

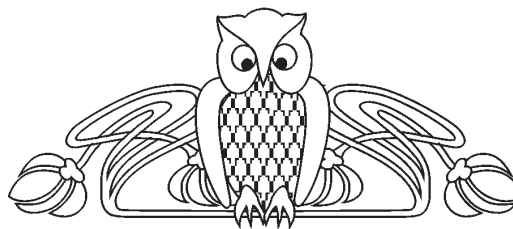


Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 2. С. 175–184  
*Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 2, pp. 175–184  
<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-2-175-184>, EDN: CSZNTZ

Научная статья  
УДК 547.814.5

## Синтез спиропирролизидинов, содержащих хиноксалиновый и пиррольный фрагменты



С. В. Борисова , В. В. Сорокин, И. Н. Клочкова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

Борисова Светлана Васильевна, соискатель кафедры органической и биорганической химии Института химии, [chuvaiquinasv@gmail.com](mailto:chuvaiquinasv@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-8025-1296>

Сорокин Виталий Викторович, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической и биорганической химии Института химии, [sorokinviv@gmail.com](mailto:sorokinviv@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-5861-3307>

Клочкова Ирина Николаевна, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической и биорганической химии Института химии, [v-klochkov1@yandex.ru](mailto:v-klochkov1@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1952-1688>

**Аннотация.** Реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения азометин-илидов, полученных взаимодействием *in situ* 11H-индено[1,2-*b*] хиноксалин-11-она и пролина, и 3-фенил-1-пирролил-2-ен-1-онов была использована для синтеза замещенных спиропирролизидинов в продолжение изучения применения новых енонов в качестве дипольофилов. Подобраны условия осуществления трёхкомпонентного синтеза (температурный режим, растворитель, метод активации). Наилучшие характеристики были получены при кипячении реакционной смеси в этаноле. Ультразвуковая активация не вызвала уменьшения времени реакции или увеличения выходов. Реакция происходит регио- и диастереоселективно с образованием единственного типа продуктов с выходами 72–76%. 11H-Индено[1,2-*b*] хиноксалин-11-оны можно получить взаимодействием нингидрина и *o*-фенилендиамин, поэтому был исследован четырёхкомпонентный вариант синтеза целевых спиропирролизидинов на основе нингидрина, *o*-фенилендиамин, пролина и 3-арил-1-пирролил-2-ен-1-онов. Показано, что в этом случае реакция протекает с образованием иных продуктов, а именно замещенных спиро[инден-2,3'-пирролизин]-1,3-дионов. С помощью трёхкомпонентной встречной реакции нингидрина, пролина и 3-арил-1-пирролил-2-ен-1-онов было показано, что протекает циклоприсоединение дипольофилов и илида, образующегося из нингидрина и пролина. Предложена вероятная схема изученных превращений. Регио- и диастереоселективность свидетельствует в пользу согласованного циклоприсоединения, проходящего в обоих случаях через переходное состояние, в котором образуется связь между наиболее электрофильным β-углеродным атомом еноновой системы и нуклеофильным углеродным атомом диполя. Обсуждены причины наблюдаемых особенностей. Состав и строение конечных продуктов подтверждены данными элементного анализа, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HMBC, NOESY спектроскопии. Полученные соединения содержат фармакофорные хиноксалиновый и пиррольный фрагменты и могут быть использованы для исследования различных видов биологической активности, характерной для структур с подобными фрагментами.

**Ключевые слова:** спирооксоиндолы, 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он, нингидрин, 1,3-дипольное циклоприсоединение, азометин-илиды, согласованные реакции

**Для цитирования:** Борисова С. В., Сорокин В. В., Клочкова И. Н. Синтез спиропирролизидинов, содержащих хиноксалиновый и пиррольный фрагменты // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 2. С. 175–184. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-2-175-184>, EDN: CSZNTZ

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

### Synthesis of spiropyrrolizidines containing quinoxaline and pyrrole fragments

S. V. Borisova , V. V. Sorokin, I. N. Klochkova

Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

Svetlana V. Borisova, [chuvaiquinasv@gmail.com](mailto:chuvaiquinasv@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-8025-1296>

Vitaly V. Sorokin, [sorokinviv@gmail.com](mailto:sorokinviv@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-5861-3307>

Irina N. Klochkova, [v-klochkov1@yandex.ru](mailto:v-klochkov1@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1952-1688>

**Abstract.** The reaction of 1,3-dipolar cycloaddition azomethine ylides obtained by the *in situ* interaction of 11H-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one and proline, and 3-phenyl-1-pyrrolyl-2-en-1-ones has been used for the synthesis of substituted spiropyrrolizidines in continuation of the study



the use of new enones as dipolarophiles. The conditions for the implementation of a three-component synthesis (temperature regime, solvent, activation method) are selected. The best performance has been obtained by refluxing the reaction mixture in ethanol. Ultrasonic activation did not reduce the reaction time or increase the yields significantly. The reaction proceeds regio- and diastereoselectively with the formation of a single type of products in 72–76% yields. It has been found that carrying out the process in the mode of a four-component reaction using ninhydrin and 1,2-phenylphamine, the reaction product of which is 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one, with the selected dipolarophile is impossible due to the formation of ninhydrin azomethine ylide and proline and its interaction with a dipolarophile to give substituted spiro[indene-2,3'-pyrrolisine]-1,3-diones, which has been proven by a counter synthesis using enone, ninhydrin and proline, which also results in the same type products with yields of 89–92%. A probable scheme of the studied transformations is proposed. Regio- and diastereoselectivity testifies in favor of concerted cycloaddition, passing in both cases through a transition state in which a bond is formed between the most electrophilic  $\beta$ -carbon atom of the enone system and the nucleophilic carbon atom of the dipole. The reasons for the observed features are discussed. The composition and structure of the final products have been confirmed by elemental analysis,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, NOESY spectroscopy. The resulting compounds contain pharmacophoric quinoxaline and pyrrole fragments and can be used to study various types of biological activity characteristic of structures with similar fragments.

**Keywords:** spirooxindoles, 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one, ninhydrin; 1,3-dipolar cycloaddition, azomethine ylides, agreed responses

**For citation:** Borisova S. V., Sorokin V. V., Klochkova I. N. Synthesis of spiropyrrolizidines containing quinoxaline and pyrrole fragments. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 2, pp. 175–184 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-2-175-184>, EDN: CSZNTZ

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

## Введение

Получение новых спироциклических соединений определённого регио- и стереохимического строения является актуальной задачей современной синтетической химии, так как подобные продукты обладают набором физико-химических свойств (липофильность, растворимость в воде, метаболическая стабильность), выгодно отличающих их от веществ с соответствующей моноциклической структурой, а компактное расположение циклов в пространстве благоприятно влияет на взаимодействие с активными центрами ферментов и рецепторов [1, 2]. Синтез таких неплоских структур может быть осуществлен с помощью реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения, которые выделяются простотой проведения, регио- и стереоселективностью, отсутствием необходимости использования катализаторов. Расширение синтетических возможностей и уточнение теоретических аспектов данного метода возможно с помощью использования новых диполей и диполярофилов.

Ранее были описаны многочисленные примеры использования сопряженных енонов, в том числе и являющихся производными ацетильных гетероциклов, в качестве диполярофилов в реакциях с азометин-илидами, полученными конденсацией изатина и некоторых N-нуклеофилов, а также биохимические свойства полученных спиропирролидинов [3, 4].

В продолжение данных исследований изучена возможность использования илида, полученного конденсацией 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и пролина, в реакциях циклоприсоединения с 3-фенил-1-пирролил-2-ен-1-онами. Стоит заметить, что особенности химического поведения выбранного илида

описаны в небольшом количестве публикаций относительно илидов, полученных конденсацией ди(три)карбонильных соединений (изатина, нингидрина, аценафтенхина) [5–11].

## Материалы и методы

Элементный анализ проводился на CHNS-анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц) регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian, США) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – TMS. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Alugram® Sil G UV254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – гексан – этилацетат – хлороформ (3:2:1) для синтеза исходных халконов, (2:2:1) для синтеза продуктов.

Синтез (1'-фенил-1',2',5',6',7',7а'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)(1*H*-пиррол-2-ил)метанон 2а,б

Смесь 3-фенил-1-(1*H*-пиррол-2-ил)проп-2-енона (4.5 ммоль), 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (1.05 г, 4.5 ммоль) и пролина (0.52 г, 4.5 ммоль) в 13 мл этанола кипятят в течение 5–6 ч до окончания реакции. После окончания реакции осадок отфильтровывают.

Синтез (1'-(4-хлорфенил-1',2',5',6',7',7а'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)(1*H*-пиррол-2-ил)метанон 2а

С использованием 3-(4-хлорфенил-1-(1*H*-пиррол-2-ил)проп-2-енона (1.04 г, 4.5 ммоль) 1.67 г (72%), светло-бежевый порошок,  $T_{\text{пл.}} = 221\text{--}222^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (chloroform-*d*),  $\delta$ , м.: 2.20 – 1.79 (м, 4*H*, 6'- $\text{CH}_2$ , 6'- $\text{CH}_2$ ), 2.55–2.47 (м, 1*H*, 7'- $\text{CH}_2$ ), 2.74 – 2.64 (м, 1*H*, 7'- $\text{CH}_2$ ), 4.19 (дд,  $J = 11.8, 9.6$  Гц, 1*H*, 1'- $\text{CH}$ ), 4.44 (дт,



$J = 9.8, 6.7$  Гц, 1H, 7a'-CH), 5.09 (д,  $J = 11.8$  Гц, 1H, 2'-CH), 6.54–8.41 (ArH, 15H), 8.62 (с, NH<sub>пиррол</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (chloroform-*d*),  $\delta$ , м. д.: 184.75, 164.69, 153.09, 143.87, 142.83, 142.17, 138.62, 137.41, 132.64, 130.67, 129.79, 129.66, 129.54, 129.40, 128.99, 128.95, 128.82, 128.31, 124.74, 122.14, 116.58, 110.27, 75.87, 72.45, 64.95, 51.97, 47.75, 31.22, 28.05. C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O. Найдено, %: С 74.01; Н 4.46; N 11.03. Вычислено, %: С 74.34; Н 4.87; N 10.84.

Синтез 1'-(4-нитрофенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)(1H-пиррол-2-ил)метанон **2b**

С использованием 3-(4-нитрофенил-1-(1H-пиррол-2-ил)проп-2-енона (1.09 г, 4.5 ммоль) 1.80 г (76%), бежевый порошок,  $T_{пл.} = 223\text{--}224^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (chloroform-*d*),  $\delta$ , м. д.: 1.86 (м,  $J = 11.9, 7.7$  Hz, 2H, 5'-CH<sub>2</sub>), 1.99 (м, 1H, 6'-CH<sub>2</sub>), 2.15 (м, 1H, 6'-CH<sub>2</sub>), 2.53 (м, 1H, 7'-CH<sub>2</sub>), 2.77 – 2.65 (м, 1H, 7'-CH<sub>2</sub>), 4.33 (дд,  $J = 11.6, 9.6$  Гц, 1H, 1'-CH), 4.50 (дт,  $J = 10.0, 6.5$  Гц, 1H, 7a'-CH), 5.11 (дд,  $J = 11.6, 1.6$  Гц, 1H, 2'-CH), 5.70 (дт,  $J = 4.1, 2.0$  Гц, 1H, ArH), 6.55–8.38 (ArH, 15H), 8.71 (с, 1H, NH<sub>пиррол</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (chloroform-*d*),  $\delta$ , м. д.: 184.39, 164.46, 153.06, 148.11, 146.99, 143.54, 142.87, 142.10, 137.47, 131.59, 130.73, 129.81, 129.74, 129.69, 129.10, 129.05, 128.17, 125.10, 123.95, 122.23, 116.73, 110.43, 75.74, 72.28, 65.09, 52.35, 47.70, 31.07, 27.95. C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Найдено, %: С 72.63; Н 4.78; N 13.48. Вычислено, %: С 72.85; Н 4.64; N 13.54.

**Общая методика синтеза 1'-фенил-2'- (1H-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[инден-2,3'-пирролизин]-1,3-дионон 13 а-с**

Суспензию 3-фенил-1-(1H-пиррол-2-ил)проп-2-енонов (4.5 ммоль), нингидрина (0.80 г, 4.5 ммоль) и пролина (0.52 г, 4.5 ммоль) в 10 мл абсолютного изопропилового спирта нагревали при постоянном перемешивании до 65°C. После окончания реакции осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали с использованием изопропилового спирта в качестве растворителя перекристаллизации.

**4'-(2-хлорфенил)-2'-(1H-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[инден-2,3'-пирролизин]-1,3-дионон 13 а**

С использованием 3-(2-хлорфенил-1-(1H-пиррол-2-ил)проп-2-енона (1.04 г, 4.5 ммоль) 1.66 г (90%), серый порошок,  $T_{пл.} = 172\text{--}173^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (chloroform-*d*),  $\delta$ , м. д.: 1.99 – 1.86 (м, 2H, , 7'-CH<sub>2</sub>), 2.13 – 2.04 (м, 1H, 6'-CH<sub>2</sub>), 2.20 (м, 1H, 6'-CH<sub>2</sub>), 2.73 (к,  $J = 8.6, 8.1$  Гц, 1H, , 5'-CH<sub>2</sub>), 2.80 (м, 1H, 5'-CH<sub>2</sub>), 4.08 (к,  $J = 7.3$  Гц, 1H, 7a'-

CH), 4.73 (д,  $J = 11.7$  Гц, 1H, 1'-CH), 4.78 (дд,  $J = 12.0, 7.9$  Гц, 1H, 2'-CH), 5.98–7.85 (11H, ArH), 9.10 (с, 1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (chloroform-*d*),  $\delta$ , м. д.: 202.13, 200.35, 183.54, 141.12, 140.32, 136.56, 136.24, 135.58, 134.96, 131.43, 129.90, 128.19, 128.03, 127.16, 126.10, 126.08, 123.16, 122.82, 118.07, 110.85, 79.36, , 76.69, 73.31, 64.14, 47.66, 47.57, 30.73, 28.83. C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Найдено, %: С 69.83; Н 4.88; N 6.00. Вычислено, %: С 79.19; Н 4.76; N 6.30.

**4'-(4-нитрофенил)-2'-(1H-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[инден-2,3'-пирролизин]-1,3-дионон 13 а**

С использованием 3-(4-нирофенил-1-(1H-пиррол-2-ил)проп-2-енона (1.09 г, 4.5 ммоль) 1.82 г (89%), белый порошок,  $T_{пл.} = 185\text{--}186^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.82 (м, 3H, 6'-CH<sub>2</sub>, 7'-CH<sub>2</sub>), 2.10 (м, 1H, 6'-CH<sub>2</sub>), 2.67–2.53 (м, 2H, 5'-CH<sub>2</sub>), 3.90 (дт,  $J = 9.2, 6.4$  Гц, 1H, 7a'-CH), 4.04 (дд,  $J = 11.7, 9.2$  Гц, 1H), 4.67 (д,  $J = 11.7$  Гц, 1H, 2'-CH), 5.94–8.04 (11H, ArH), 11.43 (с, 1H, NH<sub>пиррол</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  201.33, 199.89, 182.67, 147.50, 147.02, 140.54, 140.31, 137.37, 137.03, 131.65, 129.67, 127.91, 124.09, 123.32, 123.12, 118.80, 110.57, 79.62, 77.24, 72.84, 63.41, 52.12, 47.47, 30.37, 28.50. C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Найдено, %: С 68.16; Н 4.72; N 9.72. Вычислено, %: С 68.65; Н 4.65; N 9.23.

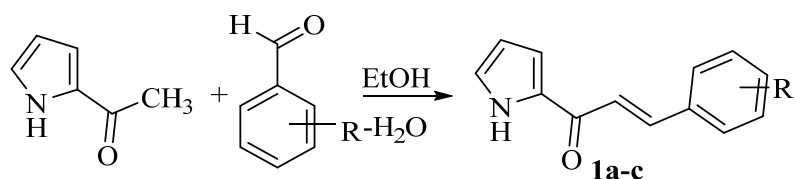
**4'-(2,4-дихлорфенил)-2'-(1H-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[инден-2,3'-пирролизин]-1,3-дионон 13 а**

С использованием 3-(2,4-дихлорфенил-1-(1H-пиррол-2-ил)проп-2-енона (1.19 г, 4.5 ммоль) 1.96 г (91%), белый порошок,  $T_{пл.} = 191\text{--}192^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.82 (м, 2H, 7'-CH<sub>2</sub>), 2.09 (м, 1H, 6'-CH<sub>2</sub>), 2.58 (т,  $J = 6.2$  Гц, 2H, 5'-CH<sub>2</sub>), 3.79 (к,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 7a'-CH), 4.56 (дд,  $J = 11.9, 9.0$  Гц, 1H, 1'-CH), 4.72 (д,  $J = 11.8$  Гц, 1H, 2'-CH), 5.94–7.90 (16H, ArH), 11.42 (с, 1H, NH<sub>пиррол</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 201.40, 200.21, 182.72, 140.85, 140.17, 137.41, 136.85, 135.96, 135.09, 132.50, 131.62, 130.62, 129.26, 128.19, 127.82, 123.28, 123.08, 118.85, 110.53, 76.94, 73.19, 63.56, 47.21, 47.12, 30.48, 28.77. C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Найдено, %: С 64.90; Н 4.43; N 5.72. Вычислено, %: С 65.15; Н 4.21; N 5.84.

### Результаты и их обсуждение

Исходные еноны получены с помощью конденсации Кневенагеля 2-ацетилпиррола и замещенных бензальдегидов с применением основного катализа в среде этилового спирта с хорошими выходами (до 90%) (рис. 1).

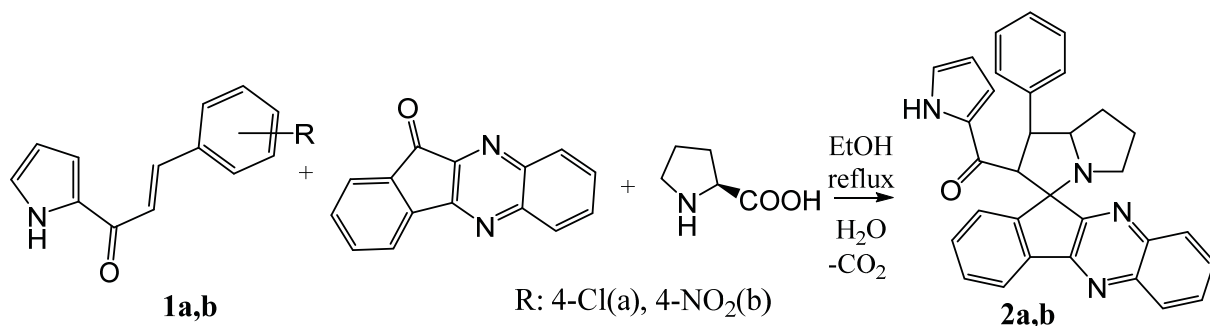
R: 2-Cl(a), 4-NO<sub>2</sub>(b), 2,4-diCl(c)Рис. 1. Синтез енонов **1a-c**Fig. 1. Synthesis of enone **1a-c**

Синтезированные соединения введены в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием иллада, получающегося *in situ* взаимодействием 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и пролина (рис. 2).

Взаимодействие эквимольной смеси реагентов осуществлялось при варьировании не только растворителя, но и метода активации.

Таблица содержит информацию о времени реакции и выходе продуктов в различных условиях при использовании енона **1a**.

Как показано в таблице, использование различных методов активации приводит к получению близких результатов, поэтому применение УЗ-активации не является обязательным.

Рис. 2. Синтез инденохиноксалинов **2a,b**Fig. 2. Synthesis of indenoquinoxalines **2a,b**

Выходы и время реакции получения продукта **1a** в различных условиях  
Table. Yields and reaction times of preparations of product **1a** under various conditions

Растворитель / Solvent	Этанол / Ethanol		Ацетонитрил / Acetonitrile		Пропан-2-ол / Propane-2-ol	
	Кипячение / Heating	УЗ / US	Кипячение / Heating	УЗ / US	Кипячение / Heating	УЗ / US
t, ч/h	4	3,5	6	5	8	8,5
Выход / Yield, %	76	73	70	65	64	67

Состав и строение полученных продуктов подтверждались данными элементного анализа, а также ЯМР спектроскопии.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C продуктов **2a,b** наблюдаются ключевые сигналы пирролизидиновых протонов и атомов углерода соответственно, как показано на рис. 3.

Основные особенности структурного строения определены с помощью комплексного анализа двумерных спектров COSY, HSQC, HMBC. Отнесения атомов углеродов и связанных с ними протонов осуществлено с помощью данных HSQC спектроскопии. В спектрах HMBC продуктов

**2 a,b** наличие кросс-пиков между протонами 2'-СН, а также карбонильным и спироциклическим атомами углерода, протонами 1'-СН и атомами углерода фенильного фрагмента свидетельствует о приведённом положении заместителей при атомах углерода 1'-СН и 2'-СН пирролизидинового кольца. Отнесение сигналов ароматических протонов к различным фрагментам молекулы необходимо для определения особенностей стереохимического строения. Кросс-пик между ароматическим протоном и спироциклическим атомом углерода 7,57/75,85 свидетельствует о том, что этот протон, а также остальные протоны,

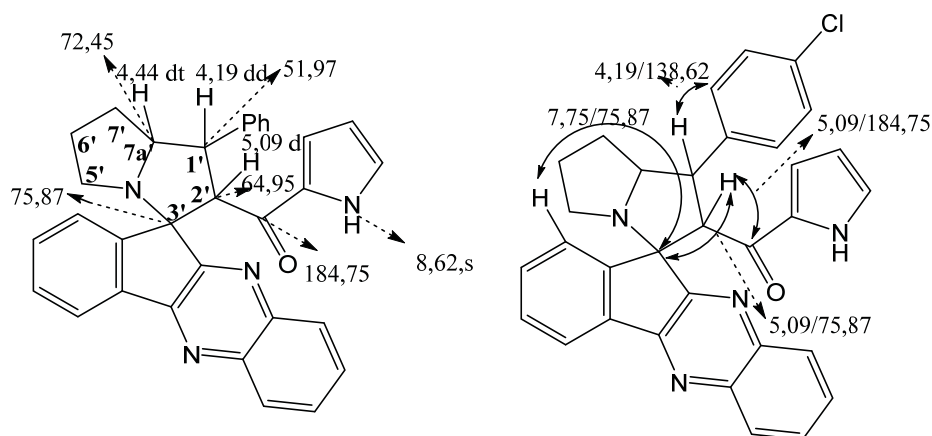


Рис. 3. Характеристические сигналы продукта **2a** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , основные корреляции в ЯМР  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HMBC спектре

Fig. 3. Characteristic signals of product **2a** in  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR spectra, main correlations in  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  NMR spectra of HMBC

относящиеся к одной спиновой системе, входят в инденовый фрагмент, что позволяет различить инденовые и хиноксалиновые протоны.

Среди данных NOESY-2d спектроскопии следует отметить наличие корреляций между протонами 7'a-CH, 2'-CH и фенильными протонами, корреляции между протоном 1'-CH и протоном инденового фрагмента, что свидетельствует о получении единственного диастереомера с трансoidным положением инденового и фенильного фрагментов, пролинового и пиррольного, а также фенильного и пиррольного фрагментов, последнее наблюдается и в исходном дипольярофиле, что говорит о сохранении конфигурации в процессе циклоприсоединения (рис. 4).

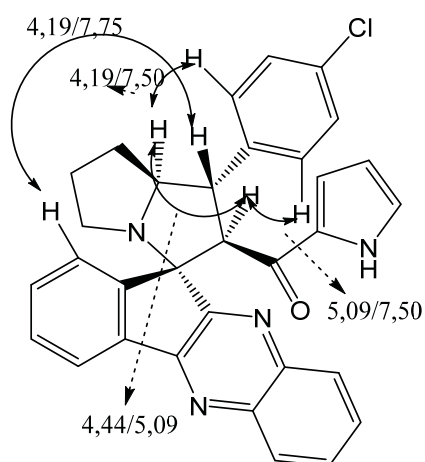


Рис. 4. Основные корреляции в NOESY-2d спектре продукта **2a**

Fig. 4. Main correlations in the NOESY-2d spectrum of product **2a**

Нами была осуществлена попытка проведения псевдо-четырёхкомпонентной реакции с участием нингидрина и пролина. Известно, что это взаимодействие данных соединений при небольшом нагревании в эквимолярной смеси в этиловом спирте приводит к получению 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она.

Однако нагревание эквимолярной смеси дипольярофила, пролина, нингидрина и *o*-фенилендиамина до 70°C в среде изопропилового спирта привело к получению вместо ожидаемых соединений 1'-фенил-2'-(1H-пирролил)1',2',5',6',7',7a'гексагидроspиро[инден2,3'пирролизин]-1,3-дионов **3 a-c**, являющихся продуктами циклоприсоединения илида, полученного конденсацией нингидрина и пролина, и дипольярофилов, что было доказано встречным синтезом. Продукты **3a-c** ранее не описаны и получают с высокими выходами (до 95%) (рис. 5).

Ключевые сигналы протонов и атомов углерода пирролизидинового фрагмента по данным ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также кросс-пики в спектре HMBC приведены на рис. 6.

В спектрах HMBC и NOESY-2d продуктов **3a-c** типы ключевых кросс-пиков совпадают с соответствующими для продуктов **2a,b**, что говорит о получении соединений, с одинаковым расположением фенильного и пиррольного заместителей в образованном пирролизидиновом цикле, а также пространственных особенностях: трансoidным расположением пролинового и пиррольного, а также фенильного и пиррольного фрагментов, инденовый фрагмент в данном случае симметричен.



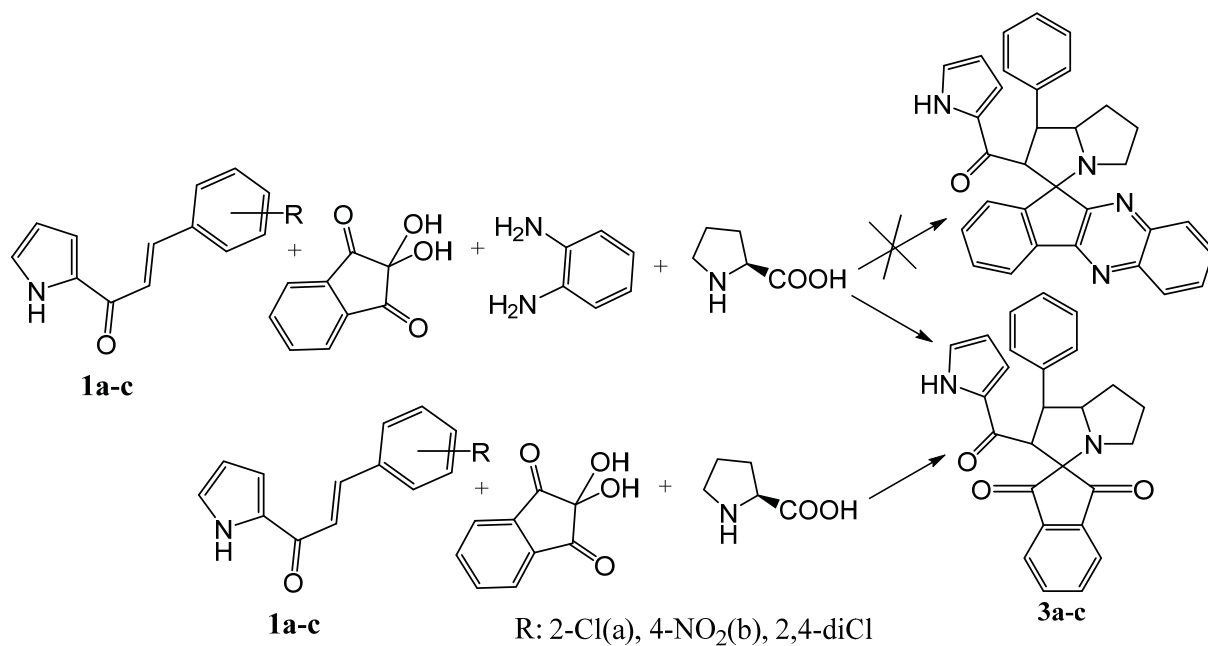


Рис. 5. Синтез **3a-c**  
Fig. 5. Synthesis of **3a-c**

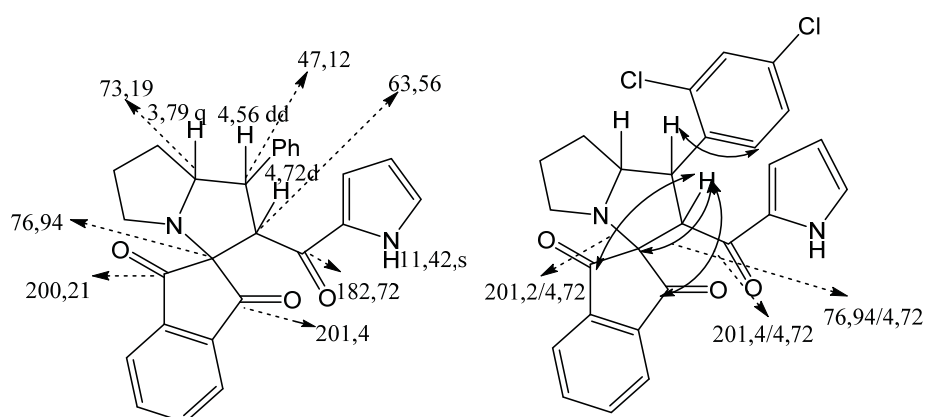


Рис. 6. Характеристические сигналы продукта **3c** в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, основные корреляции в ЯМР <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C HMBC спектре  
Fig. 6. Characteristic signals of product **3c** in <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spectra, main correlations in <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C NMR spectra of HMBC

Изменение растворителя на этанол, диметилсульфоксид и дихлорметан, а также режима нагревания не привело к существенному изменению результата и не позволяет получить продукты **2**.

Вероятная схема описанных превращений включает в себя на первой стадии образование пролиновых илидов путём взаимодействия карбонильного соединения с аминокислотой через последовательные стадии дегидратации и образования лактамного производного **Ia** (**I'a**, **IIa**) и декарбоксилирования [12]. В зави-

симости от конфигурации спироциклического атома углерода лактамного интермедиата для 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она возможно образование илида S-(**Ia**) и W-формы(**I'a**). Илид, полученный при использовании нингидрина **IIa**, имеет симметричное строение (рис. 7).

При четырёхкомпонентном варианте реакции теоретически возможно образование двух типов илидов **I(I')** и **II**, а также их взаимодействие с диполярфилом. Основным критерием реакционной способности диполя как нулеофила является значение энергии ВЗМО. Для илидов

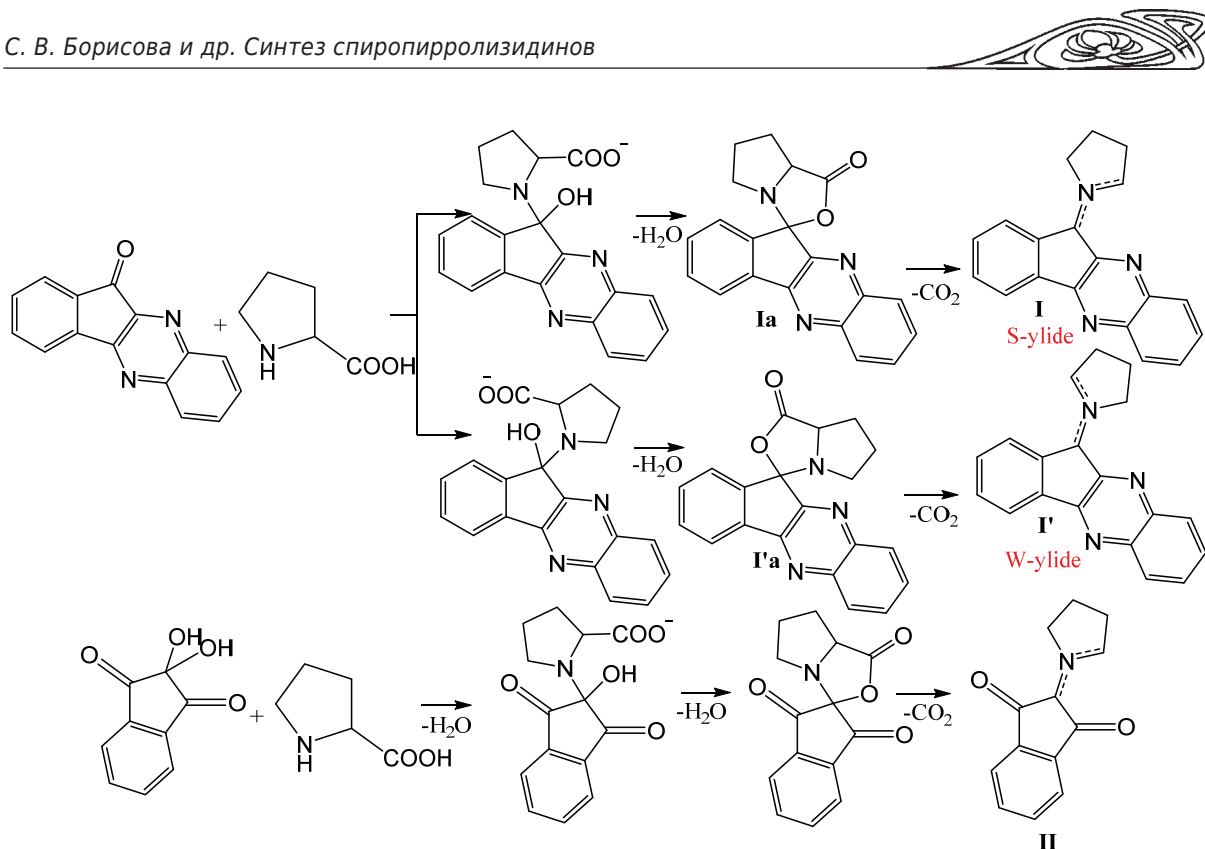


Рис. 7. Схема образования диполей  
Fig. 7. Scheme of the formation of dipoles

**I(I')** и **IIa** эти значения, приведенные в литературных источниках, составляют  $-7\text{эВ}$  и  $-4\text{эВ}$  соответственно, что свидетельствует о большей выгодности реакции с диполем **I(I')** [13]. Однако в ходе эксперимента продуктов, образованных с участием этого илида не наблюдалось. Полученные данные могут быть объяснены меньшим временем образования пролинового илида нингидрина вследствие большей активности этого пролина в качестве нуклеофильного агента при присоединении к карбонильному центру нингидрина относительно *o*-фенилендиамина. Следует предположить, что возможность проведения данного четырехкомпонентного взаимодействия, описанная в некоторых работах, может объясняться либо определённой последовательностью смешивания реагентов, в результате которой сначала полностью реагируют нингидрин и *o*-фенилендиамина, и лишь затем в систему вводят пролин[14], либо обратимостью реакции циклоприсоединения, характерной для некоторых диполярофилов, приводящей к образованию в системе всё большего количества продукта циклоприсоединения илида **I(I')**[15].

Получение во всех случаях единственного типа диастереомеров подтверждает согласованный процесс циклоприсоединения енона и диполей.

Образование структурного региоизомера с определённым положением заместителей при атомах углерода  $1'$ -СН и  $2'$ -СН пирролизидинового кольца обуславливается различной ориентацией диполя и диполярофила в переходных состояниях (рис. 8).

Результаты эксперимента показывают, что среди возможных типов переходных состояний  $\text{TS}_A$  и  $\text{TS}_B$ , показанных на рис. 8, реализуется переходное состояние типа  $\text{TS}_A$  вне зависимости от использованного илида, природы заместителей в ароматическом фрагменте диполярофила и условий реакции. Реализация этого типа приводит к образованию связи между наиболее электрофильным  $\beta$ -углеродным атомом еноновой системы, причины выгодности таких переходных состояний были рассмотрены ранее [16].

Особенности реализации в пространстве переходного состояния типа  $\text{TS}_A$  приводят к получению определенного диастереомера. Приведённые варианты пространственного расположения диполя, полученного конденсацией *11H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и диполярофила, свидетельствуют, что согласованное циклоприсоединение с получением диастереомеров **2a, b** является результатом эндоциклоприсоединения с участием *S*-илида **I** (рис. 9).

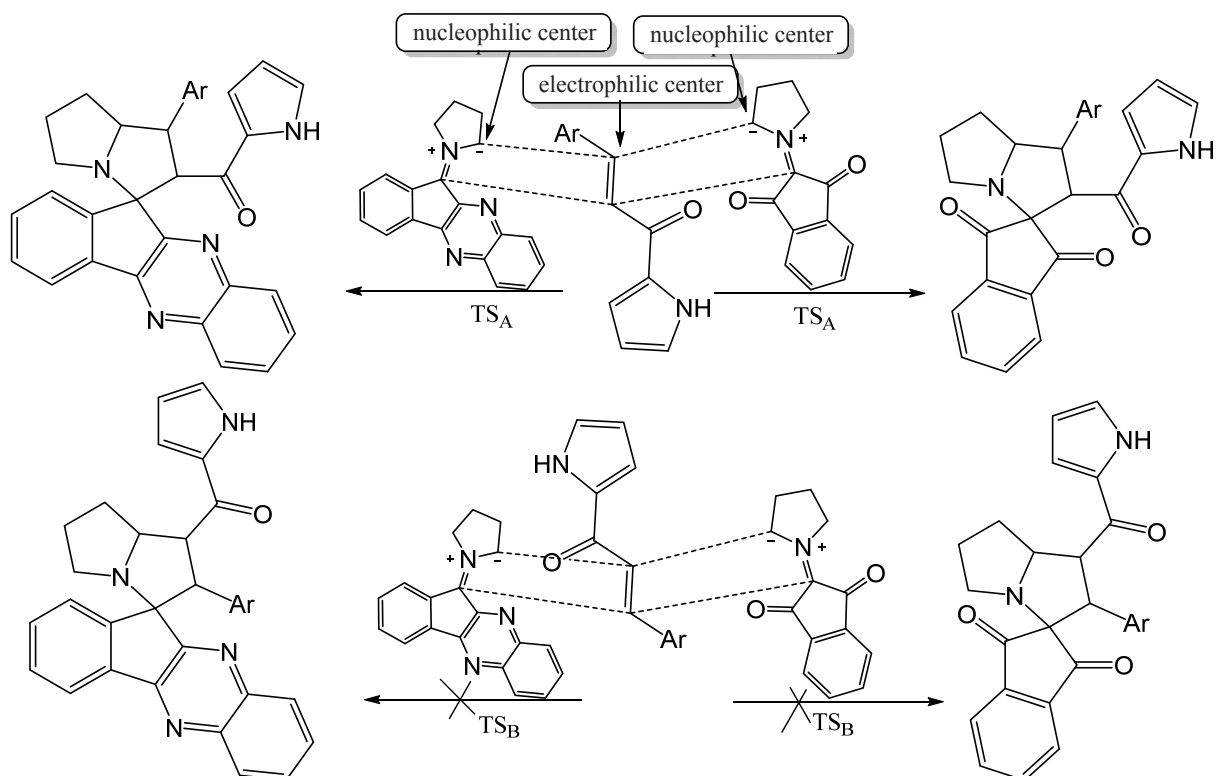


Рис. 8. Возможная ориентация диполя и диполярофила  
Fig. 8. Possible orientation of the dipole and dipolarophile

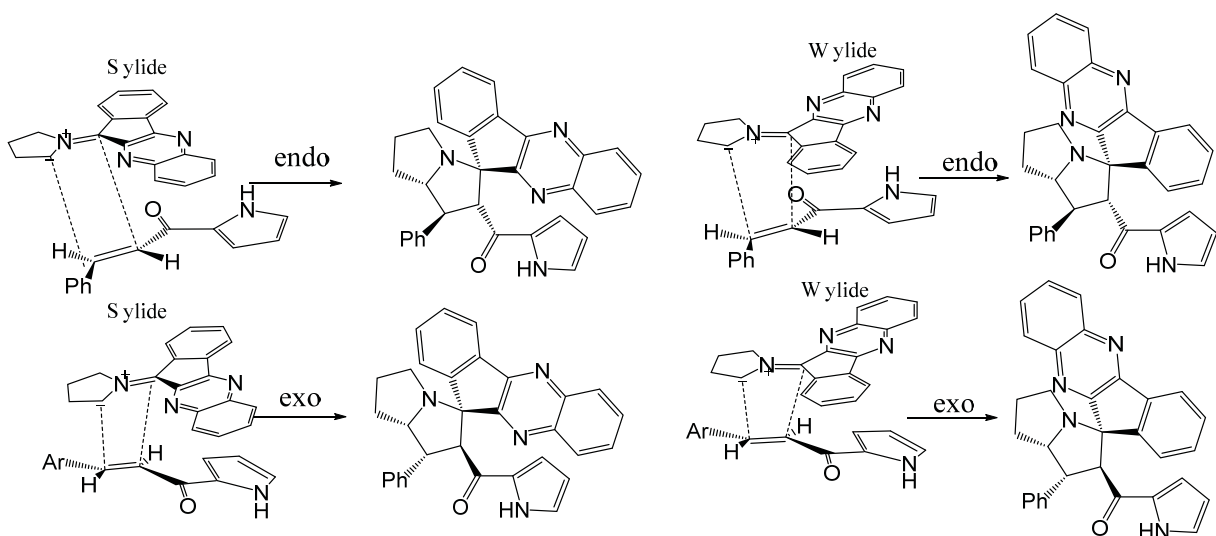


Рис. 9. Пространственное расположение диполя и диполярофила  
Fig. 9. Stereochemical arrangement of the dipole and dipolarophile

### Заключение

Таким образом, во всех описанных случаях наблюдается получение структурных региоизомеров одного типа. Образование связи между наиболее электрофильным  $\beta$ -углеродным атомом еноновой системы и нуклеофильным центром диполя является главным ориентиру-

ющим фактором в ряду выбранных реагентов. Циклоприсоединение происходит согласованно с образованием единственного диастереомера, являющегося результатом эндоциклоприсоединения с участием S-ирида. Возможность синтеза продуктов циклоприсоединения илида, полученного конденсацией 11H-индено[1,2-b]





хиноксалин-11-она, в режиме четырёхкомпонентной реакции без выделения карбонильного соединения, затруднена конкурентным образованием активного илида, получающегося конденсацией нингидрина и пролина.

### Список литературы

- Zheng T., Tice C. M., Singh S. B. The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24. P. 3673–3682. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.081>
- Aldeghi M. Two- and three-dimensional rings in drugs // *Chem. Biol. Drug Des.* 2014. Vol. 83, № 4. P. 450–461. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12260>
- Tumskiy R. S., Burygin G. L., Anis'kov A. A., Klochkova I. N. Synthesis of novel spirooxindole-pyrrolidines and evaluation of their cytotoxic activity // *Pharmacological Reports.* 2019. Vol. 71. P. 357–360. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.12.004>
- Борисова С. В., Сорокин В. В. Синтез полизамещенных спиропирролизидинов с использованием 2-ацетилфурана, 2-ацетилтиофена и 2-ацетилпиррола // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология.* 2021. Т. 21, вып. 3. С. 254–259. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-3-254-259>
- Barkov A. Y., Zimnitskiy N. S., Kutyashev I. B., Korotaev V. Y., Moshkin V. S., Sosnovskikh V. Y. Regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of indenoquinoxalinone azomethine ylides to  $\beta$ -nitrostyrenes: synthesis of spiro[indeno[1,2-b]quinoxaline-11,3'-pyrrolizidines] and spiro[indeno[1,2-b]quinoxaline-11,2'-pyrrolidines] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2017. Vol. 53, № 4. P. 451–459. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2074-0>
- Barkov A. Y., Zimnitskiy N. S., Kutyashev I. B., Korotaev V. Y., Moshkin V. S., Sosnovskikh V. Y. Highly regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of stabilized azomethine ylides to 3,3,3-trihalogeno-1-nitropropenes: Synthesis of trihalomethylated spiroindenepyrroli(z)idines // *Journal of Fluorine Chemistry.* 2017. Vol. 204. P. 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.10.005>
- Кутяшев И. Б., Барков А. Ю., Зимницкий Н. С., Коротаев В. Ю., Сосновских В. Я. Различное поведение азометин-илидов на основе 11Н-индено[1,2- b] хиноксалин-11-она и пролина/саркозина в реакциях с 3-нитро-2Н-хроменами // *Химия гетероциклических соединений.* 2019. Т. 55, № 9. С. 861–874. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02550-1>
- Korotaev V. Y., Zimnitskiy N. S., Barkov A. Y., Kutyashev I. B., Sosnovskikh V. Y. Stabilized azomethine ylides derived from indeno[1,2-b]quinoxalinones in [3+2] cycloaddition reactions with electrophilic alkenes // *Chem. Heterocycl. Comp.* 2018. Vol. 54, № 10. P. 905–922. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2369-9>
- Singh R., Bhardwaj D., Saini M. R. Recent advancement in the synthesis of diverse spiro-indeno[1,2-b] quinoxalines: A review // *RSC Adv.* 2021. Vol. 11, № 8. P. 4760–4804. <http://doi.org/10.1039/D0RA09130H>
- Reddy M. S., Chowhan L. R., Kumar N. S., Ramesh P., Mukkamala S. B. An expedient regio and diastereoselective synthesis of novel spiropyrrolidinylindenoquinoxalines via 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *Tetrahedron Letters.* 2018. Vol. 59. P. 1366–1371. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.02.044>
- Wen R., Cen L., Ma Y., Jing Wang, Zhu S. One-pot five-component 1,3-dipolar cycloaddition: A facile synthesis of spiropyrrolidine and spiropyrrolizidine derivatives // *Tetrahedron Letters.* 2018. Vol. 59. P. 1686–1690. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.03.059>
- Grigg R. The Decarboxylative Route to Azomethine Ylides. Mechanism of 1,3-Dipole Formation // *J. Chem. Soc. Commun.* 1987. Vol. 5. P. 49–51. <https://doi.org/10.1039/C39870000049>
- Filatov A. S., Wang S., Khoroshilova O. V., Lozovskiy S. V., Larina A. G., Boitsov V. M., Stepanov A. V. Stereo- and Regioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of the Stable Ninhydrin-Derived Azomethine Ylide to Cyclopropenes: Trapping of Unstable Cyclopropene Dipolarophiles // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84, № 11. P. 7017–7036. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00753>
- Arumugam N. A facile ionic liquid-accelerated, four-component cascade reaction protocol for the regioselective synthesis of biologically interesting ferrocene engrafted spiropyrrolidine hybrid heterocycles // *J. King Saud Univ. Sci.* 2020. Vol. 32, № 4. P. 2500–2504. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.04.007>
- Барков А. Ю., Зимницкий Н. С., Кутяшев И. Б., Коротаев В. Ю., Сосновских В. Я. Неожиданная региохимия в реакции [3+2]-циклоприсоединения азометин-илидов инденохиноксалинового ряда к арилиденмалонитрилам // *Химия гетероциклических соединений.* 2018. Т. 54, № 1. С. 43–50.
- Борисова С. В., Сорокин В. В. Синтез новых спироиндолинопирролизидинов // *Журнал общей химии.* 2022. Т. 92, № 1. С. 22–30. <https://doi.org/10.1134/S1070363222010030>

### References

- Zheng T., Tice C. M., Singh S. B. The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 2014, vol. 24, pp. 3673–3682. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.081>
- Aldeghi M. Two- and three-dimensional rings in drugs. *Chem. Biol. Drug Des.*, 2014, vol. 83, no. 4, pp. 450–461. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12260>
- Tumskiy R. S., Tumskiy R. S., Burygin G. L., Anis'kov A. A., Klochkova I. N. Synthesis of novel spirooxindole-pyrrolidines and evaluation of their cytotoxic activity. *Pharmacological Reports*, 2019, vol. 71, pp. 357–360. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.12.004>
- Borisova S. V., Sorokin V. V. Synthesis of polysubstituted spiropyrrolidines using 2-acetylfuran, 2-acetylthiophene, and 2-acetylpyrrole. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2021, vol. 21, iss. 3, pp. 254–259. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-3-254-259>



5. Barkov A. Y., Zimnitskiy N. S., Kutyashev I. B., Korotaev V. Y., Moshkin V. S., Sosnovskikh V. Y. Regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of indenoquinoxalinone azomethine ylides to  $\beta$ -nitrostyrenes: synthesis of spiro[indeno[1,2-b]quinoxaline-11,3'-pyrrolizidines] and spiro[indeno[1,2-b]quinoxaline-11,2'-pyrrolidines]. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2017, vol. 53, no. 4, pp. 451–459. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2074-0>
6. Barkov A. Y., Zimnitskiy N. S., Kutyashev I. B., Korotaev V. Y., Moshkin V. S., Sosnovskikh V. Y. Highly regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of stabilized azomethine ylides to 3,3,3-trihalogeno-1-nitropropenes: Synthesis of trihalomethylated spiroindene pyrrolidines. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2017, vol. 204, pp. 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.10.005>
7. Kutyashev I. B., Barkov A. Y., Zimnitskiy N. S., Korotaev V. Yu., Sosnovskikh V. Ya. Different behavior of azomethine ylides derived from 11H-indeno[1,2-b]quinoxalin-11-one and proline/sarcosine in reactions with 3-nitro-2H-chromenes. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2019, vol. 55, no 9, pp. 861–874. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02550-1>
8. Korotaev V. Y., Zimnitskiy N. S., Barkov A. Y., Kutyashev I. B., Sosnovskikh V. Y. Stabilized azomethine ylides derived from indeno[1,2-b]quinoxalinones in [3+2] cycloaddition reactions with electrophilic alkenes. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2018, vol. 54, no. 10, pp. 905–922. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2369-9>
9. Singh R., Bhardwaj D., Saini M. R. Recent advancement in the synthesis of diverse spiro-indeno[1,2-b]quinoxalines: A review. *RSC Adv.*, 2021, vol. 11, no. 8, pp. 4760–4804. <http://doi.org/10.1039/D0RA09130H>
10. Reddy M. S., Chowhan L. R., Kumar N. S., Ramesh P., Mukkamala S. B. An expedient regio and diastereoselective synthesis of novel spiro pyrrolidiny lindenoxalines via 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *Tetrahedron Letters*, 2018, vol. 59, pp. 1366–1371. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.02.044>
11. Wen R., Cen L., Ma Y., Jing Wang, Zhu S. One-pot, five-component 1,3-dipolar cycloaddition: A facile synthesis of spiro pyrrolidine and spiro pyrrolizidine derivatives. *Tetrahedron Letters*, 2018, vol. 59, pp. 1686–1690. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.03.059>
12. Grigg R. The Decarboxylative Route to Azomethine Ylides. Mechanism of 1,3-Dipole Formation. *J. Chem. Soc. Commun.*, 1987, vol. 5, pp. 49–51. <https://doi.org/10.1039/C39870000049>
13. Filatov A. S., Wang S., Khoroshilova O. V., Lozovskiy S. V., Larina A. G., Boitsov V. M., Stepanov A. V. Stereo- and Regioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of the Stable Ninhydrin-Derived Azomethine Ylide to Cyclopropenes: Trapping of Unstable Cyclopropene Dipolarophiles. *J. Org. Chem.*, 2019, vol. 84, no. 11, pp. 7017–7036. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00753>
14. Arumugam N. A facile ionic liquid-accelerated, four-component cascade reaction protocol for the regioselective synthesis of biologically interesting ferrocene engrafted spiro pyrrolidine hybrid heterocycles. *J. King Saud Univ. Sci.*, 2020, vol. 32, no. 4, pp. 2500–2504. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.04.007>
15. Barkov A. Y., Zimnitskiy N. S., Kutyashev I. B., Korotayev V. Y., Sosnovskikh V. A. Unexpected regiochemistry [3+2] cycloaddition reaction of azomethine ylides of indenoquinoxalinone series to arylidene malononitriles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2018, vol. 54, no. 1, pp. 43–50.
16. Borisova S. V., Sorokin V. V. Synthesis of New Spiroindolinopyrrolidines. *Russian Journal of General Chemistry*, 2022, vol. 92, no. 1, pp. 10–17. <https://doi.org/10.1134/S1070363222010030>

Поступила в редакцию 20.02.23; одобрена после рецензирования 27.02.23; принята к публикации 03.03.23

The article was submitted 20.02.23; approved after reviewing 27.02.23; accepted for publication 03.03.23