

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Томский
политехнический университет»**

На правах рукописи

МАТВЕЕВСКАЯ ВЛАДИСЛАВА ВАДИМОВНА

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

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., доцент Потапов Андрей Сергеевич

Томск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. Методы синтеза и области применения 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалина и арен- рутениевых комплексов с гетероциклическими лигандами (литературный обзор)	7
1.1 Методы синтеза производных 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалина	7
1.2 Биологическая активность производных 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалина	16
1.3 Методы синтеза бис(индазолил)алканов	19
1.4 Синтез и свойства арен-рутениевых комплексов с азотсодержащими лиган- дами	21
1.4.1 Синтез арен-рутениевых комплексов	21
1.4.2 Каталитическая активность арен-рутениевых комплексов	23
1.4.3 Противоопухолевая активность арен-рутениевых комплексов	25
Глава 2. Экспериментальная часть	31
2.1 Характеристики использованных веществ и методы их очистки	31
2.2 Методики синтеза	31
2.3 Приборы для физико-химических исследований	41
2.4 Используемые методы квантовой химии и пакеты программ	42
2.5 Биологические исследования	44
2.5.1 Исследование аффинности к киназам семейства JNK (KINOMEscan)	44
2.5.2 Исследование цитотоксичности комплексов рутения(II)	44
2.6 Методики реакций гидрирования, катализируемых комплексами Ru(II)	45
Глава 3. Результаты и их обсуждение	46
3.1 Синтез тетрациклических кетонов и оксимов	46
3.1.1 Синтез аналогов 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалин-11-она	46
3.1.2 Синтез аналогов оксима 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалин-11-она	61
3.2 Биологическая активность аналогов оксима 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалин- 11-она	70
3.3 Синтез бис(индазолил)алканов	71
3.4 Синтез и свойства комплексов рутения(II) с синтезированными лигандами	73
3.4.1 Синтез комплексов рутения(II) с аналогами оксима 11 <i>H</i> -индено[1,2- b]хиноксалин-11-она	73
3.4.2 Синтез комплексов рутения (II) с производными азолов	89
3.4.3 Исследование цитотоксичности комплексов рутения(II)	95
3.4.4 Исследование каталитической активности комплексов рутения(II)	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106

ВВЕДЕНИЕ

Производные 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она являются эффективными и специфическими ингибиторами семейства ферментов C-Jun N-терминальных киназ (JNK) и могут рассматриваться как базовые соединения для разработки противовоспалительных препаратов на их основе. Вместе с тем, эти соединения имеют низкую биодоступность, что является препятствием для проведения детальных исследований на животных и возможных доклинических испытаний.

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 активных лигандов для синтеза координационных соединений. В литературе имеется 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 соединений с металлами платиновой группы 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-содержащие лиганды. Одним из перспективных классов лигандов являются бис(азолил)алканы. Такие соединения выступают активными хелатирующими агентами и способны образовывать координационные соединения с ионами большинства переходных 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 изучена в малой степени. В связи с этим актуальной является задача синтеза новых бис(индазолил)алканов и изучения их координационных свойств.

Работа выполнена в НОЦ Н.М. Кижнера Национального исследовательского томского политехнического университета. Исследования, связанные с синтезом и характеристикой

арен-рутениевых комплексов, выполнены при финансовой поддержке грантов РФФИ № 18-33-00676 и 19-33-50034.

Целью работы является разработка методов синтеза новых тетрациклических оксимов – аза-аналогов 11Н-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 11Н-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 11Н-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:

- осуществлен первый синтез новых структурных аналогов инденохиноксалина по реакции циклоконденсации с участием диаминопиридинов и нингидрина;
- на основе квантово-химических расчетов дано объяснение различной региоселективности в реакциях 2,3- и 3,4- диаминопиридинов с нингидрином;
- на основе полученных тетрациклических кетонов синтезированы неизвестные ранее оксимы, представляющие интерес как ингибиторы ферментов JNK;
- впервые определено стереохимическое строение оксимной группы в 11Н-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 металлоорганических соединений на основе полученных тетрациклических оксимов;
- разработаны методы синтеза неизвестных ранее 1,3-бис(индазолил)пропанов и 1,4-бис(индазолил)бутанов.
- при взаимодействии ди(имидазол-1-ил)метана с $[\text{Ru}(p\text{-сум})\text{Cl}_2]_2$ впервые обнаружено окисление $-\text{CH}_2-$ группы с образованием имидазола и формальдегида.

Практическая значимость.

- Синтезирован ряд производных инденохиноксалинов, представляющих интерес как лиганды 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 с переносом водорода ароматических кетонов

Положения, выносимые на защиту.

1. Методы синтеза производных 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онов 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 11Н-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).

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.

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 10 работ: 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.

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). **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.

Глава 1.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 11Н-ИН-ДЕНО[1,2-*b*]ХИНОКСАЛИНА (литературный обзор)

1.1 Методы синтеза производных 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалина

Первые упоминания о синтезе 11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалинона встречаются в работе [1]. Соединение было получено по реакции *o*-фенилендиамина с нингидрином в разбавленной уксусной кислоте (Схема 1).

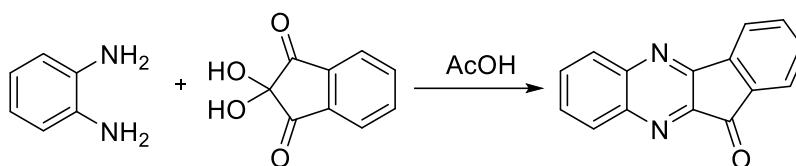


Схема 1

Аналогичным способом был получен ряд замещенных 11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалинонов (Схема 2). В случае 11*H*-6-метилиндено-[1,2-*b*]-хиноксалинона и 11*H*-3-метилиндено-[1,2-*b*]-хиноксалинона в качестве растворителя был использован более удобный в работе этанол [1].

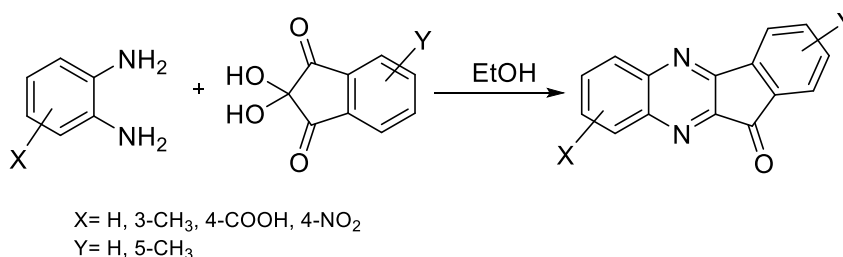


Схема 2

Окисление метилпроизводных триоксидом хрома в присутствии уксусного ангидрида приводит к образованию 11*H*-11-оксоиндено-[1,2-*b*]-хиноксалин карбоновых кислот. Для нитропроизводного 11*H*-8-нитроиндено-[1,2-*b*]-хиноксалин-11-она было показано восстановление палладием на угле до 11*H*-8-аминоиндено-[1,2-*b*]-хиноксалин-11-она с высоким выходом. По реакции описанных 11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалин-11-онов с перекисью водорода в уксусной кислоте был получен ряд N-5 оксидов.

Существует также другой подход к синтезу 11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалин-11-она и его аналогов, заключающийся в синтезе 11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалина на первом этапе, и его окислении до 11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалин-11-она (Схема 3) [2].

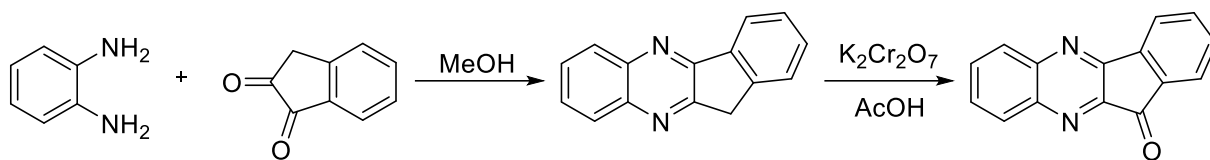


Схема 3

Образующийся 11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалин-11-он может быть восстановлен по Мервейну-Понндорфу-Верлею до 11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалина, в то время как 11*H*-индено-[1,2-*b*]-хинолин-11-он в аналогичных условиях восстанавливается до соответствующего спирта, а 6*H*-индено-[2,1-*b*]хинолин-6-он выделяется без изменений (Схема 4).

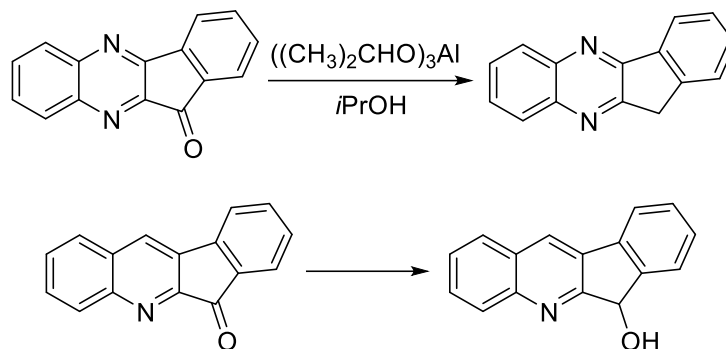


Схема 4

Реакции инданонов с 2,3-диаминопиридином и его производными впервые были описаны в работе [3]. Ряд инденопиридопирозинов и инденопиридопирозинов был получен по реакции соответствующих диаминопиридинов с нингидрином (1,2,3-индантрионом) или 1,2-индандионом в 50% уксусной кислоте (Схема 5).

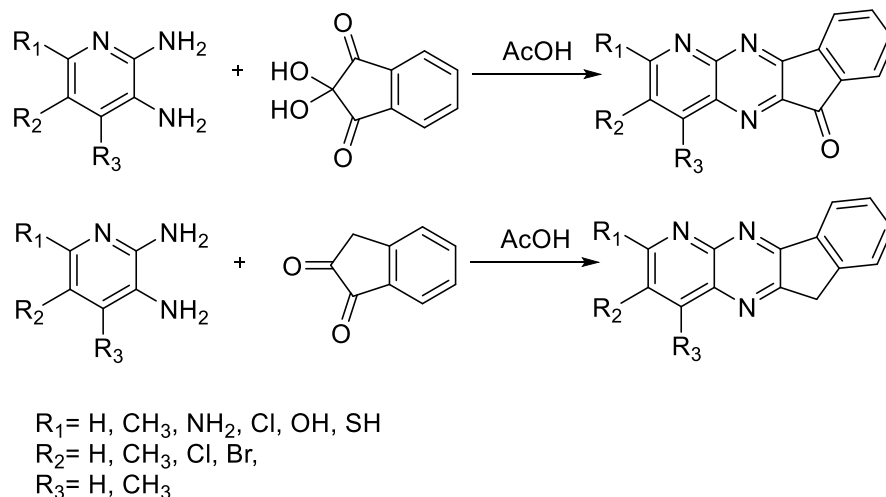


Схема 5

Выходы реакций с нингидрином находились в диапазоне от 90 до 97 %, тогда как для реакций с 1,2-индандионом в диапазоне от 33 до 77 %. Более низкие выходы продуктов в реакциях 1,2-индандиона свидетельствуют о способности 1,2-индандиона к самоконденсации, что делает его частично недоступным для конденсации с диаминопиридином. В виду несимметричности диаминопиридинов, реакции циклоконденсации с 1,2-индандионом могут протекать

с образованием анти- или син-диастереомеров относительно атома азота в пиридиновом кольце.

Инденопиридопиазиноновая система устойчива к кислотам и разбавленным щелочам. Исключение составили 2-амино-6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6-он и 2-гидрокси-6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-он, которые подверглись деструкции под действием горячего 20% -ного раствора гидроксида натрия.

Природный алкалоид триптантрин может рассматриваться как структурный аналог 11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалин-11-она. Триптантрин содержит хинозалиновый фрагмент аннелированный к индолу с двумя карбонильными группами в положениях 6 и 12. Известно большое число натуральных и синтетических производных триптантрина, содержащих различные заместители по шести положениям индоло[2,1-*b*]хинозалинового ядра [4–7]. Первые упоминания о триптантрине относятся к 1879 году. В работе [8] была описана сублимация природного индиго при пониженном давлении, в результате чего было выделено вещество с молекулярной формулой $C_{15}H_8N_2O_2$ (температура плавления 258–259 °C). Несколько исследовательских групп дополнительно сообщали об одних и тех же золотисто-желтых кристаллах из индиго [9,10], а также индигокармина [11]. В работе [12] получали триптантрин окислением индиго, а также синтезировали его из антраниловой кислоты. Триптантрин был также выделен из культуры дрожжей *Candida lipolytica*, выращенных в искусственной среде, содержащей высокую концентрацию триптофана, в связи с чем алкалоиду и было дано название триптантрин [13].

В работе [14] триптантрин был выделен из экстракта высушенных и измельченных плодов растения *Couropita guaianensis* Abul и затем позднее был выделен из растения Стробилянты (*Strobilanthes cusia*, семейство Акантовые) [15]. Позже триптантрин был обнаружен в большом числе растений таких как Вайда (*Isatis*, семейство Крестоцветные), Каланта (*Clanthe*, семейство Орхидные), Райтия (*Wrightia*, семейство Кутровые). Точная структура алкалоида была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа [16,17]. Соединение быстро привлекло внимание в качестве потенциального терапевтического агента благодаря простой структуре, доступным методам синтеза и широкому спектру биологической активности. Наиболее яркие примеры биологической активности триптантрина включают:

- противогрибковую активность в отношении различных трихофитонов (паразитические и дерматофитные грибки рода *Trichophyton*, вызывающие микозы), грибов рода *Microsporum* и *Epidermophyton*, вызывающих микроспорию и эпидермофитию;
- цитостатическую активность в отношении ряда протистов: трипаносоматид видов *Leishmania donovani* и *Trypanosoma brucei* и гемоспоридии *Plasmodium falciparum*;

- противовоспалительную активность за счет ингибирования циклооксигеназы-2 и подавления экспрессии NO-синтазы [18];
- противоопухолевую активность (*in vitro*) [19].

Различные синтетические подходы используются для синтеза триптантрина и его производных, исходя из различных исходных веществ и при различных условиях (Схема 6).

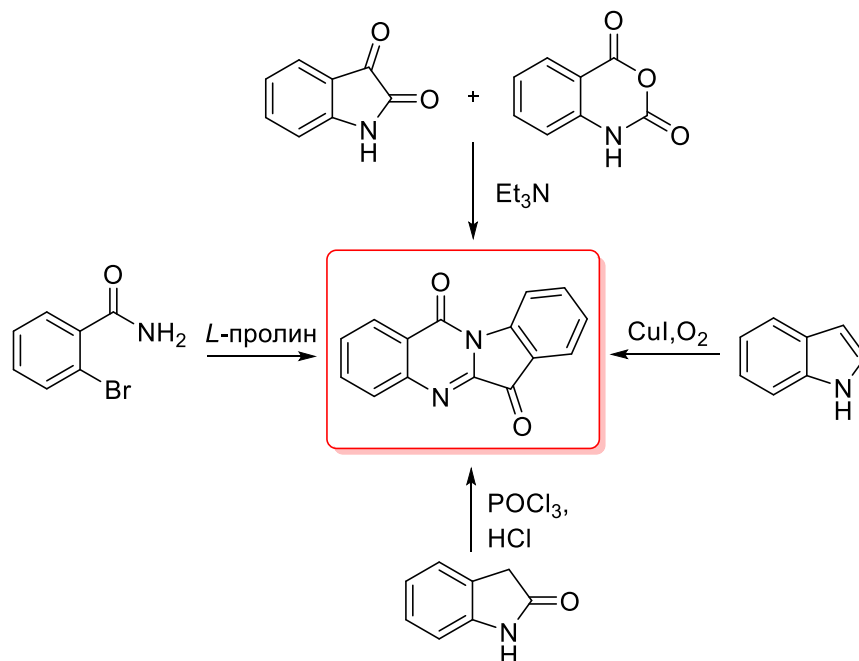
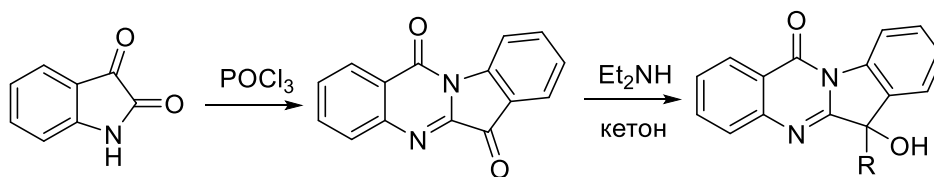


Схема 6

Триптантрин может быть получен из изатина действием трихлорида фосфора. Смешанная альдольная реакция между различными типами кетонов и триптантрином в присутствии основания приводит к образованию аналогов триптантрина, как описано на схеме 7 [20].



кетоны: ацетон, 2-деканон, ацетофенон, циклопентанон, 3-пентанон

Схема 7

Существует эффективный экологически чистый метод синтеза триптантрина с использованием β -циклодекстрина в качестве катализатора в водной среде при комнатной температуре с использованием изатоевого ангидрида и изатина (Схема 8) [21].

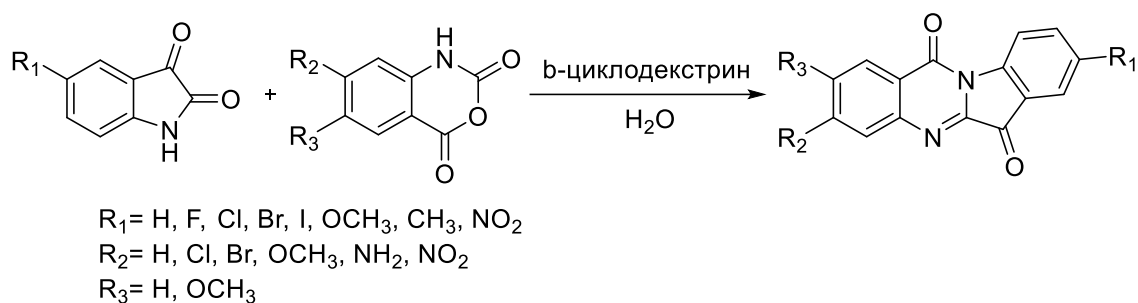


Схема 8

Такой подход к синтезу триптантрина и его производных позволяет получать продукты с высокими выходами. Стратегия использования циклодекстринов в качестве катализаторов в водной среде оказалась успешной как с экономической, так и с экологической точки зрения.

В работе [20] был предложен синтетический метод, включающий реакцию оксиндола с соляной кислотой и последующее взаимодействие полученной соли с POCl_3 . Дальнейшая обработка метилантранилатом приводит к образованию индоло(2,1-*b*)хиназолин-12(6*H*)-она с выходом 82 %. Конденсация этого продукта с бензальдегидом в присутствии Ac_2O приводит к образованию 6-бензилидениндоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-она с выходом 89 %. Озонолиз с последующим восстановлением дает триптантрин с выходом 76 %, как показано на схеме 9.

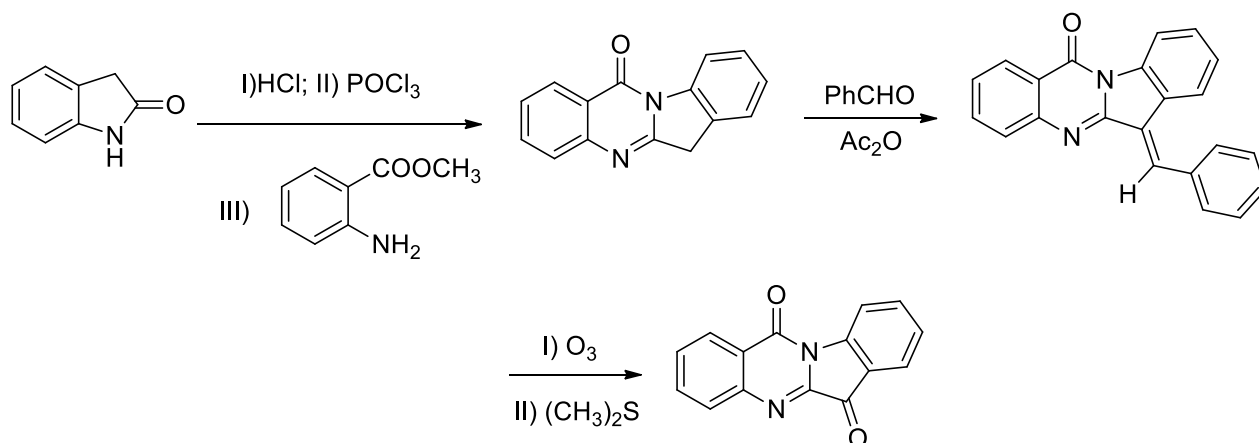


Схема 9

Также в работе [20] рассматривается альтернативный способ получения индоло(2,1-*b*)хиназолин-12(6*H*)-она, заключающийся в восстановительной циклизации *N*-(2-нитробензоил)оксиндола действием тетрахлорида олова в соляной кислоте (Схема 10).

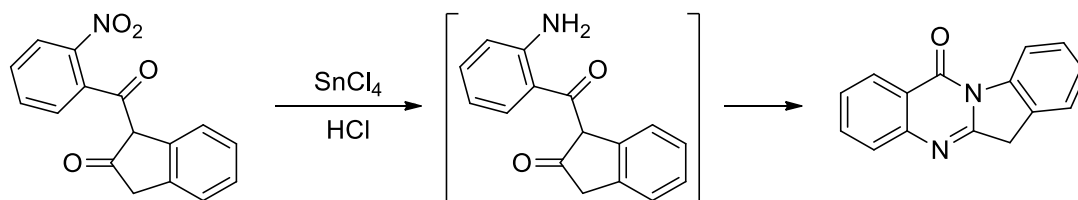


Схема 10

Еще одна стратегия синтеза триптантрина заключается в конденсации индола и изатина, катализируемой солями меди (Схема 11). Реакция была оптимизирована двумя способами: путем выбора подходящего катализатора и путем выбора подходящего замещенного индола и изатина для достижения более высокого выхода триптантринов [5]. Было обнаружено, что йодид меди является лучшим катализатором по сравнению с другими солями одновалентной меди, такими как CuBr и CuCl. Стоит отметить, что соли двухвалентной меди, такие как CuBr₂, CuCl₂ и Cu(OAc)₂ также демонстрируют каталитическую активность в этой реакции, однако в гораздо меньшей степени.

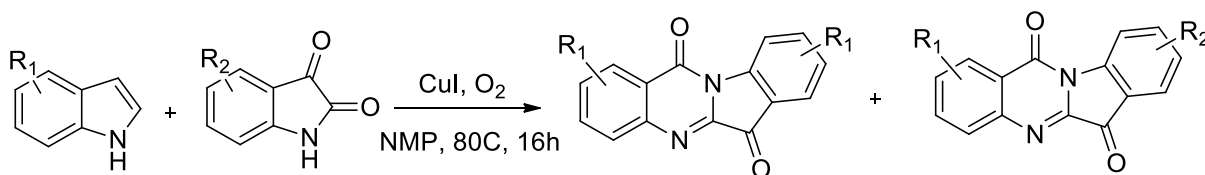


Схема 11

Индолы с электронодонорными (CH₃, OCH₃) или электроноакцепторными (F, Cl, Br) заместителями в 5-положении хорошо подходят для этой реакции и дают соответствующие производные триптантрина с выходами от 51 % до 71 %. В случае 4- и 7-метилиндолов были получены производные триптантрина с выходами 68 и 59 % соответственно. Важно отметить, что относительно более низкие выходы были получены в случае изатинов, несущих либо сильную электронодонорную, либо легкоуходящую группу в своем 5-положении. Реакция индола с 5-нитроизатином давала только продукт самоконденсации, а реакции изатина и 5-нитроиндола или 5-цианоиндола не приводили к каким-либо ожидаемым производным триптантрина.

Другой подход к медь-катализируемому синтезу производных триптантрина заключается в тандемной реакции 2-бромобензамида с альдегидами в присутствии аммиака [22]. Однако такой подход используется редко в связи с необходимостью проведения процесса при пониженном давлении и в инертной атмосфере (Схема 12). Выходы продуктов, полученных таким способом, также не высоки (36% в случае триптантрина).

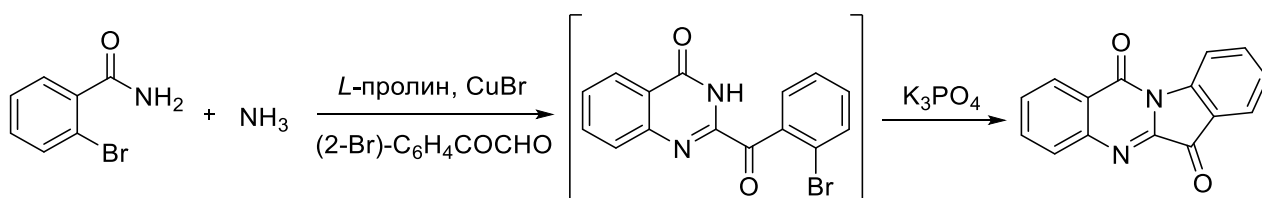


Схема 12

Триптантрин также получают с высоким выходом катодным восстановлением изатина [23]. Препаративный электролиз изатина в потенциостатических условиях давал 92 % выход триптантрина с расходом заряда, соответствующим процессу 0,5 электрон/молекула субстрата (Схема 13).

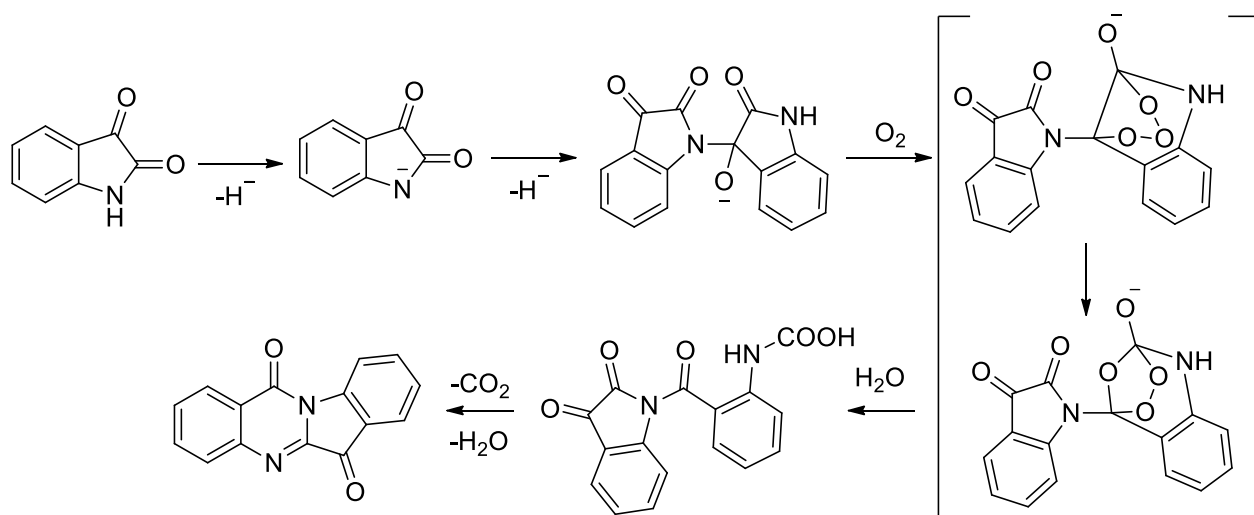


Схема 13

Выход триптантрина зависит от материала катода (63 % и 60 % с Pt и Pb электродами, соответственно) и выражается обратной зависимостью от количества изатина, извлеченного в процессе.

Триптантрин может быть получен с хорошими выходами по реакции региоселективного литиирования [24]. При таком подходе на первой стадии получают метил 2-(4-оксохиназолин-3(4*H*)-ил) бензоат с выходом 67 % конденсацией антраниловой кислоты с триэтилортоформиатом и метилантранилатом в ионной жидкости (тетрафторборат бутилимидазолия, [HBim]BF₄, Схема 14). Реакции конденсации способствует кислотность ионной жидкости по Бренстеду, в этом случае ионная жидкость играет двойную роль в качестве реакционной среды, а также в качестве промотора. Дальнейшее региоселективное литиирование 2-метил-(4-оксохиназолин-3(4*H*)-ил) бензоата по положению 2 проводится с использованием диизопропиламида лития (LDA) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в сухом ТГФ в инертной атмосфере с 81 %-ным выходом триптантрина.

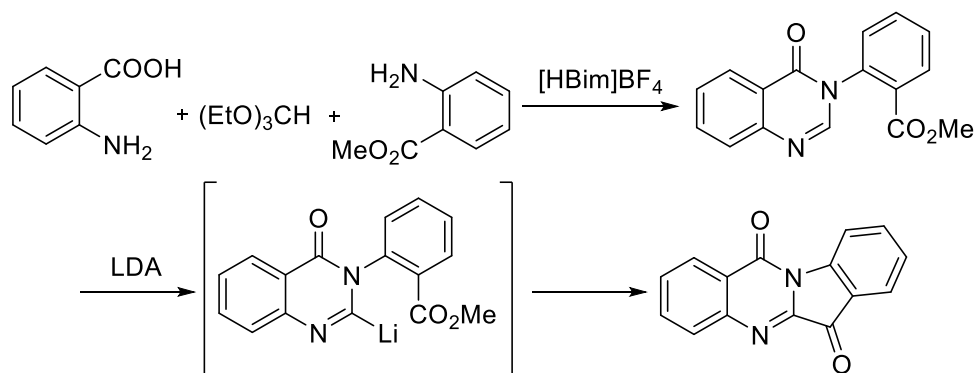


Схема 14

Альтернативный подход к синтезу триптантрина по реакции оксон-индуцированного окисления индол-3-карбальдегидов был предложен в работе [25]. При взаимодействии индол-3-карбальдегида с четырехкратным избытком оксона был получен триптантрин и несколько

побочных продуктов, в числе которых изатоевый ангидрид и индирубин (Схема 15). Образование таких продуктов во время оксон-индуцированного окисления индол-3-карбальдегида является результатом димеризации исходного соединения.

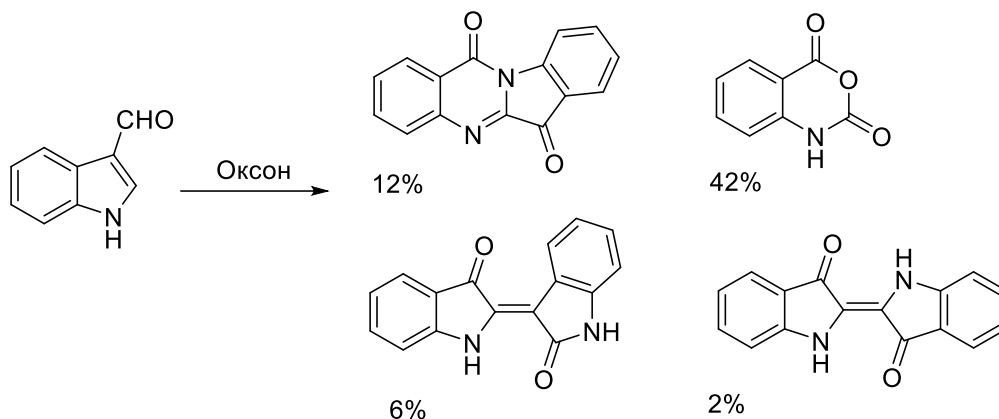


Схема 15

Соотношение продуктов в этой реакции сильно зависит от условий реакции. Так, даже небольшое повышение температуры с 25 до 40 °С приводит к существенному снижению содержания триптантрина в смеси. Использование 3-индоксил ацетата и 3-ацетилиндола в качестве исходных соединений приводило к получению триптантрина с выходами 17 % и 14 %. Известно, что оксон индуцирует окисление альдегидов до карбоновых кислот по механизму Байера-Виллигера [26]. Предполагалось, что окисление альдегидной группы в индол-3-карбальдегидах происходит быстрее, чем окисление 2,3-двойной связи в индольном фрагменте, в связи с чем индол-3-карбоновая кислота может быть рассмотрена как промежуточный продукт в этой реакции. Однако было обнаружено, что взаимодействие индол-3-карбоновой кислоты с оксоном в тех же условиях не приводит к образованию триптантрина.

Метильная группа в положении 2 индольного фрагмента блокирует образование триптантрина. Окисление 2-метил-индол-3-карбальдегида при комнатной температуре приводит к N-ацетилантраниловой кислоте с выходом 80 % (Схема 16).

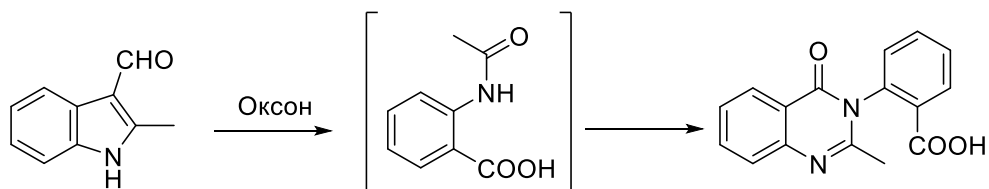


Схема 16

Заместители в 5-положении индольного фрагмента также оказывают значительное влияние на протекание реакции. При взаимодействии индол-3-карбальдегидов, содержащих заместители по положению 5, с оксоном при комнатной температуре, были получены производные триптантрина с умеренными выходами (до 77 %). Реакция 5-метилиндол-3-карбальдегида с

оксоном приводила к образованию небольших количеств (<5 %) 2,8-диметилтриптантрина, в то время как 5-галогениндо-3-карбальдегиды в аналогичных условиях легко димеризуются с образованием соответствующих производных триптантрина с выходами от 62 до 77 %.

One-pot синтез ряда триптантринов и их бензопроизводных был описан в работах [27,28]. По реакции изатина и его бензоаналогов с антраниловой кислотой и 3-амино-2-нафтойной кислотой в присутствии SOCl_2 были получены триптантрин и соответствующие бензотриптантрины с выходами 51–84 % (Схема 17).

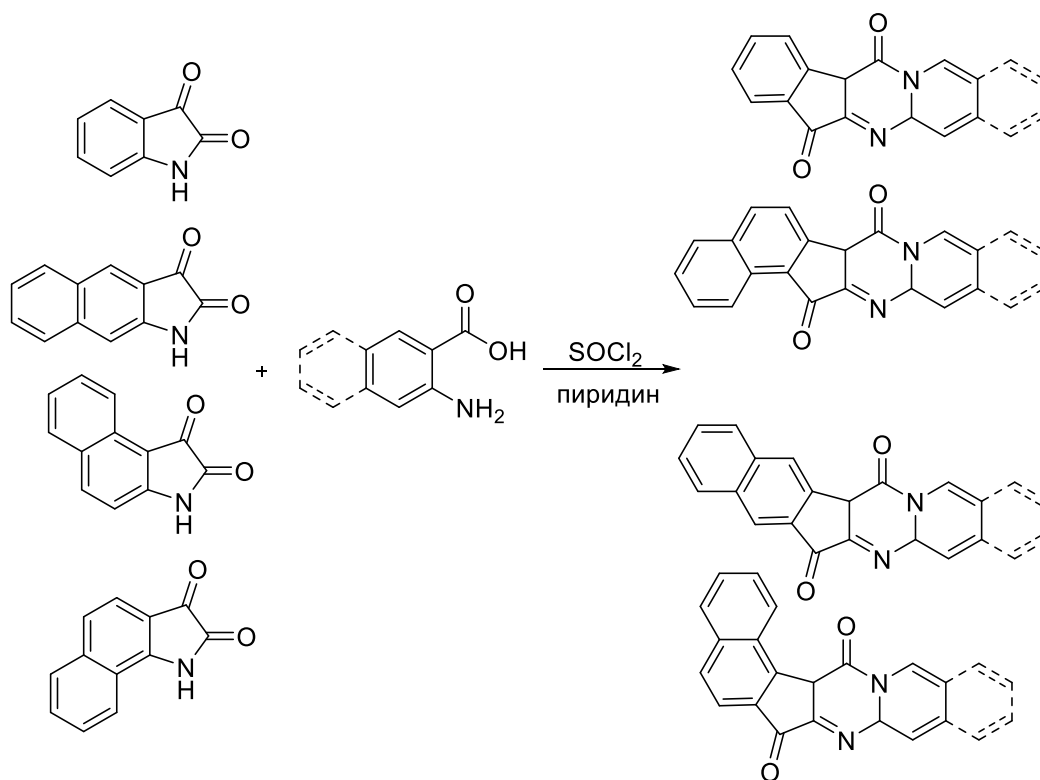


Схема 17

Дицианометиленовые производные триптантрина могут быть получены одnoreакторным способом из малонитрила и предварительно облученной микроволновым излучением смеси изатина, изатоевого ангидрида и карбоната калия, как показано на схеме 18 [29]. Реакции протекают в течение 5 минут с высокими (до 78 %) выходами.

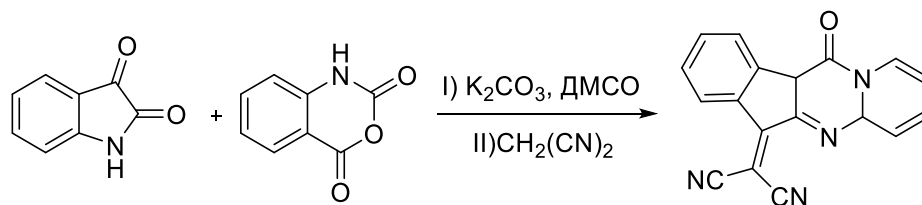


Схема 18

1.2 Биологическая активность производных 11H-индено[1,2-b]хиноксалина

Производные 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она демонстрируют высокую ингибирующую активность в отношении ферментов семейства JNK [30]. В частности, соединение IQ-18 (11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-он) и его оксим IQ-1 (рис. 1) ингибировали активность трех изоформ фермента JNK и, следовательно, продукцию провоспалительных цитокинов у мышей и человека [30].

Также было показано, что производные 11H-индено [1,2-b] хиноксалин-11-она подавляют воспалительные процессы и процессы разрушения хрящевой ткани, связанные с коллаген-индуцированным артритом [31], а также защищают от реперфузионных повреждений при острой церебральной ишемии у мышей [32].

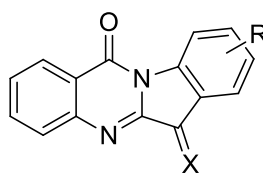
Ряд производных инденохиноксалина был синтезирован и исследован на предмет противоопухолевой активности в работе [33]. Наиболее активным соединением оказался 11-{[3-(диметиламино)пропокси]имино}-N-[3-(диметиламино)пропил]-11H-индено[1,2-b]хиноксалин-6-карбоксамид, который продемонстрировал антипролиферативную активность в отношении клеточных линий аденокарциномы молочной железы (MB231), аденокарциномы простаты (PC-3) и гепатокарциномы (Huh-7) со значениями IC_{50} 0,87, 0,82 и 0,64 мМ соответственно. Исследования механизма действия показали, что соединение индуцирует остановку клеточного цикла в S-фазе за счет активации эффекторных каспаз 3 и 7, что, следовательно, вызывает гибель клеток.

Производные триптантрина также обладают значительной биологической активностью. Триптантрин проявляет высокую ингибирующую активность в отношении ряда патогенных микроорганизмов, таких как сенная палочка *Bacillus subtilis* (МИК 3,1-6,3 мкг/мл) [13,34,35], кишечная палочка *Escherichia coli* [36], палочка Коха *Mycobacterium tuberculosis* (МИК 10 мкг/мл) [37,38] и *Helicobacter pylori* (МИК 2,5 мкг/мл) [39,40] и противогрибковая активность против видов *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton* на уровне МИК = 5 мкг/мл [41–43]. Противогрибковая активность триптантрина сопоставима с активностью препарата Гризеофульвина в отношении трихофитона межпальцевого *Trichophyton mentagrophytes*. Кроме того, триптантрин проявляет антипротозойную активность против возбудителя висцерального лейшманиоза *Leishmania donovani* (IC_{50} = 600 нг/мл) [7] и возбудителя малярии *Plasmodium falciparum* (<100 нг/мл) [44], а также антипаразитарную активность в отношении возбудителя сонной болезни *Trypanosoma brucei* [45]. За счет ингибирующей активности в отношении ЦОГ-2 (IC_{50} = 64 нМ) [46,47], а также подавления экспрессии NO-синтазы и простагландина E_2 на клеточном уровне [48] триптантрин проявляет высокую противовоспалительную активность. Цикл работ посвящен исследованию противоопухолевой активности

триптантрина и его производных [49–54]. Кроме того, триптантрин может ингибировать фактор роста гепатоцитов (HGF), гиперэкспрессия которого ассоциирована с онкогенезом [55], а также подавлять экспрессию гена множественной лекарственной устойчивости MDR1 в клетках рака груди [56,57]. Множественная лекарственная устойчивость (MDR) – одна из основных причин низкого успеха химиотерапии и рецидивов онкологических заболеваний. Механизм такой активности может быть связан с повышенной экспрессией на клеточной мембране опухолевых клеток АТФ-связывающих транспортных белков семейства ABC, осуществляющих обратное откачивание цитотоксичных агентов во внеклеточную среду [58]. На *in vitro* модели было показано, что триптантрин подавляет экспрессию гена MDR1, тем самым ингибируя выработку Р-гликопротеина (Р-gr), что в свою очередь усиливает цитотоксический эффект доксорубина в клетках аденокарциномы молочной железы MCF-7. [57]

Триптантрин и ряд его производных проявляют значительную противоопухолевую активность в отношении ряда линий опухолевых клеток [59,60]. Было отмечено, что заместители по положениям 8 и 6 значительно влияли на активность (таблица 1). Основываясь на результатах *in vitro* исследований, авторы исследовали *in vivo* противоопухолевую активность триптантрина и его 8-нитропроизводное в отношении рака толстой кишки HT-29

Таблица 1. Противоопухолевая активность (*in vitro*) производных триптантрина



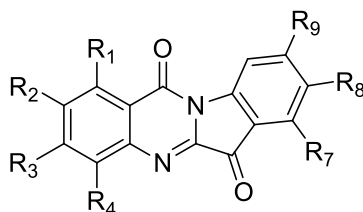
R	X	IC ₅₀ , μM					
		MCF7	U251	SW620	SKOV3	DU145	A498
H	O	30,0	100	5,0	2,5	0,4	0,95
8-Br	O	0,7	>100	4,0	5,0	0,15	3,0
8-NH ₂	O	5,0	0,7	4,8	5,0	2,0	3,0
8-NHAc	O	0,4	20,0	30,0	20,0	0,5	0,4
8-NHCOCH ₂ Cl	O	0,06	0,2	0,6	0,05	0,25	0,4
H	N-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	0,4	0,8	0,75	2,0	2,5	0,6
8-NO ₂	N-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	4,0	2,5	0,5	0,6	2,0	0,09
8-Br	N-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	0,06	0,45	3,0	3,0	0,2	1,5
8-Br	N-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₅	0,3	0,95	3,0	1,0	0,55	2,0
8-I	O	48	-	-	47	-	68

Описанное в работе [61] бромопроизводное триптантрина индуцирует каспазозависимый апоптоз, что делает его сильнодействующим цитотоксическим агентом в отношении клеточных линий HL-60, MOLT-4 и K-562 со значениями IC_{50} 5, 10, 15 мМ в течение 24 часов и 2, 8 и 5 мМ в течение 48 часов соответственно.

Производные триптантрина могут выступать также как мощные ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы с терапевтической активностью при эпидермоидной карциноме легких (плоскоклеточный рак) [62]. Индолеамин-2,3-диоксигеназа (iDO-1) является важной терапевтической мишенью для лечения онкологических заболеваний, неврологических расстройств и еще ряда других заболеваний, ассоциированных с нарушениями метаболизма триптофана [63]. Это мономерный гемсодержащий фермент, который катализирует кислород-зависимое окисление *L*-триптофана [64]. Экспрессия фермента iDO-1 повышается при различных злокачественных новообразованиях, включая рак яичников, колоректальный рак, опухоли поджелудочной железы, а также немелкоклеточный рак легких [65].

В работе [47] описан широкий ряд из 110 производных триптантрина и исследование их ингибирующей активности в отношении циклооксигеназ ЦОГ-1, ЦОГ-2 и транскрипционного фактора NF-κB, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа и апоптоза. Введение заместителей различной природы по положениям 3 и 8, увеличивает ингибирующую активность и селективность в отношении ЦОГ-2, в то время как заместители в положениях 4 и 9 существенно снижают эту активность (Таблица 2).

Таблица 2. Противовоспалительная активность (*in vitro*) производных триптантрина



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₈	R ₉	IC ₅₀ , μM		
						ЦОГ-1	ЦОГ-2	NF-κB
H	H	H	H	H	H	2	0,04	1
H	Cl	H	H	H	H	10	2	50
H	H	H	H	Cl	H	1	0,5	5
H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	>50	>50	>100
H	NH ₂	H	H	H	H	5	0,5	5
H	H	H	H	COOEt	H	>50	>50	>100
H	H	H	H	F		>50	>50	>100
H	H	H	OCH ₃	SO ₂ -н-октил	H	>50	>50	>100
H	H	N(N'-метил)пиперазин	H	F	H	1	1	10

Продолжение таблицы 2.

Н	Н	N-морфолин	Н	Cl	Н	5	0,01	0,5
Н	Н	N-(3-метил)аминопропионовая кислота	Н	Cl	Н	5	0,5	1
Н	Н	N-(3-метиламино)пропил-2-(метиламиноацетат)	Н	Cl	Н	10	0,02	5
Н	Н	N-метиламиноэтанол	Н	OCF ₃	Н	2	0,5	5

1.3 Методы синтеза бис(индазолил)алканов

Первые упоминания о ди(индазолил)метане встречаются в работе [66] Ди(индазол-1-ил)метан получали по реакции между (1H-индазол-1-ил)метанолом (N-(гидроксиметил)индазолом) и формалином в присутствии соляной кислоты. Выход продукта составлял 15%.

Бис(индазолил)метаны получают также сплавлением в работе при 120 °С 1- (гидроксиметил)индазолов и индазолов в присутствии кислот Льюиса (Схема 19) [67]. Кислоты Льюиса не оказывают заметного влияния на ход реакции и соотношение 1,1- и 1,2-изомеров было примерно 1:1.

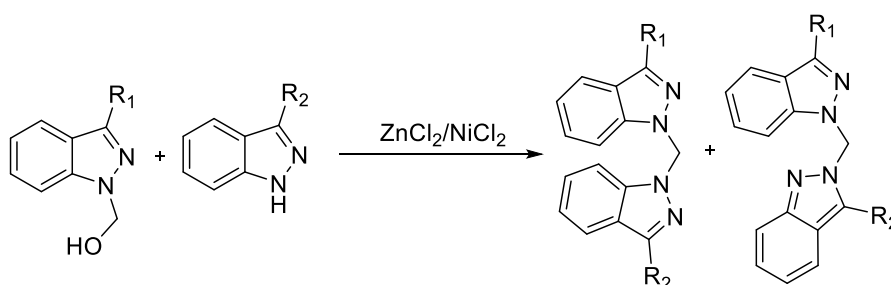


Схема 19

Использование *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) в качестве катализатора позволяет преимущественно получать 1,2-изомер. Однако увеличение времени реакции (до 5 ч) приводит к необратимой изомеризации до наиболее стабильного 1,1-изомера (Схема 20).

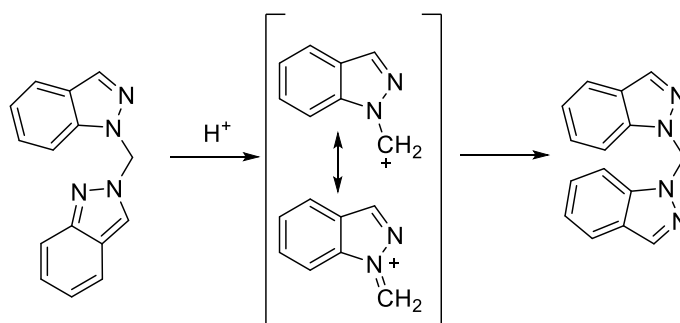


Схема 20

Процесс изомеризации был подтвержден на выделенном из реакционной смеси 1,2-изомере. В аналогичных условиях он количественно превращается в изомер 1,1. Изомеризация производных, содержащих метильную группу по положению 3 протекает труднее и требует не менее 8 часов для количественного перехода в 1,1-изомер.

Ди(индазол-1-ил)метан был получен с выходом 8% в качестве побочного продукта в реакции образования (4S,7R)-7,8,8-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-4,7-метаноиндазол-2-ил-индазол-1'-илметана из 2-гидроксиметил-(4S,7R)-7,8,8-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-4,7-метаноиндазола и индазола в гексане или толуоле в присутствии п-толуолсульфокислоты в качестве катализатора (Схема 21) [68].

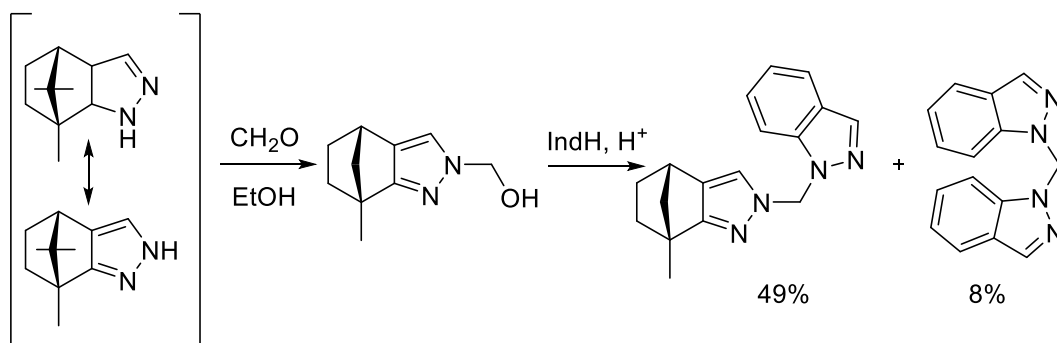


Схема 21

Серия ди(азолил)метанов была получена по реакции азолов, в том числе индазола с дихлорметаном в присутствии катализаторов межфазного переноса (Bu_4NHSO_4 , $\text{Et}_3\text{PhCH}_2\text{NCl}$). Межфазный катализ осуществлялся на границе жидкость-жидкость (основание – 50 %-ный раствор гидроксида натрия) или жидкость-твердая фаза (основание – смесь K_2CO_3 и KOH) [69]. Ди(индазолил)метаны получали по реакции между индазолом и дихлорметаном в системе жидкость-жидкость, при этом наблюдалось образование трех изомеров с общим выходом 79 %, как показано на схеме 22.

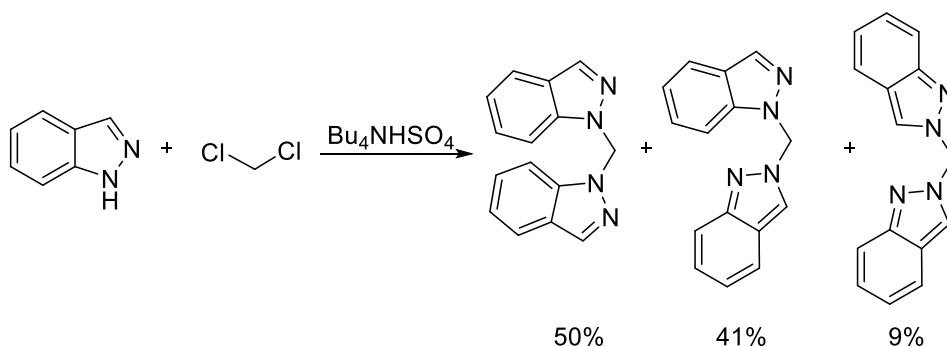


Схема 22

Аналогичный подход использовался к синтезу широкого ряда 1,2-ди(азолил)этанов в работе [70].

Ди(индазолил)этаны были получены по реакции индазола с дибромметаном в толуоле в присутствии 40%-ного водного раствора NaOH и тетрабутиламмоний бромидом в качестве катализатора фазового переноса (Схема 23).

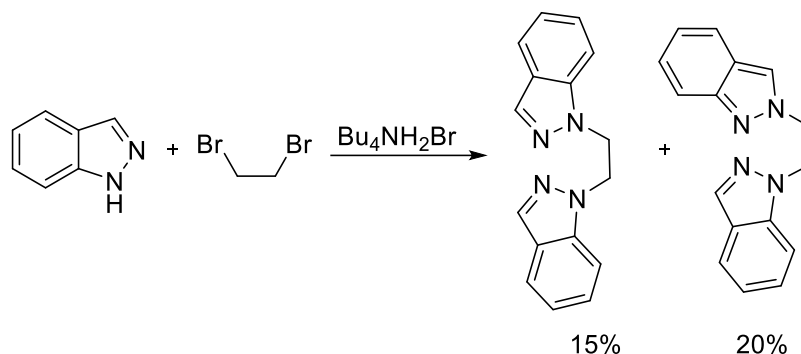


Схема 23

1.4 Синтез и свойства арен-рутениеевых комплексов с азотсодержащими лигандами

1.4.1 Синтез арен-рутениеевых комплексов

Арен-рутениеевые комплексы представляют интерес в связи с потенциальной возможностью их применения в качестве катализаторов, а также биоактивных агентов [71].

Первые упоминания о синтезе арен-рутениеевых комплексов относятся к 1967 году [72]. Димерный комплекс состава $[\text{C}_6\text{H}_6\text{RuCl}_2]_2$ был получен по реакции хлорида рутения(III) с циклогексадиенами в этаноле (схема 24) [73].

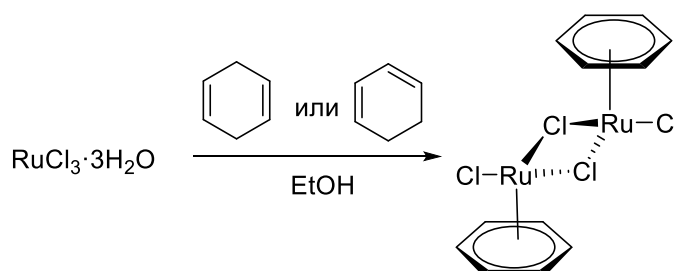


Схема 24

Использование как 1,3-, так и 1,4-циклогексадиенов приводит к образованию продукта $[\text{C}_6\text{H}_6\text{RuCl}_2]_2$ с высокими выходами [74]. Введение различных функциональных групп в циклогексадиены не затрудняет реакцию с хлоридом рутения (III) [75]. Так, взаимодействие коммерчески доступного 1-метокси-1,4-циклогексадиена с хлоридом рутения(III) в метаноле приводит к получению целевого продукта $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_3)\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ с высоким выходом.

Однако если проводить эту реакцию в этаноле или 1,2-этандиоле, происходит обмен алкокси-группы в продукте, что приводит к образованию OR-замещенных комплексов (схема 25) [76].

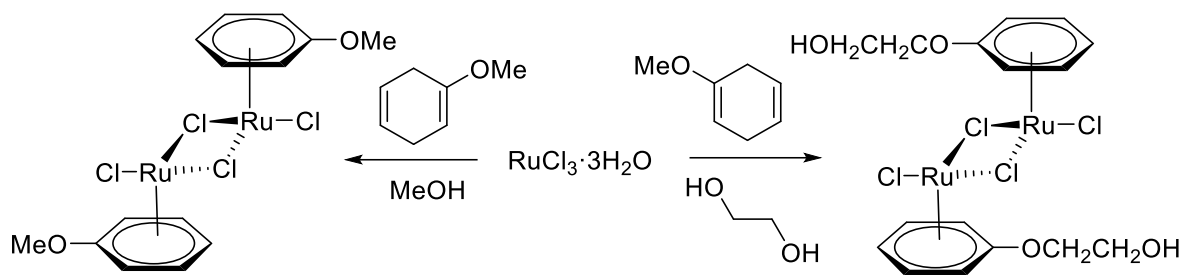


Схема 25

Реакция циклогексадиенов с хлоридом рутения – является наиболее распространенным способом синтеза арен-рутениевых комплексов, позволяющим получить соединения с различными функциональными заместителями.

Арен-рутениевые комплексы устойчивы на воздухе, растворимы во многих органических растворителях и могут взаимодействовать с широким рядом лигандов с разрывом мостиковых связей Ru–Cl, образуя сэндвичевые и полусэндвичевые комплексы [77–83].

Одним из наиболее часто используемых димерных рутениевых прекурсоров для получения арен-рутениевых комплексов является димер [*n*-цимол-RuCl₂]₂, так как он хорошо растворим в органических растворителях, а также потому что α-фелландрен, который используют для синтеза димера, является доступным природным соединением (схема 26).

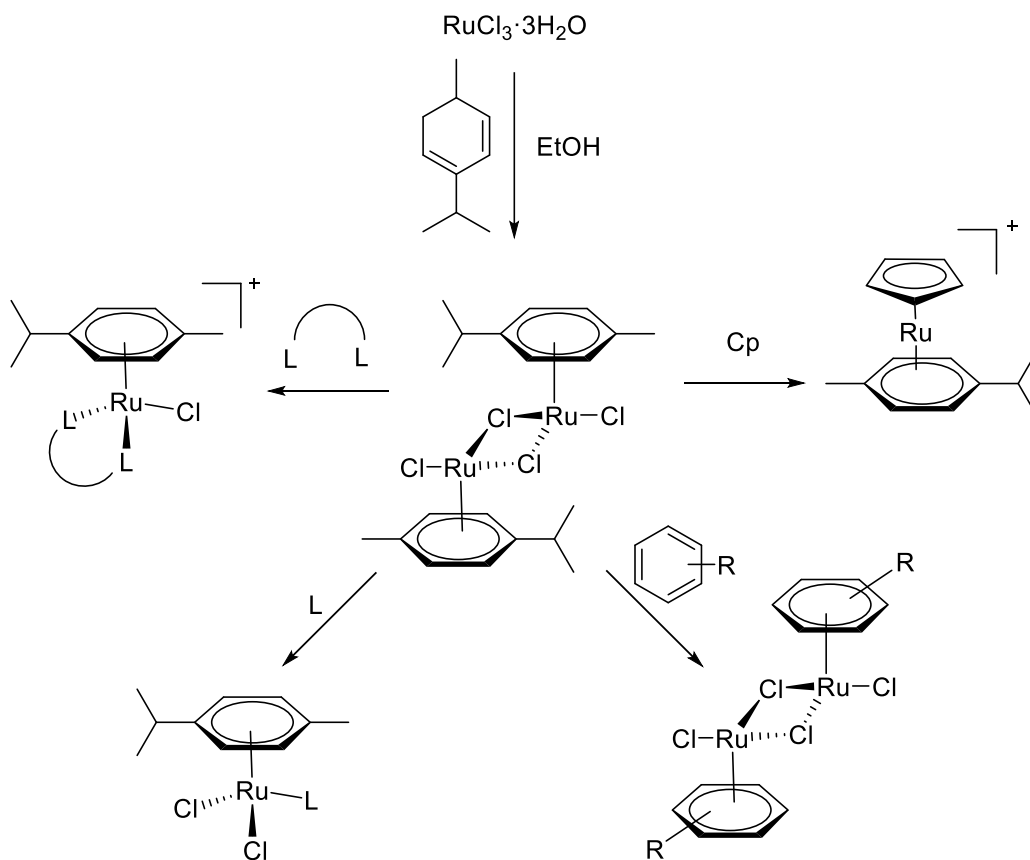


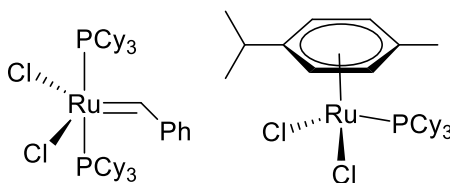
Схема 26

1.4.2 Каталитическая активность арен-рутениевых комплексов

Арен-рутениевые комплексы вызывают значительный интерес в качестве катализаторов для ряда органических реакций, таких как гидрирование с переносом водорода [84], реакции метатезиса с закрытием цикла [85], азид-алкиновое циклоприсоединение, реакции Хека [86,87], циклоприсоединение по Дильсу-Альдеру [88,89] и другие [90–93]. Такие комплексы имеют специфическую геометрию типа «фортепианной табуретки», в которой металлоцентр Ru(II) окружен одним моно- и бидентатным лигандом или тремя монодентатными лигандами, помимо аренового фрагмента. Геометрия металлоцентра в этих комплексах обычно является псевдооктаэдрической. Комплексы, в которых все четыре координационных сайта имеют разное окружение, выступают в качестве хирального комплекса с асимметричным металлоцентром [94]. Эти структурные особенности обуславливают высокую каталитическую активность таких комплексов [95,96].

Метатезис олефинов является мощным и универсальным инструментом в органическом синтезе для создания C-C связей и применяется для синтеза полиолефинов, функционализированных полимеров, которые не могут быть получены с использованием обычных катализаторов Циглера-Натта. Арен-рутениевые димеры, а также трифенилфосфиновые и трициклогексилфосфиновые комплексы на их основе проявляют высокую каталитическую активность (конверсия от 50 до 100 %) в реакции полимеризации с раскрытием цикла (ROMP) норборнена (Таблица 3). [97]

Таблица 3. Каталитическая активность трифенилфосфиновых и трициклогексилфосфиновых комплексов рутения(II) в реакции полимеризации с раскрытием цикла (ROMP) норборнена

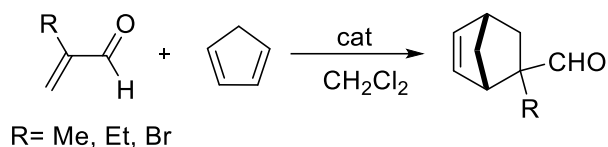


Комплекс	Конверсия, %	Комплекс	Конверсия, %
$[\text{RuCl}_2(n\text{-цимол})]_2$	72	$\text{RuCl}_2(n\text{-цимол})(\text{PPh}_3)$	65
$[\text{RuCl}_2(\text{бензол})]_2$	64	$\text{RuBr}_2(n\text{-цимол})(\text{PPh}_3)$	62
$[\text{RuCl}_2(\text{C}_6(\text{Me})_6)]_2$	48	$\text{RuI}_2(n\text{-цимол})(\text{PPh}_3)$	59
$[\text{RuBr}_2(n\text{-цимол})]_2$	70	$\text{RuCl}_2(n\text{-цимол})(\text{PCy}_3)$	100
$[\text{RuI}_2(n\text{-цимол})]_2$	69	$\text{RuCl}_2(\text{бензол})(\text{PCy}_3)$	100

Данные соединения выступают в качестве универсальных и эффективных катализаторов метатезиса олефинов с раскрытием цикла при активации подходящим карбеном, например, триметилсилилдиазометана (ТМСД).

Реакции Дильса-Альдера, катализируемые хиральными кислотами Льюиса являются эффективным инструментом в синтезе ряда органических соединений и позволяют получать циклические соединения, имеющие до четырех стереогенных центров, в одну стадию. Хиральные комплексы рутения(II) проявляют высокую каталитическую активность в реакции циклоприсоединения по Дильсу-Альдеру [98]. Реакции метакролеина с цикlopентадиеном, катализируемые хиральными комплексами рутения(II) на основе бинапа, протекают с образованием 2-метилбицикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-карбоксальдегида с высокой энантиоселективностью (до 99 %, S-энантиоизомер) и высокой диастереоспецифичностью (до 99 %, экзо-изомер) (Таблица 4).

Таблица 4. Реакции Дильса-Альдера, катализируемые арен-рутениевыми комплексами



Катализатор	R	Конверсия, %	de, (% экзо)	ee, % [S-(+)]
[CyRu(S)-BINPO](SbF ₆) ₂	Me	100	93	99
[CyRu(S)-BINPO](SbF ₆) ₂	Et	100	99	95
[CyRu(S)-BINPO](SbF ₆) ₂	Br	100	96	76
[CyRu(S)-TolBINPO](SbF ₆) ₂	Me	100	98	93
[CyRu(S)-TolBINPO](SbF ₆) ₂	Et	100	99	93
[CyRu(S)-TolBINPO](SbF ₆) ₂	Br	86	68	10

Комплексы переходных металлов, в особенности Rh(I), Ru(II) и Ir(III), эффективно используются в качестве катализаторов для реакций гидрирования с переносом водорода. Наибольшее распространение получили катализируемые комплексами рутения(II) реакции гидрирования ненасыщенных субстратов, таких как кетоны, имины, алкены и нитроарены, с использованием изопропанола в качестве источника водорода [99–103]. Традиционные процессы гидрирования требуют сложного аппаратного оформления, тогда как рутений-катализируемые реакции гидрирования протекают в мягких условиях и без использования сложных синтетических техник [104–110]. На сегодняшний день существует большое число гомогенных и гетерогенных каталитических систем на основе комплексов рутения для процессов гидрирования с переносом водорода [111–114]. При этом арен-рутениевые комплексы являются наиболее популярными среди всех комплексов рутения(II) для таких целей.

Полусэндвичевые комплексы рутения с различными по природе бидентатным лигандами успешно используются для проведения реакции гидрирования ароматических кетонов с переносом водорода (схема 27). Выходы продуктов в таких процессах достигают 99 %, при этом реакции протекают быстро (от 5 минут) и в мягких условиях [115–119].

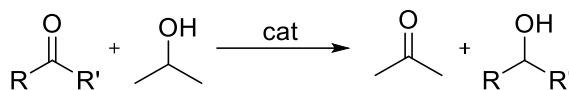


Схема 27

Помимо гидрирования ароматических кетонов арен-рутениевые комплексы используют для гидрирования нитроаренов до анилинов [120].

1.4.3 Противоопухолевая активность арен-рутениевых комплексов

Разработка и скрининг новых потенциальных противораковых агентов остается актуальной задачей. Известно, что многие соединения металлов демонстрируют цитотоксическую активность в отношении различных раковых клеток [121–126]. Цисплатин стал первым комплексом металлов платиновой группы, проявляющим противоопухолевые свойства. Вслед за ним тысячи уже существующих и полученных впервые комплексов платины были протестированы на предмет потенциальной противоопухолевой активности, однако только 28 из них дошли до клинических испытаний. Несмотря на широко распространенное признание препаратов на основе платины в лечении онкологических заболеваний, низкая селективность и отсутствие четкой границы между терапевтическими и токсическими дозами всегда были большой проблемой.

Основные проблемы использования цисплатина и его аналогов (схема 28) в клинической практике, помимо их ограниченного действия, заключаются в высокой токсичности и склонности к развитию у пациентов резистентности. Хотя препараты на основе платины в настоящее время регулярно назначаются для терапии онкологических заболеваний, их применение часто бывает ограничено из-за их тяжелых, ограничивающих дозу, побочных эффектов.

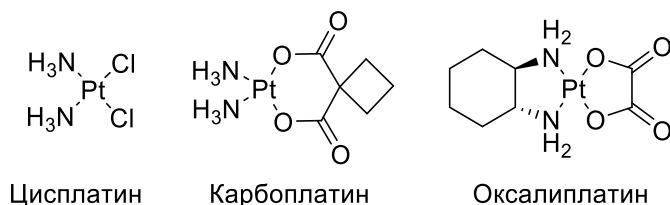


Схема 28

Фактически, у онкологического пациента может наблюдаться около 40 специфических побочных эффектов, из которых самыми тяжелыми, ограничивающими дозировку являются:

нефротоксичность (цисплатин), миелосупрессия (карбоплатин) и нейротоксичность (оксалиплатин) [127–132]. Кроме того, у многих пациентов развивается резистентность к препаратам платины, что приводит к неэффективности дальнейшего лечения по подобным химиотерапевтическим схемам.

В последние годы при разработке новых противоопухолевых препаратов особое внимание уделяется комплексам рутения. Эти соединения вызвали большой интерес в связи с их меньшей токсичностью, большей биодоступностью по сравнению с используемыми препаратами платины, а также большей селективностью, обусловленной иным механизмом действия. На сегодняшний день в литературе описано большое число примеров комплексов рутения, которые проявляют противоопухолевую активность в отношении ряда раковых клеточных линий [133–139].

Первым соединением рутения, оцениваемым на предмет цитотоксической активности, был хлорамминный комплекс рутения(III) *cis*-Ru(NH₃)Cl₃ – структурный аналог цисплатина, который показал подавление роста клеток *E. coli*, сопоставимое с аналогичным эффектом цисплатина при той же концентрации [140]. Дальнейшая разработка новых комплексов рутения с противоопухолевой активностью привела к получению комплекса с имидазолом NAMI-A, [ImH][транс-RuCl₄(ДМСО)(Im)], где Im = имидазол (схема 29), который впоследствии был одобрен для доклинических испытаний. Данный комплекс имеет невысокую цитотоксическую активность в отношении раковых клеток, однако в *in vivo* экспериментах показал значительную эффективность в качестве антиметазирующего агента [141–143].

NAMI-A успешно прошел фазу I и в комбинации с генцитабином фазы I и II клинических испытаний в качестве антиметастазирующего препарата. Однако дальнейшие клинические испытания NAMI-A в настоящее время прекращены в связи с недостаточной эффективностью и некоторой гематотоксичностью препарата [144,145].

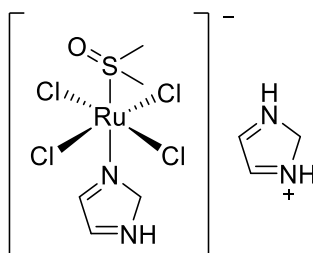


Схема 29

Позже был получен еще один комплекс рутения(III), проявляющий высокую противоопухолевую активность – комплекс KP1019 (транс-тетрахлоро-бис-(1*H*-индазол)рутенат (III)) [134,146]. В случае KP1019 была успешно пройдена I фаза клинических испытаний [146], однако его недостаточная биодоступность ограничивает дальнейшие исследования. Натриевая

соль соединения КР1019 – КР1339 (схема 30) обладает большей биодоступностью и в настоящее время проходит клинические испытания [147–149].

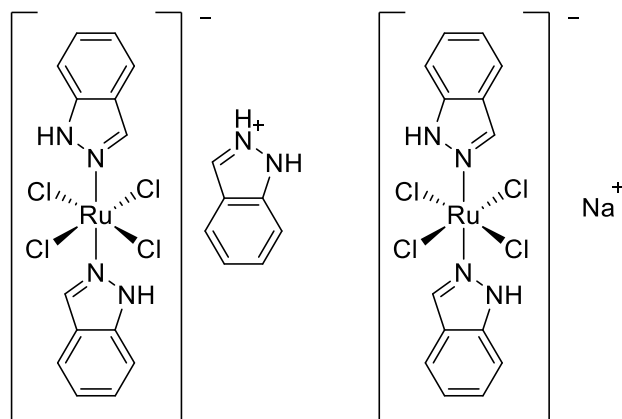


Схема 30

Комплексы рутения(II), в частности арен-рутениеевые комплексы в последнее время представляют наибольший интерес в качестве противоопухолевых агентов среди комплексов всех платиновых металлов (схема 31). Особое внимание привлекают комплексы, содержащие N, N'-донорные хелатирующие лиганды. Такие соединения стабильны в кислой и основной средах, а также устойчивы к действию окислителей. Характеристики арен-рутениеевых комплексов можно тонко настраивать путем подбора N, N'-лиганда, модификации аренового фрагмента, а также путем замены хлоридного лиганда.

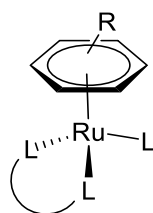


Схема 31

Однако наиболее важная особенность арен-рутениеевых комплексов заключается в их способности обеспечивать гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ), что является главным критерием проникновения в клетку любой молекулы лекарственного средства [150–152].

Впервые высокая активность была показана для комплексов RAED-C ([Ru(*n*-цимол)Cl(ED)], где ED= этилендиамин) [153] и RAPTA-C ([Ru(*n*-цимол)Cl₂(pta)], где pta = 1,3,5-триаза-7-фосфаадамantan (схема 32) [154].

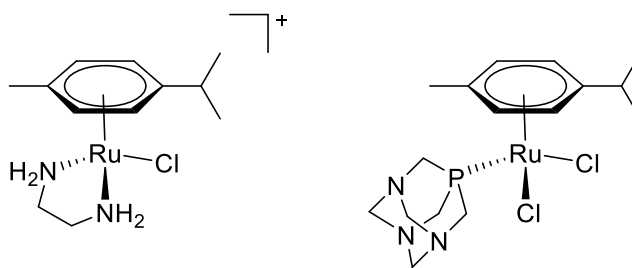


Схема 32

Полученный в работе [155] комплекс $[\text{Ru}(n\text{-цимол})(\text{бис}(3,5\text{-диметилпиразол-1-ил})\text{метан})\text{Cl}]\text{Cl}$ (UNICAM-1, схема 33) продемонстрировал *in vitro* и *in vivo* высокую противоопухолевую активность в отношении трижды негативного рака молочной железы [156].

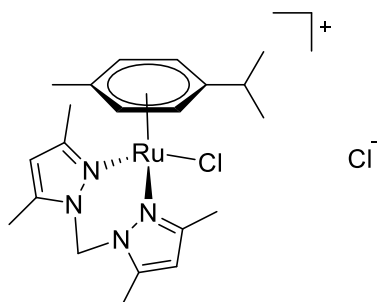


Схема 33

Связи с тем, то N,N'-лиганды зачастую определяют характер взаимодействия с биологическими мишенями и механизмы действия [157–159], введение биоактивных лигандов является одной из наиболее популярных стратегий в дизайне противоопухолевых агентов на основе рутения [160].

Синтез арен-рутениеевых комплексов на основе уже используемых противоопухолевых препаратов в качестве лигандов впервые был показан на примере гефитиниба – противоопухолевого препарата, ингибитора тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Замена морфолинового кольца на хелатирующий этилендиаминный фрагмент для облегчения координации рутения позволила получить ряд комплексов, проявляющих ингибирующую активность в отношении EGFR на уровне сопоставимом или превышающем активность гефитиниба (схема 34) [161].

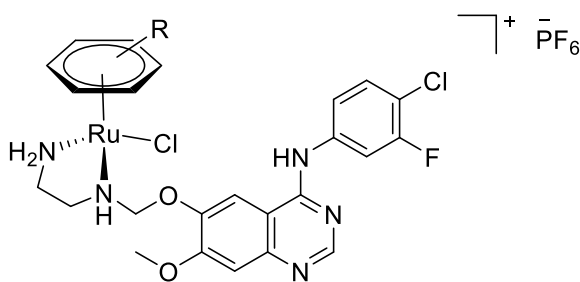


Схема 34

Введение этилендиаминных фрагментов было также показано в случае инденоизохинолинов, являющихся активными ингибиторами топоизомеразы I [162]. Модификация фрагмента делает производные инденоизохинолинов активными хелатирующими агентами, способными образовывать арен-рутениевые комплексы, как показано на схеме 35 [163].

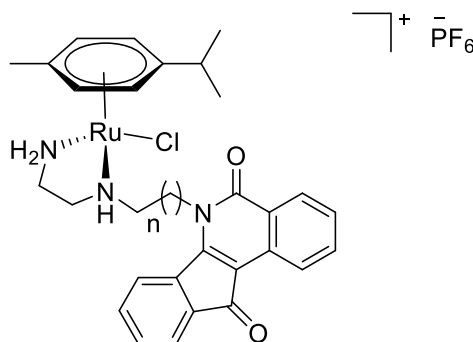


Схема 35

Рутениевые комплексы производных инденоизохинолинов показали высокую антипролиферативную активность со значениями IC_{50} от 0,8 до 19 мМ в отношении клеточных линий MDA-MB-231, MCF-7, HT-29 и DU-145. Однако, не наблюдалось селективности в отношении здоровых клеток [163].

Индирубин, являющийся ингибитором циклинзависимых киназ (CDK), и некоторые его производные также были использованы в качестве лигандов для синтеза арен-рутениевых комплексов (схема 36). [164].

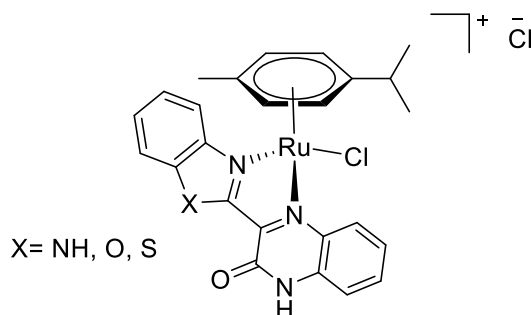


Схема 36

Биодоступность и цитотоксичность таких лигандов в отношении клеточных линий A549, CH1 и SW480 невысока и значительно увеличивается при координации Ru. [164].

Как видно из приведенных литературных данных, несмотря на большое число работ, посвященных исследованию биологической активности триптантрина и 11H-индено-[1,2-b]-хиноксалин-11-она, дальнейшие исследования этих соединений затруднены в связи с невысокой биодоступностью. В связи с этим разработка производных триптантрина и 11H-индено-[1,2-b]-хиноксалин-11-она с улучшенным фармакологическим профилем остается перспективным направлением. Более конформационно гибкие лиганды, используемые в данной работе, -

бис(индазолил)алканы – малоизучены на сегодняшний день. В литературе описано всего несколько примеров таких соединений, а методы их синтеза нельзя назвать простыми в виду необходимости использования дорогостоящих катализаторов и выделения продуктов реакции методом колоночной хроматографии. Эти данные позволяют говорить о целесообразности разработки более удобных методов синтеза бис(индазолил)алканов. Координационная химия производных 11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалин-11-она также практически не изучена. В связи с этим актуальной с научной и практической точек зрения является разработка и оптимизация методов синтеза и исследование координационных свойств производных 11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалин-11-она и бис(индазолил)алканов.

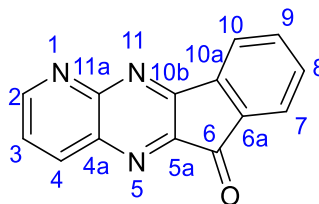
Глава 2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Характеристики использованных веществ

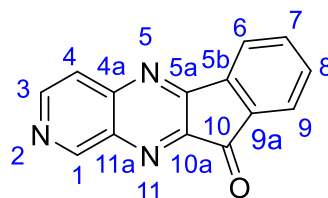
Бис(имидазол-1-ил)метан синтезировали по методике [165]. 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он получали в соответствии с методикой [166]. 2,3-диаминопиридин, 3,4-диаминопиридин, 2,3-диамино-5-хлоропиридин, 2,3-диамино-5-бромпиридин (Sigma-Aldrich) квалификации «for synthesis». Все остальные коммерческие реагенты и растворители были квалификации не ниже «ХЧ» и использовались без дополнительной очистки. Чистота дибромметана (т. кип. 97 °С), 1,2-дибромэтана (т. кип. 131 °С), 1,3-дибромпропана (т. кип. 142 °С) и 1,4-дибромбутана (т. кип. 166 °С) была подтверждена методом ГХ-МС перед использованием.

2.2 Методики синтеза

6*H*-Индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пирозин-6-он (**1**)

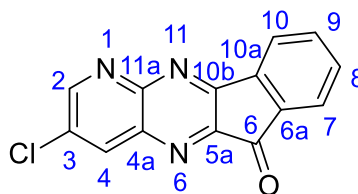
Смесь 2,2-дигидроксииндан-1,3-диона (нингидрин гидрат, 0.39 г, 2.2 ммоль) и 2,3-диаминопиридина (0.22 г, 2.0 ммоль) в этаноле (50 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 часов (ТСХ контроль). Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Образующийся осадок (смесь изомеров **1a** и **2b**, 90:10 %) отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола с получением чистого изомера **1a** (0.50 г, 81 %) (желтый порошок), т. пл. 266-268 °С (лит. т. пл. 297-298 °С [167]). Найдено, %: С 72.24, Н 3.18, N 18.30. C₁₄H₇N₃O. Вычислено, %: С 72.10, Н 3.03, N 18.02. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: δ 7.68 (тд, 1H, ³J = 7.5 Гц, ⁴J = 1 Гц, Н-8), 7.73 (дд, 1H, ³J = 8 Гц, ⁴J = 4.5 Гц, Н-3), 7.83 (тд, 1H, ³J = 7.5 Гц, ⁴J = 1 Гц, Н-9), 7.97 (д, 1H, ³J = 7.5 Гц, Н-7), 8.25 (д, 1H, J = 7.5 Гц, Н-10), 8.60 (дд, 1H, ³J = 8 Гц, ⁴J = 2 Гц, Н-4), 9.17 (дд, 1H, ³J = 4.5 Гц, ⁴J = 1.5 Гц, Н-2). NMR ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 123.8 (C-10), 125.1 (C-3), 125.6 (C-7), 133.6 (C-8), 137.4 (C-6a), 137.4 (C-9), 138.3 (C-4a), 140.4 (C-4), 141.2 (C-10a), 150.6 (C-5a), 152.0 (C-11a), 155.6 (C-2), 160.0 (C-10b), 188.8 (C-6). ИК спектр, см⁻¹: 1720 (C=O), 1612, 1602, 1502, 1153, 787.

10*H*-Индено[1,2-*b*]пиридо[3,4-*e*]пирозин-10-он (**2**).



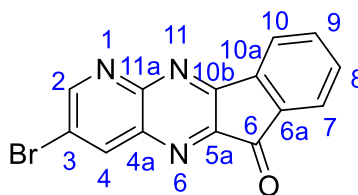
Соединение **2** было получено аналогично соединению **1** из нингидрина и 3,4-диаминопиридина. Выход 72 %, т. пл. 270-272 °С (лит. т. пл. 275 [168]. Найдено, %: С 72.37, Н 2.89, N 18.24. $C_{14}H_7N_3O$. Вычислено, %: С 72.10, Н 3.03, N 18.02. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$), δ , мд: δ 7.72 (т, 1H, $^3J = 7.8$ Гц, H-8), 7.86 (т, 1H, $^3J = 7.8$ Гц, H-7), 7.99 (д, 1H, $^3J = 5$ Гц, H-4), 8.00 (д, 1H, $^3J = 7.2$ Гц, H-9), 8.19 (д, 1H, $^3J = 7.8$ Гц, H-6), 8.89 (д, 1H, $^3J = 5$ Гц, H-3), 9.62 (с, 1H, H-1). ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ , мд: 122.4 (C-4), 123.6 (C-6), 125.3 (C-9), 134.0 (C-8), 137.4 (C-7), 137.7 (C-11a), 137.8 (C-9a), 140.7 (C-5b), 146.5 (C-4a), 149.8 (C-3), 151.2 (C-10a), 155.8 (C-1), 160.4 (C-5a), 188.5 (C-10). ИК спектр, cm^{-1} : 1728 (C=O), 1559, 1572, 1430, 1123, 744.

3-Хлоро-6H-индено[1,2-b]пиридо[3,2-e]пирозин-6-он (смесь изомеров) (**3**).



Соединение **3** было получено аналогично соединению **1** из нингидрина и 3,4-диамино-5-хлоропиридина. Образующийся осадок (смесь изомеров **3a** и **3b**, 4:1) отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта с получением чистого изомера **3a**. Выход 58 %, т. пл. 293-295 °С. Найдено, %: С 62.93, Н 2.04, N 15.85. $C_{14}H_6ClN_3O$. Вычислено, %: С 62.82, Н 2.26, N 15.70. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , мд: δ 7.72 (т, 1H, $^3J = 7.2$ Гц, H-8), 7.87 (т, 1H, $^3J = 7.2$ Гц, H-9), 8.00 (д, 1H, $^3J = 7.6$ Гц, H-7), 8.26 (д, 1H, $^3J = 7.6$ Гц, H-10), 8.55 (с, 1H, $^4J = 2.4$ Гц, H-4), 9.08 (с, 1H, $^4J = 2.4$ Гц, H-2). ИК спектр, cm^{-1} : 1725 (C=O), 1610, 1596, 1481, 1134, 803, 752.

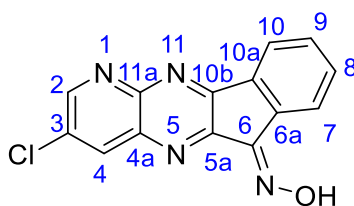
3-Бромо-6H-индено[1,2-b]пиридо[3,2-e]пирозин-6-он (смесь изомеров 1:1) (**4**).



Соединение **4** было получено аналогично соединению **1** из нингидрина и 3,4-диамино-5-бромопиридина. Выход 43 % (смесь изомеров **4a** и **4b**), 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , мд: δ

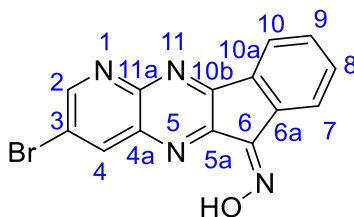
Соединение **7** было получено аналогично соединению **6** из кетона **2**. Выход 78%, т. пл. > 300 °С. Найдено, %: С 68.02, Н 3.47, N 22.21. C₁₄H₈N₄O. Вычислено, %: С 67.74, Н 3.25, N 22.57. ¹Н ЯМР (400 МГц, пиридин-d₅), δ, мд: 7.66 (т, 1Н, ³J = 5 Гц, Н-8), 7.71 (т, 1Н, ³J = 5 Гц, Н-7), 8.05 (д, 1Н, ³J = 5 Гц, Н-4), 8.34 (д, 1Н, ³J = 5 Гц, Н-9), 8.88 (д, 1Н, ³J = 5 Гц, Н-6), 8.91 (д, 1Н, ³J = 5 Гц, Н-3), 9.71 (с, 1Н, Н-1). ЯМР ¹³С (100 МГц, пиридин-d₅), δ, мд: 121.2, 122.1, 128.2, 130.8, 132.4, 133.9, 136.5, 144.4, 146.4, 146.8, 152.2, 153.5, 156.0. ИК спектр, см⁻¹: 1631 (C=N), 1575, 1540, 1486 (C–N), 1362 (O–H), 1005, 956 (N–O), 814.

3-Хлоро-6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6-он оксим (**8**).



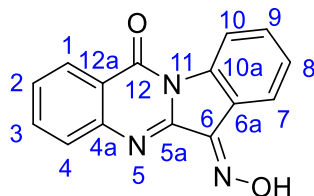
Соединение **8** было получено аналогично соединению **6** из кетона **3**. Выход 56 %, Т.п. 296-298°C. Найдено, %: С 59.18, Н 2.47, N 19.93. $C_{14}H_7ClN_4O$. Вычислено, %: С 62.82, Н 2.26, N 15.70. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , мд: 7.77 (м, 2H, Н-9, Н-8), 8.25 (дд, 1H, $^3J = 8$ Гц, $^4J = 4$ Гц, Н-10), 8.57 (дд, 1H, $^3J = 8$ Гц, $^4J = 4$ Гц, Н-9), 8.77 (с, 1H, $^4J = 2.8$ Гц, Н-4), 9.13 (с, 1H, $^4J = 2.4$ Гц, Н-2), 13.58 (с, 1H, OH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$), δ , мд: 123.3, 128.9, 131.0, 132.5, 133.7, 134.1, 135.6, 137.2, 137.3, 146.9, 149.8, 152.4, 152.9, 156.3. ИК спектр, cm^{-1} : 1639 (C=N), 1559, 1572, 1475, 1371 (O-H), 1091, 951 (N-O), 784, 739 (C-Cl).

3-Бромо-6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6-он оксим (**9**).



Соединение **9** было получено аналогично соединению **6** из кетона **4**. Выход 67 %. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , мд: 7.74 (м, 4H, Н-9, Н-8 (4а и 4b)), 8.13 (дд, 1H, $^3J = 3.2$ Гц, $^4J = 2.0$ Гц, Н-10 (4а)), 8.20 (дд, 1H, $^3J = 3.1$ Гц, $^4J = 1.6$ Гц, Н-10 (4b)), 8.51 (с, 1H, Н-7 (4а)), 8.53 (д, 1H, $^4J = 2.3$ Гц, Н-7 (4b)), 8.82 (д, 1H, $^4J = 2.4$ Гц, Н-4 (4а)), 8.84 (д, 1H, $^4J = 2.4$ Гц, Н-4 (4b)), 9.13 (м, 2H, Н-2 (4а и 4b)), 13.61 (с, 1H, OH (4а)), 13.67 (с, 1H, OH (4b)).

6-(Гидроксиимино)индола[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-он (триптантрин-6-оксим) (**10**).



Смесь соединения **5** (2.48 г, 10 ммоль) и гидроксилamina солянокислого (2.09 г, 30 ммоль) в пиридине (30 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 часов (ТСХ контроль), затем реакционную массу выливали в дистиллированную воду (300 мл). Образующийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 2.50 г (95 %) (бледно-желтый порошок), т. пл. 280-282 °С. Найдено, %: С 68.70, Н 3.31, N 15.65. $C_{15}H_9N_3O_2$. Вычислено, %: С

68.44, Н 3.45, N 15.96. ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , мд: 7.44 (тд, 1H, $^3J = 7.5$ Гц, $^4J = 1$ Гц, Н-8), 7.44 (тд, 1H, $^3J = 7.5$ Гц, $^4J = 1$ Гц, Н-9), 7.64 (тд, 1H, $^3J = 7.5$ Гц, $^4J = 1$ Гц, Н-2), 7.80 (д, 1H, $^3J = 7.5$ Гц, Н-4), 7.87 (тд, 1H, $^3J = 7$ Гц, $^4J = 1.5$ Гц, Н-3), 8.27 (дд, 1H, $^3J = 8$ Гц, $^4J = 1.5$ Гц, Н-7), 8.35 (дд, 1H, $^3J = 7.5$ Гц, $^4J = 0.5$ Гц, Н-1), 8.35 (д, 1H, $^3J = 8$ Гц, Н-10), 13.63 (с, 1H, C=N–ОН). ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , мд: 116.2 (C-10), 118.8 (C-6a), 121.5 (C-12a), 126.5 (C-8), 126.6 (C-7), 127.4 (C-9), 127.5 (C-1), 128.1 (C-4), 132.0 (C-2), 134.7 (C-3), 139.3 (C-10a), 144.2 (C-5a), 147.0 (C-4a), 148.3 (C-6), 158.5 (C-12). ИК спектр, cm^{-1} : 3114, 1690 (C=N), 1592, 1448, 1354, 1326, 1268, 1227, 1196, 1127, 1084, 1037, 924, 774, 688, 662.

Ди(индазол-1-ил)метан (**11a**) К индазолу (118 мг, 1 ммоль), растворенному в 1 мл ДМСО, прибавляли тонкорастертый КОН (112 мг, 2 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 1 часа при 80 °С, затем прибавляли раствор дибромметана (0.035 мл, 0.5 ммоль) в 1 мл ДМСО. Перемешивание при 80 °С продолжали еще 2 часа, выливали реакционную смесь в 10 мл воды. Образующийся осадок (смесь двух изомеров) отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Продукт (87 мг, 70 %), по данным ЯМР спектроскопии, содержит соединения **11a** (59 %), **11b** (38 %) и **11c** (3 %). Осадок перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Очищенное соединение **11a** в виде бесцветных кристаллов получено с выходом 32 %. Спектр ЯМР ^1H соответствует литературному [169] (CDCl_3), δ , м.д.: 6.91 (с, 1H, $-\text{CH}_2-$), 7.15 (т, 1H, $J = 7.84$), 7.41 (т, 1H, $J = 8.08$), 7.67 (д, 1H, $J = 8.08$), 7.84 (д, 1H, $J = 8.48$), 8.02 (с, 1H).

1,2-Ди(индазол-1-ил)этан (**12**) был получен аналогично соединению **11** по реакции с дибромэтаном (0.043 мл, 0.5 ммоль). Образующийся осадок (84 мг, 64 %), по данным ЯМР спектроскопии представляет собой 1,1-изомер [70]. ЯМР спектр ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.89 (с, 1H, $-\text{CH}_2-$), 6.90 (д, 1H, $J = 8.4$), 6.98 (т, 1H, $J = 7.36$), 7.12 (т, 1H, $J = 7.28$), 7.58 (д, 1H, $J = 8.12$), 8.01 (с, 1H). ЯМР спектр ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 48.4 ($-\text{CH}_2-$), 108.2, 120.5, 123.8, 126.3, 133.9, 139.9.

1,3-Ди(индазолил)пропан (**13**) К индазолу (118 мг, 1 ммоль), растворенному в 1 мл ДМСО, прибавляли тонкорастертый КОН (112 мг, 2 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 1 часа при 80 °С, затем прибавляли раствор дибромпропана (0.051 мл, 0.5 ммоль) в 1 мл ДМСО. Перемешивание при 80 °С продолжали еще 2 часа, выливали реакционную смесь в 10 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×10мл). Экстракт промывали 10 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли. Маслообразный продукт (98 мг, 72 %), содержащий по данным хромато-масс-спектрометрии соединения **13a**, **13b** и **13c**. Для разделения изомеров использовалась колоночная хроматография, элюент этилацетат-гексан (2:1)

Изомер 13a (1,3-ди(индазол-1-ил)пропан): 40 мг, ЯМР спектр ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 8.08 (с, 1H), 7.75 (д, 1H, $J=8.1$), 7.53 (д, 1H, $J=8.45$), 7.33 (т, 1H, $J=7.35$), 7.11 (т, 1H, $J=7.55$), 4.42 (т, 2H, $J=6.9$), 2.39 (м, 1H)

Изомер 13b (1-(индазол-1-ил)-3(индазол-2-ил)пропан): 16 мг, ЯМР спектр ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 8.35 (с, 1H), 8.10 (с, 1H), 7.76 (д, 1H, $J=8.05$), 7.68 (д, 1H, $J=8.35$), 7.60 (д, 2H, $J=8.7$), 7.37 (т, 1H, $J=7.75$), 7.22 (т, 1H, $J=7.6$), 7.13 (т, 1H, $J=7.55$), 7.02 (т, 1H, $J=7.55$), 4.45 (т, 2H, $J=3.2$), 4.43 (т, 2H, $J=3.1$), 2.49 (м, 2H)

Изомер 13c (1,3-ди(индазол-2-ил)пропан): 5 мг, ЯМР спектр ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.91 (с, 1H), 7.66 (дд, 1H, $J^3=8.82$, $J^4=0.88$), 7.59 (д, 1H, $J=8.44$), 7.25 (тд, 1H, $J^3=6.64$, $J^4=1.04$), 7.03 (тд, 1H, $J^3=6.64$, $J^4=0.72$), 4.37 (т, 2H, $J=6.36$), 2.68 (м, 1H)

1,2-Ди(индазолил)бутан (**14**) был получен аналогично соединению **11** по реакции с дибромбутаном (0.115 мл, 1 ммоль). Образующийся осадок (смесь трех изомеров) отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Продукт (194 мг, 67 %), по данным хромато-масс-спектрометрии, содержит соединения три изомера. Осадок перекристаллизовывали из изопропилового спирта с получением единственного изомера **14a**. Очищенное соединение **14a** в виде бесцветных кристаллов получено с выходом 46 %. ЯМР спектр ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 8.02 (с, 1H), 7.72 (д, 1H, $J=8.1$), 7.60 (д, 1H, $J=8.5$), 7.33 (т, 1H, $J=7.05$), 7.09 (т, 1H, $J=7.6$), 4.39 (с, 2H), 1.77 (с, 2H).

[Ru(*p*-cym)(IQ-1)Cl] (15). К раствору оксима **IQ-1** (24.7 мг, 0.1 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) добавляли раствор димера $[\text{Ru}(\textit{p}\text{-cym})\text{Cl}_2]_2$ (30.6 мг, 0.05 ммоль) в метаноле (1.5 мл). Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов. Образующиеся красные кристаллы соединения **15** отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали. Выход 43 мг (83 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ = 0.99 (д, 3H, Me-*i*Pr, $J=8$ Гц), 1.05 (д, 3H, Me-*i*Pr, $J=8$ Гц), 2.15 (с, 3H, Me-Ar), 2.64 (м, 1H, CH-Ar), 2.73 (с, Me-*i*Pr), 5.76 (д, 1H, CH (*p*-cym), $J=4$ Гц), 5.99 (д, 1H, CH (*p*-cym), $J=4$ Гц), 6.03 (д, 1H, CH (*p*-cym), $J=8$ Гц), 6.08 (д, 1H, CH (*p*-cym), $J=8$ Гц), 7.53 (т, 1H, H2- (**IQ-1**), $J=8$ Гц), 7.65 (т, 1H, H3- (**IQ-1**), $J=8$ Гц), 7.93 (т, 1H, H1- (**IQ-1**), $J=4$ Гц), 8.02 (т, 1H, H4- (**IQ-1**), $J=8$ Гц), 8.08 (д, 1H, H9- (**IQ-1**), $J=8$ Гц), 8.18 (д, 1H, H8- (**IQ-1**), $J=8$ Гц), 8.33 (д, 1H, H10- (**IQ-1**), $J=2$ Гц), 8.40 (д, 1H, H7- (**IQ-1**), $J=8$ Гц) м.д. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6): δ = 22.1 (Me-Ar), 22.5 (Me-*i*Pr), 24.1 (Me-*i*Pr), 31.2 (CH-*i*Pr), 80.9 (*p*-cym), 81.3 (*p*-cym), 83.7 (*p*-cym), 84.1 (*p*-cym), 89.5 (*p*-cym), 103.7 (*p*-cym), 123.0 (**IQ-1**), 123.4 (**IQ-1**), 124.1 (**IQ-1**), 126.3 (**IQ-1**), 128.0 (**IQ-1**), 128.4 (**IQ-1**), 128.9 (**IQ-1**), 130.3 (**IQ-1**), 131.3 (**IQ-1**), 132.0 (**IQ-1**), 134.4 (**IQ-1**), 140.2 (**IQ-1**), 141.6 (**IQ-1**), 148.0 (**IQ-1**), 157.4 (**IQ-1**) м.д. ИК

спектр: 1604 (C=N), 1596, 1497, 1468 (C-N), 1244, 1124, 1092, 946 (N-O), 871, 794, 765, 749, 725. Найдено, %: С 58.40, Н 4.41, N 8.32. $C_{25}H_{22}N_3OClRu$. Вычислено, %: С 58.08, Н 4.29, N 8.13.

[Ru(*p*-cym)(6)Cl] $\cdot$ 0.5DMF (16). К суспензии оксима **6** (24.8 мг, 0.1 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) добавляли раствор димера $[Ru(p\text{-cym})Cl_2]_2$ (30.6 мг, 0.05 ммоль), в метаноле (2.5 мл). Смесь перемешивали до полного растворения лиганда, а затем выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов. Образующийся красный осадок отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали. Выход 42 мг (81 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ = 1.005 (д, 3H, Me-*i*Pr, $J=4$ Гц), 1.075 (д, 3H, Me-*i*Pr, $J=4$ Гц), 2.15 (с, 3H, Me-Ar), 2.68 (м, 1H, CH-Ar), 5.805 (д, 1H, CH (*p*-cym), $J = 4$ Гц), 6.03 (д, 1H, CH (*p*-cym), $J = 8$ Гц), 6.045 (д, 1H, CH (*p*-cym), $J = 4$ Гц), 6.105 (д, 1H, CH (*p*-cym), $J = 4$ Гц), 7.57 (т, 1H, H8-(**6**), $J=8$ Гц), 7.70 (т, 1H, H3- (**6**), $J=8$ Гц), 8.015 (дд, 1H, H9-(**6**), $J=12$ Гц, $J=4$ Гц), 8.09 (д, 1H, H7-(**6**), $J=8$ Гц), 8.26 (д, 1H, H10- (**6**), $J=8$ Гц), 8.795 (дд, 1H, H4- (**6**), $J=10$ Гц, $J=1.6$ Гц), 9.195 (дд, 1H, H2-(**6**), $J=4$ Гц, $J=1.6$ Гц) мд. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMCO-d_6$): δ = 21.9 (Me-Ar), 24.1 (Me-*i*Pr), 30.9 (Me-*i*Pr), 31.2 (CH-*i*Pr), 83.6 (*p*-cym), 83.9 (*p*-cym), 85.9 (*p*-cym), 87.0 (*p*-cym), 89.3 (*p*-cym), 100.6 (*p*-cym), 122.8 (**6**), 124.2 (**6**), 124.6 (**6**), 124.6 (**6**) 126.0 (**6**), 126.2 (**6**), 127.3 (**6**), 128.9 (**6**), 132.9 (**6**), 133.9 (**6**), 136.3 (**6**), 138.7 (**6**), 139.7 (**6**), 156.4 (**6**) мд. ИК спектр: 1679 (C=N), 1569, 1495, 1476 (C-N), 1460, 1417, 1111, 1076, 959 (N-O), 775, 762, 690. Найдено, %: С 55.03, Н 4.48, N 11.53. $C_{25.5}H_{24.5}ClN_{4.5}O_{1.5}Ru$. Вычислено, %: С 55.23, Н 4.45, N 11.37.

[Ru₂(*p*-cym)₂(7)Cl₂] $\cdot$ 1.5MeOH (17). К суспензии оксима **7** (24.8 мг, 0.1 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 0.1М раствор КОН в метаноле (1 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течении 1 часа. К образующейся суспензии бледно-желтого цвета добавляли раствор $[Ru(p\text{-cym})Cl_2]_2$ (30.6 мг, 0.1 ммоль) в метаноле (2 мл). Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре в течение трех суток. Образующиеся красные кристаллы отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали. Выход 47 мг (55 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 1.08 (дд, 6H, Me-*i*Pr (ассимм. *p*-cym), $J^1=24$ Гц, $J^2=4$ Гц), 1.41 (дд, 6H, Me-*i*Pr (симм. *p*-cym), $J^1=16$ Гц, $J^2=8$ Гц), 2.20 (с, 3H, Me-Ar (ассимм. *p*-cym)), 2.34 (с, 3H, Me-Ar (симм. *p*-cym)), 2.72 (м, 1H, CH-Ar (ассимм. *p*-cym)), 3.10 (м, 1H, CH-Ar (симм. *p*-cym)), 5.30 (д, 1H, CH (симм. *p*-cym), $J = 4$ Гц), 5.40 (д, 1H, CH (симм. *p*-cym), $J = 8$ Гц), 5.55 (д, 1H, CH (симм. *p*-cym), $J = 4$ Гц), 5.58 (д, 1H, CH (симм. *p*-cym), $J = 8$ Гц), 5.79 (д, 1H, CH (ассимм. *p*-cym), $J=8$ Гц), 5.96 (д, 1H, CH (ассимм. *p*-cym), 8 Гц), 6.02 (д, 1H, CH (ассимм. *p*-cym), 4 Гц), 6.19 (д, 1H, CH (ассимм. *p*-cym), 8 Гц), 7.51 (т, 1H, H8-(**7**), $J=8$ Гц), 7.67 (т, 1H, H7-(**7**), $J=8$ Гц), 8.10 (д, 1H, H4-(**7**), $J=4$ Гц), 8.23 (т, 2H, H9-(**7**), $J=8$ Гц), 9.23 (д, 1H, H3-(**7**), $J=8$ Гц), 10.10 (с, 1H, H1-(**7**)) мд. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ = 18.3 (Me-Ar), 18.9 (Me-Ar), 22.9 (Me-*i*Pr), 22.2 (Me-*i*Pr), 22.3 (Me-*i*Pr), 30.4 (CH-*i*Pr) 31.1 (CH-*i*Pr), 83.3 (*p*-cym), 84.1 (*p*-cym), 85.2 (*p*-cym), 85.9 (*p*-cym), 86.8 (*p*-cym), 90.0 (*p*-cym), 100.5 (*p*-cym), 103.3 (*p*-cym), 103.7 (**7**), 106.8 (**7**), 121.9

(7), 123.2 (7), 124.9 (7), 128.3 (7), 132.5 (7), 134.0 (7), 144.4 (7), 146.7 (7), 146.9 (7), 148.8 (7), 151.8 (7), 157.9 (7) мд. ИК спектр: 1604 (C=N), 1593, 1561, 1497, 1473 (C-N), 1412, 1394, 1116, 1068, 978 (N-O), 826, 802, 773, 757, 730. Найдено, %: С 49.11, Н 4.54, N 6.43. $C_{35.5}H_{41}Cl_3N_4O_{2.5}Ru_2$. Вычислено, %: С 48.90, Н 4.74, N 6.42.

[Ru(*p*-cym)(10)Cl] (18). К суспензии оксима **10** (53.0 мг, 0.2 ммоль) в метаноле (1.5 мл) добавляли раствор димера $[Ru(p\text{-cym})Cl_2]_2$ (61.2 мг, 0.1 ммоль) в метаноле (1.5 мл). Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов. Образующиеся красные кристаллы отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали. Выход 80 мг (75 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ = 1.08 (д, 3H, Me-*i*Pr, $J=8$ Гц), 1.11 (д, 3H, Me-*i*Pr, $J=8$ Гц), 2.16(с, 3H, Me-Ar), 2.70 (м, 1H, CH-Ar), 5.74 (д, 1H, CH (*p*-cym), $J = 8$ Гц), 5.925 (д, 1H, CH (*p*-cym), $J = 4$ Гц), 5.98 (д, 1H, CH (*p*-cym), $J = 8$ Гц), 6.03 (д, 1H, CH (*p*-cym), $J = 8$ Гц), 7.45 (т, 1H, H8- (**10**), $J = 8$ Гц), 7.52 (тд, 1H, H9- (**10**), $J = 8$ Гц, $J = 1.2$ Гц), 7.65 (тд, 1H, H2- (**10**), $J = 8$ Гц, $J = 2.4$ Гц), 7.98 (д, 1H, H4- (**10**), $J = 8$ Гц), 8.02 (т, 1H, H3- (**10**), $J = 4$ Гц), 8.03 (дд, 1H, H7- (**10**), $J = 8$ Гц, $J = 0.8$ Гц), 8.37 (д, 1H, H1- (**10**), $J = 4$ Гц), 8.39 (д, 1H, H10- (**10**), $J = 4$ Гц) мд. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMCO-d_6$): δ = 19.2 (Me-Ar), 22.1 (Me-*i*Pr), 22.6 (Me-*i*Pr), 31.2 (CH-*i*Pr), 83.1 (*p*-cym), 83.4 (*p*-cym), 83.9 (*p*-cym), 88.6 (*p*-cym), 102.5 (*p*-cym), 103.7 (*p*-cym), 116.9 (**10**), 117.7 (**10**), 120.2 (**10**), 121.7 (**10**), 122.9 (**10**), 125.8 (**10**), 127.4 (**10**), 128.1 (**10**), 128.2 (**10**), 128.9 (**10**), 136.2 (**10**), 137.9 (**10**), 146.3 (**10**), 157.0 (**10**), 157.6 (**10**) мд. ИК спектр: 1692 (C=N), 1593, 1561, 1495, 1460 (C-N), 1441, 1095, 940 (N-O), 759, 743, 709, 687. Найдено, %: С 56.58, Н 4.22, N 7.95. $C_{25}H_{22}N_3O_2ClRu$. Вычислено, %: С 56.34, Н 4.16, N 7.88.

[Ru(C₆H₆)(IQ-1)Cl]·0.5MeOH (19). IQ-1 (61.7мг, 0.25 ммоль) растворяли в ДМФА (3.5 мл) и добавляли суспензию $[Ru(C_6H_6)Cl_2]_2$ (62.5 мг, 0.125 ммоль) в метаноле (3.5 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Образующийся красный осадок отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали при комнатной температуре. Выход 102 мг (88 %). Найдено, %: С 54.1, Н 3.3, N 8.8. $C_{21.5}H_{16}ClN_3O_{1.5}Ru$. Вычислено, %: С 54.1, Н 3.3, N 8.8. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ = 3.17 (с, 1.5H, MeOH), 6.10 (с, 6H, C₆H₆), 7.53 (т, 1H, H3-(IQ-1), $^3J=7.6$ Гц, $^4J=0.9$ Гц), 7.66 (т, 1H, H2-(IQ-1), $^3J=7.6$ Гц, $^4J=0.9$ Гц), 7.94 (т, 1H, H7-(IQ-1), $^3J=6.9$ Гц, $^4J=1.3$ Гц), 8.02 (т, 1H, H8-(IQ-1), $^3J=8.3$ Гц, $^4J=1.4$ Гц), 8.08 (д, 1H, H1-(IQ-1), $J=7.6$ Гц), 8.18 (д, 1H, H4-(IQ-1), $J=7.6$ Гц), 8.33 (д, 1H, H6-(IQ-1), $^3J=8.2$ Гц, $^4J=1.2$ Гц), 8.43 (д, 1H, H9-(IQ-1), $^3J=8.3$ Гц, $^4J=1.0$ Гц) мд. ^{13}C ЯМР (125 МГц, $DMCO-d_6$): 49.1 (MeOH), 86.7 (бензол), 122.0, 123.9, 125.6, 128.2, 129.1, 131.0, 131.4, 132.6, 132.8, 133.6, 140.5, 141.0, 147.0, 148.3, 197.0 мд. ИК спектр (cm^{-1}): 1608 (C=N), 1499 (с), 1476 (C-N), 1310, 1255, 1202, 1070, 1030, 969 (N-O), 825, 768, 754, 722.

[Ru(C₆H₆)(6)Cl]·0.5MeOH (20) был получен аналогично соединению **19** из оксима **6** и $[Ru(C_6H_6)Cl_2]_2$. Выход 77 %. Найдено, %: С 51.6, Н 2.8, N 11.9. $C_{20}H_{13}ClN_4ORu$. Вычислено, %:

C 52.0, H 2.8, N 12.1. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ = 5.98 (с, 2H, C_6H_6), 6.11 (с, 2H, C_6H_6), 6.95 (с, 2H, C_6H_6), 7.58 (т, 1H, H4-(**6**), ^3J =7.0 Гц), 7.71 (т, 1H, H7-(**6**), ^3J =7.7 Гц), 8.02 (дд, 1H, H9-(**6**), ^3J =9.7 Гц, ^4J =4.2 Гц), 8.09 (д, 1H, H8-(**6**), ^3J =7.5 Гц), 8.26 (д, 1H, H3-(**6**), J =7.5 Гц), 8.84 (дд, 1H, H10-(**6**), ^3J =8.4 Гц, ^4J =1.7 Гц), 9.20 (дд, 1H, H2-(**6**), ^3J =4.0 Гц, ^4J =1.4 Гц) м.д. ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMCO-d_6): 88.7 (C_6H_6), 88.1 (C_6H_6), 95.1 (C_6H_6), 122.0, 122.2, 124.6, 126.2, 128.4, 129.8, 133.4, 133.7, 134.5, 135.1, 136.8, 146.8, 151.8, 157.3. ИК спектр (cm^{-1}): 1622 (C=N), 1577, 1491, 1478 (C-N), 1312, 1255, 1113, 1079, 963 (N-O), 795, 778, 758, 735

[Ru(C₆H₆)(10)Cl] (21) был получен аналогично соединению **19** из оксима **10** и $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$. Выход 88 %, Найдено, %: C 52.8, H 2.9, N 8.8. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{Ru}$. Вычислено, %: C 52.8, H 2.9, N 8.8. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ = 6.05 (с, 6H, C_6H_6), 7.47 (т, 1H, H8-(**10**), ^3J =7.5 Гц), 7.52 (т, 1H, H9-(**10**), ^3J =8.3 Гц), 7.67 (т, 1H, H2-(**10**), ^3J =5.0 Гц, ^4J =2.9 Гц), 7.98 (д, 1H, H7-(**10**), ^3J =7.6 Гц), 8.05 (м, 2H, H3, H4-(**10**)), 8.37 (м, 2H, H1, H10-(**10**)) м.д. ИК спектр (cm^{-1}): 1692, 1633 (C=N), 1600, 1493, 1465, 1438 (C-N), 1317, 1256, 1145, 1126, 1113, 1083, 974 (N-O), 828, 808, 758, 754.

[Ru(C₆Me₆)(IQ-1)Cl] (22). **IQ-1** (123.5 мг, 0.5 ммоль) растворяли в ДМФА (7.5 мл) и добавляли суспензию $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Cl}_2]_2$ (167.0 мг, 0.25 ммоль) в метаноле (7.5 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Образующийся красный осадок отфильтровывали и промывали MeOH. Выход 172 мг (63 %). Найдено, %: C 59.3, H 4.7, N 7.6. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{OClRu}$. Вычислено, %: C 59.5, H 4.8, N 7.7. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ = 2.07 (с, 18H), 7.47 (т, 1H, H3-(**IQ-1**), ^3J =7.1 Гц, ^4J = 0.9 Гц), 7.61 (т, 1H, H2-(**IQ-1**), ^3J =7.5 Гц, ^4J = 1 Гц), 7.85 (т, 1H, H7-(**IQ-1**), ^3J =7.6 Гц, ^4J = 1.5 Гц), 7.90 (д, 1H, H1-(**IQ-1**), ^3J =8.5 Гц, ^4J =1.2 Гц), 7.99 (т, 1H, H8-(**IQ-1**), ^3J =7.6 Гц, ^4J =1.4 Гц), 8.09 (д, 1H, H4-(**IQ-1**), J =7.6 Гц), 8.15 (д, 1H, H6-(**IQ-1**), J = 7.7 Гц), 8.27 (д, 1H, H9-(**IQ-1**), ^3J =8.4 Гц, ^4J =1.1 Гц) м.д. ИК спектр: 2912, 1601 (C=N), 1589, 1517, 1493, 1476, 1464 (C=N), 1424, 1385, 1353, 1325, 1310, 1248, 1205, 1067, 1017, 965, 792, 786, 770, 759, 730.

[Ru(C₆Me₆)(6)Cl] (23) получен аналогично соединению **22** из оксима **6** и димера $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Cl}_2]_2$. Выход 75 %, коричневый порошок. Найдено, %: C 56.8, H 4.5, N 10.2, Cl. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{ORu}$. Вычислено, %: C, 57.2; H, 4.6; N, 10.2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ = 1.99 (с, 18H, Me), 7.77 (т, 1H, H4-(**6**), J =4.6 Гц), 7.79 (т, 1H, H7-(**6**), J = 4.3 Гц), 7.88 (дд, 1H, H9-(**6**), ^3J =8.2 Гц, ^4J =4.2 Гц), 8.27 (дд, 1H, H8-(**6**), ^3J =5.4 Гц, ^4J =3.2 Гц), 8.57 (дд, 1H, H3-(**6**), ^3J =5.4 Гц, ^4J =3.2 Гц), 8.62 (дд, 1H, H10-(**6**), ^3J =8.2 Гц, ^4J =1.7 Гц), 9.14 (дд, 1H, H2-(**6**), ^3J =4.1 Гц, ^4J =1.7 Гц) м.д. ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMCO-d_6): 15.7 (C_6Me_6), 96.5 (C_6Me_6), 123.2, 125.6, 129.2, 132.5, 133.5, 134.0, 136.9, 137.3, 139.2, 147.0, 151.3, 152.0, 153.9, 156.1 м.д. ИК спектр: 2808, 2075, 1937, 1634 (C=N), 1605, 1577, 1488, 1468, 1416, 1385, 1350, 1226, 1170, 1098, 1064, 1024, 1012, 909, 778, 752, 737.

[Ru(C₆Me₆)(10)Cl]·0.5MeOH (24). Получен аналогично соединению **22** по реакции оксима **10** (131 мг, 0.5 ммоль) и димера [Ru(C₆Me₆)Cl₂]₂ (167.0 мг, 0.25 ммоль) в метаноле (15 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Образующийся красный осадок отфильтровывали и промывали дважды метанолом. Выход 240 мг (86 %). Найдено, %: С 56.9, Н 4.8, N 7.2. C_{27.5}H₂₈ClN₃O_{2.5}Ru. Вычислено, %: С 57.2, Н 4.8, N 7.2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ = 2.09 (с, 18H, Me), 3.18 (с, 1.5H, MeOH), 7.44 (т, 1H, H8-(**10**), J=7.3 Гц), 7.49 (т, 1H, H9-(**10**), J=6.9 Гц), 7.54 (д, 1H, H7-(**10**), J=8.2 Гц), 7.60 (т, 1H, H2-(**10**), J=7.4 Гц), 8.00 (д, 1H, H4-(**10**), J=7.4 Гц), 8.02 (д, 1H, H1-(**10**), J=8.2 Гц), 8.34 (т, 2H, H3, H10-(**10**), J=9.2 Гц) м.д. ИК спектр: 2969, 2918, 1690, 1628, 1600, 1493, 1465, 1440, 1403, 1355, 1332, 1312, 1251, 1024, 944, 808, 790, 766.

[Ru(ImH)₂(*p*-cym)Cl]Cl·0.5CH₃CN (25)

Метод А

К раствору имидазола (14 мг, 0.2 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли раствор димера [Ru(*p*-cym)Cl₂]₂ (31 мг, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре в течение 12 часов. Образующиеся оранжевые иглы отфильтровывали, промывали дважды ацетонитрилом и высушивали. Выход 36 мг (89%).

Метод В

К раствору бис(имидазол-1-ил)метана (74 мг, 0.5 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли раствор димера [Ru(*p*-cym)Cl₂]₂ (153 мг, 0.25 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре 24 часа, затем медленно упаривали. Образующиеся оранжевые кристаллы отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и высушивали. Выход 161 мг (73 %). Найдено, %: С 44.1, Н 5.2, N 14.0. C₁₆H₂₂Cl₂N₄Ru·0.5CH₃CN. Вычислено, %: С 44.1, Н 5.1, N 13.6. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1.11 (д, 6H, (CH₃)₂CH-, J=6.8 Гц), 1.74 (с, 3H, CH₃), 2.44 (м, 1H, (CH₃)₂CH-), 5.59 (AB спиновая система, 4H, J=5.9 Гц, *p*-cym), 6.92 (с, 2H, 5-H-Im), 7.35 (с, 2H, 4-H-Im), 8.33 (с, 2H, 2-H-Im), 13.16 (с, 2H, NH-ImH) м.д. ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆): δ = 17.8 (CH₃-C₆H₄-CH(CH₃)₂), 22.4 (CH₃-C₆H₄-CH(CH₃)₂), 30.7 (CH₃-C₆H₄-CH(CH₃)₂), 81.2, 86.5, 100.5, 102.0 (CH₃-C₆H₄-CH(CH₃)₂), 117.9 (5-C-Im), 130.1 (4-C-Im), 139.2 (2-C-Im) м.д. ИК спектр: 3439, 3098, 3032, 2960, 2938, 2860, 2726, 2631, 2253, 1629, 1546, 1500, 1446, 1142, 1114, 1099, 1071, 1031, 830, 802, 767, 673, 656, 624.

[Ru₂(BIM)₂(*p*-cym)₂Cl₂]Cl₂·3CH₃OH (26). К раствору бис(имидазол-1-ил)метана (74 мг, 0.5 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли раствор димера [Ru(*p*-cym)Cl₂]₂ (153 мг, 0.25 ммоль) в метаноле (10 мл). Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре 24 часа, затем медленно упаривали. Образующиеся желтые кристаллы отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали. Выход 94 мг (41 %). Найдено, %: С 44.1, Н 5.7, N 11.2. C₃₄H₄₄Cl₄N₈Ru₂·3CH₃OH. Вычислено, %: С 44.2, Н 5.6, N 11.1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆):

$\delta = 1.10$ (д, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$, $J=6.8$ Гц), 1.81 (с, 6H, CH_3), 2.54 (м, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$), 5.74 (AB спиновая система, 8H, $J=6.1$ Гц, *p*-сум), 7.61 (д, 8H, 4,5-Im, $J=7.9$ Гц), 7.82 (с, 4H, 2-H-Im) м.д. ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): 18.0 ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.3 ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.6 ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 56.2 (CH_2), 82.3, 85.3, 99.6, 103.3 ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 121.1 (5-C-Im), 133.3 (4-C-Im), 140.6 (2-C-Im) м.д. ИК спектр: 3410, 3301, 3250, 3112, 3089, 3052, 2963, 2926, 2869, 2820, 1626, 1509, 1469, 1443, 1400, 1354, 1300, 1234, 1205, 1102, 1062, 1039, 876, 796, 764, 716, 653, 618.

[Ru(BImH)(*p*-сум)Cl₂] (27)

К раствору бензимидазола (12 мг, 0.1 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли раствор димера $[\text{Ru}(\textit{p}\text{-сум})\text{Cl}_2]_2$ (31 мг, 0.05 ммоль) в метаноле (3 мл). Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов, образующиеся красные кристаллы отфильтровывали, промывали дважды метанолом и высушивали. Выход 26 мг (61 %). Найдено, %: C 48.1, H 4.8, N 6.5. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Ru}$. Вычислено, %: C 48.1, H 4.7, N 6.6. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (д, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$, $J=6.9$ Гц), 2.07 (с, 3H, CH_3), 2.92 (м, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$), 5.46 (AB спиновая система, 4H, $J=5.7$ Гц, *p*-сум), 6.72 (т, 1H, 6-H-BIm, $J=7.3$ Гц), 6.80 (т, 1H, 7-H-BIm, $J=7.7$ Гц), 7.03 (т, 1H, 5-H-BIm, $J=8.1$ Гц), 7.69 (д, 1H, 8-H-BIm, $J=8.2$ Гц), 8.21 (с, 1H, 2-H-BIm), 10.90 (с, 1H, NH-BIm) м.д. ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): 18.4 ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.3 ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.7 ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 80.9, 82.8, 97.4, 102.8 ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 112.7 (6-C-BIm), 118.7 (7-C-BIm), 121.9 (5-C-BIm), 123.3 (8-C-BIm), 132.3 (4-C-BIm), 140.2 (9-C-BIm), 144.8 (2-C-BIm) м.д. ИК спектр: 3442, 3158, 2969, 2920, 2866, 1623, 1595, 1492, 1474, 1454, 1414, 1386, 1271, 1248, 1108, 1059, 1011, 893, 870, 741, 611.

2.3 Приборы для физико-химических исследований

ЯМР спектры соединений **IQ-1**, **1-14**, **25-27** и продуктов реакций, катализируемых комплексами рутения(II), снимали на спектрометре BrukerAvance III 400 (400.13 МГц для спектров ^1H и 100.61 МГц для спектров ^{13}C). ЯМР спектры соединения **2**, снимали на спектрометре BrukerAvance III 600 (600 МГц для спектров ^1H и 150 МГц для спектров ^{13}C). ЯМР спектры соединений **15-24** снимали на спектрометре Bruker Ascend 500 (500 МГц для спектров ^1H и 125 МГц для спектров ^{13}C).

ИК спектры соединений записывали на спектрометрах Agilent Cary 630 FTIR в диапазоне от 700 до 3500 cm^{-1} и Scimitar FTS 2000 в диапазоне от 400 до 4000 cm^{-1} . Элементный CHN(S) анализ выполняли на приборе Vario MicroCube.

Рентгеноструктурный анализ соединений **IQ-1** и **10** выполнен на приборе Bruker D8 Venture. Структурные данные соединений **15-18** были получены на дифрактометре Bruker Apex DUO. Рентгеноструктурный анализ соединения **22, 25-27** проводили на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Xcalibur, оснащенном детектором AtlasS2. Рентгеноструктурный анализ соединений **20, 21, 23** проводили на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker Apex X8, оснащенном двухкоординатным CCD детектором. Во всех случаях использовалось излучение молибденового анода ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$) и графитового монохроматора. Поправки на поглощение вводились с помощью программы SADABS. Кристаллические структуры были расшифрованы и уточнены с помощью программ SHELXT [170] и SHELXL [171] с использованием OLEX2 GUI [172]. Параметры теплового смещения атомов были уточнены анизотропно.

Циклические вольтамперограммы регистрировали с помощью вольтамперометрического анализатора 797VA Computrace. Все измерения проводились при комнатной температуре с использованием трехэлектродной электрохимической ячейки, состоящей из стеклоуглеродного рабочего электрода, платинового вспомогательного электрода и электрода сравнения Ag/AgCl/KCl. Растворитель (ДМФА или CH_3CN) перед использованием барботировали азотом для удаления кислорода. Раствор тетра-н-бутиламмоний гексафторфосфата Bu_4NPF_6 (0,1 М) использовали в качестве фонового электролита. Концентрация образцов в электрохимической ячейке составляла $1.0 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Диапазон развертки потенциала от 1.0 В до -2.5 В, скорость развертки 0.1 В/с.

2.4 Используемые методы квантовой химии и пакеты программ

Расчеты проводились с использованием пакета Gaussian09 [173]. DFT расчеты электронной плотности на аминогруппах 2,3-диаминопиридина и 3,4-диаминопиридина выполняли с использованием гибридного трехпараметрического функционала B3LYP [174–176] и базисного набора 6-311++G(2d,p) [177–180]. Вычисления проводили для изолированных молекул в газовой фазе с предварительной оптимизацией геометрии.

Оптимизацию геометрии соединений **1** и **2** проводили с использованием функционала B3LYP и базисного набора 6-311+G(2d,p) [177–180] в газовой фазе. Константы экранирования соединений **1** и **2** вычисляли методом GIAO [181] с использованием функционала WP04 [182] и базисного набора 6-311+G(2d,p) в рамках обобщенного градиентного приближения. Учет сольватационных эффектов был выполнен с использованием континуальной сольватационной модели IEFPCM [183] и хлороформа в качестве растворителя.

Расчет свободных энергий изомеров соединения **IQ-1** проводили с использованием функционалов B3LYP (базисный набор 6-31+G(d)) и M11 [184] (базисный набор 6-

311++G(2d,p)) в газовой фазе. Расчет свободных энергий с учетом сольватационных эффектов проводили с использованием функционалов B3LYP (базисный набор 6-311++G(2d,p), сольватационная модель IEFPCM), M11 (базисный набор 6-311++G(2d,p)) в рамках сольватационных моделей IEFPCM и SMD [185] и CBS-4M [186] (сольватационная модель IEFPCM).

Экспериментальные данные рентгеноструктурного анализа комплексов **15** и **18** использовались в качестве отправной точки для оптимизации геометрии в рамках DFT. Оптимизация геометрии синглетного состояния проводилась с использованием трехпараметрического гибридного функционала и базисного набора 6-311+G(2d, p) [177–180] для атомов C, H, N, O, а для атомов рутения использовался псевдопотенциальный базисный набор LanL2DZ [187]. Эффекты сольватации учитывались с использованием сольватационной модели IEFPCM [188] и ацетонитрила в качестве растворителя. Расчеты частот были выполнены для оптимизированной геометрии, чтобы установить характер стационарных точек. Отсутствие мнимых форм колебаний для оптимизированной структуры свидетельствует о том, что найденные стационарные точки соответствуют минимумам на поверхности потенциальной энергии (ППЭ), а не седловым точкам. Константы экранирования соединений **15** и **18** вычисляли методом GIAO с использованием функционала B3LYP (базисный набор 6-311+G(2d,p), сольватационная модель IEFPCM, растворитель ДМСО).

Расчеты в рамках времязависимой DFT по методу Тамма – Данкова [189] были выполнены с использованием тех же базисных наборов и функционалов B3LYP, CAM-B3LYP [190] и ω -B97X [191,192]. Природа электронных переходов была проанализирована с использованием подхода натуральных орбиталей [193]. Энергии координационных изомеров комплекса **15** сравнивались после оптимизации геометрии и расчета частот колебаний с использованием функционала M062X [194] и 6-311+G(2d,p)/LanL2DZ, сольватационные эффекты в диметилформамиде учитывались с помощью модели SMD [185].

Расчеты выполнены с использованием ресурсов ЦКП Сибирский Суперкомпьютерный Центр ИВМиМГ СО РАН.

2.5 Биологические исследования

2.5.1 Исследование аффинности к киназам семейства JNK (KINOMEscan)

Исследование аффинности проводилось методом KINOMEscan (Eurofins Pharma Discovery, San Diego, CA, USA) в отношении панели из 97 протеинкиназ, по методикам [195,196]. Реакции связывания проводили при комнатной температуре в течение 1 часа, затем фракцию

киназы, не связанную с тестируемым соединением, отделяли путем захвата иммобилизованным аффинным лигандом и количественно определяли с помощью ПЦР. Первичный скрининг при фиксированных концентрациях соединений проводили дважды. Для отобранных соединений были определены константы диссоциации (K_d) с использованием серии полулогарифмических разведений (максимальная концентрация 33 мМ). Анализы были выполнены дважды для каждого соединения, и указаны их средние значения.

2.5.2 Исследование цитотоксичности комплексов рутения(II)

Клетки линии PANC-1 (аденокарцинома поджелудочной железы) были получены из Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН). Клетки ARPE-19 (пигментный эпителий сетчатки) получали из Американской коллекции типовых культур (ATCC). Клетки PANC-1 и ARPE-19 культивировали в среде DMEM-F12 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 100 мкг/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, при 37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 95 % воздуха и 5 % CO₂. Цитотоксичность тестируемых соединений была изучена с использованием анализа восстановления 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид (MTT), по известной методике [197]. Оптическую плотность измеряли при 540 нм и 690 нм с использованием многорежимного считывателя микропланшетов VarioskanLUX (Thermo Scientific). Значения, измеренные при 540 нм, вычитали для фоновых значений при 690 нм, и данные были показаны как процент от контрольных необработанных образцов.

Клетки MCF7, MCF7CR и MCF10 выращивали в атмосфере 5 % CO₂ при 37 °C в чашках для культивирования диаметром 100 мм. Клетки MCF7 и MCF10A культивировали в смеси DMEM-F12 с добавлением 5 % лошадиной сыворотки, 20 нг/мл человеческого эпидермального фактора роста (ЭФР), 10 мкг/мл инсулина, 0.5 мкг/мл гидрокортизона, антибиотиков и антимикотиков. Клетки MCF7CR выращивали в эссенциальной среде (MEM) с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки, 0.1 мкг/мл цисплатина, пирувата натрия, антибиотиков и антимикотиков. Влияние комплексов рутения(II) на жизнеспособность клеток определяли методом МТТ. После 24-часовой обработки каждым соединением к культуральной среде добавляли МТТ до конечной концентрации 0.5 мг/мл и инкубировали в течение 2 часов при 37 °C. Среду заменяли 100 мкл ДМСО, и оптическую плотность измеряли при 550 нм через 10 мин на многорежимном считывателе микропланшетов.

Клеточные линии аденокарциномы молочной железы человека (MCF-7) и гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) выращивали в 96-луночных планшетах с плотностью $6 \cdot 10^3$ клеток/луночка и культивировали в модифицированной среде Дульбекко Искова (IMDM,

pH = 7.4). с 10 % фетальной бычьей сывороткой во влажной атмосфере (5 % CO₂ и 95 % воздуха) при 37 °C. Через 24 часа клетки обрабатывали комплексами **25-27**. Комплексы растворяли в этаноле, затем готовили серийные разведения в среде IMDM в диапазоне концентраций 5-100 мкМ (комплекс **25**) и 1-50 мкМ (комплексы **26** и **27**). В случае комплексов **26** и **27** использовали более низкие концентрации из-за ограниченной растворимости комплексов в этаноле и необходимости ограничения конечного процентного содержания растворителя (<1 %). Жизнеспособность клеток оценивали окрашиванием смесью Hoechst/PI стандартным методом, как описано ранее [27]. Для идентификации живых, апоптотических и мертвых клеток обработанные клетки и контрольные клетки окрашивали через 48 часов смесью флуоресцентных красителей Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich) и йодида пропидия PI (Invitrogen). Для автоматической флуоресцентной визуализации использовали систему формирования и анализа изображений клеток IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare) с увеличением $\times 200$. Программное обеспечение для анализа изображений IN Cell Investigator (GE Healthcare) использовалось для определения живых, апоптотических и мертвых клеток. Все показанные данные являются средними для трех лунок. Количественные данные выражали как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (SD). Концентрацию полумаксимального ингибирования (IC₅₀) определяли как концентрацию комплекса, которая снижает количество живых клеток на 50 %, и рассчитывали по кривым зависимости выживаемости клеток (%) от концентрации исследуемого соединения (мкМ).

2.6 Методики реакций гидрирования, катализируемых комплексами Ru(II)

Типичную реакцию гидрирования с переносом проводили следующим образом: к 0.05 ммоль катализатора, содержащегося в закрытой виале, добавляли изопропиловый спирт (4 мл), NaOH (0.2 ммоль) и ацетофенон (1 ммоль) в указанном порядке. Реакционную смесь перемешивали 6, 12 или 24 ч при 82 °C. После этого реакционную массу анализировали с помощью ГХ и ГХ-МС. Проведенные холостые эксперименты подтвердили, что продукты реакции не были получены, если не были добавлены катализатор и NaOH.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Синтез тетрациклических кетонов и оксимов

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

С целью синтеза аза-аналогов 11*H*-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 37).

Соединения **1-4** были получены с высокими выходами, при этом было установлено, что в данной реакции возможна замена растворителя на воду – использование воды вместо этанола не оказывает существенного влияния на выходы продуктов, но при этом улучшает экономические и экологические показатели процесса.

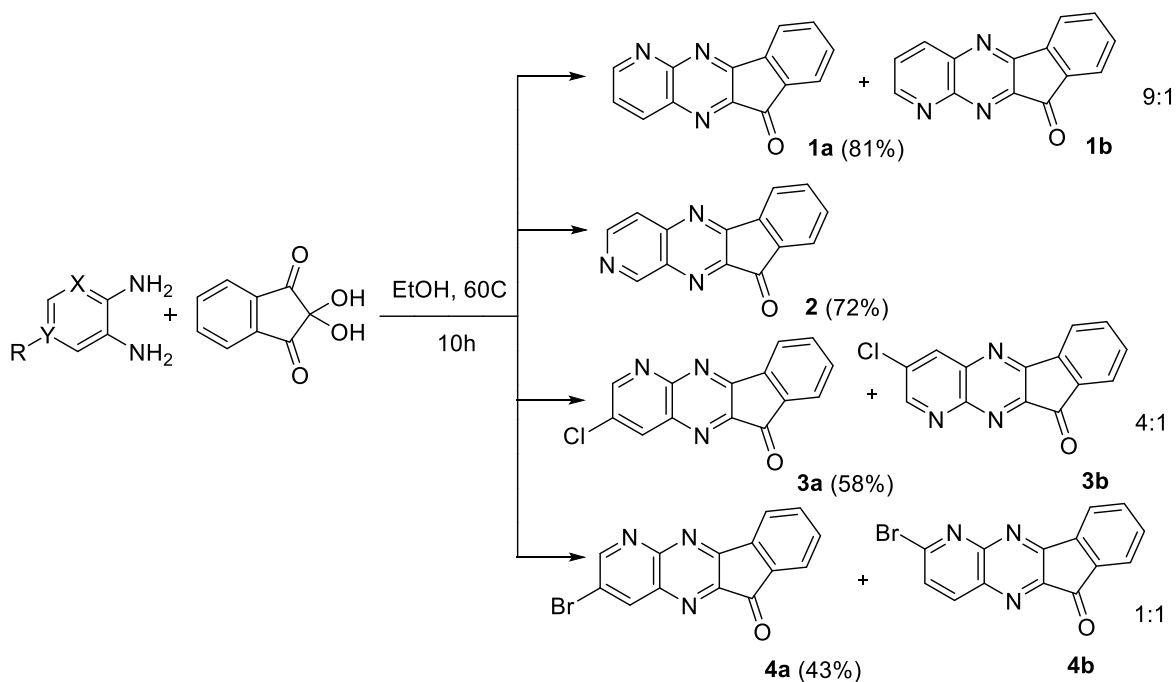


Схема 37

Кетоны **1-4** были охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Для полученных соединений возможно существование двух изомеров (Схема 37). 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 (**2**) с выходом 73 %, 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 (Рисунок 1).

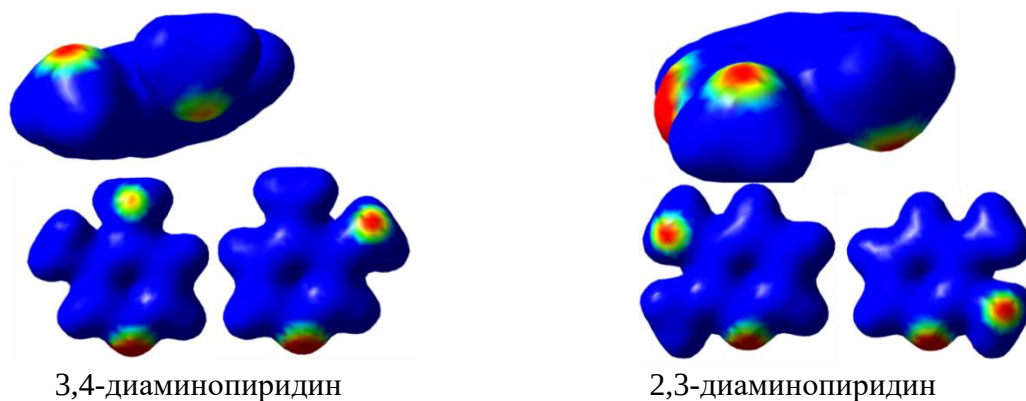


Рисунок 1. Карта молекулярных электростатических потенциалов для 3,4-диаминопиридина и 2,3-диаминопиридина в соответствии с расчетами методом DFT B3LYP (6-311++G(2d,p))

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) (схема 38).

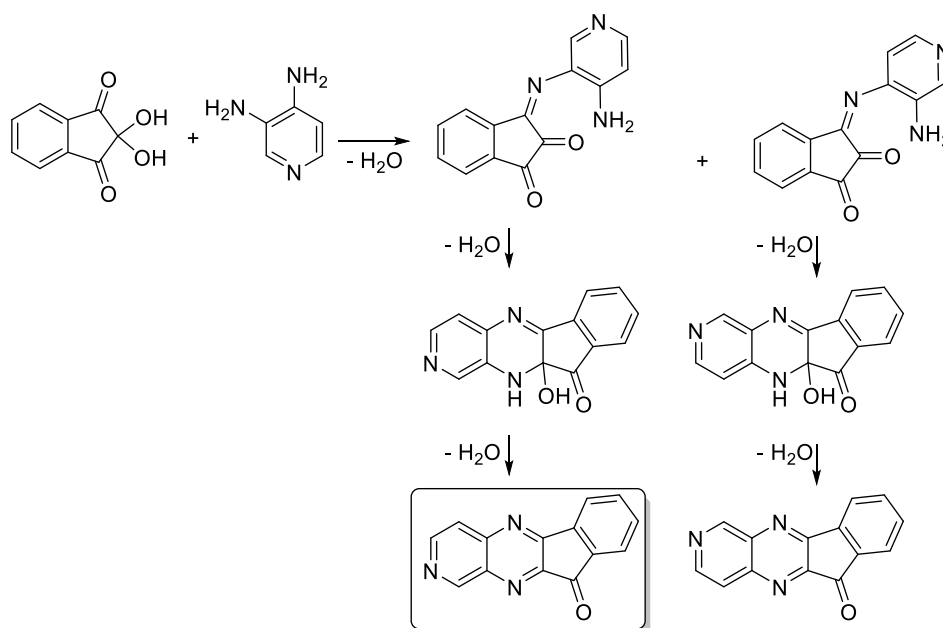


Схема 38

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 **2a** и **2b**) (схема 39). Частичная региоселективность этой реакции может быть объяснена термодинамическими факторами. Путем перекристаллизации из изопропилового спирта или ДМФА для соединения **2** удалось выделить один из изомеров (**2a**) в чистом виде.

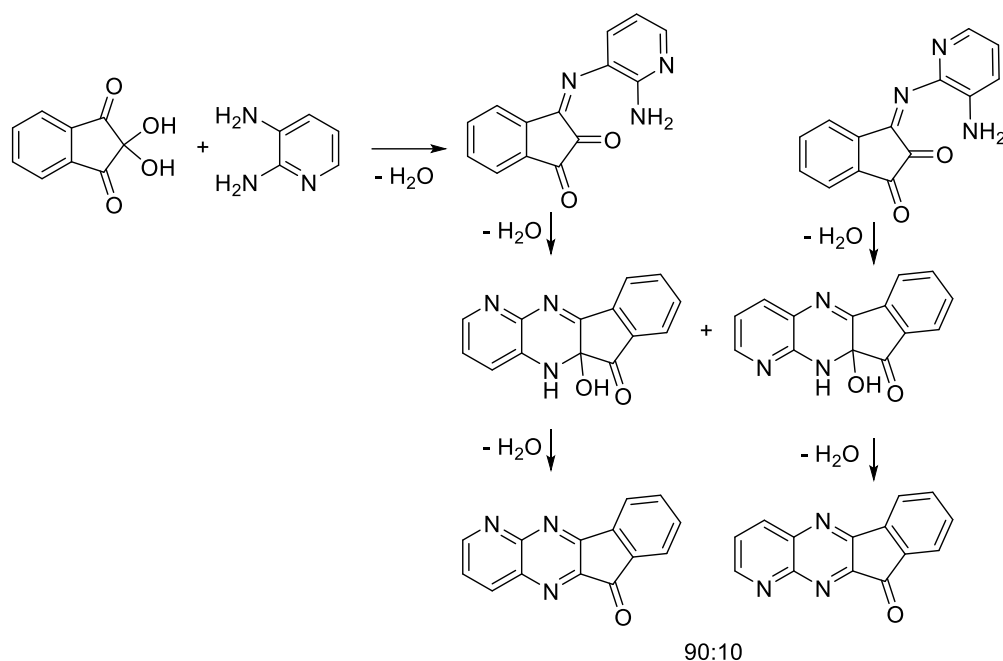


Схема 39

В случае соединений **3** и **4** также наблюдалось образование двух изомеров. Характер заместителя в положении 5 во многом определяет соотношение получаемых продуктов. При увеличении электроотрицательности заместителя, увеличивается количество изомеров типа **b** в смеси, что может быть объяснено перераспределением электронной плотности на амино-группах в положениях 2 и 3 из-за электронных эффектов заместителей в положениях 5, и, как следствие увеличением реакционной способности аминогруппы в положении 3, что приводит к более вероятной нуклеофильной атаке на карбонильную группу нингидрина по этому положению, по сравнению с незамещенным 2,3-диаминапиридином.

В спектре ЯМР ^1H кетона **1** (Рисунок 2) присутствует семь сигналов от трех протонов пиридинового кольца и четырех протонов инденового фрагмента в районе 7.76-9.17 м.д. Однозначное отнесение сигнала в данном случае возможно для протона 2 (в случае изомера **a**) или 3 (в случае изомера **b**), поскольку такой сигнал будет представлять собой хорошо разрешенный дублет дублетов (Схема 40).

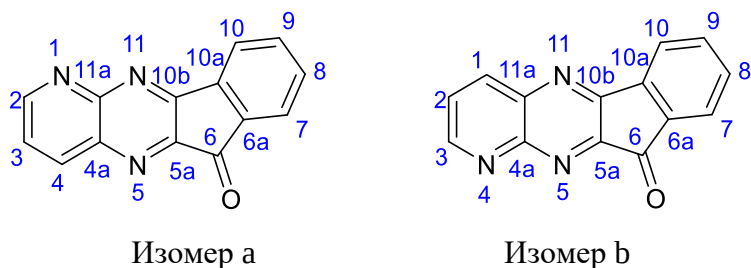
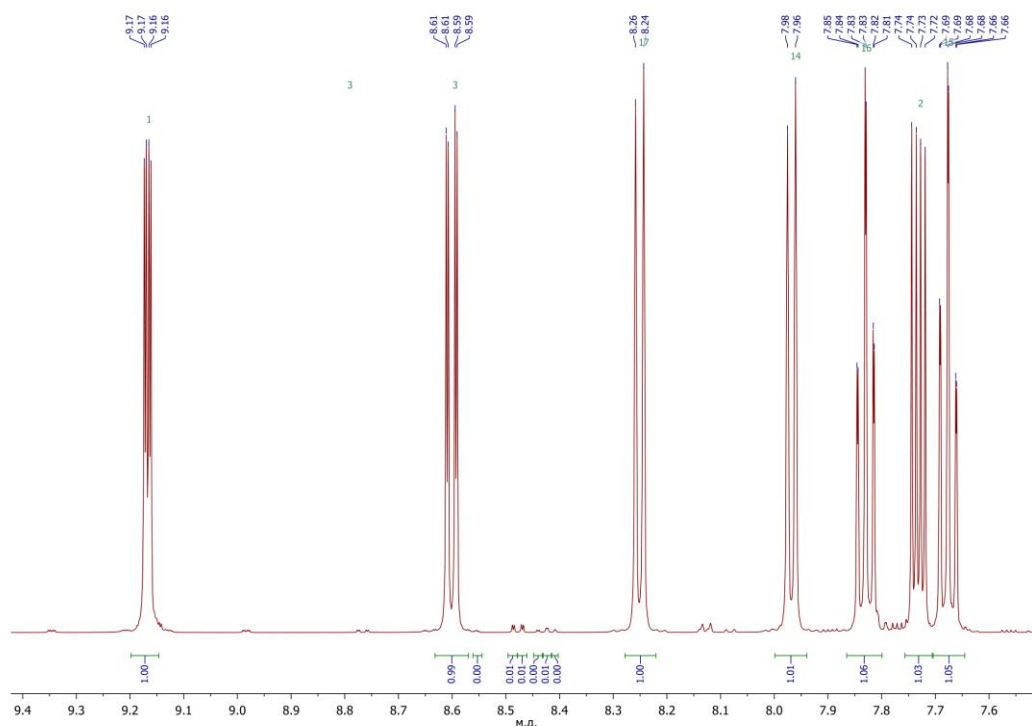


Схема 40

В экспериментальном ^1H ЯМР спектре такой сигнал наблюдается на 7.73 м.д. Для детального отнесения сигналов были использованы методики гомоядерной и гетероядерной двумерной ЯМР спектроскопии: ^1H - ^1H TOCSY, COSY, NOESY и ^1H - ^{13}C HSQC.

Рисунок 2. Спектр ЯМР ^1H кетона **1**

Для установления принадлежности протонов к пиридопиразинovому и инденоvому кольцу был проведен COSY эксперимент (Рисунок 3). Поскольку в экспериментальном ^1H ЯМР спектре сигнал на 7.73 м.д. соответствует протону 2 (изомер а) или 3 (изомер б) пиридопиразинovого кольца, то в спектре COSY можно найти сигналы остальных протонов этого кольца, как связанные с сигналом 7.73 м.д., а также определить сигналы, не относящиеся к пиридопиразинovому ядру.

В экспериментальном спектре COSY наблюдается два основных кросс-пика с сигналом 7.73 м.д., соответствующих вицинальным спин-спиновым взаимодействиям протона 3 (2) с протонами 1 и 4 (изомер а) или 1 и 3 (изомер б) вицинальным спин-спиновым взаимодействиям (9.19 и 7.74 м.д.; 8.62 и 7.75 м.д.). Поскольку протон 2 (изомер а) или 3 (изомер б)

должен находиться в более слабом поле, сигнал 9.19 м.д. следует отнести именно к этому протону, соответственно сигнал 8.62 м.д. относится к протону 4 (изомер а) или протону 1 (в случае изомера б). Дополнительным доказательством того, что сигналы 9.19 и 8.62 м.д. относятся к протонам, находящимся в одном кольце, может служить наличие кросс-пика между ними. Поскольку между протонами 2 и 4 (изомер а) или 1 и 3 реализуется спин-спиновое взаимодействие второго порядка, интенсивность кросс-пика невелика. В экспериментальном спектре COSY кросс-пик, соответствующий этому ССВ, имеет низкую интенсивность (Рисунок 3). Это может быть связано, как с низкой энергией ССВ, так и с особенностями проведения эксперимента.

Импульсная последовательность эксперимента COSY состоит из двух 90° импульсов, разделенных периодом эволюции. При этом компоненты диагонального пика совпадают по фазе и усиливают друг друга, что приводит к уширению диагональных пиков и снижению интенсивности кросс-пиков. Для более точного анализа в таких случаях используют TOCSY эксперимент. Импульсная последовательность такого эксперимента состоит из начального 90° импульса, вслед за которым следует серия 180° импульсов. Последовательность импульсов составлена таким образом, чтобы подавить взаимодействия на магнито-эквивалентных ядрах, поэтому в спектре TOCSY диагональные сигналы частично подавлены. Это позволяет более успешно регистрировать кросс-пики с невысокой интенсивностью.

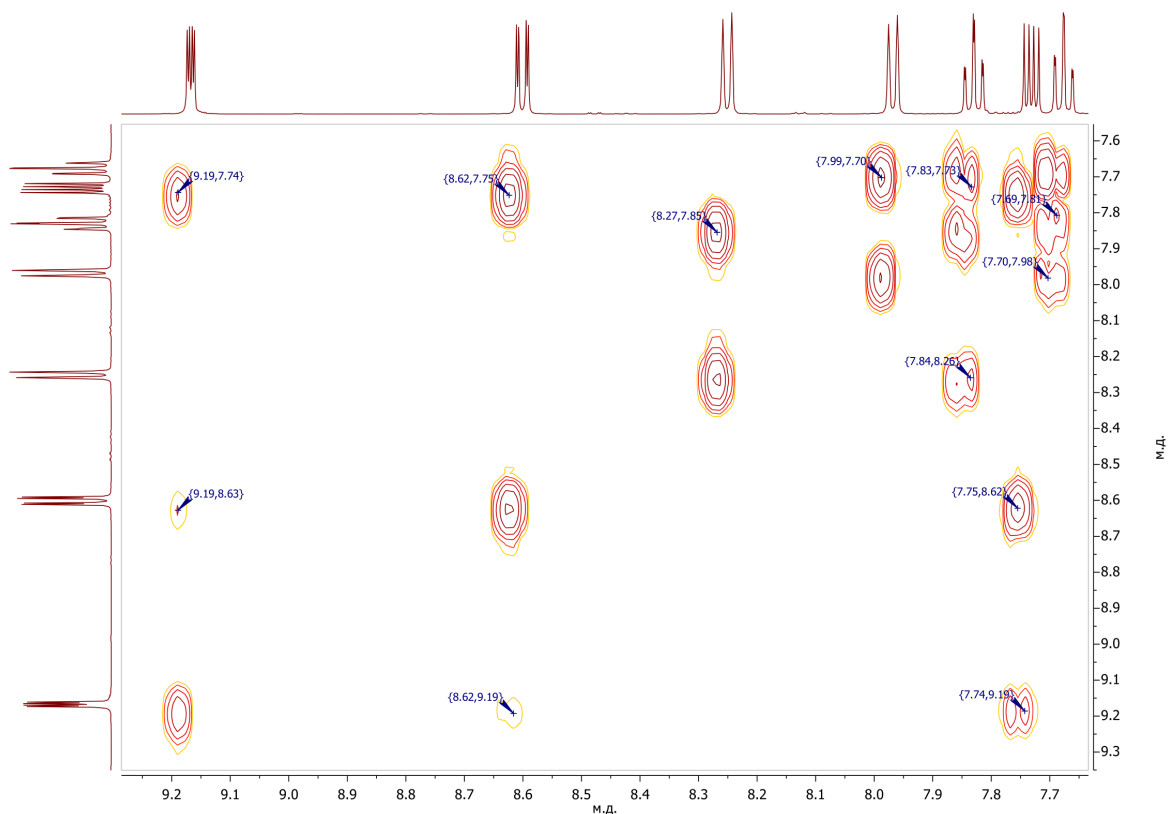


Рисунок 3. COSY спектр кетона 1

В TOCSY спектре кетона **1** (Рисунок 4), кросс-пик, соответствующий ССВ между протонами 2 и 4 (изомер а) или 1 и 3 (изомер b) (9.17 и 8.62 м.д.), имеет высокую интенсивность, что является подтверждением того, что указанные протоны находятся в одном кольце.

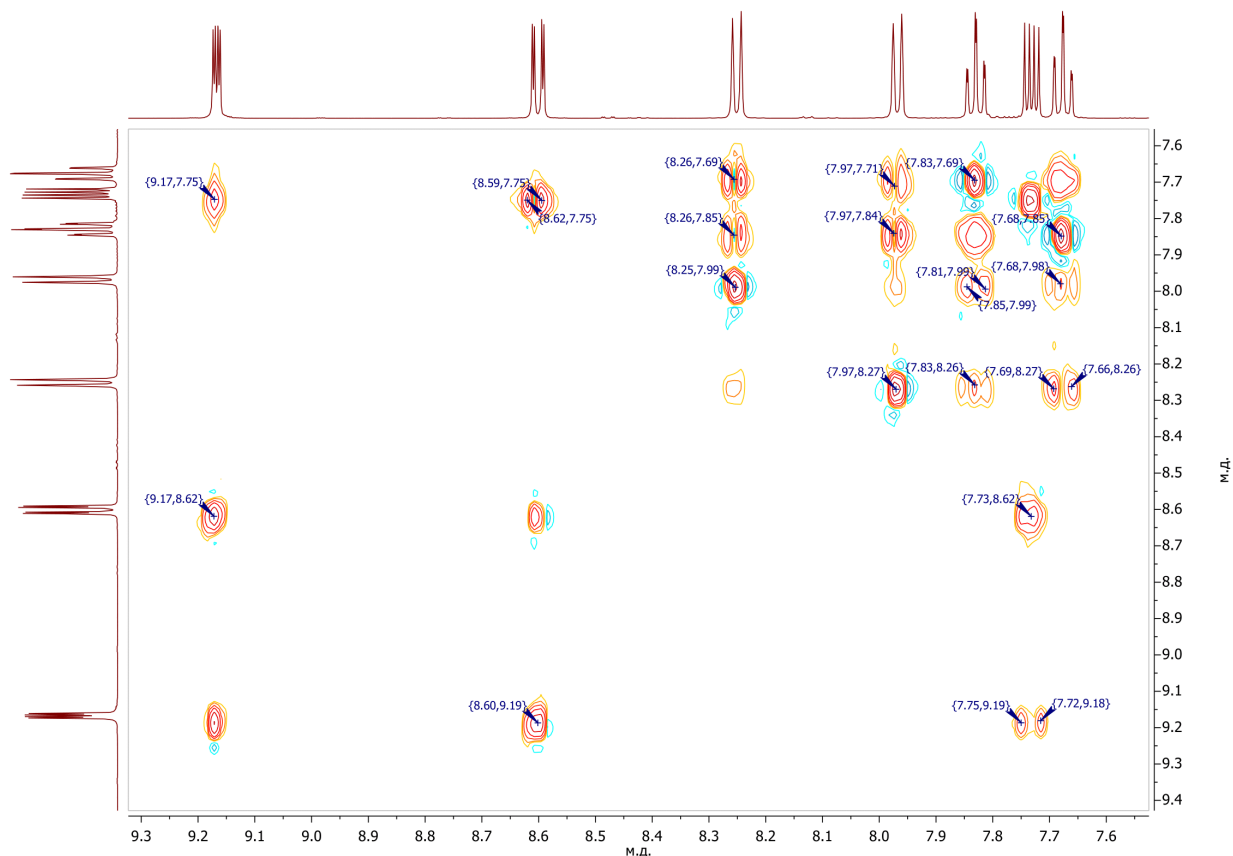


Рисунок 4 TOCSY спектр кетона **1**

Данные эксперимента HSQC позволяют на основании предварительного отнесения в протонном спектре сделать отнесение в углеродном спектре. Предварительно необходимо исключить четвертичные сигналы по данным спектра ^{13}C DEPT.

При сравнении экспериментального ^{13}C DEPT 90 спектра со спектром ^{13}C (Рисунок 5) можно увидеть, что в спектре DEPT отсутствуют семь сигналов малой интенсивности, соответствующих семи четвертичным атомам углерода. При этом сигнал на 160.04 м.д., как находящийся в самом слабом поле, можно однозначно отнести к углероду карбонильной группы в положении 6.

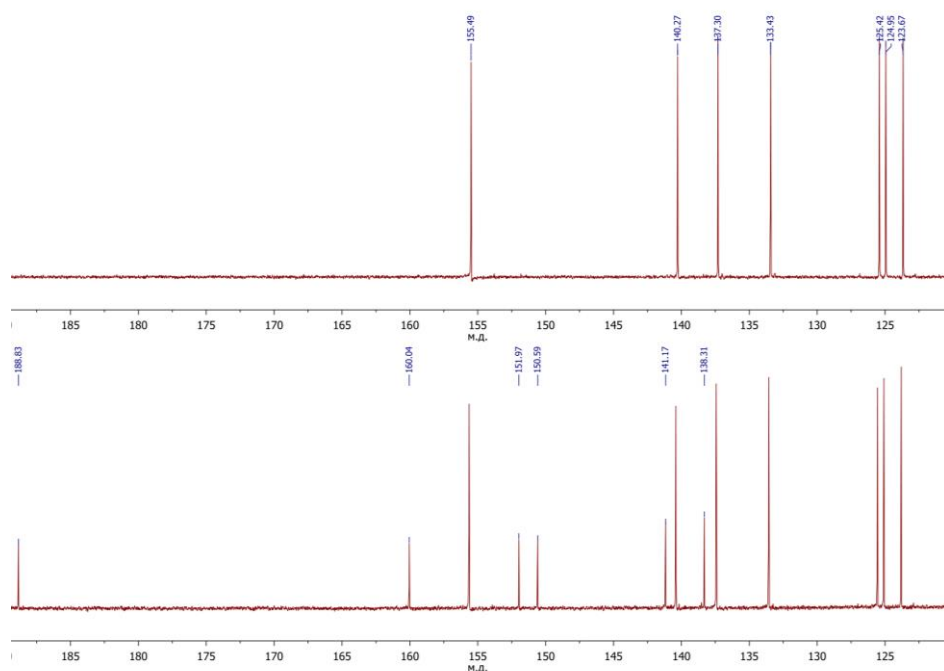


Рисунок 5. Спектры ЯМР ^{13}C DEPT90 (сверху) и ^{13}C (снизу) кетона **1**

В экспериментальном HSQC спектре кетона **1** наблюдается семь кросс-пиков, соответствующих трем парам С-Н пиридопиразинового и четырем парам С-Н инденового кольца (Рисунок 6).

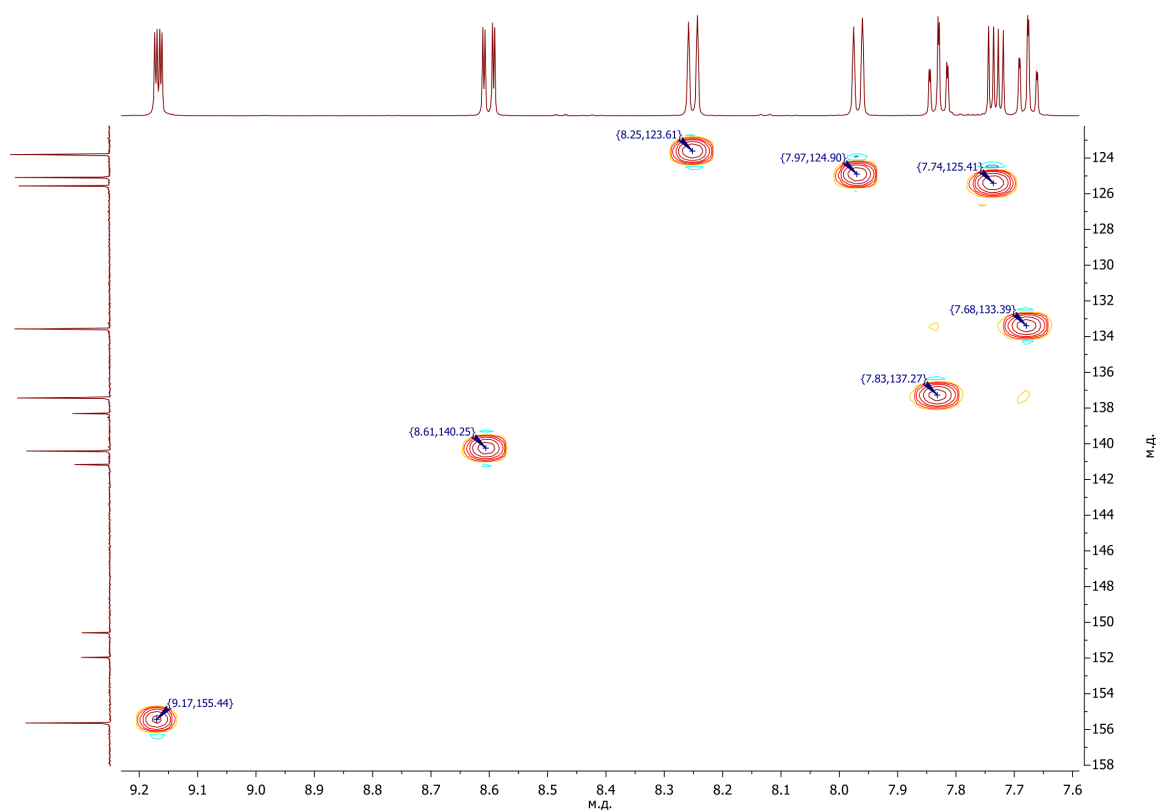


Рисунок 6. HSQC спектр кетона **1**

Как видно из спектра, протону в положении 2 (изомер а) или 3 (изомер b) с химическим сдвигом 9.17 м.д. соответствует атом углерода 2 (3) с химическим сдвигом 155.44 м.д. Протон 3 (изомер а) или 2 (изомер b) связан с углеродом 3 (2), имеющим химический сдвиг 140.25 м.д. Последний протон пиридопиразинового ядра – протон в положении 4 (изомер а) или 1 (изомер b) с сигналом на 7.74 м.д. связан с углеродом 4 (1), сигнал которого находится на 125.41 м.д.

Остальные сигналы в углеродном спектре (123.61, 124.90, 133.39 и 137.27 м.д.) относятся к инденовому кольцу, однако по данным спектров COSY и HSQC однозначное отнесение сделать нельзя. Для более детального отнесения сигналов в ЯМР спектрах, а также установления положения атома азота в пиридопиразиновом ядре нами были проведены квантово-химические расчеты констант магнитного экранирования ядер ^1H и ^{13}C в возможных изомерах. Для сравнения вычисленных величин химических сдвигов с экспериментальными абсолютные значения были приведены к химическим сдвигам относительно TMS по уравнению 1.

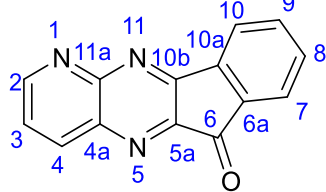
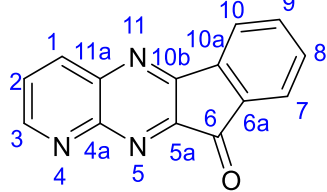
$$\delta = \frac{a-\sigma}{-b} \quad (1)$$

Коэффициенты корреляции ($a = -1.0507$, $b = 32.2265$ для ^1H и $a = -1.0326$, $b = 175.2060$ для ^{13}C) для соответствующего базисного набора использовали из работы [198].

Расчетные и экспериментальные значения химических сдвигов (относительно TMS) для изомеров а и b кетона 1 приведены в таблице 5. В абсолютном выражении расчетные и экспериментальные величины химических сдвигов имеют расхождение в несколько миллионных долей для ядер ^{13}C и несколько десятых миллионных долей для ядер ^1H , следовательно, данная вычислительная модель адекватно описывает магнитное экранирование ядер в пиридопиразинах и может использоваться и установления структуры и отнесения сигналов в спектрах ЯМР подобных соединений.

Основным отличием расчетных ЯМР ^{13}C спектров изомеров а и b кетона 1 является положение сигнала одного из углеродов пиридинового фрагмента (C-4 в изомере а и C-1 в изомере b) – для изомера а он должен находиться в более слабом поле из-за влияния оксимной группы. В экспериментальном спектре кетона 1 этот сигнал зарегистрирован на 140.41 м. д., что существенно ближе к расчетному значению для изомера а (137.31 м. д.) и на несколько м.д. отличается от расчетного значения химического сдвига в изомере b (134.89 м. д.).

Таблица 5. Экспериментальные и вычисленные значения относительных химических сдвигов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C изомеров а и б кетона **1**.

 Изомер 1a				 Изомер 1b			
Отнесение	δ эксп., м.д.	δ теор., м.д.	$\Delta\delta$, м.д.	Отнесение	δ эксп., м.д.	δ теор., м.д.	$\Delta\delta$, м.д.
C-10	120.68	123.81	3.13	C-10	120.11	123.81	3.70
C-3	120.86	125.09	4.23	C-7	122.67	125.09	2.42
C-7	122.39	125.56	3.17	C-2	122.89	125.56	2.67
C-8	129.90	133.57	3.67	C-8	129.66	133.57	3.91
C-6a	136.06	137.41	1.35	C-6a	136.12	137.41	1.29
C-9	134.40	137.44	3.04	C-9	134.22	137.44	3.22
C-4a	137.52	138.31	0.79	C-11a	137.91	138.31	0.40
C-4	137.31	140.41	3.10	C-1	134.89	140.41	5.52
C-10a	139.67	141.17	1.50	C-10a	139.36	141.17	1.81
C-5a	148.75	150.59	1.84	C-4a	151.35	150.59	-0.76
C-11a	150.89	151.97	1.08	C-5a	150.31	151.97	1.66
C-2	152.45	155.64	3.19	C-3	150.17	155.64	5.47
C-10b	158.15	160.04	1.89	C-10b	155.82	160.04	4.22
C-6	186.35	188.83	2.48	C-6	187.02	188.83	1.81
H-8	7.43	7.68	0.25	H-8	7.42	7.68	0.26
H-3	7.45	7.73	0.28	H-2	7.50	7.73	0.23
H-9	7.58	7.83	0.25	H-9	7.57	7.83	0.26
H-7	7.67	7.97	0.30	H-7	7.70	7.97	0.27
H-10	7.87	8.25	0.38	H-10	7.81	8.25	0.44
H-4	8.26	8.6	0.34	H-1	8.17	8.6	0.43
H-2	8.88	9.17	0.29	H-3	8.86	9.17	0.31

Химические сдвиги всех остальных сигналов в экспериментальных спектрах кетона **1** также лучше коррелируют с расчетными значениями для изомера а (r^2 0.993 и 0.994 для ядер ^1H и ^{13}C , соответственно Рисунок 7), поэтому именно эта структура была приписана кетону **1**.

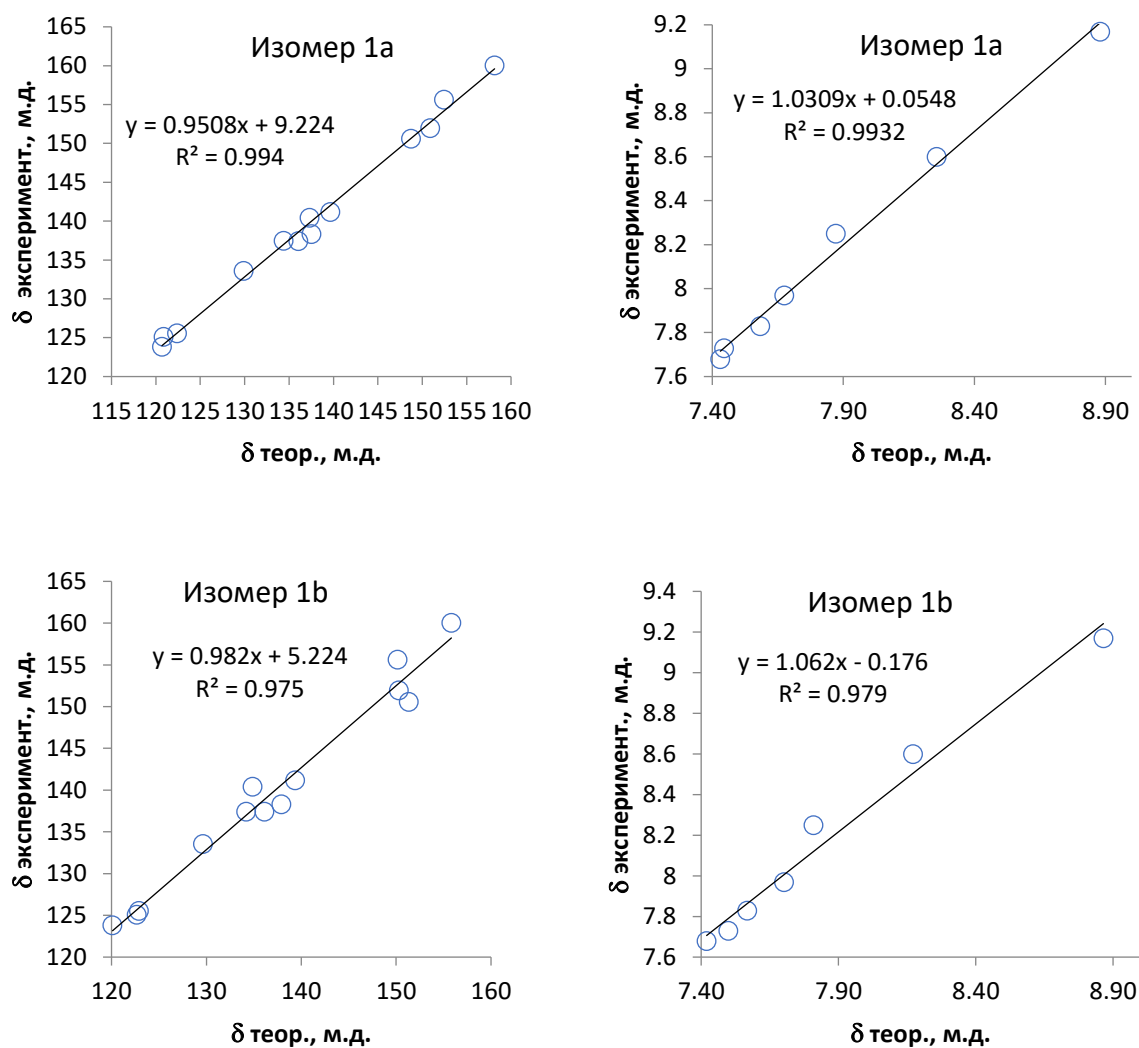
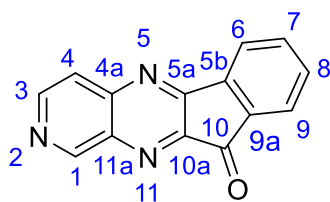
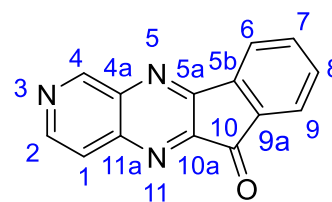


Рисунок 7. Корреляции между расчетными и экспериментальными химическими сдвигами в ЯМР спектрах изомеров кетона **1**.

Для установления структуры кетона **2** (Схема 41) также были использованы методы двумерной спектроскопии и квантово-химические расчеты констант магнитного экранирования ^1H и ^{13}C .



Изомер 2a



Изомер 2b

Схема 41

В спектре ЯМР ^1H кетона **2** (Рисунок 8) также присутствуют семь сигналов от трех протонов пиридинового кольца и четырех протонов инденового фрагмента в районе 7.70-9.61 м.д. Однозначное отнесение сигналов в данном случае возможно для протонов 1 (в случае изомера а) или 4 (в случае изомера б), поскольку такой сигнал будет единственным синглетом в спектре, и для протонов 7 и 8, проявляющихся в спектре в виде двух триплетов. В экспериментальном ^1H ЯМР спектре сигнал протона 1 (4) наблюдается на 9.61 м.д., а сигналы протонов 7 и 8 находятся на 7.72 и 7.85 м.д., соответственно.

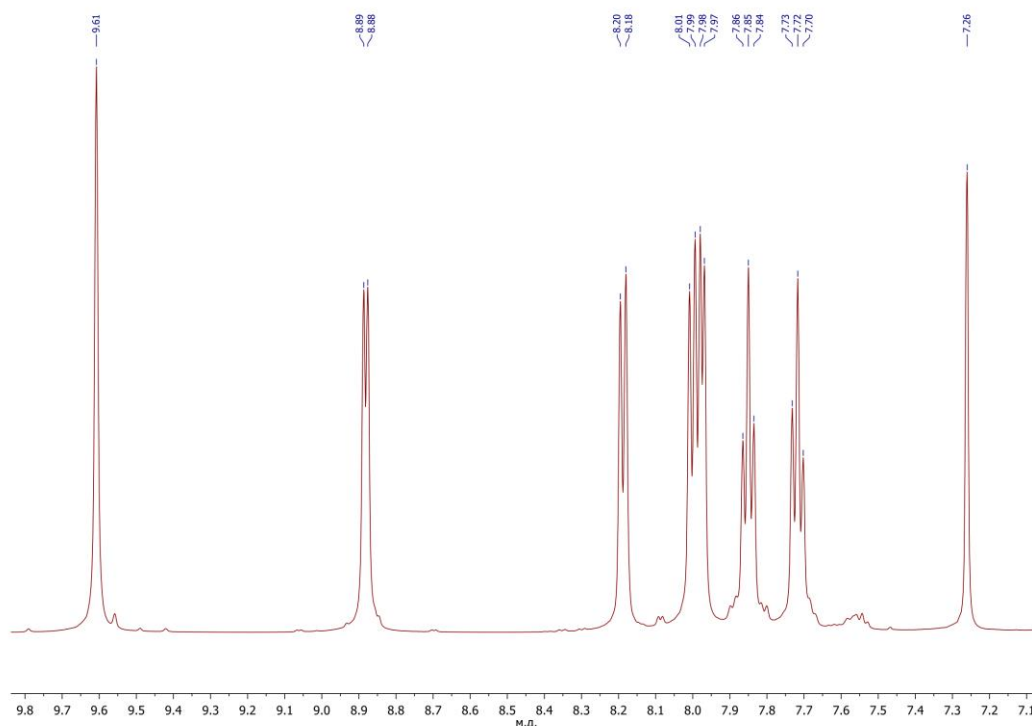


Рисунок 8. ^1H ЯМР спектр кетона **2**

Детальное отнесение остальных сигналов было выполнено с использованием методик двумерной ЯМР спектроскопии. Принадлежность протонов к пиридопиразиновому или инденовому ядрам была установлена с помощью данных COSY эксперимента (Рисунок 9). Поскольку в экспериментальном ^1H ЯМР спектре сигналы на 7.72 и 7.85 м.д. соответствуют протонам инденового фрагмента 7 и 8, соответственно, то в спектре COSY можно найти сигналы остальных протонов этого кольца, как связанные с сигналами 7.72 и 7.85 м.д. В экспериментальном спектре COSY наблюдается два основных кросс-пика с сигналом 7.72 м.д., соответствующих вицинальным спин-спиновым взаимодействиям протона 7 с протонами 6 и 8 (7.72 и 8.02 м.д.; 7.72 и 7.85 м.д.). В связи с этим дублет 8.02 м.д. следует отнести к протону 6. Также наблюдаются два основных кросс-пика с сигналом 7.85 м.д., соответствующих вицинальным спин-спиновым взаимодействиям протона 8 с протонами 7 и 9 (7.85 и 7.72 м.д.; 7.85 и 8.21 м.д.). В связи с этим дублет 8.21 м.д. относится к протону 9.

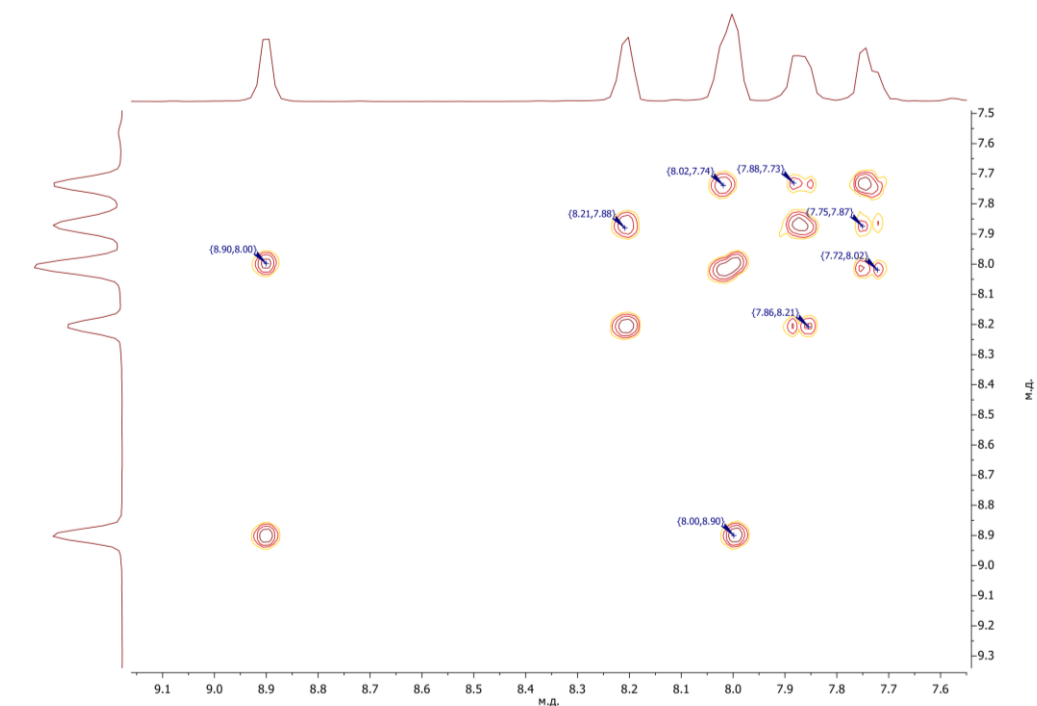


Рисунок 9. COSY спектр кетона 2

Дополнительным доказательством того, что сигналы 8.02 и 8.21 относятся к протонам, находящимся в одном кольце, может служить наличие кросс-пика между ними, проявляющегося за счет спин-спинового взаимодействия второго порядка. В TOCSY спектре кетона 2 (рисунок 10), кросс-пик, соответствующий ССВ между протонами 6 и 9 (8.02 и 8.21) имеет высокую интенсивность, что подтверждает их принадлежность к инденовому ядру.

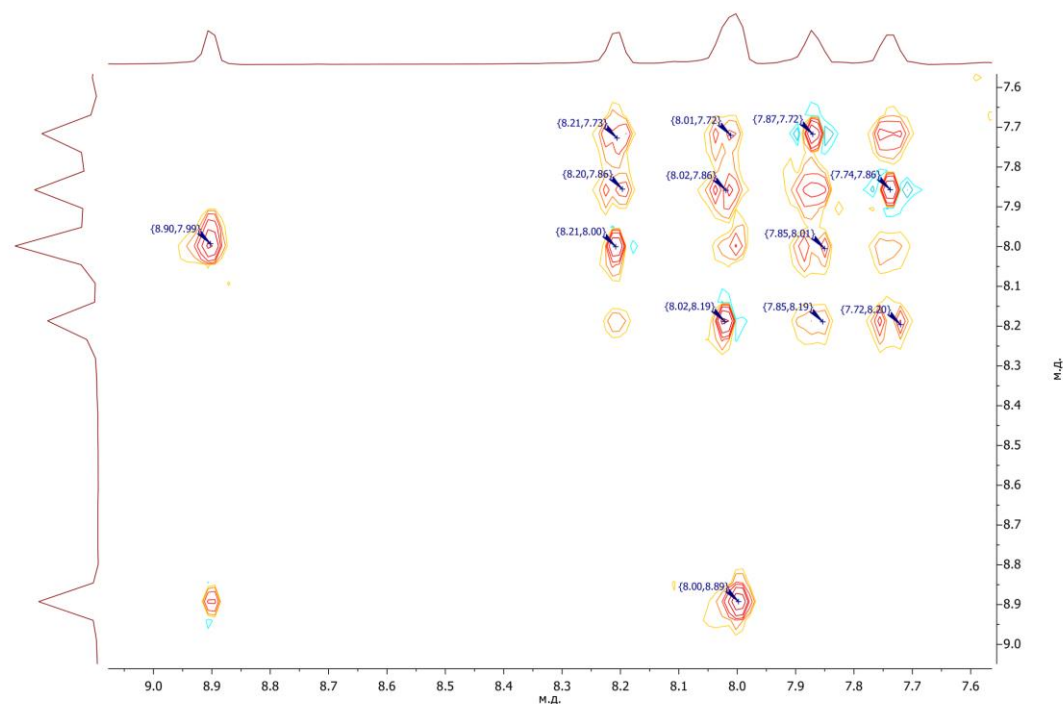


Рисунок 10. TOCSY спектр кетона 2

Для отнесения сигналов в углеродном спектре предварительно исключали четвертичные сигналы по данным спектра ^{13}C DEPT (рисунок 11). При сравнении экспериментального ^{13}C DEPT 135 спектра со спектром ^{13}C можно увидеть, что в спектре DEPT отсутствуют 7 сигналов, соответствующих семи четвертичным атомам углерода. При этом сигнал на 188 м.д. можно однозначно отнести к углероду в положении 10.

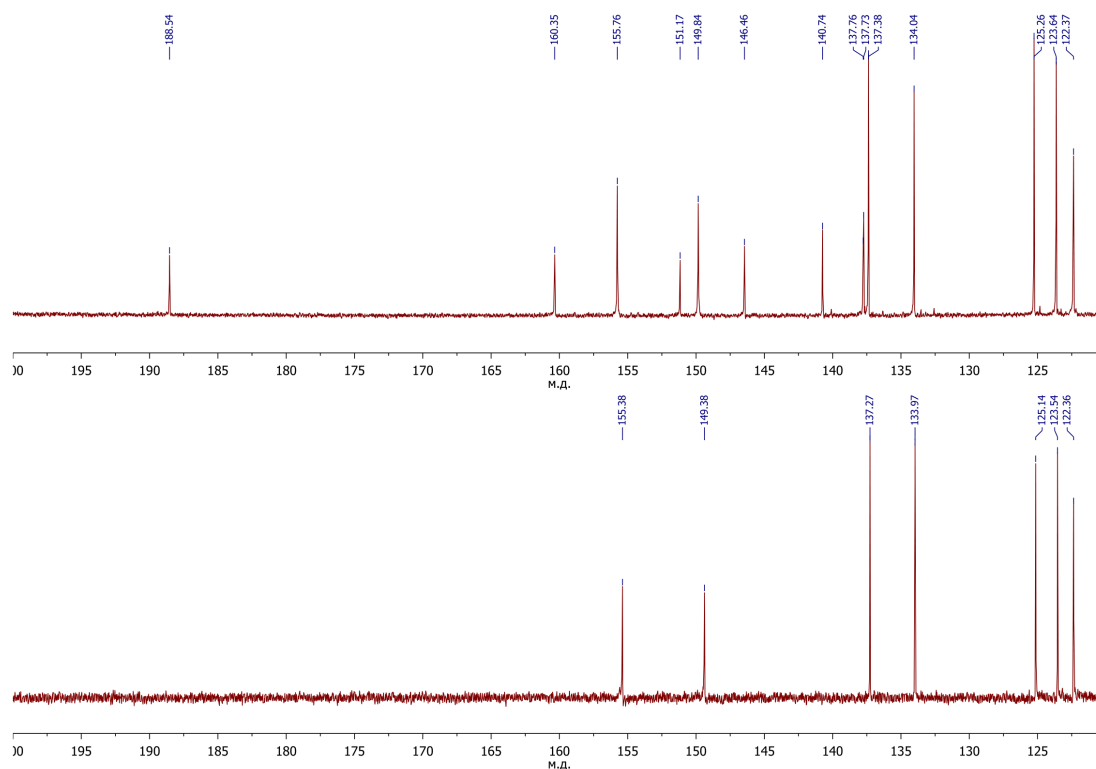


Рисунок 11. Спектр ЯМР ^{13}C (сверху) и ^{13}C DEPT135 (снизу) кетона **2**

Более детальное отнесение сигналов было выполнено с использованием данных HSQC эксперимента. В экспериментальном HSQC спектре кетона **2** наблюдаются семь кросс-пиков, соответствующих трем парам С-Н пиридопиразинового и четырем парам С-Н инденового кольца (Рисунок 12). По данным HSQC спектра, протоны в положениях 6, 7, 8, и 9 связаны с атомами углерода с химическими сдвигами 125.07, 133.85, 137.20 и 123.43 м.д., соответственно. Протон 1 (изомер а) или 4 (изомер б) связан с атомом углерода, имеющим химический сдвиг 155.56 м.д. Оставшиеся протоны пиридопиразинового ядра – протоны в положениях 3 и 4 (изомер а) или 1 и 2 (изомер б) связаны с атомами углерода, сигналы которых находятся на 149.63 и 122.17 м.д., соответственно.

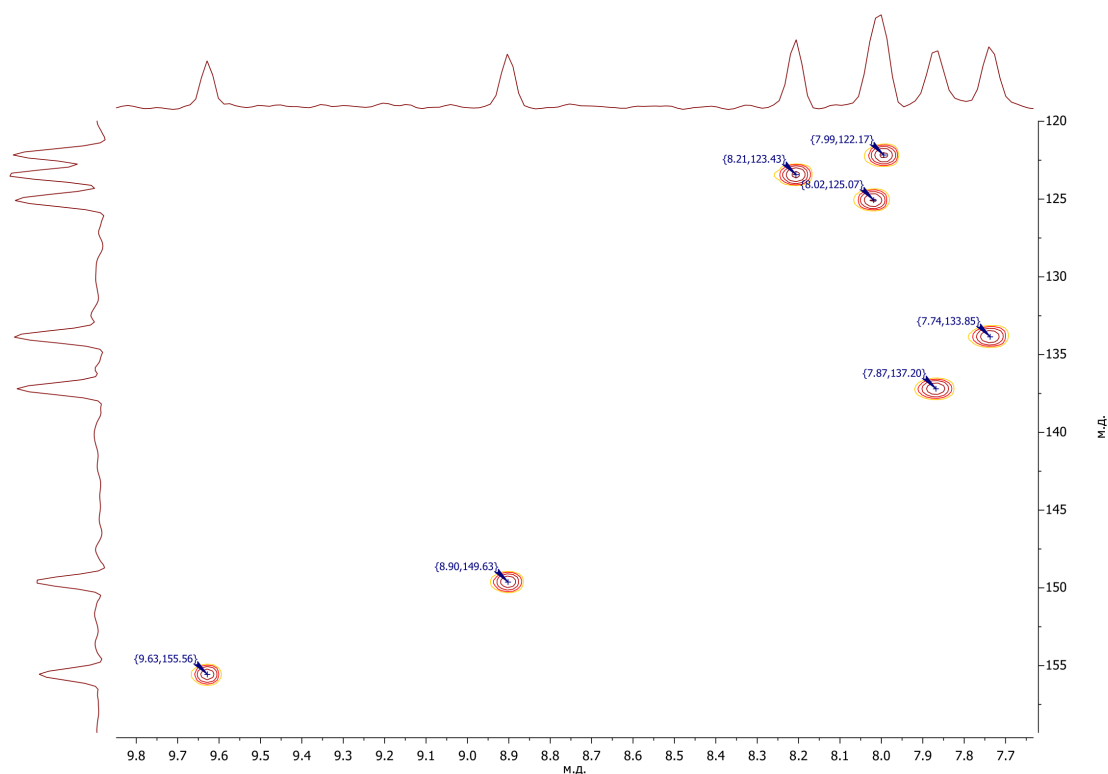
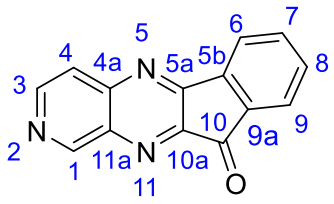
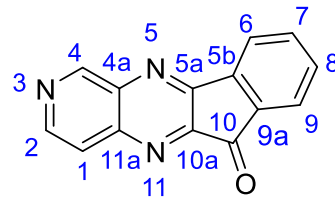


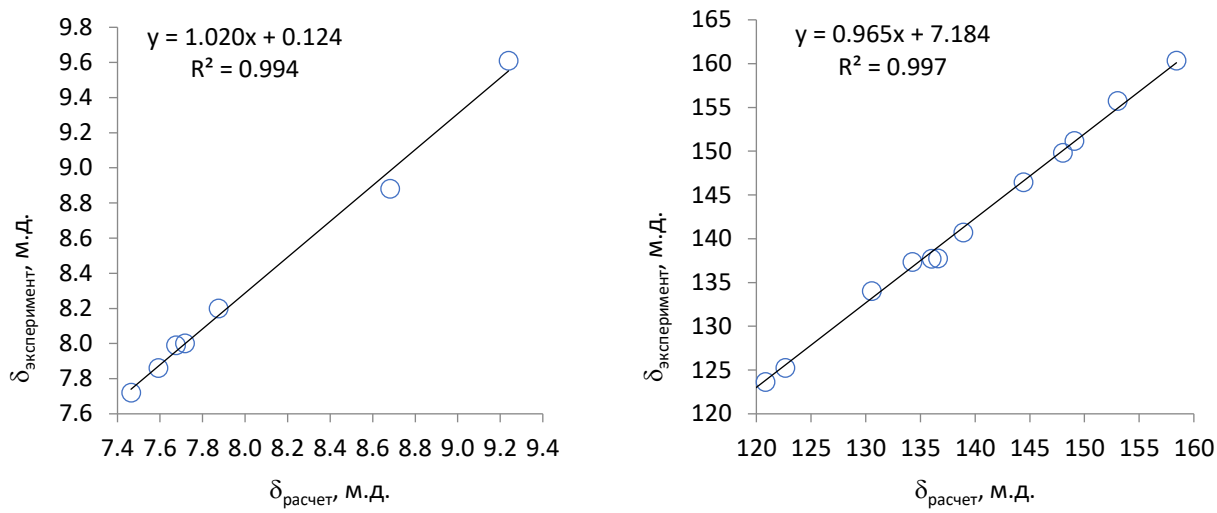
Рисунок 12. HSQC спектр кетона **2**

Как и для кетона **1**, в случае кетона **2** нами были проведены квантово-химические расчеты констант магнитного экранирования для установления положения атома азота в пиридиновом фрагменте и детального отнесения оставшихся сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H кетона **2**. Расчетные и экспериментальные значения химических сдвигов (относительно ТМС) для изомеров а и б кетона **2** приведены в таблице 6.

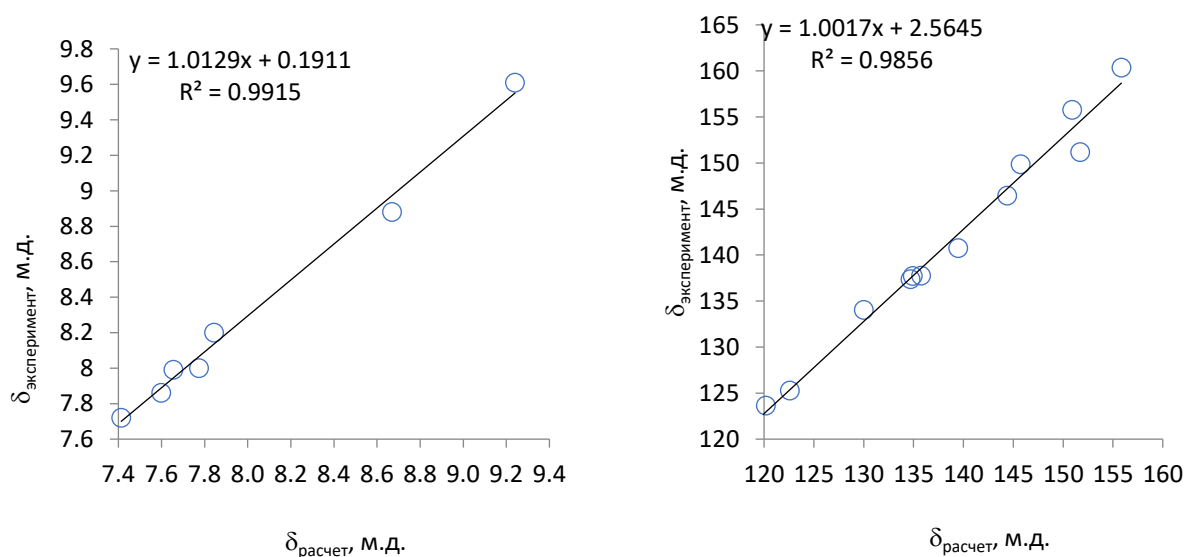
Химические сдвиги всех сигналов в экспериментальных спектрах кетона **2** также лучше коррелируют с расчетными значениями для изомера а (r^2 0.994 и 0.997 для ядер ^1H и ^{13}C , соответственно, Рисунок 13), в связи с чем эта структура была приписана соединению **2**. Более того, такое положение атома азота в пиридиновом фрагменте было дополнительно подтверждено методом РСА комплекса рутения(II) **17** на основе оксима кетона **2**.

Таблица 6. Экспериментальные и вычисленные значения относительных химических сдвигов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C изомеров а и б кетона 2.

 Изомер 2a				 Изомер 2b			
Отнесе- ние	δ экпер., м.д.	δ теор., м.д.	$\Delta\delta$, м.д.	Отнесе- ние	δ экпер., м.д.	δ теор., м.д.	$\Delta\delta$, м.д.
C-4	122.37	118.36	4.01	C-1	122.37	119.90	2.47
C-6	123.64	120.84	2.80	C-6	123.64	120.17	3.47
C-9	125.26	122.65	2.61	C-9	125.26	122.60	2.66
C-8	134.04	130.56	3.48	C-8	134.04	130.02	4.02
C-7	137.38	134.29	3.09	C-7	137.38	134.71	2.67
C-11a	137.73	136.02	1.71	C-4a	137.73	134.91	2.82
C-9a	137.76	136.62	1.14	C-9a	137.76	135.77	1.99
C-5b	140.74	138.94	1.80	C-5b	140.74	139.47	1.27
C-4a	146.46	144.42	2.04	C-11a	146.46	144.39	2.07
C-3	149.84	148.02	1.82	C-2	149.84	145.74	4.10
C-10a	151.17	149.07	2.10	C-4	155.76	150.92	4.84
C-1	155.76	153.04	2.72	C-10a	151.17	151.70	-0.53
C-5a	160.35	158.41	1.94	C-5a	160.35	155.85	4.50
C-10	188.54	186.14	2.40	C-10	188.54	186.38	2.16
H-8	7.72	7.46	0.26	H-8	7.72	7.41	0.31
H-7	7.86	7.59	0.27	H-7	7.86	7.60	0.26
H-4	7.99	7.68	0.31	H-9	7.99	7.66	0.33
H-9	8	7.72	0.28	H-1	8	7.77	0.23
H-6	8.2	7.87	0.33	H-6	8.2	7.84	0.36
H-3	8.88	8.68	0.20	H-2	8.88	8.67	0.21
H-1	9.61	9.24	0.37	H-4	9.61	9.24	0.37



Изомер а



Изомер б

Рисунок 13. Корреляции между расчетными и экспериментальными химическими сдвигами в ЯМР спектрах изомеров кетона 2

3.1.2 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 42). Природный алкалоид трипантрин (**5**) также можно рассматривать как аналог кетона **IQ-18**, в связи с чем нами был синтезирован его оксим в аналогичных условиях.

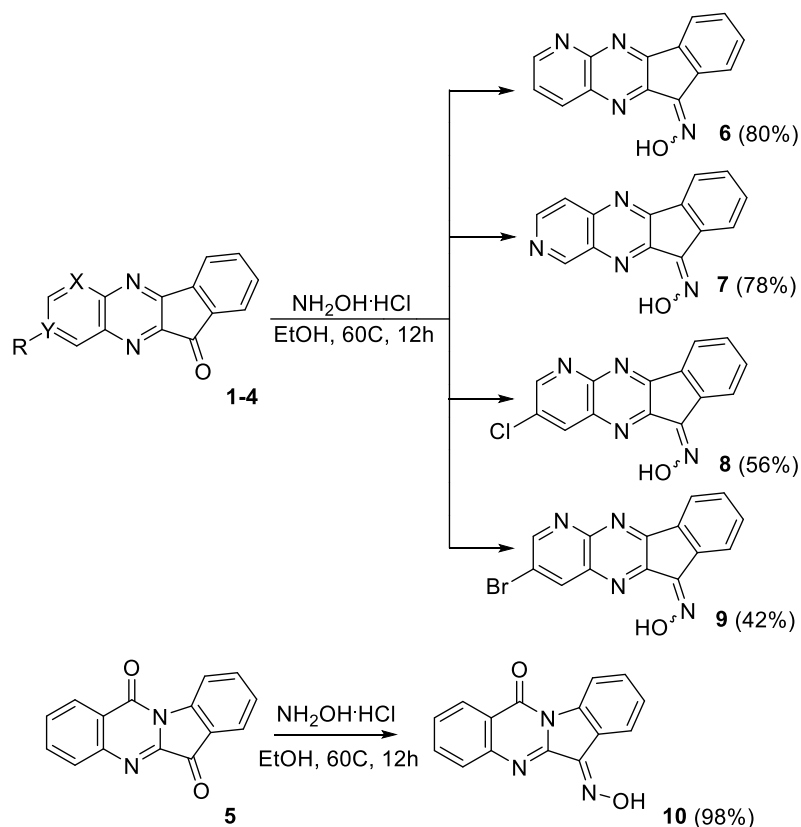


Схема 42

Для органических соединений, содержащих связь $\text{C}=\text{N}$, таких как оксимы или имины несимметричных кетонов, возможно существование двух геометрических изомеров, отличающихся конфигурацией двойной связи $\text{C}=\text{N}$, 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 соединении **IQ-1** нами были выполнены квантовохимические расчеты свободных энергий *E*- и *Z*- изомеров (рис. 14).

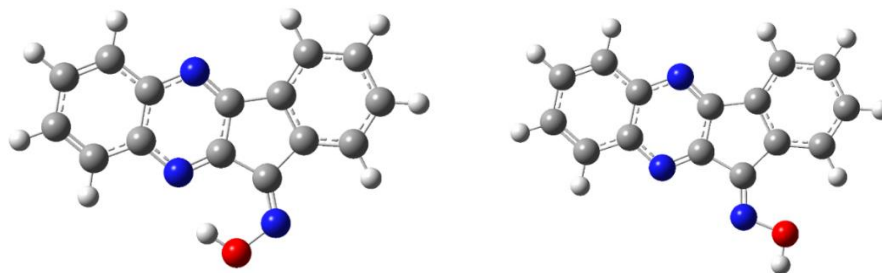


Рис. 14 Конформеры с наименьшей энергией для изомеров *Z*- (слева) и *E*- (справа) изомера оксима **IQ-1**

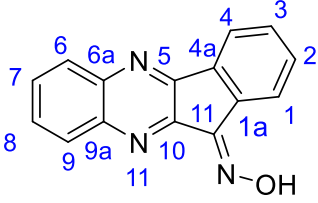
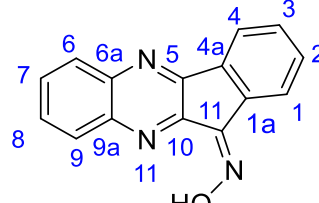
Расчеты в газовой фазе, а также расчеты с учетом сольватации в рамках B3LYP/6-311++G(2d,p), IEFPCM показывают, что *Z*-изомер обладает более низкой свободной энергией и является более термодинамически предпочтительным, в то время как расчеты с учетом сольватационных эффектов в рамках приближений M11 и CBS-4M, которые чаще используются для конформационного анализа указывают на *E*-конфигурацию оксимной группы (таблица 7).

Таблица 7. Энергии *Z*- и *E*- изомеров оксима **IQ-1**

Уровень теории	G _{отн.} (<i>Z</i> -изомер), кДж/моль	G _{отн.} (<i>E</i> -изомер), кДж/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

Также нами были выполнены квантово-химические расчеты констант магнитного экранирования ядер ^1H и ^{13}C в возможных изомерах. Расчетные и экспериментальные значения химических сдвигов (относительно ТМС) для *E*- и *Z*- изомеров оксима **IQ-1** приведены в таблице 8.

Таблица 8. Экспериментальные и вычисленные значения относительных химических сдвигов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C *E*- и *Z*-изомеров оксима **IQ-1**.

 <i>E</i>-изомер				 <i>Z</i>-изомер			
Отнесе- ние	δ экпер., м.д.	δ теор., м.д.	$\Delta\delta$, м.д.	Отнесе- ние	δ экпер., м.д.	δ теор., м.д.	$\Delta\delta$, м.д.
C-4	122.02	119.78	2.24	C-1	122.02	119.63	2.39
C-6	128.58	126.11	2.47	C-4	128.58	120.25	8.33
C-1	129.18	126.72	2.46	C-9	129.18	125.99	3.19
C-8	129.69	126.90	2.79	C-6	129.69	126.65	3.04
C-9	129.72	127.14	2.58	C-8	129.72	127.67	2.05

Продолжение таблицы 8

C-7	130.26	128.11	2.15	C-3	130.26	129.01	1.25
C-2	131.81	129.26	2.55	C-7	131.81	129.27	2.54
C-3	132.28	129.95	2.33	C-2	132.28	129.82	2.46
C-1a	132.94	131.54	1.40	C-4a	132.94	134.26	-1.32
C-4a	135.9	135.72	0.18	C-1a	135.9	135.39	0.51
C-9a	141.42	140.47	0.95	C-9a	141.42	137.91	3.51
C-6a	141.73	141.26	0.47	C-6a	141.73	141.84	-0.11
C-10a	147.01	148.55	-1.54	C-10a	147.01	144.18	2.83
C-11	150.66	150.04	0.62	C-11	150.66	149.52	1.14
C-5a	152.73	151.26	1.47	C-5a	152.73	150.59	2.14
H-2	7.71	7.53	0.18	H-2	7.71	7.48	0.23
H-3	7.73	7.57	0.16	H-3	7.73	7.50	0.23
H-8	7.83	7.66	0.17	H-8	7.83	7.72	0.11
H-7	7.86	7.69	0.17	H-1	7.86	7.75	0.11
H-6	8.15	7.93	0.22	H-7	8.15	7.77	0.38
H-9	8.16	7.95	0.21	H-4	8.16	7.91	0.25
H-4	8.19	7.98	0.21	H-9	8.19	7.95	0.24
H-1	8.55	8.24	0.31	H-6	8.55	7.99	0.56
NOH	13.39	7.95	5.44	NOH	13.39	12.96	0.43

Химические сдвиги сигналов в экспериментальных спектрах оксима 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 15), в связи с чем эта структура была приписана соединению **IQ-1**.

В работе [199] на большом количестве оксимов альдегидов и кетонов было показано, что в растворе между *E*- и *Z*-изомерами устанавливается динамическое равновесие, причем переход одной формы в другую является достаточно медленным, чтобы две формы давали отдельные наборы сигналов в спектрах ЯМР ^1H .

Наличие двух изомеров оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (**IQ-1**) в растворе подтверждается экспериментальными данными. В спектре ЯМР ^1H оксима **IQ-1** присутствуют два сигнала при 13.37 и 13.23 м.д. в соотношении 20:1, соответствующих оксимным гидроксильным группам двух изомеров. Сигналы остальных восьми ароматических протонов каждого из изомеров представлены попарно перекрывающимися мультиплетами в области 7.6-8.6 м.д.

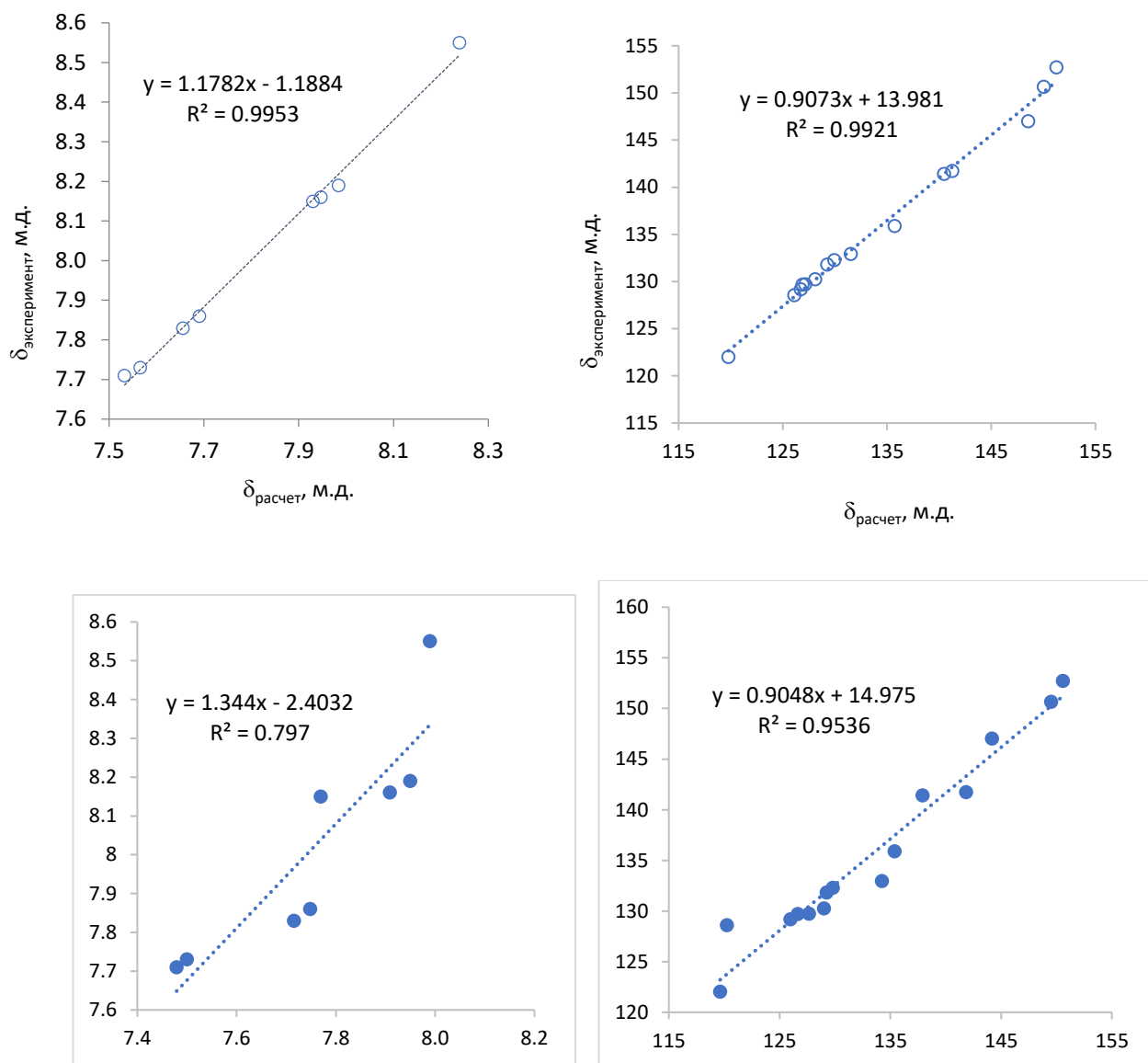


Рисунок 15. Корреляции между расчетными и экспериментальными химическими сдвигами в ЯМР спектрах изомеров *E*- (сверху) и *Z*- (снизу) оксима **IQ-1**

В спектре ЯМР ^{13}C оксима **IQ-1** присутствует только один набор из 15 сигналов вместо двух для каждого из изомеров. Наличие одного набора сигналов ЯМР ^{13}C и двух наборов сигналов ЯМР ^1H позволяет сделать вывод, что в масштабе времени регистрации сигнала ЯМР ^{13}C (несколько секунд) происходит взаимный переход между двумя формами, приводящий к усреднению химических сдвигов ядер углерода. Регистрация сигналов ^1H происходит гораздо быстрее (доли секунды), за это время переход не успевает произойти и наблюдается два набора сигналов.

Динамическое равновесие между двумя изомерами подтверждается экспериментом NOESY (Рисунок 16). Протон оксимного гидроксила с сигналом при 13.37 м.д. в преобладающем изомере взаимодействует с ароматическим протоном инденохиноксалиновой системы в

положении 1 (сигнал в области 8.5 м.д.). Такое взаимодействие возможно только для *E*-изомера. Вместе с тем, для оксимного протона второго изомера (сигнал 13.27 м.д.) также регистрируется слабое магнитное взаимодействие с протоном в положении 1 (сигнал в области 8.5 м.д.), что для *Z*-изомера невозможно в связи с удаленным расположением этих протонов в молекуле.

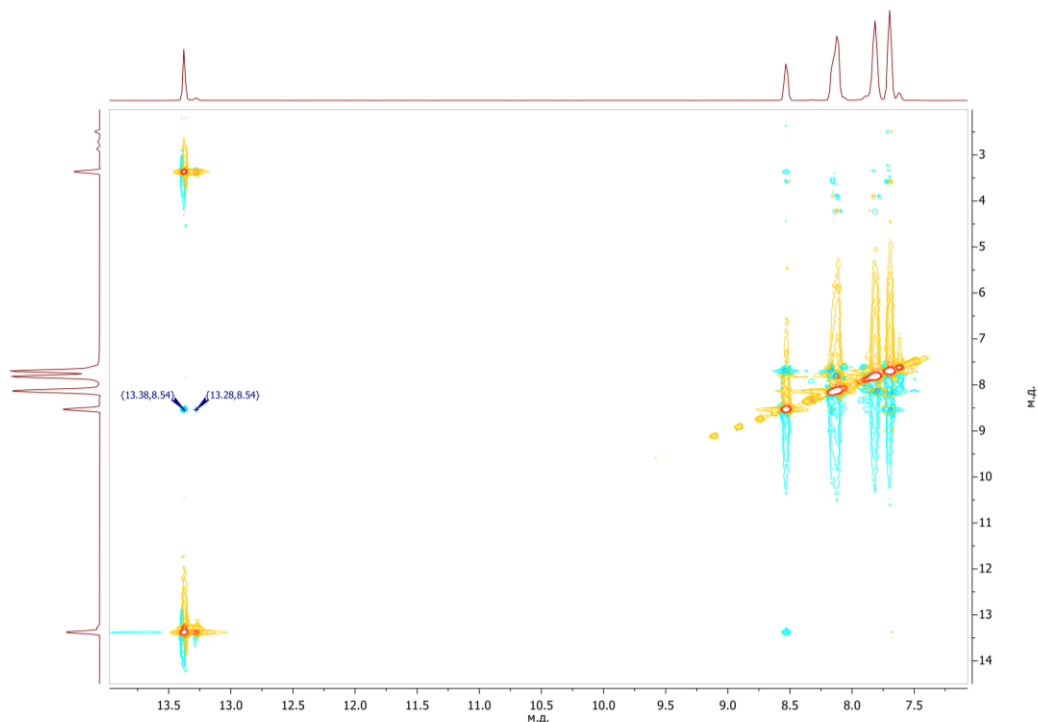


Рисунок 16. NOESY спектр оксима **IQ-1**

Наличие такого взаимодействия может объясняться только равновесным переходом между *Z*- и *E*-изомерами, которое успевает произойти за время достаточно продолжительной импульсной последовательности NOESY.

Благодаря высокой ингибирующей активности в отношении киназ семейства JNK, соединение **IQ-1** и полученные в данной работе его аналоги представляют большой интерес как молекулы-кандидаты для разработки нейропротекторных и противовоспалительных препаратов на их основе. В связи с этим, для дальнейших исследований фармакологических свойств и построения зависимостей «структура-свойство», необходимо располагать полными данными о структуре описанных оксимов. Для этого нами были получены монокристаллы соединений **IQ-1** и **10**, и структуры этих оксимов была подтверждены с помощью метода РСА. Монокристаллы оксима **IQ-1** были получены путем перекристаллизации из смеси ацетон: вода 20:1. Также для получения монокристаллов **IQ-1** подходит перекристаллизация из пиридина или ДМФА, однако в этих случаях качество монокристаллов было ниже. Для получения мо-

нокристаллов оксима **10** также была проведена оптимизация процесса роста кристаллов. Монокристаллы, пригодные для РСА, были получены при нагревании 18 мг оксима **10** в 200 мкл пиридина до 80 °С с последующим медленным охлаждением до комнатной температуры. Молекулярные структуры соединений **IQ-1** и **10** показаны на Рисунках 17 и 18, кристаллографические данные и условия дифракционного эксперимента приведены в таблице 9

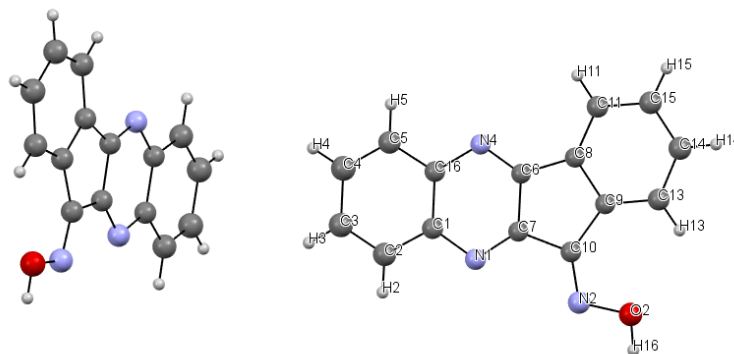


Рисунок 17. Молекулярная структура оксима **IQ-1** по данным РСА.

Оксим **IQ-1** кристаллизуется в моноклинной сингонии, пространственная группа *Pc*. Асимметрическая единица содержит две кристаллографически независимые молекулы оксима. Структура оксима реализуется в виде *E*-изомера с углами при оксимной группе: 112.7(7) (O(2)–N(2)–C(10)) и 133.7(8) (N(2)–C(10)–C(9)), что согласуется с приведенными выше расчетами. Инденохиноксалиновая система плоская, длины связей N–C в цикле практически одинаковы и составляют 1.302(11) (C(6)–N(4)) и 1.314(10) Å (C(7)–N(1)). Оксимная группа лежит в плоскости тетрациклической системы, двугранный угол O(2)–N(2)–C(10)–C(7) составляет -179.9(6). В структуре присутствуют межмолекулярные водородные связи, связывающие кислород оксимной группы и один из атомов азота хиноксалинового фрагмента N(7)---H(16)–O(2) (2.726 Å) и N(1)---H(16)–O(2) с расстоянием N–O 2.734 Å (рисунок 18).

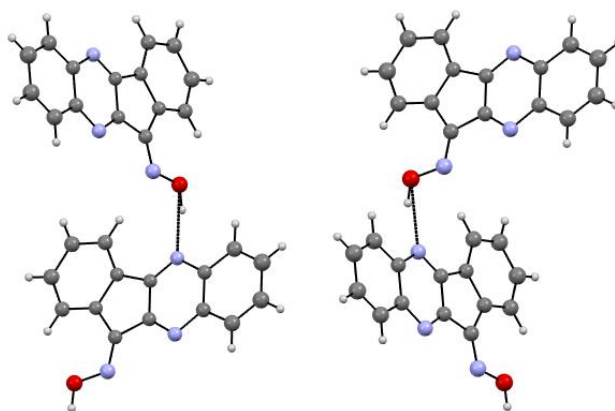


Рисунок 18. Межмолекулярные водородные связи в структуре оксима **IQ-1** по данным РСА.

В кристалле молекулы оксима **IQ-1** упакованы таким образом, что плоскости ароматических систем в каждой из кристаллографически независимых групп параллельны друг другу (рисунок 19). Упаковка реализуется за счет π - π стэкинга, расстояние между параллельными плоскостями составляет 3.346 Å, угол между плоскостями двух кристаллографически независимых молекул **IQ-1** составляет $\sim 60^\circ$.

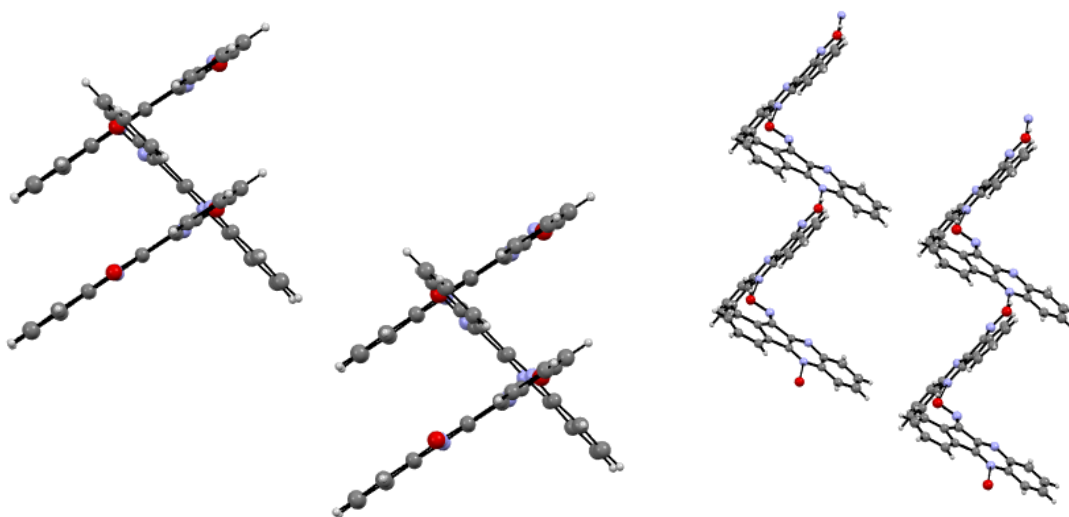


Рисунок 19. Упаковка молекул оксима **IQ-1** в кристалле по данным РСА.

Оксим триптантрина **10** кристаллизуется в моноклинной сингонии, пространственная группа $P2_1/n$. Элементарная ячейка содержит одну молекулу оксима и одну сольватную молекулу пиридина (рисунок 20).

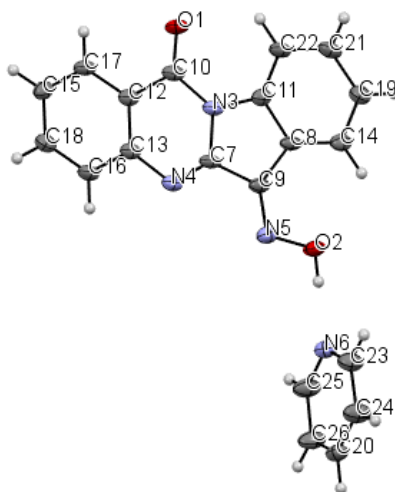


Рисунок 20. Молекулярная структура оксима триптантрина **10** по данным РСА.

Тепловые эллипсоиды показаны для вероятности 50 %.

Структура оксима **10**, как и оксима **IQ-1**, реализуется в виде *E*-изомера с углами при оксимной группе: 110.65(16) (O(2)–N(5)–C(9)) и 132.3(2) (N(5)–C(9)–C(8)). Оксимная группа

лежит в плоскости тетрациклической системы, двугранный угол $O(2)-N(5)-C(9)-C(7)$ составляет $178.7(2)$. Молекула пиридина лежит в плоскости, почти перпендикулярной плоскости индолохинозалинового ядра (двугранный угол $N(5)-O(2)-N(6)-C(23)$ 84.398°) и удерживается межмолекулярными водородными связями (Рисунок 21), реализуемыми между атомом кислорода оксимной группы и атомом азота пиридина $N(6) \cdots H(2)-O(2)$ (расстояние N-O $2.634 \text{ \AA}$) и атомом кислорода карбонильной группы и атомами водорода пиридина $O(1) \cdots H(20)-O(20)$ (расстояние O-O $2.412 \text{ \AA}$).

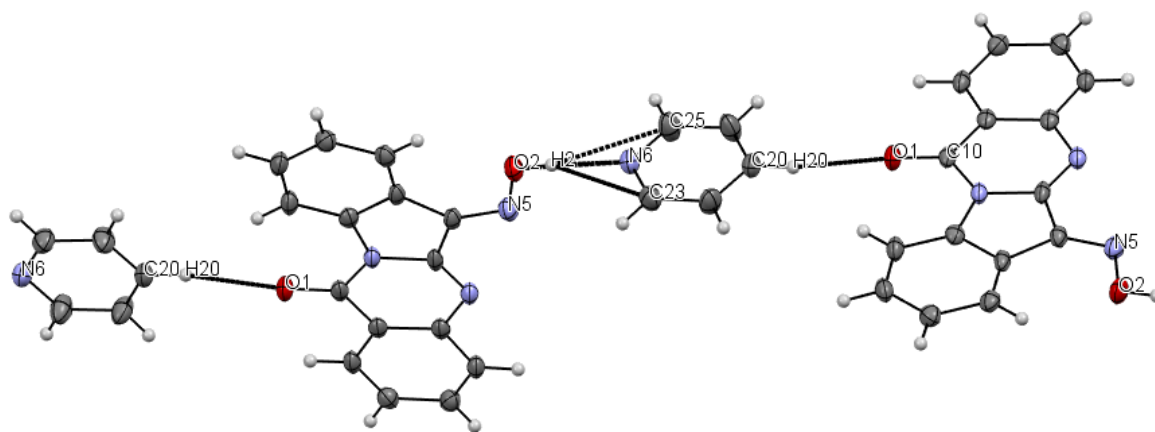


Рисунок 21. Межмолекулярные связи в структуре оксима 10.

Таблица 9. Кристаллографические данные для соединений **IQ-1** и **10**

Соединение	IQ-1	10
Молекулярная формула	$C_{15}H_9N_3O$	$(C_{15}H_9N_3O_2) \cdot (C_5H_5N)$
Mr	247.24	342.36
Пространственная группа, <i>Z</i>	Pc , 4	$P2_1/n$, 8
<i>a</i> , $\text{\AA}$	4.49610(10)	5.07450(10)
<i>b</i> , $\text{\AA}$	23.1804(4)	12.3974(2)
<i>c</i> , $\text{\AA}$	14.3978(3)	25.5587(4)
β , $^\circ$	98.8120(10)	92.1260(10)
<i>V</i> , $\text{\AA}^3$	1482.85(5)	1606.81(5)
<i>T</i> , K	152(2)	90(2)
μ (Mo $K\alpha$), mm^{-1}	0.587	0.774
$d_{\text{выч}}$, г см^{-3}	1.103	1.415

Продолжение таблицы 9.

$d_{\text{выч}}, \text{Г см}^{-3}$	1.103	1.415
$2\theta_{\text{max}}, ^\circ$	66.55	74.03
Независимых отражений	4110 [$R_{\text{int}} = 0.0272$, $R_{\text{sigma}} = 0.0355$]	3131 [$R_{\text{int}} = 0.0609$, $R_{\text{sigma}} = 0.0530$]
Добротность по F^2	1.636	1.029
$R_1, wR_2 [I > 2\sigma(I)]^a$	$R_1 = 0.1024$, $wR_2 = 0.3442$	$R_1 = 0.0463$, $wR_2 = 0.1085$
$^a R_1 = \sum F_o - F_c / \sum F_o $; $wR_2 = (\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2])^{1/2}$, $w = \sigma_F^{-2}$		

3.2 Биологическая активность аналогов оксима 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она*

Как было описано в главе 1, соединения **IQ-18** и **IQ-1** известны своей высокой биологической активностью [30–33]. Наибольший интерес представляет ингибирующая активность этих соединений в отношении киназ семейства JNK, поскольку такая активность делает эти соединения перспективными кандидатами для разработки нейропротекторов.

Полученные в данной работе аналоги оксима **IQ-1** также могут проявлять такую активность, кроме того, более высокая растворимость этих соединений может обеспечивать большую биодоступность и, следовательно, более заметные фармакологические эффекты.

Для полученных оксимов была оценена аффинность к трем изоформам JNK киназ в сравнении с описанными ранее соединениями **IQ-1** и **5** методом конкурентного связывания KINOMEscan с количественным определением способности соединения конкурировать с иммобилизованным активным сайт-направленным лигандом. Результаты, представленные в таблице 10, показывают, что изоструктурные аналоги 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она являются перспективными для создания на их основе новых ингибиторов JNK киназ.

Наиболее активным среди полученных соединений является оксим **7**, который демонстрирует возможность связывания с константой аффинности K_d в наномолярном диапазоне для всех трех изоформ киназ JNK.

Оксимная группа может вносить большой вклад в процесс связывания с активным центром в киназах JNK, а тетрациклическое ядро, по-видимому, обеспечивает правильное расположение лиганда. Замещение одного атома углерода в ароматическом фрагменте по положению 6 на атом азота (соединение **9**) приводит к снижению активности в отношении всех трех

* Результаты получены совместно с д.м.н. Щепеткиным И.А.

изоформ JNK. В то же время, замещение атома углерода на азот в положении 8 (соединение 7) практически не оказывает влияния на аффинность.

Таблица 10. Константы аффинности к изоформам киназ JNK

Соединение	JNK1	JNK2	JNK3
	K _d , μM		
IQ-1	0.24	0.36	0.10
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	—	—
10	0.15 ± 0.08	1.0 ± 0.1	0.275 ± 0.210

Натуральный алкалоид трипантрин содержит индоло(2,1-*b*)хинозалин-6,12-дион в качестве структурного ядра, сходного по структуре с 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оном и его аналогами. При этом трипантрин **5** оказался неактивным в отношении киназ JNK2/JNK3, а также проявил низкую активность в отношении JNK1 (константа аффинности K_d~23.0 μM), в то время как оксим трипантрин (соединение **10**) проявил высокую аффинность в отношении всех трех киназ в субмикромольном диапазоне (Таблица 9).

Таким образом, синтезированные в данной работе оксимы представляют интерес для дальнейших исследований в качестве ингибиторов ферментов JNK, в частности, как потенциальных нейропротекторных и противовоспалительных препаратов.

3.3 Синтез бис(индазолил)алканов

Помимо конформационно жестких полициклических ароматических соединений – производных **IQ-1**, в данной работе был получен ряд гибких азотсодержащих гетероциклических соединений – бис(индазолил)алканов. Такие соединения представляют интерес в первую очередь в качестве N-донорных лигандов для координационных соединений. Активная комплексобразующая способность бис(пиразол-1-ил)алканов хорошо известна, при этом координационная химия их бензопроизводных – бис(индазолил)алканов практически не изучена. В

связи с этим разработка методов их синтеза, а также изучение их 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 [200–202]. Реакция этих гетероциклов с дибромметаном в суперосновной среде легко протекает за 1-2 часа с высокими выходами продуктов. Такой подход был применен нами для получения производных индазола. При взаимодействии индазола с дибромметаном в суперосновной среде был выделен продукт реакции **11** с выходом 70 %, представляющий собой смесь трех изомеров: **11a**, **11b** и **11c** (Схема 43).

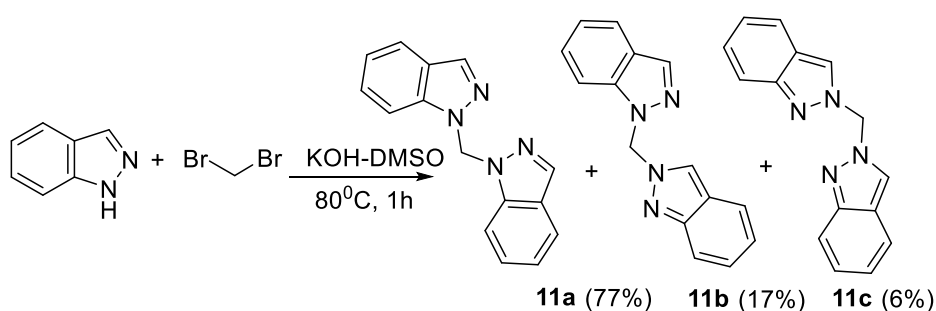


Схема 43

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 с выходом 43 %. Аналогичная реакция индазола с 1,2-дибромэтаном в суперосновной среде протекает региоспецифично с образованием единственного изомера **12** с выходом 64 % (Схема 44).

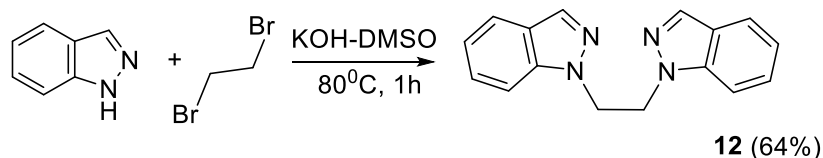


Схема 44

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

45). 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 одно- или двукратной перекристаллизацией из изопропилового спирта (**14a**) или с помощью колоночной хроматографии (**13a**).

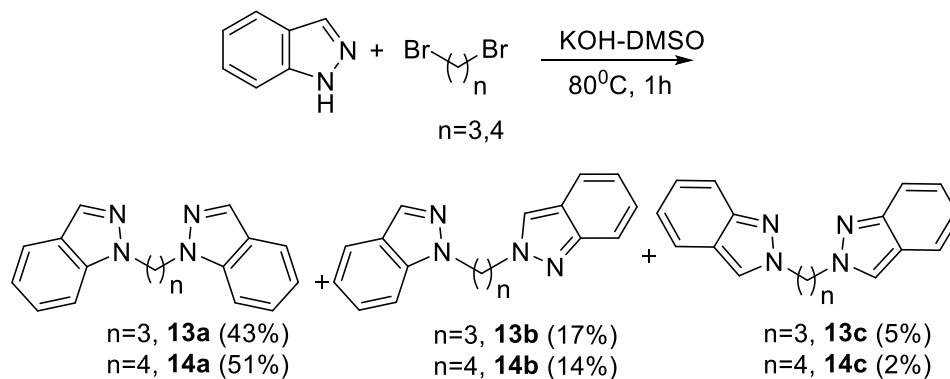


Схема 45

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 изомеров соединения **13**).

Таким образом, двойное алкилирование в суперосновной среде для получения бис(индазолил)алканов позволяет сокращать продолжительность синтеза и упрощать выделение целевых продуктов. В случае реакции с дибромпропаном была показана региоселективность реакции двойного алкилирования индазола в суперосновной среде с образованием 1,2-ди(индазол-1-ил)этана. Также с помощью такого подхода были получены неизвестные ранее 1,3-ди(индазолил)пропаны и 1,4-ди(индазол-1-ил)бутан.

3.4 Синтез и свойства комплексов рутения с синтезированными лигандами

3.4.1 Синтез комплексов рутения(II) с аналогами оксима

11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она

Комплексы **15**, **16**, **18-24** были получены с высокими выходами по реакции между коммерчески доступными арен-рутениеевыми димерами $[\text{Ru}(\text{арен})\text{Cl}_2]_2$ (где арен = *n*-цимол, бензол или гексаметилбензол) и описанными в главе 2 оксимами в смеси метанол/ДМФА (1:1). Было установлено, что даже в отсутствии основания происходит депротонирование оксимов, и они

выступают в роли анионных лигандов. Оксимы образуют мооядерные комплексы **15**, **16**, **18-24** с типичной геометрией «фортепианной табуретки» (Схема 46).

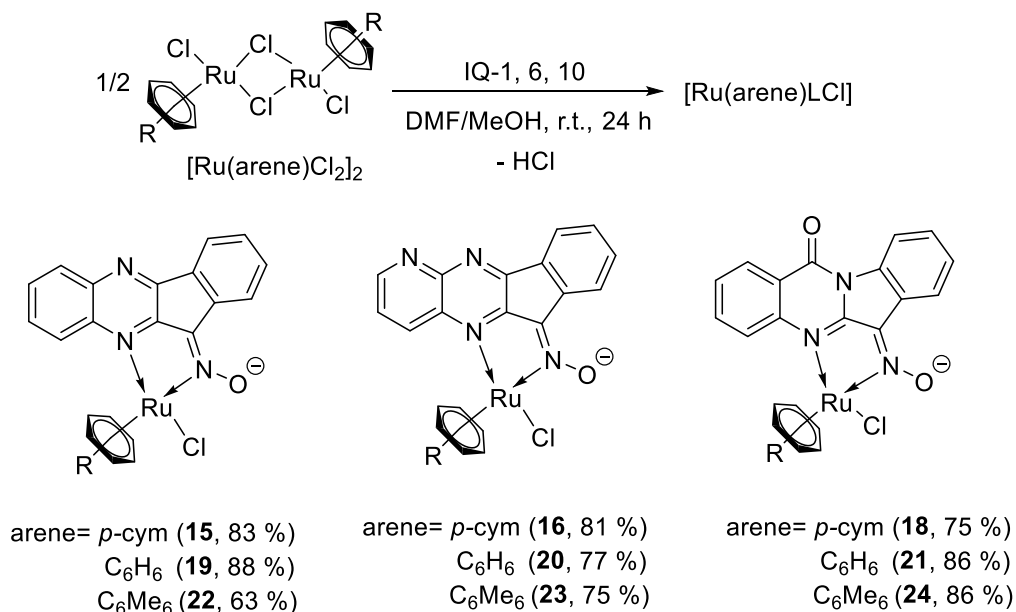


Схема 46

Оксимы **6** и **7** содержат дополнительные атомы азота в пиридиновом ядре, в связи с чем потенциально они 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 мооядерного комплекса были выделены тот же комплекс **17** и непрореагировавший оксим **7** (Схема 47).

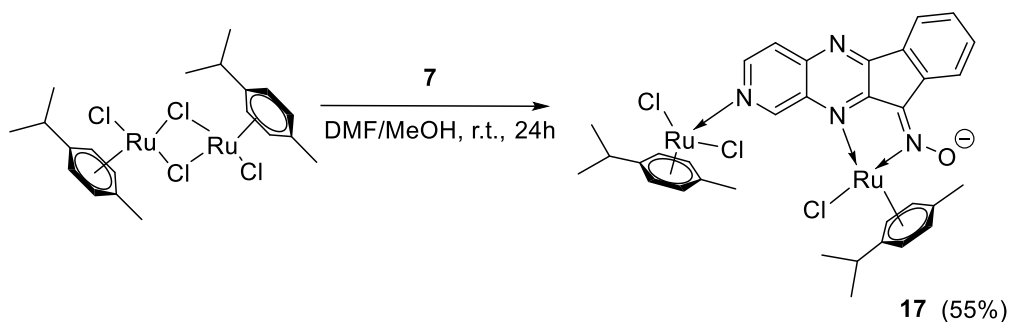


Схема 47

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 мооядерный комплекс **16** состава $[\text{Ru}(p\text{-cym})(\mathbf{6})\text{Cl}]$.

Комплексы были охарактеризованы методами ИК и ЯМР спектроскопии и рентгено-структурного анализа. 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.

Молекулярные структуры соединений **15-18** приведены на рисунках 22 и 23, кристаллографические данные и условия дифракционного эксперимента приведены в таблице 11. Все комплексы **15**, **16** и **18-24** имеют хиральный металлоцентр, однако кристаллизуются в centrosymmetricheskoй пространственной группе, в связи с чем разделение энантиомеров кристаллизацией невозможно.

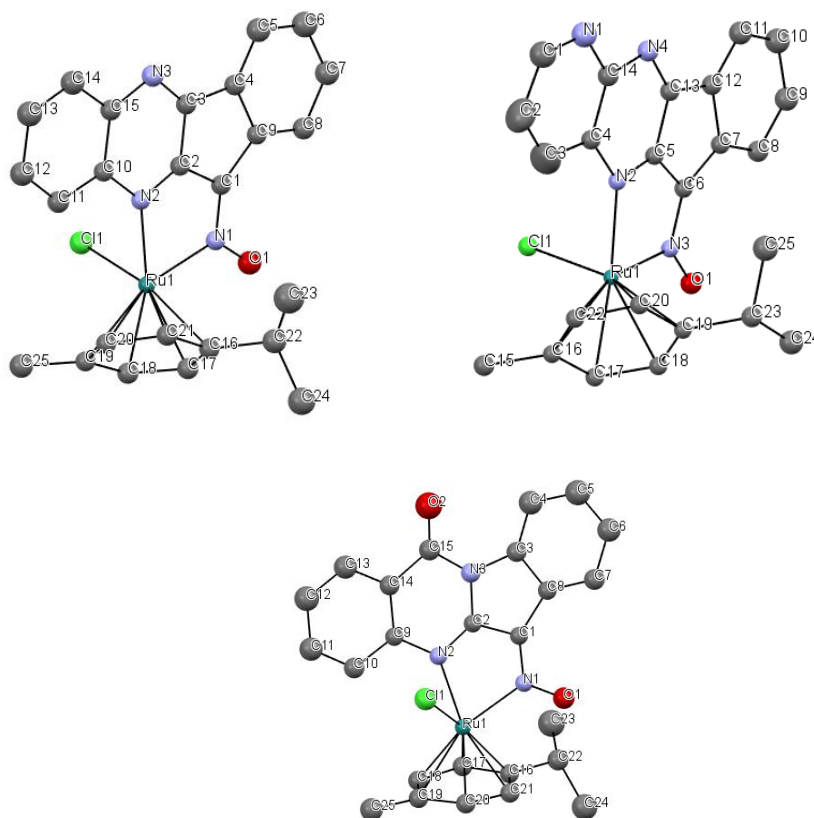


Рисунок 22. Молекулярные структуры соединений **15** (вверху слева), **16** (вверху справа) и **18** (внизу) по данным РСА (атомы водорода не показаны).

Межатомные Ru–N расстояния, относящиеся к атомам азота оксимной группы и гетероциклического фрагмента, находятся в диапазоне 2.08-2.10 Å и 2.12-2.16 Å соответственно и несколько превышают соответствующие значения типичные для арен-рутениевых оксимато-комплексов (1.95-2.04 Å и 1.95-2.08 Å). Такие различия могут быть обусловлены стерическими эффектами, возникающими из-за больших размеров тетрациклических лигандов.

Межатомные Ru–Cl расстояния составляют в среднем 2.40 Å, а длины связей Ru–C лежат в диапазоне 2.17–2.26 Å, что соответствует значениям, типичным для арен-рутениевых комплексов.

Соединение **17** представляет собой биядерный комплекс, который кристаллизуется в centrosymmetric моноклинной $C2/c$ пространственной группе (Рис. 23). Окружение одного из рутениевых атомов аналогично окружению в описанных выше мооядерных комплексах – координационная сфера содержит два атома азота депротонированного оксимато-лиганда **7**, атом хлора и молекулу *n*-цимола. Второй металлоцентр является ахиральным и координируется одной молекулой *n*-цимола, двумя атомами хлора и атомом азота в положении 2 оксима **7**.

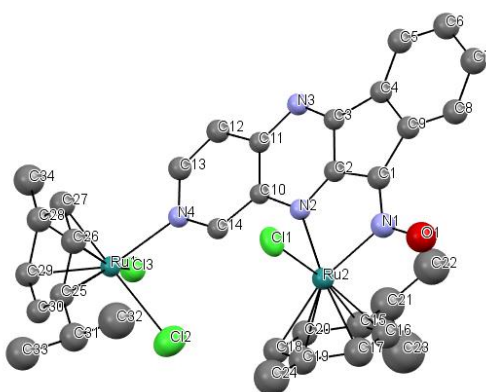


Рисунок 23. Молекулярная структура соединения **17** по данным РСА (атомы водорода не показаны).

В структуре комплексов **15** и **18** присутствует π - π стэкинг между тетрациклическими оксимами с межмолекулярными расстояниями 3.379(3) и 3.384(2) Å соответственно (Рисунок 24).

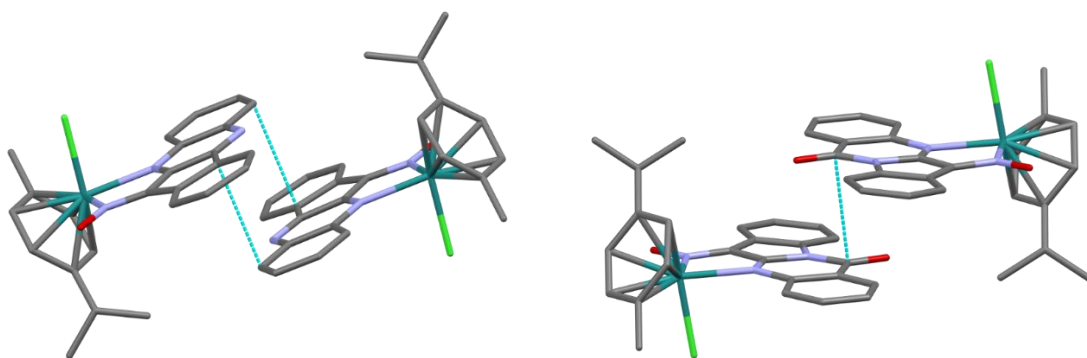


Рисунок 24. π - π Стэкинг в структуре комплексов **15** (справа) и **18** (слева)

В соединении **16**, молекулы оксима **6** не могут быть расположены в параллельных плоскостях из-за наличия в кристаллической решетке молекулы ДМФА. В этом случае каждая молекула оксима **6** связана с другими в кристаллической решетке четырьмя короткими контактами $\text{CH}\cdots\text{N}$ с межатомными $\text{H}\cdots\text{N}$ расстояниями 2.658 и 2.741 Å (Рис. 25).

Таблица 11. Кристаллографические данные для соединений **15-18**

Соедине- ние	15	16	17	18
Молеку- лярная формула	$C_{25}H_{22}ClN_3ORu$	$C_{25.5}H_{24.5}ClN_{4.5}O_{1.5}Ru$	$C_{35.5}H_{41}Cl_3N_4O_{2.5}Ru_2$	$C_{25}H_{22}ClN_3O_2Ru$
Mr	516.97	554.51	872.23	532.97
Простран- ственная группа, Z	$P2_1/n$ 4	$P2_1/c$ 4	$C2/c$ 8	$P2_1/n$ 4
a, Å	15.3365(10)	18.414(2)	34.0106(13)	15.601(4)
b, Å	8.0892(6)	16.071(2)	12.5712(5)	8.0342(18)
c, Å	17.0781(14)	7.6248(11)	20.0181(8)	17.108(4)
β , °	93.968(2)	97.453(4)	123.3950(10)	93.210(7)
V, Å ³	2113.6(3)	2237.4(5)	7145.7(5)	2140.9(8)
T, K	200(2)	150(2)	298(2)	298(2)
μ (Mo K α), мм ⁻¹	0.891	0.852	1.109	0.886
$d_{\text{выч}}$, г см ⁻³	1.625	1.646	1.619	1.654
2 θ_{max} , °	57.452	57.46	51.466	57.468
Независи- мых отра- жений	5460 [R _{int} = 0.0304, R _{sigma} = 0.0221]	5678 [R _{int} = 0.0336, R _{sigma} = 0.0442]	6810 [R _{int} = 0.0351, R _{sigma} = 0.0354]	5550 [R _{int} = 0.0243, R _{sigma} = 0.0142]
Доброт- ность по F ²	1.026	1.023	1.020	1.069
R ₁ , wR ₂ [I > 2 σ (I)] ^a	R ₁ = 0.0224, wR ₂ = 0.0540	R ₁ = 0.0296, wR ₂ = 0.0597	R ₁ = 0.0313, wR ₂ = 0.0724	R ₁ = 0.0190, wR ₂ = 0.0508
^a R ₁ = $\sum F_o - F_c / \sum F_o $; wR ₂ = $(\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2])^{1/2}$, w = σ_F^{-2}				

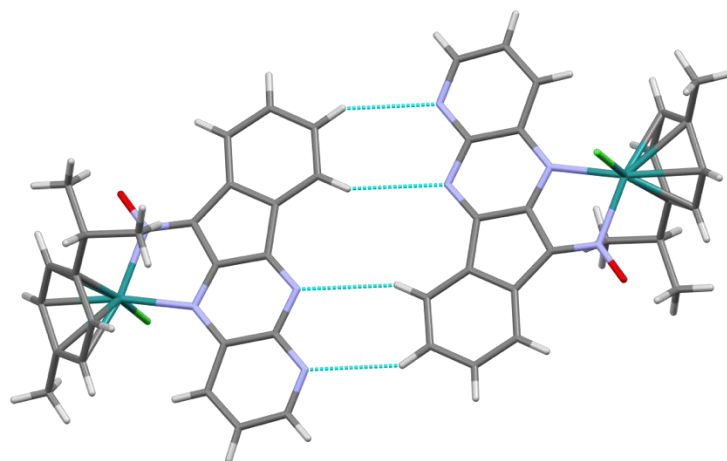


Рисунок 25. Межмолекулярные $\text{CH}\cdots\text{N}$ взаимодействия в структуре соединения **16**

Молекулярные структуры соединений **20-23** приведены на рисунках 26 и 27, кристаллографические данные и условия дифракционного эксперимента приведены в таблице 12.

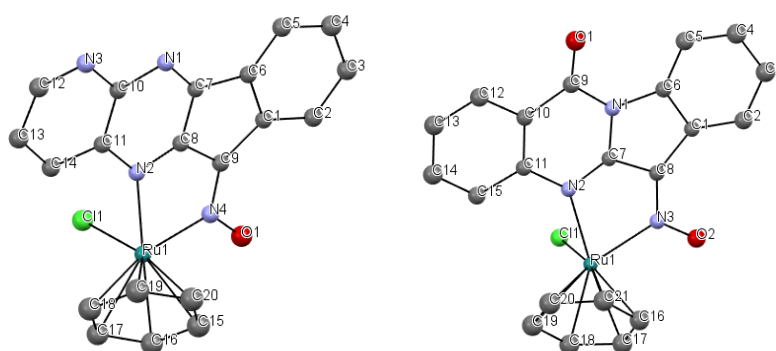


Рисунок 26. Молекулярные структуры соединений **20** (слева) и **21** (справа) по данным РСА (атомы водорода не показаны).

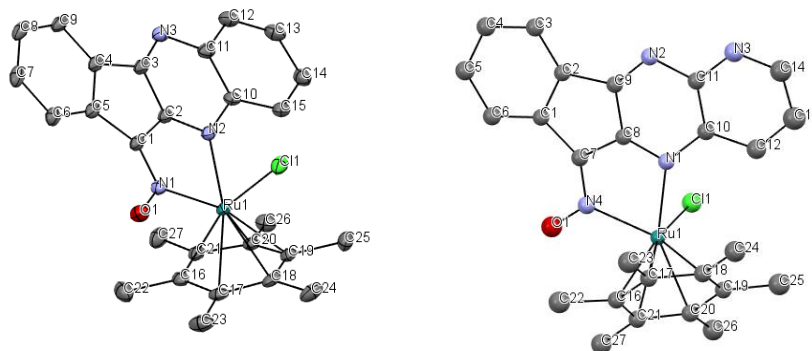


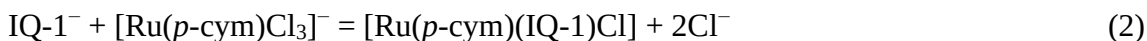
Рисунок 27. Молекулярные структуры соединений **22** (слева) и **23** (справа) по данным РСА

Таблица 12. Кристаллографические данные для соединений 20-23

Соединение	20	21	22	23
Молекулярная формула	C ₂₀ H ₁₃ ClN ₄ ORu	C ₂₁ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ Ru	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ ORu	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ ORu
Mr	461.88	476.88	545.03	546.02
Пространственная группа, Z	P1, 2	P1, 2	P2 ₁ /n, 4	P1, 2
a, Å	7.5936(2)	7.5270(2)	9.1052(3)	8.5675(5)
b, Å	10.2506(3)	9.9105(2)	16.2745(6)	10.9276(7)
c, Å	11.4625(3)	12.7068(3)	15.2254(6)	13.1552(8)
β, °	99.9300(10)	105.6460(10)	93.193(4)	106.748(2)
V, Å ³	828.34(4)	864.74(4)	2252.64(14)	1102.54(12)
T, K	150(2)	150(2)	140(2)	150(2)
μ (Mo Kα), мм ⁻¹	1.127	1.085	0.841	0.860
d _{выч} , г см ⁻³	1.852	1.831	1.607	1.645
2θ _{max} , °	60.996	66.442	59.052	61.148
Независимых от- ражений	5039 [R _{int} = 0.0352, R _{sigma} = 0.0417]	6615 [R _{int} = 0.0489, R _{sigma} = 0.0628]	5515 [R _{int} = 0.0206, R _{sigma} = 0.0216]	6683 [R _{int} = 0.0313, R _{sigma} = 0.0337]
Добротность по F ²	1.069	1.048	1.034	1.034
R ₁ , wR ₂ [I>2σ(I)] ^a	R ₁ = 0.0302, wR ₂ = 0.0682	R ₁ = 0.0398, wR ₂ = 0.0789	R ₁ = 0.0219, wR ₂ = 0.0505	R ₁ = 0.0318, wR ₂ = 0.0636
^a R ₁ =Σ F _o - F _c /Σ F _o ; wR ₂ =(Σ[w(F _o ² -F _c ²) ²]/Σ[w(F _o ²) ²]) ^{1/2} , w=σ _F ⁻²				

Большая часть структурно охарактеризованных арен-рутениевых комплексов с гетероциклическими оксимами представляет собой примеры, в которых лиганды координируются в нейтральной форме [203–206]. В литературе описан только один пример арен-рутениевого комплекса с депротонированным оксимом - 2-пиридил цианоксимом [205]. Координация производных инденохиноксалина в анионной форме может быть связана с большей кислотностью таких соединений по сравнению с оксимами алифатических или ароматических кетонов, что приводит к увеличению концентрации депротонированной формы в растворе. Для сравнения термодинамической стабильности комплексов с -ОН (гипотетический) и -O⁻ типами координации были проведены DFT расчеты ΔG и ΔH реакций (2) и (3) образования комплексов с

использованием модели M062X 6-311+G(2d,p)/LANL2DZ. Сольватационные эффекты были учтены с использованием модели SMD (растворитель ДМФА).



Согласно расчетам, комплекс с лигандом, находящимся в анионной форме является существенно более стабильным ($\Delta G_1 = -94.9$ кДж/моль; $\Delta H_1 = -97.6$ кДж/моль) по сравнению с комплексом, включающим лиганд в нейтральной форме ($\Delta G_2 = -16.3$ кДж/моль; $\Delta H_2 = -10.8$ кДж/моль).

Термодинамическая предпочтительность реализации N, N-бидентатного типа координации над N, O-бидентатным для оксима **IQ-1** в комплексе **15** также была подтверждена DFT расчетами. В газовой фазе, а также в растворе ДМФА N,N-бидентатный тип координации депротонированного оксима **IQ-1** с образованием пятичленного хелатного цикла оказался на 18-19 кДж/моль термодинамически более выгодным (Рисунок 28).

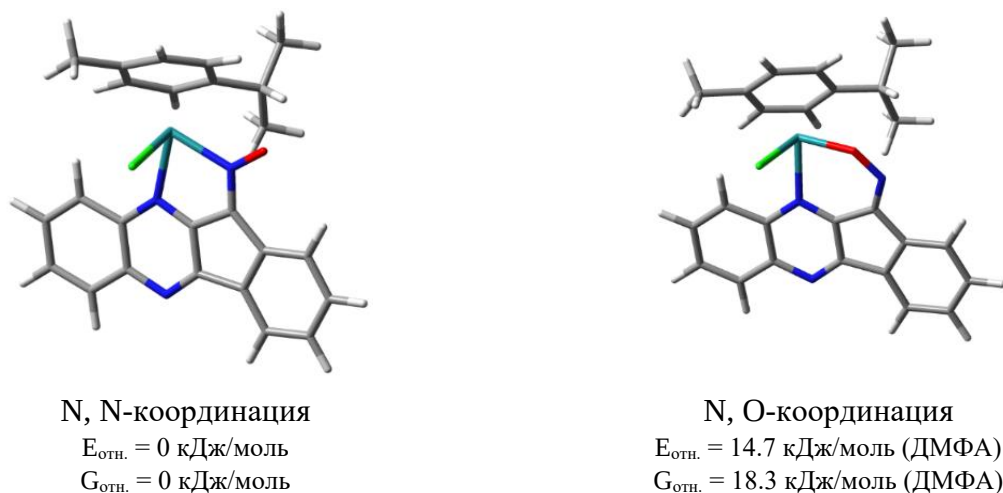


Рисунок 28. Сравнение N,N- и N,O-типов координации оксима **IQ-1** в комплексе **15** методом DFT M06-2X в базисе 6 311+G(2d,p)/LANL2DZ.

С помощью DFT расчетов также была изучена ориентация аренового лиганда (Рисунок 29). Было обнаружено, что ориентация с близким расположением изопропильной и оксимной групп примерно на 8 кДж/моль более стабильна, чем ориентация с близким расположением метильной группы по отношению к оксимной, что согласуется с данными РСА. Несмотря на близость объемной изопропильной группы и оксимного фрагмента, эта форма более устойчива, вероятно, из-за отталкивания изопропильной группы и ароматической части лиганда в структуре с противоположной ориентацией цимола.

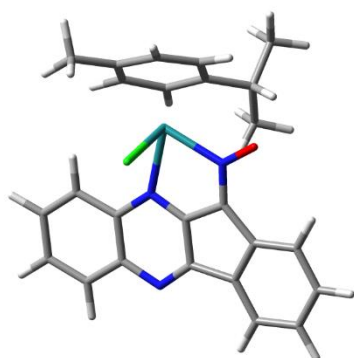
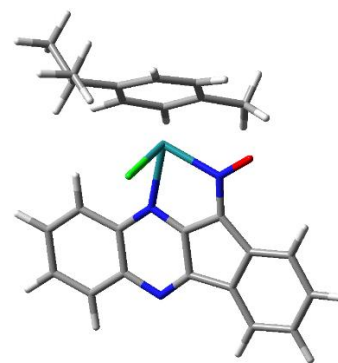
*i*-Pr-NO⁻ ориентация $E_{\text{отн}} = 0$ кДж/моль $G_{\text{отн}} = 0$ кДж/мольMe-NO⁻ ориентация $E_{\text{отн}} = 8.1$ кДж/моль $G_{\text{отн}} = 8.2$ кДж/моль

Рисунок 29. Сравнение различных ориентаций аренового фрагмента в комплексе **15** в соответствии с DFT M06-2X 6-311+G(2d,p)/LANL2DZ

Для подтверждения этого предположения нами был проведен анализ нековалентных взаимодействий в структурах соединений **15**, **16** и **18** (Рисунок 30). Межмолекулярные взаимодействия, которые отвечают за стабилизацию мономеров, включают атомы водорода, участвующие во взаимодействиях притяжения с двумя атомами кислорода, атомами углерода и с атомом хлора. Что касается димеров, то основной вклад в стабилизацию 1_2 и 2_2 вносит широкое π - π -взаимодействие между двумя лигандами; случай 4_2 совершенно иной, поскольку включает четыре точечных, но более сильных взаимодействия между атомами водорода одного лиганда и атомами азота другой молекулы лиганда (рисунок 28).

В ИК спектрах свободных оксимов присутствуют широкие полосы поглощения в диапазоне 3200-3250 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям OH групп, и полосы в районе 1640-1630 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям C=N группы. При координации полосы поглощения OH групп исчезают, при этом полосы поглощения валентных колебаний C=N смещаются в область 1625-1600 см^{-1} , в соответствии с фактом депротонирования оксимов и их координацией к металлоцентру в N,N'-бидентатной хелатной форме.

Спектры ЯМР ^1H соединений **15-24** были записаны в ДМСО- d_6 и демонстрируют все ожидаемые сигналы координированного *n*-цимола и депротонированного оксима. Хиральность рутениевого металлоцентра в комплексе вносит существенные изменения в картину протонного резонанса аренового лиганда. В спектрах ЯМР ^1H соединений **15**, **16** и **18** наблюдаются два дублета метильных групп в изопропильном фрагменте, и четыре дублета, соответствующих протонам *n*-цимола в диапазоне 5.5–6.3 м.д. Такой набор сигналов типичен для арен-рутениевых систем с ассиметрическим рутениевым центром [151,207].

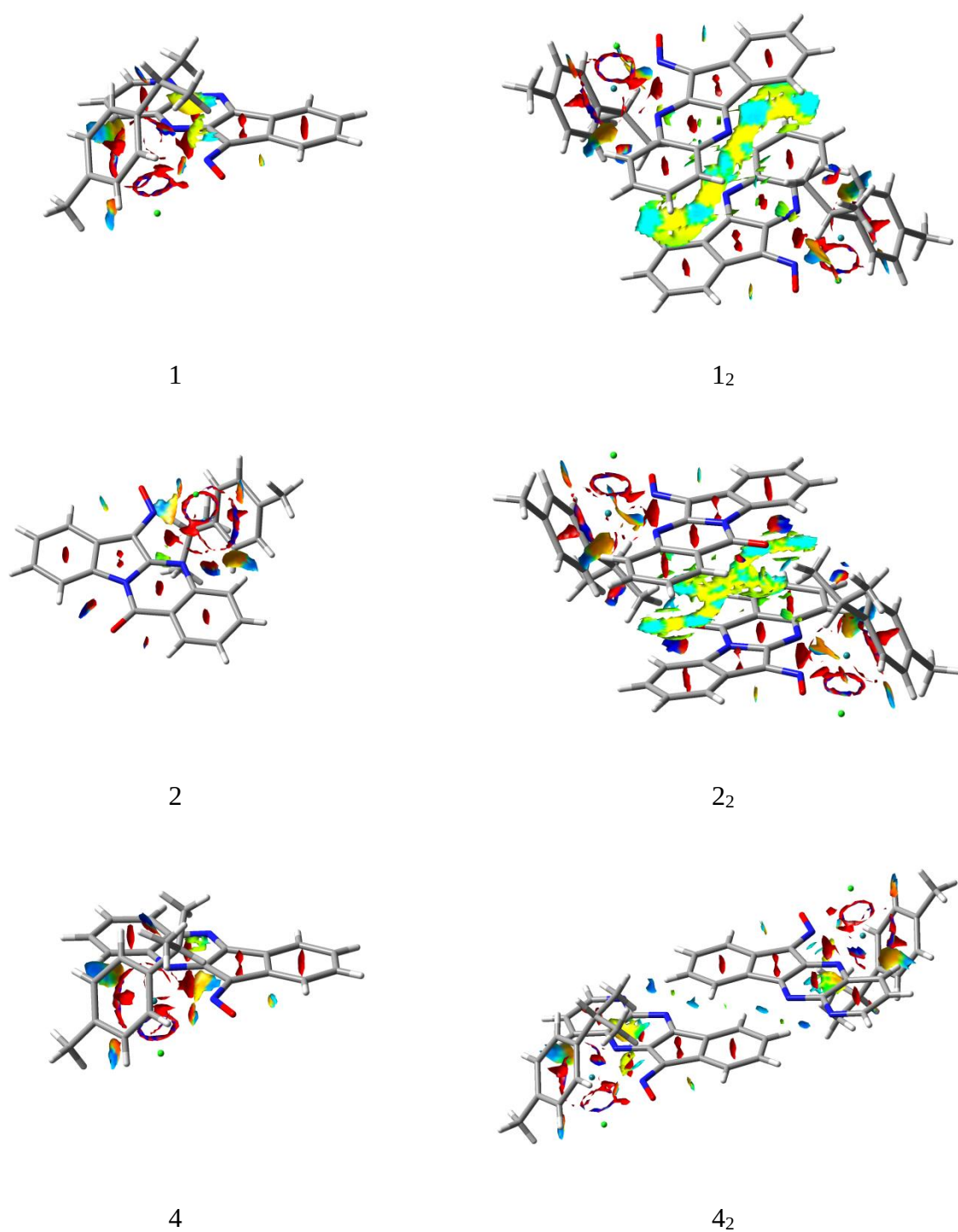


Рисунок 30. Изоповерхности нековалентных взаимодействий (NCI). Обозначения цветов изоповерхностей: красный (сильное отталкивание), желто-зеленый (слабое отталкивание), зелено-бирюзовый (слабое притягивание) и синий (сильное притягивание). Цветовые обозначения атомов: белый (H), серый (C), синий (N), красный (O), зеленый (Cl), сине-зеленый (Ru).

В спектре ЯМР ^1H биядерного комплекса **17** наблюдаются две пары дублетов метильных групп в двух изопропильных фрагментах, и восемь дублетов, соответствующим двум молекулам *n*-цимола в диапазоне 5.3–6.2 м.д. В ^1H ЯМР спектрах комплексов **19** и **21** присутствует синглет, относящийся к протонам бензола на 6.10 и 6.05 м.д., соответственно.

Неожиданно, в ^1H ЯМР спектре комплекса **20** наблюдается набор из трех синглетов в диапазоне 5.9–7.0 м.д., относящийся к бензольному фрагменту, что не типично для арен-рутениевых систем и может быть объяснено высокой стабильностью комплекса в растворе. В ^1H ЯМР спектрах комплексов **22–24** наблюдается синглет от метильной группы гексаметилбензола в диапазоне 1.9–2.1 м.д.

УФ-видимый спектр соединения **15** (Рисунок 31) в ацетонитриле демонстрирует сложную форму, которую можно разложить на пять гауссовых полос (Рисунок 32).

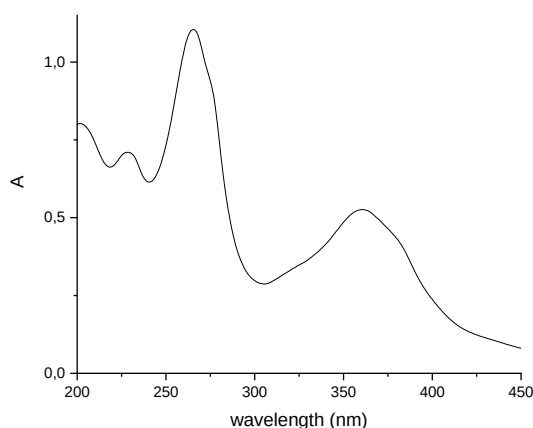


Рисунок 31. УФ спектр комплекса **15** в ацетонитриле ($5 \cdot 10^{-5}$ М).

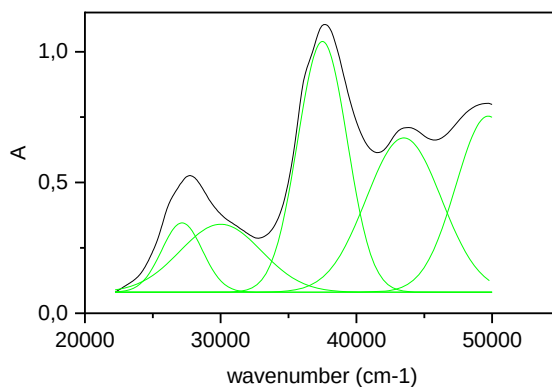


Рисунок 32. Экспериментальный УФ-видимый спектр комплекса **15** в ацетонитриле ($5 \cdot 10^{-5}$ М, черная линия) и его развертка в гауссовы полосы (зеленые линии).

Чтобы понять происхождение полос поглощения, были проведены расчеты методом DFT с временной зависимостью (Рисунок 33). Основные характеристики синглетных возбужденных состояний вместе с экспериментальными положениями деконволютированных гауссовых полос, приведены в таблице 13.

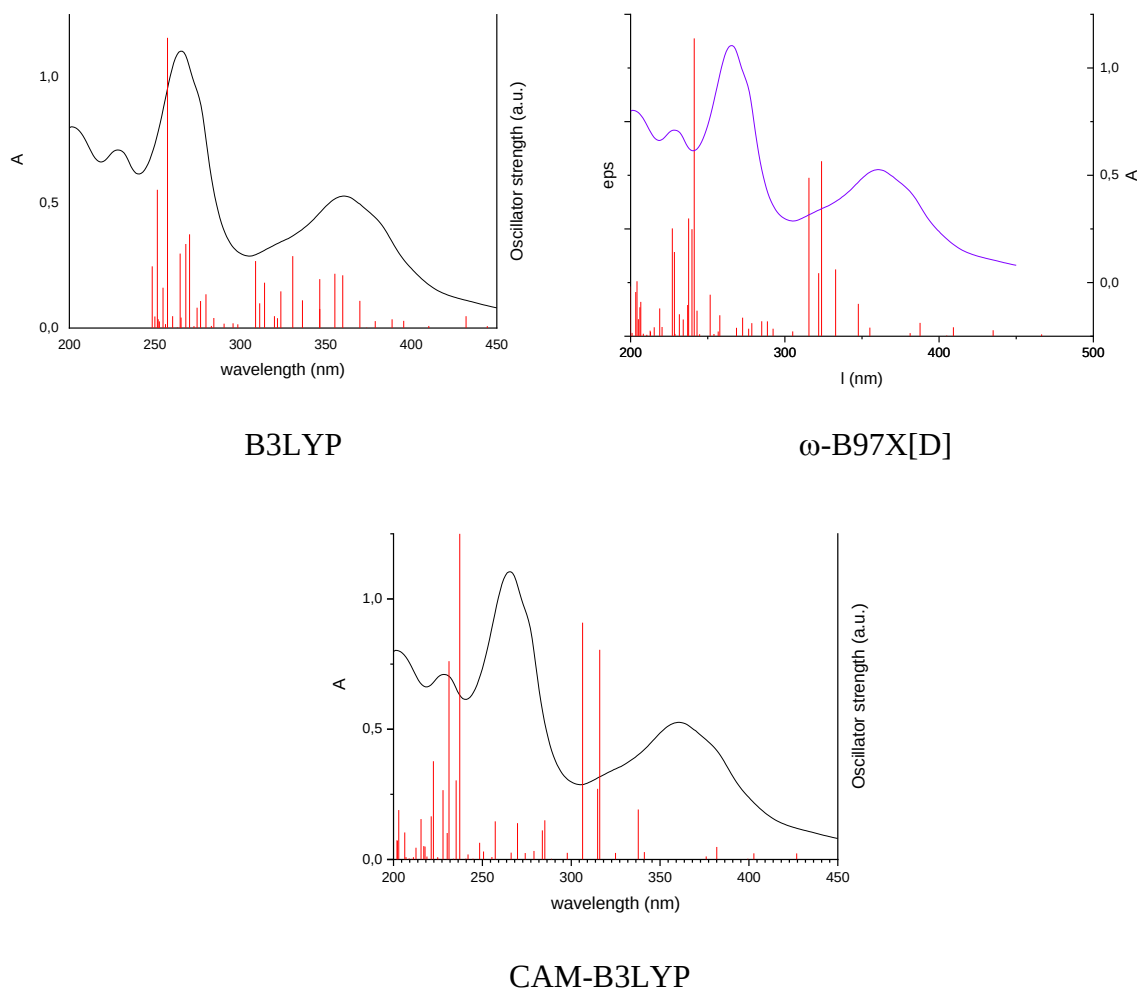
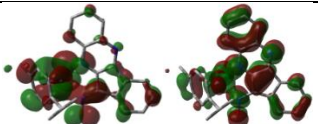
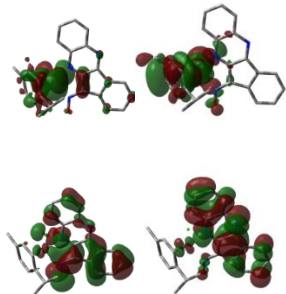
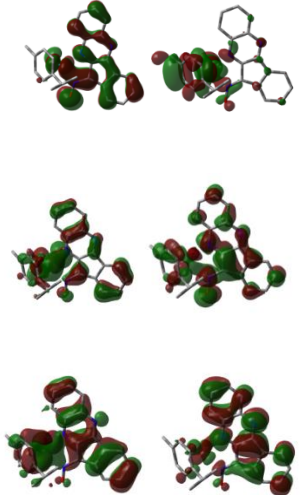


Рисунок 33. Экспериментальный УФ-видимый спектр комплекса **15** в ацетонитриле ($5 \cdot 10^{-5}$ М, черная линия) и рассчитанные синглетные возбужденные состояния с использованием TDA-DFT с различными функционалами и базисом 6-311+G(2d,p) / LANL2DZ . Модель сольватации IEFPCM (MeCN).

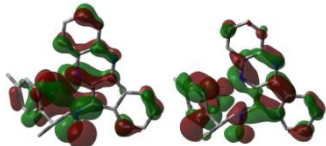
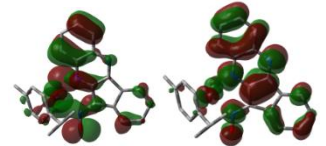
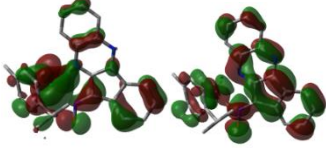
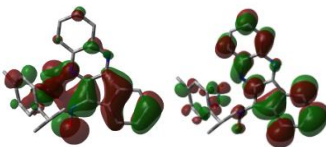
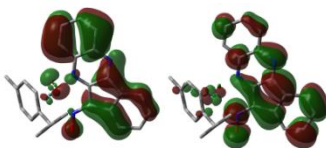
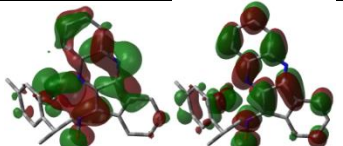
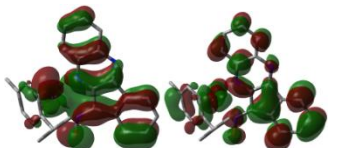
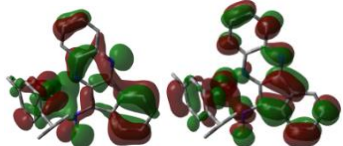
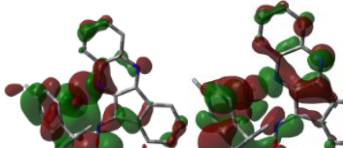
Из-за сложности переходов с точки зрения элементарных переходов МО был также проведен анализ естественных граничных орбиталей (Таблица 12) [184]. Как видно из диаграмм переходов, все полосы поглощения имеют смешанный характер и соответствуют как локальным возбуждениям, так и возбуждениям с переносом заряда.

Хотя природа более длинноволновых переходов поглощения (500-260 нм) связана с переносом заряда, расчеты, выполненные с использованием пространственно-разделенных гибридных функционалов (а именно, CAM-B3LYP и ω -B97X[D]), не показали большей сходимости с экспериментальными значениями в сравнении с функционалом B3LYP. При этом для переходов в коротковолновой области (200-230 нм) расчеты, выполненные в рамках ω -B97X[D], имеют хорошую сходимость с экспериментальными данными.

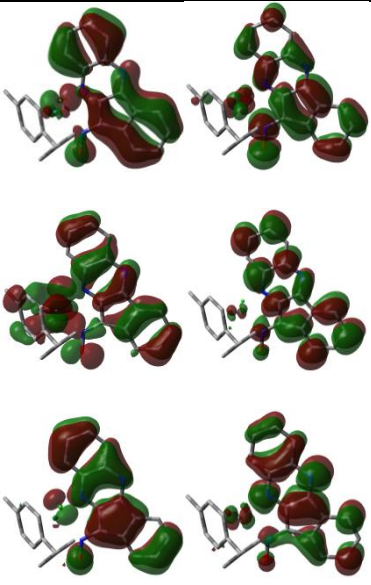
Таблица 13. TDA-DFT (B3LYP 6-311 + G(2d,p) / LANLDZ IEFPCM) рассчитанные синглетные возбужденные состояния и экспериментальные максимумы поглощения в УФ-видимом спектре соединения **15**

Возбужденное состояние	Сила осциллятора	$\lambda_{\text{расч.}}$, нм	$\lambda_{\text{эксп.}}$, нм	Переходы (вклад пары НТО в переход, доля)	Диаграммы
S1	0.0029	506	515	117 $\rightarrow$ 118 (0.96)	
S4	0.0227	432	450	117 $\rightarrow$ 118 (0.79) 116 $\rightarrow$ 119 (0.15)	
S11	0.1010	360	368	117 $\rightarrow$ 118 (0.46) 116 $\rightarrow$ 119 (0.39) 115 $\rightarrow$ 120 (0.13)	

Продолжение таблицы 13.

S16	0.1376	331	333	117 $\rightarrow$ 118 (0.58)	
				116 $\rightarrow$ 119 (0.20)	
				115 $\rightarrow$ 120 (0.13)	
S38	0.5556	257	267	117 $\rightarrow$ 118 (0.42)	
				116 $\rightarrow$ 119 (0.26)	
S35*	0.201	227	230	117 $\rightarrow$ 118 (0.36)	
				116 $\rightarrow$ 119 (0.21)	
				115 $\rightarrow$ 120 (0.16)	
				114 $\rightarrow$ 121 (0.11)	

Продолжение таблицы 13.

S50*	0.0928	200	201	117 → 118 (0.37)	
				116 → 119 (0.26)	
				115 → 120 (0.16)	

Для изучения окислительно-восстановительных свойств одноядерных и биядерных соединений **15** и **17** в растворе регистрировали циклические вольтамперограммы (Рисунки 34-36) при комнатной температуре и скорости сканирования 0.1 В/с с использованием 0.1 М раствора Bu_4NPF_6 в ДМФА или MeCN. Соответствующие значения формальных окислительно-восстановительных потенциалов $E_{1/2}$ показаны в таблице 14.

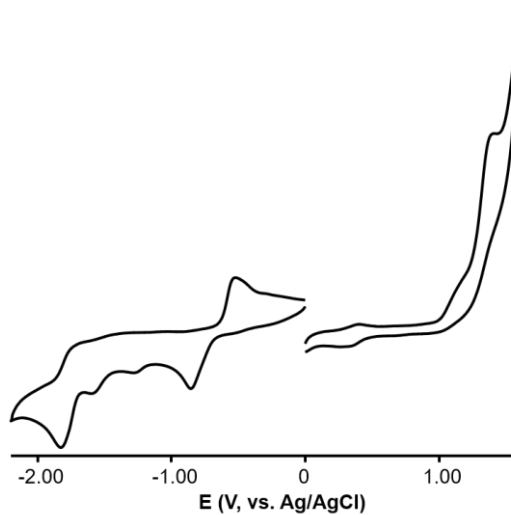


Рисунок 34. Циклическая вольтамперограмма комплекса **15** (1 мМ) в Bu_4NPF_6 в ДМФА на стеклоуглеродном рабочем электроде при скорости сканирования 0,1 В/с.

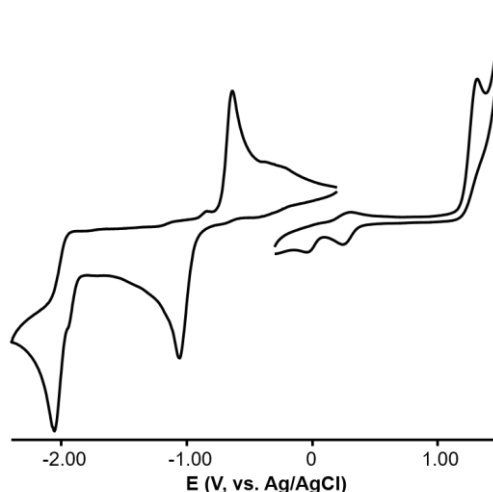


Рисунок 35. Циклическая вольтамперограмма комплекса **17** (1 мМ) в Bu_4NPF_6 в ДМФА на стеклоуглеродном рабочем электроде при скорости сканирования 0,1 В/с.

В положительной области был зарегистрирован анодный пик при +1,30 и +1,37 В (относительно ХСЭ) для комплексов **15** (рисунок 34) и **17** (рисунок 35), соответственно. Эти необратимые процессы, по-видимому, соответствуют окислению Ru(II) до Ru(III). Это согласуется с тем фактом, что ВЗМО в **15** частично локализована на атоме рутения (8,5%). Достаточно высокие потенциалы окисления соответствуют π -акцепторным свойствам гетероциклических оксимов и *n*-цимольных лигандов.

Ru-центрированное окисление в области от +1,0 до +1,5 В (по отношению к ХСЭ) обнаружено также для аналогичных *n*-цимольных комплексов Ru (II) [37] [38]. Необратимость этого процесса, вероятно, связана с нестабильностью продуктов *n*-цимол-Ru(III) и удалением фрагмента *n*-цимола. Об этом свидетельствует удлинение связей Ru-C и снижение полной энергии молекулы при переходе от комплекса Ru(II) к комплексу Ru(III) согласно расчетам методом DFT.

Как для комплекса **15**, так и для комплекса **17** обнаружен ряд необратимых процессов в отрицательной области, вероятно, связанных с восстановлением гетероциклического оксимного лиганда. Это согласуется с составом НВМО в **15**, который в основном состоит из орбиталей оксимного лиганда (53 %). Подобные необратимые процессы восстановления, смещенные в более катодную область, были обнаружены также на циклической вольтамперограмме исходного лиганда **IQ-1** в ацетонитриле (Рисунок 36).

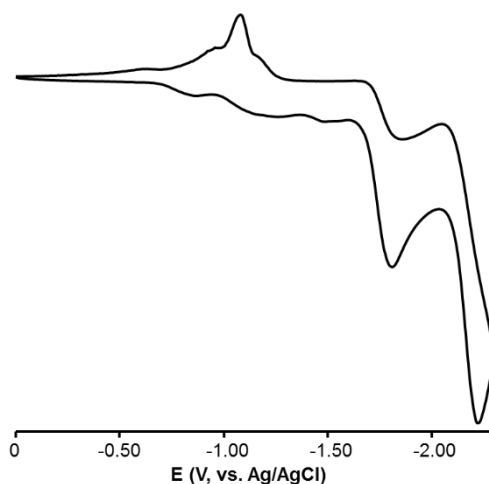


Рисунок 36. Циклическая вольтамперограмма **IQ-1** (1 мМ) в Bu_4NPF_6 в CH_3CN при скорости сканирования 0,1В/с.

Таблица 14. Редокс-потенциалы (относительно ХСЭ) для соединений **15**, **17** и **IQ-1**.

Комплекс	E_p^{ox} , В	E_p^{red} , В
15	+1.30	-1.06, -2.06
17	+1.37	-0.85, -1.82
IQ-1	—	-1.80, -2.21

3.4.2 Синтез комплексов рутения(II) с производными азолов

В рамках данной работы были также изучены координационные свойства описанных в главе 2 бис(индазол-1-ил)алканов на примере синтеза комплексов рутения(II). Было исследовано взаимодействие полученных бис(индазол-1-ил)алканов с $[\text{Ru}(p\text{-суп})\text{Cl}_2]_2$. При этом в случае 1,3-бис(индазол-1-ил)пропана в метаноле был получен комплекс **25**. Модель структуры комплекса была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 37). Комплекс **25** представляет собой биядерный арен-рутениевый комплекс, в котором 1,3-бис(индазол-1-ил)пропан выступает в качестве мостикового лиганда. В случае же бис(индазол-1-ил)метана и 1,2-бис(индазол-1-ил)этана координационные соединения выделить не удалось.

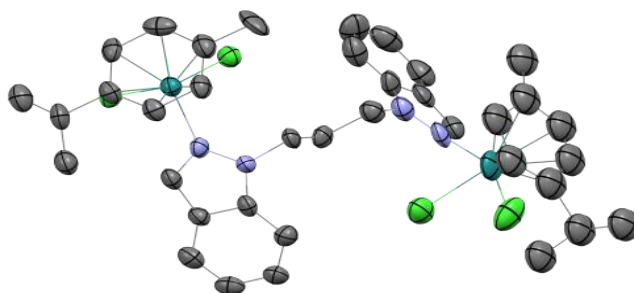


Рисунок 37. Модель структуры комплекса **25** по данным РСА (атомы водорода не показаны).

В качестве лигандов нами были использованы также производные имидазола и бензимидазола. Реакция арен-рутениевого димера $[\text{Ru}(p\text{-cym})\text{Cl}_2]_2$ с бис(имидазол-1-ил)метаном в ацетонитриле неожиданно привела к образованию ионного комплекса **26** $[\text{Ru}(\text{ImH})_2(p\text{-cym})\text{Cl}]\text{Cl}$ (Схема 48), структура которого была установлена методом РСА (Рисунок 38). Комплекс **26** также может быть получен напрямую по реакции 1*H*-имидазола и $[\text{Ru}(p\text{-cym})\text{Cl}_2]_2$ в ацетонитриле.

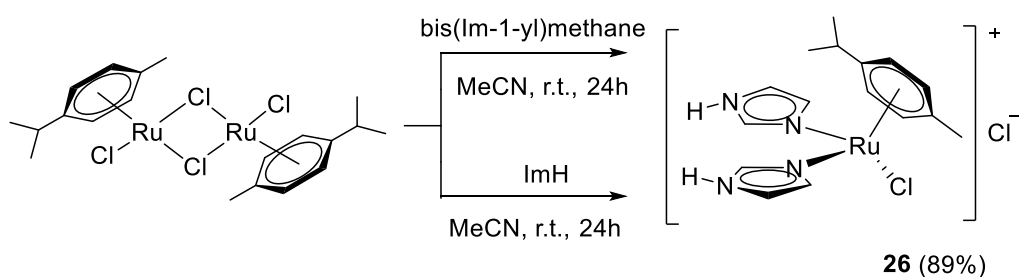


Схема 48

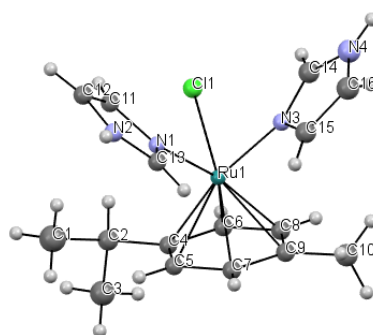


Рисунок 38. Молекулярная структура соединения **26** по данным РСА (атомы водорода не показаны).

Моноядерный ионный комплекс **26** кристаллизуется в моноклинной сингонии, пространственная группа $P2_1/n$. Структура комплекса реализуется в виде типичной «фортепианной табуретки» с углами при металлоцентре: 83.41(5) (N(5)–Ru–N(4)), 87.57(4) (N(4)–Ru–Cl(2)), 87.29(4) (N(5)–Ru–Cl(2)). Кольцо *p*-цимола плоское, средняя длина связи Ru–C составляет 2.1902(16) Å (диапазон 2.1676(17)–2.2142(16) Å). Длина связи Ru–Cl(2) составляет 2.4203(4) Å, что является типичным значением для катионных арен-рутениеевых комплексов. Расстояния между металлоцентром и атомами азота имидазола: Ru–N(4) and Ru–N(5) практически одинаковы и составляют 2.1118(3) Å и 2.1106(14) Å, соответственно. В структуре присутствуют водородные связи (Рисунок 39), связывающие хлорид-анион и имидазольные кольца N(6)–H(6)---Cl(3) (расстояние 3.116 Å; угол N(6)–H(6)–Cl(3) 172.01°) и N(7)–H(7)---Cl(3) (расстояние 3.107 Å; N(7)–H(7)–Cl(3) угол 164.34°).

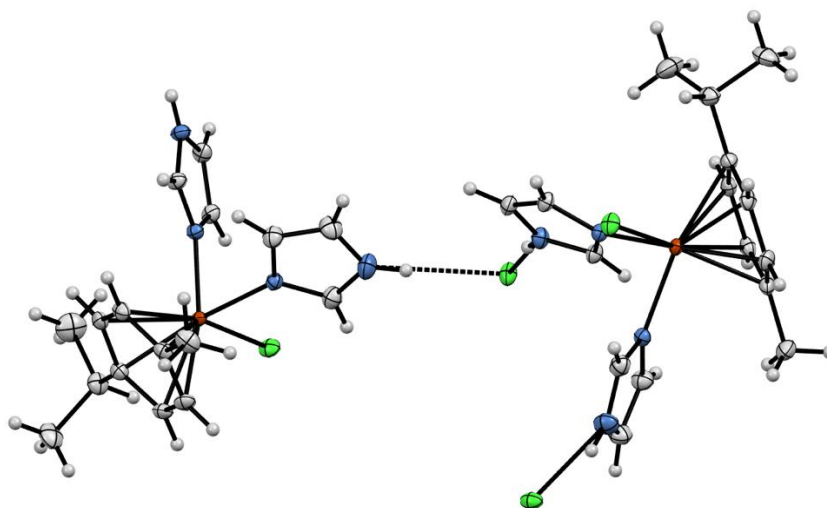


Рисунок 39. Межмолекулярные N–H···Cl взаимодействия в кристаллической структуре комплекса **26**.

Для понимания возможного механизма разрыва C–N связи и превращений бис(имидазол-1-ил)метана, приводящих к образованию координационного соединения **26** 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 38), запись спектров проводилась с интервалом в две минуты начиная с момента смешения реагентов.

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 Рис. 40). Концентрация этого комплекса быстро уменьшается, и с двадцатой минуты набор сигналов, соответствующий комплексу, перестает наблюдаться в реакционной смеси.

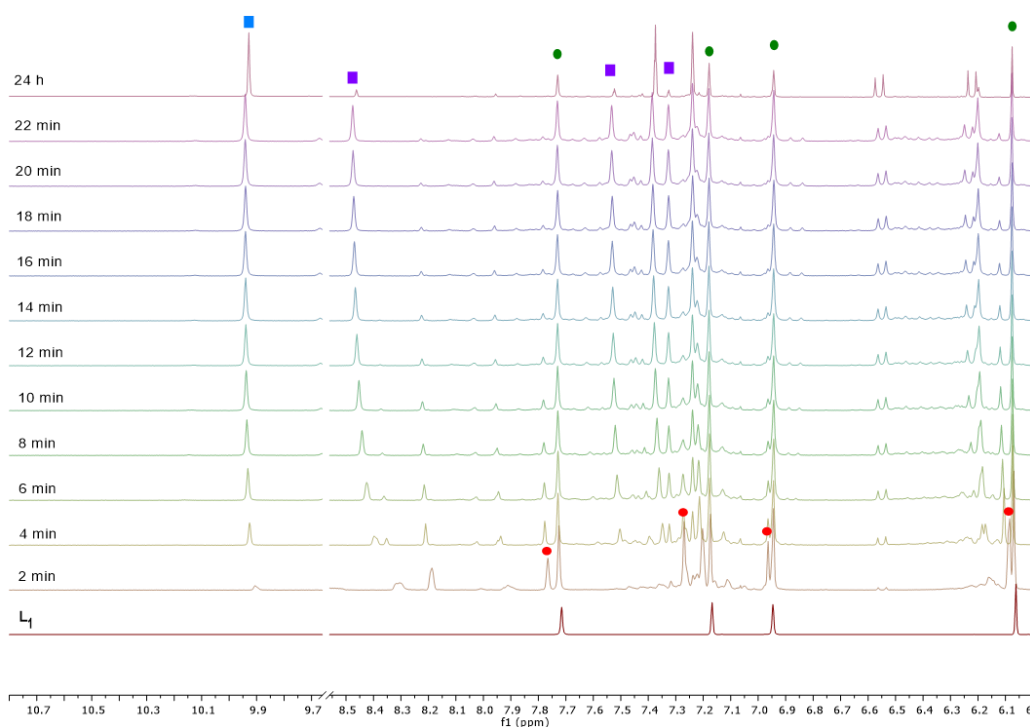


Рисунок 40. ^1H NMR (500 MHz) мониторинг реакции $[\text{Ru}(p\text{-cym})\text{Cl}_2]_2$ и бис(имидазол-1-ил)метана в MeCN-d_3 .

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-d_3 [208]), 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 [209]. Интенсивность этого сигнала возрастает синхронно с убыванием интенсивности сигнала $-\text{CH}_2-$ 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 (рисунок 41).

Подобные процессы были ранее описаны для реакций, протекающих в полярных растворителях, в том числе в ацетонитриле [210].

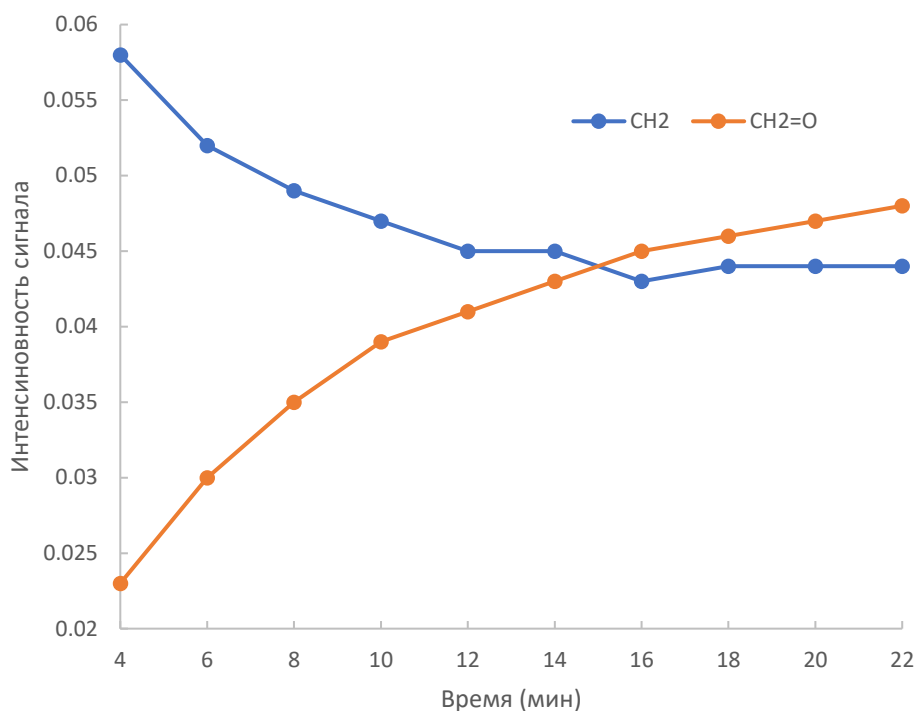


Рисунок 41. Изменение относительных интенсивностей сигналов -CH₂- и CH₂=O

При использовании в качестве растворителя метанола в реакции между [Ru(*p*-сум)Cl₂]₂ и бис(имидазол-1-ил)метан был получен биядерный комплекс **27** (Схема 49), структура которого была установлена методом РСА (Рисунок 42).

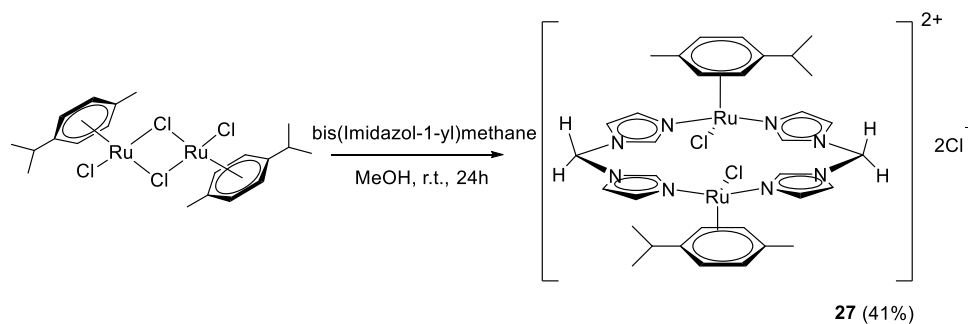


Схема 49

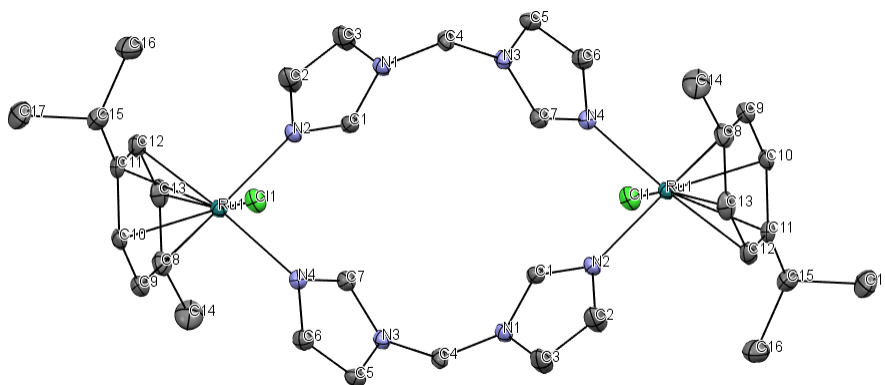


Рисунок 42. Молекулярная структура соединения **27** по данным РСА (атомы водорода не показаны).

Комплекс **27** кристаллизуется в центросимметричной моноклинной пространственной группе $P2_1/c$. Асимметрическая единица содержит половину молекулы комплекса **27** и одну молекулу метанола. Комплекс представляет собой сэндвичевую структуру, в которой ареновые лиганды занимают половину координационной сферы. Межатомные расстояния Ru–N составляют 2.0933(18) (Ru–N(2)) и 2.1099(17) (Ru–N(4)) Å. Межатомные расстояния Ru–C находятся в диапазоне 2.170(2)–2.197(2) Å.

Аналогичная реакция между $[\text{Ru}(p\text{-cym)}\text{Cl}_2]_2$ и бис(бензимидазол-1-ил)метаном в метаноле или ацетонитриле не привела к ожидаемым продуктам. Используя в качестве лиганда свободный бензимидазол независимо от соотношения Ru-лиганд был получен комплекс **28** состава $[\text{Ru}(\text{BImH})(p\text{-cym)}\text{Cl}_2]$ (Схема 50), молекулярная структура которого приведена на рисунке 43.

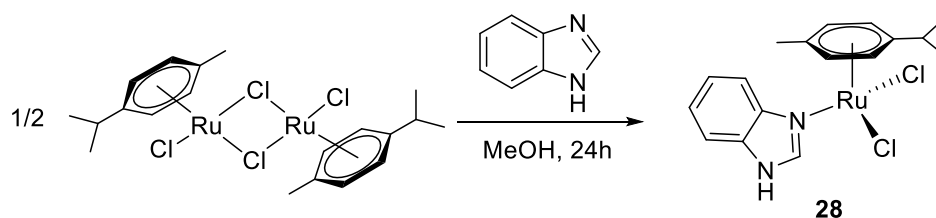


Схема 50

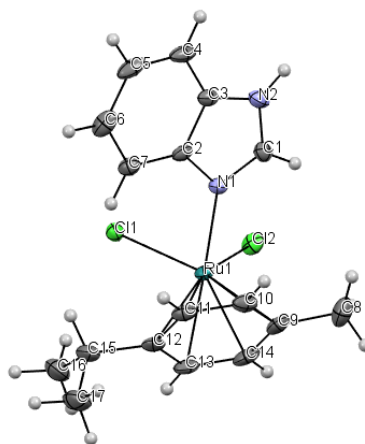


Рисунок 43. Молекулярная структура соединения **28** по данным РСА (атомы водорода не показаны).

Кристаллографические данные соединений **26–28** и условия дифракционного эксперимента приведены в таблице 15.

Таблица 15 Кристаллографические данные соединений **26-28**.

Соединение	26	27	28
Молекулярная формула	C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ Ru	C ₃₄ H ₄₄ Cl ₄ N ₈ Ru ₂	C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ Ru
Mr	442.34	972.91	424.32
Пространственная группа, Z	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> , 4	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> , 2	<i>Pna</i> 2 ₁ , 4
<i>a</i> , Å	9.3972(2)	11.7136(4)	6.8320(3)
<i>b</i> , Å	17.3629(3)	10.3400(3)	18.2051(8)
<i>c</i> , Å	12.9511(3)	17.0882(6)	13.6361(5)
α , °	90	90	90
β , °	97.019(2)	101.060(4)	90
γ , °	90	90	90
<i>V</i> , Å ³	2097.30(8)	2031.26(12)	1696.02(12)
<i>T</i> , K	300(5)	140(2)	140(2)
μ (Mo K α), мм ⁻¹	1.006	1.050	1.237
<i>d</i> _{выч} , г см ⁻³	1.401	1.591	1.662
2 θ _{max} , °	64.854	58.78	57.594
Независимых отражений	6659 [R _{int} = 0.0242, R _{sigma} = 0.0372]	4548 [R _{int} = 0.0204, R _{sigma} = 0.0305]	3157 [R _{int} = 0.0210, R _{sigma} = 0.0258]
Добротность по F ²	1.032	1.045	1.073
R ₁ , wR ₂ [I>2 σ (I)] ^a	R ₁ = 0.0274, wR ₂ = 0.0600	R ₁ = 0.0267, wR ₂ = 0.0591	R ₁ = 0.0193, wR ₂ = 0.0401
	^a R ₁ = $\sum F_o - F_c /\sum F_o $; wR ₂ =($\sum[w(F_o^2-F_c^2)^2]/\sum[w(F_o^2)^2]$) ^{1/2} , w= σ_F^{-2}		

3.4.3 Исследование цитотоксичности комплексов рутения(II)*

Цитотоксичность мооядерных 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 16 представлена

* Результаты получены совместно с профессором Риккардо Петтинари

количественная оценка цитотоксичности комплексов в сравнении с данными для цисплатина в отношении представленных клеточных линий.

Таблица 16. 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

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. Комплексы не проявили селективности и оказались токсичными в отношении как раковых, так и нормальных клеточных линий. 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 гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 и аденокарциномы молочной железы MCF7*.

* Исследование выполнено совместно с к.х.н. Лидер Е.В. (ИНХ СО РАН) и Ермаковой Е.А., Ключевой Л.С., Ереминой Ю.А. (ФИЦ ФТМ)

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 ($33.7 \pm 1.8 \mu\text{M}$).

Таким образом, соединения **24** и **28**, продемонстрировавшие наибольшую цитотоксичность, могут быть рекомендованы в качестве молекул-кандидатов для дальнейшей модификации с целью улучшения фармакологического профиля.

3.4.4 Исследование каталитической активности комплексов рутения(II)

Нами были проведены исследования каталитической активности полученных комплексов в реакции гидрирования ароматических кетонов с переносом водорода с использованием 2-пропанола в качестве растворителя и одновременно источника водорода в присутствии основания (NaOH) (таблица 17). Реакция между 2-пропанолом и ацетофеноном была выбрана в качестве модельной реакции (Схема 51).

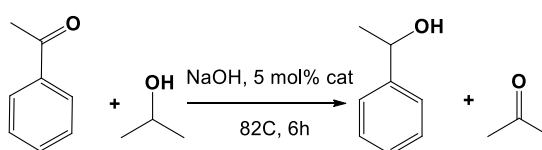


Схема 51

Таблица 17 Гидрирование ацетофенона, катализируемое комплексами **15– 18**.

Катализатор	Конверсия, % ^a	TON	TOF, (ч ⁻¹)
15	93	18	3
18	95	19	3
17	93	18	3
16	69	13	2

^a Продукты гидрирования были зафиксированы с помощью газовой хроматографии, с использованием фенолола в качестве внутреннего стандарта. TON = turnover number = количество моль продукта/количество моль катализатора. TOF = turnover frequency = количество моль продукта/количество моль катализатора/время в часах.

Восстановление ацетофенона не протекает до конца. Это может быть объяснено обратимостью процесса переноса водорода. Зависимость конверсии (%) от времени для комплексов **15-18** показана на рисунке 44. Катализаторы позволяют достигать ~50 % конверсии через 1-2 часа, а максимальное значение конверсии достигается спустя 4-6 часов.

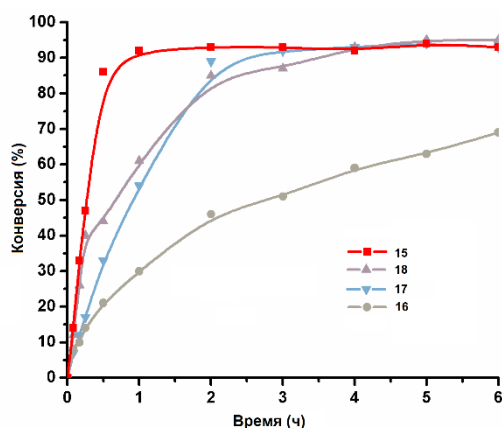


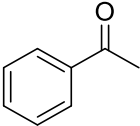
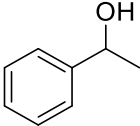
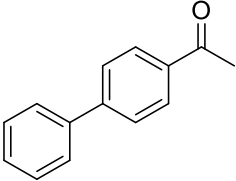
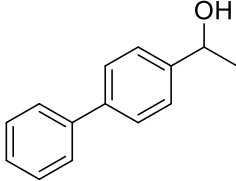
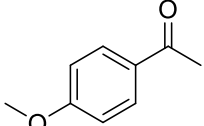
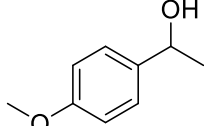
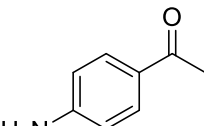
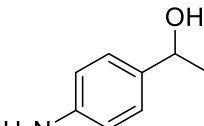
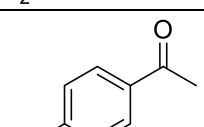
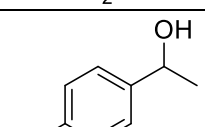
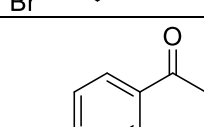
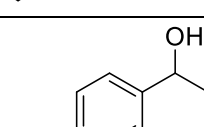
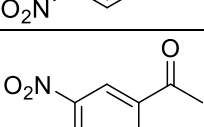
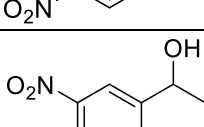
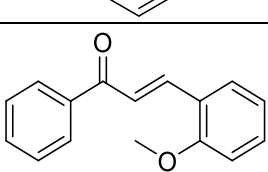
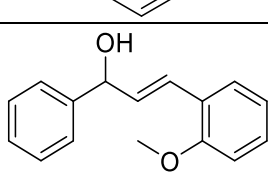
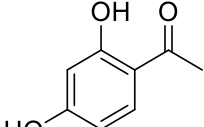
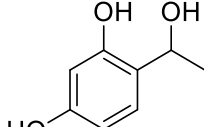
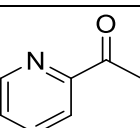
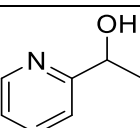
Рисунок 44. Зависимость конверсии ацетофенона от времени в реакциях гидрирования, катализируемых комплексами **15-18**.

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 ($-\text{NO}_2$, двойная связь) (Таблица 18). Нитрогруппы (№ 6, 7) в реакции гидрирования с использованием катализаторов **15-18** остаются без изменений. В случае ароматических кетонов, заместители которых содержат двойную $\text{C}=\text{C}$ связь, сопряженную с карбонильной группой (№ 8), только карбонильная группа вступает в реакцию гидрирования.

Стоит отметить, что ароматические кетоны, содержащие электронодонорные заместители (№ 2-4), подвергаются каталитическому гидрированию быстрее. Зависимость конверсии от времени для некоторых реакций (№ 2-6) показана на рисунке 45. И наоборот, электроноакцепторные заместители (6, 7) уменьшают электронную плотность на карбонильной группе субстрата, что затрудняет координацию к металлоцентру и тем самым снижает скорость протекания процесса.

Таблица 18. Каталитическая активность комплексов **15-18** в реакциях гидрирования ацетофенонов

$ \begin{array}{c} \text{R}_2\text{C(=O)} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{R}_1 \end{array} + \text{CH}_3\text{CH(OH)CH}_3 \xrightarrow[83^\circ\text{C, 6ч}]{\text{NaOH, 5 mol\% cat}} \begin{array}{c} \text{R}_2\text{CH(OH)} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{R}_1 \end{array} + \text{CH}_3\text{COCH}_3 $			
№	R ₁	R ₂	Выход, %
1			93
2			80
3			82
4			76
5			71
6			59
7			57
8			81
9			79
10			82

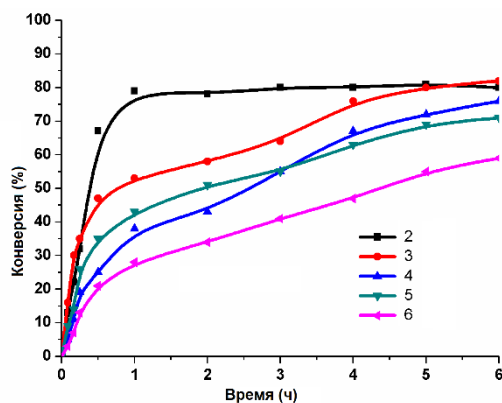


Рисунок 45. Зависимость конверсии ацетофенонов от времени для реакций 2-6.

Такое повышение реактивности, вероятно, связано с увеличением электронной плотности на атоме углерода карбонильной группы, что благоприятно сказывается на возможности координации карбонильной группы к металлоцентру катализатора (рисунок 46). Арен-рутениевые комплексы **26-28**, содержащие производные азолов, также продемонстрировали каталитическую активность в реакции гидрирования ацетофенона с конверсиями 33, 93 и 94 %, соответственно.

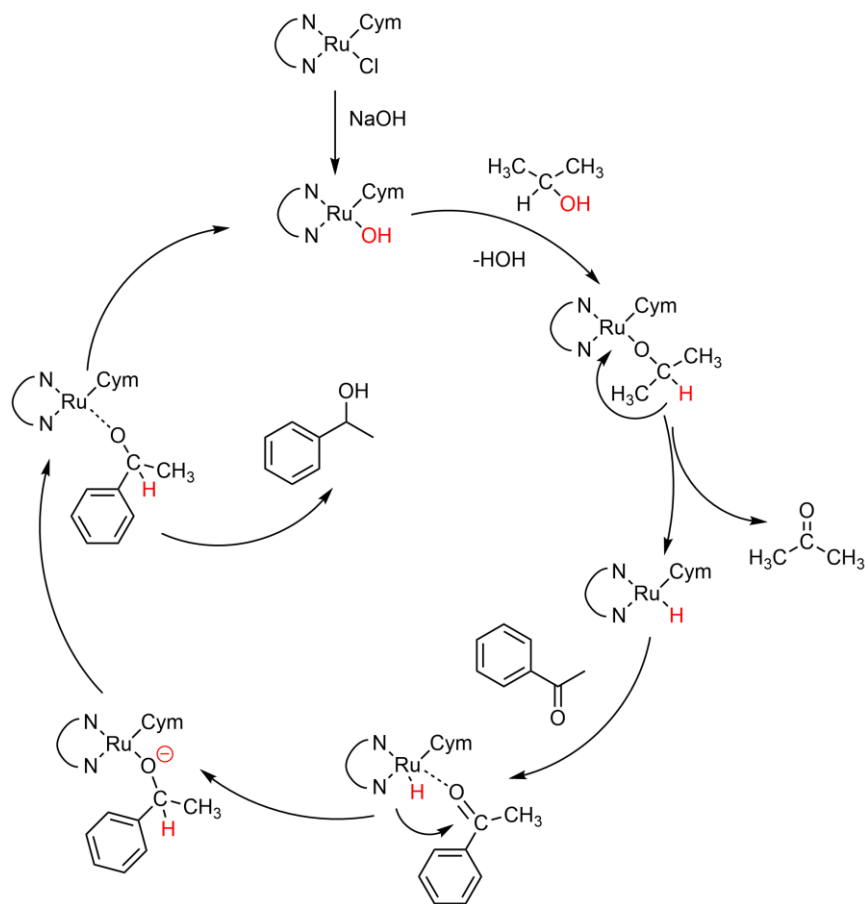


Рисунок 46. Предполагаемый механизм реакции гидрирования ацетофенона с переносом водорода, катализируемой арен-рутениевыми комплексами

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе исследован ряд новых производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онов, их биологические и координационные свойства. Для некоторых соединений показана высокая ингибирующая активность в отношении ферментов семейства JNK, что позволяет говорить о фармакологическом потенциале этих соединений для разработки нейропротекторных препаратов на их основе. Разработанные методики синтеза этих соединений позволяют получать их с высокими выходами без использования дорогостоящих реагентов и сложных синтетических процедур. Показано, что производные 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онов представляют интерес не только в качестве биологически активных соединений, но также в качестве N,N'-донорных лигандов в синтезе координационных соединений на их основе. В настоящей работе описаны первые примеры синтеза координационных соединений рутения(II) с производными инденохиноксалина, исследована их цитотоксичность и каталитическая активность. Приведенные данные свидетельствуют о способности описанных в работе комплексов проявлять умеренную цитотоксичность в отношении раковых клеточных линий, а также хорошую каталитическую активность в реакциях гидрирования ароматических кетонов с переносом водорода.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы неизвестные ранее производные 11*H*-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 – 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксима и триптантрин-6-оксима.
3. Синтезированы первые примеры координационных соединений рутения(II) с производными 11*H*-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 $[\text{Ru}(\text{cum})\text{Cl}_2]_2$ 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.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю д.х.н. Потапову А.С. за всестороннюю поддержку в проведении исследований. Также автор благодарит сотрудников Центров коллективного пользования ИНХ СО РАН и Института химии СПбГУ за проведение физико-химической характеристики соединений. Отдельно автор выражает благодарность коллективам лаборатории биомедицинской химии СПбГУ и ФИЦ ФТМ, а также научным коллективам под руководством д.м.н. Щепеткина И.А. (университет Монтаны) и проф. Р. Петтинари (университет Камерино) за помощь в проведении исследований биологической активности. В заключение автор выражает благодарность коллективу кафедры физической органической химии Института химии СПбГУ за плодотворное сотрудничество.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь
- ГЛБ – гидрофильно-липофильный баланс
- ГХ-МС – газовая хроматография – масс-спектрометрия
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ДМФА – диметилформамид
- МИК – минимальная ингибирующая концентрация
- НВМО – низшая вакантная молекулярная орбиталь
- ППЭ – поверхность потенциальной энергии
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РСА – рентгеноструктурный анализ
- ССВ – спин-спиновое взаимодействие
- ТГФ – тетрагидрофуран
- ТМС – тетраметилсилан
- ЦОГ -1,2 – циклооксигеназа 1,2
- ХСЭ – хлорсеребряный электрод
- АВС – группа белков, содержащих АТФ-связывающие домены
- CDK – циклин-зависимая киназа
- COSY –двухмерная корреляционная ЯМР спектроскопия
- DEPT – спектроскопия ЯМР ^{13}C , позволяющая различить сигналы метиновых, метиленовых, метильных и четвертичных атомов углерода.
- DFT – теория функционала плотности
- EGFR – рецептор эпидермального фактора роста
- HGF – фактор роста гепатоцитов
- HMBC – двумерная гетероядерная спектроскопия ЯМР, определяющая корреляции на расстоянии до 2-4 связей
- HSQC – двумерная гетероядерная спектроскопия ЯМР, определяющая корреляции на расстоянии одной связи
- IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования
- iDO-1 – индолеамин-2,3-диоксигеназа
- MDR – множественная лекарственная устойчивость
- NOESY – двумерная ЯМР спектроскопия с эффектом Оверхаузера
- p*-суп – *n*-цимол
- ROMP – метатезисная полимеризация с открытием цикла
- TOF – частота оборотов катализатора

TON – число оборотов катализатора

TsOH – *n*-толуолсульфокислота

Клеточные линии:

A498 – карцинома почки человека

A549 – карцинома легкого человека

ARPE-19 – пигментный эпителий сетчатки человека

CN1 – карцинома яичника

DU145 – карцинома предстательной железы

HepG-2 – гепатоцеллюлярная карцинома

HL60 – лейкомия промиелоцитарная

HT-29 – карцинома толстой кишки

Huh-7 – гепатоклеточная карцинома

K-562 – лейкомия миелогенная

MCF-7 – аденокарцинома молочной железы

MCF-7CR – аденокарцинома молочной железы цисплатин-резистентная

MCF-10A – эпителиальные клетки молочной железы

MDA-MB-231 – трижды негативный рак молочной железы

MOLT-4 – лейкомия Т-лимфобластная острая

PANC-1 – карцинома поджелудочной железы

PC-3 – карцинома предстательной железы

SKOV3 – аденокарцинома яичника

SW480 – колоректальная аденокарцинома

U251 – глиома

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ruhemann, S. Cyclic di- and tri-ketones / S. Ruhemann // J. Chem. Soc. Trans. - 1910. - Vol. 97. - P. 1438–1449.
2. Pearson, B.D. Indenoquinolines. III. Derivatives of 11H-Indeno[1,2-b]quinoxaline and Related Indenoquinolines / B.D. Pearson, R.A. Mitsch, N.H. Cromwell // J. Org. Chem. - 1962. - Vol. 27, № 5. - P. 1674–1678.
3. Israel, M. 6H-indeno[1,2-b]pyrido[3,2-e]pyrazines. A new heterocyclic ring system / M. Israel, L.C. Jones, E.J. Modest // J. Heterocycl. Chem. - 1972. - Vol. 9, № 2. - P. 255–262.
4. Tucker, A.M. The chemistry of tryptanthrin and its derivatives / A.M. Tucker, P. Grundt // Arkivoc. - 2012. - Vol. 1. - P. 546–569.
5. Wang, C. Cu-catalyzed synthesis of tryptanthrin derivatives from substituted indoles / C. Wang, L. Zhang, A. Ren, P. Lu, Y. Wang // Org. Lett. - 2013. - Vol. 15, № 12. - P. 2982–2985.
6. Jao, C.W. Isolation, structure elucidation, and synthesis of cytotoxic tryptanthrin analogues from *Phaius mishmensis* / C.W. Jao, W.C. Lin, Y.T. Wu, P.L. Wu // J. Nat. Prod. - 2008. - Vol. 71, № 7. - P. 1275–1279.
7. Bhattacharjee, A.K. Analysis of stereoelectronic properties, mechanism of action and pharmacophore of synthetic indolo[2,1-b]quinazoline-6,12-dione derivatives in relation to antileishmanial activity using quantum chemical, cyclic voltammetry and 3-D-QSAR CATALYST procedures / A.K. Bhattacharjee, D.J. Skanchy, B. Jennings, T.H. Hudson, J.J. Brendle, K.A. Werbovetz. // Bioorganic Med. Chem. - 2002. - Vol. 10, № 6. - P. 1979–1989.
8. Sommaruga, E. Ueber die Moleculargröße des Indigos / E. Sommaruga // Justus Liebigs Ann. Chem. - 1879. - Vol. 195, № 3. - P. 302–313.
9. Bloxam, W.P. Our present knowledge of the chemistry of indigo / W.P. Bloxam // J. Chem. Soc. Perkin Trans. - 1915. - P. 974–987.
10. O'Neill, C. Products from indigo-blue / C. O'Neill // Chem. News. - 1892. - Vol. 65. - P. 124.
11. Perkin, A.G. An oxidation product of indigotin / A.G. Perkin // Proc. Chem. Soc. London. - 1906. - Vol. 22. - P. 198–199.
12. Friedländer, P. Über ein Oxydationsprodukt des Indigblaus / P. Friedländer, N. Roschdestwensky // Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft. - 1915. - Vol. 48, № 2. - P. 1841–1847.
13. Schindler, W. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen-91. Mitteilung-Tryptanthrin, ein von Tryptophan abzuleitendes Antibioticum aus *Candida lipolitica* / W. Schindler, H. Zähler // Arch. Mikrobiol. - 1971. - Vol. 79. - P. 187–203.
14. Sen, A.K. Couroupitine A, a new alkaloid from *Couroupita guianensis* / A.K. Sen, S.B. Mahato, N.L. Dutta // Tetrahedron Lett. - 1974. - Vol. 15. - P. 609–610.

15. Honda, G. Isolation of antifungal principle tryptanthrin, from *Strobilanthes cusia* O. Kuntze / G. Honda, M. Tabata // *Planta Med.* - 1979. - Vol. 36, № 1. - P. 85–86.
16. Fedeli, W. Crystal structure of tryptanthrin (Indolo[2,1-b]quinazoline-6,12-dione) / W. Fedeli, F. Mazza // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* - 1974. - № 13. - P. 1621–1623.
17. Brufani, M. The structure of tryptanthrin / M. Brufani, W. Fedeli, F. Mazza, A. Gerhard, W. Keller-Schierlein // *Experientia.* - 1971. - Vol. 27, № 11. - P. 1249–1250.
18. Zhu, X. Transport characteristics of tryptanthrin and its inhibitory effect on P-gp and MRP2 in Caco-2 cells / X. Zhu, X. Zhang, G. Ma, J. Yan, H. Wang, Q. Yang // *J. Pharm. Pharm. Sci.* - 2011. - Vol. 14, № 3. - P. 325–335.
19. Iwaki, K. Tryptanthrin inhibits Th2 development, and IgE-mediated degranulation and IL-4 production by rat basophilic leukemia RBL-2H3 cells / K. Iwaki, E. Ohashi, N. Arai, K. Kohno, S. Ushio, M. Taniguchi, S. Fukuda // *J. Ethnopharmacol.* - 2011. - Vol. 134, № 2. - P. 450–459.
20. Son, J.K. A simple synthesis of tryptanthrin / J.K. Son, J.G. Park, Y. Jahng // *Heterocycl. Commun.* - 2003. - Vol. 9, № 6. - P. 621–624.
21. Kumar, A. β -Cyclodextrin catalysed synthesis of tryptanthrin in water / A. Kumar, V.D. Tripathi, P. Kumar // *Green Chem.* - 2011. - Vol. 13, № 1. - P. 51–54.
22. He, L. Recent advances in 4(3H)-quinazolinone syntheses / L. He, H. Li, J. Chen, X.F. Wu // *RSC Adv.* - 2014. - Vol. 4, № 24. - P. 12065–12077.
23. Batanero, B. Electrosynthesis of tryptanthrin / B. Batanero, F. Barba // *Tetrahedron Lett.* - 2006. - Vol. 47, № 47. - P. 8201–8203.
24. Potewar, T.M. Synthesis of tryptanthrin and deoxyvasicinone by a regioselective lithiation-intramolecular electrophilic reaction approach / T.M. Potewar, S.A. Ingale, K.V. Srinivasan // *Arkivoc.* - 2008. - P. 100–108.
25. Nelson, A.C. Formation of tryptanthrin compounds upon Oxone-induced dimerization of indole-3-carbaldehydes / A.C. Nelson, E.S. Kalinowski, T.L. Jacobson, P. Grundt // *Tetrahedron Lett.* - 2013. - Vol. 54, № 50. - P. 6804–6806.
26. Benjamin, R. T. Facile Oxidation of Aldehydes to Acids and Esters with Oxone / R.T. Benjamin, S. Meenakshi, H. Olatunji, B. Borhan // *Org. Lett.* - 2003. - Vol. 5, № 7. - P. 1031–1034.
27. Liang, J.L. Synthesis of benzo-annulated tryptanthrins and their biological properties / J.L. Liang, S.E. Park, Y. Kwon, Y. Jahng // *Bioorganic Med. Chem.* - 2012. - Vol. 20, № 16. - P. 4962–4967.
28. Jahng, K.C. One-pot synthesis of simple alkaloids: 2,3-Polymethylene-4(3H)-quinazolinones, luotonin A, tryptanthrin, and rutaecarpine / K.C. Jahng, S.I. Kim, D.H. Kim, C.S. Seo, J.K.

- Son, S.H. Lee, E.S. Lee, Y. Jahng // *Chem. Pharm. Bull.* - 2008. - Vol. 56, № 4. - P. 607–609.
29. Azizian, J. Microwave-assisted one-pot synthesis of some dicyano-methylene derivatives of indenoquinoxaline and tryptanthrin under solvent free conditions / J. Azizian, M.R. Mohammadizadeh, S. Zomorodbakhsh, A.A. Mohammadi, A.R. Karimi // *Arkivoc.* - 2007. - Vol. 15. - P. 24–30.
 30. Schepetkin, I.A. Identification and characterization of a novel class of c-Jun N-terminal kinase inhibitors / I. A. Schepetkin, L.N. Kirpotina, A.I. Khlebnikov, T.S. Hanks, I. Kochetkova, D.W. Pascual, M.A. Jutila, M.T. Quinn // *Mol. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 81, № 6. - P. 832–845.
 31. Schepetkin, I.A. Anti-inflammatory effects and joint protection in collagen-induced arthritis after treatment with IQ-1S, a selective c-Jun n-terminal kinase inhibitor / I.A. Schepetkin, L.N. Kirpotina, D. Hammaker, I. Kochetkova, A.I. Khlebnikov, S.A. Lyakhov, G.S. Firestein, M.T. Quinn // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 2015. - Vol. 353, № 3. - P. 505–516.
 32. Atochin, D.N. A novel dual NO-donating oxime and c-Jun N-terminal kinase inhibitor protects against cerebral ischemia–reperfusion injury in mice / D.N. Atochin, I.A. Schepetkin, A.I. Khlebnikov, V.I. Seledtsov, H. Swanson, M.T. Quinn, P.L. Huang // *Neurosci. Lett.* - 2016. - Vol. 618. - P. 45–49.
 33. Tseng, C.H. Discovery of indeno[1,2-b]quinoxaline derivatives as potential anticancer agents / / C.H. Tseng, Y.R. Chen, C.C. Tzeng, W. Liu, C.K. Chou, C.C. Chiu, Y.L. Chen // *Eur. J. Med. Chem.* - 2016. - Vol. 108. - P. 258–273.
 34. Okunade, A.L. Novel therapeutic agents from plants / A.L. Okunade, M.F. Elvin-Lewis // *Nov. Ther. Agents from Plants.* - 2009. - P. 405–452.
 35. Honda, G. The antimicrobial specificity of tryptanthrin / G. Honda, M. Tabata, M. Tsuda // *Planta Med.* - 1979. - Vol. 37, № 2. - P. 172–174.
 36. Bandekar, P.P. Antimicrobial activity of tryptanthrins in escherichia coli / P.P. Bandekar, K.A. Roopnarine, V.J. Parekh, T.R. Mitchell, M.J. Novak, R.R. Sinden // *J. Med. Chem.* - 2010. - Vol. 53, № 9. - P. 3558–3565.
 37. Mitscher, L.A. A search for novel chemotherapy against tuberculosis amongst natural products / L.A. Mitscher, W.R. Baker // *Pure & Appl. Chem.* - 1998. - Vol. 70, № 2. - P. 365–371.
 38. Mitscher, L.A. Tuberculosis: A search for novel therapy starting with natural products / L.A. Mitscher, W.R. Baker // *Med. Res. Rev.* - 1998. - Vol. 18. - P. 363–364.
 39. Kataoka, M. Antibacterial action of tryptanthrin and kaempferol, isolated from the indigo plant (*Polygonum tinctorium* Lour.), against *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils / M. Kataoka, K. Hirata, T. Kunikata, S. Ushio, K. Iwaki, K. Ohashi, M. Ikeda, M. Kurimoto // *J. Gastroenterol.* - 2001. - Vol. 36, № 1. - P. 5–9.

40. Hashimoto, T. Isolation and Identification of Anti-Helicobacter pylori Compounds from Polygonum tinctorium Lour. / T. Hashimoto, H. Aga, H. Chaen, S. Fukuda, M. Kurimoto // Nat. Med. - 1999. - Vol. 53, № 1. - P. 27–31.
41. Honda, G. Isolation of antifungal principle tryptanthrin, from strobilanthes Cusia O. Kuntze / G. Honda, M. Tabata // Planta Med. - 1979. - Vol. 36. - P. 85–86.
42. Honda, G. Isolation of an antidermatophytic, tryptanthrin, from indigo plants, Polygonum tinctorium and Isatis tinctoria / G. Honda // Planta Med. - 1980. - Vol. 38, № 3. - P. 275–276.
43. Li, Q. Studies on the antifungal constituent of Qing Dai (Isatis indigotica) / Q. Li, J. Jin, M. Chong, Z. Song // Zhongcaoyao. - 1983. - Vol. 14. - P. 440–441.
44. Bhattacharjee, A.K. Structure-activity relationship study of antimalarial indolo [2,1-b]quinazoline-6,12-diones (tryptanthrins). Three dimensional pharmacophore modeling and identification of new antimalarial candidates / A.K. Bhattacharjee, M.G. Hartell, D.A. Nichols, R.P. Hicks, B. Stanton, J.E. Van Hamont, W.K. Milhous // Eur. J. Med. Chem. - 2004. - Vol. 39, № 1. - P. 59–67.
45. Scovill, J. Antitrypanosomal activities of tryptanthrins / J. Scovill, E. Blank, M. Konnick, E. Nenortas, T. Shapiro // Antimicrob. Agents Chemother. - 2002. - Vol. 46, № 3. - P. 882–883.
46. Jahng, Y. Progress in the studies on tryptanthrin, an alkaloid of history / Y. Jahng // Archives of Pharmacal Research. - 2013. - Vol. 36, № 5. - P. 517–535.
47. Danz, H. Identification and isolation of the cyclooxygenase-2 inhibitory principle in Isatis tinctoria / H. Danz, S. Stoyanova, P. Wippich, A. Brattström, M. Hamburger // Planta Med. - 2001. - Vol. 67, № 5. - P. 411–416.
48. Ishihara, T. Tryptanthrin inhibits nitric oxide and prostaglandin E2 synthesis by murine macrophages / T. Ishihara, K. Kohno, S. Ushio, K. Iwaki, M. Ikeda, M. Kurimoto // Eur. J. Pharmacol. - 2000. - Vol. 407, № 1–2. - P. 197–204.
49. Camargo, L.T.F.M. A quantum chemical and chemometrical study of indolo[2,1-b]quinazoline and their analogues with cytotoxic activity against breast cancer cells / L.T.F.M. Camargo, M.M. Sena, A.J. Camargo // SAR QSAR Environ. Res. - 2009. - Vol. 20, № 5–6. - P. 537–549.
50. Hosoe, T. Isolation of a new potent cytotoxic pigment along with indigotin from the pathogenic basidiomycetous fungus Schizophyllum commune / T. Hosoe, K. Nozawa, N. Kawahara, K. Fukushima, K. Nishimura, M. Miyaji, K.I. Kawai // Mycopathologia. - 1999. - Vol. 146, № 1. - P. 9–12.
51. Chan, H.L. Modulatory effects and action mechanisms of tryptanthrin on murine myeloid leukemia cells / H.L. Chan, H.Y. Yip, N.K. Mak, K.N. Leung // Cell. Mol. Immunol. - 2009. - Vol. 6, № 5. - P. 335–342.

52. Koya-Miyata, S. Prevention of azoxymethane-induced intestinal tumors by a crude ethyl acetate-extract and tryptanthrin extracted from *Polygonum tinctorium* Lour. / S. Koya-Miyata, T. Kimoto, M.J. Micallef, K. Hino, M. Taniguchi, S. Ushio, K. Iwaki, M. Ikeda, M. Kurimoto // *Anticancer Res.* - 2001. - Vol. 21, № 5. - P. 3295–3300.
53. Kimoto, T. Cell differentiation and apoptosis of monocytic and promyelocytic leukemia cells (U-937 and HL-60) by tryptanthrin, an active ingredient of *Polygonum tinctorium* Lour. / T. Kimoto, K. Hino, S. Koya-Miyata, Y. Yamamoto, M. Takeuchi, Y. Nishizaki, M.J. Micallef, S. Ushio, K. Iwaki, M. Ikeda, M. Kurimoto // *Pathol. Int.* - 2001. - Vol. 51, № 5. - P. 315–325.
54. Jao, C.W. Isolation, structure elucidation, and synthesis of cytotoxic tryptanthrin analogues from *Phaius mishmensis* / C.W. Jao, W.C. Lin, Y.T. Wu, P.L. Wu // *J. Nat. Prod.* - 2008. - Vol. 71, № 7. - P. 1275–1279.
55. Motoki, T. Inhibition of hepatocyte growth factor induction in human dermal fibroblasts by tryptanthrin / T. Motoki, Y. Takami, Y. Yagi, A. Tai, L. Yamamoto, E. Gohda // *Biol. Pharm. Bull.* - 2005. - Vol. 28, № 2. - P. 260–266.
56. Yu, S.T. Downregulation of GSTpi expression by tryptanthrin contributing to sensitization of doxorubicin-resistant MCF-7 cells through c-jun NH2-terminal kinase-mediated apoptosis. / S.T. Yu, T.M. Chen, J.W. Chern, S.Y. Tseng, Y.H. Chen // *Anticancer. Drugs.* - 2009. - Vol. 20, № 5. - P. 382–388.
57. Yu, S.T. Tryptanthrin inhibits MDR1 and reverses doxorubicin resistance in breast cancer cells / S.T. Yu, T.M. Chen, J.W. Chern, S.Y. Tseng, Y.H. Chen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2007. - Vol. 358, № 1. - P. 79–84.
58. Ceballos, M.P. ABC Transporters: Regulation and Association with Multidrug Resistance in Hepatocellular Carcinoma and Colorectal Carcinoma / M.P. Ceballos, J.P. Rigalli, L.I. Ceré, M. Semeniuk, V.A. Catania, M.L. Ruiz // *Curr. Med. Chem.* - 2018. - Vol. 26, № 7. - P. 1224–1250.
59. Yu, S.T. Cytotoxicity and reversal of multidrug resistance by tryptanthrin-derived indoloquinazolines / S.T. Yu, J.W. Chern, T.M. Chen, Y.F. Chiu, H.T. Chen, Y.H. Chen // *Acta Pharmacol. Sin.* - 2010. - Vol. 31, № 2. - P. 259–264.
60. Sharma, V.M. Novel indolo[2,1-b]quinazoline analogues as cytostatic agents: Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship / V.M. Sharma, P. Prasanna, K.V. Adi Seshu, B. Renuka, C.V. Laxman Rao, K.G. Sunil, C.P. Narasimhulu, P. Aravind Babu, R.C. Puranik, D. Subramanyam, A. Venkateswarlu, S. Rajagopal, K.B. Kumar, C.S. Rao, N.V. Mamidi, D.S. Deevi, R. Ajaykumar, R. Rajagopalan // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* - 2002. - Vol. 12, № 17. - P. 2303–2307.
61. Pathania, A.S. The synthetic tryptanthrin analogue suppresses stat3 Signaling and Induces

- Caspase Dependent Apoptosis via ERK Up Regulation in Human Leukemia HL-60 Cells / A.S. Pathania, S. Kumar, S.K. Guru, S. Bhushan, P.R. Sharma, S.K. Aithagani, P.P. Singh, R.A. Vishwakarma, A. Kumar, F. Malik F. // PLoS One. - 2014. - Vol. 9, № 11. - P. 110411.
62. Yang, S. Discovery of tryptanthrin derivatives as potent inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase with therapeutic activity in lewis lung cancer (LLC) tumor-bearing mice / S. Yang, X. Li, F. Hu, Y. Li, Y. Yang, J. Yan, C. Kuang, Q. Yang // J. Med. Chem. - 2013. - Vol. 56, № 21. - P. 8321–8331.
 63. Takikawa, O. Tryptophan degradation in mice initiated by indoleamine 2,3-dioxygenase / O. Takikawa, R. Yoshida, R. Kido, O. Hayaishi // J. Biol. Chem. - 1986. - Vol. 261, № 8. - P. 3648–3653.
 64. Yamazaki, F. Human indolylamine 2,3-dioxygenase. Its tissue distribution, and characterization of the placental enzyme / F. Yamazaki, T. Kuroiwa, O. Takikawa, R. Kido // Biochem. J. - 1985. - Vol. 230, № 3. - P. 635–638.
 65. Uyttenhove, C. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase / C. Uyttenhove, L. Pilotte, I. Théate, V. Stroobant., D. Colau, N. Parmentier, T. Boon, B.J. Van den Eynde // Nat. Med. - 2003. - Vol. 9, № 10. - P. 1269–1274.
 66. Пожарский, Ф.Т. 1-Оксиметильные производные индазолов / Ф.Т. Пожарский, М.А. Казанбиева // Журнал общей химии. - 1964. - Vol. 34, № 10. - P. 3367–3370.
 67. López, M.C. Synthesis of Bis(indazoly 1)alkanes from 1-Hydroxyalkylindazoles / M.C. López, R.M. Claramunt, P. Ballesteros // J. Org. Chem. - 1992. - Vol. 57, № 19. - P. 5240–5243.
 68. López, C.M. Regioselective synthesis of the homochiral ligand (4S,7R)-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methanoindazol-2-yl-indazol-1'-ylmethane / C.M. López, N. Jagerovic, P. Ballesteros // Tetrahedron: Asymmetry. - 1994. - Vol. 5, № 10. - P. 1887–1890.
 69. Juliá, S. N-polyazolylmethanes. 1. Synthesis and nmr study of N,N'-diazolylmethanes / S. Juliá, P. Sala, J. Del Mazo, M. Sancho, C. Ochoa, J. Elguero, J.P. Fayet, M.C. Vertut // J. Heterocycl. Chem. - 1982. - Vol. 19, № 5. - P. 1141–1145.
 70. Torres, J. Synthesis and physicochemical studies on 1,2-bisazolylethanes / J. Torres, J.L. Lavandera, P. Cabildo, R.M. Claramunt, J. Elguero // J. Heterocycl. Chem. - 1988. - Vol. 25, № 3. - P. 771–782.
 71. Zelonka, R.A. Benzene Complexes of Ruthenium(II) / R.A. Zelonka, M.C. Baird // Can. J. Chem. - 1972. - Vol. 50, № 18. - P. 3063–3072.
 72. Winkhaus, G. Ruthen(II)-komplexe mit zweizähligem cycloheptatrien und benzol / G. Winkhaus, H. Singer // J. Organomet. Chem. - 1967. - Vol. 7, № 3. - P. 487–491.
 73. Arthur, T. Synthesis of triple halide-bridged arene complexes of ruthenium(II) and osmium(II)

- / T. Arthur, T.A. Stephenson // J. Organomet. Chem. Elsevier. - 1981. - Vol. 208, № 3. - P. 369–387.
74. Winkhaus, G. Ruthen(II)-komplexe mit zweizähnigem cycloheptatrien und benzol / G. Winkhaus, H. Singer // J. Organomet. Chem. Elsevier - 1967. - Vol. 7, № 3. - P. 487–491.
 75. Bennett, M.A. Arene ruthenium(II) complexes formed by dehydrogenation of cyclohexadienes with ruthenium(III) trichloride / M.A. Bennett, A.K. Smith // J. Chem. Soc. Dalt. Trans. - 1974. - Vol. 2. - P. 233–241.
 76. Soleimannejad, J. A Convenient One-Pot Synthesis of a Functionalized-Arene Ruthenium Half-Sandwich Compound $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})]_2$ / J. Soleimannejad, C. White // Organometallics. - 2005. - Vol. 24, № 10. - P. 2538–2541.
 77. Robertson, D.R. Reaction of $[\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6\text{RuCl}_2]_2$ and $[\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5\text{RhCl}_2]_2$ with some sulphur-containing nucleophiles / D.R. Robertson, T.A. Stephenson // J. Organomet. Chem. - 1976. - Vol. 107, № 3. - P. 46–48.
 78. Muettert, E.L. Arene transition metal chemistry: III. Arene exchange phenomena / E.L. Muettert, J.R. Bleeker, A.C. Sievert // J. Organomet. Chem. - 1979. - Vol. 178, № 1. - P. 197–216.
 79. Buchmeiser, M.R. Novel Ruthenium(II) N-Heterocyclic Carbene Complexes as Catalyst Precursors for the Ring-Opening Metathesis Polymerization (ROMP) of Enantiomerically Pure Monomers: X-ray Structures, Reactivity, and Quantum Chemical Considerations / M.R. Buchmeiser, D. Wang, Y. Zhang, S. Naumov, K. Wurst // Eur. J. Inorg. Chem. - 2007. - Vol. 2007, № 25. - P. 3988–4000.
 80. Joslin, E.E. Coordination Chemistry of 4-Methyl-2,6,7-trioxa-1-phosphabicyclo[2,2,1]heptane: Preparation and Characterization of Ru(II) Complexes / E.E. Joslin, C.L. McMullin, T.B. Gunnoe, T.R. Cundari, M. Sabat, W.H. Myers // Inorg. Chem. - 2012. - Vol. 51, № 8. - P. 4791–4801.
 81. Sáez, R. Influence of PPh_3 moiety in the anticancer activity of new organometallic ruthenium complexes / R. Sáez, J. Lorenzo, M.J. Prieto, M. Font-Bardia, T. Calvet, N. Omeñaca, M. Vilaseca, V. Moreno // J. Inorg. Biochem. - 2014. - Vol. 136. P. 1–12.
 82. Bennett, M.A. A simple preparation of bis-arene-ruthenium cationic complexes, including those containing different arenes / M.A. Bennett, T.W. Matheson // J. Organomet. Chem. - 1979. - Vol. 175, № 1. - P. 87–93.
 83. Robertson, I.W. Synthesis and characterisation of the mixed sandwich cations $[\text{M}(\eta\text{-arene})(\eta\text{-C}_5\text{H}_5)]^+$ ($\text{M} = \text{Ru}, \text{Os}$) / I.W. Robertson, T.A. Stephenson, D.A. Tocher // J. Organomet. Chem. - 1982. - Vol. 228, № 2. - P. 171–177.
 84. Standfest-Hauser, C. Hydrogen-transfer catalyzed by half-sandwich Ru(II) aminophosphine

- complexes / C. Standfest-Hauser, C. Slugovc, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, L. Xiao, W. Weissensteiner // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* - 2001. - Vol. 0, № 20. - P. 2989–2995.
85. Fürstner, A.. Cationic ruthenium allenylidene complexes as a new class of performing catalysts for ring closing metathesis / A. Fürstner, M. Picquet, C. Bruneau, P.H. Dixneuf // *Chem. Commun.* - 1998. - Vol. 12. - P. 1315–1316.
 86. Farrington, E.J. Ruthenium Complex-Catalysed Heck Reactions of Areneboronic Acids; Mechanism, Synthesis and Halide Tolerance / E.J. Farrington, C.F.J. Barnard, E. Rowsell, J.M. Brown // *Adv. Synth. Catal.* - 2005. - Vol. 347, № 1. - P. 185–195.
 87. Farrington, E.J. Ruthenium-Catalyzed Oxidative Heck Reactions / E.J. Farrington, J.M. Brown, C.F. J. Barnard, E. Rowsell // *Angew. Chemie* - 2002. - Vol. 41, № 1. - P. 169–171.
 88. Davenport, A.J. Arene–ruthenium complexes with salicyloxazolines: diastereoselective synthesis, configurational stability and applications as asymmetric catalysts for Diels–Alder reactions / A.J. Davenport, D.L. Davies, J. Fawcett, D.R. Russell // *Dalt. Trans.* - 2004. - Vol. 9. - P. 1481–1492.
 89. Davenport, A.J. Chiral pyridine imidazolines from C1-symmetric diamines: Synthesis, arene ruthenium complexes and application as asymmetric catalysis for Diels-Alder reactions / A.J. Davenport, D.L. Davies, J. Fawcett, D.R. Russell // *J. Organomet. Chem.* - 2006. - Vol. 691, № 16. - P. 3445–3450.
 90. Carmona, D. Chiral Half-Sandwich Ruthenium(II) Complexes as Catalysts in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones with Methacrolein / D. Carmona, M.P. Lamata, F. Viguri, J. Ferrer, N. García, F.J. Lahoz, M.L. Martín, L.A. Oro // *Eur. J. Inorg. Chem.* - 2006. - Vol. 6, № 16. - P. 3155–3166.
 91. Ritleng, V. Cycloruthenated tertiary amines and ethylene: further insight to the Ru-mediated olefin–aryl coupling reaction / V. Ritleng, J.P. Sutter, M. Pfeffer, C. Sirlin // *Chem. Commun.* - 2000. - Vol. 2. - P. 129–130.
 92. Ritleng, V. Ru-, Rh-, and Pd-Catalyzed C–C Bond Formation Involving C–H Activation and Addition on Unsaturated Substrates: Reactions and Mechanistic Aspects / V. Ritleng, M. Pfeffer, C. Sirlin // *Chem. Rev.* - 2002. - Vol. 102, № 5. - P. 1731–1770.
 93. Rhyoo, H.Y. Use of surfactants in water-soluble ruthenium(II) complex-catalyzed asymmetric hydrogen-transfer reduction of aromatic ketones / H.Y. Rhyoo, H.J. Park, W.H. Suh, Y.K. Chung // *Tetrahedron Lett.* - 2002. - Vol. 43, № 2. - P. 269–272.
 94. Pettinari, C. Coordination Chemistry of the (η -6-p-Cymene)ruthenium(II) Fragment with Bis-, Tris-, and Tetrakis(pyrazol-1-yl)borate Ligands: Synthesis, Structural, Electrochemical, and Catalytic Diastereoselective Nitroaldol Reaction Studies / C. Pettinari, F. Marchetti, A. Cerquetella, R. Pettinari, M. Monari, T.C.O. Mac Leod, L.M. Martins, A.J.L. Pombeiro //

- Organometallics. - 2011. - Vol. 30, № 6. - P. 1616–1626.
95. Mirtschin, S. A Coordination Cage with an Adaptable Cavity Size / S. Mirtschin, A. Slabon-Turski, R. Scopelliti, A.H. Velders, K. Severin // *J. Am. Chem. Soc.* - 2010. - Vol. 132, № 40. - P. 14004–14005.
 96. Ferrer, F.E. Autocatalysis for C–H Bond Activation by Ruthenium(II) Complexes in Catalytic Arylation of Functional Arenes / F.E. Ferrer, C. Bruneau, P.H. Dixneuf, A. Jutand // *J. Am. Chem. Soc.* - 2011. - Vol. 133, № 26. - P. 10161–10170.
 97. Demonceau, A. Novel Ruthenium-Based Catalyst Systems for the Ring-Opening Metathesis Polymerization of Low-Strain Cyclic Olefins / A. Demonceau, A.W. Stumpf, E. Saive., A.F. Noels // *Macromolecules.* - 1997. - Vol. 30, № 11. - P. 3127–3136.
 98. Faller, J.W. An Application of Electronic Asymmetry to Highly Enantioselective Catalytic Diels–Alder Reactions / J.W. Faller., B.J. Grimmond, D.G. D’Alliessi // *J. Am. Chem. Soc.* - 2001. - Vol. 123, № 11. - P. 2525–2529.
 99. Clapham, S.E. Mechanisms of the H₂-hydrogenation and transfer hydrogenation of polar bonds catalyzed by ruthenium hydride complexes / S.E. Clapham, A. Hadzovic, R.H. Morris // *Coord. Chem. Rev.* - 2004. - Vol. 248, № 21–24. - P. 2201–2237.
 100. Gunanathan, C. Bond Activation and Catalysis by Ruthenium Pincer Complexes / C. Gunanathan, D. Milstein // *Chem. Rev.* - 2014. - Vol. 114, № 24. - P. 12024–12087.
 101. Li, H. A new class of PN₃-pincer ligands for metal–ligand cooperative catalysis / H. Li, B. Zheng, K.W. Huang // *Coord. Chem. Rev.* - 2015. - Vol. 293–294. - P. 116–138.
 102. Noyori, R. Asymmetric Catalysis by Architectural and Functional Molecular Engineering: Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones / R. Noyori, T. Ohkuma // *Angew. Chemie* - 2001. - Vol. 40, № 1. - P. 40–73.
 103. Wang, D. The Golden Age of Transfer Hydrogenation / D. Wang, D. Astruc // *Chem. Rev.* - 2015. - Vol. 115, № 13. - P. 6621–6686.
 104. Chatterjee, I. Brønsted Acid-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Imines and Alkenes Using Cyclohexa-1,4-dienes as Dihydrogen Surrogates / I. Chatterjee, M. Oestreich // *Org. Lett.* - 2016. - Vol. 18, № 10. - P. 2463–2466.
 105. Ikariya, T. Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones with Bifunctional Transition Metal-Based Molecular Catalysts / T. Ikariya, A.J. Blacker // *Acc. Chem. Res.* - 2007. - Vol. 40, № 12. - P. 1300–1308.
 106. Jiang, L. Synthesis of Secondary Amines from One-Pot Reductive Amination with Formic Acid as the Hydrogen Donor over an Acid-Resistant Cobalt Catalyst / L. Jiang, P. Zhou, Z. Zhang, S. Jin, Q. Chi // *Ind. Eng. Chem. Res.* - 2017. - Vol. 56, № 44. - P. 12556–12565.
 107. Menges, F.S. Exploring the Gas-Phase Activation and Reactivity of a Ruthenium Transfer

- Hydrogenation Catalyst by Experiment and Theory in Concert / F.S. Menges, J. Lang, Y. Nosenko, C. Kerner, M. Gaffga, L.T. Ghoochany, W.R. Thiel, C. Riehn, G. Niedner-Schatteburg // *J. Phys. Chem. A*. - 2017. - Vol. 121, № 23. - P. 4422–4434.
108. Saito, K. Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketimines by Indoline as Recyclable Hydrogen Donor / K. Saito, H. Miyashita, T. Akiyama // *Org. Lett.* - 2014. - Vol. 16, № 20. - P. 5312–5315.
 109. Waldie, K.M. Electrocatalytic Alcohol Oxidation with Ruthenium Transfer Hydrogenation Catalysts / K.M. Waldie, K.R. Flajslik, E. McLoughlin, C.E.D. Chidsey, R.M. Waymouth // *J. Am. Chem. Soc.* - 2017. - Vol. 139, № 2. - P. 738–748.
 110. Wang, Q. Dimeric Ruthenium(II)-NNN Complex Catalysts Bearing a Pyrazolyl-Pyridylamino-Pyridine Ligand for Transfer Hydrogenation of Ketones and Acceptorless Dehydrogenation of Alcohols / Q. Wang, H. Chai, Z. Yu // *Organometallics*. - 2017. - Vol. 36, № 18. - P. 3638–3644.
 111. Fujii, A. Ruthenium(II)-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones Using a Formic Acid–Triethylamine Mixture / A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori // *J. Am. Chem. Soc.* - 1996. - Vol. 118, № 10. - P. 2521–2522.
 112. Noyori, R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture) / R. Noyori // *Angew. Chemie* - 2002. - Vol. 41, № 12. - P. 2008.
 113. Karvembu, R. Shvo's diruthenium complex: a robust catalyst / R. Karvembu, R. Prabhakaran, K. Natarajan // *Coord. Chem. Rev.* - 2005. - Vol. 249, № 9–10. - P. 911–918.
 114. Shvo, Y. A new group of ruthenium complexes: structure and catalysis / Y. Shvo, D. Czarkie, Y. Rahamim, D.F. Chodosh // *J. Am. Chem. Soc.* - 1986. Vol. 108, № 23. - P. 7400–7402.
 115. Lundgren, R.J. A Formally Zwitterionic Ruthenium Catalyst Precursor for the Transfer Hydrogenation of Ketones that Does Not Feature an Ancillary Ligand N-H Functionality / R.J. Lundgren, M.A. Rankin, R. McDonald, G. Schatte, M. Stradiotto // *Angew. Chemie* - 2007. - Vol. 46, № 25. - P. 4732–4735.
 116. Prakash, O. Transfer Hydrogenation (pH Independent) of Ketones and Aldehydes in Water with Glycerol: Ru, Rh, and Ir Catalysts with a COOH Group near the Metal on a (Phenylthio)methyl-2-pyridine Scaffold / O. Prakash, H. Joshi, K.N. Sharma, P.L. Gupta, A.K. Singh // *Organometallics* - 2014. - Vol. 33, № 14. - P. 3804–3812.
 117. Saleem, F. Half-Sandwich Ruthenium(II) Complexes of Click Generated 1,2,3-Triazole Based Organosulfur/-selenium Ligands: Structural and Donor Site Dependent Catalytic Oxidation and Transfer Hydrogenation Aspects / F. Saleem, G.K. Rao, A. Kumar, G. Mukherjee, A.K. Singh // *Organometallics* - 2013. - Vol. 32, № 13. - P. 3595–3603.
 118. Sharma, A.K. 2-Propanol vs Glycerol as Hydrogen Source in Catalytic Activation of Transfer

- Hydrogenation with (η -6-Benzene)ruthenium(II) Complexes of Unsymmetrical Bidentate Chalcogen Ligands / A.K. Sharma, H. Joshi, K.N. Sharma, P.L. Gupta, A.K. Singh // *Organometallics* - 2014. - Vol. 33, № 13. - P. 3629–3639.
119. Singh, P. Transfer Hydrogenation of Ketones and Catalytic Oxidation of Alcohols with Half-Sandwich Complexes of Ruthenium(II) Designed Using Benzene and Tridentate (S, N, E) Type Ligands (E = S, Se, Te) / P. Singh, A.K. Singh // *Organometallics* - 2010. - Vol. 29, № 23. - P. 6433–6442.
 120. Jia, W.G. Half-Sandwich Ruthenium Complexes with Schiff-Base Ligands: Syntheses, Characterization, and Catalytic Activities for the Reduction of Nitroarenes / W.G. Jia, H. Zhang, T. Zhang, D. Xie, S. Ling, E.H. Sheng // *Organometallics* - 2016. - Vol. 35, № 4. - P. 503–512.
 121. Shi, G. Ru(II) dyads derived from α -oligothiophenes: A new class of potent and versatile photosensitizers for PDT / G. Shi, S. Monro, R. Hennigar, J. Colpitts, J. Fong, K. Kasimova, H. Yin, R. DeCoste, C. Spencer, L. Chamberlain, A. Mandel, L. Lilge, S.A. McFarland // *Coord. Chem. Rev.* - 2015. - Vol. 282–283. - P. 127–138.
 122. Garbutcheon-Singh, B.K. Transition Metal Based Anticancer Drugs / B.K. Garbutcheon-Singh, P.M. Grant, W.B. Harper, M.A. Krause-Heuer, M. Manohar, N. Orkey, R.J. Aldrich-Wright // *Curr. Top. Med. Chem.* - 2011. - Vol. 11, № 5. - P. 521–542.
 123. Tao, Y. Metal nanoclusters: novel probes for diagnostic and therapeutic applications / Y. Tao, M. Li, J. Ren, X. Qu // *Chem. Soc. Rev.* - 2015. - Vol. 44, № 23. - P. 8636–8663.
 124. Muhammad, N. Metal-based anticancer chemotherapeutic agents / N. Muhammad, Z. Guo // *Curr. Opin. Chem. Biol.* - 2014. - Vol. 19. - P. 144–153.
 125. Li, F. Ruthenium complexes as antimicrobial agents / F. Li, J.G. Collins, F.R. Keene // *Chem. Soc. Rev.* - 2015. - Vol. 44, № 8. - P. 2529–2542.
 126. Johnstone, T.C. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs / T.C. Johnstone, K. Suntharalingam, S.J. Lippard // *Chem. Rev.* - 2016. - Vol. 116, № 5. - P. 3436–3486.
 127. Arany, I. Cisplatin nephrotoxicity / I. Arany, R.L. Safirstein // *Semin. Nephrol.* - 2003. - Vol. 23, № 5. - P. 460–464.
 128. Florea, A.M. Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects / A.M. Florea, D. Büsselberg // *Cancers. Molecular Diversity Preservation International* - 2011. - Vol. 3, № 1. - P. 1351–1371.
 129. Galluzzi, L. Molecular mechanisms of cisplatin resistance / L. Galluzzi, L. Senovilla, I. Vitale, J. Michels, I. Martins, O. Kepp, M. Castedo, G. Kroemer // *Oncogene* - 2012. - Vol. 31, № 15. - P. 1869–1883.

130. Sledge, G.W. Cisplatin as first-line therapy for metastatic breast cancer / G.W. Sledge, P.J. Loehrer, B.J. Roth, L.H. Einhorn // *J. Clin. Oncol.* - 1988. - Vol. 6, № 12. - P. 1811–1814.
131. Suntharalingam, K. Conjugation of vitamin E analog α -TOS to Pt(IV) complexes for dual-targeting anticancer therapy / K. Suntharalingam, Y. Song, S.J. Lippard // *Chem. Commun.* - 2014. - Vol. 50, № 19. - P. 2465.
132. Zheng, Y.R. Pt(IV) Prodrugs Designed to Bind Non-Covalently to Human Serum Albumin for Drug Delivery / Y.R. Zheng, K. Suntharalingam, T.C. Johnstone, H. Yoo, W. Lin, J.G. Brooks, S.J. Lippard // *J. Am. Chem. Soc.* - 2014. - Vol. 136, № 24. - P. 8790–8798.
133. Furrer, J. Thiolato-bridged dinuclear arene ruthenium complexes and their potential as anticancer drugs / J. Furrer, G. Süss-Fink // *Coord. Chem. Rev.* - 2016. - Vol. 309. - P. 36–50.
134. Hartinger, C.G. KP1019, A New Redox-Active Anticancer Agent - Preclinical Development and Results of a Clinical Phase I Study in Tumor Patients / C.G. Hartinger, M.A. Jakupec, S. Zorbas-Seifried, M. Groessl, A. Egger, W. Berger, H. Zorbas, P.J. Dyson, B.K. Keppler // *Chem. Biodivers.* - 2008. - Vol. 5, № 10. - P. 2140–2155.
135. Kostova, I. Ruthenium Complexes as Anticancer Agents / I. Kostova // *Curr. Med. Chem.* - 2006. - Vol. 13, № 9. - P. 1085–1107.
136. Levina, A. Recent developments in ruthenium anticancer drugs / A. Levina, A. Mitra, P.A. Lay // *Metallomics* - 2009. - Vol. 1, № 6. - P. 458–470.
137. Liu, P. Recent Advances on Dark and Light-Activated Cytotoxicity of Imidazole-Containing Ruthenium Complexes / P. Liu, J. Jia, Y. Zhao, K.Z. Wang // *Mini Rev. Med. Chem.* - 2006 - Vol. 16, № 4. - P. 272–289.
138. Smith, G.S. Targeted and multifunctional arene ruthenium chemotherapeutics / G.S. Smith, B. Therrien // *Dalt. Trans.* - 2011. - Vol. 40, № 41. - P. 10793–10800.
139. Zhang, C.X. New metal complexes as potential therapeutics / C.X. Zhang, S.J. Lippard // *Curr. Opin. Chem. Biol.* - 2003. - Vol. 7, № 4. - P. 481–489.
140. Durig, J.R. The induction of filamentous growth in *Escherichia coli* by ruthenium and palladium complexes / J.R. Durig, J. Danneman, W.D. Behnke, E.E. Mercer // *Chem. Biol. Interact.* - 1976. - Vol. 13, № 3–4. - P. 287–294.
141. Bergamo, A. Ruthenium-based NAMI-A type complexes with in vivo selective metastasis reduction and in vitro invasion inhibition unrelated to cell cytotoxicity / A. Bergamo, B. Gava, E. Alessio, G. Mestroni, B. Serli, M. Cocchietto, S. Zorzet, G. Sava // *Int. J. Oncol.* - 2002. - Vol. 21, № 6. - P. 1331–1338.
142. Debidda, M. NAMI-A inhibits the PMA-induced ODC gene expression in ECV304 cells: Involvement of PKC/Raf/Mek/ERK signalling pathway / M. Debidda, B. Sanna, A. Cossu, A. Posadino, B. Tadolini, C. Ventura, G. Pintus // *Int. J. Oncol.* - 2003. - Vol. 23, № 2. - P. 477–

- 482.
143. Sava, G. Comparison of the effects of the antimetastatic compound ImH[trans-RuCl₄(DMSO)Im] (NAMI-A) on the arthritic rat and on MCa mammary carcinoma in mice / G. Sava, R. Gagliardi, M. Cocchietto, K. Clerici, I. Capozzi, M. Marrella, E. Alessio, G. Mestroni, R. Milanino // *Pathol. Oncol. Res.* - 1998. - Vol. 4, № 1. - P. 30–36.
 144. Rademaker-Lakhai, J.M. A phase I and pharmacological study with imidazolium-trans-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a novel ruthenium anticancer agent / J.M. Rademaker-Lakhai, D. Van Den Bongard, D. Pluim, J.H. Beijnen, J.H.M. Schellens // *Clin. Cancer Res.* - 2004. - Vol. 10, № 11. - P. 3717–3727.
 145. Leijen, S. Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy / S. Leijen, S.A. Burgers, P. Baas, D. Pluim, M. Tibben, E. Van Werkhoven, E. Alessio, G. Sava, J.H. Beijnen, J.H.M. Schellens // *Invest. New Drugs.* - 2015. - Vol. 33, № 1. - P. 201–214.
 146. Hartinger, C.G. From bench to bedside - preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A) / C.G. Hartinger, S. Zorbas-Seifried, M.A. Jakupec, B. Kynast, H. Zorbas, B.K. Keppler // *Journal of Inorganic Biochemistry* - 2006. - Vol. 100, № 5–6. - P. 891–904.
 147. Heffeter, P. The ruthenium compound KP1339 potentiates the anticancer activity of sorafenib in vitro and in vivo / P. Heffeter, B. Atil, K. Kryeziu, D. Groza, G. Koellensperger, W. Körner, U. Jungwirth, T. Mohr, B.K. Keppler, W. Berger // *Eur. J. Cancer* - 2013. - Vol. 49, № 15. - P. 3366–3375.
 148. Kapitza, S. Heterocyclic complexes of ruthenium(III) induce apoptosis in colorectal carcinoma cells / S. Kapitza, M. Pongratz, M.A. Jakupec, P. Heffeter, W. Berger, L. Lackinger, B.K. Keppler, B. Marian // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* - 2005. - Vol. 131, № 2. - P. 101–110.
 149. Morbidelli, L. Antiangiogenic properties of selected ruthenium(III) complexes that are nitric oxide scavengers / L. Morbidelli, S. Donnini, S. Filippi, L. Messori, F. Piccioli, P. Orioli, G. Sava, M. Ziche // *Br. J. Cancer* - 2003. - Vol. 88, № 9. - P. 1484–1491.
 150. Habtemariam, A. Structure-activity relationships for cytotoxic ruthenium(II) arene complexes containing N,N-, N,O-, and O,O-chelating ligands / A. Habtemariam, M. Melchart, R. Fernández, S. Parsons, I.D.H. Oswald, A. Parkin, F.P.A. Fabbiani, J.E. Davidson, A. Dawson, R.E. Aird, D.I. Jodrell, P.J. Sadler // *J. Med. Chem.* - 2006. - Vol. 49, № 23. - P. 6858–6868.
 151. Fernández, R. Use of Chelating Ligands to Tune the Reactive Site of Half-Sandwich Ruthenium(II)–Arene Anticancer Complexes / R. Fernández, M. Melchart, A. Habtemariam, S. Parsons, P.J. Sadler // *Chem. - A Eur. J.* - 2004. - Vol. 10, № 20. - P. 5173–5179.
 152. Morris, R.E. Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II) arene complexes / R.E. Morris,

- R.E. Aird, P. del Socorro Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N.D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D.I. Jodrell, P.J. Sadler // *J. Med. Chem.* - 2001. - Vol. 44, № 22. - P. 3616–3621.
153. Aird, R.E. In vitro and in vivo activity and cross resistance profiles of novel ruthenium (II) organometallic arene complexes in human ovarian cancer / R.E. Aird, J. Cummings, A.A. Ritchie, M. Muir, R.E. Morris, H. Chen, P.J. Sadler, D.I. Jodrell // *Br. J. Cancer* -2002.- Vol. 86, № 10. - P. 1652–1657.
 154. Scolaro, C. In Vitro and in Vivo Evaluation of Ruthenium(II)–Arene PTA Complexes / C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurenczy, T.J. Geldbach, G. Sava, P.J. Dyson // *J. Med. Chem.* - 2005. - Vol. 48, № 12. - P. 4161–4171.
 155. Marchetti, F. Synthesis and Intramolecular and Interionic Structural Characterization of Half-Sandwich (Arene)Ruthenium(II) Derivatives of Bis(Pyrazolyl)Alkanes / F. Marchetti, C. Pettinari, R. Pettinari, A. Cerquetella, C. Di Nicola, A. Macchioni, D. Zuccaccia, M. Monari, F. Piccinelli // *Inorg. Chem.* - 2008. - Vol. 47, № 24. - P. 11593–11603.
 156. Montani, M. The water soluble ruthenium(II) organometallic compound [Ru(p-cymene)(bis(3,5 dimethylpyrazol-1-yl)methane)Cl]Cl suppresses triple negative breast cancer growth by inhibiting tumor infiltration of regulatory T cells / M. Montani, G. Pazmay, V. Badillo, A. Hysi, G. Lupidi, R. Pettinari, V. Gambini, M. Tilio, F. Marchetti, C. Pettinari, S. Ferraro, M. Iezzi, C. Marchini, A. Amici // *Pharmacol. Res.* - 2016. - Vol. 107. - P. 282–290.
 157. Peacock, A.F.A. Medicinal organometallic chemistry: Designing metal arene complexes as anticancer agents / A.F.A. Peacock, P.J. Sadler // *Chemistry - An Asian Journal* - 2008. - Vol. 3, № 11. - P. 1890–1899.
 158. Murray, B.S. The development of RAPTA compounds for the treatment of tumors / B.S. Murray, M.V. Babak, C.G. Hartinger, P.J. Dyson // *Coord. Chem. Rev.* - 2016. - Vol. 306. - P. 86–114.
 159. Hartinger, C.G. Bioorganometallic chemistry—from teaching paradigms to medicinal applications / C.G. Hartinger, P.J. Dyson // *Chem. Soc. Rev.* - 2009. - Vol. 38, № 2. - P. 391–401.
 160. Steel, T.R. Monodentately-coordinated bioactive moieties in multimodal half-sandwich organoruthenium anticancer agents / T.R. Steel, F. Walsh, A. Wiecek-Błauż, M. Hanif, C.G. Hartinger // *Coordination Chemistry Reviews* - 2021. - Vol. 439. - P. 213890.
 161. Zhang, Y. Dual-targeting organometallic ruthenium(II) anticancer complexes bearing EGFR-inhibiting 4-anilinoquinazoline ligands / Y. Zhang, W. Zheng, Q. Luo, Y. Zhao, E. Zhang, S. Liu, F. Wang // *Dalt. Trans.* - 2015. - Vol. 44, № 29. - P. 13100–13111.
 162. Cinelli, M.A. Identification, synthesis, and biological evaluation of metabolites of the

- experimental cancer treatment drugs indotecan (LMP400) and indimitecan (LMP776) and investigation of isomerically hydroxylated indenoisoquinoline analogues as topoisomerase I poiso / M.A. Cinelli, P.V.N. Reddy, P.C. Lu, J.H. Liang, L. Chen, K. Agama, Y. Pommier, R.B. Van Breemen, M. Cushman // *J. Med. Chem.* - 2012. - Vol. 55, № 24. - P. 10844–10862.
163. Wambang, N. Synthesis, Structure, and Antiproliferative Activity of Ruthenium(II) Arene Complexes of Indenoisoquinoline Derivatives / N. Wambang, N. Schifano-Faux, A. Martoriati, N. Henry, B. Baldeyrou, C. Bal-Mahieu, T. Bousquet, S. Pellegrini, S. Meignan, K. Cailliau, J.F. Goossens, J.F. Bodart, P.T. Ndifon, L. Péliniski // *Organometallics* - 2016. - Vol. 35, № 17. - P. 2868–2872.
 164. Ginzinger, W. A SAR study of novel antiproliferative ruthenium and osmium complexes with quinoxalinone ligands in human cancer cell lines / W. Ginzinger, G. Mühlgassner, V.B. Arion, M.A. Jakupec, A. Roller, M. Galanski, M. Reithofer, W. Berger, B.K. Keppler // *J. Med. Chem.* - 2012. - Vol. 55, № 7. - P. 3398–3413.
 165. Гончарова, Т.В. Синтез диимидазолов и их солей / Т.В. Гончарова, А.С. Потапов // *Ползуновский вестник* - 2014. - № 3. - С. 32–34.
 166. Deady, L.W. Synthesis of some 11H-indeno[1,2-b]quinoxalin-11-ones / L.W. Deady, J. Desneves, A.C. Ross // *Tetrahedron* - 1993. - Vol. 49, № 43. - P. 9823–9828.
 167. Zhang, C. Design, synthesis and antitumor activity of non-camptothecin topoisomerase I inhibitors / C. Zhang, S. Li, L. Ji, S. Liu, Z. Li, S. Li, X. Meng // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2015. - Vol. 25, № 20. - P. 4693–4696.
 168. Saint-Ruf, C. Some derivatives of indeno[2,1-g]pteridine / C. Saint-Ruf // *J. Heterocycl. Chem.* - 1974. - Vol. 11, № 1. - P. 13–15.
 169. Lopez, M.C. Synthesis of bis(indazolyl)alkanes from 1-(hydroxyalkyl)indazoles / M.C. Lopez, R.M. Claramunt, P. Ballesteros // *J. Org. Chem.* - 2002. - Vol. 57, № 19. - P. 5240–5243.
 170. Sheldrick, G.M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect. A.* - 2015. - Vol. 71. - P. 3–8.
 171. Sheldrick, G.M. IUCr. Crystal structure refinement with *SHELXL* / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* - 2015. - Vol. 71, № 1. - P. 3–8.
 172. Dolomanov, O.V. OLEX2 : a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann // *J. Appl. Crystallogr.* - 2009. - Vol. 42, № 2. - P. 339–341.
 173. Frisch, M.J. Gaussian 09, Revision D.01 / M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima,

- Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, J. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox // Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., - 2013.
174. Stephens, P.J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields / P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch // J. Phys. Chem. - 1994. - Vol. 98, № 45. - P. 11623–11627.
 175. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R.G. Parr // Phys. Rev. B. - 1988. - Vol. 37, № 2. - P. 785–789.
 176. Becke, A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior / A.D. Becke // Phys. Rev. A. - 1988. - Vol. 38, № 6. - P. 3098–3100.
 177. Frisch, M.J. Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets / M.J. Frisch, J.A. Pople, J.S. Binkley // J. Chem. Phys. - 1984. - Vol. 80, № 7. - P. 3265–3269.
 178. Clark, T. Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for first-row elements, Li–F / T. Clark, J. Chandrasekhar, G.W. Spitznagel, P.V.R. Schleyer // J. Comput. Chem. - 1983. - Vol. 4, № 3. - P. 294–301.
 179. Krishnan, R. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions / R. Krishnan, J.S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople // J. Chem. Phys. - 1980. - Vol. 72, № 1. - P. 650–654.
 180. McLean, A.D. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z =11–18 / A.D. McLean, G.S. Chandler // J. Chem. Phys. - 1980. - Vol. 72, № 10. - P. 5639–5648.
 181. Ditchfield, R. Molecular Orbital Theory of Magnetic Shielding and Magnetic Susceptibility / R. Ditchfield // J. Chem. Phys. - 1972. - Vol. 56, № 11. - P. 5688–5691.
 182. Wiitala, K.W. Hybrid density functional methods empirically optimized for the computation of ¹³C and ¹H chemical shifts in chloroform solution / K.W. Wiitala, T.R. Hoye, C.J. Cramer // J. Chem. Theory Comput. - 2006. - Vol. 2, № 4. - P. 1085–1092.
 183. Tomasi, J. Quantum mechanical continuum solvation models / J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi // Chemical Reviews - 2005. - Vol. 105, № 8. - P. 2999–3093.

184. Peverati, R. Improving the Accuracy of Hybrid Meta-GGA Density Functionals by Range Separation / R. Peverati, D.G. Truhlar // *J. Phys. Chem. Lett.* - 2011. - Vol. 2, № 21. - P. 2810–2817.
185. Marenich, A.V. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions / A.V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar // *J. Phys. Chem. B.* - 2009. - Vol. 113, № 18. - P. 6378–6396.
186. Ochterski, J.W. A complete basis set model chemistry. V. Extensions to six or more heavy atoms / J.W. Ochterski, G.A. Petersson, J.A. Montgomery // *J. Chem. Phys.* - 1996. - Vol. 104, № 7. - P. 2598–2619.
187. Hay P.J. *Ab initio* effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg / P.J. Hay, W.R. Wadt // *J. Chem. Phys.* - 1985. - Vol. 82, № 1. - P. 270–283.
188. Tomasi, J. The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM *ab initio* level / J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès // *J. Mol. Struct. Theochem.* - 1999. - Vol. 464, № 1–3. - P. 211–226.
189. Hirata, S. Time-dependent density functional theory within the Tamm-Dancoff approximation / S. Hirata, M. Head-Gordon // *Chem. Phys. Lett.* - 1999. - Vol. 314, № 3–4. - P. 291–299.
190. Yanai, T. A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP) / T. Yanai, D.P. Tew, N.C. Handy // *Chem. Phys. Lett.* - 2004. - Vol. 393, № 1–3. - P. 51–57.
191. Chai, J.D. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals / J.D. Chai, M. Head-Gordon // *J. Chem. Phys.* - 2008. - Vol. 128, № 8. - P. 84106.
192. Chai, J.D. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections / J.D. Chai, M. Head-Gordon // *Phys. Chem. Chem. Phys.* - 2008. - Vol. 10, № 44. - P. 6615.
193. Martin, R.L. Natural transition orbitals / R.L. Martin // *J. Chem. Phys.* - 2003. - Vol. 118, № 11. - P. 4775–4777.
194. Zhao, Y. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function / Y. Zhao, D.G. Truhlar // *Theor. Chem. Acc.* - 2008. - Vol. 120, № 1–3. - P. 215–241.
195. Fabian, M.A. A small molecule–kinase interaction map for clinical kinase inhibitors / M.A. Fabian, W.H. Biggs, D.K. Treiber, C.E. Atteridge, M.D. Azimioara, M.G. Benedetti, T.A.

- Carter, P. Ciceri, P.T. Edeen, M. Floyd, J.M. Ford, M. Galvin, J.L. Gerlach, R.M. Grotzfeld, S. Herrgard, D.E. Insko, M.A. Insko, A.G. Lai, J.M. L  lias, S.A. Mehta, Z.V. Milanov, A.M. Velasco, L.M. Wodicka, H.K. Patel, P.P. Zarrinkar, D.J. Lockhart // *Nat. Biotechnol.* - 2005. - Vol. 23, № 3. - P. 329–336.
196. Karaman, M.W. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity / M.W. Karaman, S. Herrgard, D.K. Treiber, P. Gallant, C.E. Atteridge, B.T. Campbell, K.W. Chan, P. Ciceri, M.I. Davis, P.T. Edeen, R. Faraoni, M. Floyd, J.P. Hunt, D.J. Lockhart, Z.V. Milanov, M.J. Morrison, G. Pallares, H.K. Patel, S. Pritchard, L.M. Wodicka, P.P. Zarrinkar // *Nat. Biotechnol.* - 2008. - Vol. 26, № 1. - P. 127–132.
 197. Hubina, A.V. Self-assembled spin-labeled nanoparticles based on poly(amino acids) / A.V. Hubina, A.A. Pogodaev, V.V. Sharoyko, E.G. Vlach, T.B. Tennikova // *React. Funct. Polym.* - 2016. - Vol. 100. - P. 173–180.
 198. Benassi, E. Benchmarking of density functionals for a soft but accurate prediction and assignment of ¹H and ¹³C NMR chemical shifts in organic and biological molecules / E. Benassi // *J. Comput. Chem.* - 2017. - Vol. 38, № 2. - P. 87–92.
 199. Karabatsos, G.J. Structural studies by nuclear magnetic resonance—XV : Conformations and configurations of oximes / G.J. Karabatsos, R.A. Taller // *Tetrahedron* - 1968. - Vol. 24, № 8. - P. 3347–3360.
 200. Potapov, A.S. Facile Synthesis of Flexible Bis(pyrazol-1-yl)alkane and Related Ligands in a Superbasic Medium / A.S. Potapov, G.A. Domina, A.I. Khlebnikov, V.D. Ogorodnikov // *European J. Org. Chem.* - 2007. - Vol. 2007, № 30. - P. 5112–5116.
 201. Zatonskaya, L.V. Synthesis and Cytotoxicity of bis(pyrazol-1-yl)-Alkane Derivatives with Polymethylene Linkers and Related Mono- and Dipyrazolium Salts / L.V. Zatonskaya, I.A. Schepetkin, T.V. Petrenko, V.D. Ogorodnikov, A.I. Khlebnikov, A.S. Potapov // *Chem. Heterocycl. Compd.* - 2016. - Vol. 52, № 6. - P. 388–401.
 202. Marchenko, R.D. Synthesis, structural diversity, luminescent properties and antibacterial effects of cadmium(II) and silver(I) coordination compounds with bis(1,2,3-benzotriazol-1-yl)alkanes / R.D. Marchenko, A.A. Lysova, D.G. Samsonenko, D.N. Dybtsev, A.S. Potapov // *Polyhedron* - 2020. - Vol. 177. - P. 114330.
 203. Adhikari, S. Study of the Bonding Modes of Di-2-pyridyl ketoxime Ligand towards Ruthenium, Rhodium and Iridium Half Sandwich Complexes / S. Adhikari, W. Kaminsky, K.M. Rao // *Zeitschrift f  r Anorg. und Allg. Chemie.* - 2016. - Vol. 642, № 17. - P. 941–946.
 204. Palepu, N.R. Half-sandwich ruthenium, rhodium and iridium complexes featuring oxime ligands: Structural studies and preliminary investigation of *in vitro* and *in vivo* anti-tumour activities / N. R. Palepu, S. Adhikari, R.J. Premkumar, A.K. Verma, Akalesh K., S.L.

- Shepherd, R.M. Phillips, W. Kaminsky, M.R. Kollipara // *Appl. Organomet. Chem.* - 2017. - Vol. 31, № 7. - P. 3640.
205. Adhikari, S. Neutral and cationic half-sandwich arene ruthenium, Cp*Rh and Cp*Ir oximate and oxime complexes: Synthesis, structural, DFT and biological studies / S. Adhikari, N.R. Palepu, D. Sutradhar, S.L. Shepherd, R.M. Phillips, W. Kaminsky, A.K. Chandra, M.R. Kollipara // *J. Organomet. Chem.* - 2016. - Vol. 820. - P. 70–81.
 206. Cueva-Alique, I. Biological evaluation of water soluble arene Ru(II) enantiomers with amino-oxime ligands / I. Cueva-Alique, S. Sierra, L. Muñoz-Moreno, A. Pérez-Redondo, A.M. Bajo, I. Marzo, L. Gude, T. Cuenca, E. Royo // *J. Inorg. Biochem.* - 2018. - Vol. 183. - P. 32–42.
 207. Peacock, A.F.A. Osmium(II) and Ruthenium(II) Arene Maltolato Complexes: Rapid Hydrolysis and Nucleobase Binding / A.F.A. Peacock, M. Melchart, R.J. Deeth, A. Habtemariam, S. Parsons, P.J. Sadler, Peter J. // *Chem. - A Eur. J.* - 2007. - Vol. 13, № 9. - P. 2601–2613.
 208. Herrera-Castro, F. Understanding the solvation process and solute-solvent interactions of imidazole compounds in three different solvents through solution calorimetry and ¹H NMR / F. Herrera-Castro, L.A. Torres // *J. Mol. Liq.* - 2019. - Vol. 284. - P. 232–240.
 209. Shapiro, B.L. Proton NMR Studies of CHDO and CH₂O / B.L. Shapiro, R.M. Kopchik, S.J. Ebersole // *J. Chem. Phys.* - 2004. - Vol. 39, № 11. - P. 3154.
 210. Chen, L. Ruthenium-Catalyzed, Chemoselective and Regioselective Oxidation of Polyisobutene / L. Chen, K.G. Malollari, A. Uliana, J.F. Hartwig // *J. Am. Chem. Soc.* - 2021. - Vol. 143, № 12. - P. 4531–4535.