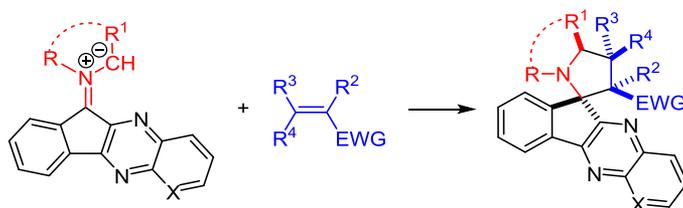


Стабилизированные азометин-илиды на основе индено[1,2-*b*]хиноксалинонов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с электрофильными алкенами

Владислав Ю. Коротаев^{1*}, Николай С. Зимницкий¹, Алексей Ю. Барков¹, Игорь Б. Кутяшев¹, Вячеслав Я. Сосновских¹

¹ Институт естественных наук и математики
Уральского федерального университета
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия
e-mail: korotaev.vladislav@urfu.ru

Поступило 23.07.2018
Принято после доработки 20.09.2018



В обзоре обобщены и систематизированы все имеющиеся в литературе данные по использованию 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*]пиазин-6-она в синтезе спиропирролидинов и спиропирролизидинов. Обсуждаются условия проведения реакций, а также регио- и стереоселективность процесса [3+2]-циклоприсоединения. Приведены сведения о биологической активности полученных продуктов. Библиография - 62 ссылки.

Ключевые слова: 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6-он, 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он, стабилизированные азометин-илиды, электрофильные алкены, биологическая активность, 1,3-диполярное циклоприсоединение, многокомпонентные реакции.

1,3-Диполярное циклоприсоединение (1,3-ДЦ) стабилизированных азометин-илидов (АИ), генерируемых *in situ* из α -аминокислот или бензиламинов и карбонильных соединений, по активированной двойной связи электронодефицитных алкенов представляет собой удобный одностадийный метод получения пирролидинов и пирролизидинов,^{1–5} структурный фрагмент которых присутствует во многих природных и синтетических биологически активных соединениях. Высокая регио- и стереоселективность процесса [3+2]-циклоприсоединения ([3+2]-ЦП) с участием этих илидов делает его незаменимым инструментом в синтезе сложных гетероциклических молекул, содержащих до четырех новых хиральных центров с заданным расположением и пространственной ориентацией заместителей из относительно простых и коммерчески доступных предшественников.^{6–10}

Среди стабилизированных АИ можно выделить группу важных с практической точки зрения илидов 1–4

на основе циклических карбонильных соединений, взаимодействие которых с активированными алкенами приводит к образованию спиропирролидинов или спиропирролизидинов, содержащих спироатом углерода в α -положении к атому азота (рис. 1). Повышенный интерес к этим илидам в первую очередь обусловлен тем, что многие полученные из них аддукты 1,3-ДЦ обладают высокой противоопухолевой, антибакте-

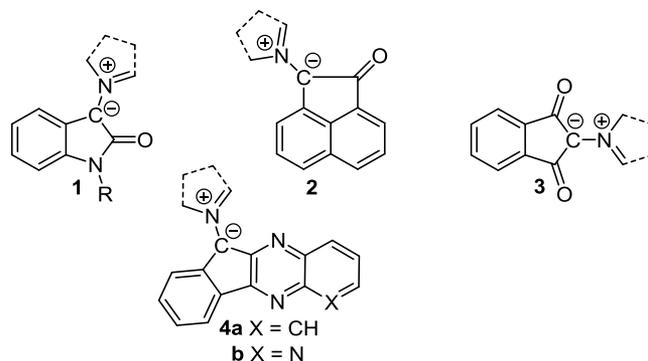


Рисунок 1. Стабилизированные азометин-илиды на основе циклических карбонильных соединений.

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

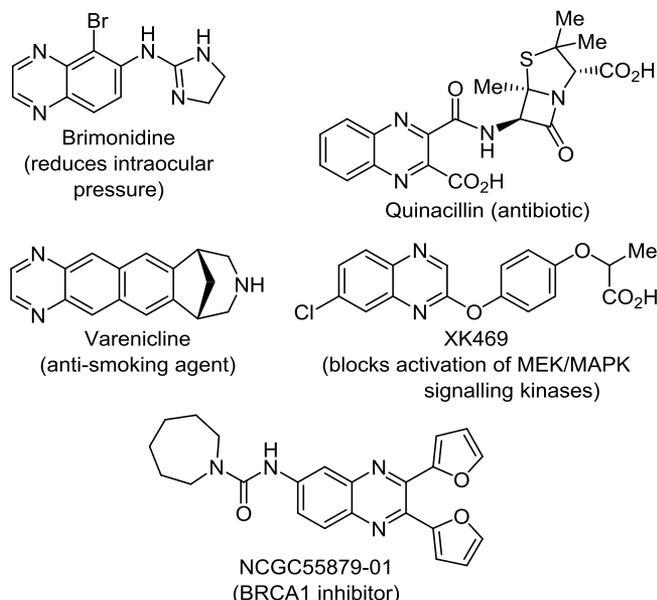


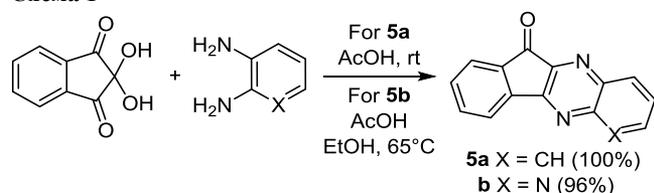
Рисунок 2. Существующие и потенциальные медицинские препараты с фрагментом хиноксалина.

риальной, фунгицидной и другими видами биологической активности.^{3,5} Реакционная способность АИ 1–3 на основе изатина, аценафтенхинона и нингидрина достаточно полно освещена в опубликованных за последние 5 лет обзорах,^{3–5} в то время как сведения о реакциях [3+2]-ЦП с участием инденохиноксалинового илида **4a** в этих же обзорах представлены лишь единичными примерами, а данные об инденопиридопазириновом илиде **4b** отсутствуют вообще.

Вместе с тем фрагмент хиноксалина присутствует во многих биоактивных молекулах (рис. 2), а некоторые производные 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (**5a**) зарекомендовали себя в качестве перспективных противораковых агентов,^{11,12} противовоспалительных препаратов¹³ 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*]пазиринов-6-она (**5b**).¹⁵ Поэтому введение этих фармакофоров в молекулы органических соединений является весьма актуальной задачей.

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*]пазиринов-6-он (**5b**) могут быть получены из нингидрина и *o*-фенилендиамин¹⁶ или 2,3-диаминопиридина¹⁷ с почти количественными выходами в мягких условиях (схема 1). Этот факт в сочетании с легкой генерацией илидов **4a,b** из соединений **5a,b** позволяет проводить обычно трехкомпонентную

Схема 1

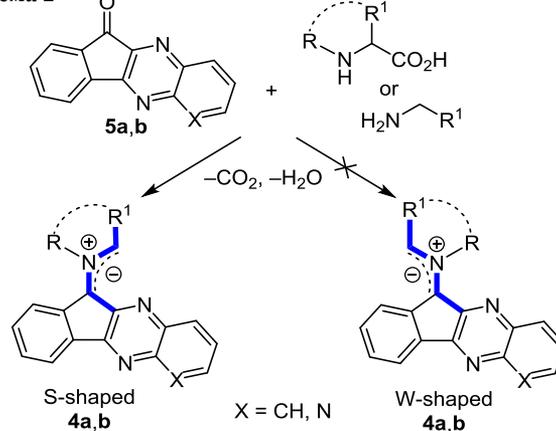


реакцию ЦП в четырех-, а иногда и в пятикомпонентном варианте с генерацией *in situ* как диполя (соответствующего АИ **4**), так и диполярфила (электрофильного алкена).

Первое сообщение¹⁸ об использовании АИ **4a** для получения спиропирролизинов появилось в 2004 г. В 2017 г. нами было показано,¹⁹ что в аналогичные реакции вступают и инденопиридопазириновые илиды **4b**. В настоящее время это новое и перспективное направление органического синтеза продолжает динамично развиваться, что в первую очередь обусловлено чрезвычайно широким ассортиментом диполярфилов, способных реагировать с илидами **4a,b**. В представленном обзоре, включающем работы с 2004 до середины 2018 г., впервые систематизированы все имеющиеся в литературе данные по реакциям 1,3-ДЦ с участием АИ **4a,b** и электрофильных алкенов, а также сведения о биологической активности полученных спиропирролизинов и спиропирролизинов.

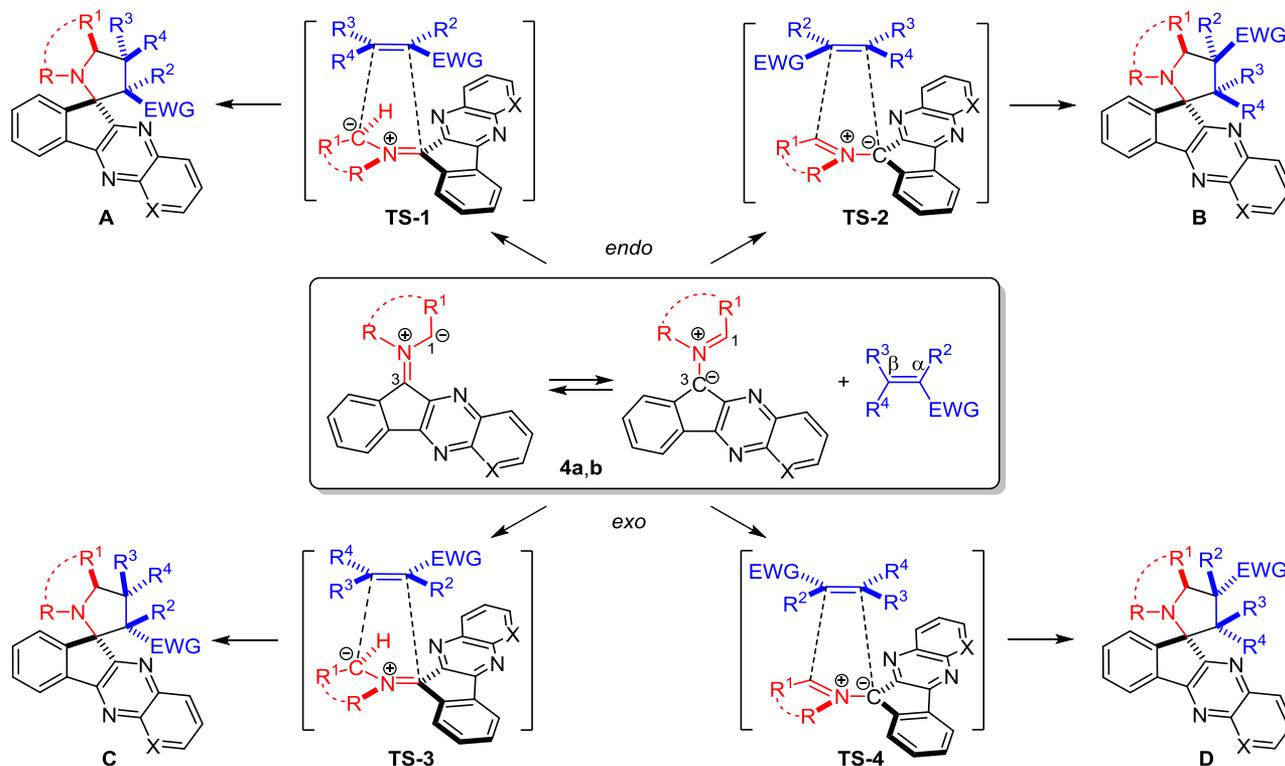
Стабилизированные АИ **4a,b** обычно генерируют *in situ* из инденохиноксалиинов **5a,b** и α -аминокислот или аминов при температурах от комнатной и выше в зависимости от активности диполярфила. В качестве растворителя чаще всего используют доступные спирты (MeOH, EtOH, *i*-PrOH). Образующиеся диполи имеют S-образную конфигурацию (схема 2). Большая термодинамическая стабильность S-илидов по сравнению с W-илидами надежно подтверждена квантово-химическими расчетами.^{20–23} В силу этой особенности строения АИ **4** реакции 1,3-ДЦ с их участием обычно приводят к продуктам с *транс*-расположением заместителя R¹ и хиноксалинового фрагмента.

Схема 2



Механистические аспекты и связанные с ними вопросы регио- и стереоселективности процесса [3+2]-ЦП обсуждаются в нескольких обзорах^{24–26} и оригинальных работах.^{20–22} 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)

Схема 3



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 **A–D**.

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

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).²⁷ Несоответствующие структурам CCDC стереохимические формулы были исправлены.

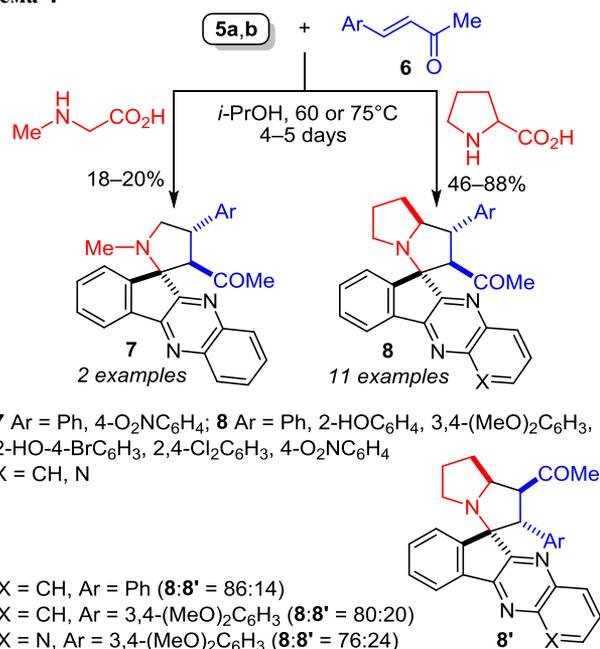
α,β -Непределенные кетоны

Реакции 1,3-ДЦ АИ **4a,b**, полученных на основе саркозина, пролина и тиазолидин-3-карбоновой кислоты (тиапролина), с α,β -непределенными кетонами представлены наибольшим количеством примеров, а их

региохимия подчиняется, за небольшим исключением,²⁸ правилу: менее замещенный конец стабилизированного АИ (атом C-1) преимущественно связывается с более электрофильным центром активированного алкена (атом β -C) (схема 3, структуры **A** и **C**).

Недавно нашей группой была изучена трехкомпонентная реакция 1,3-ДЦ с участием арилиденацетонов **6** и АИ **4**, генерируемых из инденохиноксалинонов **5a,b** и саркозина или пролина при нагревании в *i*-PrOH (схема 4).²⁹

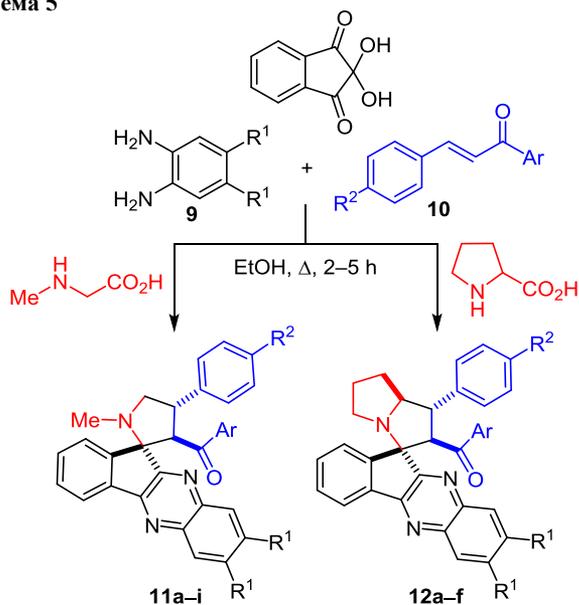
Схема 4



ЦП протекало регио- и стереоселективно с образованием спиропирролидинов **7** или спиропирролизидинов **8** в виде индивидуальных *эндо*-изомеров, стереохимия которых однозначно доказана с помощью метода РСА. Лишь в трех реакциях с участием пролиновых АИ наряду с продуктами **8** образовывались незначительные количества региоизомерных *эндо*-спироциклоаддуктов **8'** (схема 4).²⁹

Аналогично реагируют с инденохиноксалиноновыми АИ на основе саркозина/пролина и халконы **10** (схема 5, табл. 1).^{30–32} Процесс проводили в кипящем EtOH, а исходные инденохиноксалиноны **5** генерировали *in situ* из нингидрина и *o*-фенилендиаминов **9**. Выходы целевых продуктов **11a–i** и **12a–f** составили 75–93%. В работе³⁰ было установлено, что использование микроволнового излучения и ультразвука, а также замена EtOH на ДМСО не оказывают заметного влияния на выходы спиропирролидинов **11a–h**. *Эндо*-конфигурация аддуктов **11a–i** и **12a–f** подтверждена 1D и 2D экспериментами NOESY,^{31,32} а также методом РСА.³⁰

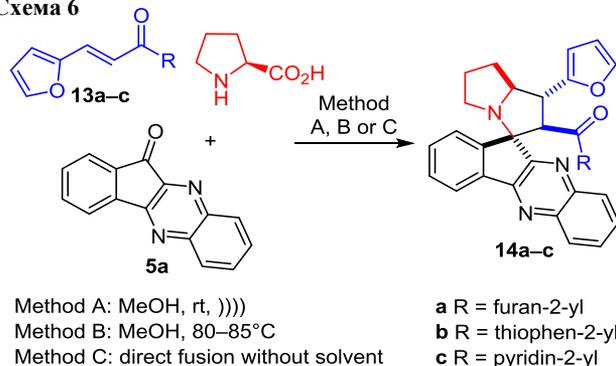
Схема 5

Таблица 1. Выходы спироциклоаддуктов **11a–i** и **12a–f**

Аддукт	R ¹	R ²	Ar	Выход, %	Ссылка
11a	H	H	Ph	89	30
11b	H	Me	Ph	93	30
11c	H	MeO	Ph	84	30
11d	H	Cl	Ph	87	30
11e	Me	H	Ph	88	30
11f	Me	Me	Ph	91	30
11g	Me	MeO	Ph	84	30
11h	Me	Cl	Ph	86	30
11i	H	MeO	4-MeO ₂ CNHC ₆ H ₄	87	31
12a	H	H	Ph	75	32
12b	Me	H	Ph	80	32
12c	Me	Me	Ph	77	32
12d	H	F	Ph	75	32
12e	Me	H	4-FC ₆ H ₄	80	32
12f	Me	F	4-FC ₆ H ₄	82	32

В трехкомпонентной реакции неопределенных кетонов **13a–c** с инденохиноксалиноном **5a** и L-пролином при любых условиях образовывались только *эндо*-циклоаддукты **14a–c** (схема 6, табл. 2).³³ Гетероциклические халконы **13a–c** оказались настолько активными, что ЦП завершалось уже через 2–4 мин.

Схема 6

Таблица 2. Выходы спироциклоаддуктов **14a–c**

Аддукт	Метод А		Метод В		Метод С	
	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %
14a	2	73	6	71	4	64
14b	3	78	6	68	4	59
14c	3	69	4	62	3	52

1,3-ДЦ АИ **4a**, генерированного из инденохиноксалинона **5a** и саркозина³⁴ или пролина,³⁵ по активированной экзоциклической двойной связи α,β-неопределенного кетона **15** приводило к образованию с выходами 80 и 88% соответственно диспироциклоаддуктов **16** и **17**, отличающихся ориентацией хиноксалинового фрагмента и ферроценильного заместителя относительно плоскости пирролидинового цикла. В реакции с участием саркозинового АИ по данным РСА был выделен продукт **16** с *транс*-расположением этих объемных заместителей, в то время как аналогичный процесс с участием пролинового иллада привел исключительно к *цис*-изомеру **17** (схема 7).

Схема 7

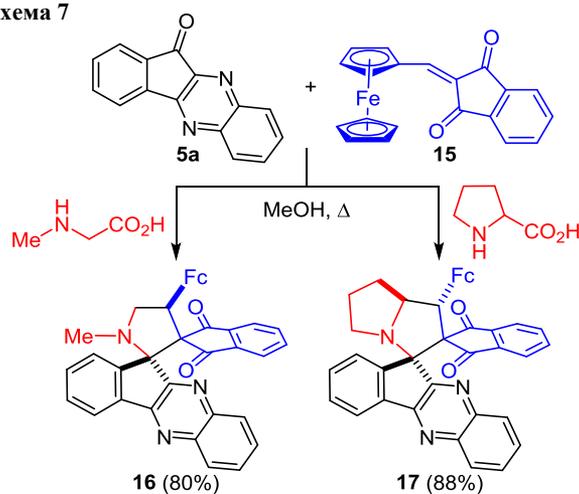


Схема 8

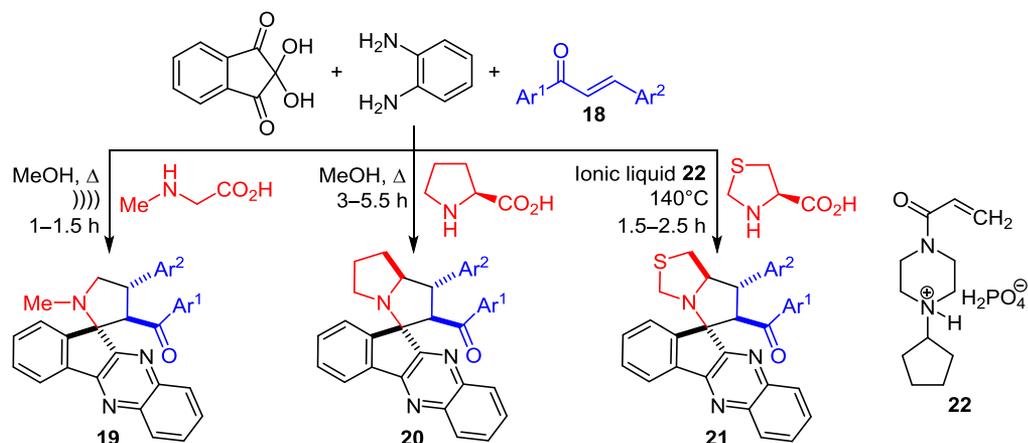


Таблица 3. Выходы спироциклоаддуктов 19, 20 и 21

Ar ¹	Ar ²	Выход аддукта 19, %	Ar ¹	Ar ²	Выход аддукта 20, %	Ar ¹	Ar ²	Выход аддукта 21, %
Fc	Ph	86	Fc	Ph	80	Fc	Ph	88
Fc	4-ClC ₆ H ₄	90	Fc	4-O ₂ NC ₆ H ₄	86	Fc	4-FC ₆ H ₄	94
Fc	4-MeC ₆ H ₄	83	Fc	4-MeOC ₆ H ₄	78	Fc	4-ClC ₆ H ₄	90
Fc	Фуран-2-ил	85	Fc	Фуран-2-ил	82	Fc	2-ClC ₆ H ₄	90
Fc	Тиофен-2-ил	83	Fc	Тиофен-2-ил	80	Fc	4-MeC ₆ H ₄	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 ₆ H ₄	Fc	86				Fc	Пиридин-4-ил	93
4-MeC ₆ H ₄	Fc	87				4-ClC ₆ H ₄	Fc	92
Fc	Fc	84				4-BrC ₆ H ₄	Fc	90

Группой индийских химиков было исследовано 1,3-ДЦ илидов **4a** на основе саркозина,³⁶ L-пролина³⁷ и L-тиапролина³⁷ к α,β -непредельным кетонам **18**, содержащим ферроценильный заместитель (Fc) при карбонильном атоме углерода или/и в β -положении. ЦП проводили в четырехкомпонентном варианте, получая инденохиноксалинон **5a** *in situ* (схема 8, табл. 3). В реакциях с АИ из саркозина³⁶ дополнительная активация с помощью ультразвука способствовала сокращению времени процесса более чем в 4 раза и увеличению выхода продуктов **19** на 12–14%. Наименее активный илид на основе тиапролина³⁷ реагировал с кетонами **18** при 140 °С в ионной жидкости **22**. В ДМФА и ДМСО при этой же температуре выходы аддуктов **21** понижались на 22–37%, а время реакции увеличивалось до 7–9 ч. Spirocyclic adducts **19–21** получены с высокими выходами независимо от донорно-акцепторных свойств заместителей Ar¹ и Ar² в дипольофиле. Во всех случаях соответствующий АИ присоединялся к атому β -С дипольофила своим менее замещенным углеродным атомом. Эндо-стереохимия аддуктов **19–21** подтверждена с помощью 2D экспериментов NOESY и PCA. Относительные конфигурации асимметрических углеродных атомов в соединениях **19–21** приведены в соответствии с данными PCA.

Изучено также³⁸ [3+2]-ЦП илида **4a**, генерируемого *in situ* из нингидрина, *o*-фенилендиаминa и саркозина, к

производным стероидного гормона эстрона **23a–h** в различных условиях с получением продуктов **24a–h** (схема 9, табл. 4). Наилучшие результаты были получены в условиях метода С, когда процесс проводили при 120 °С в ионной жидкости **22** (табл. 4). Ее каталитическая активность, по мнению авторов

Схема 9

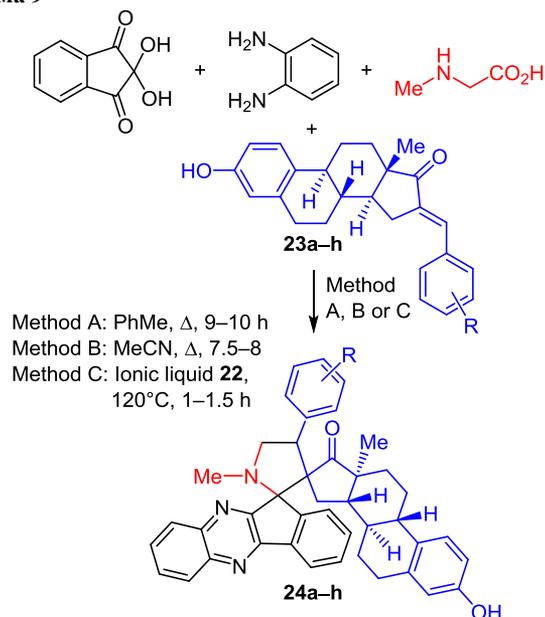


Таблица 4. Выходы спироэстероидов 24a–h

Аддукт	R	Выход, %		
		Метод А	Метод В	Метод С
24a	H	46	60	83
24b	4-Me	43	58	80
24c	4-MeO	40	54	78
24d	4-Cl	–	–	82
24e	3-F	–	–	85
24f	2-Cl	–	–	84
24g	3,4-(MeO) ₂	–	–	76
24h	3,4,5-Me ₃	–	–	78

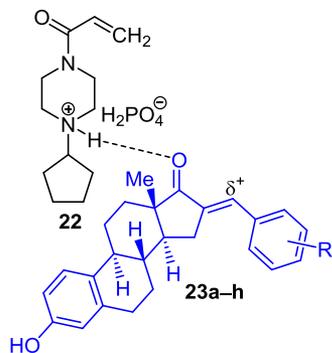


Рисунок 3. Активация диполярофилов 23a–h ионной жидкостью 22.

исследования, обусловлена активацией диполярофила за счет образования водородной связи с атомом кислорода карбонильной группы (рис. 3).

Ли с сотр.³⁹ разработали регио- и стереоселективный одnoreакторный способ получения диспиропирролидинов 26, в котором *in situ* генерируется диполь и диполярофил (схема 10, табл. 5, метод А). Ранее⁴⁰ некоторые из аддуктов 26 с выходами 82–90% были синтезированы из 2-арилиден-1,3-индандионон 25 и АИ 4a кипячением в EtOH в течение 0.5–1 ч в присутствии TiO₂ (метод В). Стереохимия продуктов 26 надежно подтверждена методом РСА.³⁹ В работе⁴⁰ ошибочно постулируется *экзо*-конфигурация аддуктов.

1,3-ДЦ илидов 4a по экзоциклической двойной связи производных изатина, индан-1,3-диона, 3,4-дигидро-нафталин-1(2H)-она и хроман-4-она в различных условиях было исследовано группой Рагхунатана.^{41,42} Во всех случаях процесс проводили в четырехкомпонентном варианте, генерируя инденохиноксаинон 5a из нингидрина и *o*-фенилендиамин. Реакция саркозинового АИ 4a с (*E*)-3-(2-оксоарилиден)-2-оксиндолами 27 в кипящем MeOH привела к получению диспироаддуктов 28a–e с выходами 82–90% (схема 11, табл. 6).⁴¹

Продукты 32–35 с такой же стереохимией пирролидинового цикла с высокими выходами были синтезированы из непередельных кетонов 27, 29–31 и АИ 4a на основе L-пролина с использованием в качестве катализатора вольфрамкремниевой кислоты (H₄[Si(W₃O₁₀)₄]), нанесенной на силикагель, и MeCN в качестве растворителя (схема 12, табл. 6).⁴²

Схема 10

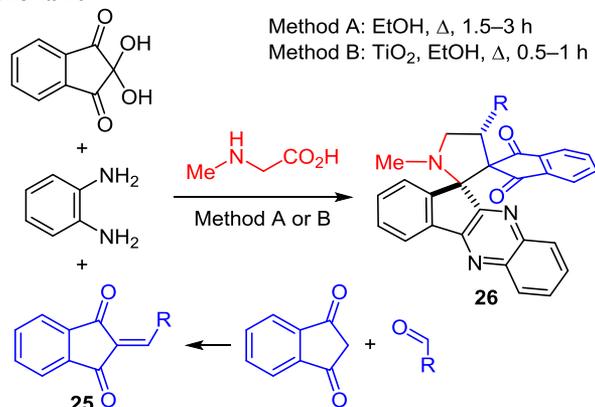
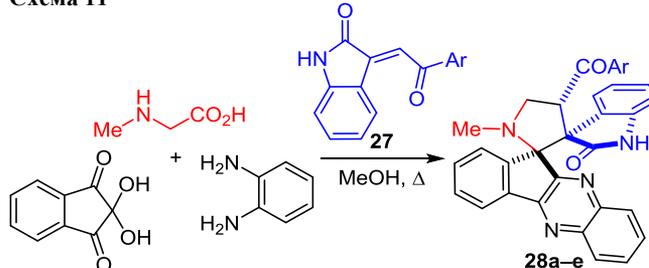


Таблица 5. Выходы спироциклоаддуктов 26

R	Выход, %	R	Выход, %
Ph	86 (90*)	4-HOC ₆ H ₄	82
4-FC ₆ H ₄	90	4-MeOC ₆ H ₄	83 (82*)
4-ClC ₆ H ₄	88 (85*)	4-MeC ₆ H ₄	85 (82*)
4-BrC ₆ H ₄	87	3-HOC ₆ H ₄	82
4-O ₂ NC ₆ H ₄	92 (88*)	3-MeOC ₆ H ₄	81
3-FC ₆ H ₄	87	3-MeC ₆ H ₄	84
3-ClC ₆ H ₄	85	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	80
3-BrC ₆ H ₄	84	3,4-(OCH ₂) ₂ C ₆ H ₃	82
3-O ₂ NC ₆ H ₄	89	Фуран-2-ил	89
2-ClC ₆ H ₄	81	Et	85
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	80	<i>n</i> -Pr	87

* Выход по методу В.

Схема 11



Пространственное строение диспироаддуктов 28 и 32–35 подтверждают данные РСА,⁴³ согласно которым хиноксалиновый фрагмент и атом водорода 7'a-CH в пирролидинах 32–35 находятся в *транс*-положении друг к другу (схема 12). Поскольку W-АИ неустойчивы, продукты 28 и 32–35, по-видимому, образуются из соответствующих S-илидов 4a в результате несогласованного [3+2]-ЦП через цвиттер-ионные интермедиаты I и II (схема 13).

В работах^{44,45} сообщается о синтезе гибридных диспирогетероциклов 37, 38 и 40 из (*E*)-3-арилиден-1-метилпиперидин-4-онов 36 и (*E,E*)-1-алкил-3,5-диарилиденпиперидин-4-онов 39. Так, кипячение смеси нингидрина, *o*-фенилендиамин, соответствующего арилиденпиперидинона 36 и саркозина или тиaproлина

Схема 12

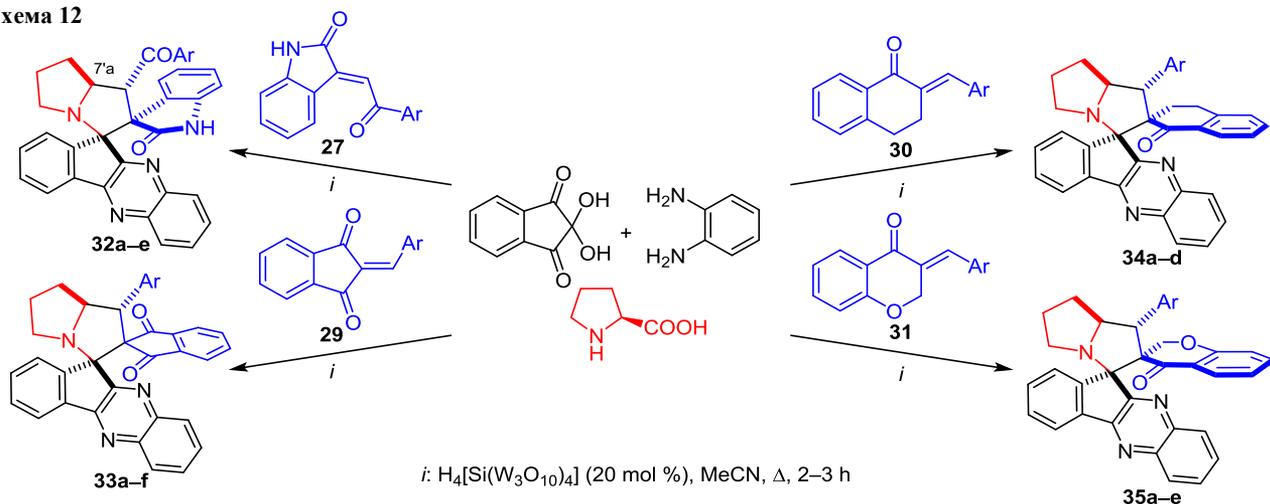


Схема 13

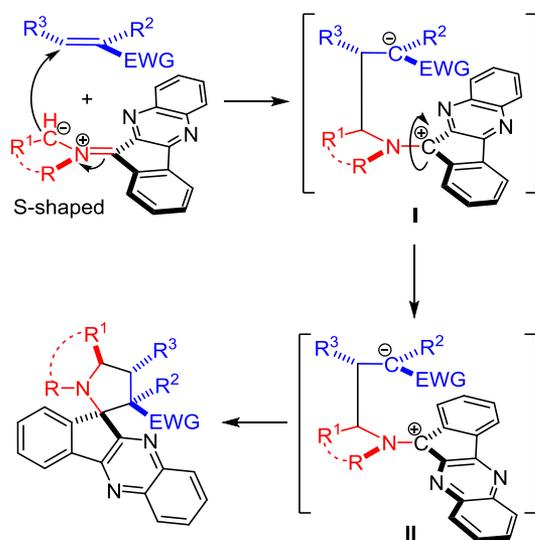
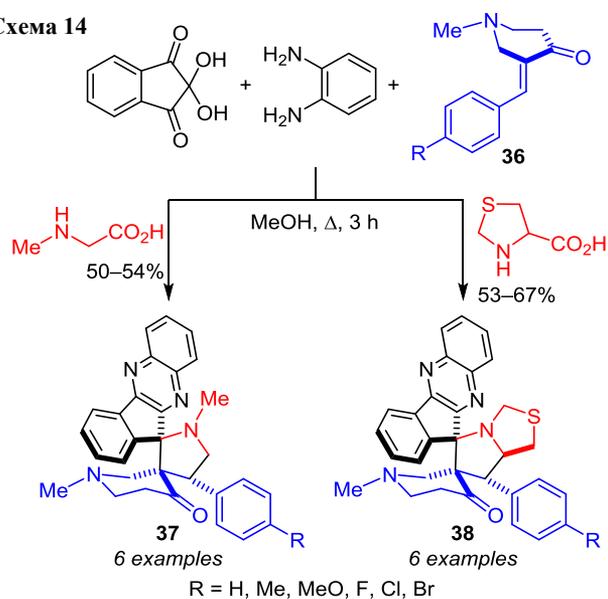


Схема 14



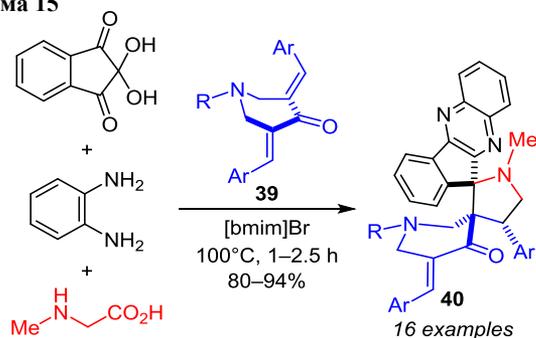
в MeOH в течение 3 ч ведет к образованию спироциклических конъюгатов **37** или **38** с выходами 50–67% (схема 14).⁴⁴ Следует отметить, что пролиновый АИ **4a** в указанных условиях с арилен-пиперидонами **36** не реагировал.

Реакцию с участием (*E,E*)-1-алкил-3,5-диарилен-пиперидин-4-онов **39** и менее активного АИ **4a** из саркозина проводили при 100 °С, используя [bmim]Br в качестве ионной жидкости (схема 15).⁴⁵ Присоединение второй молекулы диполя не происходило, вероятно,

Таблица 6. Выходы диспироциклоаддуктов **28**, **32–35**

Аддукт	Ar	Выход, %	Аддукт	Ar	Выход, %	Аддукт	Ar	Выход, %
28a	Ph	90	32e	4-MeOC ₆ H ₄	86	34c	4-MeC ₆ H ₄	86
28b	4-ClC ₆ H ₄	84	33a	Ph	87	34d	4-MeOC ₆ H ₄	88
28c	4-BrC ₆ H ₄	88	33b	4-ClC ₆ H ₄	86	35a	Ph	86
28d	4-MeC ₆ H ₄	82	33c	4-ONC ₆ H ₄	92	35b	4-ClC ₆ H ₄	88
28e	4-MeOC ₆ H ₄	82	33d	4-MeC ₆ H ₄	87	35c	4-MeC ₆ H ₄	85
32a	Ph	86	33e	4-MeOC ₆ H ₄	87	35d	4-MeOC ₆ H ₄	87
32b	4-ClC ₆ H ₄	87	33f	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	86	35e	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	85
32c	4-BrC ₆ H ₄	88	34a	Ph	88			
32d	4-MeC ₆ H ₄	85	34b	4-ClC ₆ H ₄	85			

Схема 15

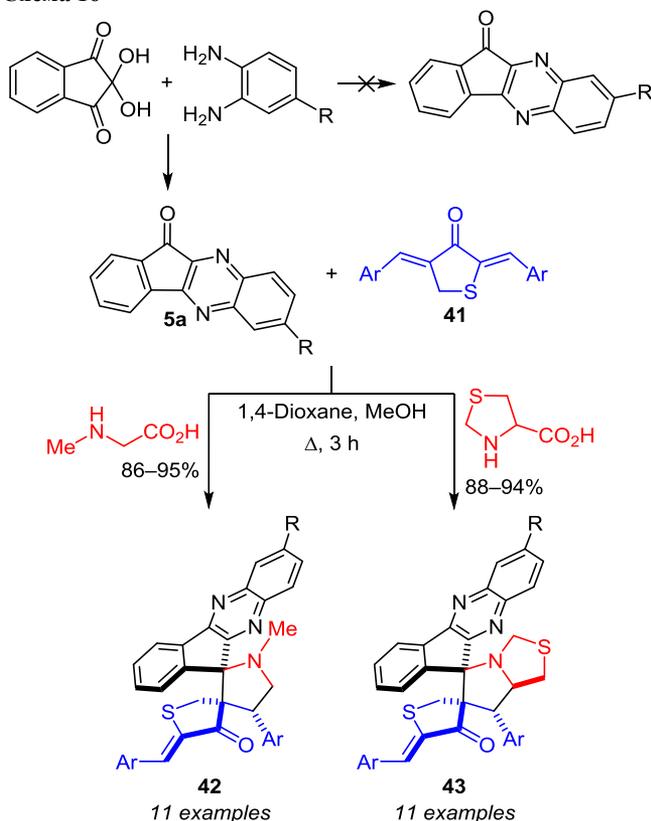


R = Me, Bn; Ar = Ph, 2-ClC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 3-O₂NC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 4-*i*-PrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 1-naphthyl, 2-thienyl

из-за стерических затруднений. Региохимия и *эндо*-конфигурация аддуктов **37**, **38** и **40** подтверждены с помощью РСА.^{44,45}

1,3-ДЦ инденохиноксалииновых АИ на основе саркозина и пролина к [(*Z,Z*)-2,4-добензилиден]дигидро-тиофен-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 16).⁴⁶ Наблюдаемая хемоселективность, по-видимому, обусловлена низкой электрофильностью экзоциклической двойной связи в положе-

Схема 16

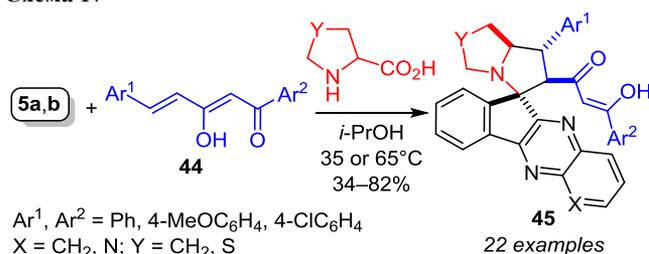


R = H, Me, Cl; Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-*t*-BuC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 2,3-Cl₂C₆H₃, 2,4-Cl₂C₆H₃

нии 2 из-за выраженного +*M*-эффекта сульфанильной группы. Примечательно, что в условиях реакции исходные для получения АИ **4** несимметричные инденохиноксалииноны **5a** (R = Me) образовывались в виде индивидуальных региоизомеров.

Совсем недавно мы сообщили о синтезе аддуктов **45**, содержащих фрагмент 1,3-дикетона, используя (*E*)-1,5-диарилпент-4-ен-1,3-дионы **44** в качестве диполярофилов (схема 17).⁴⁷ Процесс проводили при нагревании в *i*-PrOH. Более активные АИ, генерируемые из пролина, реагировали с ендионами **44** уже при 35 °С, тогда как 1,3-ДЦ тиaproлиновых АИ происходило при 65 °С; саркозиновые илиды не вступали в реакцию ЦП. Как и в предыдущем примере, присоединение АИ происходило по более электрофильной двойной связи арилиден-ацетонного фрагмента. Циклоаддукты **45** в растворе ДМСО и в твердом состоянии существуют исключительно в енольной форме, а их *эндо*-стереохимия надежно подтверждена методом РСА.⁴⁷

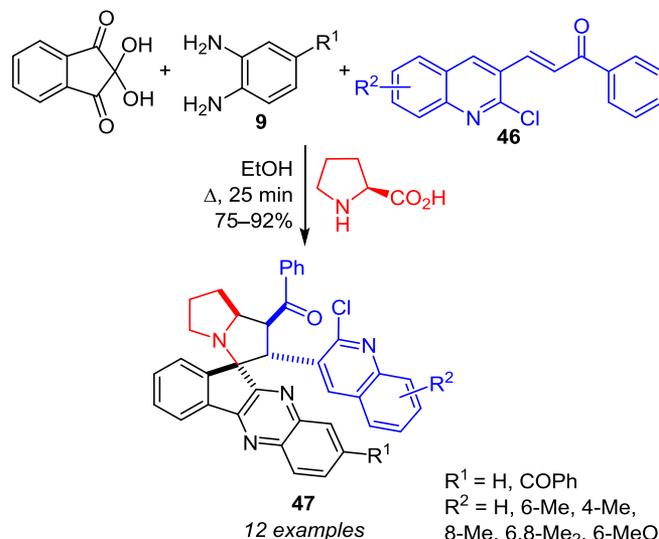
Схема 17



Ar¹, Ar² = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄
X = CH₂, N; Y = CH₂, S

Единственным примером присоединения АИ **4** к β-электрофильному центру α,β-непредельного кетона своим более замещенным атомом С-3 (схема 3, структура **B**) является четырехкомпонентная реакция с участием нингидрина, диаминов **9**, L-пролина и халконов **46**, изученная Ражендраном и сотр. (схема 18).²⁸ По этой методике с высокими выходами был синтезирован ряд спиропирролизидинов **47**, содержащих фармакофорный фрагмент 2-хлорхинолина. Регио- и стерео-

Схема 18



R¹ = H, COPh
R² = H, 6-Me, 4-Me, 8-Me, 6,8-Me₂, 6-MeO

Таблица 7. Антиоксидантная и цитотоксическая активность аддуктов **47**

R ¹	R ²	Антиоксидантная активность, IC ₅₀ , мкг/мл			Цитотоксичность, IC ₅₀ , мкМ	
		ДППГ	NO	O ₂ ⁻	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 ₂	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 ₂	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

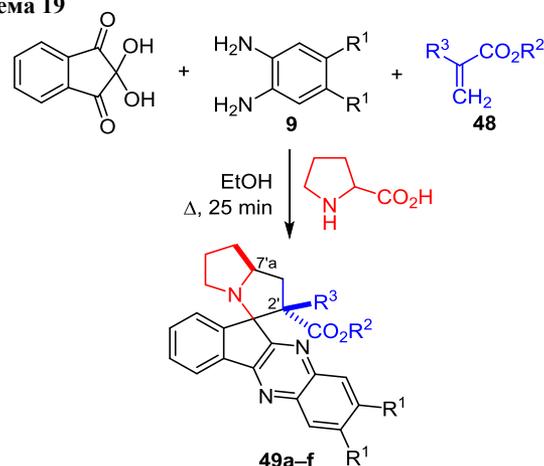
химия продуктов **47** подтверждена с помощью метода РСА и указывает на согласованное *эндо*-ЦП АИ **4а** к халконам **46**.

Соединения **47** проявили высокую антиоксидантную активность по отношению к 1,1-дифенил-2-пикрил-гидразилу (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.²⁸ Наибольшей активностью обладают пирролизидины **47** с донорными заместителями в положениях 6 и 8 хинолинового цикла (табл. 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.

Производные α,β-непредельных карбоновых кислот

Подобно α,β-непредельным кетонам, эфиры, нитрилы и амиды α,β-ненасыщенных карбоновых кислот проявляют высокую активность по отношению к стабилизированному АИ **4а,б**. В большинстве случаев АИ присоединяется к наиболее электрофильному атому β-С диполярфила своим менее замещенным атомом С-1 (схема 3). В то же время известны примеры обратной региоселективности, в которых диполь атакует молекулу диполярфила более замещенным атомом С-3.

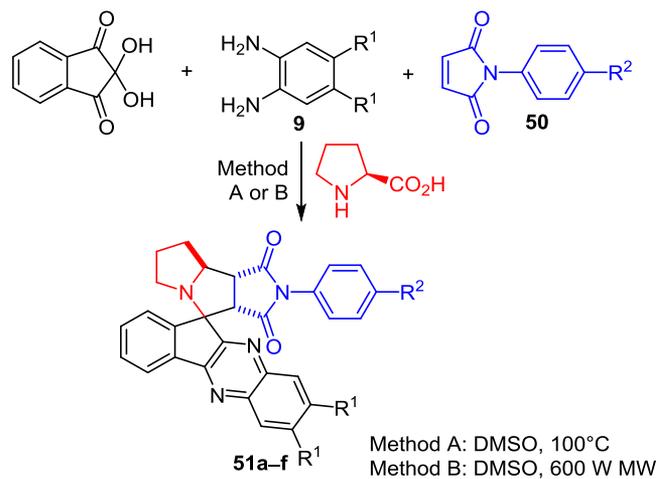
Эфиры акриловой и метакриловой кислот **48** были успешно использованы в регио- и стереоселективном синтезе спиропирролизидинов **49а–f** (схема 19, табл. 8).⁴⁸ Процесс проводили в кипящем EtOH, генерируя АИ **4** *in situ* из нингидрина, соответствующего *o*-фенилендиамина **9** и пролина. Реакция ЦП завершалась уже через 25 мин, а выходы продуктов **49** составили 75–82%. *Транс*-расположение водородных атомов 2'-СН и 7'-СН, установленное с помощью 1D эксперимента NOESY, указывает на *экзо*-1,3-ДЦ. Поскольку конфигурацию спироатома углерода установить не удалось,

Схема 19**Таблица 8.** Выходы спироциклоаддуктов **49а–f**

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

возможен как согласованный, так и цвиттерионный механизм процесса ЦП.

Экзо-1,3-ДП наблюдалось и в четырехкомпонентной реакции с участием илидов **4а** на основе L-пролина и N-арилмалеимидов **50** (схема 20, табл. 9).^{18,49} Как при

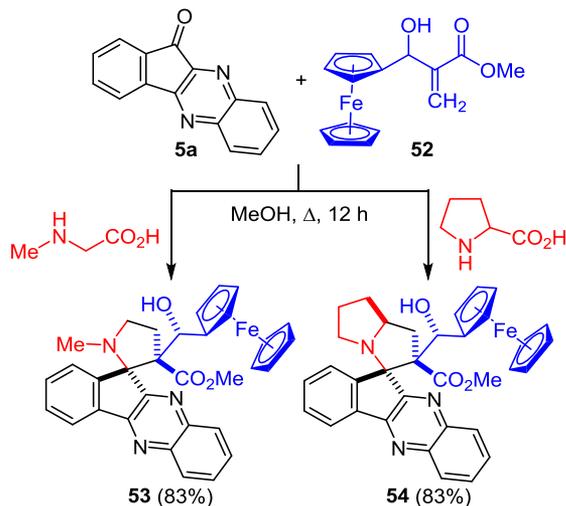
Схема 20**Таблица 9.** Выходы спироциклоаддуктов **51а–f**

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

обычном нагревании в ДМСО (метод А), так и под воздействием микроволнового излучения (метод В) 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 В время реакции сокращалось в несколько десятков раз, а выходы целевых продуктов **51a–f** увеличивались в среднем на 10%.

В работах^{50,51} исследовалось ЦП инденохиноксалииновых АИ **4a** к продуктам реакции Бейлиса–Хиллмана, 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 21).⁵⁰ В обоих случаях АИ присоединялся к наиболее электрофильному атому β-С алкена своим менее замещенным атомом С-1. 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 хиноксалиинового фрагмента в аддуктах **53** и **54** указывает на согласованное *эндо*-присоединение как саркозинового, так и пролинового АИ. Следует отметить, что оба диастереомера имеют *анти*-расположение гидроксильной и сложноэфирной группы.

Схема 21



Полученные продукты проявили выраженную антибактериальную активность по отношению к различным патогенным грамположительным и грамотрицательным бактериям, сравнимую с таковой известного антибиотика тетрациклина (табл. 10).⁵⁰

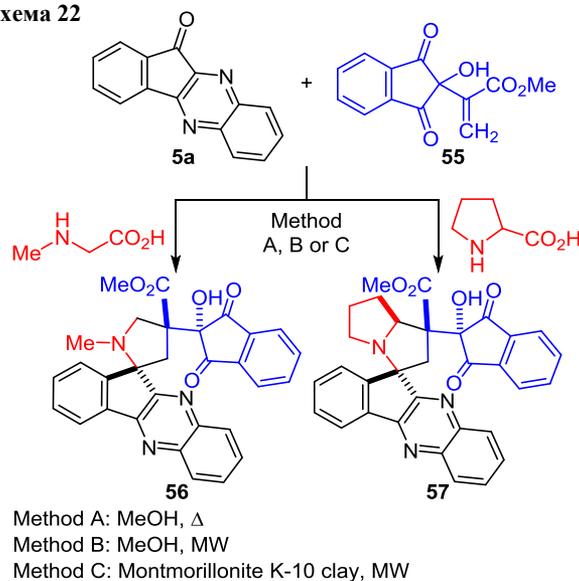
При использовании в качестве диполярфилов близких по структуре акрилатов **55** независимо от условий региохимия процесса циклоприсоединения

Таблица 10. Минимальная ингибирующая концентрация соединений **53**, **54** и тетрациклина, нг/мл

Патоген	Соединение		Тетрациклин
	53	54	
<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

менялась на противоположную и АИ атаковал двойную связь своим более замещенным углеродным атомом (схема 22, табл. 11).⁵¹ 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 (табл. 11). Стереохимию пирролизидинового фрагмента и *анти*-расположение сложноэфирной 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.⁵¹ Относительная конфигурация спироатома углерода в соединениях **56** и **57** приведена в соответствии со стереохимией аддуктов **53** и **54**.

Схема 22

Таблица 11. Выходы спироциклоаддуктов **56** и **57**

Аддукт	Метод А		Метод В		Метод С	
	Время, ч	Выход, %	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %
56	5.5	30	30	40	10	70
57	3.5	32	40	55	10	77

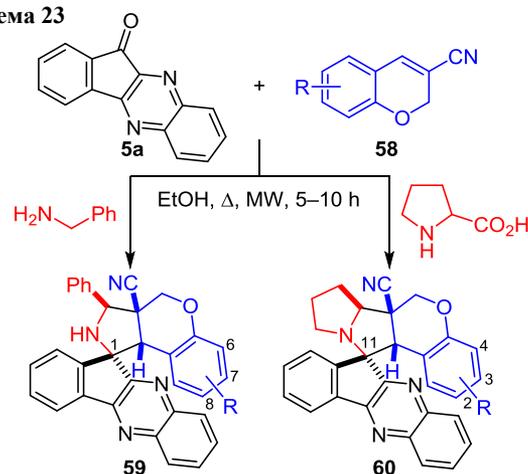
Такая же регионаправленность процесса [3+2]-ЦП наблюдалась и в реакциях инденохиноксалииновых АИ **4a** на основе бензиламина или пролина с 3-циано-

2*H*-хроменами **58**.⁵² 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%). У хроменопирролидинов **59** и хроменопирролизидинов **60** *эндо*-конфигурация, которая подтверждена с помощью 2D эксперимента NOESY и PCA (схема 23, табл. 12).

В работах^{53–55} 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 24, табл. 13, метод А).⁵³ 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 PCA.

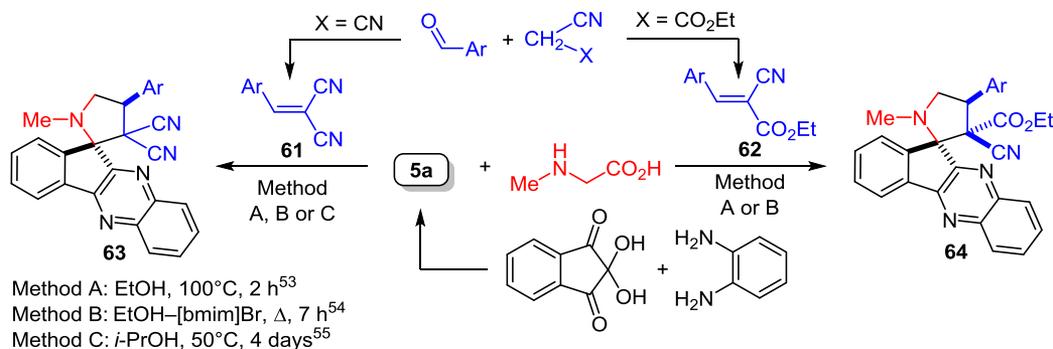
В работе⁵⁴ сообщается о получении спиропирролидинов **63** и **64**, содержащих *N*-фенилкарбаматную группу в арильном заместителе (Ar = 4-PhNHCO₂C₆H₄), с выходами 78 и 75% соответственно. В данном случае аналогичную пятикомпонентную реакцию проводили

Схема 23

Таблица 12. Выходы спироциклоаддуктов **59** и **60**

R	Выход аддукта 59 , %	Аддукт 60		
		R	Время, ч	Выход, %
H	78	H	10	85
8-Cl	78	2-Cl	10	89
6,8-Cl ₂	82	2,4-Cl ₂	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

Схема 24

Таблица 13. Выходы спиропирролидинов **63** и **64**

Ar	X	Выход*, %	Ar	X	Выход*, %	Ar	X	Выход*, %
Ph	CN	87 (64**)	4-MeOC ₆ H ₄	CN	83	3-FC ₆ H ₄	CO ₂ Et	75
4-FC ₆ H ₄	CN	90	4-MeC ₆ H ₄	CN	85	3-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Et	74
4-ClC ₆ H ₄	CN	88 (61**)	3-MeOC ₆ H ₄	CN	84	3-BrC ₆ H ₄	CO ₂ Et	74
4-BrC ₆ H ₄	CN	87	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	CN	82	2-FC ₆ H ₄	CO ₂ Et	74
3-FC ₆ H ₄	CN	86	Фуран-2-ил	CN	89	2-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Et	73
3-BrC ₆ H ₄	CN	84	4-PhNHCO ₂ C ₆ H ₄	CN	78***	4-O ₂ NC ₆ H ₄	CO ₂ Et	81
2-FC ₆ H ₄	CN	83	4-PhNHCO ₂ C ₆ H ₄	CO ₂ Et	75***	4-MeC ₆ H ₄	CO ₂ Et	65
2-ClC ₆ H ₄	CN	81	Ph	CO ₂ Et	71	4-MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Et	62
2-BrC ₆ H ₄	CN	80	4-FC ₆ H ₄	CO ₂ Et	78	Фуран-2-ил	CO ₂ Et	70
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	CN	80 (66**)	4-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Et	79			
4-O ₂ NC ₆ H ₄	CN	92 (64**)	4-BrC ₆ H ₄	CO ₂ Et	77			

* Выход по методу А.

** Выход по методу С.

*** Выход по методу В.

при кипячении в смеси EtOH с ионной жидкостью, в качестве которой использовался [bmim]Br (схема 24, табл. 13, метод В).

Недавно⁵⁵ ряд спиропирролидинов **63** с выходами 61–66% был синтезирован трехкомпонентной реакцией с участием инденохиноксалинона **5a**, саркозина и арилендмалононитрилов **61** при нагревании в *i*-PrOH (схема 24, табл. 13, метод С). Использование данного растворителя позволило провести процесс циклоприсоединения в мягких условиях (50 °C) без применения специального оборудования и ионных жидкостей.

1,3-ДЦ АИ **4a,b**, генерируемых из пролина, к нитрилам **61** приводит к образованию региономерных спиропирролизидинов **65** и/или **66** с *цис*-ориентацией хиноксалинового и арильного фрагментов в молекуле. Регионаправленность этого процесса зависит от донорно-акцепторных свойств заместителя в ароматическом цикле диполярофила (схема 25, табл. 14).⁵⁵

Было обнаружено,⁵⁵ что трехкомпонентная реакция нитрилов **61** с незамещенным бензольным циклом и электроноакцепторными заместителями, пролина и хиноксалинонов **5a,b** при нагревании в *i*-PrOH в течение 2–3 сут приводит к спиропирролизидинам **65a–d,i–k** (выходы 56–86%), которые образуются в результате присоединения АИ к β-углеродному атому нитрила атомом С-1 (схема 25, табл. 14). При участии в ЦП нитрилов **61**, содержащих один или два электронодонорных заместителя в бензольном цикле, региохимия процесса неожиданно меняется, и образуются только спироциклоаддукты **66f,h,l–n** (выходы 60–88%), за исключением смеси аддуктов **65g** и **66g** с преобладанием региоизомера **66g** (62%).

Еще более неожиданным является образование аддукта **65e** в реакции 2-(4-метоксибензилиден)малонитрила с АИ из инденохиноксалинона **5a** и аддукта **66l** в аналогичной реакции с АИ из инденопирролидопиридинона **5b** (схема 25, табл. 14). Регио- и стереохимия продуктов надежно подтверждена спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C и РСА.

В работе²¹ четырехкомпонентной реакцией [3+2]-ЦП с участием хиральных амидов кротоновой и коричной

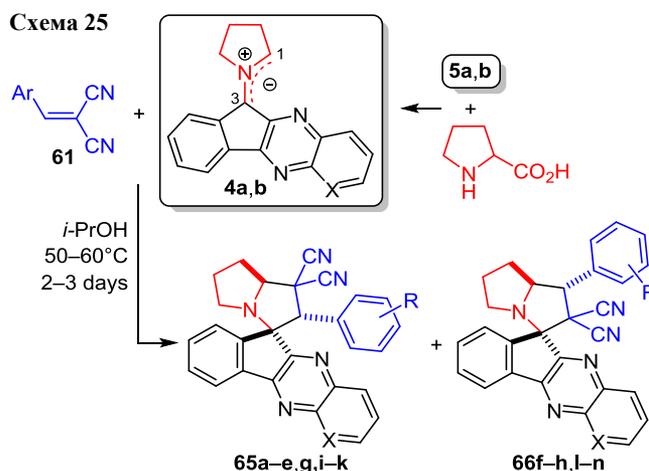
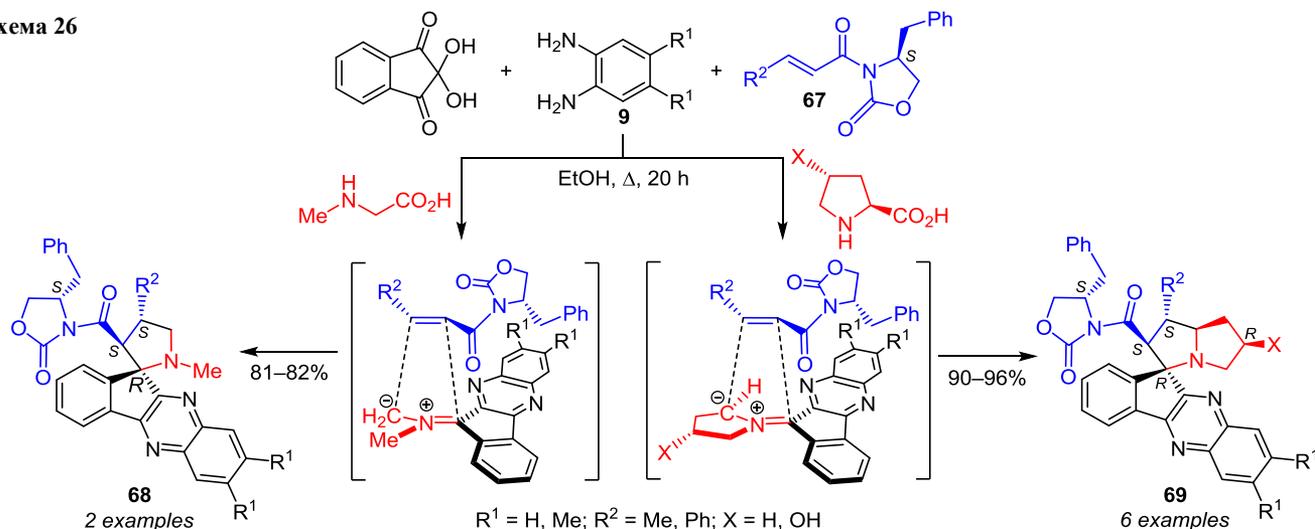


Таблица 14. Соотношения и выходы региоизомеров **65** и **66**

Аддукт	X	R	Соотношение 65:66	Выход, %
65a	CH	Ph	100:0	75
65b	CH	4-Cl	100:0	84
65c	CH	4-NO ₂	100:0	79
65d	CH	2,4-Cl ₂	100:0	86
65e	CH	4-MeO	100:0	71
66f	CH	4-HO	0:100	74
65g + 66g	CH	3,4-(MeO) ₂	38:62	86
66h	CH	4-HO-3-MeO	0:100	60
65i	N	Ph	100:0	56
65j	N	4-Cl	100:0	66
65k	N	2,4-Cl ₂	100:0	60
66l	N	4-MeO	0:100	76
66m	N	4-HO	0:100	62
66n	N	3,4-(MeO) ₂	0:100	88

кислот **67** и АИ **4a**, генерируемых *in situ* из нингидрина, *o*-фенилендиаминов **9** и α-аминокислот, осуществлен асимметрический синтез спиропирролидинов **68** и **69** с высокими выходами и оптической чистотой более 99% (схема 26). Квантово-химические

Схема 26



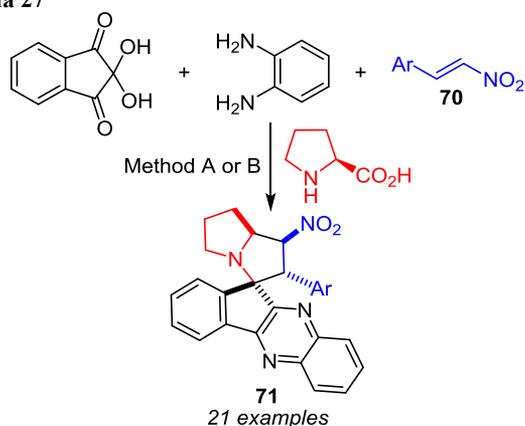
расчеты, проведенные методом DFT/B3LYP с использованием базисов 6-31G(d) и 6-31G(d,p), указывают на то, что процесс ЦП протекает по механизму согласованного асинхронного *эндо*-присоединения, причем атака азометин-илидом диполярфила, существующего преимущественно в (*Z*)-конформации, происходит с *si*-стороны. Абсолютные конфигурации продуктов установлены с помощью PCA.²¹

Сопряженные нитроалкены

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

Так, четырехкомпонентная реакция нингидрина, *o*-фенилендиамина, L-пролина и соответствующего β -нитростирола **70**, проводимая в кипящем EtOH (метод А) или при микроволновом нагреве в отсутствие растворителя (метод В), с высокими выходами приводила к спиропирролизидинам **71** (схема 27).⁵⁶ Использование микроволнового облучения сокращало время процесса до 7–10 мин 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 PCA.

Схема 27



Method A: EtOH, Δ , 4–5.5 h, 78–93%

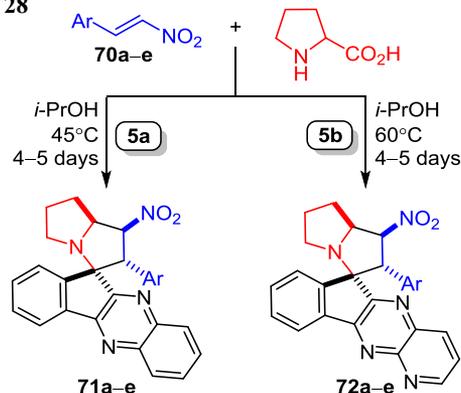
Method B: 80°C, MW, 7–10 min, 83–96%

Ar = Ph, 2-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-Me₂NC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 3,4-(OCH₂O)₂C₆H₃, 2-O₂N-4,5-(OCH₂O)₂C₆H₂, 3-O₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-furyl, 2-thienyl, 1-naphthyl

Нами разработан альтернативный способ получения спиропирролизидинов **71**, в котором трехкомпонентную реакцию с участием инденохиноксалинона **5a**,

нитростирола **70a-e** и пролина проводили при нагреве в *i*-PrOH.¹⁹ По этой методике были синтезированы спиропирролизидины **71a-e**, в том числе и с гидроксильными группами в бензольном цикле, а также спироаддукты **72a-e**, содержащие фрагмент инденопиридопиазинона (схема 28, табл. 15).

Схема 28



a Ar = Ph, b Ar = 2-HOC₆H₄, c Ar = 4-HO-3-MeOC₆H₃,
d Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, e Ar = 2,4-Cl₂C₆H₃

Таблица 15. Выходы спиропирролизидинов **71** и **72**

Аддукт 71	Выход, %	Аддукт 72	Выход, %
71a	70	72a	84
71b	84	72b	48
71c	82	72c	61
71d	94	72d	84
71e	77	72e	70

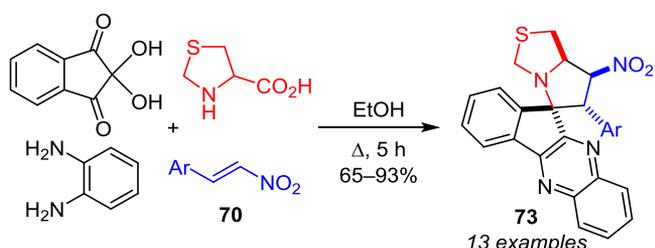
Следует отметить, что некоторые спиропирролизидины **71** способны ингибировать ацетилхолинэстеразу (АХЭ) при низких значениях IC₅₀ (табл. 16) и могут применяться для лечения нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера. В частности, пирролизидин **71**, содержащий 3,4-метилendioксигруппу в арильном заместителе, по своей активности в 20 раз превосходит известный медицинский препарат галантамин.

Гладко реагирует с β -нитростиролами **70** и тиапролиновым АИ, образуя соответствующие спироциклоаддукты **73** с выходами 65–93% (схема 29).²⁰ Процесс ЦП проводили при кипячении в EtOH в течение 5 ч. Регио- и стереохимия продуктов **73** надежно подтверждена с помощью PCA. Расчеты методом DFT с использованием гибридных потенциалов B3LYP, wB97xD, M06-2X и базиса 6-31G(d,p) свидетельствуют в пользу согласованного *эндо*-1,3-ДЦ.

Таблица 16. Ингибиторная активность аддуктов **71** по отношению к АХЭ

Ar	IC ₅₀ , мкМ	Ar	IC ₅₀ , мкМ
2-MeOC ₆ H ₄	7.3 ± 2.2	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4.4 ± 1.9
3,4-(OCH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	0.05 ± 0.01	2-Фурил	3.0 ± 0.2
2-ClC ₆ H ₄	5.3 ± 3.9	2-Тиенил	5.4 ± 2.7
2-BrC ₆ H ₄	14.0 ± 0.5		

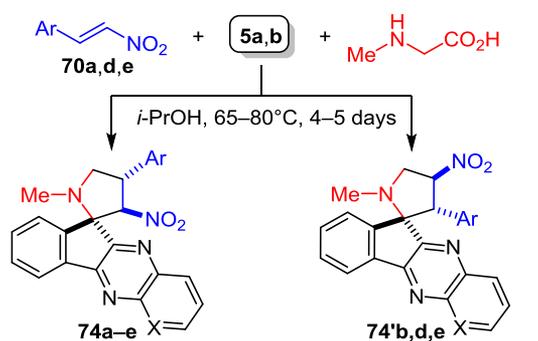
Схема 29



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CNC₆H₄, 2-O₂NC₆H₄, 2-furyl, 2-thienyl, 1-naphthyl

При переходе к АИ на основе саркозина регио-направленность реакции ЦП меняется таким образом, что атака молекулы нитростирола менее замещенным атомом С азометин-илида становится более предпочтительной, однако региоселективность реакции при этом понижается. Действительно, взаимодействие нитростиролов **70a,d,e** с АИ **4a,b**, образующимися *in situ* из инденохиноксалинонов **5a,b** и саркозина, в аналогичных условиях приводила к образованию спиро-пирролидинов **74a–e** с выходами 33–46%, из которых аддукты **74b,d,e** представляли собой смеси, содержащие региоизомеры **74'b,d,e** в количестве от 20 до 36% (схема 30, табл. 17).¹⁹

Схема 30



70 a Ar = Ph, **d** Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, **e** Ar = 2,4-Cl₂C₆H₃

Таблица 17. Соотношение региоизомеров и выходы спиро-пирролидинов **74a–e**

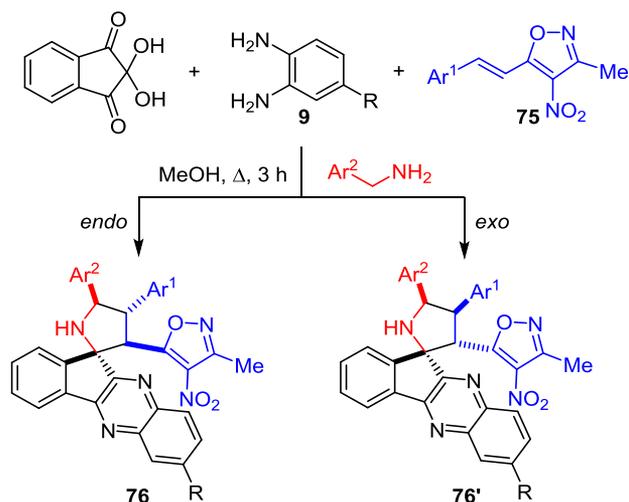
Нитростирол 70	Инден 5	Аддукт 74	Соотношение 74:74'	Выход, %
70a	5a	74a	100:0	46
70d	5a	74b+74'b	64:36	43
70e	5a	74c	100:0	46
70a	5b	74d+74'd	68:32	33
70e	5b	74e+74'e	80:20	45

Диполярофилы **70** с гидроксильной группой в арильном заместителе с илидом из саркозина не реагировали. *Эндо*-стереохимия региоизомерных продуктов **74** и **74'** однозначно подтверждена методами PCA и 2D экспериментом NOESY.

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 31, табл. 18).⁵⁷ Процесс проводили при кипячении в MeOH, а илиды генерировали *in situ* из нингидрина, *o*-фенилендиаминов **9** и бензиламинов. Аддукты **76** были получены с выходами 70–92%. Независимо от природы заместителей в реагентах преобладающим всегда являлся *эндо*-изомер **76**. В то же время реакции алкенов **75** с илидами из 7-метил-замещенного инденохиноксалинона (R = Me) отличались меньшей стереоселективностью. В этом случае в качестве побочного продукта образовывался *экзо*-изомер **76'**, содержание которого не превышало 50% (схема 31, табл. 18). *Эндо*-конфигурация основных изомеров **76** подтверждена методом PCA.

Схема 31

Таблица 18. Соотношение стереоизомеров и выходы спиро-пирролидинов **76**

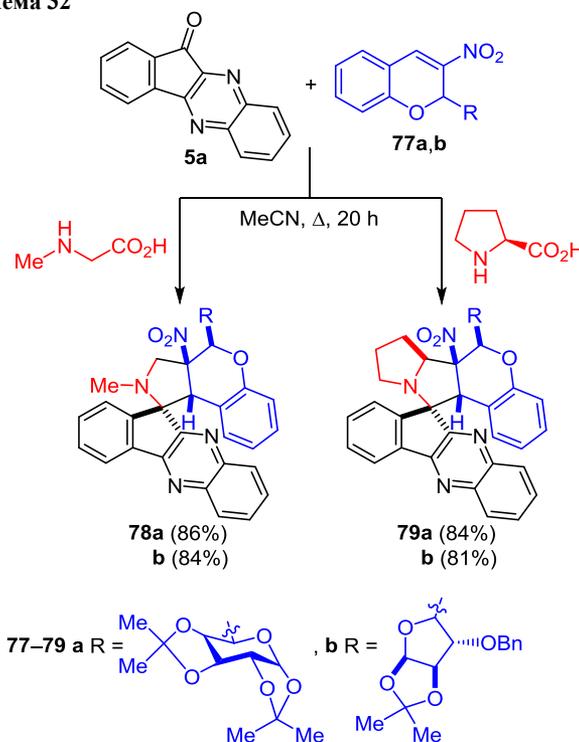
R	Ar ¹	Ar ²	Соотношение 76:76'	Выход, %
H	Ph	Ph	>20:1	85
H	4-ClC ₆ H ₄	Ph	>20:1	88
H	4-BrC ₆ H ₄	Ph	>20:1	86
H	2-BrC ₆ H ₄	Ph	>20:1	80
H	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	>20:1	80
H	2-EtOC ₆ H ₄	Ph	>20:1	70
H	9-Антрил	Ph	>20:1	90
H	2-Фурил	Ph	>20:1	75
H	2-Тиенил	Ph	>20:1	80
H	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	>20:1	91
H	2-BrC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	>20:1	88
Me	4-BrC ₆ H ₄	Ph	5:1	92
Me	4-MeC ₆ H ₄	Ph	6.5:1	79
Me	9-Антрил	Ph	2.3:1	91
Me	2-Фурил	Ph	2:1	72
Me	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	1:1	88
Me	4-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	1:1	75
Me	2-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	6.5:1	73
Me	2-BrC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	2:1	78
Me	2-EtOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	2:1	70

1,3-ДЦ саркозинового и пролинового АИ, генерированных на основе инденохиноксалинона **5a**, по активированной двойной связи β -нитростирольного фрагмента 3-нитро-2*H*-хроменов **77a,b** с гликозильным заместителем в положении 2 было исследовано Рагхунатаном и Рао.⁵⁸ Оба иллада присоединялись к атому С-4 хромена своим более замещенным атомом С с образованием с выходами 81–86% хроменопирролидинов **78a,b** и хроменопирролизидинов **79a,b** в виде индивидуальных *эндо*-изомеров с *цис*-расположением заместителя R и нитрогруппы. Их стереохимия установлена с помощью РСА (схема 32).

Нами было изучено [3+2]-ЦП АИ **4a,b** к (*E*)-1-нитро-3,3,3-трифтор(трихлор)-3-нитропропенам.⁵⁹ Оказалось, что замена арильного заместителя в β -нитростиролах на тригалогенметильную группу кардинальным образом изменяет регионарность процесса ЦП. Действительно, взаимодействие нитроалкенов **80a,b** с АИ, генерируемыми *in situ* из инденохиноксалинонов **5a,b** и саркозина, при нагревании в *i*-PrOH (60 °С) в течение 2 сут в результате присоединения АИ к атому С-2 алкена своим менее замещенным углеродным атомом приводило к получению с выходами 32–40% *эндо*-спиропирролидинов **81a–d** или их смесей с *экзо*-изомерами **81'a,c**, образующихся без примеси регио-изомеров (схема 33, табл. 19).

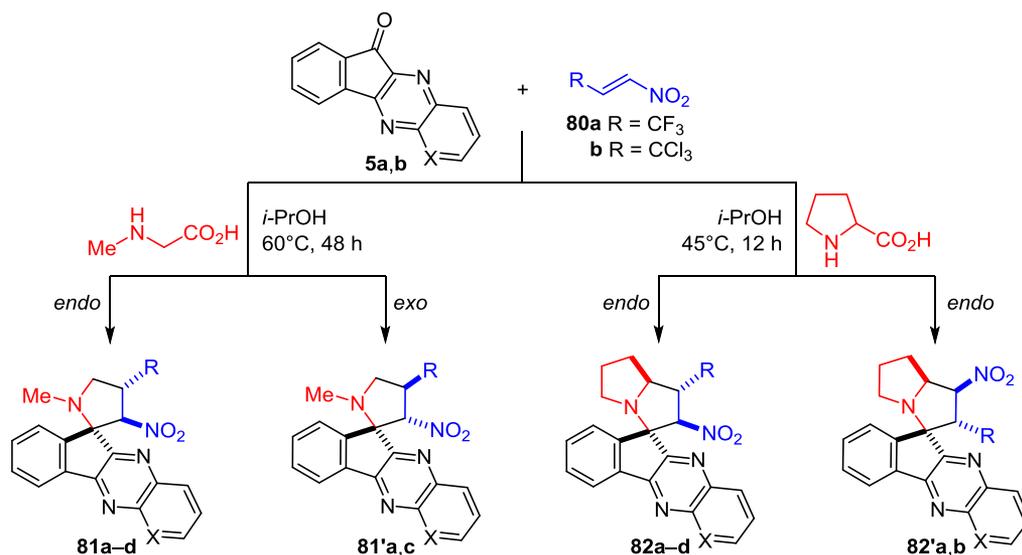
Адукты **82a–d** с такой же регио- и стереохимией с выходами 76–82% были выделены в аналогичной реакции с участием более активного АИ на основе пролина. В этом случае процесс полностью завершался уже через 12 ч при 45 °С, а побочными продуктами

Схема 32



являлись региоизомеры **82'a,b**, содержание которых не превышало 6% (схема 33, табл. 19). Стереохимия *эндо*-пирролидинов **81a–d** и *эндо*-пирролизидинов **82a–d** однозначно подтверждена методом РСА. Отнесение соединений **81'a,c** к ряду *экзо*-изомеров, а также

Схема 33

Таблица 19. Соотношения изомеров и выходы продуктов **81** и **82**

R	X	Продукт	Соотношение 81:81'	Выход, %	R	X	Продукт	Соотношение 82:82'	Выход, %
CF ₃	CH	81a + 81'a	84:16	40	CF ₃	CH	82a + 82'a	96:4	86
CCl ₃	CH	81b	100:0	34	CCl ₃	CH	82b + 82'b	94:6	76
CF ₃	N	81c + 81'c	85:15	34	CF ₃	N	82c	100:0	89
CCl ₃	N	81d	100:0	32	CCl ₃	N	82d	100:0	82

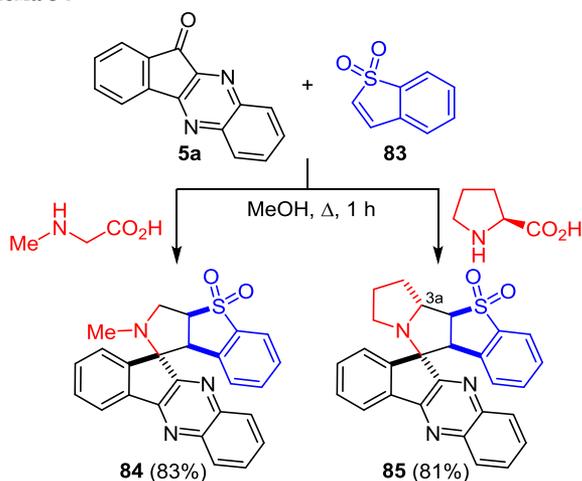
установление *эндо*-конфигурации минорных регио-изомеров **82'a,b** выполнено на основании 2D экспериментов NOESY. Отметим, что изменение региональности процесса ЦП при переходе от нитростиролов к частично галогенированным нитропропам **80a,b** ранее уже наблюдалось в их реакциях с АИ **1** на основе изатина.⁶⁰

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 работе⁶¹ описано использование в реакциях циклоприсоединения в качестве диполярофила бензо[*b*]-тиофен-1,1-диоксида (**83**) (схема 34). 1,3-ДЦ илидов, генерируемых из инденохиноксалинона **5a** и саркозина/пролина в кипящем MeOH в течение 1 ч приводило к получению спироциклоаддуктов **84** и **85** с такой же региохимией, как и у продуктов, полученных в реакциях этих илидов с β-нитростироллами. Оба аддукта имеют *эндо*-ориентацию сульфодиксидного и хиноксалинового фрагментов (установлено с помощью PCA и 1D экспериментов NOESY). В то же время *транс*-расположение водородного атома 3a-CH и хиноксалинового цикла в пирролизидине **85** свидетельствует в пользу цвиттер-ионного пути его образования (согласованный процесс исключен, поскольку W-илиды нестабильны). Конфигурация четвертичного атома углерода в аддукте **85** приведена в соответствие с данными PCA.

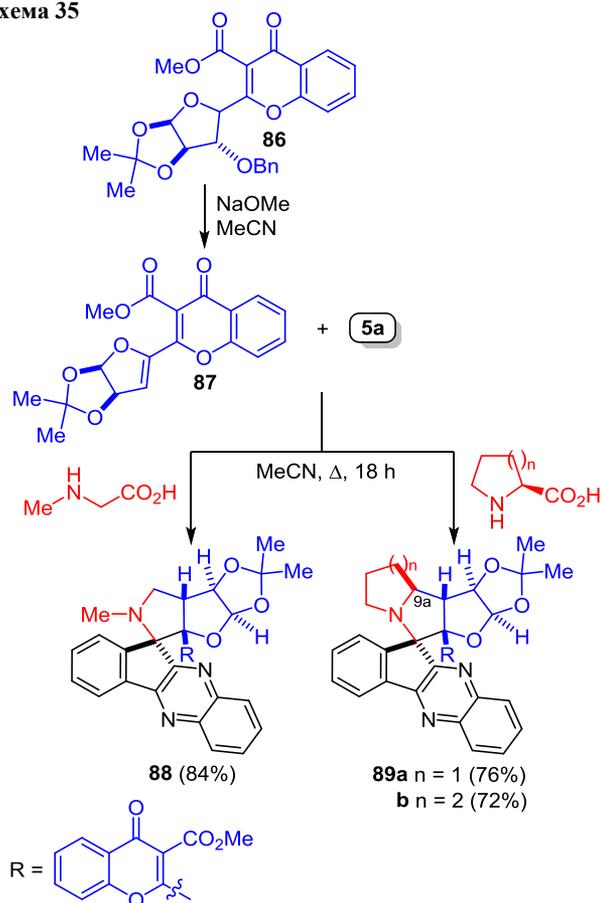
Схема 34



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 **87** (схема 35).⁶² Последний получают *in situ* из предшественника **86** действием NaOMe в среде MeCN при нагревании. В этих же условиях из инденохиноксалинона **5a** и α-аминокислот генерируют

АИ **4a**, который присоединяется исключительно по двойной связи гликозильного фрагмента диполярофила **87**. Из-за стерических затруднений ЦП с участием связи C=C хромона не происходило. Аддукты **88** и **89a,b** были получены с выходами 72–84% в результате присоединения соответствующего АИ к диполярофилу своим менее замещенным атомом C. Стереохимия продуктов **88** и **89a,b** надежно установлена методом PCA. *Транс*-расположение ориентирующей группы (хромонного цикла), атома водорода 9a-CH (в аддуктах из пролина) и хиноксалинового фрагмента в пирролидиновом цикле указывает на согласованное *эндо*-1,3-ДЦ всех илидов (схема 35). Конфигурация гликозильного фрагмента приведена в соответствие с данными PCA.

Схема 35



В работе²² изучено трехкомпонентное 1,3-ДЦ АИ на основе инденохиноксалинонов **5a** к циклопропенам **90**. [3+2]-ЦП илидов, генерируемых из бензиламинов, к 1,2-дифенилциклопропанам **90** при кипячении в MeOH в течение 1 сут привело к получению азаспиробицикло-[3.1.0]гексанов **91** с выходами 60–94% (схема 36).²²

По аналогичной методике из АИ на основе инденохиноксалинонов **5a** и α-аминокислот с высокими выходами были синтезированы аддукты **92–94** (схема 37).²²

Из ди- и трипептидов глицина и инденохиноксалинона **5a** с высокими выходами получены спироаддукты **95** и **96** (схема 38).

Схема 36

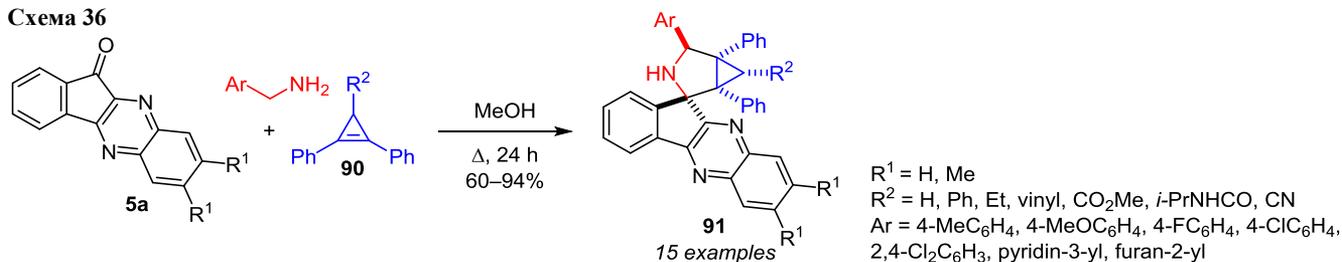


Схема 37

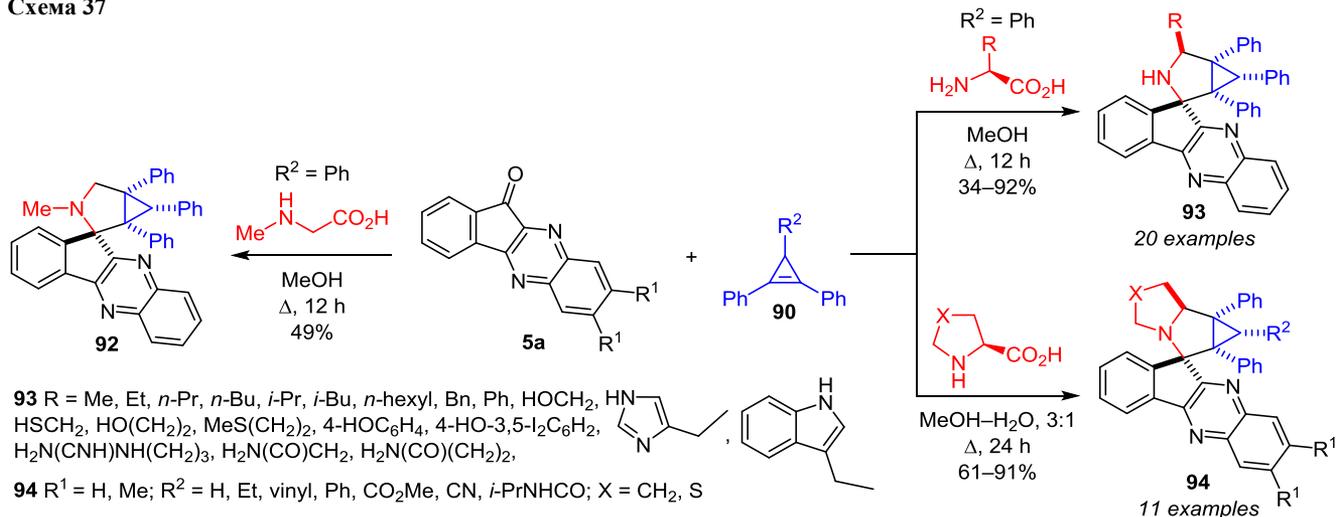
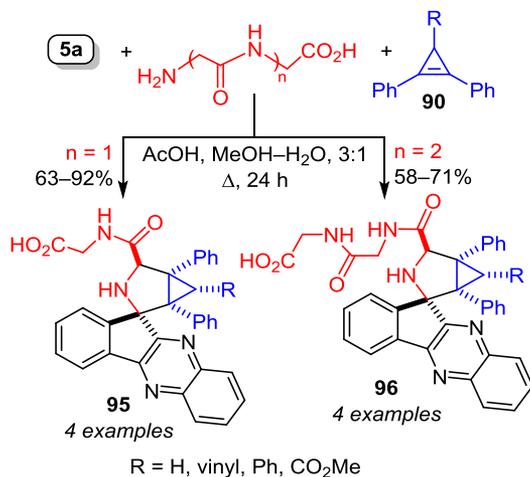


Схема 38



Продукты **91–96** получены в виде индивидуальных стереоизомеров, стереохимия которых установлена с помощью метода РСА. Квантово-химические расчеты, проведенные для реакции пролинового иллада инденохиноксалинона **5a** с 1,2-дифенилциклопропеном показали, что процесс ЦП протекает по механизму согласованного *эндо*-присоединения (относительно sp^3 -гибризованного атома углерода в циклопропене) с участием S-илада.²²

Некоторые из соединений **91–96** проявили противоопухолевую активность к клеткам линии K562 лейкемии человека в концентрациях 10–25 μM , сравнимую с таковой известного препарата иматиниба. Самая

высокая активность обнаружена у аддуктов на основе илдов из L-аспарагина и L-глутамин.²²

Широкий спектр соединений, полученных в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием стабилизированных азометин-илдов 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 за относительно небольшой период времени, свидетельствует о богатом синтетическом потенциале этих азометин-илдов. В настоящее время в данной области гетероциклической химии идет процесс накопления фактического материала, в то время как некоторые теоретические вопросы, такие как разная регионаправленность процесса циклоприсоединения одних и тех же азометин-илдов к α,β -непредельным кетонам (арилиденацетонам, халконам) и β -нитростиролам, до конца не выяснены. Остается неясной и причина получения разных региоизомеров при замене арильного заместителя в нитростироле на тригалогенметильную группу. Появление данного обзора может способствовать дальнейшим изысканиям в области теории реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения. Высокая биологическая активность, обнаруженная у многих спироинденохиноксалинонов, позволяет рассчитывать на продолжение активных исследований в этой области органического синтеза.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение 02.A03.21.0006) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-00635).

Список литературы

- Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A.; Pearson, W. H., Eds.; Wiley: New York, 2002, vol. 59, p 169.
- Tsuge, O.; Kanemasa, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, 45, 231.
- Arumugam, N.; Suresh Kumar, R.; Almansour, A. I.; Perumal, S. *Curr. Org. Chem.* **2013**, 17, 1929.
- Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. *Tetrahedron* **2016**, 72, 1603.
- Döndas, H. A.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. *Synthesis* **2017**, 49, 2819.
- Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484.
- Nájera, C.; Sansano, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 771, 78.
- Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12434.
- Nájera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, 14, 1271.
- Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 5366.
- Tseng, C.-H.; Chen, Y.-R.; Tzeng, C.-C.; Liu, W.; Chou, C.-K.; Chiu, C.-C.; Chen, Y.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 108, 258.
- Zhang, C.; Li, S.; Ji, L.; Liu, S.; Li, Z.; Li, S.; Meng, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 4693.
- Schepetkin, I. A.; Kirpotina, L. N.; Khlebnikov, A. I.; Hanks, T. S.; Kochetkova, I.; Pascual, D. W.; Jutila, M. A.; Quinn, M. T. *Mol. Pharmacol.* **2012**, 81, 832.
- Khan, M. S.; Munawar, M. A.; Ashraf, M.; Alam, U.; Ata, A.; Asiri, A. M.; Kousar, S.; Khan, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1195.
- Zhang, C.; Li, S.; Ji, L.; Liu, S.; Li, Z.; Li, S.; Meng, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 4693.
- Ruhemann, S. *J. Chem. Soc.* **1910**, 97, 1438.
- Israel, M.; Jones, L. C.; Modest, E. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, 9, 255.
- Azizian, J.; Karimi, A. R.; Dastkhan, R.; Mohammadi, A. A.; Mohammadzadeh, M. R. *J. Chem. Res.* **2004**, 347.
- Barkov, A. Y.; Zimnitskiy, N. S.; Korotaev, V. Y.; Kutyashev, I. B.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 451. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 451.]
- Hamzehloueian, M.; Sarrafi, Y.; Aghaei, Z. *RSC Adv.* **2015**, 5, 76368.
- Shahrestani, N.; Salahi, F.; Tavakoli, N.; Jadidi, K.; Hamzehloueian, M.; Notash, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 1117.
- Filatov, A. S.; Knyazev, N. A.; Ryazantsev, M. N.; Suslonov, V. V.; Larina, A. G.; Molchanov, A. P.; Kostikov, R. R.; Boitsov, V. M.; Stepanov, A. V. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 595.
- Sobhi, C.; Nacereddine, A. K.; Djerourou, A.; Ríos-Gutiérrez, M.; Domingo, L. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2017**, 30, 3637.
- Kuznetsov, M. L. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 75, 935. [Успехи химии **2006**, 75, 1045.]
- Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765.
- Shevelev, S. A.; Starosotnikov, A. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 92. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 102.]
- The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) <https://www.ccdc.cam.ac.uk>
- Mani, K. S.; Kaminsky W.; Rajendran, S. P. *New J. Chem.* **2018**, 42, 301.
- Barkov, A. Y.; Zimnitskiy, N. S.; Kutyashev, I. B.; Korotaev, V. Y.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1315. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 1315.]
- Moemeni, M.; Arvinnezhad, A.; Samadi, S.; Tajbakhsh, M.; Jadidi, K.; Khavasi, H. R. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, 49, 190.
- Velikorodov, A. V.; Stepkina, N. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1788. [Журн. орган. химии **2016**, 52, 1797.]
- Mohammadzadeh, M. R.; Firoozi, N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, 30, 1877.
- Nishtala, V. B.; Nanuboli, J. B.; Basavoju, S. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, 43, 1365.
- Kathivaran, S.; Raghunathan, R. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 906.
- Babu, A. R. S.; Gavaskar, D.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6676.
- Babu, A. R. S.; Gavaskar, D.; Raghunathan, R. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 745-746, 409.
- Gavaskar, D.; Babu, A. R. S.; Raghunathan, R.; Dharani, M.; Balasubramanian, S. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 768, 128.
- Gavaskar, D.; Babu, A. R. S.; Raghunathan, R.; Dharani, M.; Balasubramanian, S. *Steroids* **2016**, 109, 1.
- Liu, F.-H.; Song, Y.-B.; Zhai, L.-J.; Li, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 322.
- Babu, A. R. S.; Raghunathan, R. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 347.
- Babu, A. R. S.; Raghunathan, R. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1433.
- Babu, A. R. S.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9221.
- Gayathri, D.; Aravindan, P. G.; Velmurugan, D.; Ravikumar, K.; Babu, A. R. S. *Acta Crystallogr., Sect. E: Crystallogr. Commun.* **2005**, 61, 3124.
- Malathi, K.; Kanchithalaivan, S.; Kumar, R. R.; Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Arumugam, N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6132.
- Rajesh, S. M.; Bala, B. D.; Perumal, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5367.
- Rani, M. A.; Kumar, S. V.; Malathi, K.; Muthu, M.; Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Kumar, R. R. *ACS Comb. Sci.* **2017**, 19, 308.
- Зимницкий, Н. С.; Коротаев, В. Ю.; Барков, А. Ю.; Кутяшев, И. Б.; Сосновских, В. Я. В кн. *От синтеза полистилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет. Материалы междунар. науч. конф.*; Пермь, 2018, с. 120.
- Karsalary, A. A.; Mohammadzadeh, M. R.; Hasaninejad, A. R.; Mohammadi, A. A.; Karimi, A. R. *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, 7, 45.
- Azizian, J.; Karimi, A. R.; Mohammadi, A. A.; Mohammadzadeh, M. R. *Synthesis* **2004**, 2263.
- Kathiravan, S.; Raghunathan, R.; Suresh, G.; Siva, G. V. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 3170.
- Ramesh, E.; Kathiresan, M.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1835.
- Pattanaik, P.; Nayak, S.; Mishra, D. R.; Panda, P.; Raiguru, B. P.; Mishra, N. P.; Mohapatra, S.; Mallampudi, N. A.; Purohit, C. S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2688.
- Li, M.; Gong, F.-M.; Wen, L.-R.; Li, Z.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3482.
- Velikorodov, A. V.; Stepkina, N. N.; Shustova, E. A.; Ionova, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 674. [Журн. орган. химии **2015**, 51, 693.]
- Barkov, A. Y.; Zimnitskiy, N. S.; Kutyashev, I. B.; Korotaev, V. Y.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 43. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 43.]
- Akondi, A. M.; Mekala, S.; Kantam, M. L.; Trivedi, R.; Chowhan, L. R.; Das, A. *New J. Chem.* **2017**, 41, 873.
- Reddy, M. S.; Chowhan, L. R.; Kumar, N. S.; Ramesh, P.; Mukkamala, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1366.
- Rao, J. N. S.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2276.
- Barkov, A. Y.; Zimnitskiy, N. S.; Korotaev, V. Y.; Kutyashev, I. B.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *J. Fluorine Chem.* **2017**, 204, 37.
- Barkov, A. Y.; Zimnitskiy, N. S.; Korotaev, V. Y.; Kutyashev, I. B.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron* **2016**, 72, 6825.
- Lakshmi, N. V.; Thirumurugan, P.; Jayakumar, C.; Perumal, P. T. *Synlett* **2010**, 955.
- Rao, J. N. S.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1539.