

На правах рукописи



Матвеевская Владислава Вадимовна

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 11Н-ИНДЕНО[1,2-Ь]ХИНОКСАЛИН-11-
ОНА И ИНДАЗОЛА КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ И ЛИГАНДОВ В АРЕН-РУТЕНИЕВЫХ
КОМПЛЕКСАХ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Томск — 2021 г.

Работа выполнена в НОЦ Н.М. Кижнера федерального государственного автономного образовательного учреждения «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель: **Потапов Андрей Сергеевич** – д.х.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории металл-органических координационных полимеров ФГБУН «Институт неорганической химии им.А.В. Николаева» Сибирского отделения Российской Академии наук (ИНХ СО РАН)

Официальные оппоненты: **Полещук Олег Хемович** – д.х.н., профессор, профессор кафедры химии и географии ФГБОУ ВО «Томский государственный педагогический университет»

Волчо Константин Петрович -д.х.н., профессор РАН, главный научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова» (НИОХ СО РАН)

Защита состоится «20» января 2022 года в ____ час., на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.09 на базе ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: просп. Ленина, 43а, Томск, 634050

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» и на сайте: dis.tpu.ru

Автореферат разослан

Ученый секретарь диссертационного совета ДС.ТПУ.09



Белянин М. Л.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Производные 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она – **IQ-18** и **IQ-1** (Схема 1) являются эффективными и специфическими ингибиторами семейства ферментов C-Jun N-терминальных киназ (JNK) и могут рассматриваться как базовые соединения для разработки противовоспалительных и противоинсультных препаратов на их основе. Вместе с тем, эти соединения имеют низкую биодоступность, что является препятствием для создания на их основе эффективных лекарственных препаратов.

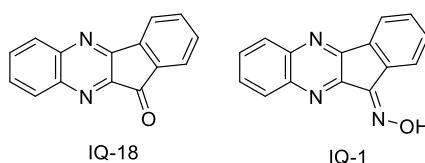


Схема 1. Ингибиторы JNK – 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он (**IQ-18**) и его оксим (**IQ-1**)

В связи с этим, создание новых аналогов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она с увеличенной растворимостью в воде и сохраняющих биологическую активность путем модификации хиноксалинового цикла и карбонильной группы является перспективным направлением. Методы синтеза аза-аналогов инденохиноксалинов отличаются простотой выделения целевых продуктов, что делает эти соединения весьма ценными для органического синтеза. Благодаря возможности введения дополнительных донорных атомов в структуру, такие соединения представляют интерес не только в качестве потенциальных биологически активных агентов, но и в качестве лигандов для синтеза координационных соединений. Вместе с тем, в литературе имеется лишь несколько упоминаний о координационных соединениях на основе оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она. В то же время, биологические свойства его структурных аналогов изучены в гораздо меньшей степени, а координационная химия не изучена вовсе. Комбинация биоактивных лигандов с металлами платиновой группы, в частности – рутением, может привести к образованию новых координационных соединений, обладающих улучшенными биологическими свойствами. Кроме того, координационные соединения металлов платиновой группы представляют интерес в качестве потенциальных катализаторов для широкого ряда органических превращений. Немаловажным аспектом в поиске новых координационных соединений с потенциальными биологическими свойствами является растворимость полученных соединений. В связи с этим интерес привлекают также более гибкие N-донорные лиганды, примерами которых являются бис(азолил)алканы, способные образовывать координационные соединения с различными

ионами металлов. В литературе встречается большое число упоминаний о различных координационных соединениях с производными пиразола и имидазола, при этом координационная химия бис(индазолил)алканов все еще практически не изучена. В связи с этим актуальной является задача синтеза новых бис(индазолил)алканов и изучения их координационных свойств.

Объектами исследования данной работы являются структурные аналоги 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксима, бис(индазолил)алканы и их координационные соединения с ионами рутения(II).

Целью работы является разработка методов синтеза новых тетрациклических оксимов – аза-аналогов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксима, исследование их биологической активности, а также разработка методов синтеза координационных соединений рутения на их основе и изучение функциональных свойств полученных продуктов.

Задачи исследования

1. Синтез производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онов и их оксимов и некоторых бис(индазолил)алканов
2. Исследование ингибирующей активности синтезированных тетрациклических оксимов в отношении ферментов семейства JNK.
3. Синтез координационных соединений рутения(II) с производными 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксима и триптантрин-6-оксимом.
4. Исследование каталитической активности полученных комплексов рутения(II) в реакции гидрирования ароматических кетонов с переносом водорода.
5. Исследование цитотоксической активности полученных комплексов рутения в отношении раковых и нормальных клеток человека.

Научная новизна и теоретическая значимость работы.

- Осуществлен синтез новых структурных аналогов инденохиноксалина по реакции циклоконденсации с участием диаминопиридинов и нингидрина;
- Показано, что региоселективность реакций циклоконденсации диаминопиридинов с нингидрином зависит от природы диаминопиридина; на основе полученных тетрациклических кетонов синтезированы неизвестные ранее оксимы, представляющие интерес как ингибиторы ферментов JNK;
- Впервые определено стереохимическое строение оксимной группы в 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксиме и триптантрин-6-оксиме; для полученных соединений исследована ингибирующая активность в отношении ферментов семейства JNK;

- Синтезированы первые примеры координационных соединений на основе полученных тетрациклических оксимов; разработаны методы синтеза неизвестных ранее 1,3-бис(индазолил)пропанов и 1,4-бис(индазолил)бутанов.

Практическая значимость.

- Синтезирован ряд производных инденохиноксалинов, представляющих интерес в качестве лигандов в координационных соединениях;

- Показано, что синтезированные оксимы являются эффективными ингибиторами ферментов JNK;

- Разработаны методы синтеза координационных соединений рутения(II), проявляющих цитотоксичность по отношению к раковым клеткам и каталитическую активность в реакции гидрирования ароматических кетонов с переносом водорода.

Методология и методы исследования. В ходе работы применялись общепринятые техники синтеза и контроля реакций с использованием стандартного лабораторного оборудования. Установление строения и показателей чистоты полученных соединений проводилось с использованием спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, а также элементного и рентгеноструктурного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Методы синтеза производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и их оксимов, структурные данные некоторых из полученных соединений.

2. Данные по биологической активности синтезированных тетрациклических кетонов и их оксимов.

3. Методы синтеза координационных соединений рутения с производными 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксимов и оксима триптантрина.

4. Данные о цитотоксичности комплексов рутения в отношении раковых и нормальных клеток человека.

5. Данные о каталитической активности комплексов рутения в реакции гидрирования ароматических кетонов с переносом водорода.

Степень достоверности и апробация результатов. Аналитические данные получены на оборудовании ТПУ, Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета (ресурсные центры «Магнитно-резонансные методы исследования» и «Рентгенодифракционные методы исследования»), а также Центра коллективного пользования Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН.

Результаты работы представлены на XXVII Международной Чугаевской конференции по координационной химии (г. Нижний Новгород, 2-6 октября 2017г), V Всероссийской конференции по органической химии (г. Владикавказ, 10–14 сентября 2018 г.), XI

Межрегиональной научно-практической конференции «Химическая наука и образование Красноярья», посвященной 150-летию Российского химического общества им. Д.И. Менделеева (г. Красноярск, 17–18 мая 2018 г.), XIX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 21–24 мая 2018 г.), 5th EuCheMs Inorganic Chemistry Conference (г. Москва, 24-28 июня 2019г.), XI International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2019» (г. Санкт-Петербург, 9–13 сентября 2019 г.), XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 17–20 мая 2021 г.). Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 18-33-00676 и 19-33-50034).

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в планировании, проведении и оптимизации экспериментов, проводил самостоятельный анализ литературных данных, интерпретацию полученных результатов исследования. Обсуждение результатов и подготовка публикаций велись совместно с научным руководителем.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в международных рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных системах научного цитирования Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 7 тезисов и материалов докладов на международных и российских конференциях.

Соответствие специальности 02.00.03 – органическая химия. Диссертационная работа соответствует п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»» и п. 10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений» паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 124 страницах, содержит 51 схему, 46 рисунков и 18 таблиц. Работа состоит из введения, литературного обзора (гл. 1), экспериментальной части (гл. 2), обсуждения результатов (гл. 3), выводов, заключения и списка литературы (210 ссылок).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор методов синтеза структурных аналогов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и некоторых бис(индазолил)алканов, их биологической активности. Рассматривается координационная химия таких соединений, а также результаты исследований биологической и

каталитической активности таких комплексов. **Вторая глава** содержит описание экспериментальных и вычислительных методик, характеристики использованных веществ и оборудования. В **третьей главе** приведено описание и обсуждение полученных результатов.

Синтез тетрациклических кетонов и оксимов

Синтез аналогов 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она

С целью синтеза аза-аналогов 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она, содержащих дополнительные атомы азота в ароматических циклах, были исследованы реакции 2,3-диаминопиридина и 3,4-диаминопиридина, а также 5-хлор- и 5-бром-2,3-диаминопиридина с нингидрином.

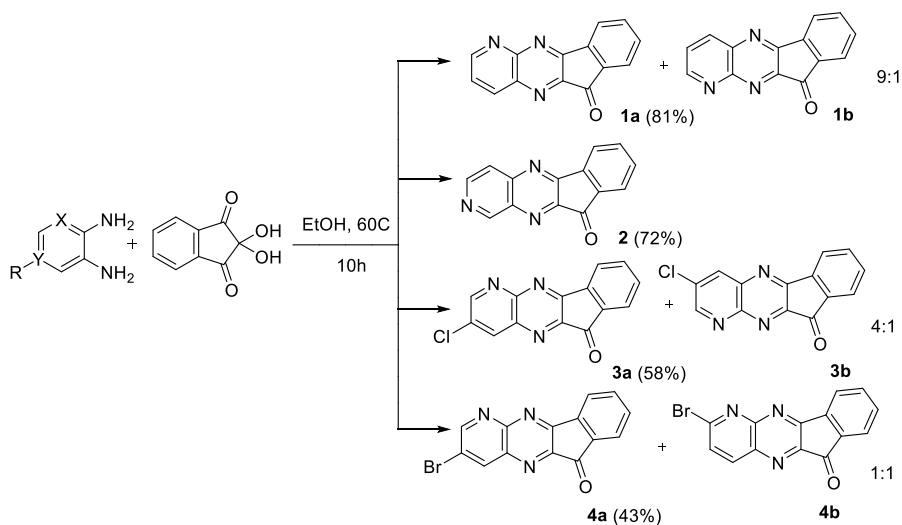


Схема 2. Синтез соединений **1-4**.

Кетоны **1-4** были получены с высокими выходами и охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Для полученных соединений возможно существование двух изомеров (Схема 2). Соотношение изомеров было определено через интегральные интенсивности сигналов в спектрах ЯМР ^1H . Было установлено, что в случае 3,4-диаминопиридина реакция протекает региоспецифично с образованием единственного изомера (**3**) с выходом 72 %, тогда как в остальных случаях наблюдалось образование двух изомеров. Для объяснения региоселективности данной реакции были выполнены квантово-химические расчеты электронной плотности на атомах азота в исходных диаминопиридинах методом DFT B3LYP в базисе 6-311++G(2d, p). Было показано, что электронная плотность в 3,4-диаминопиридине локализована на аминогруппе в положении 3, в то время как в 2,3-диаминопиридине электронная плотность практически поровну распределена между двумя аминогруппами. В соответствии с полученными расчетными данными, 3,4-диаминопиридин на первой стадии должен реагировать с нингидрином только по одной аминогруппе (в положении 3), вследствие чего образуется только один из

двух возможных изомеров (соединение **3**). В 2,3-диаминопиридине обе аминогруппы практически эквивалентны, и нуклеофильная атака на карбонильную группу нингидрина происходит по положениям 2 и 3, и продукт содержит оба возможных изомера (соединения **1a** и **1b**, Схема 2). Частичная региоселективность этой реакции может быть объяснена термодинамическими факторами. Для установления положения атома азота в пиридиновом фрагменте, были выполнены квантово-химические расчеты химических сдвигов возможных изомеров (методом GIAO, функционал WP04, базисный набор 6-311+G(2d,p), сольватационная модель IEFPCM). Химические сдвиги сигналов в экспериментальных спектрах кетона **1** лучше коррелируют с расчетными значениями для изомера **a**, что указывает на то, что изомер **1a** является доминантным продуктом реакции (рисунок 1).

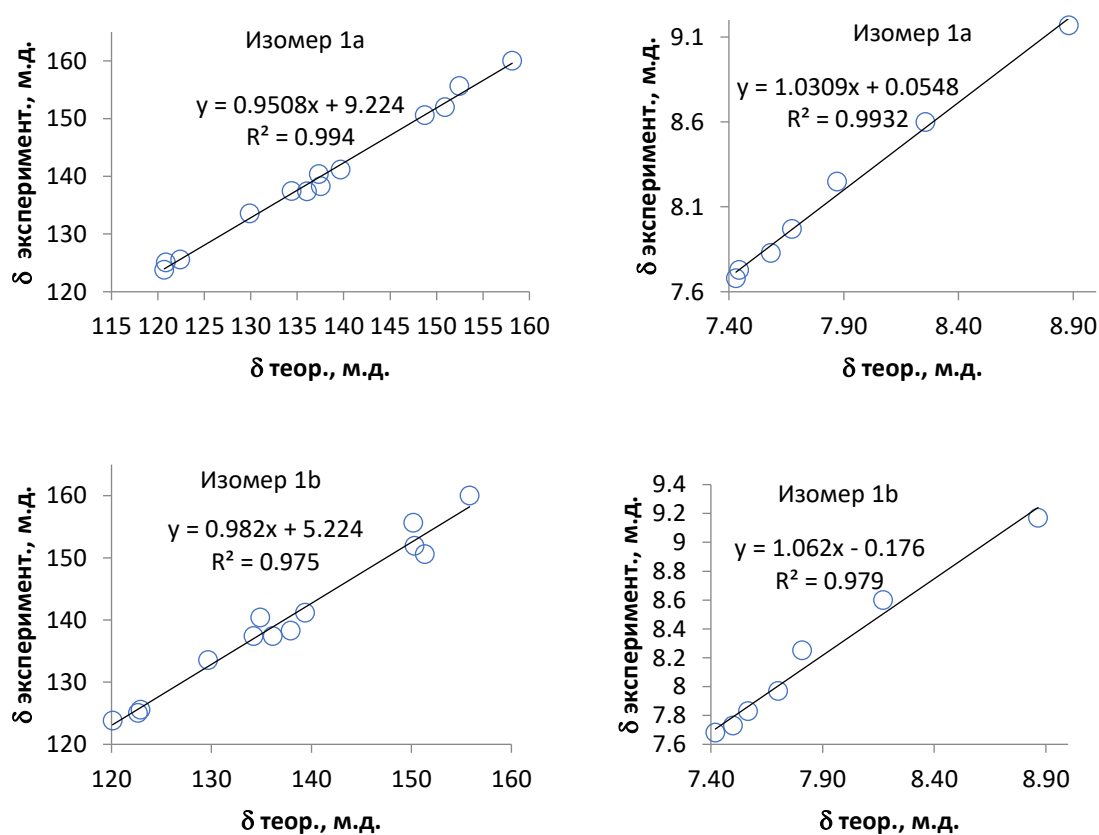


Рисунок 1. Корреляции между расчетными и экспериментальными химическими сдвигами в ЯМР спектрах изомеров кетона **1**.

Синтез аналогов оксима 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она

Взаимодействием кетонов **1-4** с гидроксиламином солянокислым в горячем этаноле в присутствии NaOH были получены структурные аналоги 11H-индено [1,2-b]хиноксалин-11-он оксима (**6-9**) (Схема 3). Природный алкалоид триптантрин можно рассматривать как

аналог кетона **IQ-18**, в связи с чем нами был синтезирован его оксим в аналогичных условиях.

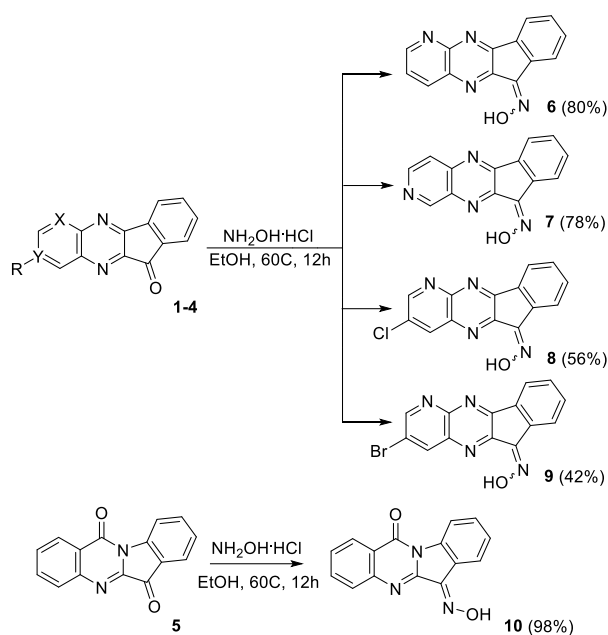


Схема 3. Синтез соединений **6-10**

Для органических соединений, содержащих связь C=N, возможно существование двух геометрических изомеров, отличающихся конфигурацией связи C=N, обозначаемых как *син*- и *анти*- (*Z*- и *E*-)-изомеры. Методом ЯМР было установлено, что соединения **9** и **10** представляют собой индивидуальные изомеры, в то время как оксимы **6-8** были выделены в виде смесей *Z*- и *E*-изомеров. Соотношения изомеров были нами определены из интегральных интенсивностей сигналов в ^1H ЯМР спектрах составляют 91 и 9 % для оксима **6**, 56 и 44 % для оксима **7** и 58 и 42 % для оксима **8**. На примере соединения **IQ-1** нами была изучена конфигурация оксимной группы. Для определения конфигурации группы $-\text{N}=\text{OH}$ в **IQ-1** нами были выполнены квантово-химические расчеты свободных энергий *E*- и *Z*- изомеров (рисунок 2).

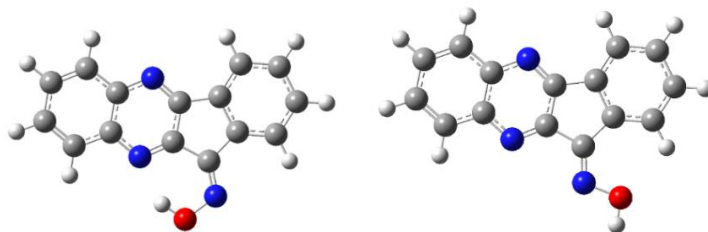


Рисунок 2. Конформеры с наименьшей энергией для изомеров *Z*- (слева) и *E*- (справа) изомерах оксима **IQ-1**

Расчеты в газовой фазе показывают, что *Z*-изомер обладает более низкой свободной энергией, в то время как расчеты в рамках M11/6-311++G(2d,p) и CBS-4M с учетом сольватационных эффектов указывают на *E*-конфигурацию оксимной группы (таблица 1).

Таблица 1. Энергии *Z*- и *E*- изомеров оксима **IQ-1**

Уровень теории	G _{отн.} (<i>Z</i> -изомер), кДж/моль	G _{отн.} (<i>E</i> -изомер), Дж/моль
B3LYP/6-31+G(d), газ. фаза	0	3.65
M11/6-311++G(2d,p), газ. фаза	0	4.23
B3LYP/6-311++G(2d,p), IEFPCM	0	$3.20 \cdot 10^{-5}$
M11/6-311++G(2d,p), IEFPCM	1.25	0
M11/6-311++G(2d,p), SMD	1.84	0
CBS-4M, IEFPCM	9.78	0

Расчеты констант магнитного экранирования и их сравнение с экспериментальными данными также показывают, что химические сдвиги сигналов в спектрах **IQ-1** лучше коррелируют с расчетными значениями для *E*-изомера (r^2 0.9953 и 0.9921 для ядер ^1H и ^{13}C , соответственно, рисунок 3), в связи с чем эта структура была приписана соединению **IQ-1**.

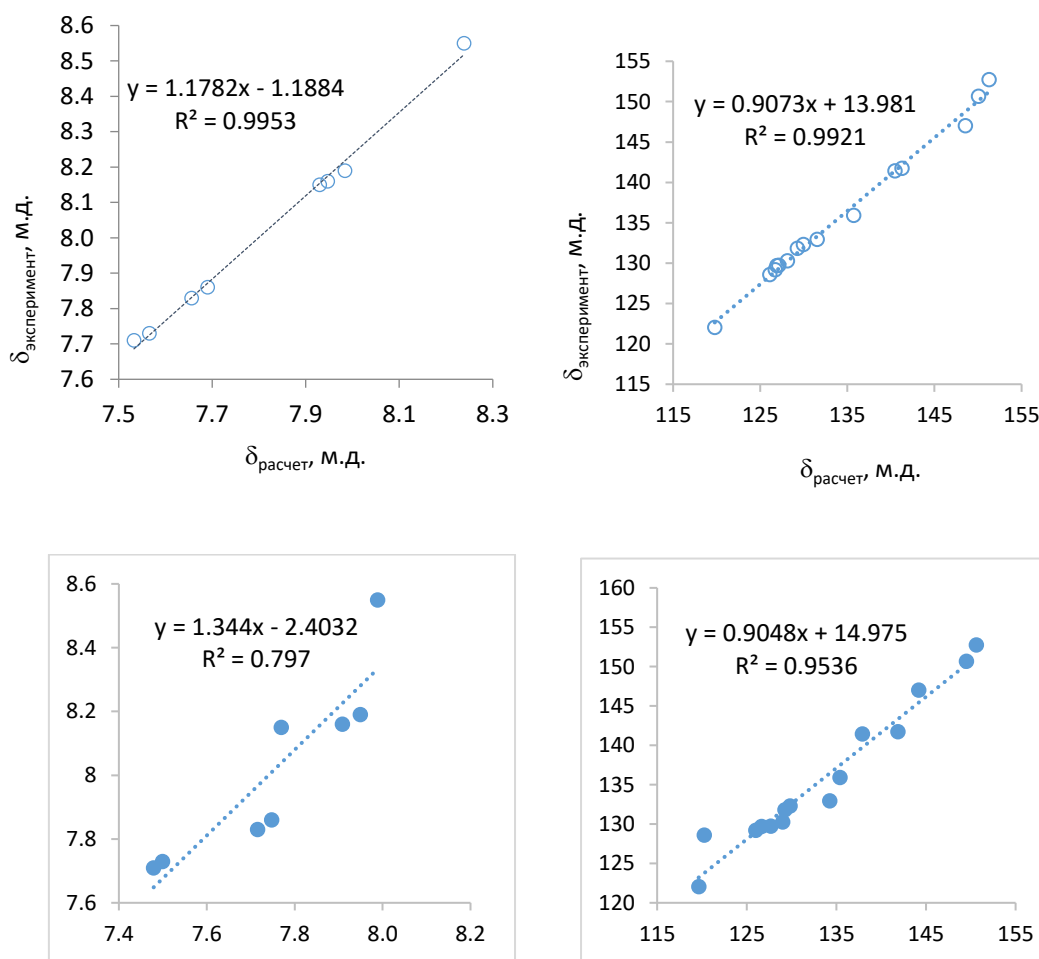


Рисунок 3. Корреляции между расчетными и экспериментальными химическими сдвигами в ЯМР спектрах изомеров *E*- (сверху) и *Z*- (снизу) оксима **IQ-1**

Наличие двух изомеров оксима **IQ-1** в растворе подтверждается экспериментальными данными. В спектре ЯМР ^1H **IQ-1** присутствуют два сигнала при

13.37 и 13.23 м.д. в соотношении 20:1, соответствующих протонам -N=OH группы двух изомеров. Динамическое равновесие между изомерами подтверждается экспериментом NOESY (Рис. 4). Протон с сигналом при 13.37 м.д. в преобладающем изомере взаимодействует с ароматическим протоном в положении 1 (сигнал в области 8.5 м.д.).

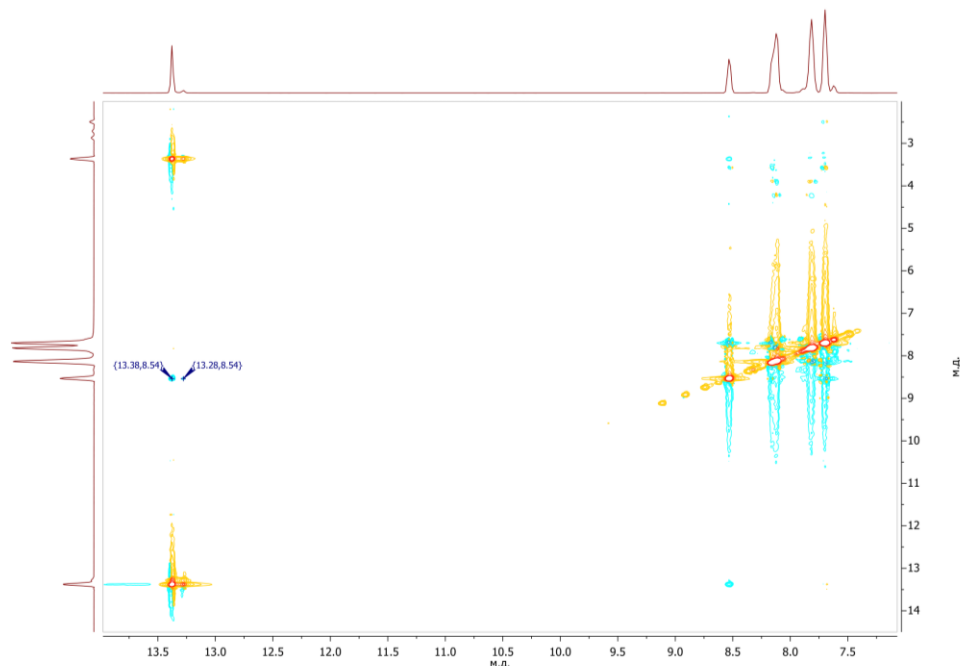


Рисунок 4. NOESY спектр оксима **IQ-1**

Конфигурация оксимной группы была дополнительно подтверждена данными РСА для соединений **IQ-1** и **10** (рисунках 5 и 6)

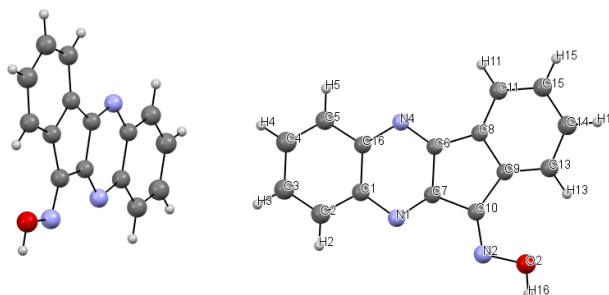


Рисунок 5. Молекулярная структура оксима **IQ-1** по данным РСА.

Структура оксима реализуется в виде *E*-изомера с углами при оксимной группе: 112.7(7) (O2–N2–C10) и 133.7(8) (N2–C10–C9), что согласуется с приведенными выше расчетами. Оксимная группа лежит в плоскости тетрациклической системы, двугранный угол O2–N2–C10–C7 составляет -179.9(6). В структуре присутствуют межмолекулярные водородные связи, связывающие кислород оксимной группы и один из атомов азота хиноксалинового фрагмента N7---H16-O2 (2.726 Å) и N1---H16-O2 (расстояние 2.734Å).

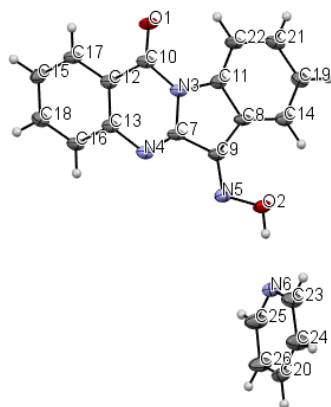


Рисунок 6. Молекулярная структура оксима триптантрина **10** по данным РСА.

Структура оксима **10**, как и оксима **IQ-1**, реализуется в виде *E*-изомера с углами при оксимной группе: 110.65(16) (O2–N5–C9) и 132.3(2) (N5–C9–C8). Оксимная группа лежит в плоскости тетрациклической системы, двугранный угол O2–N5–C9–C7 составляет 178.7(2). Молекула пиридина лежит в плоскости, почти перпендикулярной плоскости индолохинозалинового ядра (двугранный угол N5-O2-N6-C23 84.398 °) и удерживается межмолекулярными водородными связями (Рис. 19), реализуемыми между атомом кислорода оксимной группы и атомом азота пиридина N6---N2-O2 (2.634 Å).

Биологическая активность аналогов оксима 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она¹

Для соединений **5-8** и **10** была оценена способность к селективному связыванию с тремя изоформами JNK киназ в сравнении с исследованным ранее соединением **IQ-1**. Активность полученных структурных аналогов сопоставима с активностью **IQ-1** и, учитывая их более высокую растворимость, они перспективны для создания на их основе новых ингибиторов JNK киназ (табл. 2). Наиболее активным среди полученных соединений является оксим **6**, который демонстрирует возможность связывания с константой аффинности K_d в наномолярном диапазоне для всех трех изоформ киназ JNK.

Таблица 2. Константы связывания соединений **5-8**, **10** и **IQ-1** с JNK киназами, определенные по методике KINOMEscan[®]

Соединение	JNK1	JNK2	JNK3
	K_d , μM		
IQ-1	0.24 ± 0.11	0.36 ± 0.05	0.10 ± 0.04
6	0.24 ± 0.06	0.36 ± 0.09	0.39 ± 0.01
7	5.3 ± 1.3	6.4 ± 0.1	2.9 ± 0.1
8	0.95 ± 0.07	1.4 ± 0.1	0.28 ± 0.04
5	23.0 ± 1.4	н.д.	н.д.
10	0.15 ± 0.08	1.0 ± 0.1	0.275 ± 0.210

¹ Результаты получены совместно с д.м.н. Щепеткин И.А.

Синтез бис(индазолил)алканов

Помимо полициклических лигандов – производных **IQ-1** в данной работе был получен ряд гибких N-донорных лигандов – бис(индазолил)алканов. Такие соединения представляют интерес в первую очередь в качестве лигандов для координационных соединений. Активная хелатирующая способность бис(азолил)алканов была показана ранее на примере производных пиразола. При этом координационная химия бис(индазолил)алканов практически не изучена, в связи с чем разработка методов их синтеза, а также изучение координационных свойств являются актуальными задачами.

Для синтеза бис(индазолил)алканов с разной длиной углеводородного мостика был применен метод двойного алкилирования азолов в суперосновной среде. Возможность алкилирования азолов в таких условиях была показана ранее на производных пиразола и бензотриазола. Нами был применен такой подход для получения производных индазола. При взаимодействии индазола с дибромметаном в суперосновной среде был выделен продукт реакции **11** с высоким выходом (70 %), представляющий собой смесь трех изомеров: **11a**, **11b** и **11c** (Схема 4).

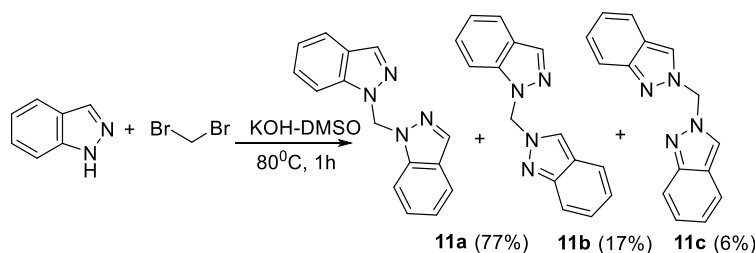


Схема 4. Взаимодействие индазола с дибромметаном

Соотношение изомеров было определено из интегральных интенсивностей сигналов ¹H ЯМР спектров. Изомер **11a** является доминирующим продуктом реакции, и может быть выделен в индивидуальном виде двукратной перекристаллизацией из изопропилового спирта. Аналогичная реакция индазола с дибромэтаном в суперосновной среде протекает региоспецифично с образованием единственного изомера **12** с выходом 64 % (Схема 5).

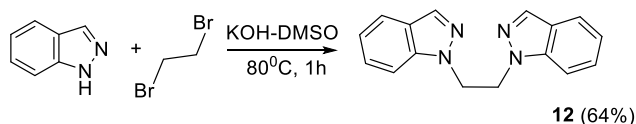


Схема 5. Взаимодействие индазола с дибромэтаном

Для получения бис(индазолил)алканов с более длинными углеводородными мостиками были использованы 1,3-дибромпропан и 1,4-дибромбутан. В обоих случаях продукты были идентифицированы как смесь трех изомеров. Реакции индазола с 1,3-

дибромпропаном и 1,4-дибромбутаном протекают с общим выходом 72 % и 67 %, соответственно, за 1 час (Схема 6). Соотношение изомеров в продуктах **13-14** было определено из интегральных интенсивностей сигналов ^1H ЯМР спектров. Изомеры **13a** и **14a** являются доминирующими продуктами реакции, и могут быть выделены в индивидуальном виде перекристаллизацией из изопропилового спирта (**14a**) или с помощью колоночной хроматографии (**13a**).

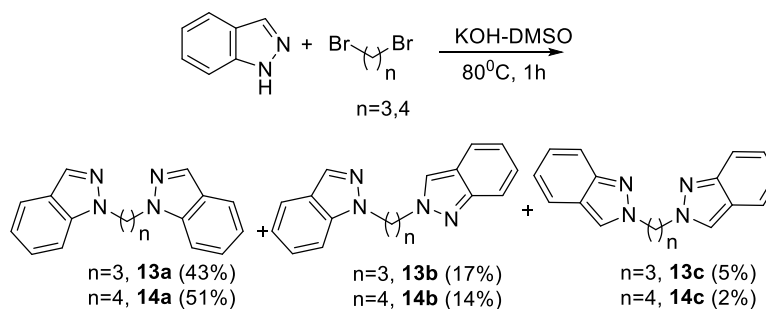


Схема 6. Взаимодействие индазола с 1,3-дибромпропаном и 1,4-дибромбутаном

Достоинствами такого подхода к синтезу соединений **11-14** в сравнении с литературными методами являются простота процедуры, что позволяет выделять целевые продукты без использования колоночной хроматографии (за исключением соединений **13**). Таким образом, двойное алкилирование в суперосновной среде для получения бис(индазолил)алканов позволяет сокращать продолжительность синтеза и упрощать выделение целевых продуктов.

Синтез и свойства комплексов рутения с синтезированными лигандами

Синтез комплексов рутения(II) с аналогами оксима 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она

Комплексы **15, 16, 18-24** были получены с высокими выходами по реакции между арен-рутениевыми димерами $[\text{Ru}(\text{arene})\text{Cl}_2]_2$ (где arene= *n*-цимол, бензол или гексаметилбензол) и описанными в главе 2 оксимами в смеси метанол/ДМФА (1:1). Было продемонстрировано, что даже в отсутствие основания происходит депротонирование оксимов, и они выступают в роли анионных лигандов. Оксимы образуют моноядерные комплексы **15, 16, 18-24** с типичной геометрией «фортепианной табуретки» (Схема 7).

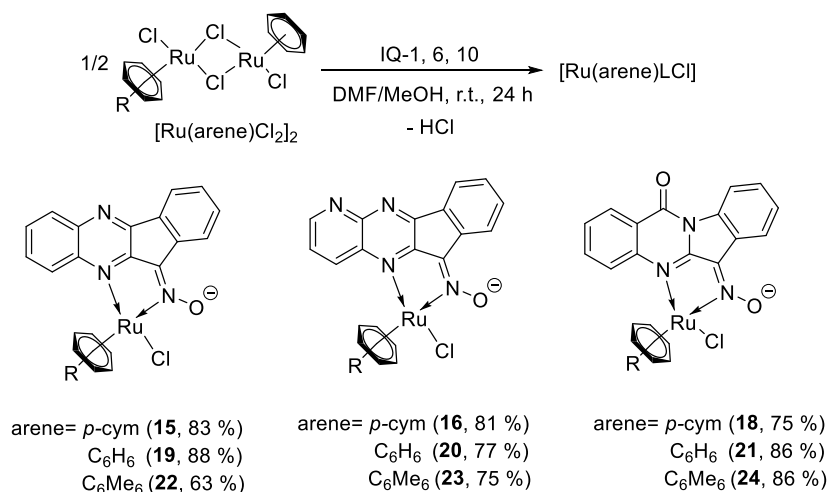


Схема 7. Синтез комплексов **15-16** и **18-24**

Оксимы **6** и **7** содержат дополнительные атомы азота в пиридиновом ядре, в связи с чем могут образовывать моно- и биядерные координационные соединения. Неожиданным оказалось то, что соотношение реагентов не оказывает влияния на состав продуктов реакции: при соотношении металл:лиганд 2:1, оксим **7** образует биядерный комплекс **17** состава $[\text{Ru}_2(p\text{-cym})_2(\mathbf{7})\text{Cl}_3]$, при этом при соотношении 1:1 вместо соответствующего моноядерного комплекса были выделены тот же комплекс **17** и непрореагировавший оксим **7** (Схема 8).

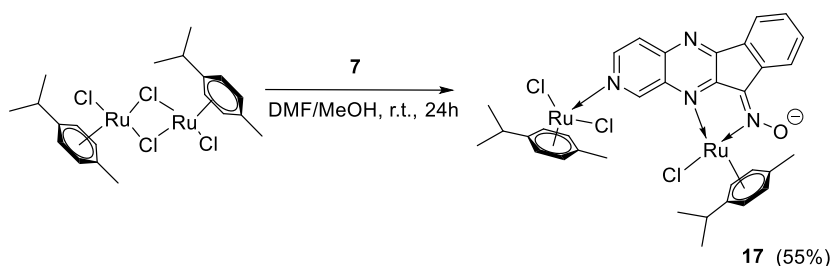


Схема 8. Синтез комплекса **17**

В реакции между оксимом **6** и димером $[\text{Ru}(p\text{-cym})\text{Cl}_2]_2$ соотношение реагентов также не оказывало влияния на состав продукта, но независимо от соотношения металл:лиганд был получен только моноядерный комплекс **16** состава $[\text{Ru}(p\text{-cym})(\mathbf{6})\text{Cl}]$.

В моноядерных комплексах **15**, **16** и **18-24** рутений координирует ареновый фрагмент так, что он формирует половину координационной сферы, занимая три координационных сайта, что соответствует квазиоктаэдрическому окружению металлоцентра. Остальные три координационных сайта занимают атом хлора и два атома азота депротонированного оксима, координированного бидентатно с образованием пятичленного хелатного цикла, на рисунке 7 в качестве примера приведены молекулярные структуры соединений **20** и **21**. Все комплексы **15**, **16** и **18-24** имеют хиральный

металлоцентр, однако кристаллизуются в centrosymmetric пространственной группе, в связи с чем разделение энантиомеров кристаллизацией невозможно.

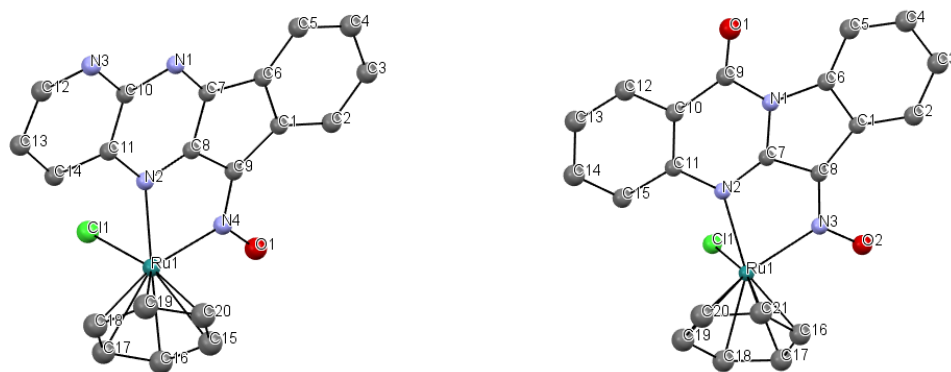


Рисунок 7. Молекулярные структуры соединений **20** (слева) и **21** (справа) по данным РСА

Соединение **17** представляет собой биядерный комплекс, который кристаллизуется в centrosymmetric моноклинной $C2/c$ пространственной группе (Рисунок 8). Окружение одного из рутениевых атомов аналогично окружению в описанных выше моноядерных комплексах. Второй металлоцентр является ахиральным и координируется одной молекулой *n*-цимола, двумя атомами хлора и атомом азота в положении 2 оксима **7**.

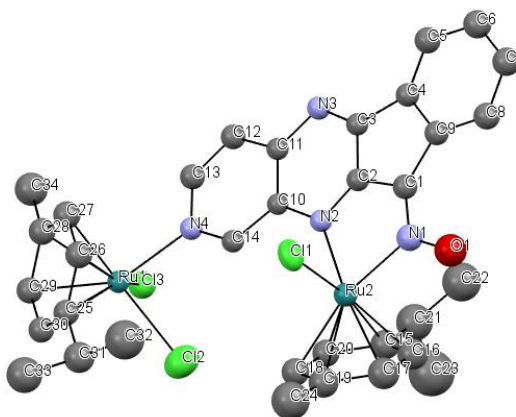


Рисунок 8. Структура комплекса **17** по данным РСА (атомы водорода не показаны).

Синтез комплексов рутения(II) с производными азолов

В рамках данной работы были также получены комплексы рутения(II) с азолами и их производными. В качестве лигандов нами были использованы также производные имидазола и бензимидазола. Реакция арен-рутениеового димера $[Ru(p\text{-сум})Cl_2]_2$ с бис(имидазол-1-ил)метаном в ацетонитриле неожиданно привела к разрыву связей C–N в лиганде и образованию ионного комплекса **26** $[Ru(ImH)_2(p\text{-сум})Cl]Cl$ (Схема 9), структура которого была установлена методом РСА (Рисунок 9). Комплекс **26** также может быть получен напрямую по реакции 1*H*-имидазола и $[Ru(p\text{-сум})Cl_2]_2$ в ацетонитриле (Схема 9).

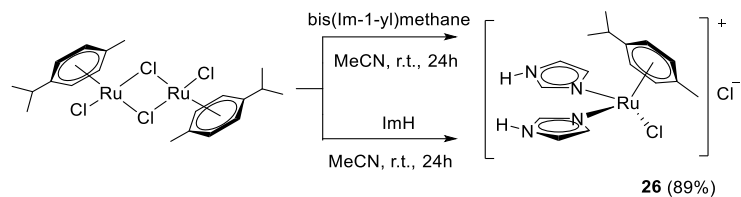


Схема 9. Синтез комплекса $[\text{Ru}(\text{ImH})_2(p\text{-cym})\text{Cl}]\text{Cl}$ (**26**).

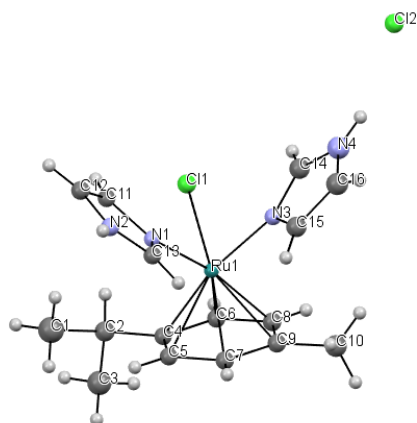


Рисунок 9. Молекулярная структура соединения **26** по данным РСА.

Для изучения хода реакции был проведен ЯМР мониторинг взаимодействия бис(имидазол-1-ил)метана и $[\text{Ru}(p\text{-cym})\text{Cl}_2]_2$ в ацетонитриле- d_3 (Рисунок 10). Было установлено, что в первые минуты реакции появляются сигналы, которые могут быть идентифицированы как сигналы промежуточного комплекса Ru-бис(имидазол-1-ил)метан (выделены красным цветом на рисунке 10). Концентрация этого комплекса быстро уменьшается, и с двадцатой минуты набор сигналов, соответствующий комплексу, перестает наблюдаться в реакционной смеси.

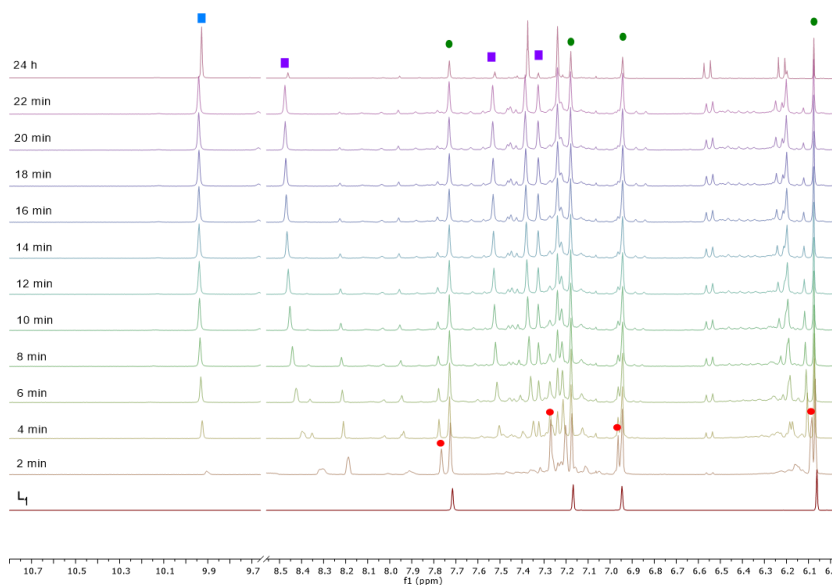


Рисунок 10. ^1H NMR (500 MHz) мониторинг реакции $[\text{Ru}(p\text{-cym})\text{Cl}_2]_2$ и бис(имидазол-1-ил)метана в $\text{MeCN-}d_3$.

Интенсивность сигналов исходного соединения (обозначены зеленым цветом) убывает синхронно с увеличением интенсивности сигналов имидазола, координированного атомом рутения (выделены фиолетовым). Также было отмечено, что в реакционной смеси отсутствуют сигналы, соответствующие свободному имидазолу (7.07, 7.62 и 10.67 м.д. в MeCN-d₃), что позволяет предположить, что разрыв связи C-N происходит внутри координационной сферы промежуточного комплекса. На четвертой минуте реакции появляется сигнал в районе 9.94 м.д. (выделен голубым) характерный для формальдегида. Интенсивность этого сигнала возрастает синхронно с убыванием интенсивности сигнала -CH₂- группы в бис(имидазол-1-ил)метане, что говорит о том, что метиленовая группа после разрыва C-N связи подвергается рутений-катализируемому окислению кислородом воздуха с образованием формальдегида. Подобные процессы были ранее описаны для реакций, протекающих в полярных растворителях, в том числе в ацетонитриле.

При использовании в качестве растворителя метанола в реакции между [Ru(*p*-сум)Cl₂]₂ и бис(имидазол-1-ил)метаном был получен биядерный комплекс **27** (Схема 10), структура которого была установлена методом РСА (Рисунок 11).

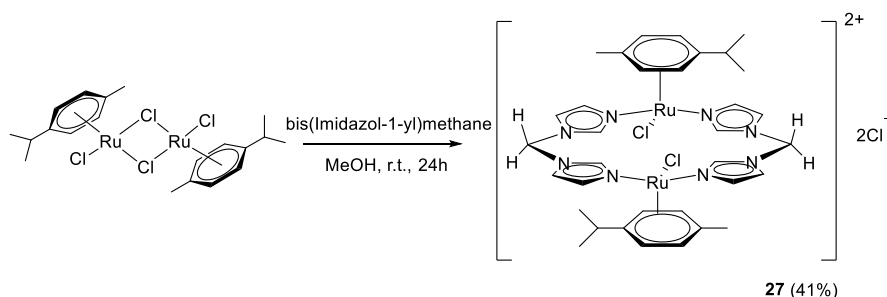


Схема 10. Синтез комплекса **27**

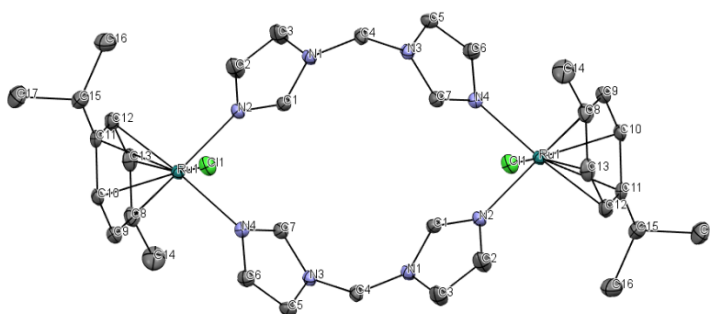


Рисунок 11. Молекулярная структура соединения **27** по данным РСА

Аналогичные реакции между [Ru(*p*-сум)Cl₂]₂ и бис(бензимидазол-1-ил)метаном не привели к ожидаемым продуктам. Используя в качестве лиганда свободный бензимидазол, независимо от соотношения Ru-лиганд был получен комплекс состава [Ru(BImH)(*p*-сум)Cl₂] (**28**, Схема 11), молекулярная структура которого приведена на рисунке 12.

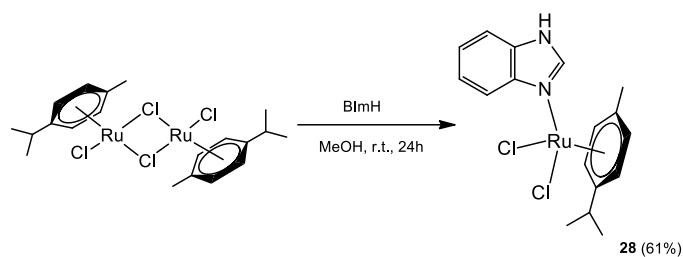


Схема 11. Синтез комплекса **28**.

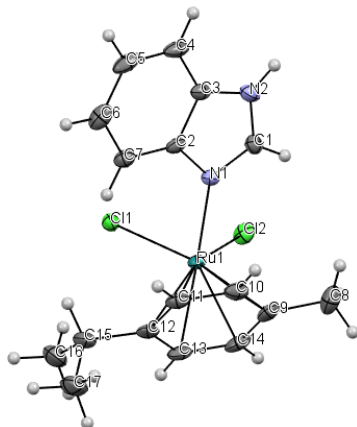


Рисунок 12. Молекулярная структура **28** по данным РСА

Исследование цитотоксичности комплексов рутения(II) ²

Цитотоксичность моноядерных комплексов **15**, **16**, **18-24** была оценена *in vitro* в отношении клеточной линии аденокарциномы молочной железы человека (MCF-7), цисплатин-резистентной клеточной линии аденокарциномы молочной железы (MCF-7CR) и нераковой линии эпителиальных клеток молочной железы человека (MCF-10A). В таблице 3 представлена количественная оценка цитотоксичности комплексов в сравнении с данными для цисплатина в отношении представленных клеточных линий.

Таблица 3. Цитотоксичность комплексов **15-24**.

Соединение	IC ₅₀ , μM		
	MCF10A	MCF7	MCF7CR
15	15.3 ± 2.3	> 75	30.1 ± 9.3
16	> 75	> 75	53.3 ± 14.5
18	26.2 ± 4.0	66.6 ± 11.7	53.3 ± 14.5
19	25.6 ± 6.6	37.4 ± 10.0	42.9 ± 11.5
20	> 75	> 75	> 75
21	> 75	> 75	> 75
22	9.4 ± 2.3	22.9 ± 10.1	15.1 ± 6.9
23	> 75	> 75	> 75
24	5.8 ± 2.3	9.0 ± 4.4	8.9 ± 1.5
Цисплатин	18.4 ± 1.3	36.4 ± 3.1	>75

² Результаты получены совместно с проф. Риккардо Петтинари (Университет Камерино, Италия, соединения **15-24**) и Е.А. Ермаковой, Л.С. Ключовой. Лидер Е.В., Ереминой Ю.А. (ИНХ СО РАН, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, соединения **26-28**)

Цитотоксическая активность комплексов зависит от природы оксимного и аренового лиганда. Комплексы с оксимом **6** (**16**, **20** и **23**) не проявили цитотоксической активности в исследуемом диапазоне концентраций, в то время как комплексы с оксимами **IQ-1** и **10** (соединения **19**, **22** и **18**, **21**, **24**) демонстрируют умеренную цитотоксичность. При этом цитотоксичность возрастает с изменением аренового лиганда в ряду бензол-цимол-гексаметилбензол, что может быть связано с увеличением липофильности, позволяющей молекулам комплексов легче проникать сквозь клеточную мембрану. Наибольшая активность в микромолярном диапазоне была отмечена в случае комплекса **24**, причем уровень активности сохраняется и для цисплатин-резистентной клеточной линии MCF7CR.

Цитотоксичность комплексов **26-28** с производными имидазола была исследована в отношении клеточных линий HepG2 и MCF7. Комплекс **26** не продемонстрировал цитотоксического эффекта в диапазоне концентраций 5-100 μM . Ввиду ограниченной растворимости комплексов **27** и **28** в этаноле исследование цитотоксичности проводилось в диапазоне концентраций 1-50 μM . В случае клеточной линии HepG2 для комплексов **27-28** не было отмечено клеточной гибели или апоптоза, однако был отмечен умеренный цитостатический эффект. Комплекс **28** также проявлял цитотоксичность в отношении клеточной линии MCF-7, значение IC_{50} составило $47.3 \pm 0.8 \mu\text{M}$, что сопоставимо с цитотоксичностью цисплатина в отношении этой клеточной линии ($33.7 \pm 1.8 \mu\text{M}$).

Исследование каталитической активности комплексов рутения(II)

Нами были проведены исследования каталитической активности полученных комплексов в реакции гидрирования ацетофенонов с переносом водорода с использованием 2-пропанола в качестве растворителя и одновременно источника водорода в присутствии NaOH (Схема 12).

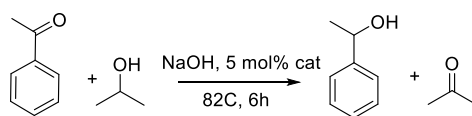


Схема 12. Гидрирование ацетофенона, катализируемое комплексами **15– 28**.





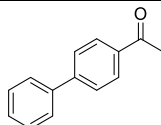
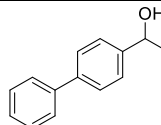
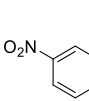
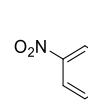
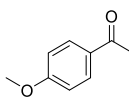
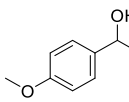
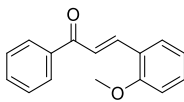
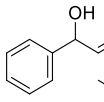
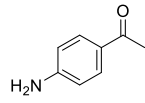
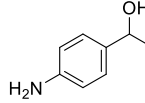
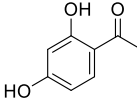
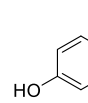
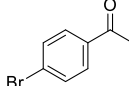
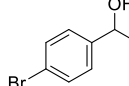
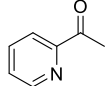
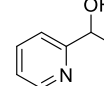
Восстановление ацетофенона не протекает до конца, что может быть связано с обратимостью переноса водорода. Катализаторы позволяют достигать ~50% конверсии через 1-2 часа, а максимальное значение конверсии достигается спустя 4-6 часов (табл. 4).

Таблица 4. Каталитическая активность координационных соединений рутения(II) в реакции гидрирования с переносом

Комплекс	Конверсия, %	Комплекс	Конверсия, %	Комплекс	Конверсия, %
15	95	18	95	26	33
16	69	19	91	27	93
17	93	22	93	28	94

Комплекс **15** продемонстрировал наибольшую каталитическую активность, в связи с чем нами были проведены дальнейшие исследования каталитической активности этого комплекса на ряде замещенных ароматических кетонов. Было показано, что комплекс **15** проявляет хорошую каталитическую активность и высокую толерантность к различным функциональным группам (табл. 5).

Таблица 5. Гидрирование с переносом, катализируемое соединением **15**

Субстрат	Продукт	Выход, %	Субстрат	Продукт	Выход, %
		93			59
		80			57
		82			81
		76			79
		71			82

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы неизвестные ранее производные 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-онов и их оксимов, показана высокая ингибирующая активность синтезированных тетрациклических оксимов в отношении ферментов семейства JNK.
2. Методом РСА впервые была установлена стереохимия оксимной группы в наиболее перспективных с фармакологической точки зрения соединениях – 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-он оксима и триптантрин-6-оксима.
3. Синтезированы первые примеры координационных соединений рутения(II) с производными 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-он оксима и триптантрин-6-оксимом, установлено, что они проявляют умеренную цитотоксичность в отношении раковых клеток, в том числе, цисплатин-резистентных, причем наибольшей активностью обладает комплекс с триптантрин-6-оксимом и гексаметилбензолом в качестве лигандов.
4. Исследована реакция ряда ди(азолил)алканов с цимол-рутениевым димером $[Ru(\text{сум})Cl_2]_2$ и впервые в ходе реакции комплексообразования обнаружен разрыв связи C–N в ди(имидазол-1-ил)метане с образованием имидазола и формальдегида.
5. Установлена каталитическая активность полученных комплексов рутения(II) в реакции гидрирования ароматических кетонов с переносом водорода, показана селективность реакции в присутствии других функциональных групп с кратными связями.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. **Matveevskaya, V.V.** Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of 11H-indeno[1,2-b]quinoxalin-11-one derivatives and tryptanthrin-6-oxime as c-Jun N-terminal kinase inhibitors / I.A. Schepetkin, A.I. Khlebnikov, A.S. Potapov, A.R. Kovrizhina, **V.V. Matveevskaya**, M.L. Belyanin, D.N. Atochin, S.O. Zanoza, N.M. Gaidarzhy, S.A. Lyakhov, L.N. Kirpotina, M.T. Quinn // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 161. – P. 179-191
2. **Matveevskaya, V.V.** Arene–Ruthenium (II) Complexes Containing 11 H-Indeno [1, 2-b] quinoxalin-11-one Derivatives and Tryptanthrin-6-oxime: Synthesis, Characterization, Cytotoxicity, and Catalytic Transfer Hydrogenation of Aryl Ketones / **V.V. Matveevskaya**, D.I. Pavlov, T.S. Sukhikh, A.L. Gushchin, A.Y. Ivanov, T.B. Tennikova, V.V. Sharoyko, S.V. Baykov, E. Benassi, A.S. Potapov // *ACS Omega*. – 2020. – Vol. 5. – №19. – P. 11167-11179.
3. **Matveevskaya, V.V.** Synthesis and Structural Characterization of Half-Sandwich Arene–Ruthenium(II) Complexes with Bis(imidazol-1-yl)methane, Imidazole and Benzimidazole / **V.V.**

Matveevskaya; D.I. Pavlov, D.G. Samsonenko, E.A. Ermakova, L.S. Klyushova, S.V. Baykov, V.P. Boyarskiy, A.S. Potapov // *Inorganics*. – 2021. – Vol. 9. – № 34.

4. **Матвеевская В.В.** Synthesis and characterization of new arene-ruthenium(II) complexes with 11H-indeno[1,2-b]quinoxaline derivatives/ **В.В. Матвеевская**, Т.С. Сухих, А.С. Потапов // *Материалы XXVII Международной Чугаевской конференции по координационной химии*, г. Нижний Новгород. - 2017. – С. 602.

5. **Матвеевская В.В.** Новые подходы к синтезу бис(индазолил)алканов / **В.В. Матвеевская**, А.А. Кузнецов, А.С. Потапов // *Химическая наука и образование Красноярья: материалы XI межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию Российского химического общества им. Д.И. Менделеева*. Красноярск, 17–18 мая 2018 г. / отв. ред. Л.М. Горностаев; ред. кол.; Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – Красноярск. – 2018. – С. 245.

6. **Матвеевская В.В.** Синтез и исследование каталитической активности арен-рутениевых комплексов / И.Д. Рыгин, **В.В. Матвеевская**, А.С. Потапов // *Химия и химическая технология в XXI веке : материалы XIX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых (г. Томск, 21–24 мая 2018 г.)* / Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2018. – С. 609

7. **Матвеевская В.В.** Synthesis and functional properties of coordination compounds based on azoles and polycyclic nitrogen heterocycles / А.С. Потапов, **В.В. Матвеевская**, Р.Д. Марченко, Т.С. Сухих // *5th EuCheMs Inorganic Chemistry Conference: Book of abstracts*, г. Москва, 2019. – С. 376.

8. **Матвеевская В.В.** Synthesis of novel bis(indazolyl)alkanes / **В.В. Матвеевская**, В.П. Боярский, А.С. Потапов // *Mendeleev 2019 the XI International Conference on Chemistry for Young Scientists: Book of abstracts*, г. Санкт-Петербург, 2019. – С. 499.

9. **Матвеевская В.В.** Арен-рутениевые комплексы с тетрациклическими оксимами: синтез, структура и биологическая активность / **В.В. Матвеевская**, А.С. Потапов, Р. Петтинари // *XI Конференция молодых ученых по общей и неорганической химии: Тезисы докладов конференции*, г. Москва, 2021. – С. 312.

10. **Матвеевская В.В.** Синтез, структура и цитотоксичность арен-рутениевых комплексов с производными имидазола/ **В.В. Матвеевская**, А.С. Потапов // *Химия и химическая технология в XXI веке : материалы XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 125-летию Томского политехнического университета (г. Томск, 17–20 мая 2021 г.)*. В двух томах. Том 1 / Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2021. – С. 386.