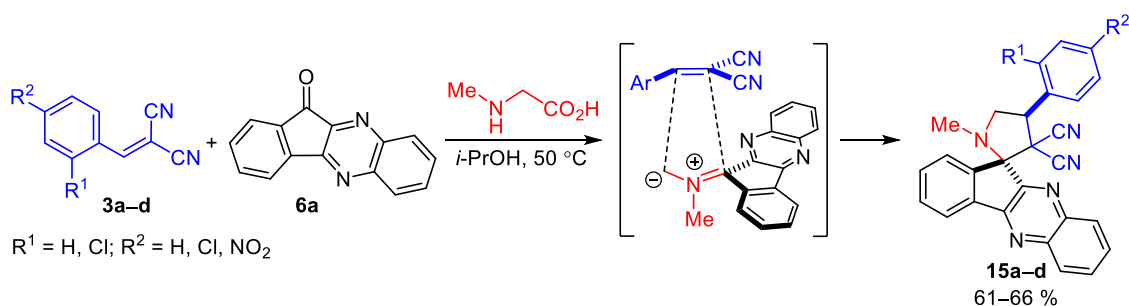


Рисунок 8 – Основные корреляции и фрагмент спектра 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY для смеси изомеров **13g** и **14g**

Относительные конфигурации хиральных центров в аддуктах **13**, **7** и **9** совпадают, что однозначно указывает на согласованный механизм реакций с участием арилиденмалонитрилов,  $\beta$ -нитростиролов и 3-нитро-2*H*-хроменов.

Азотетин-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, через переходное состояние **B**, в котором наиболее электрофильный центр (атом  $\beta$ -C) нитрила связывается с менее замещенным концом диполя, давая спироциклоаддукты **15a–d** (выходы 61–66%) с *транс*-расположением объемных арильного и хиноксалинового заместителей. Процесс вели в изопропиловом спирте при 50 °C в течение 4 сут. В аналогичных условиях в реакциях с участием азотетин-илида на основе инденопиридопиразинона **6b** продукты не образовывались, а при температуре выше 60 °C происходило сильное осмоление.



Трансоидное расположение фенильного заместителя и хиноксалинового фрагмента относительно пирролидинового цикла, имеющего конформацию "твист", подтверждено методом РСА для монокристаллов аддукта **15a** (рисунок 9).

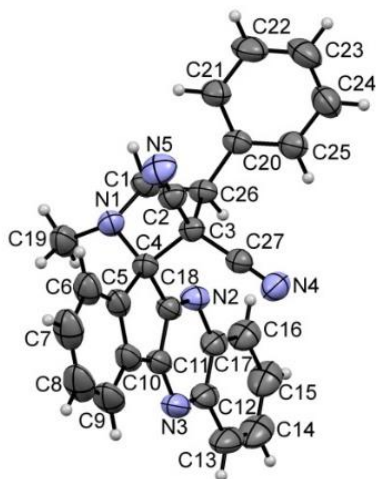


Рисунок 9 – Молекулярная структура соединения **15a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

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 электрооакцепторной группой диполярофила и хиноксалиновым фрагментом 1,3-диполя в переходном состоянии, которые проявляются только при расположении их друг под другом. Из двух переходных состояний, теоретически соответствующих этому требованию, в реакциях арилиденмалонитрилов реализуется только состояние, в котором объемные арильный заместитель и хиноксалиновый фрагмент илида располагаются *транс*оидно и удалены друг от друга. В  $\beta$ -нитростиролах, *транс*-конфигурация которых фиксирована, подобные вторичные взаимодействия возможны только при *цис*-ориентации объемных заместителей алкена и илида в переходном состоянии.

Таким образом, арилиденмалонитрилы реагируют с азотетин-илидами на основе пролина/саркозина и инденохиноксалинонов регио- и стереоселективно, давая соответствующие спироциклоаддукты с хорошими выходами. Наличие в исходных алкенах двух электрооакцепторных групп оказывает влияние на строение получаемых спироаддуктов.

## 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. 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*]пиазин-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  $\beta$ -C арилиденацетона с менее замещенным атомом илида, что согласуется с литературными данными по  $\alpha$ -арилиденциклоалканонам и халконам. 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% (таблица 3).

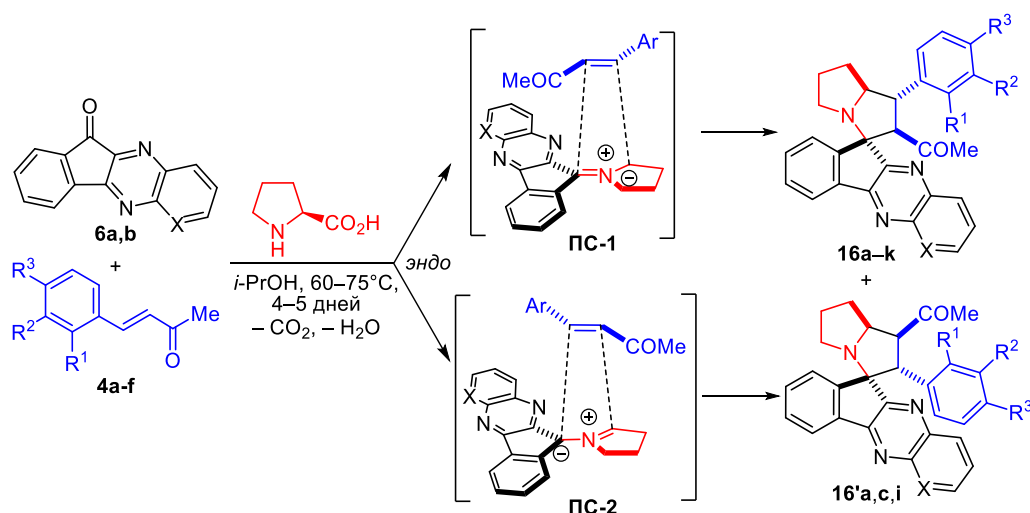


Таблица 3 – Соотношение региоизомеров и выходы спиропирролизидинов **16a–k**

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

Эндо-конфигурация спиропирролидинов **16a–k** была подтверждена с помощью метода РСА на кристаллах соединения **16f**. Как видно по рисунку 10, хиноксалиновый фрагмент и ацетильная группа в аддукте **16f** расположены трансoidно. Арильный и инденохиноксалиновый фрагменты ортогональны среднеквадратичной плоскости связанного с ними пирролидинового цикла, а оба пятичленных цикла пирролидиновой системы находятся в конформации "конверт".

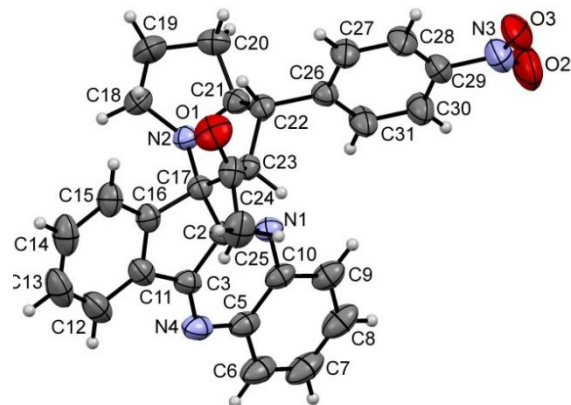


Рисунок 10 – Молекулярная структура соединения **16f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Стереохимия побочных региоизомеров **16'a,c,i** была строго доказана 2D экспериментом  $^1\text{H}-^1\text{H}$  NOESY для смеси соединений **16c** и **16'c**, в котором наблюдались кросс-пики между атомами 1'-CH/H-1, 2'-CH/7'a-CH и 2'-CH/*o*-H (соединение **16c**) и 2'-CH/H-1 и 1'-CH/*o*-H (соединение **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.

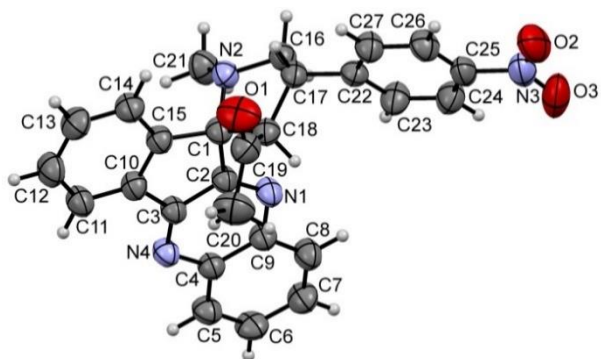
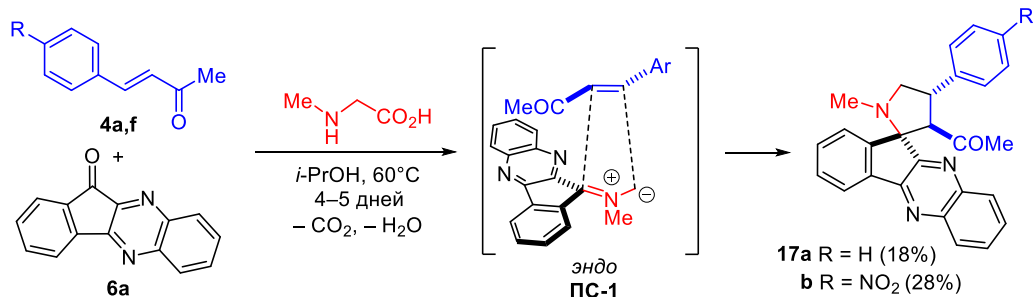


Рисунок 11 – Молекулярная структура соединения **17b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Отнесение спиропирролидинов **17a,b** к ряду *эндо*-стереоизомеров выполнено с помощью РСА монокристаллов продукта **17b**. Как видно по рисунку 11, соединение **17b** является *эндо*-циклоаддуктом, на что указывает *транс*-расположение хиноксалинового фрагмента и ацетильной группы относительно пирролидинового цикла, который находится в конформации "конверт".

Таким образом показано, что арилиденацетоны реагируют со



стабилизированными азометин-илидами на основе нингидрина и инденохиноксалинонов аналогично халконам.

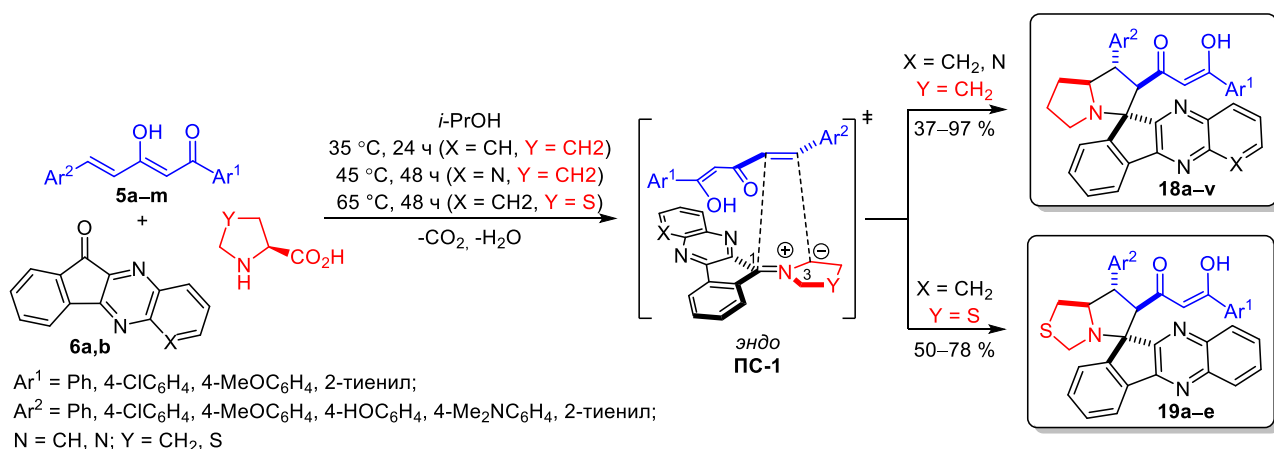
## 2.5 (*E*)-1,5-Диарилпент-4-ен-1,3-дионы

На последнем этапе работы нами было изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение инденохиноксалиноновых илидов по активированной связи C=C (*E*)-1,5-диарилпент-4-ен-1,3-дионов **5**. 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. Наилучший выход соединения **18a** (94%) был достигнут, когда реакцию проводили в изопропиловом спирте при 35 °С в течение 24 ч с избытком пролина.

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 37–80%, причем целевые продукты были выделены из реакционной смеси в аналитически чистом виде с помощью фильтрования и последующей промывки.

Донорно-акцепторные свойства заместителя Ar<sup>1</sup> в бензоильной группе исходного эндиона **5** практически не оказывают влияния на выход аддуктов **18**. С другой стороны, введение электронодонорной группы в заместитель Ar<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-МеО-группу в обоих арильных заместителях. 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 эндионам **5a–d** и **f** происходило только при 65 °С в течение 48 ч и вело к получению *эндо*-спиро[инденохиноксалин-тиапирролизидинов] **19a–m** с выходами 50–78%.



В отличие от более полярных нитростиролов **1a–e**, реакции арилиденацетонов и халконов со стабилизированными азометин-илидами, 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-ида, конформация которого стабилизирована 1,5-ВЗМО взаимодействием между  $\pi$ -орбиталями атома азота хиноксалинового цикла и C-3 атомом углерода (тия)пролинового фрагмента. В *экзо* переходном состоянии 1,3-дикетонильный 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.

Структура и относительная конфигурация циклоаддуктов **18** и **19** были однозначно установлены рентгеноструктурным анализом монокристаллов продукта **18a**. Как видно из рисунка 12, это соединение является *эндо*-циклоаддуктом, на что указывает *транс*-расположение хиноксалинового и 1,3-дикетонного фрагментов относительно пирролидинового кольца. Согласно этим данным, соединение **18a** в твердой фазе существует в енольной форме с енольным гидроксилом при атоме углерода, связанном с  $Ar^1$  группой. В кристаллах спироаддукта **18a** наблюдается внутримолекулярная водородная связь между атомами  $O2H2 \cdots O1$ .

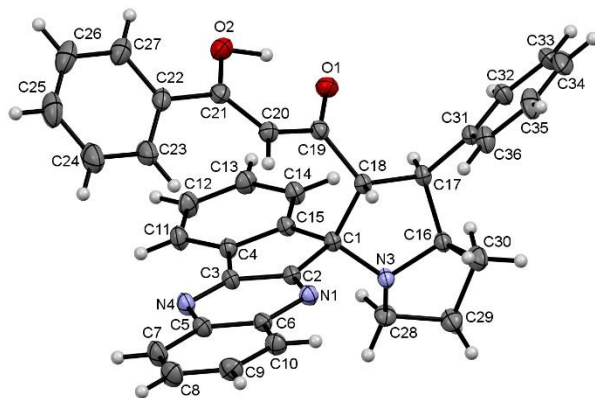


Рисунок 12 – Молекулярная структура соединения **18a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 20% вероятностью

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-пирролидиновые] конъюгаты **20a–i** 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.

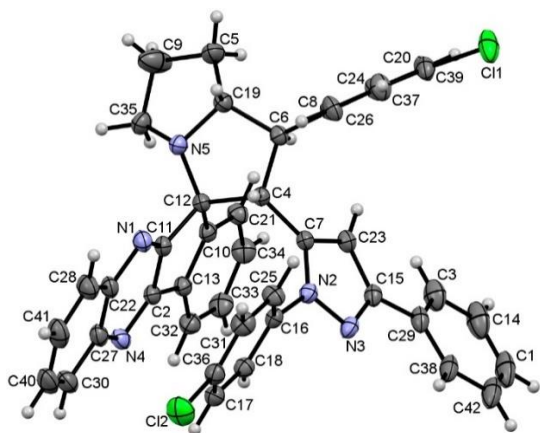
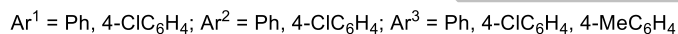
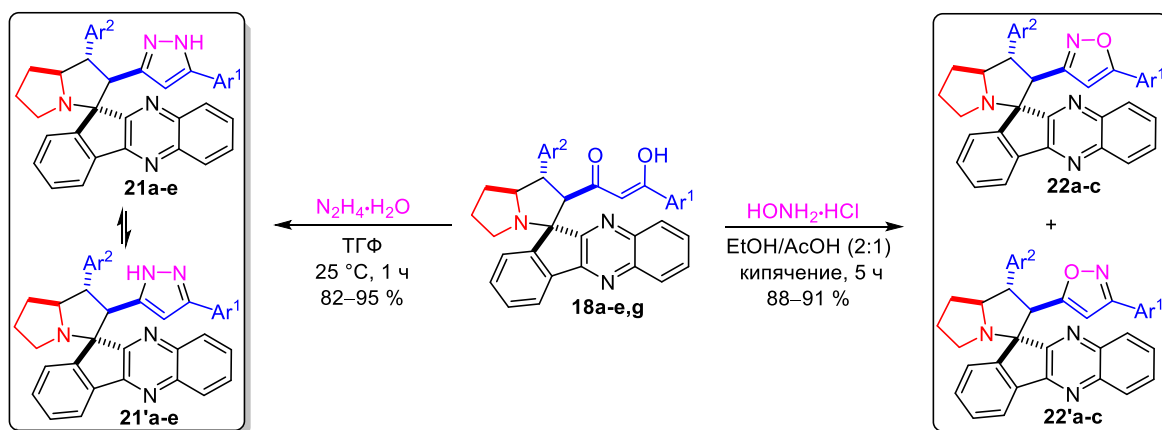


Рисунок 13 – Молекулярная структура соединения **20g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 20% вероятностью

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. Структура конъюгатов **20** была однозначно установлена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов соединения **20g** (рисунок 13).

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.



В спектрах ЯМР  $^1H$  NH-пиразолов **21**, зарегистрированных в растворе ДМСО- $d_6$ , 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. Это таутомерное равновесие для соединения **21e** было изучено методом спектроскопии  $^1H$  ЯМР при разных температурах (рисунок 14). Хотя в рамках данной работы полный анализ формы линии не проводился, динамический ЯМР эксперимент дал нам возможность оценить барьер ( $\Delta G^\ddagger$ ), разделяющий таутомеры **21e** и **21'e** с помощью уравнения Эйринга. Сигналы NH протонов обоих таутомеров ( $\Delta\nu = 198.0$  Гц) коалесцировали при 363 К, из чего следует, что величина барьера  $\Delta G^\ddagger = 16.6$  ккал/моль.

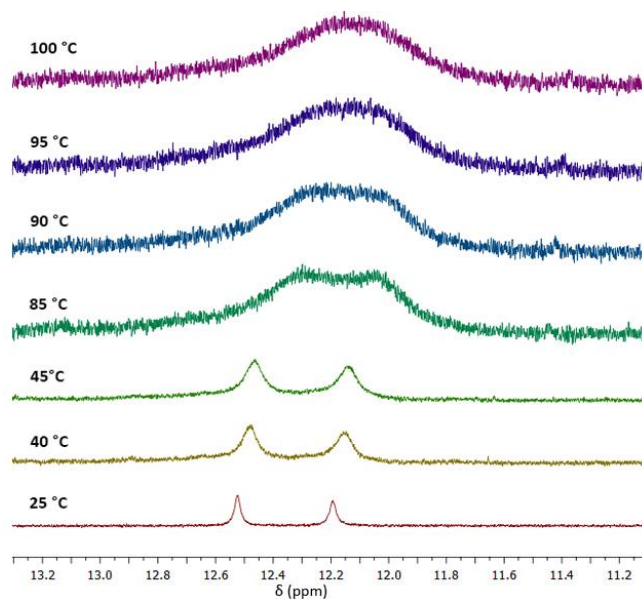


Рисунок 14 –  $^1H$  ЯМР спектр с переменной температурой, таутомеры **21e** и **21'e** в ДМСО- $d_6$  (сигналы NH протонов)

Стоит отметить, что реакция соединений **18a,b,g** с гидроклоридом 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.

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 (таблица 4). Исследование показало, что введение *N*-арилпиразольного фрагмента в спироаддукты **18** значительно увеличивает их противоопухолевую активность – за исключением пиразола **20h**, все изученные конъюгаты проявили  $IC_{50}$  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 ( $IC_{50} = 68.30$  мкМ). Спиро[инденохиноксалин-пирролизидин]-*N*-

арилпиразольный конъюгат **20i**, содержащий *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> заместители во всех трех арильных фрагментах, показал самую высокую антипролиферативную активность против раковой линии клеток HeLa (IC<sub>50</sub> = 1.93 мкМ), сравнимой с активностью камптотецина.

Таблица 4 – Цитотоксичность отдельных соединений **18** и **20** по отношению к линии раковых клеток HeLa

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

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

- β-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.
- В реакциях нитрохроменов с саркозиновым илидом можно добиться селективного синтеза двух из трех образующихся регио- и диастереоизомеров контролем над условиями реакции.
- 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.
- Сопряженные арилиденкетоны (арилиденацетоны и диарилпентендионы) реагируют с пролиновыми и тиaproлиновыми илидами регио- и диастереоселективно, образуя соответствующие спироаддукты с высокими выходами.
- 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.
- 1,3-Дикетонный остаток, содержащийся в продуктах, полученных из диарилпентендионов, может быть преобразован в пиразольный 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.

**Основные результаты исследований изложены в следующих публикациях:  
Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК и  
Аттестационным советом УрФУ:**

1. Барков А. Ю. Регио- и стереоселективное 1,3-диполярное циклоприсоединение инденохиноксалиноновых азометин-илидов к  $\beta$ -нитростиролам: синтез спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизидинов] и спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,2'-пирролидинов] / А. Ю. Барков, **Н. С. Зимницкий**, В. Ю. Коротаев, И. Б. Кутяшев, В. С. Мошкин, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2017. – Т. 53. № 4. – Р. 451-459. (0.56 п.л./0.12 п.л.) (Scopus, WOS).
2. Барков А. Ю. Регио- и стереоселективное 1,3-диполярное циклоприсоединение стабилизированных азометин-илидов на основе нингидрина и инденохиноксалинонов к арилиденацетонам / А. Ю. Барков, **Н. С. Зимницкий**, И. Б. Кутяшев, В. Ю. Коротаев, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2017. – Т. 53. № 12. – Р. 1315-1323. (0.56 п.л./0.14 п.л.) (Scopus, WOS).
3. Барков А. Ю. Неожиданная региохимия в реакции [3+2]-циклоприсоединения азометин-илидов инденохиноксалинонового ряда к арилиденмалонитрилам / А. Ю. Барков, **Н. С. Зимницкий**, И. Б. Кутяшев, В. Ю. Коротаев, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – Т. 54. № 1. – Р. 43-50. (0.50 п.л./0.13 п.л.) (Scopus, WOS).
4. Коротаев В. Ю. Стабилизированные азометин-илиды на основе индено[1,2-*b*]хиноксалинонов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с электрофильными алкенами / В. Ю. Коротаев, **Н. С. Зимницкий**, А. Ю. Барков, И. Б. Кутяшев, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – Т. 54. № 10. – Р. 905-922. (1.06 п.л./0.35 п.л.) (Scopus, WOS).
5. Кутяшев И. Б. Различное поведение азометин-илидов на основе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и пролина/саркозина в реакциях с 3-нитро-2*H*-хроменами / И. Б. Кутяшев, А. Ю. Барков, **Н. С. Зимницкий**, В. Ю. Коротаев, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2019. – Т. 55. № 9. – Р. 861-874. (0.81 п.л./0.16 п.л.) (Scopus, WOS).
6. Zimnitskiy N. S. An expedient synthesis of novel spiro[indenoquininoxaline-pyrrolizidine]-pyrazole conjugates with anticancer activity from 1,5-diarylpent-4-ene-1,3-diones through 1,3-dipolar cycloaddition/cyclocondensation sequence / **N. S. Zimnitskiy**, A. Yu. Barkov, M. V. Ulitko, I. B. Kutyashev, V. Yu. Korotaev, V. Ya. Sosnovskikh // New Journal of Chemistry. – 2020. – Т. 44. № 37. – Р. 16185-16199. (0.94 п.л./0.32 п.л.) (Scopus, WOS).

**Тезисы докладов и материалы конференций:**

7. Zimnitskiy, N. S. Regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of indenquinoxalinone-based azomethine ylides to  $\beta$ -nitrostyrenes / **N. S. Zimnitskiy**, A. Yu. Barkov, V. Yu. Korotaev, V. Ya Sosnovskikh // *Advances in synthesis and complexing*. – Сборник тезисов четвертой международной конференции : в 2 ч., Москва, 24-28 апреля 2017 г. – Москва : РУДН. С. 228. (0.06 п.л./0.03 п.л.)
8. Зимницкий Н. С. Особенности регио- и стереоселективности [3+2] циклоприсоединения азометин-илидов инденохиноксалинового ряда к электрофильным алкенам / **Н. С. Зимницкий**, А. Ю. Барков, В. Ю. Коротаев, В. Я. Сосновских // *Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов*. – Сборник тезисов I международной конференции, Екатеринбург, 12-13 декабря 2017 г. – Екатеринбург : УрФУ. С. 60-61. (0.12 п.л./0.04 п.л.)
9. Зимницкий Н. С. Синтез спиропрролизидинов на основе (*E*)-1,5-диарилпент-4-ен-1,3-дионов и 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онов / **Н. С. Зимницкий**, В. Ю. Коротаев, А. Ю. Барков, И. Б. Кутяшев, В. Я. Сосновских // *От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: Развитие химии за 100 лет*. – Материалы международной научной конференции, Пермь, 16-18 мая 2018 г. – Пермь : Перм. гос. нац. исслед. ун-т. С. 120-121. (0.12 п.л./0.04 п.л.)
10. Зимницкий Н. С. Реакции [3+2]-циклоприсоединения стабилизированных азометин-илидов на основе инденохиноксалинона и инденопиридопиразинона с электрофильными алкенами / **Н. С. Зимницкий**, В. Ю. Коротаев, А. Ю. Барков, И. Б. Кутяшев, В. Я. Сосновских // *МОБИ-ХимФарма2018*. – Сборник тезисов докладов четвёртого междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике, Новый Свет, 23-26 сентября 2018 г. – М. : «Перо». С. 31. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
11. Зимницкий Н. С. Азометин-илиды на основе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6-она в синтезе спиропрролизидинов и спиропрролизидинов / **Н. С. Зимницкий**, В. Ю. Коротаев, А. Ю. Барков, И. Б. Кутяшев, В. Я. Сосновских // *Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов*. – Сборник тезисов 2-й международной конференции, Екатеринбург, 15-17 ноября 2018 г. – Екатеринбург : УрФУ. УД-3. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
12. Zimnitskiy, N. S. 11*H*-Indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one and 6*H*-indeno[1,2-*b*]pyrido[3,2-*e*]pyrazin-6-one-based azomethine ylides in synthesis of spiroprrolizidines / **N. S. Zimnitskiy**, V. Yu. Korotaev, I. B. Kutyashev, A. Yu. Barkov, V. Ya Sosnovskikh // *Advances in synthesis and complexing*. – Сборник тезисов пятой международной конференции : в 2 ч., Москва, 22-26 апреля 2019 г. – Москва : РУДН. С. 71. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
13. Zimnitskiy, N. S. (2*Z*,4*E*)-3-Hydroxy-1,5-diaryl-penta-2,4-dien-1-ones in the reaction of [3+2] cycloaddition with stabilized azomethine ylides / **N. S. Zimnitskiy**, V. Yu. Korotaev, I. B. Kutyashev, A. Yu. Barkov, V. Ya Sosnovskikh // *27<sup>th</sup> ISHC Congress*. – Book of abstr. 27<sup>th</sup> International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, Kyoto, 1-6 September 2019 – Kyoto : International Society of Heterocyclic Chemistry, 2019. С. 453. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
14. Зимницкий Н. С. (*E*)-1,5-Ди(гет)арилпент-4-ен-1,3-дионы в реакции [3+2] циклоприсоединения со стабилизированными азометин-илидами / **Н. С. Зимницкий**, В. Ю. Коротаев, И. Б. Кутяшев, А. Ю. Барков, В. Я. Сосновских // *Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов*. –

Сборник тезисов III международной конференции, Екатеринбург, 13-16 ноября 2019 г. –  
Екатеринбург : УрФУ. УД-1. (0.06 п.л./0.02 п.л.)