

УДК 547.7 + 547.8 + 547.814 + 547.741

# НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ АРИЛКОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ СО СПИРОУГЛЕРОДНЫМ ЦЕНТРОМ

© 2022 г. И. З. Мусабиров, Р. Р. Гатауллин\*

*Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение  
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71  
\*e-mail: gataullin@anrb.ru*

Поступила в редакцию 27.12.2021 г.

После доработки 30.12.2021 г.

Принята к публикации 31.12.2021 г.

Описан синтез новых спиросочлененных арилконденсированных гетероциклических соединений из изатинов, оксиндолов, инденохиноксолинов при взаимодействии их с нитроалкеном, халконом в присутствии пролина, тиопролина, аминокислот, малонитрила, циклических и ациклических алкан-1,3-дионов или альдегидов, ацетоуксусного эфира. Упомянуты некоторые соединения, проявляющие различные виды биологической активности.

**Ключевые слова:** спироциклы, изатин, инденохиноксалин, пролин, хромен, кумарин

**DOI:** 10.31857/S0514749222100019, **EDN:** JUWBUM

## ВВЕДЕНИЕ

1. СИНТЕЗ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ИЗАТИНОВ И 2-ОКСИНДОЛОВ
  - 1.1. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ПИРАНИНДОЛОНОВ]
    - 1.2.1 ПОЛУЧЕНИЕ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛА И ИЗАТИНОВ ИЛИ 2- ИЛИ 3-АЛКИЛИДЕНИНДОЛОВ
    - 1.2.2. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ ХРОМЕНОВ, ИЗАТИНОВ ИЛИ 2-ОКСИНДОЛОВ
  - 1.3. СИНТЕЗ СПИРО[ОКСИНДОЛПИРРОЛИДИНОВЫХ] ГЕТЕРОЦИКЛОВ
    - 1.3.1. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ОКСИНДОЛПИРРОЛИДИНОВ] ИЗ ИМИНОВ ИЗАТИНА
    - 1.3.2. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ОКСИНДОЛПИРРОЛИДИНОВ] ЧЕРЕЗ АЗОМЕНИЛИДЫ ИЗ ИЗАТИНОВ И АМИНОКИСЛОТ
  - 1.4. СИНТЕЗ СПИРО[ОКСИНДОЛПИПЕРИДИНОВ]
  - 1.5. ПОЛУЧЕНИЕ 2-ОКСИНДОЛОВ, СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ С ИНДАЗОЛОМ, ПИРАЗОЛОПИРИДАЗИНОМ, ПИРАЗОЛОПИРРОЛИДИНОМ, ПИРРОЛИЗИНОМ, ПЕРГИДРОИНДОЛИЗИДИНОМ, ДИГИДРОБЕНЗОФУРАНОМ
  - 1.6. СПИРОЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ ИНДОЛОВ
2. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ ХИНОЛИНОВ, БЕНЗОКСАЗИНОВ
3. НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОБЕНЗОФУРАНА
4. НЕКОТОРЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ДРУГИХ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из динамично развивающихся направлений исследований в органической химии является синтез и изучение свойств спироочлененных гетеро- [1–8] и карбоциклов [9], в том числе бензконденсированных. Присутствие спироуглеродного фрагмента в цепи некоторых высокомолекулярных соединений как составной части макромолекулы [10] представляет ценность и в химии полимеров, так как стерические факторы лишают их возможности образовывать плотную упаковку. Интерес к спироочлененным карбо- [11, 12] и гетероциклам [13–16] вызван также и тем фактом, что их молекулы достаточно часто выделяют из природных источников [17]. Среди гетероциклических аналогов можно отметить производные 2-индолона, продуцируемые грибковыми культурами [18], стереоизомерные индольные алкалоиды ряда баффикаканткузина (*baphicacanthusines* A–E), проявляющие цитотоксичность в отношении линии клеток MCF-7 [19], алкалоиды с изохинолиновым остовом [20], алкалоиды *sarragine* A [21], аддунтины C и D [22]. Известен широкий ряд синтетических спироциклических соединений, обладающих различными видами биологической активности [23, 24], соединения с высокими антиоксидантными свойствами [25], сопоставимыми по активности с аскорбиновой кислотой.

В ряду соединений, проявляющих фотохимические свойства, получены аналоги со спироциклическими фрагментами [26]. В некоторых методах синтеза используются катализаторы, лигандами в которых служат соединения со спироуглеродным центром [27, 28]. Синтезирован ряд металлополимеров с координированным спироциклическим лигандом [29].

При получении спироциклических соединений применяются различные методы [30, 31], в том числе подходы с участием органических катализаторов, таких как *N*-гетероциклические карбены [32, 33], фосфины [34] и аминные основания. Успешно используются способы с применением алкоксидов щелочных металлов [35], а также некаталитические варианты трехкомпонентных реакций СН-активированных соединений с кетонами и аминами [36]. В реакциях окислительной циклизации низкие температуры и действие PIFA в при-

сутствии кислот Льюиса способствуют формированию спироуглеродного центра [37]. Реакции циклоприсоединения азометинилидов [38] или диазокетонов с гетеро- или карбоциклами с экзо- [39] или эндоциклической [40] двойной связью эффективны при получении спироциклических соединений [41–44]. В результате катализируемых хлоридом двухвалентного железа реакций ацилосимов алканонов с активированными алкенами также получены гетероциклы со спироуглеродным центром [45].

В настоящей обзорной статье проанализированы результаты исследований по поиску новых подходов к синтезу спироочлененных арилконденсированных гетероциклов и улучшению продуктивности реакций, ведущих к известным соединениям.

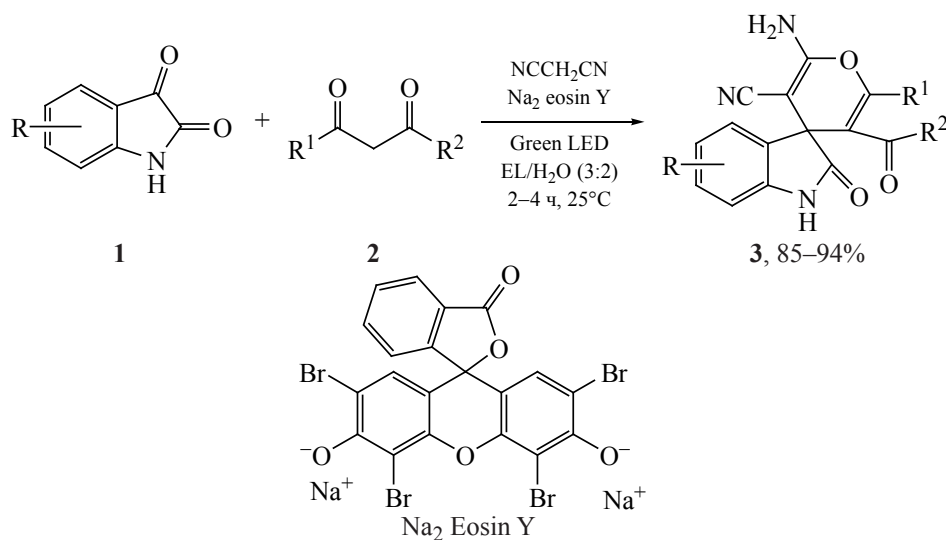
## 1. СИНТЕЗ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ИЗАТИНОВ И 2-ОКСИНДОЛОВ

### 1.1. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ПИРАН-ИНДОЛОНОВ]

Для получения пираноксиндольных спироциклов предложены несколько способов, которые позволяют при незначительном нагревании синтезировать эти соединения с хорошими выходами. Тем не менее поиск более мягких условий для конструирования гетероциклов с таким остовом продолжается. Впервые предложен эффективный синтез спиро[пираноксиндолов], который проводится при комнатной температуре. В одноконтурной трехкомпонентной реакции изатинов **1**, ациклических 1,3-дикарбонильных соединений **2** и малонитрила в присутствии органического красителя Na<sub>2</sub>-эозина Y при облучении зеленым светом в водном растворе этилового эфира молочной кислоты (EL) получены гетероциклы **3** с высокими выходами (схема 1) [46].

Не менее эффективны при получении спироциклических соединений внедряемые в практику электрокаталитические методы, тоже позволяющие осуществлять каскадную сборку такой молекулы [47, 48]. Так, из производных изатина **1**, малонитрила и трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона (**4**) электрохимическим путем получены спироциклические оксиндолы **5** в присутствии бромида натрия (схема 2). Лучшие выходы достигнуты

Схема 1



при электролизе в пропанол при использовании NaBr и плотности тока  $40 \text{ mA/cm}^2$  ( $60^\circ\text{C}$ , магниевый анод). Предполагается, что реакция пропанола на поверхности катода играет существенную роль. Катодный процесс приводит к образованию алкоксид-аниона и соответствующему выделению водорода, что особенно заметно, когда электролиз проводят без перемешивания реакционной смеси.

В растворе ион алкоксида вызывает конденсацию по Кнёвенагелю изатинов **1** с малонитрилом, а также енолизацию соединения **4** (схема 2) [49]. Аналогичный механизм превращений трехкомпонентной системы в спироциклическое соединение **6** предложен при взаимодействии изатинов **1**, малонитрила, диэтилового эфира  $\beta$ -кетоглutarовой кислоты (**7**) в пропанол при использовании

Схема 2

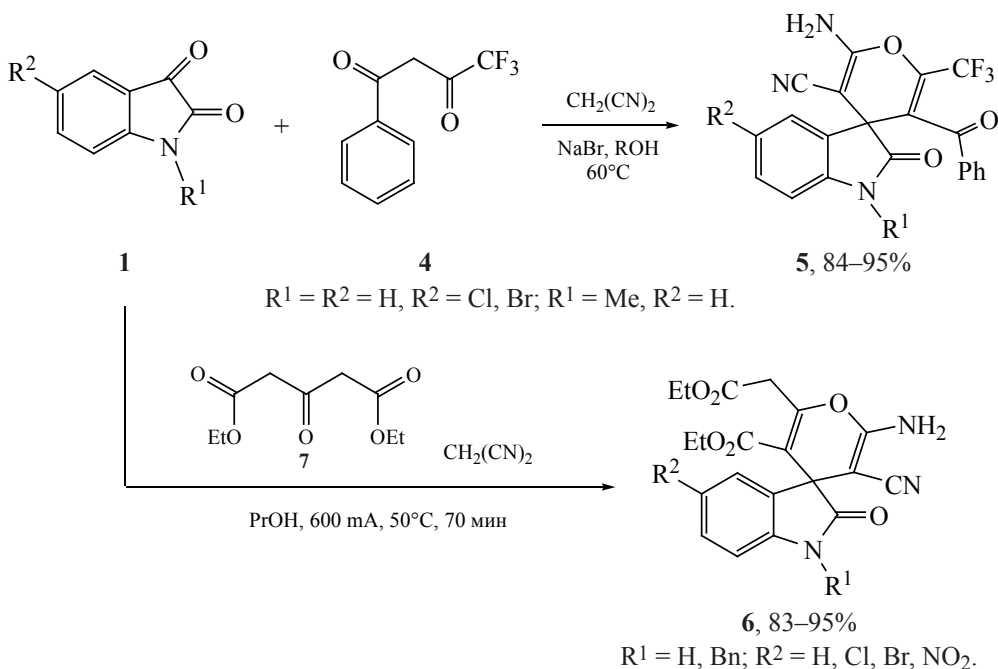
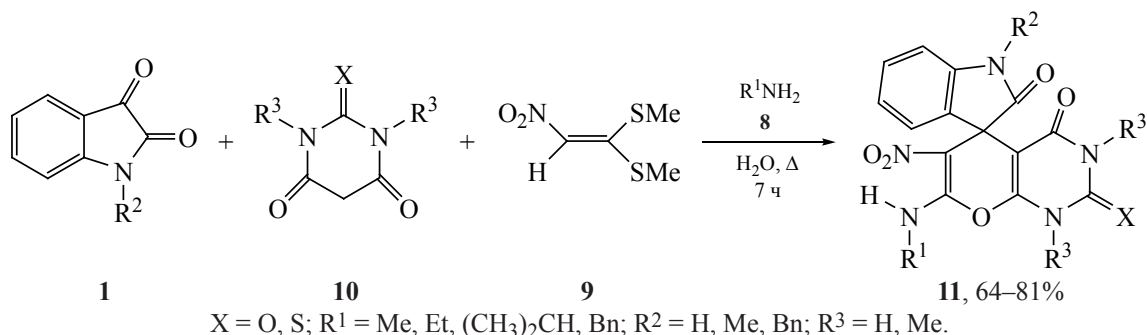


Схема 3



железного катода и магниевого анода (сила тока 600 мА) [50].

Теоретический и практический интерес представляют также спироциклические производные, у которых пирановое кольцо аннелировано с диоксопиримидиновым или тиооксопиримидиновым циклом [51]. При кипячении четырехкомпонентной смеси амина **8**, нитрокетендитоацетала (**9**), изатина **1** и производного барбитуровой кислоты **10** в воде были получены продукты реакции **11** с выходами 64–81% (схема 3). Примечательным в этом синтезе является то, что, наряду с использованием доступного растворителя, продукты реакции легко выделяются без хроматографической очистки [52].

Кипячением хинолин-2,4-дионов **12** с продуктом конденсации Кнёвенагеля индолиденмалонитрилом (**13**) в пиридине с хорошими выходами получены аддукты **14**, пирановый цикл в которых конденсирован с хинолиновым (схема 4). Предполагаемый механизм превращений состоит в том, что под действием пиридина из хинолиндиона **12** первоначально образуется карбанион, который в дальнейшем вступает в реакцию с динитрилом **13** [53].

Аннелированные с другими гетероциклами производные пирана, спироконденсированные с индолонами, также получают аналогичным способом, используя в качестве катализаторов реакции аминные основания. Взаимодействие изатинов или нингидрина с 2,2-диоксидом 1,2-бензоксатиин-4-она (**15**) и малонитрилом в кипящем EtOH приводит к спиросочлененным гетероциклам **16** или **17** (схема 5). Бензоксатиинон **15** является новым енольным нуклеофилом для таких реакций. В аналогичной конденсации бисизатинов, которые связаны друг с другом через спейсер N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N (где n = 3, 5), также получены спироциклические продукты конденсации с выходами 33–51%. При применении этилового эфира циануксусной кислоты (X = CO<sub>2</sub>Et) вместо малонитрила (X = CN) выход спироциклического продукта реакции **16** составил лишь 5% [54].

## 1.2. СИНТЕЗ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛОВ, В СОСТАВЕ КОТОРЫХ ПРИСУТСТВУЮТ СТРУКТУРНЫЕ ФРАГМЕНТЫ БЕНЗОПИРАНА И 2-ИНДОЛОНА

Некоторые спиросочлененные [бензопираниндолины] могут найти применение в качестве структурных блоков при создании молекулярных

Схема 4

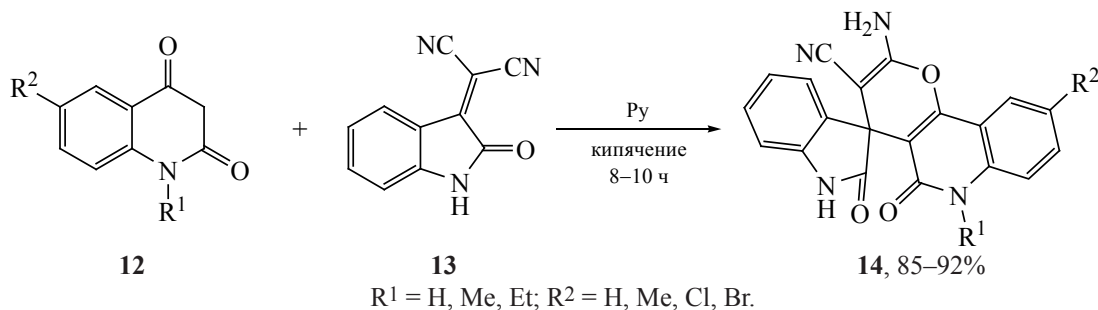
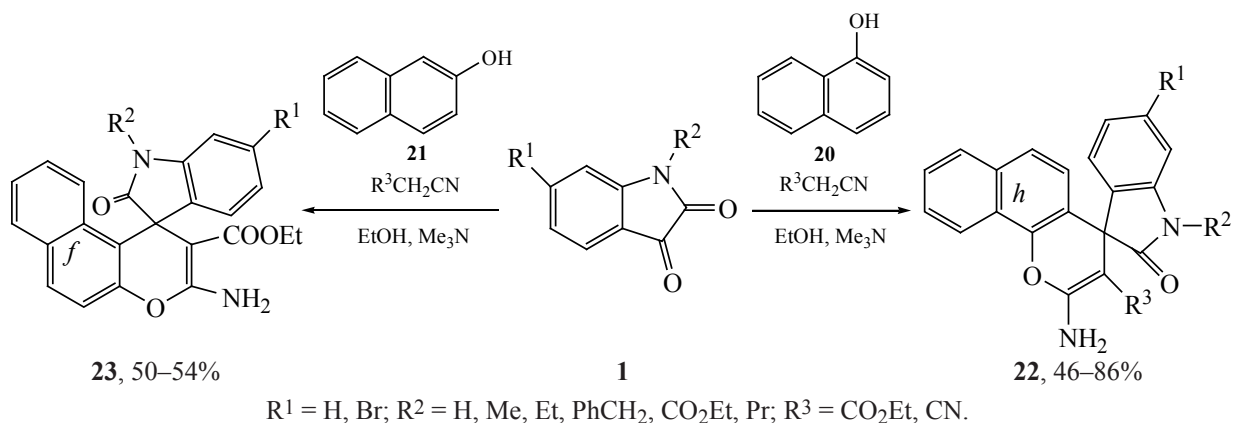




Схема 7



ного аналога **31** ( $X = \text{Cl}$ ) в реакцию с 5-хлорсалициловым альдегидом (**33**) вводили перхлорат **34**. Непродолжительное кипячение в *i*-PrOH в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  приводит к спиросоединению **31** [69]. Обе реакции высокопродуктивны.

Замещенные *орто*-тозиламинофенил- или *орто*-гидроксифенил-*пара*-хинонметиды находят применение в катализируемых аминными основаниями методах синтеза хроменов или дигидрохинолинов [70]. Этот подход может быть успешно использован также при получении хроманов, спиросочлененных с другими гетероциклами. Катализируемое хиральной мочевиной **35** [4+2]-циклоприсоединение *пара*-хинонметидов **36** к 3-метилен-2-оксиндолам **37** в мягких условиях приводит к спиро[хроманиндолинам] **38** с хорошими выходами и с высокой диастерео- и энантиоселективностью (схема 10) [71].

### 1.2.2. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ ХРОМЕНОВ, ИЗАТИНОВ ИЛИ 2-ОКСИНДОЛОВ

Реакции изатинов [72, 73] или других активированных кетонов [74, 75] с сопряженными нитроалкенами проводятся как с катализаторами, так и без них. В эти реакции легко вступают также 3-нитрохромены, успешное применение которых при получении аксиально-хиральных гетероциклов [76] ранее описано [77]. Соотношение продуктов трехкомпонентной реакции азометинилов, *in situ* синтезированных из изатинов **1** и саркозина, с 3-нитро-2-(трифторметил)хроменами **39** зависит от природы растворителя и температуры среды. При растворении в ДМСО (схема 11) продукт реакции **40** изомеризуется с образованием 2 других изомеров **41**, **42**. Биохимические исследования показали высокую цитотоксическую активность некоторых полученных спиро-

Схема 8

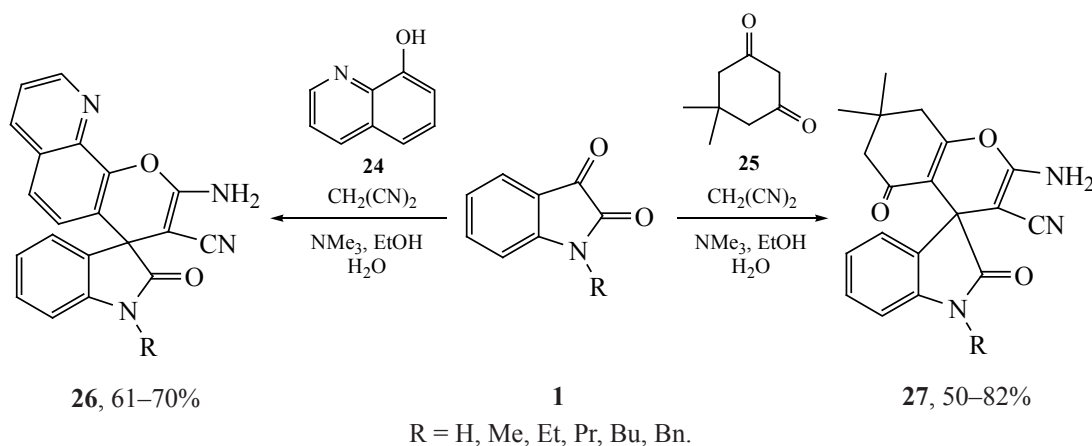
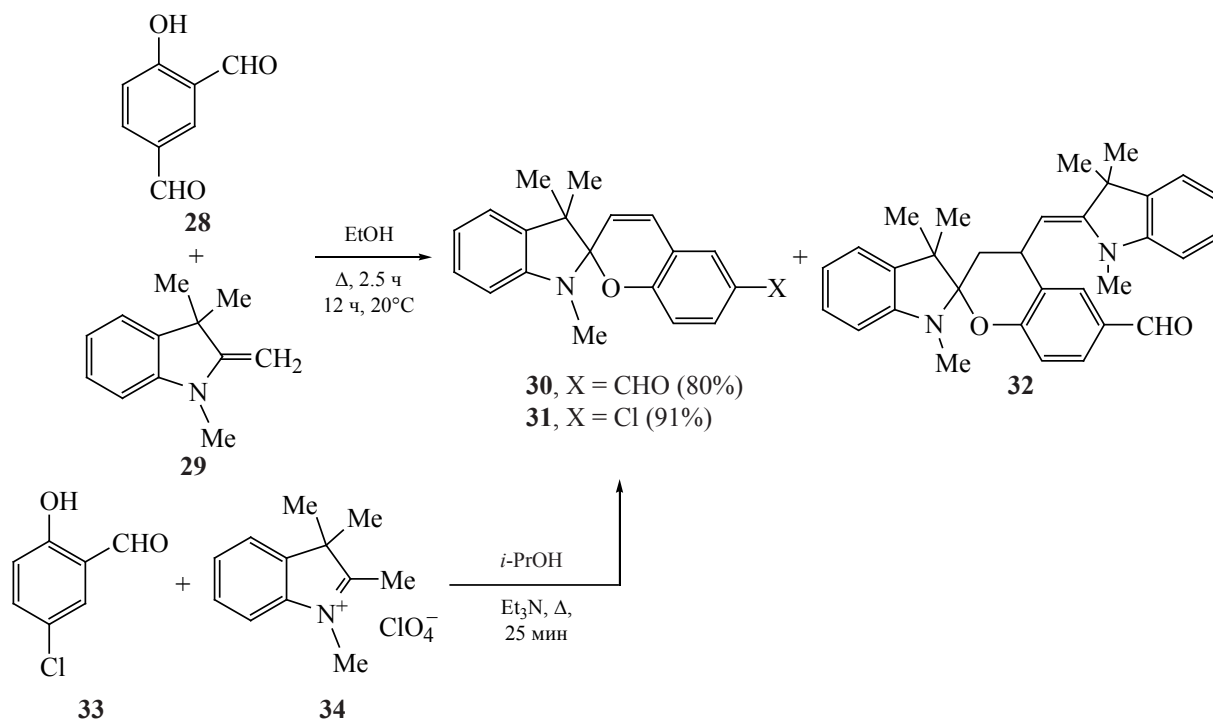


Схема 9

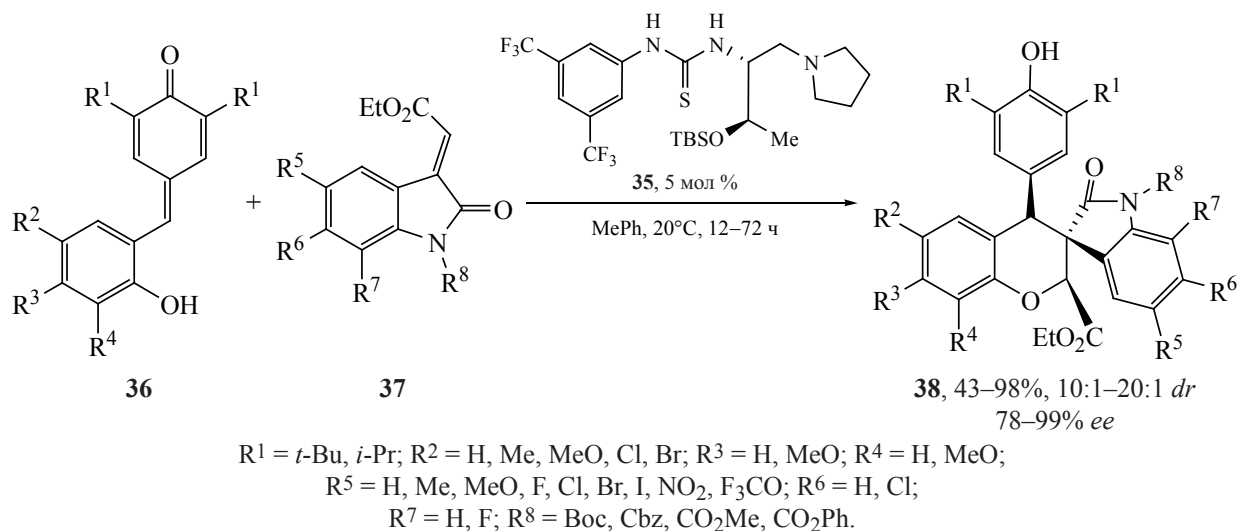


гетероциклов в отношении линии клеток HeLa [78].

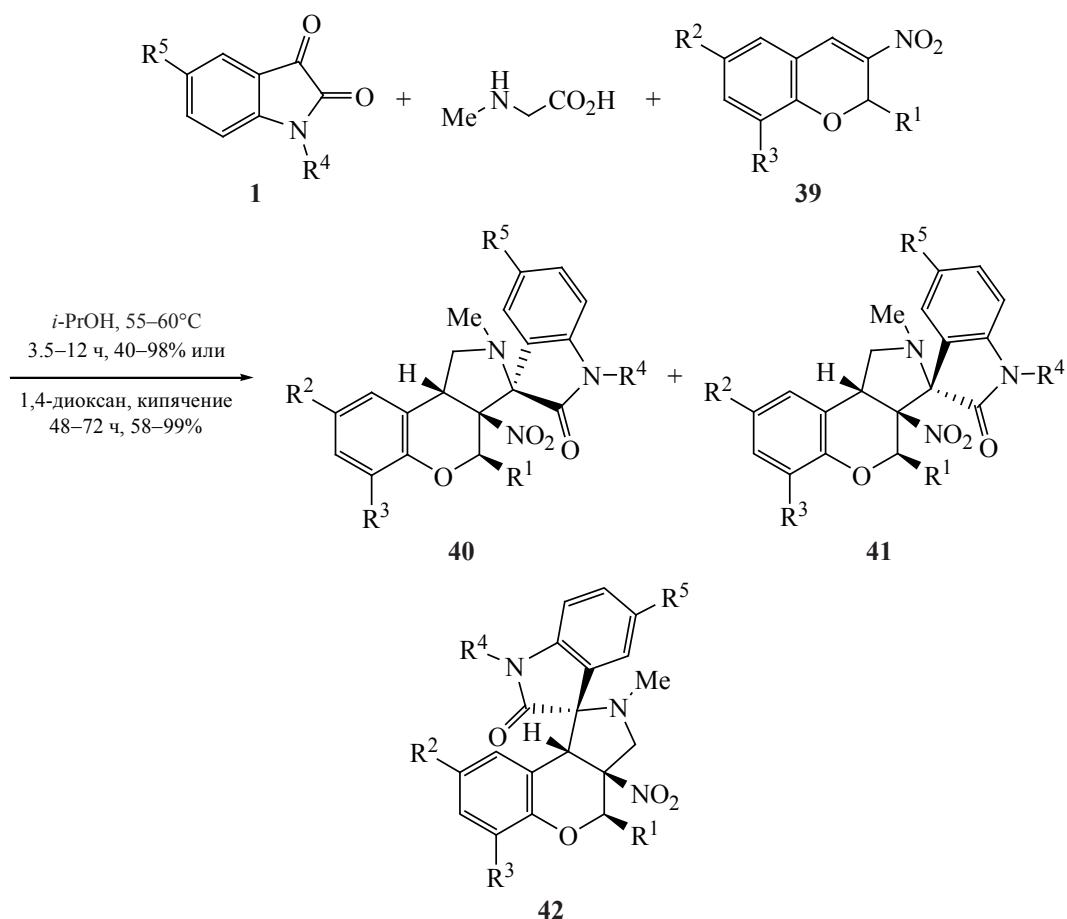
При нагревании трехкомпонентной смеси нитрохромена **39**, аминокислот **43** и изатинов **1** в этаноле образуются C<sup>3</sup> замещенные аналоги соединения **42** – гетероциклы **44** [где R<sup>3</sup> = Me, *i*-Pr, HOCH<sub>2</sub>, Bn, 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, (3-индолил)метил] с хорошими выходами и высокой регио- и диастереоселективностью (схема 12) [79].

Соединения **45** с тем же спироциклическим остовом, что и гетероцикл **44**, но имеющие другие заместители при углеродном атоме C<sup>3</sup>, получены нагреванием трехкомпонентной смеси, состоящей из нитрохромена **39**, арилметиламинов **46** и изатинов **1**, в присутствии DABCO и MgSO<sub>4</sub> в хлористом метиле. Для получения аналогов этих гетероциклов из нитрохромена **39**, α-фенилаланина (**47**) и изатинов **1** реакционную смесь нагревали в

Схема 10



## Схема 11



$\text{R}^1 = \text{CF}_3, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H, Me, MeO, Cl, Br, NO}_2; \text{R}^3 = \text{H, EtO, Br}; \text{R}^4 = \text{H, Me}; \text{R}^5 = \text{H, Me, Cl}.$

этанол (схема 13). Некоторые из синтезированных спирогетероциклов также высокотоксичны в отношении линии клеток HeLa [80].

Имеющие аналогичный с соединением **45** каркас, гетероциклы **48**, **49** синтезированы реакцией 3-гидрокси-**50** или 3-аминооксиндолов **51** с тио-

формиатами **52** в присутствии аминных оснований с последующей обработкой DDQ в мягких условиях. В этом подходе тиоформиаты **52** являются новым типом компонентов реакций образования спироциклов. Тиоформиаты **52** вступают вначале в реакцию присоединения по Михаэлю, продукт которой затем подвергается лактонизации или лакта-

## Схема 12

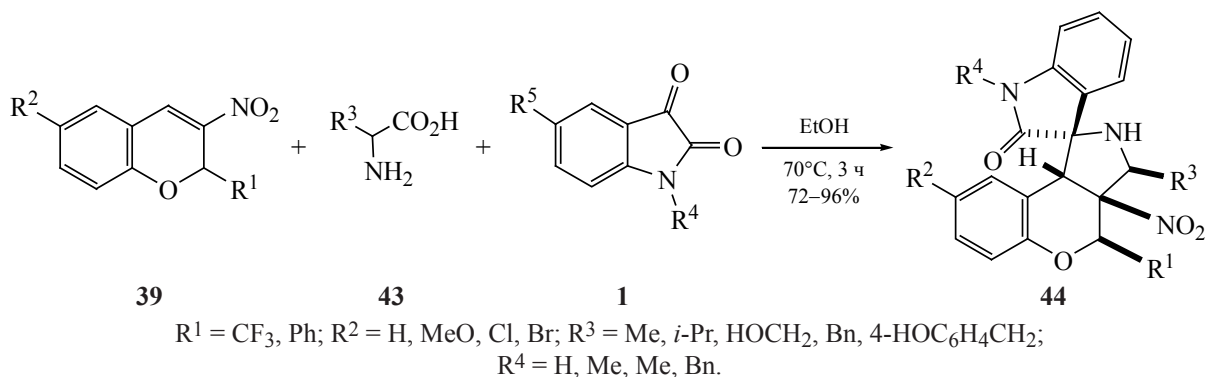
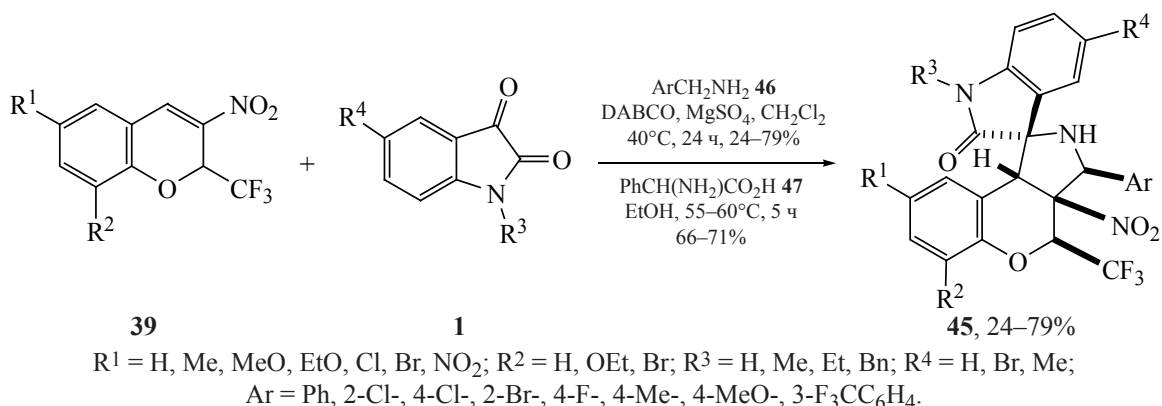




Схема 13



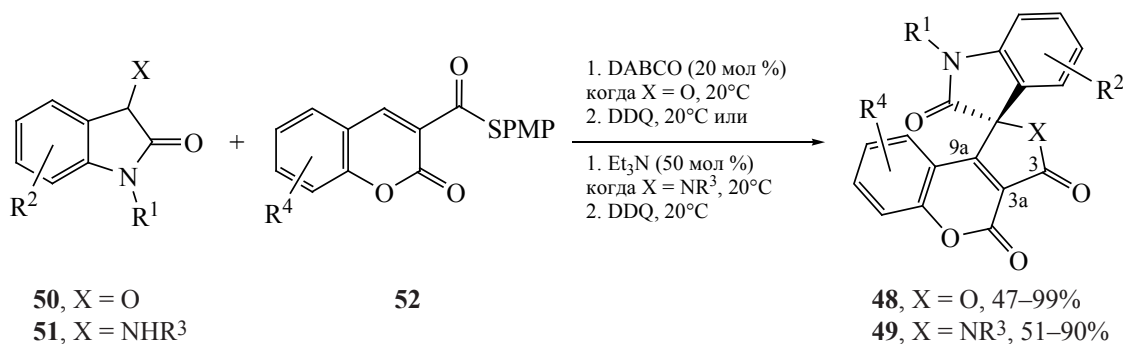
мизации. Образование соединения **48** катализируется DABCO, пентацикл **49** синтезировали в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  (схема 14). Применение хиральных аминных оснований вместо DABCO или триэтиламина позволяет получать энантиобогащенную смесь (*ee* 21–29%) спирогетероциклов **48** [81].

Реакция циклоприсоединения классических азометинилидов, *in situ* получаемых из изатинов **1** и пролина **53**, к нитрохроменам **39** в *i*-PrOH протекает стереоселективно и приводит к спиро[хроменопирролизининдолинам] **54** с *цис*-расположением трифторметильной и нитрогрупп. В случае тиапролина реакция проводится при  $50^\circ\text{C}$ , образуется смесь диастереомерных спирогетероциклов **54** с преобладанием *цис*- или *транс*-изомера [82]. В случае 2-трихлорметил- или 2-трифторметилхроменов **39**, у которых при углеродном атоме  $\text{C}^2$  фенильный заместитель отсутствует ( $Z = \text{H}$ ), реакция с изатином **1** ( $R^3 = \text{H, Me, Bn}$ ) и обоими L-пролинами **53** ( $Y = \text{CH}_2, \text{S}$ ) при незначительном

нагревании в этаноле приводит к гетероциклам **54** с *цис*-расположением тригалогенметильной группы и нитрогруппы (схема 15). Последние гетероциклы высоко токсичны в отношении линий клеток HeLa [83].

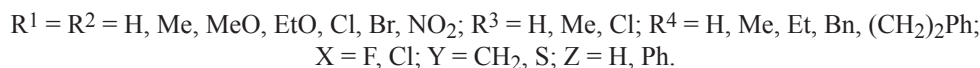
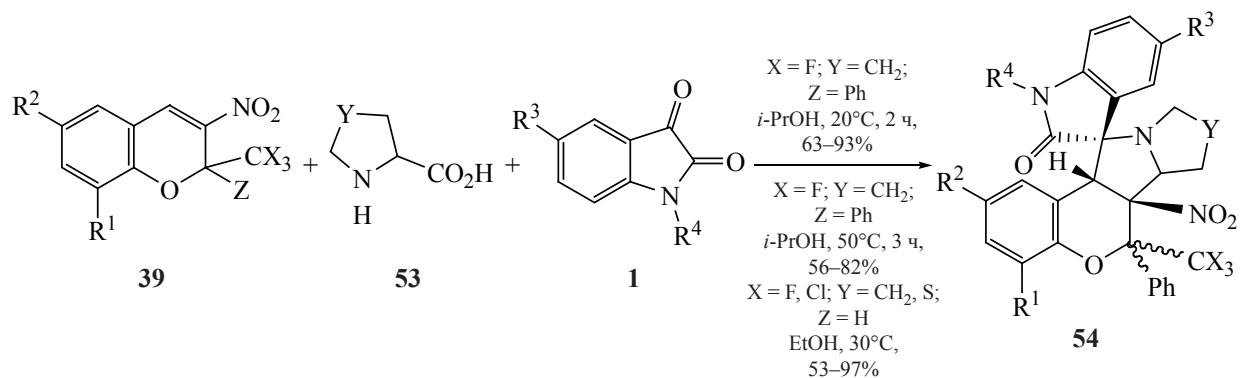
При взаимодействии оснований Шиффа **55**, полученных в реакции 3-амино-2-оксиндолов **56** с ариальдегидами **57**, с кумарин-3-карбоновыми кислотами **58** в присутствии триэтиламина и DABCO образуются спиросочлененные гетероциклы **59**. Проведенный с использованием хирального катализатора Такемото [84] синтез также приводит к циклоаддукту **59** (выход 62%, *ee* 16.7%, *dr* 12:1) (схема 16). В этом случае энантиоселективность при добавлении в реакцию смесь  $\text{K}_2\text{CO}_3$  снижается. Полагают, что снижение происходит из-за конкурирующей реакции, катализируемой неорганическим основанием. При исследовании цитотоксичности в отношении линии лейкозных клеток человека K562 некоторые

Схема 14



$R^1 = \text{H, Me, Et, } i\text{-Pr, } t\text{-Bu, Bn, Ph, Allyl}$ ;  $R^2 = \text{H, 5-Me, 7-Me, 5,7-Me}_2, 5\text{-MeO, 5-F, 7-F, 5-Cl, 6-Cl, 4-Br}$ ;  
 $R^3 = \text{HCO, Ac, Ts}$ ;  $R^4 = \text{H, Me}$ ;  $R^5 = \text{H, 6-Me, 8-Me, 6-}t\text{-Bu, 6-OMe, 7-OMe, 8-OEt, 6-F, 6-Br, 6-NO}_2, 7\text{-Cl, 7-Br}$ .

Схема 15



синтезированные спирогетероциклы **59** проявили антипролиферативную активность [85].

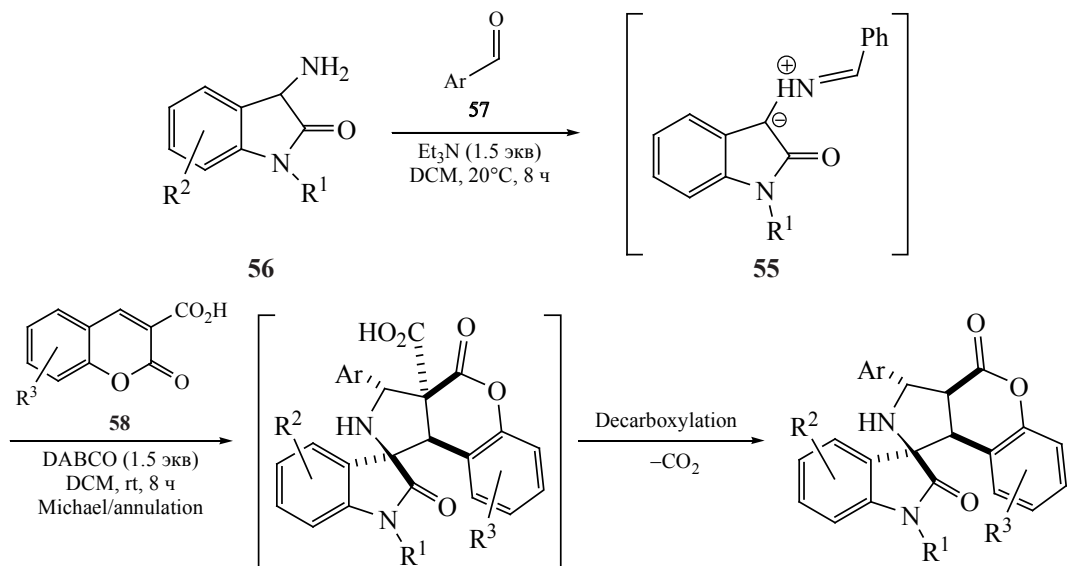
### 1.3. СИНТЕЗ СПИРО[ОКСИНДОЛ-ПИРРОЛИДИНОВЫХ] ГЕТЕРОЦИКЛОВ

#### 1.3.1. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ОКСИНДОЛ-ПИРРОЛИДИНОВ] ИЗ ИМИНОВ ИЗАТИНА

Соединения спиро[оксиндолпирролидиновой] структуры обычно образуются при циклоприсоединении азометинилидов, полученных из изатинов и аминокислот, к активированным олефинам [86, 87],  $\alpha$ -кетокислотам [88] или эфирам последних. Высокой продуктивностью

отличаются широко используемые реакции трифторметилзамещенных иминов изатина с хроменкарбонowymi кислотами [89] или активированными олефинами [90] в присутствии органических оснований при получении спироциклических гетероциклов с трифторметильными заместителями. Нагревание в запаянной ампуле иминов **60** с метил-, нитро-, амино-, цианпиридинами или пиридинами **61** в ацетонитриле приводит к смеси диастереомерных спироциклических соединений **62**. Высокая диастереоселективность *dr* 20:1 наблюдается при взаимодействии *N*-(4-метоксибензил)-изатина ( $R^2 = H$ ), *N*-метил-5-бром-, -5-иод- или

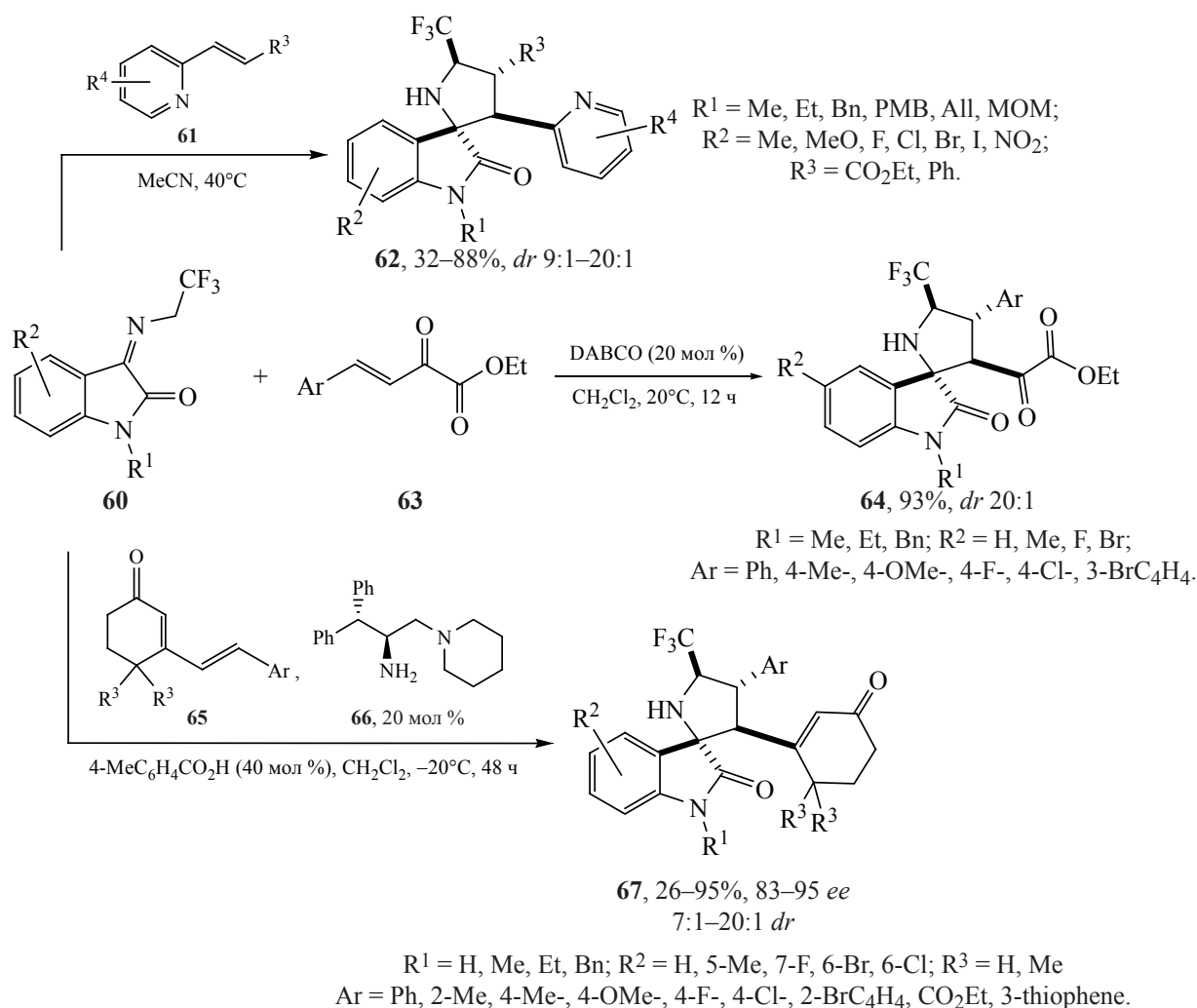
Схема 16



**59**, 61–90%, 5:1–10:1 *dr*

$R^1 = Ph, Me, Et, Bn; R^2 = Me, F; R^3 = H, Br; Ar = Ph, PhCH_3, PhF, PhCl, PhBr, cyHex.$

Схема 17

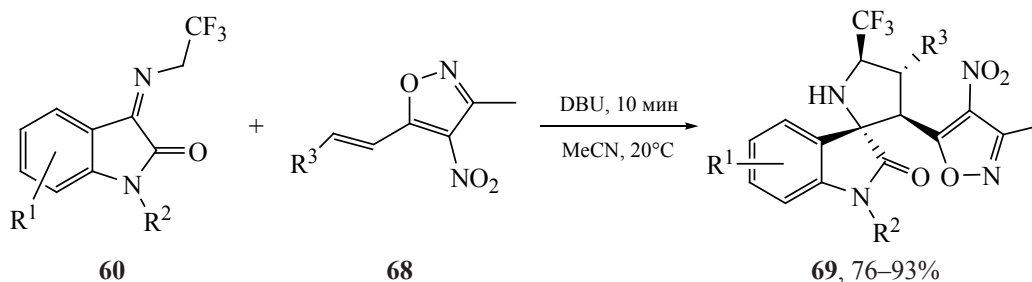


7-метилизатинов **60** с 2-винил-5-нитропиридином ( $R^4 = \text{NO}_2$ ) и его 4-метил- и 4-метоксигомологами (схема 17) [91]. Катализируемая DABCO реакция [3+2]-циклоприсоединения имина **60** с  $\beta,\gamma$ -ненасыщенным  $\alpha$ -кетозэфиром **63** приводит к спироциклическому соединению **64** с высокими выходами. Значительное снижение диастереоселективности (до *dr* 7:1) отмечается в случае реакции имина **60** ( $R^2 = \text{Me}$ ) и эфира **63**, где  $\text{Ar} = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4$ . В остальных случаях диастереоселективность реакции  $> 20:1$ . Катализируемое хиральным амином циклоприсоединение также приводит к продуктам **64** (*ee* 1–53%) (схема 17) [92]. Лучшая энантиоселективность наблюдается в аналогичной реакции циклоприсоединения иминов **60** с циклогексенонами **65** в присутствии хирального диамина **66** и *para*-толуиловой кислоты в качестве катали-

заторов при получении спирогетероциклов **67** (схема 17) [93].

Реакция циклоприсоединения трифторэтилимина изатина **60** с нитрооксазолами **68** в присутствии DBU протекает гладко как при наличии электронодонорных, так и электроноакцепторных заместителей с хорошими выходами (схема 18). Присутствие ацетильной группы при атоме азота ( $R^2 = \text{Ac}$ ) или нитрогруппы при ароматическом ядре имина **60** ( $R^1 = 5\text{-NO}_2$ ) или при ароматическом заместителе оксазола **68** ( $R^3 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) несколько снижает выход спироциклических продуктов реакции (до 76–78%) [94]. Приведенный способ построения спиро[оксиндолизоксазолов] с учетом их потенциальной биологической активности может быть использован для создания библиотеки таких соединений для скрининга.

Схема 18



$R^1 = \text{H, 5-F, 5-Cl, 6-Cl, 4-Br, 5-Br, 6-Br, 7-Br, 5-NO}_2, 5\text{-Me}; R^2 = \text{Bn, Me, аллил, Ac};$   
 $R^3 = \text{Ph, 3-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4,$   
 $3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-фурил, 2-тиенил, 1-нафтил, циннамоли.}$

Получаемые алкилированием иминов **70** акрилатами **71** в присутствии цинка и фторида калия оксиндолы **72** при действии HCl в диоксане и при последующей обработке раствором NaOH в водном ТГФ претерпевают лактамизацию в спиро[пирролидининдолины] **73**. На стадии циклизации отмечается диастерео- и энантиоселективность от умеренной до высокой. Последняя реакция зависит от природы растворителя, при замене ТГФ на метанол получены продукты метоксилирования по экзоциклической двойной связи пирролидина **73** (схема 19) [95].

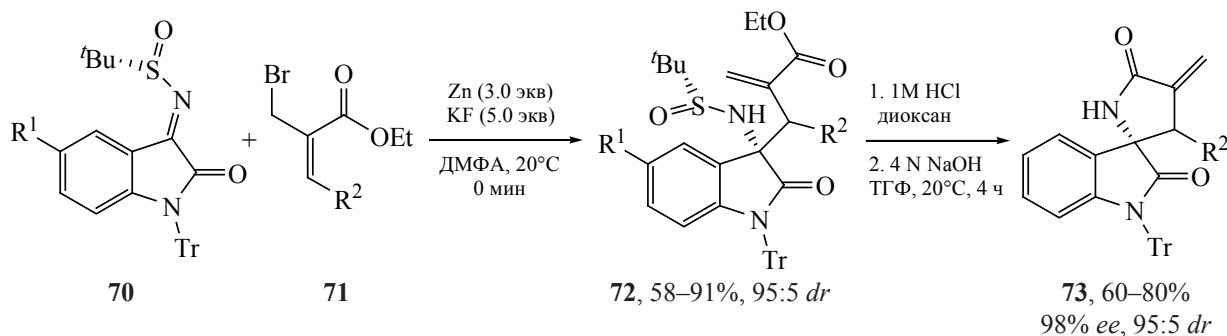
Внутримолекулярное циклоприсоединение иминов, образующихся из гидрохлорида 3-аминооксиндолов **56**, и *O*-винилфосфорилированного салицилальдегида **74** при комнатной температуре в ТГФ в течение 4 ч в присутствии NaHCO<sub>3</sub> и молекулярных сит 4Å приводит к продуктам **75** (*dr* 99:1) (схема 20). Молекулярные сита способ-

ствуют ускорению дегидратации при конденсации аминов **56** с альдегидами **74** в имины. При замене молекулярных сит на Cu(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), CuCl<sub>2</sub>, CuI, ZnCl<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub> и BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O значительного увеличения выхода не наблюдали [96].

### 1.3.2. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ОКСИНДОЛ-ПИРРОЛИДИНОВ] ЧЕРЕЗ АЗОМЕТИНИЛИДЫ ИЗ ИЗАТИНОВ И АМИНОКИСЛОТ

При взаимодействии изатина **1**, саркозина и азетидина **76** в различных растворителях (ацетонитрил, EtOH, MeOH) реализуется классический механизм реакции через стадию образования азометинилидов. Эта конденсация приводит к спироциклическим соединениям **77** как к единственному продукту реакции (схема 21). Метанол является наиболее оптимальным растворителем, в котором выходы спироциклов **77** оказались выше [97]. В трехкомпонентной реакции циклоприсоединения азометинилидов, *in situ* синтезированных при кон-

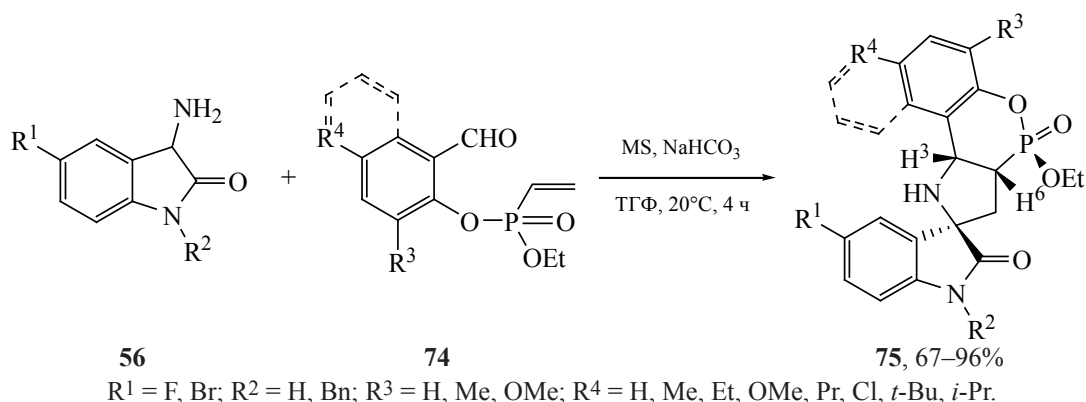
Схема 19



$R^1 = \text{H, Me, MeO, F, Cl, Br, I};$   
 $R^2 = \text{H, Me, Et, Ph, 4-FC}_6\text{H}_4, \text{Bn.}$

$R^2 = \text{Me, Et, Ph, 4-FC}_6\text{H}_4.$

Схема 20



денсации изитинов **1** с саркозином или валином, к цианоакриламидам или акрилонитрилам **78** получены новые спирооксиндолопирролидины **79** (схема 21) [98].

Кипячением изитинов **1**, аурунов **80** с аминокислотами (D-пролин, саркозин или R-тиазолидин-4-карбоновая кислота) в MeOH получены спирогетероциклы **81**. Реакция чувствительна к природе растворителя и не идет в среде CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, MeCN, ДМФА. Наблюдается значительная разница продуктивности в 1,4-диоксане при 100°C, толуоле при 90°C (20%), MeOH (83%) и EtOH (21%).

Из изитина **1** (где R<sup>1</sup> = Ts) продукт реакции не получен (схема 22). Большинство соединений **81** проявили активность в отношении вируса табачной мозаики [99].

В синтезе спироциклических соединений в качестве окислителя применяют пиридиний хлорхромат (PCC) или CrO<sub>3</sub>. При взаимодействии соединения **82** с PCC образуется легко разделяемая хроматографией на силикагеле смесь гетероциклов **83a** и **83b** в соотношении 3:1, а при окислении оксидом хрома соединения **83a** и **83b** получены в соотношении 4:1. Кипячение смеси этих

Схема 21

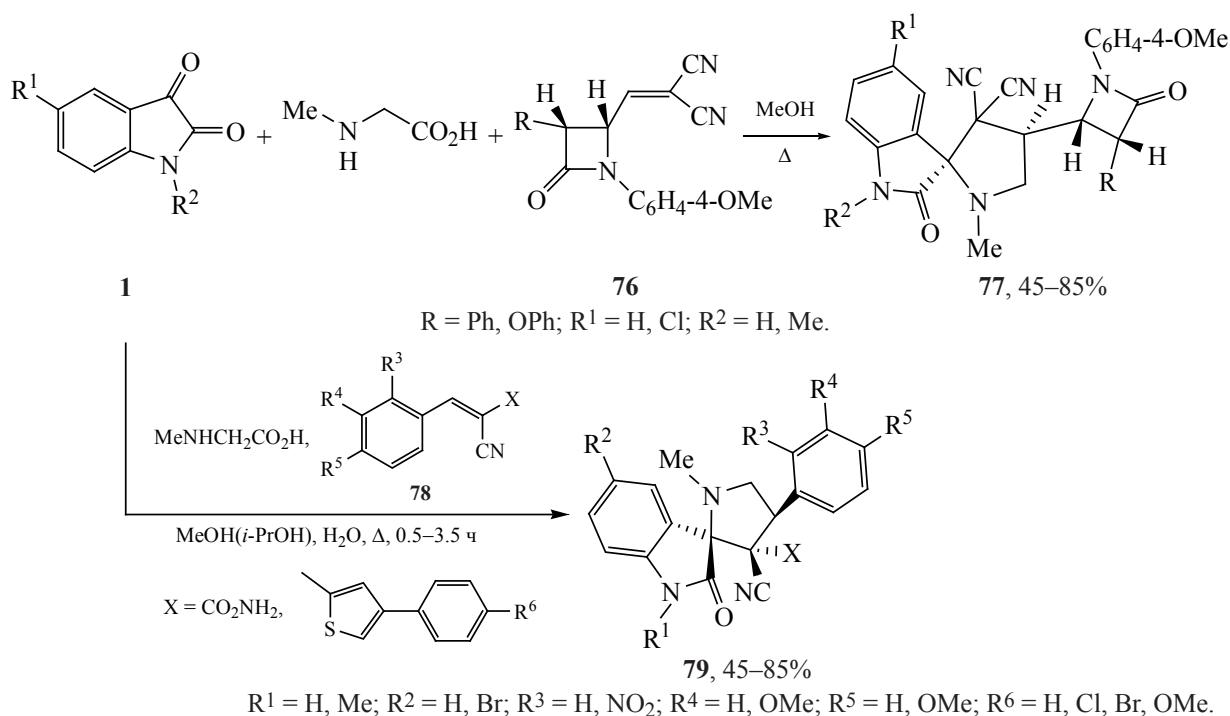
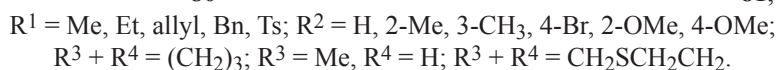
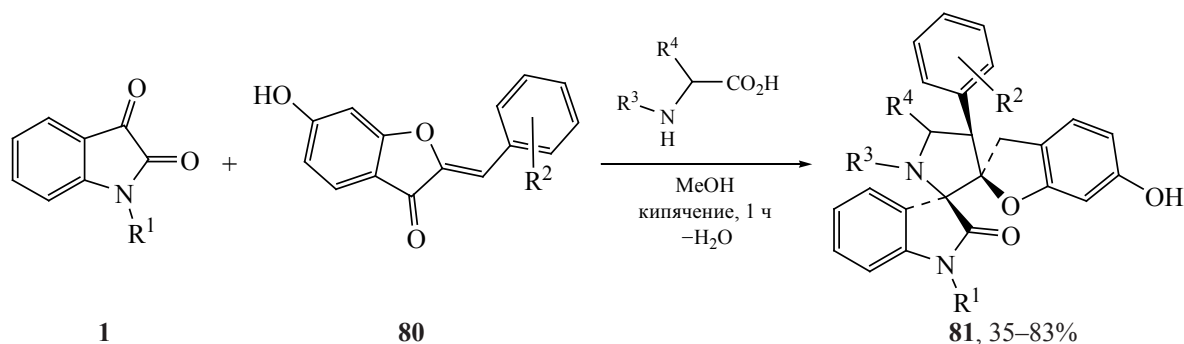


Схема 22



соединений с гидроксидом натрия в метаноле приводит к дегликозилированию в метилсульфид **84**, (*S*)-(-)-спиробрассинин, который относится к ряду фитоалексинов, продуцируемых крестоцветными (схема 23) [100].

Соединение **85** при перемешивании с силикагелем (200–300 меш) деароматизируется с присоединением воды с образованием спиро[индол-линпирролидина] **86**. Приведен пример образования этого гетероцикла с выходом 71%, остальные превращения до целевых продуктов **87** выполнены без выделения этого промежуточного соединения. При нагревании этих промежуточных субстратов с

оксидом алюминия при 50°C происходит взаимная замена гидроксильной и кетогруппы с образованием 2-оксидолов **87** со спироуглеродным центром. На стадии применения оксида алюминия выходы могут достигать до 90%. Продуктивность этого многостадийного синтеза зависит от природы и региолокализации заместителей. Присутствие галогенов ( $\text{R}^3 = \text{Cl, Br}$ ) существенно снижает выходы целевых спироциклов **87** (33–39%), в случае метоксильных групп при ароматическом ядре индола ( $\text{R}^3 = \text{MeO}$  или  $\text{R}^4 = \text{MeO}$ ) продукты реакции **87** получены с удовлетворительными выходами (67–71%) (схема 24) [101]. Гетероцикл **87** ( $\text{R}^1 = \text{Bn}$ ,

Схема 23

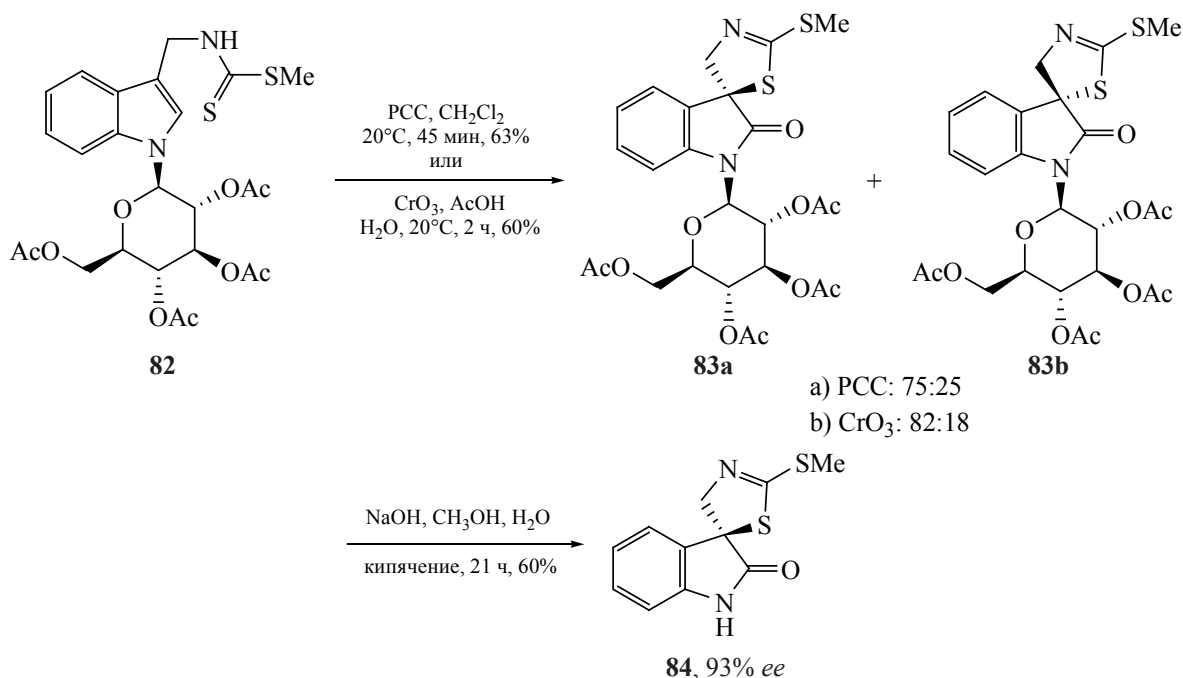
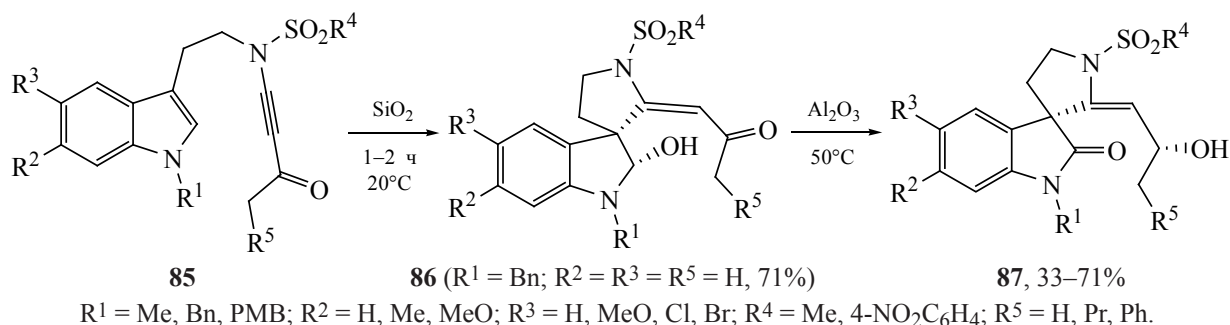


Схема 24



$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = \text{PhMe}$ ,  $\text{R}^5 = \text{Ph}$ ) использовали в качестве стартового соединения в формальном синтезе 2 природных алкалоидов церулесцина и хорсфилина.

#### 1.4. СИНТЕЗ СПИРО[ОКСИНДОЛ-ПИПЕРИДИНОВ]

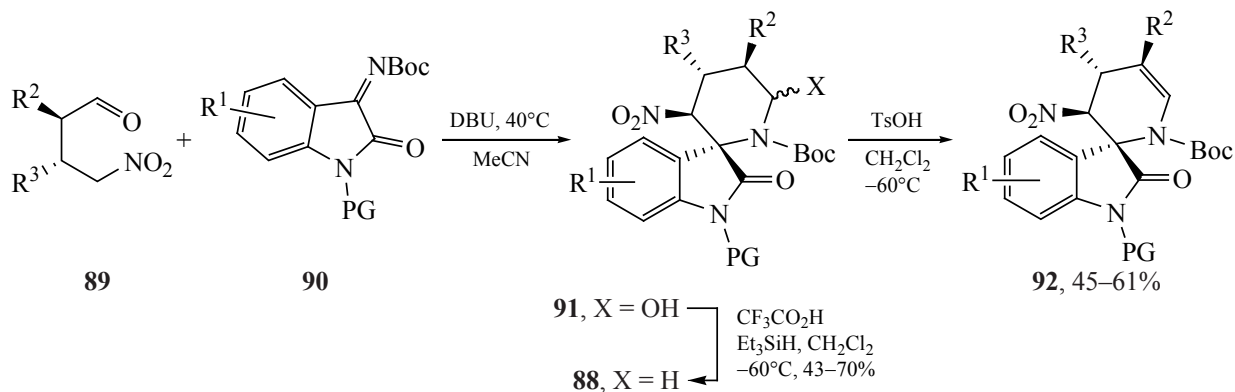
Интерес к спирочлененным индолопиперидинам обусловлен высокой биологической активностью этих соединений [102]. Одним из хорошо зарекомендовавших себя подходов для получения пиперидинов различной гидрогенизации является циклоприсоединение  $\gamma$ -нитроальдегидов к имидам в присутствии оснований [103]. Spiро[оксиндолпиперидины] **88** получали в однореакторной органокаталитической каскадной реакции при незначительном нагревании нитроальдегидов **89** и иминов **90** в ацетонитриле с последующим восстановлением образующихся спиртов **91**  $\text{Et}_3\text{SiH}$  в присутствии трифторуксусной кислоты. Дегидратация спиртов **91** при обработке *para*-то-

луолсульфоокислотой приводит к гетероциклам **92** (схема 25). Полученные хиральные гетероциклы оказались мощными антипролиферативными соединениями, активными в отношении нескольких линий клеток рака молочной железы [104].

Предложен одnoreакторный способ получения замещенных спироиндоленинов из продуктов конденсации триптамина с  $\gamma$ -хлор- $\alpha, \beta$ -ненасыщенными кетонами. Внутримолекулярное присоединение по Михаэлю в соединении **93** в хлористом метиле промотируется силикагелем (100–200 меш) и приводит к гетероциклам **94** и **95** (схема 26). При образовании спироциклов отмечается умеренная диастереоселективность (от 2:1 до 6:1). В экспериментах по оптимизации процесса наблюдали снижение диастереоселективности при уменьшении количества силикагеля.

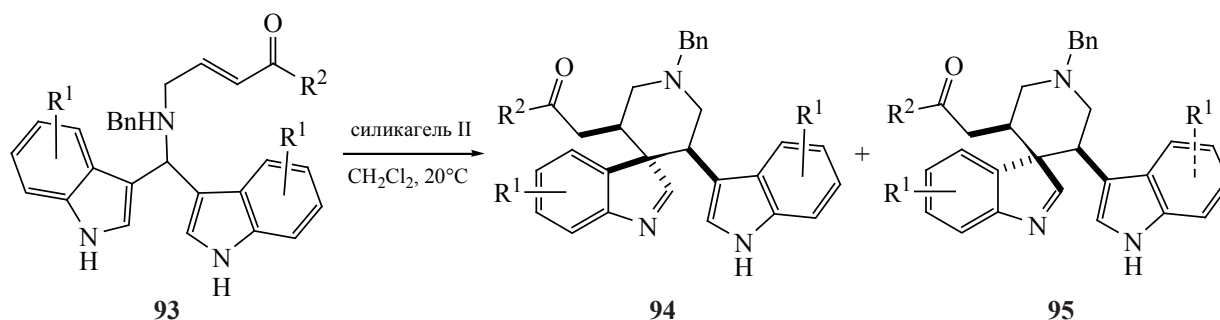
В случае внутримолекулярной циклизации триптамина **96** катализируемая силикагелем (300–400 меш) реакция проходит с высокой диастерео-

Схема 25



$\text{PG} = \text{Ac, Boc, Bn}; \text{R}^1 = \text{H, 5-Me, 6-Cl, 7-F}; \text{R}^2 = \text{Me, Et, CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2;$   
 $\text{R}^3 = \text{Ph, 3-Cl-, 4-Cl-, 3-Br-, 4-Br-, 4-F-, 2-Me-, 4-}i\text{-Pr, 4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{2-нафтил, 2-фурил, 2-тиофен}$

Схема 26



$\mathbf{94}:\mathbf{95} = 2:1-6:1$

$\mathbf{94}+\mathbf{95}$ , 59–85%

$R^1 = \text{H}, 5\text{-Me}, 6\text{-Me}, 5\text{-F}, 5\text{-Br}$ ;  $R^2 = \text{Me}, \text{Et}, i\text{-Pr}, \text{циклопентил}, \text{Cl}(\text{CH}_2)_n, n = 3, 4, \text{Ph}, 3,4\text{-ди-ClC}_6\text{H}_3$ ;  
 силикагель II = 100–200 меш.

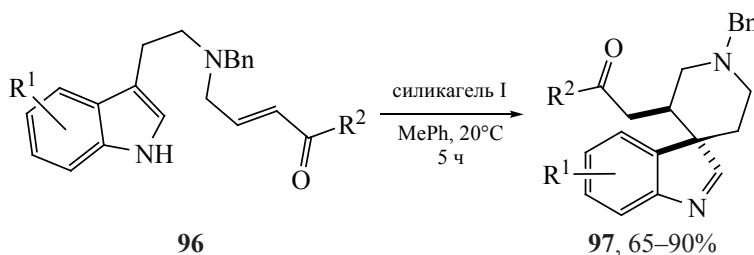
селективностью ( $dr > 20:1$ ) в толуоле с образованием спироциклического соединения **97** (схема 27) [105].

В одноконтурной трехкомпонентной реакции циклических карбонильных соединений **98**, ацетоуксусного эфира **99**, замещенных анилинов **100** при микроволновом облучении образуются *N*-арилзамещенные спиро-1,4-дигидропиридины **101** (схема 28). В этой конденсации минерал монтмориллонит KSF проявил себя как лучший твердый носитель, использование которого обеспечивает высокий выход продукта реакции [106]. При конденсации изатининов **98** с гидразинами **102** в присутствии малонитрила **103** в мягких условиях образуются спироциклические соединения **104** (схема 28) [107]. При такой циклизации существенного влияния природы заместителей при изатининовой компоненте **98** или ароматическом фрагменте гидразина **102** на продуктивность реакции не обнаружено.

### 1.5. ПОЛУЧЕНИЕ 2-ОКСИНДОЛОВ, СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ С ИНДАЗОЛОМ, ПИРАЗОЛОПИРИДАЗИНОМ, ПИРАЗОЛОПИРРОЛИДИНОМ, ПИРРОЛИЗИНОМ, ПЕРГИДРОИНДОЛИЗИДИНОМ, ДИГИДРОБЕНЗОФУРАНОМ

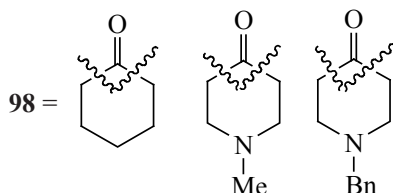
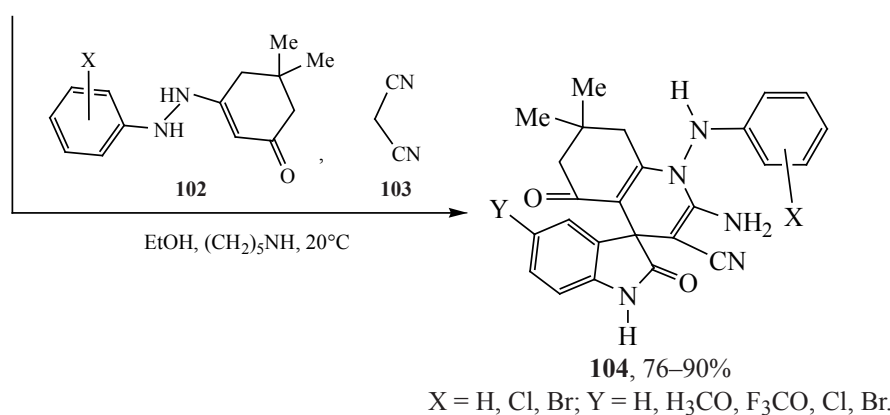
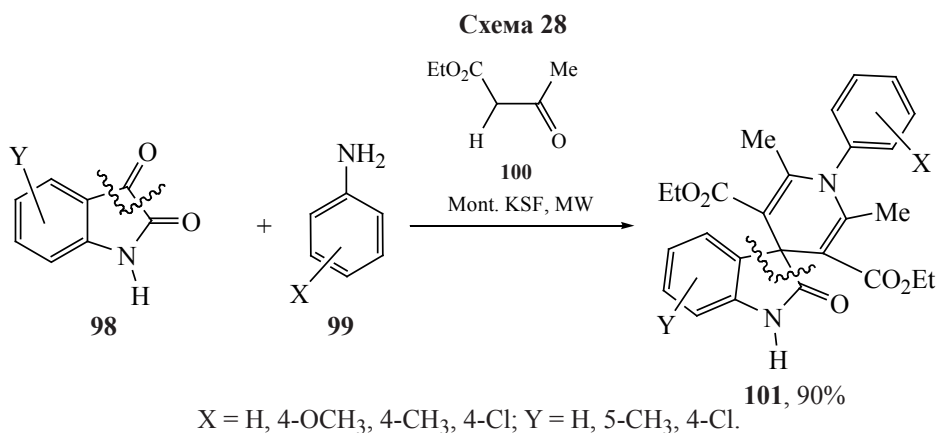
Сравнительно недавно осуществлены реакции циклоприсоединения *N,N'*-циклических азометиниминов изатина к диполярофилам [108, 109]. Эти реакции позволяют в мягких условиях синтезировать также и индол-2-оны, спиросочлененные с пиазоллопирридазином, с хорошими выходами. Наиболее подходящим катализатором в реакции [3+3]-циклоприсоединения гетероциклов **105** с динитрилами **106** в дихлорметане оказался DABCO. Другие катализаторы, такие как DBU, DMAP,  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или KOH показали меньшую эффективность. Отмечено незначительное влияние стерических и электронных эффектов заместителей на диастереоселективность, про-

Схема 27



$R^1 = \text{H}, 5\text{-Me}, 7\text{-Me}, 5\text{-Cl}, 5\text{-Br}$ ;  $R^2 = \text{Me}, \text{Et}, i\text{-Pr}, \text{циклопентил}, \text{пентил}, \text{Cl}(\text{CH}_2)_n, n = 3, 4, \text{Ph}, 4\text{-Ph-C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-ди-ClC}_6\text{H}_3$ ;  
 силикагель I = 300–400 меш.





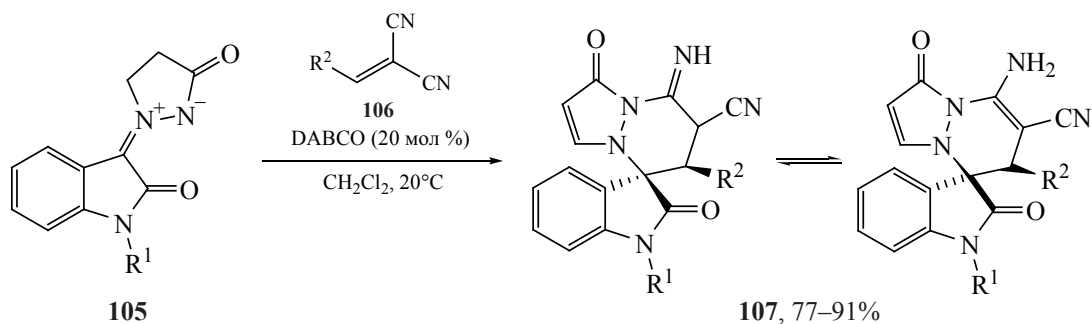
должительность и выход продукта реакции **107** (схема 29) [110].

В реакции *N,N'*-циклических азометиниминов изатина **105** с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными альдегидами **108** в присутствии хирального производного пирролидина (20 мол %) и триэтиламина получены спиросочлененные гетероциклы **109** с хорошими выходами (схема 30). Диастереоселективность реакции зависит от природы заместителей при ароматическом ядре и атоме азота изатина **105**, ароматических групп R<sup>3</sup> и колеблется в пределах *dr* 1.1–3.1. При этом энантиоселективность образования обоих изомеров в значительном количестве примеров превышает 94%. Существенное снижение энантиоселективности до 68 и 50% соответственно наблюдается в случае нитрофенильного заместителя (R<sup>3</sup> = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Из *N*-тримил- или *N*-Вос-замещенных изатинов продукты реакции

не получены [111]. Предлагаемый подход является дополнением к предыдущим высоко эффективным методам получения биологически важных энантиообогащенных спиросо-*N*-гетероциклических производных оксиндола.

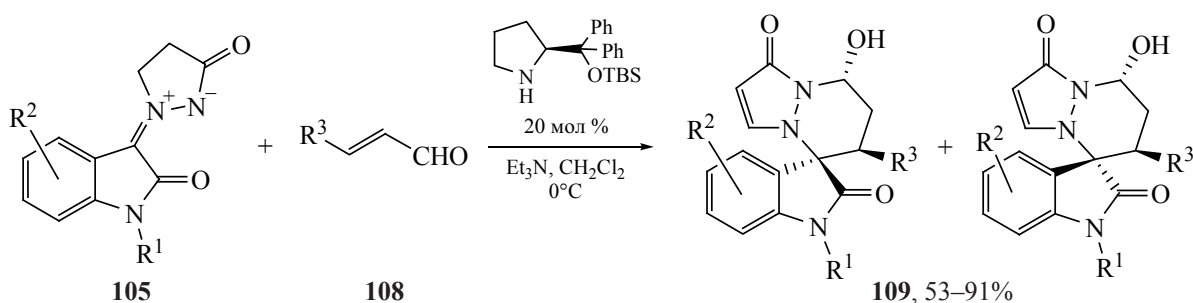
Индолоны **110**, спиросочлененные с пиразолопирролидином, образуются в реакции циклопри- соединения *N,N'*-циклических азометиниминов изатина **105** к диполярфилам **111** с высокими выходами и с диастереоселективностью *dr* 9:1–49:1 в мягких условиях (схема 31). Образование аддуктов **110** происходит с применением в качестве катализаторов различных аминов или карбонатов щелочных металлов, из которых наиболее эффективен триэтиламин [112]. Этот метод также может быть полезен для синтеза ряда биологически активных спиросоксиндолов.

## Схема 29



R<sup>1</sup> = аллил, Bn, 4-ClBn; R<sup>2</sup> = Ph, 4-Me-, 3-Me-, 4-OMe-, 2-OMe-, 4-Cl-, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-ди-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-тиофен.

## Схема 30



R<sup>1</sup> = Bn, аллил; R<sup>2</sup> = H, 5-Me, 7-Me, 5-MeO, 6-MeO, 5-Cl, 7-Cl, 6-Br;

R<sup>3</sup> = Ph, 2-Cl-, 4-Cl-, 2-Br-, 4-Br-, 4-Me-, 2-OMe-, 4-OMe-, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-фурил, 3-Пу.

Спиро[индазолиндолин]-2-оны или их 2-имины **112** получены реакцией 1,3-циклоприсоединения аринов, синтезированных из трифлатов **113**, к 3-диазоиндолин-2-онам или 2-иминам **114** в мягких условиях с хорошими выходами (схема 32). Спироциклические имины **112** устойчивы, а индолоновые аналоги лабильны и в термических или кислых условиях изомеризуются [113, 114].

Азотетинилиды **115**, *in situ* полученные из изатинов **1** и пролина в метаноле, вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения предпочтительно по ацетиленовой связи диметилового эфира

кислоты **116**. Здесь в качестве главного продукта реакции образуются спиро[индолинпирролизин]-замещенные акрилаты **117**, а пропиолаты **118** являются минорными гетероциклами (схема 33). В аналогичных превращениях аценафтилен-1,2-диона или нингидрина с пролином и диметиловым эфиром **116** получены только акрилаты с выходами 51 и 58%. Причем в случае нингидрина происходит последующее раскрытие пятичленного цикла нингидринового фрагмента полученной спироциклической молекулы. Применение в реакции с изатином вместо пролина тиопролина, 4-гидрок-

## Схема 31

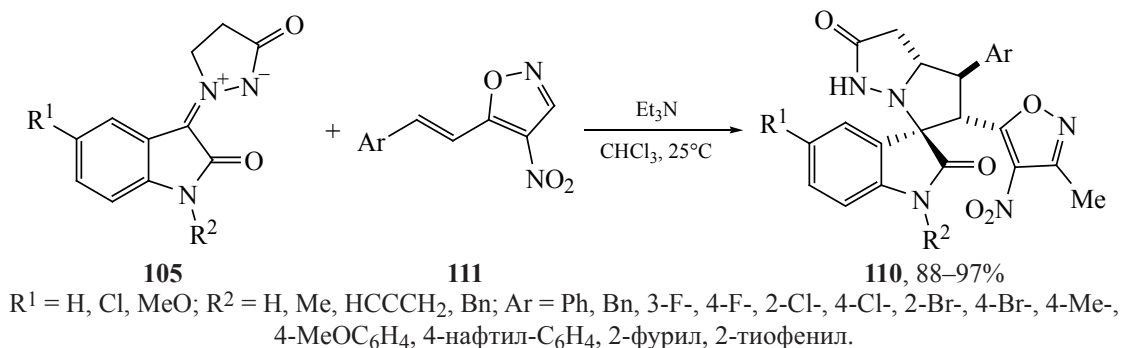
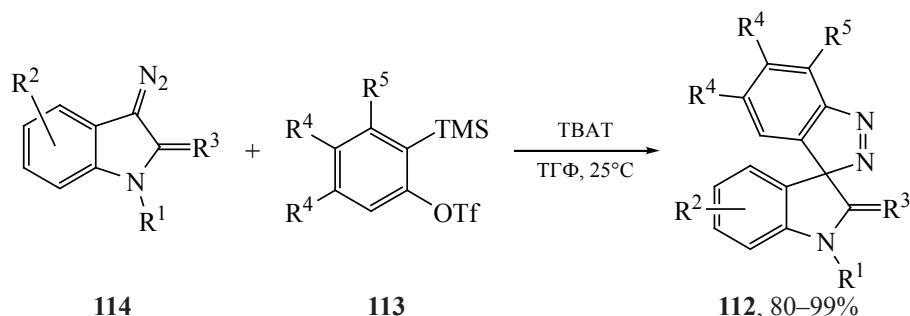


Схема 32



$R^1 = \text{Me, аллил, Bn, PMB, MOM, пропаргил}; R^2 = \text{H, Me, MeO, F, Cl, Br, NO}_2;$   
 $R^3 = \text{O, NTs, NMs}; R^4 = \text{Me, F}; R^4 + R^4 = \text{OCH}_2\text{O, CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2; R^5 = \text{H, OMe};$   
 ТВАТ - тетрабутиламмония трифенилдифторсиликат.

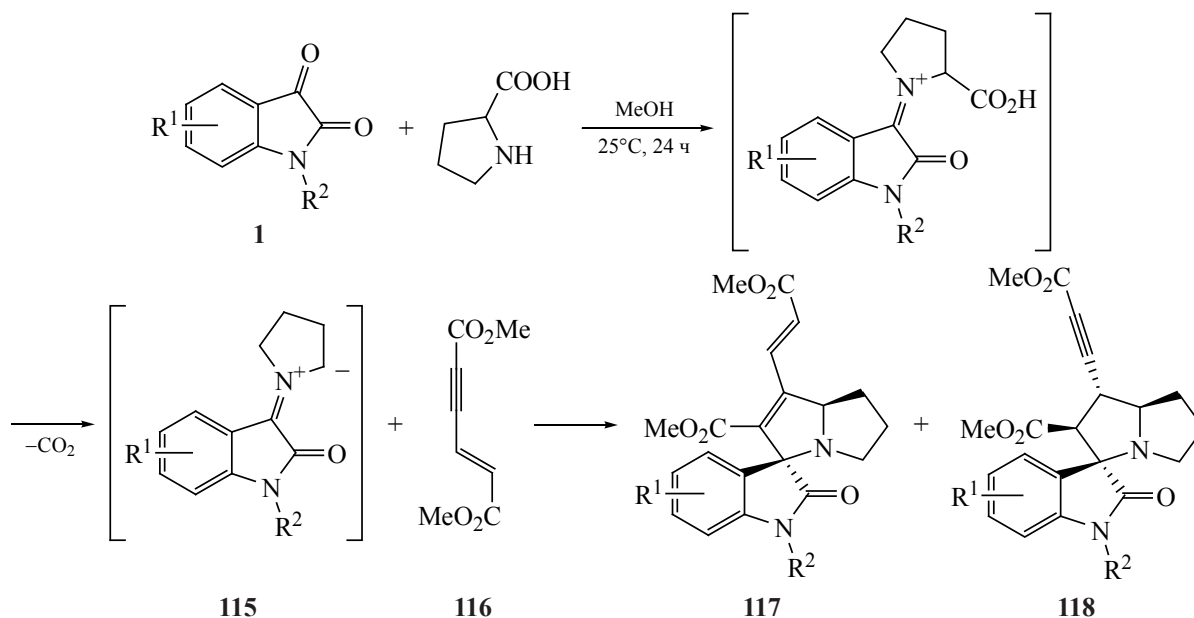
сипролина или саркозина также ведет к спироциклическим аналогам гетероциклов **117**, **118** с выходами 52–58%. Для азометинилидов, которые получают из этих аминокислот и изатина, также предпочтительно циклоприсоединение по ацетиленовой связи диметилового эфира **116**, акрилаты являются главными продуктами реакции [115].

Азометинилиды, которые *in situ* синтезированы из изатинов [116] или других дикетокarbонильных соединений [117] при взаимодействии с  $\alpha$ -аминокислотами, легко вступают в реакцию циклоприсоединения с халконами при кипячении в этаноле, приводя к спиросочлененным гетероциклам.

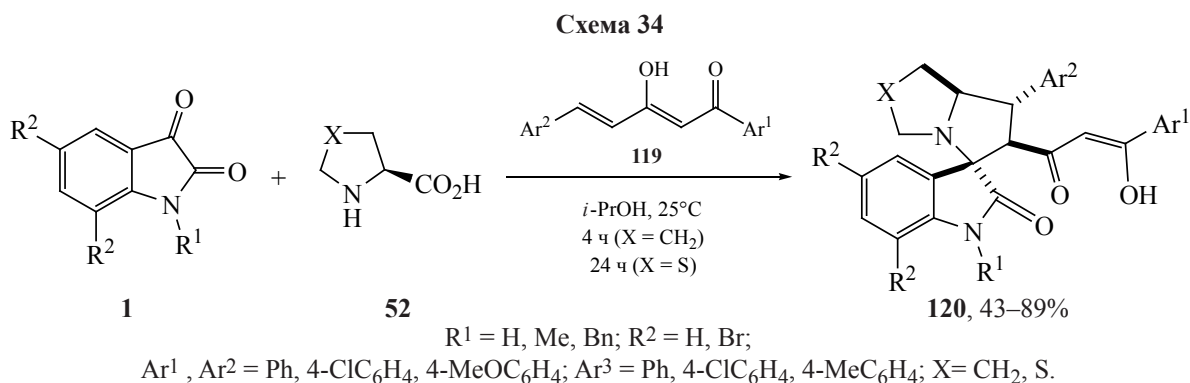
Циклоприсоединение азометинилидов, которые образуются из изатинов **1**, пролина или тиапролина **52**, к diketонам **119** в *i*-PrOH в мягких условиях приводит к спироциклическим соединениям **120** (схема 34) [118]. Полученные спиро[пирролизидин-3,3'-оксиндолы] **120** легко вступают в реакцию с арилгидразинами, приводя к пиразолам, которые представляют интерес для медицинской химии.

При обработке *N*-бромсукцинимидом хиральных индоло[2,3-*a*]хинолизидинонов в смеси ТГФ–вода в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты образуются продукты окислительной перегруппировки, фактически

Схема 33



$R^1 = \text{H, 5-Me, 5-F, 5-Cl, 6-Cl, 7-F, 7-CF}_3; R^2 = \text{H, Me, Bu, Bn.}$



происходит деароматизация индольного кольца. Показано, что на состав продуктов реакции спироциклизации влияет взаимная ориентация заместителей при конденсированных насыщенных гетероциклических кольцах. В случае диастереомера **121** получены соединение **122** и bromированный аналог **123** в соотношении  $\approx 1.8:1$ , тогда как в случае диастереомера **124** образуется единственный спироциклический изомер **125**. Аналогичная окислительная перегруппировка индолохинолизидинона (+)-**126** под действием NBS и воды приводит к

бромированному по ароматическому ядру спиро-сочлененному единственному диастереомеру индוליзиноксиндола **127**. Гетероцикл **127** вступает в реакцию Михаэля с образованием эфира **128** (схема 35) [119].

Реакции формального [4+1]- или [4+2]-циклоприсоединения *орто*-гидроксифенил-*пара*-хинонметидов с 3-диазо-2-оксиндолами или электронодефицитными диенофилами, катализируемые кислотами или основаниями, успешно используются при получении спиро-сочлененных гетероциклов.

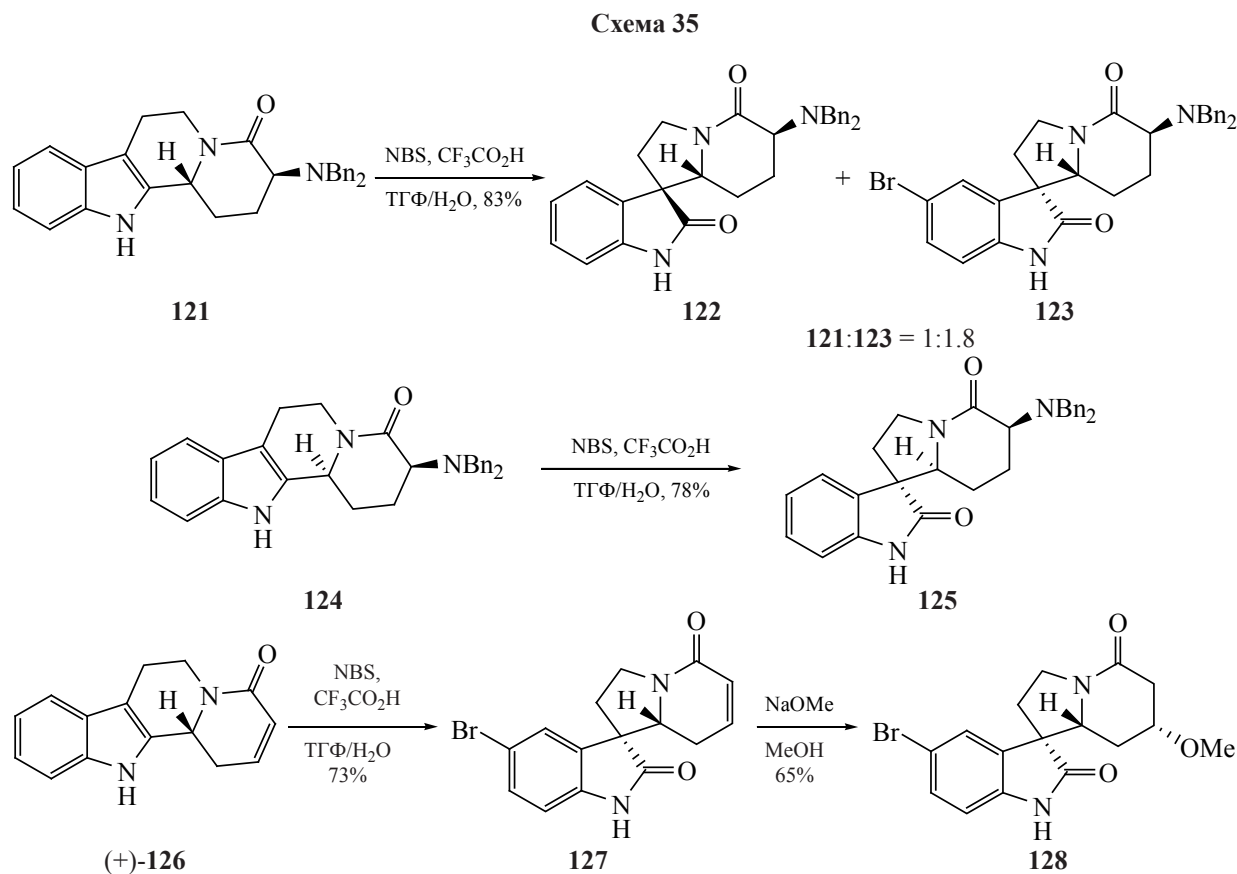
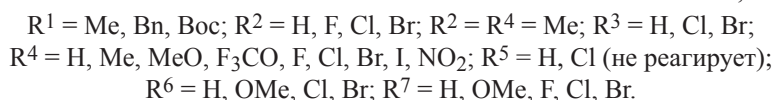
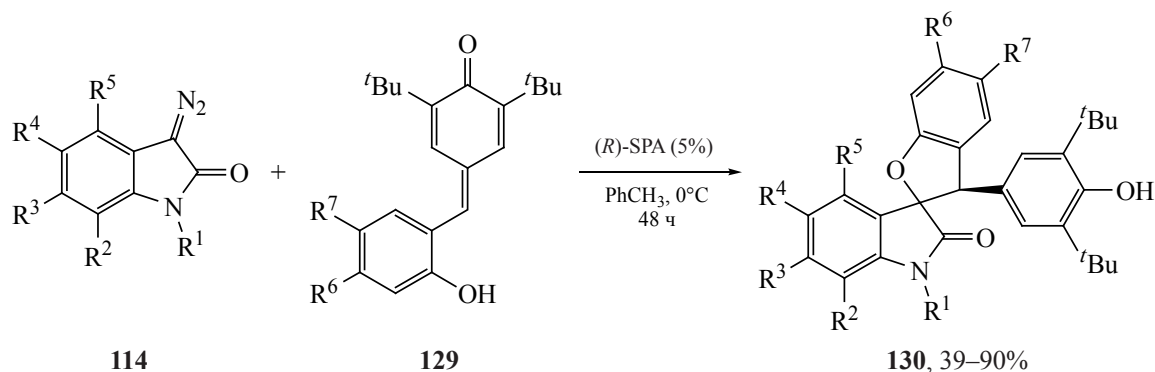


Схема 36



Предложен новый подход к конструированию спиросочлененных индолобензофуранов в присутствии органического кислотного катализатора. При взаимодействии 3-диазоиндолин-2-онов **114** с *орто*-гидроксифенил-*пара*-хинонметидами **129** в присутствии хиральной фосфорной кислоты образуются 2-оксиндолы **130**, спиросочлененные с дигидробензофуранами. Низкая диастереоселективность (*dr* 2:1) наблюдается в случае реакции *N*-Boc защищенного диазида **114** ( $R^1 = \text{Boc}, R^4 = \text{Br}$ ) с фенолом **129** ( $R^6 = R^7 = \text{H}$ ), в остальных случаях, за исключением 3 примеров, она достигает 20:1 (схема 36) [120].

### 1.6. СПИРОЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ ИНДОЛОВ

Обнаружение противовирусных свойств спиросочлененных с циклопропаном 2-оксиндолов усилило внимание исследователей к этому ряду гетероциклов [121]. При получении спироциклических соединений эффективно могут быть использованы четвертичные пиридиниевые соли [122]. При на-

гревании индолонов **131** (где Ar = моно- или дизамещенные фенильные группы, 2-тиофен, 2-фурил) с пиридинийбромидами **132** в присутствии карбоната цезия образуются индолы **133**, спиросочлененные с циклопропаном, с выходами от умеренных ( $R^1 = 6\text{-Cl}, R^2 = \text{OEt}, \text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ , 47%) до количественных. Высокая продуктивность реакции (98%) наблюдается в случае взаимодействия бензилидениндолона **131** ( $R^1 = \text{H}, \text{Ar} = \text{Ph}$ ) с четвертичной солью **132** [ $R^2 = \text{N}(\text{CH}_2)_5$ ] (схема 37) [123].

Классические реакции циклопропанирования илидами серы до сих пор актуальны и при получении спиросочлененных с циклопропанами 2-оксиндолов. Циклопропанирование оксиндолов **134** (где  $R^2 = \text{Me, OMe, Ph,}$  замещенный Ph) илидом сульфоксония **135** (где  $R^2 = \text{Me, Ph,}$  замещенный Ph), катализируемое хиральным комплексом *N,N'*-диоксида **L-PiPr**<sub>2</sub> с  $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ , приводит к спироциклопропилоксиндолам **136** с хорошей диастерео- (*dr* от 85:15 до 97:3) и энантиоселективностью (66–94% *ee*) (схема 38) [124].

Схема 37

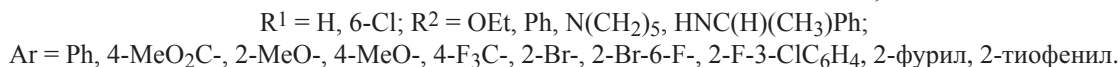
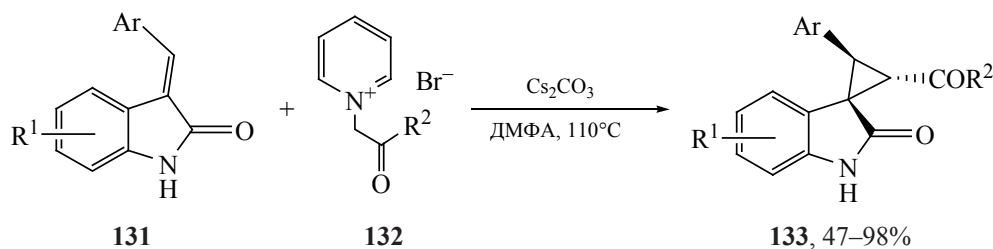
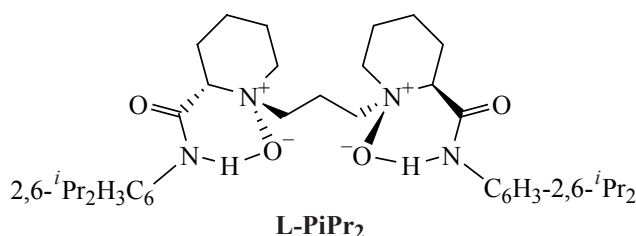
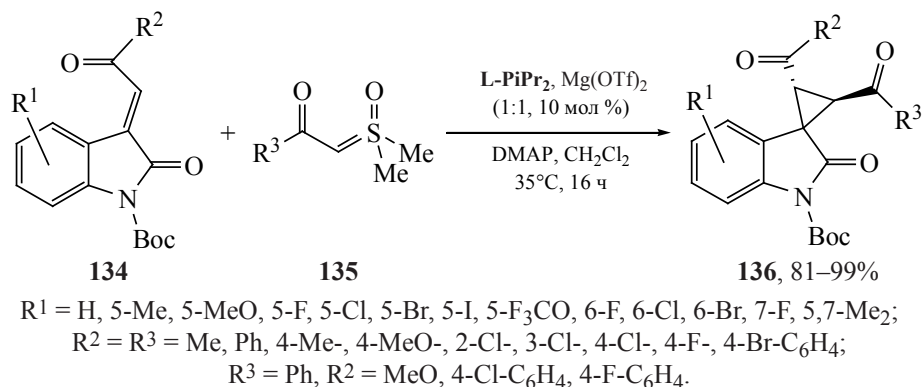


Схема 38



## 2. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ ХИНОЛИНОВ, БЕНЗОКСАЗИНОВ

Предложена новая методология получения спироочлененных [имидазолхинолинов] **138** через катализируемую трифлатом скандия термическую циклизацию имидазол-4-онов **137**. Реакция проходит с [1,5]-гидридным сдвигом и приводит к образованию соединений **138** в случае отсутствия заместителей при ароматическом ядре или когда  $R^2 = \text{NO}_2$  с выходами 84–89% (схема 39) [125].

Кипячением индазол-6-аминов **139**, пиразолона (**140**) и арилальдегидов **141** в EtOH получены спироциклы **142** (схема 40). Предлагаемый метод прост в исполнении, образующиеся спироциклические соединения выделяются фильтрованием, и высокопродуктивен. В других растворителях (ТГФ, MeOH, EtOH, диоксан, толуол, ДМФА) эф-

фективность реакции ниже. Наличие электронодонорной или электроноакцепторной группы при ароматическом фрагменте альдегида **141** на продуктивность реакции не влияет [126].

Катализируемое комплексами скандия **Sc-I** (или **Ph-TMS-Sc**) и  $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$  аннелирование к хинолинам **143** алкил-, арил-, замещенных арил-, силил-, бензопиранил-, (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -андрост-16-ен-3-ол)-16-илацетиленов **144** приводит к спиро[индендигидрохинолинам] **145** с выходами от умеренных до высоких (54–95%). Низкая продуктивность наблюдается в реакции фенантридинового гомолога хинолина с фенилпропином **144** ( $R^6 = \text{Ph}$ ,  $R^7 = \text{Me}$ , 43%) и при взаимодействии 2-фенилхинолина **143** с 16-пропинзамещенным силиловым эфиром андростенола (43%) в присутствии катализатора **Sc-I**. При проведении спироциклизации с использованием в качестве катализатора **Ph-TMS-Sc** в

Схема 39

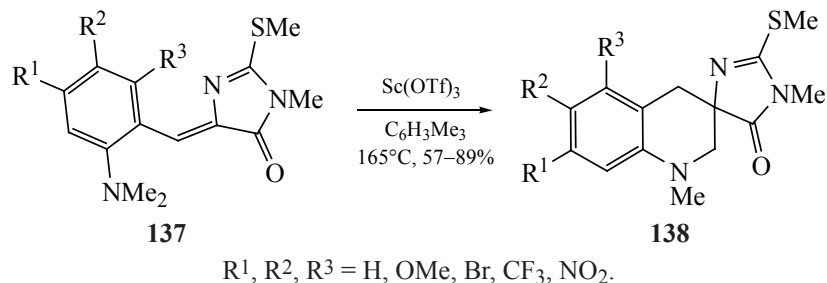
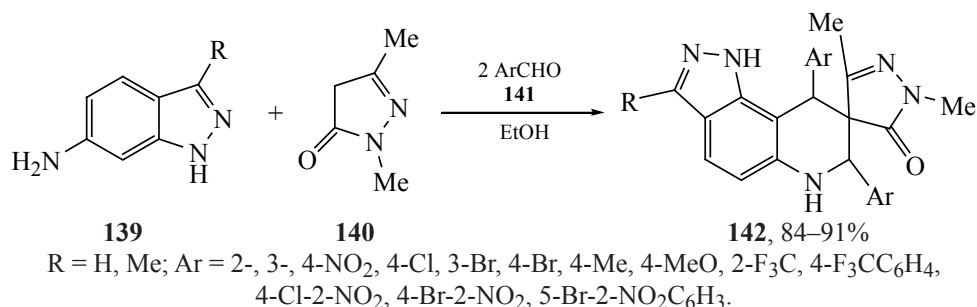


Схема 40



3 примерах соотношение энантимеров достигает значения 97:3 (схема 41) [127].

Непродолжительное кипячение бензазепинов **146** с HCl в этаноле и последующая обработка водными растворами формальдегида и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  приводит к спироциклическим производным бензазепина **147** (схема 42). Предложен механизм реакции, который включает несколько последовательных стадий [128]. Конденсированные с фенантроном аналоги этого азепина в аналогичных условиях также претерпевают спироциклизацию.

В реакции конденсации фенолов **148** с циклопентаном, циклогексаном или 4-метилциклогексаном **149** получены спирочлененные

с циклоалканами бензоксазины **150** (схема 43). Некоторые синтезированные соединения проявляют высокую противомикробную активность в отношении *S. aureus* ATCC 43300, оказывают более выраженное противовоспалительное действие, чем препарат сравнения диклофенак, а также характеризуются высокой антиоксидантной активностью [129].

### 3. НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОБЕНЗОФУРАНА

Высокая биологическая активность спироциклических производных изобензофурана обу-

Схема 41

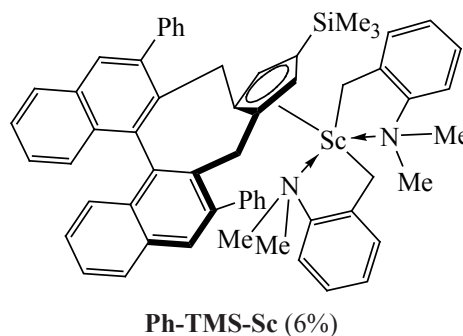
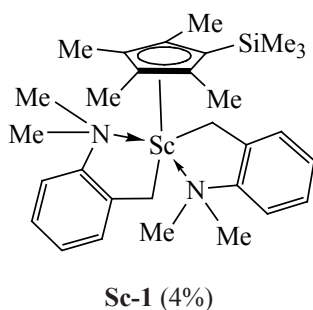
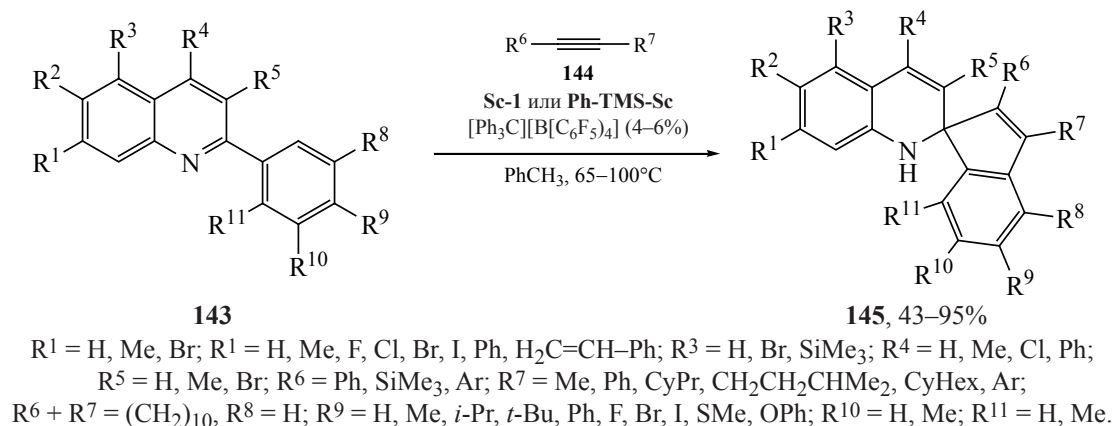


Схема 42

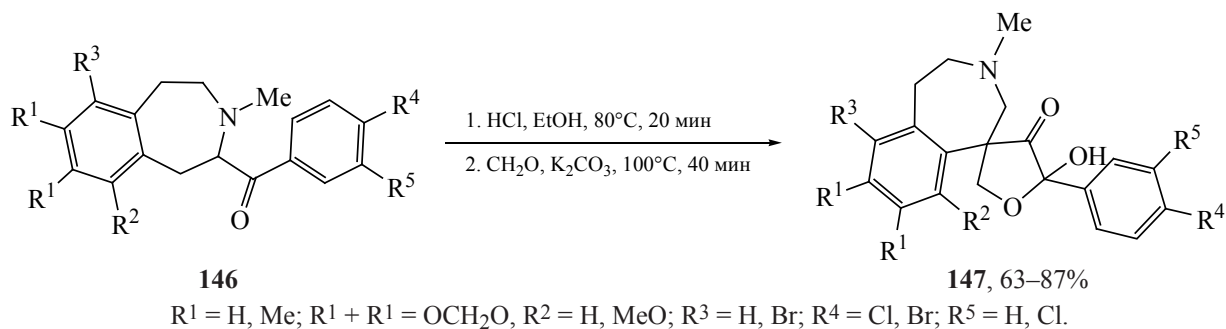
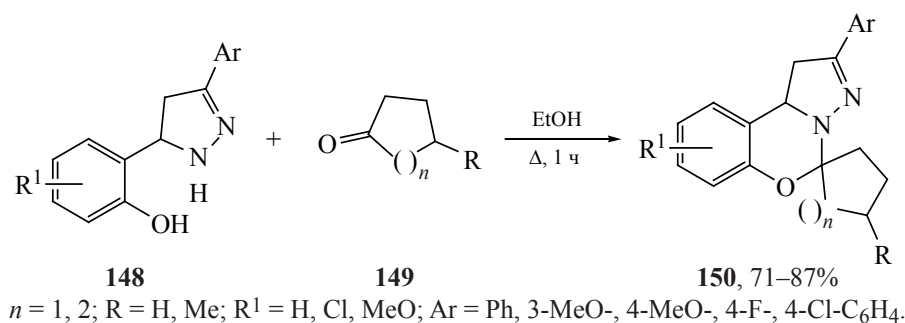


Схема 43



славливает внимание к гетероциклам этого ряда [130]. При взаимодействии динитрилов **151** с алкил- или арилкарбамодитиоатами аммония **152** образуются функционализированные спиро[изобензофурантиазины] **153** с хорошими выходами (схема 44) [131]. Благодаря ряду функциональных групп эти соединения являются ценными предшественниками для синтеза спирогетероциклических соединений, которые потенциально могут использоваться в качестве биологически активных молекул.

Представлены 2 направления трансформаций калиевой соли 1,1,3,3-тетрациано-2-[(2-метоксикарбонил)бензоил]проп-2-енида (**154**) [132] в за-

висимости от условий проведения реакции. При обработке этой соли гидроксидом натрия происходит спироциклизация с образованием производного изобензофурана **155**. При перемешивании суспензии этой соли в гексане с концентрированной серной кислотой образуется гетероцикл **156** (схема 45) [133].

Конденсация региоизомерных аминафтахинонов **157** и **158** с нингидрином при нагревании в уксусной кислоте с последующим добавлением эквивалентного количества ортоиодной кислоты (periodic acid) завершается образованием изобензофуранов **159** или **160**, спиросочлененных с бензоиндолтрионами (схема 46) [134].

Схема 44

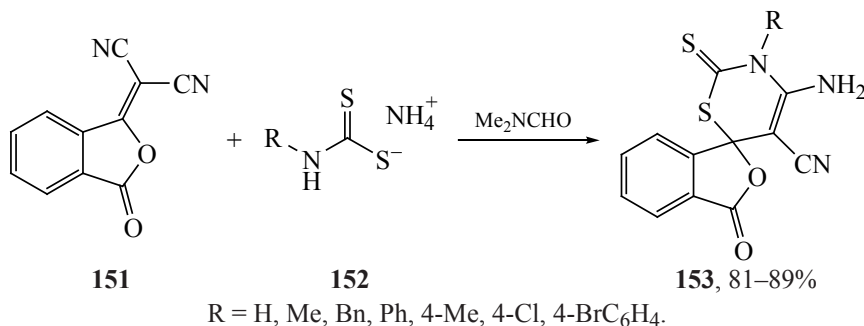




Схема 45

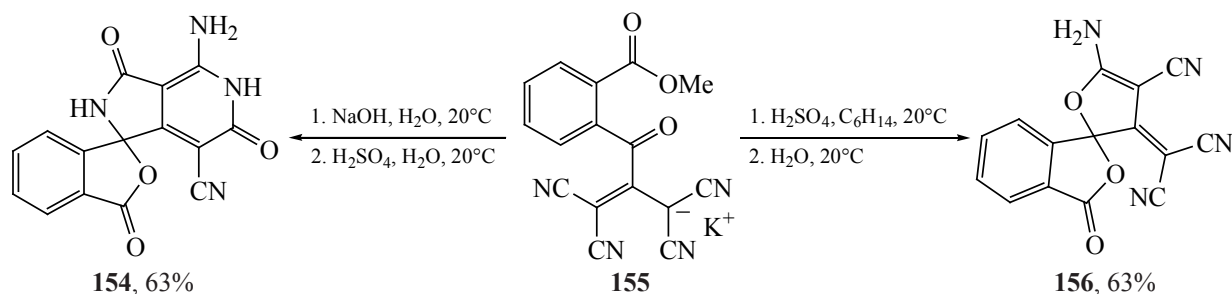
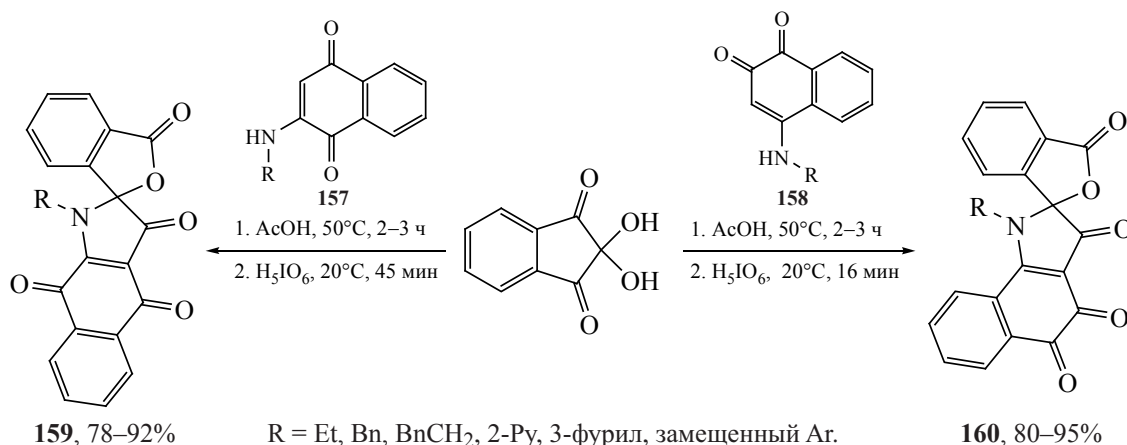


Схема 46



Синтезированные гетероциклы **160** с несколькими кетокарбонильными центрами оказались ценными полупродуктами для получения феназинконденсированных производных.

#### 4. НЕКОТОРЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ДРУГИХ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Нингидрин успешно используется в синтезе некоторых полициклических спиросочлененных соединений [135, 136]. Подходы к синтезу спиросочлененных гетероциклов реакцией кетонов с аминами эффективны при получении соединений

с несколькими атомами азота в молекуле [137]. При взаимодействии нингидрина с циклогексан-1,3-дионом **161** и с 2 молекулами *орто*-фенилендиамина (**162**) образуется спиросочлененный инденохиноксалин **163** (схема 47). Эта многостадийная реакция катализируется уксусной кислотой, которая выступает также как ускоритель реакций нуклеофильного присоединения и последующей дегидратации [138].

При спирициклизации гомолога фенола или индола нарушается ароматичность [139]. Предложена новая стратегия получения спирициклических со-

Схема 47

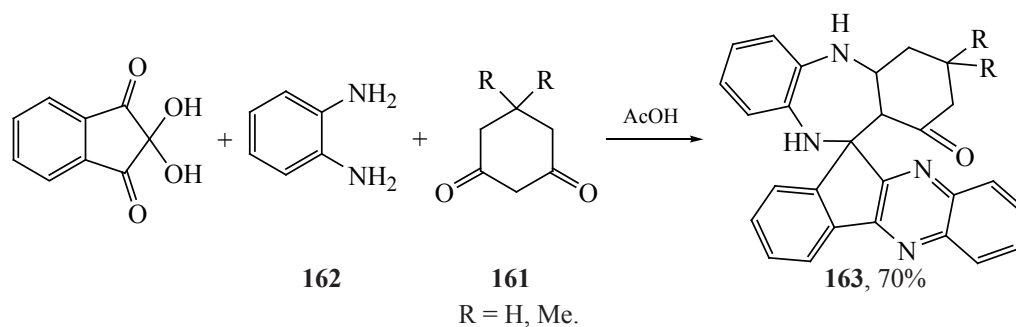
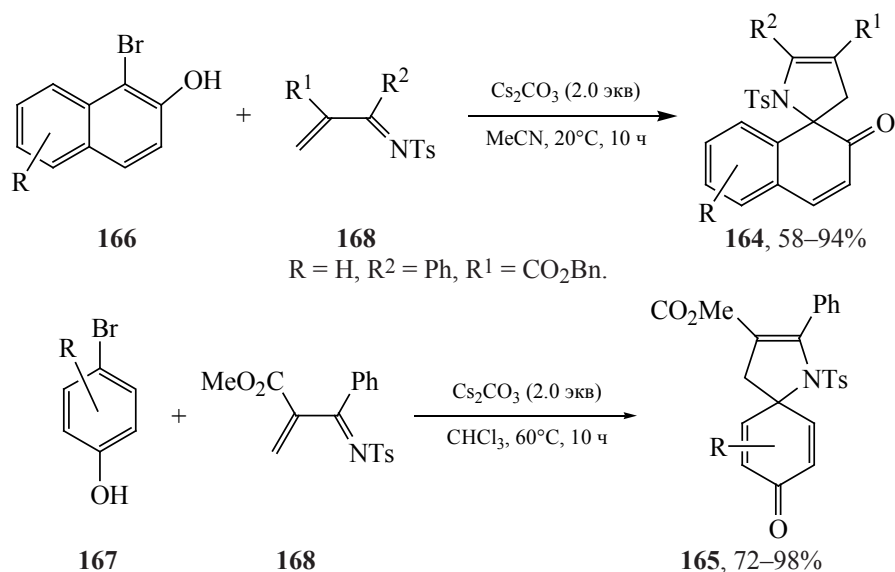


Схема 48



единений **164** или **165**, которая включает взаимодействие  $\alpha$ -бром- $\beta$ -нафтолов **166** или 4-бромфенолов **167** с *N*-тозилзамещенными пропенилиденами **166** в мягких условиях. В случае *para*-бромфенолов **167** для улучшения продуктивности реакции требуется нагревание смеси до 60°C (схема 48) [140].

При селенировании или теллурировании алкинов **169** при электрохимическом окислении получены продукты деароматической спироциклизации **170**. Предполагается, что эти спиросоединения могут образоваться в радикальной каскадной реакции с диселенидами или дителлуридами **171** – предшественниками радикалов селена или теллура (схема 49) [141].

Гидразоноилхлориды находят применение при получении разнообразных азотсодержащих ор-

ганических соединений [142], в том числе и спироциклов [143]. Кипячением раствора алкалоида трипантрина **172** и арилгидразоноилхлорида **173** в ацетонитриле с триэтиламинном получено спиросоединение **174**. Предполагается, что в результате дегидрохлорирования предшественника **173** под действием Et<sub>3</sub>N образуется нитрилимин **175**, 1,3-диполярное присоединение которого к группе C=O трипантрина **172** дает финальный продукт **174** (схема 50) [144]. Данное исследование открывает возможности получения с высокими выходами новых производных алкалоида трипантрина, которые проявляют высокую противотуберкулезную активность.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтез спироциклических соединений остается важным направлением исследований в органи-

Схема 49

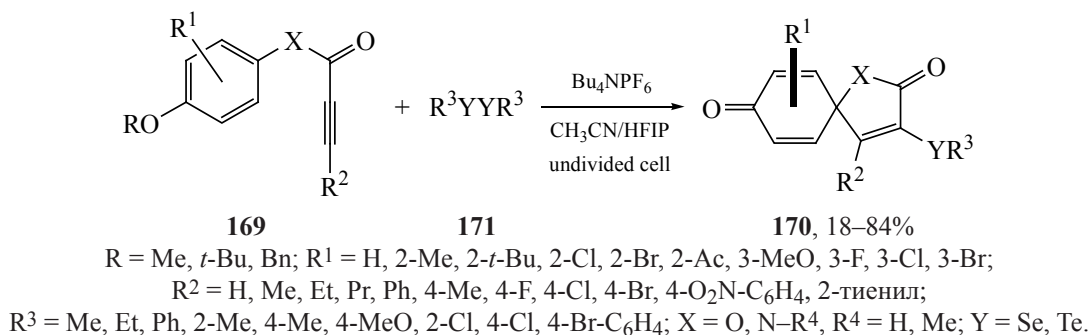
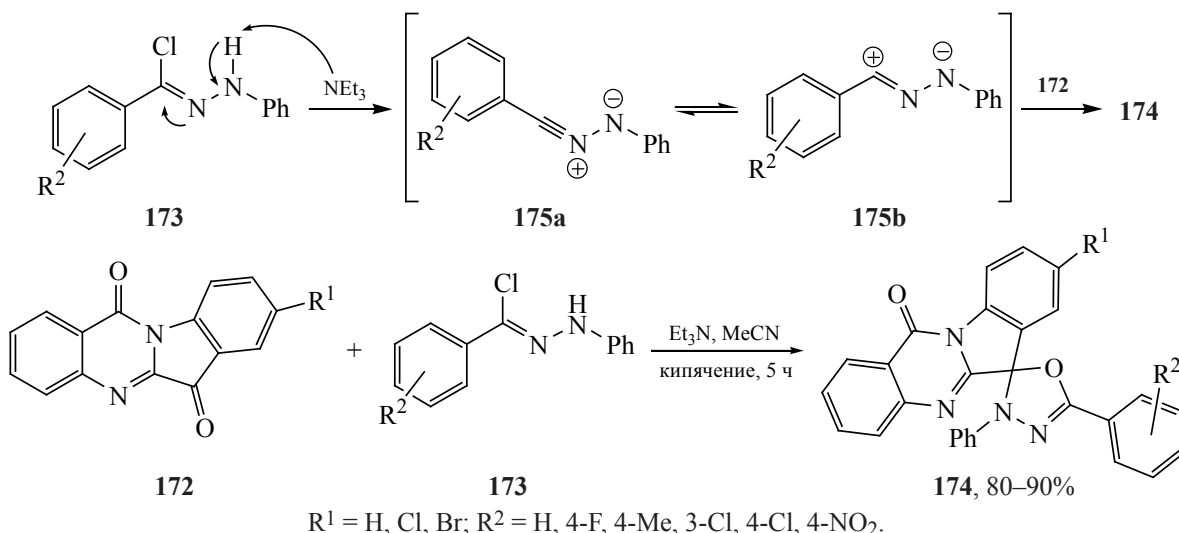


Схема 50



ческой химии. При получении гетероциклов этого ряда широкое применение находят производные изатина или инденохиноксолины. В реакции этих кетокарбонильных гетероциклов с аминокислотами образуются азометинилиды, а при взаимодействии с производными малоновой кислоты, 1,3-дионами, ацетоуксусным эфиром – продукты конденсации Кнёвенагеля – ключевые интермедиаты при построении каркаса молекулы со спироуглеродным фрагментом. В качестве диполярофилов часто используются нитроалкены, нитрохромены и другие активированные олефины. Многие из синтезируемых спироциклических соединений проявляют широкий спектр биологической активности и могут быть использованы в качестве полупродуктов в органическом синтезе.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках программы «Новые подходы и усовершенствование известных стратегий направленного синтеза поли-, би- и моноциклических N,N-, N,O-, S,O-содержащих гетероциклов с выявлением их биологической, антикоррозионной активностей и разработкой технологии практической реализации полученных соединений с соответствующими свойствами». государственное задание (номер госрегистрации темы в ЕГИСУ 122031400274-4).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гатауллин Раил Рафкатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3269-2729>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yavari I., Safaei M., Halvagar M.R., Bayat M., Nasri S. *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*, 853–860. doi 10.1007/s00706-020-02607-4
2. Jackl M.K., Gordon Ch.P., Copéret Ch., Bode J.W. *Helv. Chim. Acta.* **2020**, *103*, e2000179. doi 10.1002/hlca.202000179
3. Cihan-Üstündağ G., Naesens L., Şatana D., Erköse-Genç G., Mataracı-Kara E., Çapan G. *Monatsh. Chem.* **2019**, *150*, 1533–1544. doi 10.1007/s00706-019-02457-9
4. Mlostoń G., Heimgartner H. *J. Sulfur Chem.* **2020**, *41*, 672–700. doi 10.1080/17415993.2020.1780237
5. Алимарданов Х.М., Велиева Ф.М., Дадашова Н.Р. *ЖИХ.* **2018**, *91*, 1658–1666. [Alimardanov Kh.M., Velieva F.M., Dadashova N.R. *Russ. J. Appl. Chem.* **2018**, *91*, 1882–1889.] doi 10.1134/S1070427218110204
6. Медведева С.М., Крысин М.Ю., Зубков Ф.И., Никитина Е.В., Шихалиев Х.С. *ХГС.* **2014**, *50*, 1388–1399. [Medvedeva S.M., Krysin M.Yu., Zubkov F.I., Nikitina E.V., Shikhaliev Kh.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1280–1290.] doi 10.1007/s10593-014-1590-4
7. Савоськин М.В., Капкан Л.М., Вайман Г.Е., Вдовиченко А.Н., Горкуненко О.А., Ярошенко А.П., Попова А.Ф., Машенко А.Н., Ткачева В.А., Волошина М.Л., Потапова Ю.Ф. *ЖИХ.* **2007**, *80*, 32–38. [Savos'kin M.V., Kapkan L.M., Vaiman G.E.,

- Vdovichenko A.N., Gorkunenko O.A., Yaroshenko A.P., Popov A.F., Mashchenko A.N., Tkachev V.A., Voloshin M.L., Potapov Yu.F. *Russ. J. Appl. Chem.* **2007**, *80*, 31–37. doi 10.1134/S1070427207010065
8. Marinova P., Marinov M., Kazakova M., Feodorova Y., Blazheva D., Slavchev A., Sbirikova-Dimitrova H., Sarafian V., Stoyanov N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 939–946. doi 10.1134/S1070363221050273
9. Yoshimura M., Dieckmann M., Dakas P.-Y., Fonné-Pfister R., Screpanti C., Hermann K., Rendine S., Quinodoz P., Horoz B., Catak S., De Mesmaeker A. *Helv. Chim. Acta.* **2020**, *103*, e2000017. doi 10.1002/hlca.202000017
10. Wang L., Zhang F., Liu T., Zhang W., Li Y., Cai B., He L., Guo Y., Yang X., Xu B., Gardner J.M., Kloos L., Sun L. *J. Energy Chem.* **2021**, *55*, 211–218. doi 10.1016/j.jechem.2020.06.062
11. Kido M., Ichihara T., Otsuka H., Takeda Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3324–3326. doi 10.1248/cpb.40.3324
12. Takeda Y., Ichihara T., Otsuka H., Kido M. *Phytochemistry.* **1993**, *33*, 643–646. doi 10.1016/0031-9422(93)85465-4
13. Huang Y., Tang G., Ren D., Zeng J.-L., Li X. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 42–46. doi 10.1007/s10593-020-02620-9
14. Махмудиярова Н.Н., Шангараев К.Р., Мещерякова Е.С., Тюмкина Т.В., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *XTC.* **2019**, *55*, 1111–1119. [Makhmudiyarova N.N., Shangaraev K.R., Meshcheryakova E.S., Tyumkina T.V., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1111–1119.] doi 10.1007/s10593-019-02586-3
15. Талыбов Г.М., Мамедбейли Э.Г., Юсубов Ф.В. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 2080–2084. [Talybov G.M., Mamedbeyli E.G., Yusubov F.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 2684–2688.] doi 10.1134/S1070363218120344
16. James M.J., O'Brien P., Taylor R.J.K., Unsworth W.P. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2856–2881. doi 10.1002/chem.201503835
17. Siitonen J.H., Lira S., Yousufuddin M., Kürti L. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2051–2053. doi 10.1039/D0OB00270D
18. Fraley A.E., Haatveit K.C., Ye Y., Kelly S.P., Newmister S.A., Yu F., Williams R.M., Smith J.L., Houk K.N., Sherman D.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2244–2252. doi 10.1021/jacs.9b09070
19. Zhu L., Cao F., Su X., Li C.-Y., Lin B., Wang H.-F., Yao X.-S., Zhang X., Jia J.-M., Liu H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8580–8587. doi 10.1021/acs.joc.0c00949
20. Todoroki K., Funasaki M., Etoh T., Matsuzaki K., Ohsaki A. *Tetrahedron.* **2021**, *98*, 132383. doi 10.1016/j.tet.2021.132383
21. Očenášová L., Budovská M., Očenáš P., Tomášková N., Pilátová M., Mojžiš J. *Tetrahedron.* **2021**, *77*, 131772. doi 10.1016/j.tet.2020.131777
22. Xiao J., Zhao J., Wang Y.-W., Luo G., Peng Y. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 9840–9843. doi 10.1039/D1OB02055B
23. Candia M., Altamura C., Denora N., Cellamare S., Nuzzolese M., De Vito D., Воскресенский Л.Г., Варламов А.В., Altomare C.D. *XTC.* **2017**, *53*, 357–363. [Candia M., Altamura C., Denora N., Cellamare S., Nuzzolese M., De Vito D., Voskressensky L.G., Varlamov A.V., Altomare C.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 357–363.] doi 10.1007/s10593-017-2057-1
24. Ramana Kishore N., Ashok D., Sarasija M., Murthy N.Y.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 1015–1019. doi 10.1134/S1070363218050298
25. Ashok D., Gundu S., Aamate V.K., Devulapally M.G., Reddy M.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 708–717. doi 10.1134/S1070363215030305
26. Yang S.-Y., Tian Q.-S., Yu Y.-J., Zou S.-N., Li H.-C., Khan A., Wu Q.-H., Jiang Z.-Q., Liao L.-S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10628–10637. doi 10.1021/acs.joc.0c01200
27. Che W., Wen D.C., Zhu S.-F., Zhou Q.-L. *Helv. Chim. Acta.* **2019**, *102*, e1900023. doi 10.1002/hlca.201900023
28. Yang S., Che W., Wu H.-L., Zhu S.-F., Zhou Q.-L. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1977–1980. doi 10.1039/C6SC03764J
29. Нетреба Е.Е., Сомов Н.В. *Ж. Неорг. хим.* **2017**, *62*, 1302–1307. [Netreba E.E., Somov N.V. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2017**, *62*, 1293–1298.] doi 10.1134/S003602361710014X
30. Badart M.P., Hawkins B.C. *Synthesis.* **2021**, *53*, 1683–1705. doi 10.1055/a-1379-2312
31. Егоров В.А., Гималова Ф. А., Селезнева Н.К., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 1296–1299. [Egorov V.A., Gimalova F.A., Selezneva N.K., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1279–1282.] doi 10.1134/S1070428013090066
32. Suresh P., Thamocharan S., Ganesan S.S. *ChemistrySelect.* **2021**, *6*, 2036–2040. doi 10.1002/slct.202004150
33. Liu Y., Zhang X., Zeng R., Zhang Y., Dai Q.-S., Leng H.-J., Gou X.-J., Li J.-L. *Molecules.* **2017**, *22*, 1882. doi 10.3390/molecules22111882

34. Chouhan P.S., Singh D., Sharma P.P.G., Kant R., Shukla S.K., Chauhan P.M.S. *ChemistrySelect*. **2021**, 6, 1216–1222. doi 10.1002/slct.202003936
35. Кошелева Е.А., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Зубков Ф.И., Рыжкова Е.А., Презент М.А. *ХТС*. **2016**, 52, 578–582. [Kosheleva Ye.A., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Zubkov F.I., Ryzhkova E.A., Prezent M.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 578–582.] doi 10.1007/s10593-016-1935-2
36. Гладков Е.С., Сирко С.М., Мусатов В.И., Шишкина С.В., Ткаченко И.Г., Комыхов С.А., Десенко С.М. *ХТС*. **2018**, 54, 1139–1144. [Gladkov E.S., Sirko S.M., Musatov V.I., Shishkina S.V., Tkachenko I.G., Komukhov S.A., Desenko S.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 1139–1144.] doi 10.1007/s10593-019-02405-9
37. Бойченко М.А., Анисович К.В., Шад М.С., Жохов С.С., Рыбаков В.Б., Дехаен В., Трушков И.В., Иванова О.А. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 817–822. [Boichenko M.A., Anisovich K.V., Shad M.S., Zhokhov S.S., Rybakov V.B., Dehaen W., Trushkov I.V., Ivanova O.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 817–822.] doi 10.1007/s10593-021-02985-5
38. Салиева Л.М., Сливка Н.Ю., Мельник Д.А., Русанов Е.Б., Васкевич Р.И., Вовк М.В. *ХТС*. **2018**, 54, 130–137. [Saliyeva L.M., Slyvka N.Yu., Mel'nyk D.A., Rusanov E.B., Vas'kevich R.I., Vovk M.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 130–137.] doi 10.1007/s10593-018-2244-8
39. Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 7–49. [Gataullin R.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1–44.] doi 10.1134/S1070428018010013
40. Xiao W., Yang Q.-Q., Chen Z., Ouyang Q., Du W., Chen Y.-C. *Org. Lett.* **2018**, 20, 236–239. doi 10.1021/acs.orglett.7b03598
41. Zhou L., Yan W.G., Sun X.L., Wang L., Tang Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 18964–18969. doi 10.1002/anie.202007068
42. Pertschi R., Brun E., de Aguirre A., Guénée L., Poblador-Bahamonde A.I., Lacour J. *Helv. Chim. Acta.* **2021**, 104, e2100122. doi 10.1002/hlca.202100122
43. Shen C., Yang Y., Wei L., Dong W.-W., Chung L.W., Wan C.-J. *iScience*. **2019**, 11, 146–159. doi 10.1016/j.isci.2018.12.010
44. Gataullin R.R. *Helv. Chim. Acta.* **2020**, 103, e2000137. doi 10.1002/hlca.202000137
45. Liang W., Jiang K., Du F., Yang J., Shuai L., Ouyang Q., Chen Y.-C., Wie Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 19222–19228. doi 10.1002/anie.202007825
46. Chen M.-N., Di J.-Q., Li J.-M., L.-Mo P., Zhang Z.-H. *Tetrahedron*. **2020**, 76, 131059. doi 10.1016/j.tet.2020.131059
47. Рыжков Ф.В., Элинсон М.Н., Рыжкова Ю.Е., Верещагин А.Н., Фахрутдинов А.Н., Егоров М.П. *ХТС*. **2021**, 57, 672–678. [Ryzhkov F.V., Elinson M.N., Ryzhkova Y.E., Vereshchagin A.N., Fakhrutdinov A.N., Egorov M.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 672–678.] doi 10.1007/s10593-021-02966-8
48. Taheri M., Mirza B., Zeeb M. *J. Nanostructure Chem.* **2018**, 8, 421–429. doi 10.1007/s40097-018-0282-5
49. Makarem S., Karimi P. *Monatsh. Chem.* **2019**, 150, 2053–2059. doi 10.1007/s00706-019-02520-5
50. Makarem S. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 1599–1604. doi 10.1002/jhet.3885
51. Jadidi K., Ghahremanzadeh R., Bazgir A. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 341–344. doi 10.1021/cc800167h
52. Ghadiri S., Bayat M., Hosseini F.S. *Monatsh. Chem.* **2019**, 150, 1079–1084. doi 10.1007/s.00706-019-2356-6
53. Aly A.A., El-Sheref E.M., Mourad A.-F.E., Brown A.B., Bräse S., Bakheet M.E.M., Nieger M. *Monatsh. Chem.* **2018**, 149, 635–644. doi 10.1007/s00706-017-2078-6
54. Григорив Г.В., Лера Д.А., Zaprutko L., Gzella A.K., Wiczorek-Dziurla E., Черных В.П., Шемчук Л.А. *ХТС*. **2019**, 55, 254–260. [Grygoriv G.V., Lega D.A., Zaprutko L., Gzella A.K., Wiczorek-Dziurla E., Chernykh V.P., Shemchuk L.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 254–260.] doi 10.1007/s10593-019-02450-4
55. Барачевский В.А. *Росс. хим. ж.* **2021**, 65, 6–18. [Barashevsky V.A. *Ros. Khim. Zh.* **2021**, 65, 6–18.]
56. Савельев М.А., Барачевский В.А. *Росс. хим. ж.* **2020**, 64, 19–34. [Savel'ev M.A., Barachevsky V.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, 91, 1889–1904.] doi 10.1134/S1070363221090358
57. Fleming C.L., Li S., Grötli M., Andréasson J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 14069–14072. doi 10.1021/jacs.8b09523
58. Tanaka M., Ikeda T., Xu Q., Ando H., Shibutani Y., Nakamura M., Sakamoto H., Yajima S., Kimura K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7, 2223–2227. doi 10.1021/jo0162843
59. Козленко А.С., Пугачев А.Д., Ожогин И.В., El-Sewify I.M., Лукьянов Б.С. *ХТС*. **2021**, 57, 984–989. [Kozlenko A.S., Pugachev A.D., Ozhogin I.V., El-Sewify I.M., Lukyanov B.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 984–989.] doi 10.1007/s10593-021-03010-5
60. Kozlenko A.S., Makarova N.I., Ozhogin I.V., Pugachev A.D., Lukyanova M.B., Rostovtseva I.A., Borodkin G.S., Stankevich N.V., Metelitsa A.V., Lukya-

- nov B.S. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 403–406. doi 10.1016/j.mencom.2021.04.040
61. Пугачев А.Д., Муханов Е.Л., Ожогин И.В., Козленко А.С., Метелица А.В., Лукьянов Б.С. *ХГС.* **2021**, *57*, 122–130. [Pugachev A.D., Mukhanov E.L., Ozhogin I.V., Kozlenko A.S., Metelitsa A.V., Lukyanov B.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 122–130.] doi 10.1007/s10593-021-02881-y
62. Сальникова Т.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 652–653. [Sal'nikova T.V., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 657–658. doi 10.1134/S1070428018040243
63. Lotlikar O.A., Dandekar S.N., Ramana M.M.V., Rathod S.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2021**, *47*, 199–207. doi 10.1134/S1068162021010131
64. Погосян С., Погосян М. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1821–1825. [Poghosyan S., Poghosyan M. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1821–1825.] doi 10.1134/S1070428019120029
65. Погосян С.А., Погосян М.В., Арутюнян А.А. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 204–209. [Pogosyan S.A., Pogosyan M.V., Arutyunyan A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 213–217.] doi 10.1134/S1070428020020062
66. Patel N., Patel U., Dadhania A. *Res. Chem. Intermed.* **2021**, *47*, 2189–2206. doi 10.1007/s11164-021-04405-x
67. Чунаев Ю.М., Пржиялговская Н.М., Гальберштам М.А. *ХГС.* **1981**, 649–653. [Chunaev Y.M., Przhiyalgovskaya N.M., Gal'bershtam M.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1981**, *17*, 476–479. doi 10.1007/BF00505693
68. Лаптев А.В., Беликов Н.Е., Лукин А.Ю., Строкач Ю.П., Барачевский В.А., Алфимов М.В., Демина О.В., Швец В.И., Складнев Д.А., Ходонов А.А. *Биоорг. хим.* **2008**, *34*, 276–284. [Laptev A.V., Belikov N.E., Lukin A.Yu., Strokach Yu.P., Varachevsky V.A., Alfimov M.V., Demina O.V., Shvets V.I., Skladnev D.A., Khodonov A.A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2008**, *34*, 252–260.] doi 10.1134/S1068162008020179
69. Пугачев А.Д., Ткачев В.В., Алдошин С.М., Макарова Н.И., Ростовцева И.А., Метелица А.В., Станкевич Н.В., Шилов Г.В., Лукьянов Б.С. *ЖОХ.* **2021**, *91*, 1027–1035. [Pugachev A.D., Tkachev V.V., Aldoshin S.M., Makarova N.I., Rostovtseva I.A., Metelitsa A.V., Stankevich N.V., Shilov G.V., Lukyanov B.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 1297–1304.] doi 10.1134/S1070363221070069
70. Wang J., Rong Q., Zhao L., Pan X., Zhao L., Zhao K., Hu L. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11240–11249. doi 10.1021/acs.joc.0c01315
71. Zhao K., Zhi Y., Shu T., Valkonen A., Rissanen K., Enders D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12104–12108. doi 10.1002/anie.201606947
72. Poornachandran M., Muruganantham R., Raghunathan R. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 141–150. doi 10.1080/00397910500333241
73. Hui Y., Zhang Y., Li J., Yu B., Han B., Wang Y., Xia J., Zhang S., Chen W. *Tetrahedron.* **2021**, *93*, 132283. doi 10.1016/j.tet.2021.132283
74. Барков А.Ю., Зимницкий Н.С., Коротаев В.Ю., Кутяшев И.Б., Мошкин В.С., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2017**, *53*, 451–459. [Barkov A.Yu., Zimnitskiy N.S., Korotaev V.Yu., Kutyashev I.B., Moshkin V.S., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 451–459.] doi 10.1007/s10593-017-2074-0
75. Кутяшев И.Б., Барков А.Ю., Зимницкий Н.С., Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2019**, *55*, 861–874. [Kutyashev I.B., Barkov A.Yu., Zimnitskiy N.S., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 861–874.] doi 10.1007/s10593-019-02550-1
76. Коротаев В.Ю., Барков А.Ю., Ежикова М.А. Кодесс М.И., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2015**, *51*, 531–540. [Korotaev V.Yu., Barkov A.Yu., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 531–540.] doi 10.1007/s10593-015-1733-2
77. Гатаулина А.Р., Гатауллин Р.Р. *ЖОХ.* **2020**, *90*, 1070–1101. [Gataullina A.R., Gataullin R.R. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 1255–1284.] doi 10.1134/S1070363220070130
78. Kutyashev I.B., Ulitko M.V., Barkov A.Yu., Zimnitskiy N.S., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 18495–18504. doi 10.1039/c9nj04498a
79. Кутяшев И.Б., Барков А.Ю., Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2019**, *55*, 529–540. [Kutyashev I.B., Barkov A.Yu., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 529–540.] doi 10.1007/s10593-019-02490-w
80. Коротаев В.Ю., Барковский С.В., Кутяшев И.Б., Улитко М.В., Барков А.Ю., Зимницкий Н.С., Кочнев И.А., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2021**, *57*, 679–690. [Korotaev V.Yu., Barkovskii S.V., Kutyashev I.B., Ulitko M.V., Barkov A.Yu., Zimnitskiy N.S., Kochnev I.A., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 679–690.] doi 10.1007/s10593-021-02967-7
81. Lei C.-W., Zhang C.-B., Wang Z.-H., Xie K.-X., Zhao J.-Q., Zhou M.-Q., Zhang X.-M., Xua X.-Y., Yuan W.-C. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 499–506. doi 10.1039/C9QO01039D
82. Кутяшев И.Б., Кочнев И.А., Черепкова А.А., Кутяшев И.Б., Кочнев И.А., Черепкова А.А., Зимницкий Н.С., Барков А.Ю., Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2020**, *56*, 1302–1313. [Kutyashev I.B.,

- Kochnev I.A., Cherepkova A.A., Zimnitskiy N.S., Barkov A.Yu., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1302–1313. doi 10.1007/s10593-020-02815-0
83. Кутяшев И.Б., Улитко М.В., Барков А.Ю., Зимницкий Н.С., Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я. *ХГС*. **2021**, *57*, 751–763. [Kutyashev I.B., Ulitko M.V., Barkov A.Y., Zimnitskiy N.S., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 751–763.] doi 10.1007/s10593-021-02979-3
84. Okino T., Hoashi Y., Takemoto Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673. doi 10.1021/ja036972z
85. Liu X.-W., Chang S.-Q., Wang Q.-L., Chen S., Wang J.-X., Zhou W., Zhou Y. *Synthesis*. **2020**, *52*, 3018–3028. doi 10.1055/s-0040-1707895
86. Изместьев А.Н., Газиева Г.А., Кравченко А.Н. *ХГС*. **2020**, *56*, 255–264. [Izmest'ev A.N., Gazieva G.A., Kravchenko A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 255–264.] doi 10.1007/s10593-020-02654-z
87. Novotortsev V.K., Kukushkin M.E., Tafenko V.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 320–321. doi 10.1016/j.mencom.2020.05.020
88. Павловска Т.Л., Липсон В.В., Шишкина С.В., Мусатов В.И., Борисов А.В., Мазепа А.В. *ХГС*. **2021**, *55*, 679–683. [Pavlovska, T.L., Lipson, V.V., Shishkina, S.V., Musatov V.I., Borisov A.V., Mazepa A.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *55*, 679–683.] doi 10.1007/s10593-019-02517-2
89. Liu X.-W., Yue J., Li Z., Wu D., Tian M.-Y., Wang Q.-L., Zhou Y. *Tetrahedron*. **2020**, *76*, 131678. doi 10.1016/j.tet.2020.131678
90. You Y., Lu W.-Y., Wang Z.-H., Chen Y.-Z., Xu X.-Y., Zhang X.-M., Yuan W.-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4453–4457. doi 10.1021/acs.orglett.8b01730
91. Gui H.-Z., Gao Y.-N., Wei Y., Shi M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10038–10043. doi 10.1002/chem.201801971
92. Xiong Y., Han X.-X., Lu Y., Wang H.-J., Zhang M., Liu X.-W. *Tetrahedron*. **2021**, *87*, 132112. doi 10.1016/j.tet.2021.132112
93. Zou C., Han Y., Zeng C., Zhang T.Y., Ye J., Song G. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 377–380. doi 10.1016/j.ccllet.2019.07.052
94. Liu S., Mao Q., Zhong Y., Xue J., Chen B., Zhao Q., Huang W. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *62*, 152687. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152687
95. Bhaskara V.U., Shashank R., Krishna S., Tripathi N., Singh R.P. *Synthesis*. **2020**, *52*, 2551–2562. doi 10.1055/s-0040-1707907
96. Huanga T., Liua L., Wang Q., Wu M., Kong D. *Synthesis*. **2020**, *52*, 1387–1397. doi 10.1055/s-0039-1691597
97. Raju R., Raghunathan R., Arumugam N., Almansour A.I., Kumar R.S. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152661. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152661
98. Павловска Т.Л., Липсон В.В., Шишкина С.В., Мусатов В.И., Ничаенко Ю.А., Доценко В.В. *ХГС*. **2017**, *53*, 460–467. [Pavlovska T.L., Lipson V.V., Shishkina S.V., Musatov V.I., Nichaenko J.A., Dotsenko V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 460–467.] doi 10.1007/s10593-017-2075-z
99. Zhang M., Yang W., Li K., Sun K., Ding J., Yang L., Zhu C. *Synthesis*. **2019**, *51*, 3847–3858. doi 10.1055/s-0037-1611900
100. Budovská M., Tischlerová V., Mojžiš J., Kozlov O., Gondová T. *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*, 63–77. doi 10.1007/s00706-019-02528-x
101. Wang Y., Wang X., Lin J., Yao B., Wang G., Zhao Y., Zhang X., Lin B., Liu Y., Cheng M., Liu Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1483–1492. doi 10.1002/adsc.201701576
102. de Lucas A.I., Vega J.A., Matesanz E., Linares M.L., Molina A.G., Tresadern G., Lavreysen H., Trabanco A.A., Cid J.M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 303–308. doi 10.1021/acsmchemlett.9b00350
103. Lin H., Tan Y., Liu W.-J., Zhang Z.-C., Sun X.-W., Lin G.-Q. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4024–4026. doi 10.1039/C3CC40690C
104. Yang M.-C., Peng C., Huang H., Yang L., He X.-H., Huang W., Cui H.-L., He G., Han B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6752–6755. doi 10.1021/acs.orglett.7b03516
105. Liu Q.-Q., Zheng C., You S.-L. *Tetrahedron*. **2021**, *77*, 131765. doi 10.1016/j.tet.2020.131765
106. Sharma G., Sharma R., Sharma M., Dandiad A., Bansal P. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, *39*, 318–328. doi 10.1134/S106816201303014X
107. Lalitha A., Vinoth N., Vadivel P. *Synlett*. **2021**, *32*, 708–712. doi 10.1055/s-0040-1706682
108. Jin Q., Zhang J., Jiang C., Zhang D., Gao M., Hu S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8410–8416. doi 10.1021/acs.joc.8b01055
109. Wang Z.Y., Yang T., Chen R., Ma X., Liu H., Wang K.K. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 24288–24292. doi 10.1039/d0ra03806g
110. Moghaddam F.M., Eslami M., Siahpoosh A., Hoda G. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 10318–10323. doi 10.1039/C8NJ06345A
111. Gu B., Wu S., Xu H., Yang W., Liu Z., Deng W. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 672–675. doi 10.1016/j.ccllet.2020.06.010

112. Kartikey K.D.D., Reddy M.S., Chowhan L.R. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152664. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152664
113. Cheng B., Lia Y., Zua B., Wang T., Wang R., Li Y., Zhai H. *Tetrahedron.* **2019**, *75*, 130775. doi 10.1016/j.tet.2019.130775
114. Cheng B., Zu B., Bao B., Li Y., Wang R., Zhai H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8228–8233. doi 10.1021/acs.joc.7b00990
115. Zhu M., Han Y., Liu C., Ma W., Yan C.-G. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1554–1557. doi 10.1016/j.ccl.2019.12.028
116. Sapnakumari M., Narayana B., Shashidhara K.S., Sarojini B.K. *J. Taibah Univ. Sci.* **2017**, *11*, 1008–1018. doi 10.1016/j.jtusci.2017.04.002
117. Зимницкий Н.С., Барков А.Ю., Кутяшев И.Б., Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2021**, *57*, 743–750. [Zimnitskiy N.S., Barkov A.Yu., Kutyashev I.B., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 743–750.] doi 10.1007/s10593-021-02978-4
118. Коротаев В.Ю., Зимницкий Н.С., Деникаев А.Д., Барков А.Ю., Кутяшев И.Б., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2021**, *57*, 81–91. [Korotaev V.Yu., Zimnitskiy N.S., Denikaev A.D., Barkov A.Yu., Kutyashev I.B., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 81–91.] doi 10.1007/s10593-021-02871-0
119. Kuntiyong P., Kunita N., Inprung N., Phakdeeyothin K., Buaphan A., Thammaphichai K. *Tetrahedron.* **2020**, *76*, 131261. doi 10.1016/j.tet.2020.131261
120. Wu Y.-C., Cui B.-D., Long Y., Han W.-Y., Wan N.-W., Yuan W.-C., Chen Y.-Z. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1702–1713. doi 10.1002/adsc.202001309
121. Chen L., He J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5203–5219. doi 10.1021/acs.joc.9b03164
122. Осипов Д.В., Демидов М.Р., Осянин В.А., Климович Ю.Н. *ХГС.* **2021**, *57*, 1045–1050. [Osipov D.V., Demidov M.R., Osyanin V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 1045–1050.] doi 10.1007/s10593-021-03020-3
123. Zhang J.-Q., Gao Y., Song J., Hu D., Miao M., Ren H. *Synlett.* **2021**, *32*, 626–630. doi 10.1055/a-1327-6388
124. Wang L., Cao W., Mei H., Hu L., Feng X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4089–4093. doi 10.1002/adsc.201800937
125. Зайцева Е.Р., Смирнов А.Ю., Балеева Н.С., Баранов М.С. *ХГС.* **2021**, *57*, 695–899. [Zaitseva E.R., Smirnov A.Y., Baleeva N.S., Baranov M.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 695–699.] doi 10.1007/s10593-021-02969-5
126. Dong F., Wang X.S. *Heterocycl. Commun.* **2016**, *22*, 307–310. doi 10.1515/hc-2016-0116
127. Lou S.-J., Luo G., Yamaguchi S., An K., Nishiura M., Hou Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20462–20471. doi 10.1021/jacs.1c10743
128. Зубенко А.А., Морковник А.С., Диваева Л.Н., Сочнев В.С., Демидов О.П., Бодряков А.Н., Фетисов Л.Н., Кононенко К.Н., Бодрякова М.А., Клименко А.И. *ЖОХ.* **2021**, *91*, 792–798. [Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Sochnev V.S., Demidov O.P., Bodryakov A.N., Fetisov L.N., Kononenko K.N., Bodryakova M.A., Klimenko A.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 792–798. doi 10.1134/S1070363221050066
129. Мандзюк Л.З., Матийчук В.С., Чабан Т.И., Боднарчук О.В., Матийчук Ю.Е., Обушак М.Д. *ХГС.* **2020**, *56*, 1485–1490. [Mandzyuk L.Z., Matiychuk V.S., Chaban T.I. Bodnarchuk O.V., Matiychuk J.E., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1485–1490. doi 10.1007/s10593-020-02842-x
130. Malpani Y., Achary R., Kim S.Y., Jeong H.C., Kim P., Han S.B., Kim M., Lee C.-K., Kim J.N., Jung Y.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 534–544. doi 10.1016/j.ejmech.2013.01.015
131. Diyanatizadeh M.H., Yavari I. *J. Sulfur Chem.* **2016**, *37*, 54–60. doi 10.1080/17415993.2015.1089439
132. Karpov S.V., Kaukov Ya.S., Grigor'ev A.A., Nasakin O.E., Kaukova O.V., Tafeenko V.A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3758–3764. doi 10.1039/C6OB00092D
133. Каюков Ю.С., Карпов С.В., Григорьев А.А., Каюкова О.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1636–1639. [Kaukov Y.S., Karpov S.V., Grigor'ev A.A., Kayukova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1859–1861. doi 10.1134/S1070428020100322
134. Mousavi S.H., Mohammadzadeh M.R., Roshan Z., Jamaledini A., Arimitsu S. *ACS Omega.* **2020**, *5*, 18273–18288. doi 10.1021/acsomega.0c01934
135. Almansour A.I., Arumugam N., Kumar R.S. *J. King Saud Univ. Sci.* **2020**, *32*, 3059–3064. doi 10.1016/j.jksus.2020.08.013
136. Arumugam N., Almansour A.I., Kumar R.S., Dege N. *J. King Saud Univ. Sci.* **2020**, *32*, 2500–2504. doi 10.1016/j.jksus.2020.04.007
137. Воскобойник О.Ю., Коломоец О.С., Пальчиков В.А., Коваленко С.И., Беленичев И.Ф., Шишкина С.В. *ХГС.* **2017**, *53*, 1134–1147. [Voskoboynik O.Yu., Kolomoets O.S., Palchikov V.A., Kovalenko S.I., Belenichev I.F., Shishkina S.V. *Chem.*



- Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1134–1147.] doi 10.1007/s10593-017-2184-8
138. Ghalib R.M., Mehdi S.H., Malla A.M., Bogdanovic G.A., Trifunovic S.R., Alam M.G. *Arabian J. Chem.* **2020**, *13*, 7338–7345. doi 10.1016/j.arabjc.2020.08.011
139. Морозов В.В., Рожкова Ю.С., Дмитриев М.В., Шкляев Ю.В. *ЖОрХ*, **2018**, *54*, 1849–1852. [Morozov V.V., Rozhkova Yu.S., Dmitriev M.V., Shklyayev Yu.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1864–1867.] doi 10.1134/S1070428018120266
140. Ge Y., Qin C., Bai L., Hao J., Liu J., Luan X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 18985–18989. doi 10.1002/anie.202008130
141. Hua J., Fang Z., Bian M., Ma T., Yang M., Liu C., He W., Zhu N., Yang Z., Guo K. *ChemSusChem.* **2020**, *3*, 2053–2059. doi 10.1002/cssc.202000098
142. Giustiniano M., Meneghetti F., Mercalli V., Varese M., Giustiniano F., Novellino E., Tron G.C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5332–5335. doi 10.1021/ol502515b
143. Ren D., Kuang G., Li X. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 1117–1120. doi 10.1007/s10593-019-02401-z
144. Yavari I., Askarian-Amiri M., Taheri Z. *Monatsh. Chem.* **2019**, *150*, 1093–1099. doi 10.1007/s00706-019-2367-3

## New Approaches to Synthesis of Aryl Fused Heterocycles Containing of a Spirocarbon Center

I. Z. Musabirov and R. R. Gataullin\*

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,  
prosp. Octyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia  
\*e-mail: gataullin@anrb.ru*

Received December 27, 2021; revised December 30, 2021; accepted December 31, 2021

The article describes the synthesis of new spiro-linked aryl-fused heterocyclic compounds from isatins, oxindoles, indenoquinoxolines by their interaction with nitroalkene, chalcone in the presence of proline, thioproline, amino acids, malononitrile, cyclic and acyclic alkane-1,3-diones or aldehydes, ethers. Some representatives are mentioned that exhibit various types of biological activity.

**Keywords:** spirocycles, isatin, indenoquinoxaline, proline, chromene, coumarin