

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 547.7: 547.022: 544.165
doi: 10.48612/agmu/2022.3.2.6.19

3.4.2. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия
(фармацевтические науки)

ХИМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 11Н-ИНДЕНО[1,2-*b*]ХИНОКСАЛИН-2-ОНА

*Эльвина Нуритдиновна Кутлалиева¹, Екатерина Александровна Шустова¹,
Анатолий Валериевич Великородов^{1,2}

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева, Астрахань, Россия

Аннотация. В данном обзоре рассмотрены реакции функционализации по карбонильной группе 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-она и его применение в реакциях гетероциклизации, включая реакцию 1,3 дипольного циклоприсоединения. Продемонстрированы новые направления применения 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-она в органическом синтезе для создания широкого ряда соединений с тиокарбазонным, пиразольным, пиррольным, γ -лактонным, β -лактамым и другими фрагментами, имеющими различные виды биологической активности. Описанные производные особенно интересны, так как некоторые из них показали анти-ВИЧ, противомикробную, противораковую, противовоспалительную и другие виды активности, вследствие чего их синтез имеет большое значение в органической и медицинской химии.

Ключевые слова: 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-он, функционализация по карбонильной группе, гетероциклизация, 1,3-дипольное циклоприсоединение, биологическая активность

Для цитирования: Кутлалиева Э. Н., Шустова Е. А., Великородов А. В. Химия и биологическая активность 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-она // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 2. С. 6–19. doi: 10.48612/agmu/2022.3.2.6.19.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

CHEMISTRY AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 11H-INDENO[1,2-B]QUINOXALIN-2-ONE

Elvina N. Kutlaliyeva¹, Ekaterina A. Shustova¹, Anatoly V. Velikorodov^{1,2}

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State University named after V.N. Tatischev, Astrakhan, Russia

Abstract. This review considers the reactions of functionalization of carbonyl group of 11H-indeno [1, 2-*b*]quinoxalin-2-one and its application in the reactions of heterocyclization, including the 1,3 dipolar cycloaddition reaction. New areas of application of 11H-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-2-one in organic synthesis for the creation of a wide range of compounds with thiocarbazon, pyrazole, pyrrole, γ -lactone, β -lactam and other fragments with various types of biological activity are demonstrated. The described derivatives are interesting, because these compounds have anti-HIV, antimicrobial, anticancer, anti-inflammatory and other activities. As a result, the synthesis of the described derivatives has a great importance in organic and medicinal chemistry.

Keywords: 11H-indeno [1, 2-*b*]quinoxalin-2-one, functionalization of carbonyl group heterocyclization, 1, 3-dipolar cycloaddition, biological activity

For citation: Kutlaliyeva E. N., Shustova E. A., Velikorodov A. V. Scientific review chemistry and biological activity of 11h-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-2 one. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2022; 3 (2): 6–19. doi: 10.48612/agmu/2022.3.2.6.19 (In Russ.).

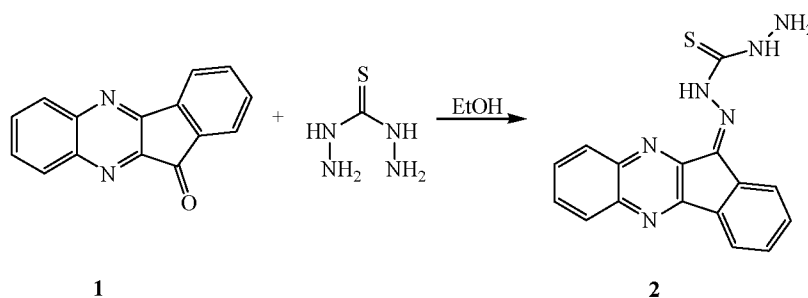
* © Кутлалиева Э.Н., Шустова Е. А., Великородов А. В., 2022

11*H*-Индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-он широко используется для получения производных, имеющих широкий спектр биологической активности. Данные производные являются универсальными соединениями для разработки потенциальных биоактивных агентов, они обладают широким спектром фармакологической активности, а именно противовоспалительной, антиканцерогенной, анти-ВИЧ [1] и активностью в качестве ингибитора киназ [2]. Также производные инденохиноксалина имеют большую область применения в синтезе красителей и полупроводников [3], а основания Шиффа, полученные из 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-она, обладают высокой цитотоксичностью и противовирусной активностью [4]. Исходя из всего перечисленного, можно сделать вывод, что синтез на основе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-она имеет большое значение в органической и медицинской химии.

1.1. Реакции функционализации по карбонильной группе 11*H*-индено[1,2-*b*] хиноксалин-2-она

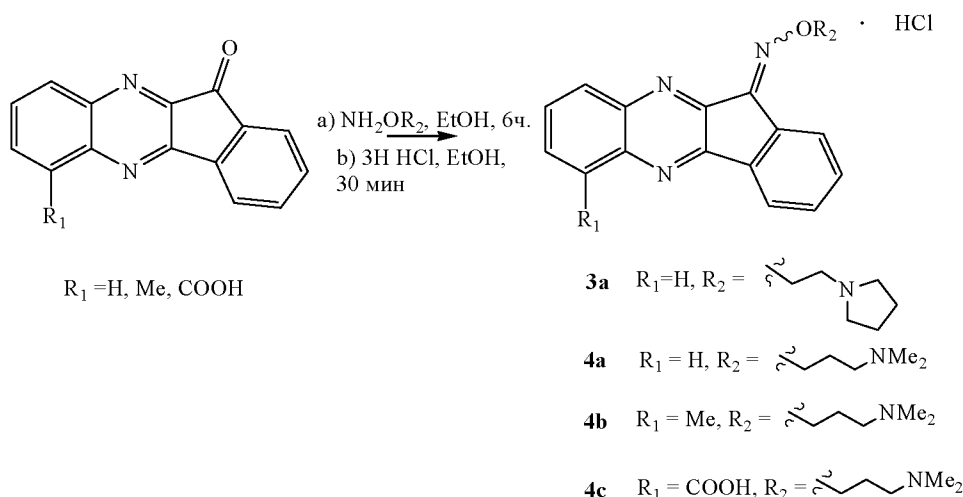
Авторами [4] был осуществлен синтез новых производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-она **1** с последующим тестированием на антимикробную активность. Установлено, что полученный в ходе кипячения эквимольных количеств инденохиноксалина с тиокарбонгидразидом в этаноле 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-илиден) тиокарбазон **2** с выходом 80 % обладает выраженной антимикробной активностью (схема 1).

Схема 1



Синтезирован ряд производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-она **3,4a-c** с выходами 75-87 %, которые исследованы на противоопухолевую активность [1]. Было показано, что введение аминоалкильной боковой цепи усиливает эффект ингибирования роста клеток, и соединения **3,4** проявляют умеренную антипролиферативную активность (схема 2).

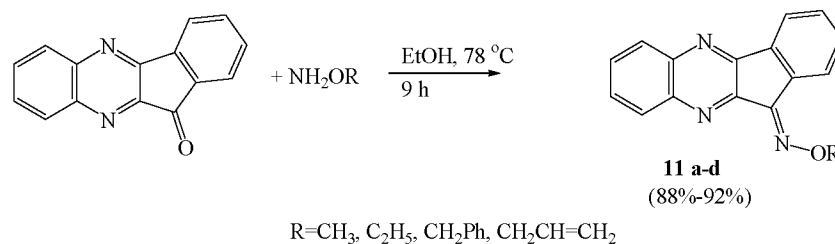
Схема 2



Ингибиторы семейства изоформ JNKкиназы (JNK1, JNK2, JNK3) участвуют в патогенезе многих сердечно-сосудистых, онкологических и психосоматических заболеваний. Эти ингибиторы представляют собой производные оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-она (IQ-1) и содержат O-ацилоксимные группы, проявляющие большую селективность в отношении JNK3 по сравнению с JNK1/2. Но из-за плохой растворимости в воде и органических растворителях, а также высокой токсичности представляет интерес синтез новых O-ацилоксимов, которые лишены этих недостатков. Авторами [5] были синтезированы O-замещенные оксимы **5-7** с выходами 45-87 % ацилированием IQ-1 по атому кислорода оксимной группы (схема 3).

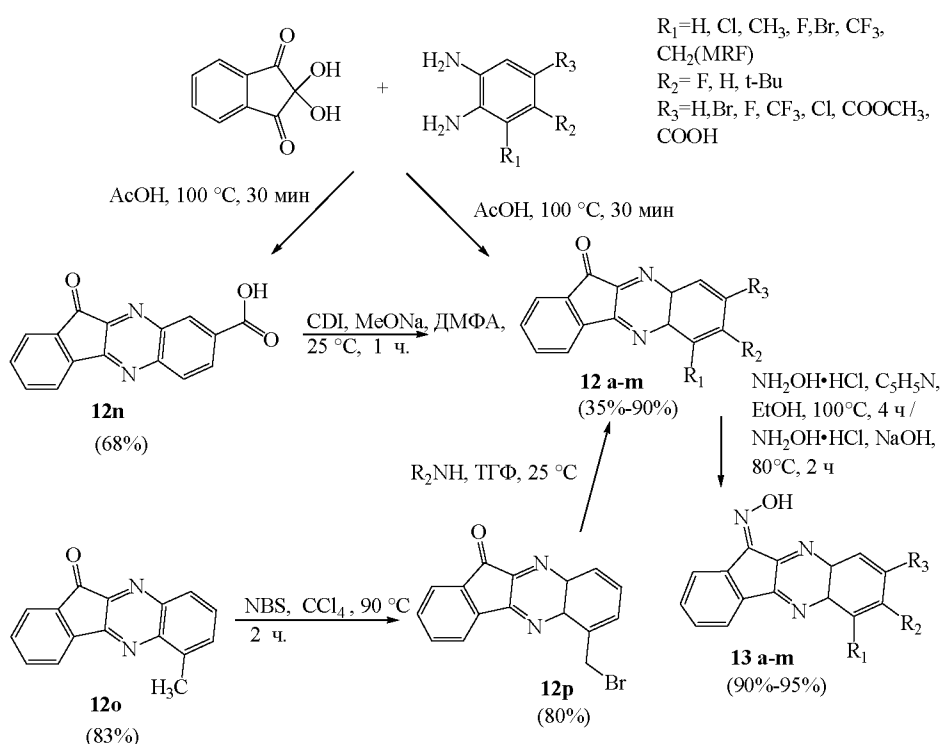
Удобным путем синтеза *O*-замещенных производных **11a-d** является синтез из соответствующего кетона по реакции оксимирования *O*-*R*-гидроксиламинами (схема 6).

Схема 6



В исследовании [8] были получены новые аналоги *11H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-она **12a-o**, **13a-m** с различными заместителями в тетрациклическом фрагменте (в основном в положении R^3 или комбинация R^3 с заместителями в R^1/R^2), а также исследовано их влияние на JNK1-3 (схема 7).

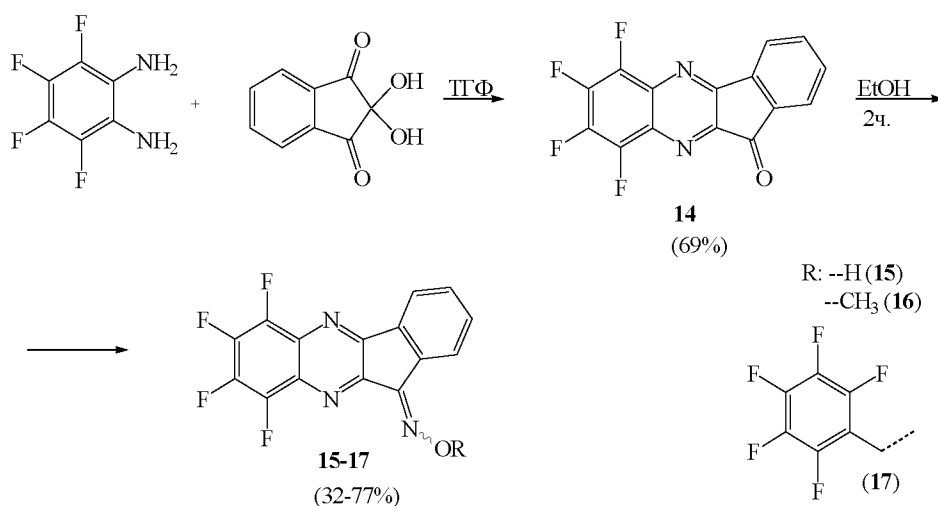
Схема 7



Кетоны **12a-o** были синтезированы циклоконденсацией нингидрина с замещенными 1,2-диаминобензолами в горячей уксусной кислоте с образованием смеси региоизомеров, содержание минорного изомера в большинстве случаев не превышало 10 %.

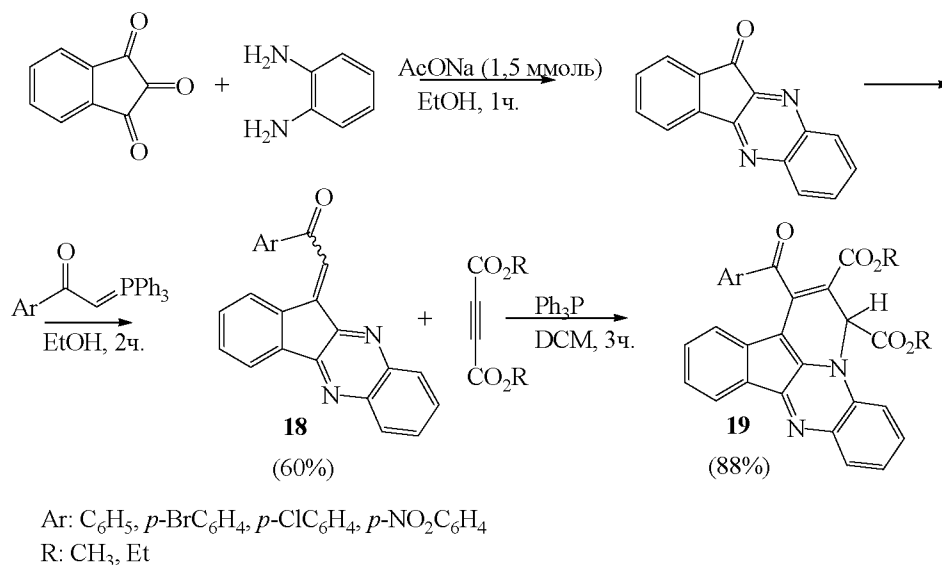
Оксимы **13a-m** синтезированы из соответствующих кетонов конденсацией с гидрохлоридом гидроксиламина в смеси пиридин/этанол при нагревании из-за их высокой растворимости в пиридине.

В настоящее время получено множество лекарственных средств, содержащих фтор, поскольку замена на него атомов Н в органических соединениях влияет положительно на фармакологическую активность. С целью расширения ряда перспективных биологически активных фторсодержащих соединений авторами [9] были синтезированы новые полифторированные производные *11H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-она **14-17**, которые представляют собой оксимы **15-17** (схема 8).

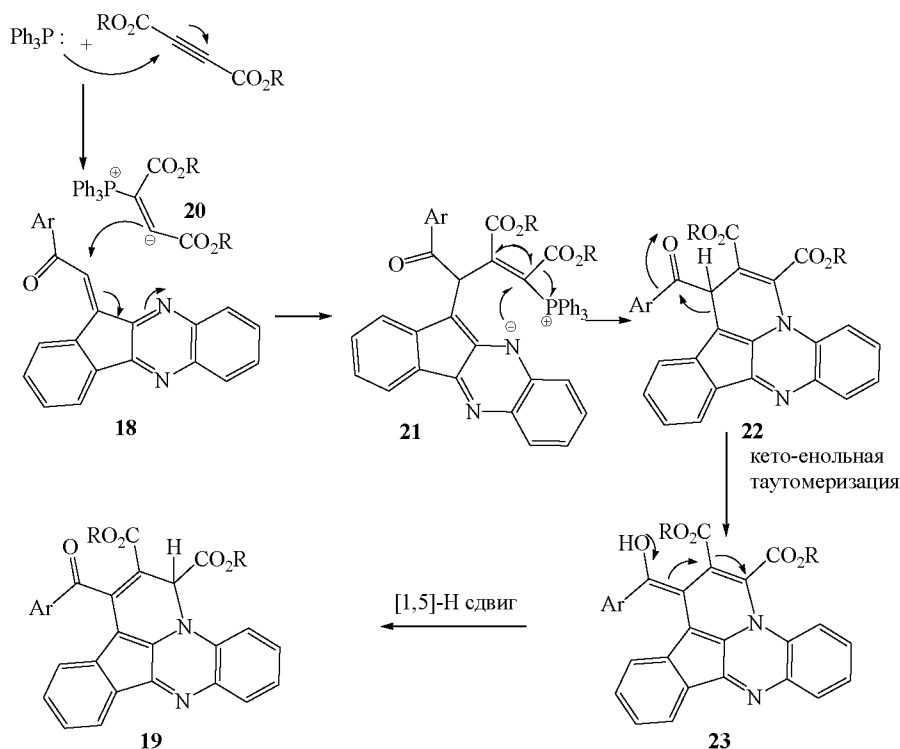


Согласно полученным спектральным данным, оксими **15-17** существуют в растворе в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров относительно связи C=N.

В работе [10] описан синтез новых диазабензо[*e*]ацефенантрилен-1,2-дикарбоксилатов **19a-g** посредством циклоприсоединения диалкилацетилендикарбоксилатов к 1-(4-арил)-2-(1*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-илиден) этанонам **18** в присутствии трифенилфосфина. Субстраты для этих превращений легко доступны посредством последовательной трехкомпонентной реакции нингидрина, фенилендиамина и 1-арил-2-(трифенилфосфоранилиден) этанона (схема 9).

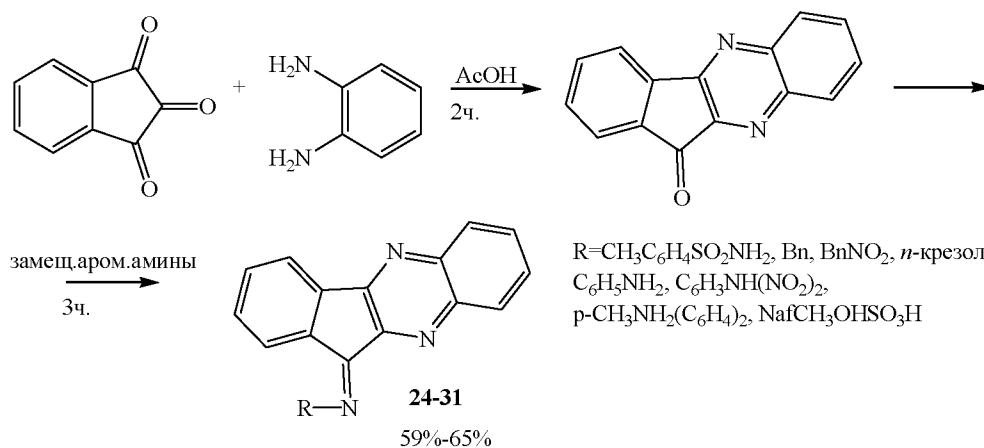


Предполагается, что начальное присоединение трифенилфосфина к диалкилацетилендикарбоксилату и последующая атака образовавшегося цвиттер-иона **20** на двойную связь соединения **18** дает интермедиат **21**. Затем соединение **21**, вероятно, циклизуется в интермедиат **22** посредством нуклеофильной атаки атомом азота сощеплением трифенилфосфина. Наконец, продукт **19** получают путем кето-енольной таутомеризации (из **22** в **23**) и [1,5]-H-сдвига соответственно (схема 10).



Преимуществами данных превращений являются: выходы от умеренных до хороших, хемо- и региоселективность, отсутствие металлического катализатора и простота в эксплуатации.

Автором [11] был получен ряд новых индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-илиденаминов. Соединения **24-31** синтезированы конденсацией инден [1, 2-*b*]хиноксалин-2-она с различными первичными ароматическими аминами в присутствии AcOH в течение 3 часов. Инден[1,2-*b*]хиноксалин-2-он синтезирован конденсацией индан-1,2,3-триона с 1,2-фенилендиамином в присутствии AcOH (схема 11).



Соединения **24-31** подвергали скринингу на антиноцицептивную, противовоспалительную и противоэпилептическую активность. Из восьми синтезированных соединений индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-илидин(4-нитрофенил)амин **25** проявлял противовоспалительную и антиноцицептивную активность. N-(2,4-динитрофенил)-N¹-(индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-илиден) гидразин **29** показал противовоспалительную, антиноцицептивную и противоэпилептическую активность, тогда как N⁴-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-илиденбифенил-4,4'-диамин **30** показал противовоспалительную активность.

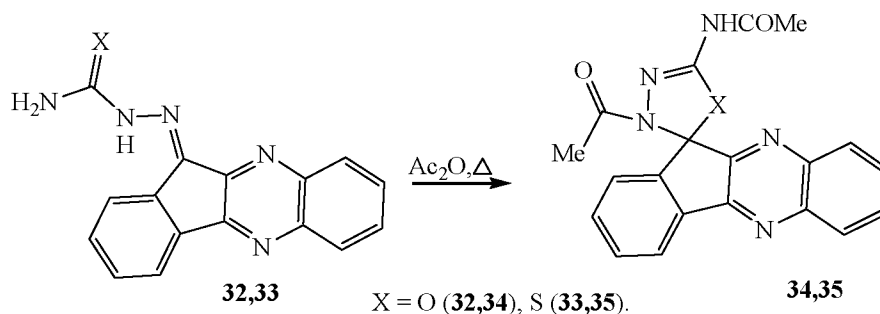
1.2. Применение 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-2-она в реакциях гетероциклизации

Синтез спиросоединений представляет особый интерес для химиков-синтетиков, поскольку они являются ключевыми составляющими многих природных продуктов и фармацевтических соединений [12, 13].

Спирогетероциклы, содержащие атомы азота, кислорода и серы, играют заметную роль в биологических процессах и проявляют значительную фармакологическую активность [14]. Спиропроизводные инденохиноксалинов проявляют мощную ингибирующую АХЭ активность, а также противораковые, антибактериальные, противомикробные, антиоксидантные и противотуберкулезные свойства [15].

Авторами [16] изучена возможность синтеза новых спиросоединений **34,35** на основе семи(тиосеми)карбазонов **32,33** которые были получены кипячением эквимольных количеств семи(тиосеми)карбазидов и инден[1,2-*b*]хиноксалин-2-она в этаноле с выходами 95–97% (схема 12).

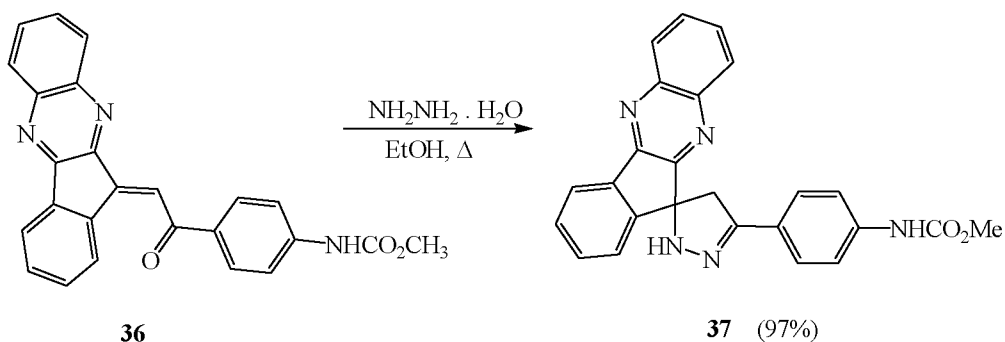
Схема 12



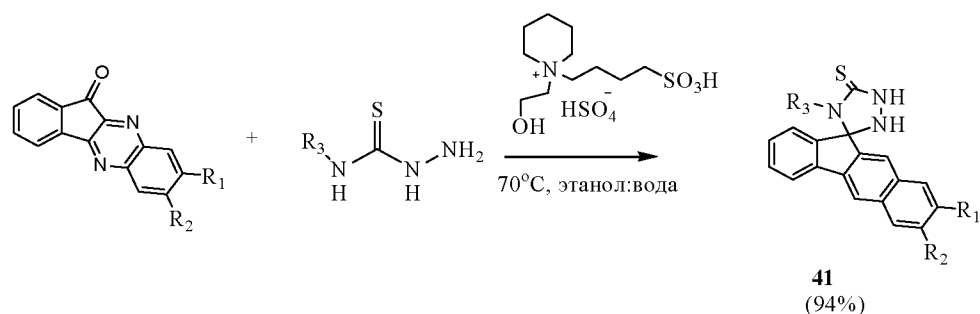
Вероятно, замыкание цикла происходит в результате нуклеофильной атаки атомами кислорода или серы по электродефицитному атому углерода связи C=N и сопровождается ацилированием amino- и иминогрупп в образующемся гетероцикле.

С целью получения спиросочлененного с пиразольным кольцом индено[1,2-*b*]хиноксалина **37** этими же авторами [16] осуществлено взаимодействие халкона **36**, полученного в результате альдольно-кетоновой конденсации 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-она с метил N-(4-ацетилфенил)карбаматом в абсолютном этаноле в присутствии диэтиламина, с гидразингидратом при нагревании в ледяной уксусной кислоте в присутствии соляной кислоты (схема 13). Продукт **37** получен с выходом 90 %.

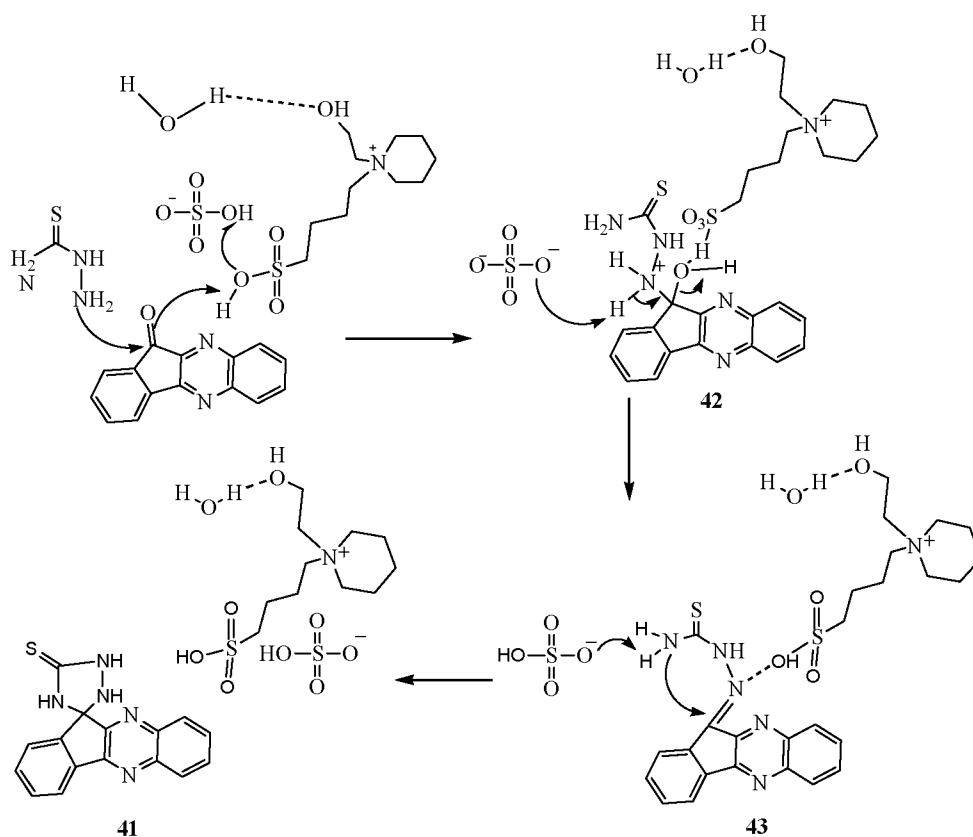
Схема 13



Для получения производного индено[1,2-*b*]хиноксалина, спиросочлененного с пиррольным кольцом, авторами [16] изучена пятикомпонентная реакция нингирида, *o*-фенилендиамин, саркозина, малононитрила (или этилцианоацетата) и 4-формилфенил N-фенилкарбамата (схема 14).



Вероятный механизм представлен на схеме 17.



Первоначально кислотная функциональность $[\text{HEPiPYBSA}]^+ \text{HSO}_4^-$ усиливает электрофильный характер карбонильной группы инденохиноксалиона за счет протонирования, что облегчает нуклеофильную атаку $-\text{NH}_2$ тиосемикарбазида, приводящую к образованию аддукта **42**.

Дегидратация аддукта **42** приводит к образованию основания Шиффа **43**, а последующая внутримолекулярная нуклеофильная атака аминогруппы тиосемикарбазида по электронодефицитному атому углерода дает желаемый продукт **41**. Исходя из структуры и природы кислоты Бренстеда $[\text{HEPiPYBSA}]^+ \text{HSO}_4^-$, авторами [18] было высказано предположение, что природа водородных связей гидроксильных групп помогает реакции за счет образования водородных связей, что приводит к сближению реагентов и увеличению скорости реакции.

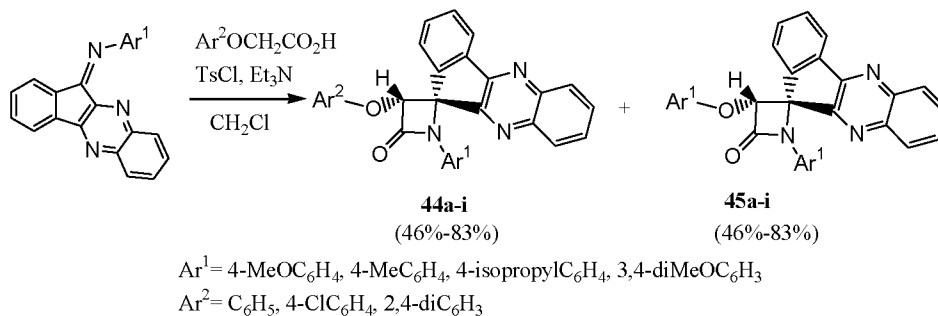
Преимуществами настоящего метода являются многократный гидрофильный зеленый катализатор (эффективность сохраняется в течение 5 циклов), мягкие условия реакции, использование безвредной системы растворителей и короткий период реакции.

Четырехчленное 2-азетидиновое кольцо, широко известное как β -лактам, представляет собой

привилегированную структурную единицу, встречающуюся в наиболее широко используемых антибиотиках, включая пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы [19]. Для противодействия смертельно опасным патогенным микроорганизмам, выработавшим устойчивость к традиционным антибиотикам, исследователи продолжают изучать новые соединения β -лактамов с целью выявления вариантов, обладающих улучшенными антибактериальными возможностями.

В статье [20] сообщается о синтезе посредством модифицированной реакции Штаудингеране-которых новых спиро- β -лактамов **44a-i**, **45a-i** с индено[1,2-*b*]хиноксалиновой кольцевой системой (схема 18).

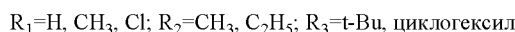
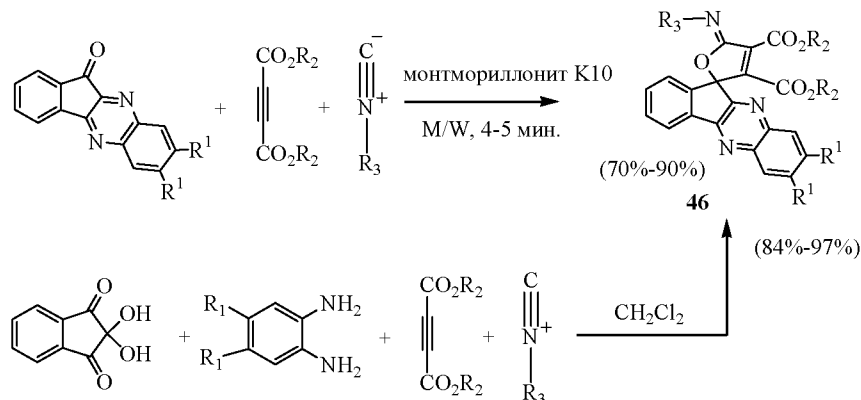
Схема 18



Построение спиро- β -лактамовой системы включает реакцию [2+2]-циклоприсоединения производных N-фенил-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-имина к различным производным феноксиуксусной кислоты в присутствии триэтиламин и *n*-толуолсульфонилхлорида (TsCl) при комнатной температуре с использованием CH_2Cl_2 в качестве растворителя. В результате получены спиро- β -лактамы в двух диастереомерных формах **44** и **45** в равных количествах. Дальнейшее усиление диастереоселективности реакции исследовали в безводном CH_2Cl_2 при низкой температуре, -10 или -83° С, или в толуоле при различных температурах, но удовлетворительных результатов не наблюдалось.

γ -Спиrolактоны являются предметом большого внимания из-за их действия в качестве ингибиторов альдестрона. Принимая во внимание этот факт, исследователи [21, 22] получили различные типы γ -спиrolактонов, представляющие фармакологический интерес. Авторы [21] сообщили о синтезе γ -спиrolаминалактонов **46** трехкомпонентной конденсацией инденохиноксалин-2-онов, диалкилацетилендикарбоксилатов и изоцианидов под действием микроволнового излучения с использованием монтмориллонита KSF в качестве твердой подложки за более короткое время реакции и с хорошими выходами по сравнению с традиционным синтезом (схема 19).

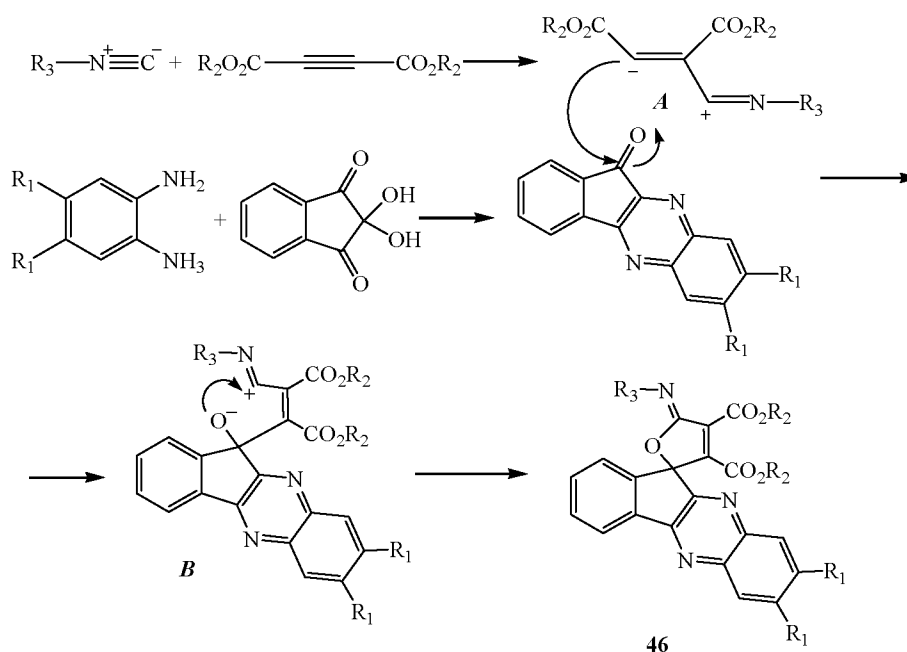
Схема 19



Позже ученые [22] модифицировали метод, сократив количество стадий, и синтезировали спиrolуран-инденохиноксалин **46** с помощью четырехкомпонентной реакции нингидрина, 1,2-фенилендиаминов, *tert*-бутилизотиоцианида и диалкилацетилендикарбоксилатов в безводном CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 8 ч. В этом процессе промежуточные инденохиноксалины генерировались *in situ* в результате реакции нингидрина и 1,2-фенилендиаминов.

Авторы статьи [22] подробно предложили механизм образования аддукта **46**, который представлен на схеме 20.

Схема 20



Первоначально образование цвиттер-ионного интермедиата *A* происходит по реакции изоцианида и ацетилендикарбоксилата, который далее атакует карбонильную группу инденохиноксалинона (образованного взаимодействием нингидрина и бензол-1,2-диамина) с образованием дипольного интермедиата *B*, после чего циклизация приводит к спироциклическому аддукту.

Таким образом, производные инденохиноксалинона представляют собой важный класс бензогетероциклов, которым в последние годы уделяется большое внимание благодаря их биологическим свойствам и фармацевтическим применениям. Эти производные особенно интересны, поскольку некоторые из них показали анти-ВИЧ, противомикробную, противораковую, противовоспалительную и другие виды активности, вследствие чего они имеют большое значение в органическом синтезе и в медицинской химии. Кроме того, производные инденохиноксалина являются важным классом азотсодержащих гетероциклов и привлекают внимание в связи с их применением в синтезе органических полупроводников.

Рассмотрены реакции функционализации по карбонильной группе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-2-она и его применение в реакциях гетероциклизации, включая реакцию 1,3 диполярного циклоприсоединения. Инденохиноксалинон применяется в конструировании спиро- β -лактамов, спирофуранов, моно- и диспиропирролидинов, пирролизидинов, спиротиазолидинов и спиропирановых скелетов, соединенных с другими биологически активными фрагментами. Большинство реакций, описанных в этом обзоре, являются мультикомпонентными и реакциями циклоприсоединения, также представлены интересные примеры регио- и стереоселективного синтеза биологически значимых соединений. Многие описанные соединения обладают потенциальной антимикробной, противораковой активностью и другими интересными свойствами.

Данные соединения можно применять в качестве полупродуктов в синтетической органической и медицинской химии, а также в разработке новых лекарственных средств в будущем.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Tseng C.-H., Chen Y.-R., Tzeng C.-C., Liu W., Chou C.-K., Chiu C.-C., & Chen Y.-L. Discovery of indeno[1,2-*b*]quinoxaline derivatives as potential anticancer agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 108. P. 258–273. doi:10.1016/j.ejmech.2015.11.031.
2. Goma M. A.-M., El-Katatny M. H., Ali H. A. Synthesis and characterization of *N'*-(1*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-ylidene)benzohydrazonamides as potential antimicrobial agents // *Synthetic Communications*. 2020. Vol. 50, no. 18. P. 2819–2829. doi: 10.1080/00397911.2020.1786122.
3. Sehlstedt U., Aich P., Bergman J., Vallberg H., Norden B., Graslund A. Interactions of the antiviral quinoxaline derivative 9-*Oh*-B220 [2, 3-dimethyl-6-(dimethylaminoethyl)-9-hydroxy-6*h*-indolo-[2, 3-*b*]quinoxaline] with duplex and triplex forms of synthetic DNA and RNA // *Journal of molecular biology*. 1998. Vol. 278, no. 31. P. 31–56. doi: 10.1006/jmbi.1998.1670.
4. Selvam P., Clercq E., Pannecouque C. Design, Synthesis, Anti-HIV Activity and Cytotoxicity of Novel Schiff's base of Indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one Derivatives // *Int. J. Drug Des. Dis.* 2013. no. 4. P. 1017.
5. Кузнецов А. А. Синтез новых О-ацилосимов на основе гетероциклической системы 1*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она / А. А. Кузнецов, А. Р. Коврижина, А. И. Хлебников; науч. рук. А. И. Хлебников // *Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л. П. Кулева и Н. М. Кижнера, посвященной 125-летию со дня основания Томского политехнического университета, Томск, 17-20 мая 2021 г.: в 2 т. Томск: Изд-во ТПУ. 2021. Т. 1. С. 201-202.*
6. Коврижина А. Р., Хлебников А. И. Синтез новых производных 1*H*-индено[1,2-*b*]-хиноксалина как перспективных ингибиторов JNK (С-JunN-терминальной киназы)// Байкальская школа-конференция по химии – 2017: Сборник научных трудов Всероссийской школы-конференции с межд. Уч. БШКХ-2017, 15-19 мая 2017 г./ ФГБОУ ВО «ИГУ» Иркутск: Изд-во «Оттиск». 2017. С. 93–94.
7. Schepetkin I. A., Khlebnikov A. I., Potapov A. S., Kovrizhina A. R., Matveevskaya V. V., Belyanin M. L., Quinn M. T. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of 1*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one derivatives and tryptanthrin-6-oxime as c-Jun N-terminal kinase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. no. 1. P. 179–191. doi:10.1016/j.ejmech.2018.10.023.
8. Liakhov S. A., Karpenko O. S., Duma H. I., Schepetkin I. A., Kirpotina L. N., Quinn M. T., Haidarzhly N. M., Kovrizhina A. R., Khlebnikov A. I., Bagryanskaya I. Y. Novel c-JUN n-terminal kinase (JNK) inhibitors with an 1*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one scaffold // *Molecules*. 2021. Vol. 26. P. 5688–5704. doi: 10.3390/molecules26185688.
9. Коврижина А. Р. Синтез первых полифторированных производных 1*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она // Перспективы развития фундаментальных наук : сборник научных трудов XVIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. 27–30 апреля 2021. Томск : Изд-во ТПУ. 2021. Т. 2: Химия. С. 116–118.
10. Alizadeh A., Mohammadi R., Bayat F., Zhu L.-G. Metal-free regioselective construction of diaza-benzo[*e*]acephenanthrylene-1,2-dicarboxylates via a phosphine-mediated cycloaddition // *Tetrahedron*. 2017. Vol. 73, no. 30. P. 4433–4438. doi:10.1016/j.tet.2017.06.010.
11. Rajasekaran A. Synthesis, Antinociceptive, Antiinflammatory and Antiepileptic Evaluation of Some Novel Indeno[1, 2-*b*] Quinoxalin-11-ylidenamines // *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007. Vol. 3, № 4. P. 251–262.
12. Saraswat P., Jeyabalan G., Hassan M. Z., Rahman M. U., Nyola N. K. Review of synthesis and various biological activities of spiro heterocyclic compounds comprising oxindole and pyrrolidine moieties // *Synth. Commun.* 2016. Vol. 46. P. 1643–1664, doi: 10.1080/00397911.2016.1211704.
13. Zhang X. N., Dong X., Wei Y., Shi M., Access to 2', 3' -dihydro-1'H-spiro[indoline-3,4' -pyridin]-2-ones via amino acid derived phosphine-catalyzed asymmetric [4+2] annulation with easily available oxindole-derived α,β -unsaturated imines // *Tetrahedron*. 2014. Vol. 70. P. 2838–2846. doi: 10.1016/j.tet.2014.02.052.
14. Padmavathi V., Sudheer K., Muralikrishna A., Padmaja A. Double Michael adducts: Source for spiro heterocycles // *Indian J. Chem.* 2015. Vol. 54. P. 283–289.
15. Pattanaik P., Nayak S., Ranjan M. P., Prasad R. B., Priyadarsini M. N., Purohit C. S. One pot, three component 1,3 dipolar cycloaddition: Regio and diastereoselective synthesis of spiropyrrolidinylindenoquinoxaline derivatives // *Tetrahedron Lett.* 2018. Vol. 59. P. 2688–2694. doi: 10.1016/j.tetlet.2018.05.087.
16. Velikorodov A. V., Stepinkina N. N., Shustova E. A., Ionova V. A. Synthesis of new spiro compounds proceeding from 1*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-2-one. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2015. T. 51, no. 5 C. 674–679. doi: 10.1134/S1070428015050164.
17. Ling Y., Huang Y., Li X. Synthesis of 1'-aryl-3''-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-5'',5'',6'',6'',7'',7a''-hexahydro-1'H,8''H-dispiro[indeno[1,2-*b*]quinoxaline-11,3''-pyrrolizine-2'',7''-indolizin]-8''-ones via cycloaddition reaction // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2021. Vol. 57, no. 2. P. 181–186. doi:10.1007/s10593-021-02891-w.

18. Vikas B. Shinde, Pradeep M. Mhaldar, Tarulata N. Chhowala, Mahmoud Mirzaei, Suresh K. Ghotekar, Gajanan S. Rashinkar, Dattaprasad M. Pore An efficient Bronsted acid ionic liquid catalyzed synthesis of novel spiro[1,2,4-triazolidine-5-thiones and their photoluminescence study // Journal of Molecular Structure. 2022. Vol. 1249. 131528. doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131528.
19. Ghabraie E., Balalaie S., Mehrparvar S., Rominger F. Synthesis of functionalized β -lactams and pyrrolidine-2,5-diones through a metal-free sequential Ugi-4CR/cyclization reaction // J. Org. Chem. 2014. Vol. 79. P. 7926–7934. doi: 10.1021/jo5010422.
20. Ameri Rad J., Jarrahpour A., Ersanlı C. C., Atioğlu Z., Akkurt M., Turos E.. Synthesis of some novel indeno [1,2-*b*]quinoxalin spiro- β -lactam conjugates // Tetrahedron. 2017. Vol. 73, no. 8. P. 1135–1142. doi:10.1016/j.tet.2017.01.009.
21. Azizian J., Karimi A., Mohammadi A., Mohammadzadeh M. Three Component Synthesis of Some γ -Spiroiminolactones under Microwave- assisted Solvent-free Conditions // Heterocycles. 2004. Vol. 63, no. 10. P. 2225–2229. doi:10.3987/com-04-10125.
22. Sabouri N., Mahdavinia G. H., Notash B. A synthesis of spirofuran-indenoquinoxalines via isocyanid-based one-pot four-component reaction // Chinese Chemical Letters. 2016. Vol. 27, no. 7. P. 1040–1043. doi:10.1016/j.ccllet.2016.03.015.

References

1. Tseng, C.-H., Chen, Y.-R., Tzeng, C.-C., Liu, W., Chou, C.-K., Chiu, C.-C., & Chen, Y.-L. Discovery of indeno [1,2-*b*]quinoxaline derivatives as potential anticancer agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 2016; 108: 258–273. doi:10.1016/j.ejmech.2015.11.031.
2. Goma M. A.-M., El-Katatny M. H., Ali H. A. Synthesis and characterization of *N'*-(1*H*-indeno [1,2-*b*]quinoxalin-11-ylidene)benzohydrazone amides as potential antimicrobial agents. Synthetic Communications. 2020; 50 (18): 2819–2829. doi: 10.1080/00397911.2020.1786122.
3. Sehlstedt U., Aich P., Bergman J., Vallberg H., Norden B., Graslund A. Interactions of the antiviral quinoxaline derivative 9-*Oh*-B220 [2, 3-dimethyl-6-(dimethylaminoethyl)- 9-hydroxy-6*H*-indolo-[2, 3-*b*]quinoxaline] with duplex and triplex forms of synthetic DNA and RNA, Journal of molecular biology. 1998; 278 (1): 31–56. doi: 10.1006/jmbi.1998.1670.
4. Selvam, P., Clercq E., Pannecouque C. Design, Synthesis, Anti-hIV Activity and Cytotoxicity of Novel Schiff's base of Indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one Derivatives. Int. J. Drug Des. Dis. 2013; 4: 1017.
5. Kuznetsov A. A., Kovrizhina A. R., Khlebnikov A. I. Synthesis of new *O*-acyl oximes based on the heterocyclic system 1*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one; scientific hands A. I. Khlebnikov // Chemistry and chemical technology in the XXI century: materials of the XXII International scientific and practical conference of students and young scientists named after outstanding chemists L. P. Kulev and N. M. Kizhner, dedicated to the 125th anniversary of the founding of the Tomsk Polytechnic University, Tomsk, May 17-20, 2021: in 2 vols. Tomsk: TPU Publishing House; 2021: 201–202. (In Russ.).
6. Kovrizhina A. R., Khlebnikov A. I. Synthesis of new 1*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxaline derivatives as promising JNK (C-Jun N-terminal kinase) inhibitors Uch. BSHKH-2017, May 15-19, 2017 / FGBOU VO "ISU". Irkutsk: Publishing House "Ottisk"; 2017: 93–94.
7. Schepetkin, I. A., Khlebnikov, A. I., Potapov, A. S., Kovrizhina, A. R., Matveevskaya, V. V., Belyanin, M. L., Quinn, M. T. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of 1*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one derivatives and tryptanthrin-6-oxime as c-Jun N-terminal kinase inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019; (1): 179–191. doi:10.1016/j.ejmech.2018.10.023.
8. Liakhov S. A., Karpenko O. S., Duma H. I., Schepetkin I. A., Kirpotina L. N., Quinn M. T., Haidarzhly N. M., Kovrizhina A. R., Khlebnikov A. I., Bagryanskaya I. Y. Novel c-JUN n-terminal kinase (JNK) inhibitors with an 1*H*-indeno [1,2-*b*]quinoxalin-11-one scaffold. Molecules. 2021; 26 (18): 5688. doi: 10.3390/molecules26185688.
9. Kovrizhina A. R. Synthesis of the first polyfluorinated derivatives of 1*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one / A. R. Kovrizhina; scientific hands A. I. Khlebnikov // Prospects for the development of fundamental sciences: a collection of scientific papers of the XVIII International Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists, 27–30 April 2021. In 7 volumes. Tomsk : TPU Publishing House; 2021; Vol. 2. Chemistry. 116–118.
10. Alizadeh A., Mohammadi R., Bayat F., Zhu L.-G. Metal-free regioselective construction of diaza-benzo[*e*]acephenanthrylene-1,2-dicarboxylates via a phosphine-mediated cycloaddition. Tetrahedron. 2017; 73 (30): 4433–4438. doi:10.1016/j.tet.2017.06.010.
11. Rajasekaran A. Synthesis, Antinociceptive, Antiinflammatory and Antiepileptic Evaluation of Some Novel Indeno [1, 2-*b*] Quinoxalin-11-ylidenamines. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences Autumn 2007; 3 (4): 251–262.
12. Saraswat P., Jayabalan G., Hassan M. Z., Rahman M. U., Nyola N. K. Review of synthesis and various biological activities of spiro heterocyclic compounds comprising oxindole and pyrrolidine moieties. Synth. Commun. 2016; 46: 1643–1664. doi: 10.1080/00397911.2016.1211704.
13. Zhang X. N., Dong X., Wei Y., Shi M. Access to 2',3' -dihydro-1'*H*-spiro[indoline-3,4' -pyridin]-2-ones via amino acid derived phosphine-catalyzed asymmetric [4+2] annulation with easily available oxindole-derived α,β -unsaturated imines. Tetrahedron. 2014; 70: 2838–2846. doi: 10.1016/j.tet. 2014.02.052.

14. Padmavathi V., Sudheer K., Muralikrishna A., Padmaja A. Double Michael adducts: Source for spiro heterocycles. *Indian J. Chem.* 2015; 54: 283–289.
15. Pattanaik P., Nayak S., Ranjan M. P., Prasad R. B., Priyadarsini M. N., Purohit C. S. One pot, three component 1,3 dipolar cycloaddition: Regio and diastereoselective synthesis of spiropyrrolidinyindenoxaline derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2018; 59: 2688–2694, doi: 10.1016/j.tetlet.2018.05.087.
16. Velikorodov A. V., Stepinkina N. N., Shustova E. A., Ionova V. A. Synthesis of new spiro compounds proceeding from 1H-indeno[1,2-b]quinoxalin-2-one. *Russian Journal of Organic Chemistry.* 2015; 51 (5): 674–679. doi: 10.1134/S1070428015050164.
17. Ling Y., Huang Y., Li X. Synthesis of 1'-aryl-3''-(1H-benzotriazol-1-yl)-5',5'',6',6'',7',7a'-hexahydro-1'H,8''H-dispiro[indeno[1,2-b]quinoxaline-11,3'-pyrrolizine-2',7''-indolizin]-8''-ones via cycloaddition reaction. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2021; 57 (2): 181–186. doi:10.1007/s10593-021-02891-w.
18. Vikas B. Shinde, Pradeep M. Mhaldar, Tarulata N. Chhowala, Mahmoud Mirzaei, Suresh K. Ghotekar, Gajanan S. Rashinkar, Dattaprasad M. Pore An efficient Bronsted acid ionic liquid catalyzed synthesis of novel spiro1,2,4-triazolidine-5-thiones and their photoluminescence study. *Journal of Molecular Structure.* 2022; 1249 (5): 131528. doi:10.1016/j.molstruc.2021.131528.
19. Ghabraie E., Balalaie S., Mehrparvar S., Rominger F. Synthesis of functionalized β -lactams and pyrrolidine-2,5-diones through a metal-free sequential Ugi-4CR/cyclization reaction. *J. Org. Chem.* 2014; 79: 7926–7934. doi: 10.1021/jo5010422.
20. Ameri Rad J., Jarrahpour A., Ersanlı C. C., Atioğlu Z., Akkurt M., Turos E. Synthesis of some novel indeno [1,2-b]quinoxalin spiro- β -lactam conjugates. *Tetrahedron.* 2017; 73 (8): 1135–1142. doi:10.1016/j.tet.2017.01.009.
21. Azizian J., Karimi A., Mohammadi A., Mohammadzadeh M. Three Component Synthesis of Some g-Spiroiminolactones under Microwave- assisted Solvent-free Conditions. *HETEROCYCLES.* 2004; 63(10): 2225. doi: 10.3987/com-04-10125.
22. Sabouri N., Mahdavinia G. H., Notash B. A synthesis of spirofuran-indenoquinoxalines via isocyanid-based one-pot four-component reaction. *Chinese Chemical Letters.* 2016; 27 (7): 1040–1043. doi:10.1016/j.ccllet.2016.03.015.

Информация об авторах

Э.Н. Кутлalieва, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kutlalieva.elvina@mail.ru.

Е.А. Шустова, кандидат химических наук, доцент кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: shust.chem@yandex.ru.

А.В. Великородов, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии, заведующий научно-исследовательской лабораторией «Синтетические азгетероциклы и полупродукты для их синтеза» со спецпрактикумом «Современные методы химического анализа», Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия, e-mail: velikorodov@mail.ru.

Information about the authors

E.N. Kutlalieva, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kutlalieva.elvina@mail.ru.

E.A. Shustova, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: shust.chem@yandex.ru.

A.V. Velikorodov, Dr. Sci. (Chem.), Head of Department, Head of the Research Laboratory “Synthetic azaheterocycles and intermediates for its synthesis” with a special workshop “The modern methods of chemical analysis”, Astrakhan State University named after V.N. Tatishchev, Astrakhan, Russia, e-mail: avelikorodov@mail.ru. *

*Статья поступила в редакцию 25.04.2022; одобрена после рецензирования 27.06.2022; принята к публикации 30.06.2022.

The article was submitted 25.04.2022; approved after reviewing 27.06.2022; accepted for publication 30.06.2022.