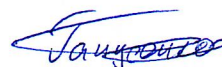


**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

На правах рукописи



ГАНУСЕНКО ДАНИИЛ ДМИТРИЕВИЧ

**КАСКАДНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НА ОСНОВЕ 2'-НИТРОХАЛКОНОВ В
СИНТЕЗЕ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

Доктор химических наук,
профессор **Н.А. Аксенов**

Ставрополь
2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Введение.....	3
Глава 1.	Литературный обзор	9
1.1.	Синтез 4-оксобутиронитрилов и 5-оксовалеронитрилов	9
1.2.	Нитрохалконы в синтезе гетероциклических структур. Реакции замещения нитрогруппы	21
1.3.	Циклизация нитрохалконов по пути реакции Байера-Древсона	31
Глава 2.	Обсуждение результатов.....	43
2.1.	Синтез производных 1-тетралона	43
2.2.	Синтез производных 1-инданона.....	54
2.3.	Синтез карбоксианилин замещённых малеимидов.....	59
2.4.	Синтез диметил (Z)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов посредством тандема реакций Кадогана и Арбузова.....	68
Глава 3.	Экспериментальная часть.....	76
	Заключение.....	120
	Список литературы.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Развитие общества тесно связано с научно-техническим прогрессом, влияя на все аспекты жизни населения. Одной из важнейших составляющих в данном ключе представляется медицинская химия, позволившая с начала 20 века увеличить среднюю продолжительность жизни более чем вдвое. В первую очередь, это связано с внедрением антибиотиков, позволяющих воздействовать на острые состояния, связанные с бактериальными инфекциями, что хорошо согласуется именно со средней продолжительностью жизни, учитывающей детскую смертность, потери от внезапного заражения при ранениях, переохлаждениях, эпидемиях гриппа с сопутствующими осложнениями, прежде все, пневмонией. Таким образом, с течением времени, в развивающихся странах на первый план начинает выходить уже не средняя продолжительность жизни, а возраст дожития, выводя сердечно-сосудистые и онкологические заболевания на первый план. Если первые достаточно хорошо поддаются диагностике и лечению, то злокачественные новообразования ввиду высокой изменчивости, способности скрываться от иммунитета и, зачастую, длительного латентного периода представляют большой вызов, значение которого лишь растет с годами и требует целого набора химиотерапевтических агентов, действующих на различные мишени. В то же время, схожий механизм действия большинства из использующихся в практике соединений приводит к быстрому приобретению множественной лекарственной устойчивости. Решение данной проблемы предполагает разработку новых синтетических методов, сочетающих в себе универсальность и высокую селективность превращений, позволяя как осуществлять диверсификацию пути протекания процесса с помощью варьирования условий, так и предварительной «настройки» замещения в исходных соединениях.

В качестве подобной универсальной платформы хорошо подходят халконы, которые широко представлены в растительном мире в виде целого пула биологически активных соединений, что исторически вывело титульные

соединения в отдельный класс. В принципе, халконы обязаны своим названием золотисто-желкой окраске ряда природных (от греч. *chalcos* — медь/бронза) представителей, таких как, например, Изоликвиритигенин [1], Ксантогумол [2], Бутеин [3], Флоридзин [4], Оканнин [5], содержащихся, соответственно, в корне солодки, хмеле, растениях *Butea monosperma*, листьях яблони и растениях рода *Coreopsis* (рисунок 1).

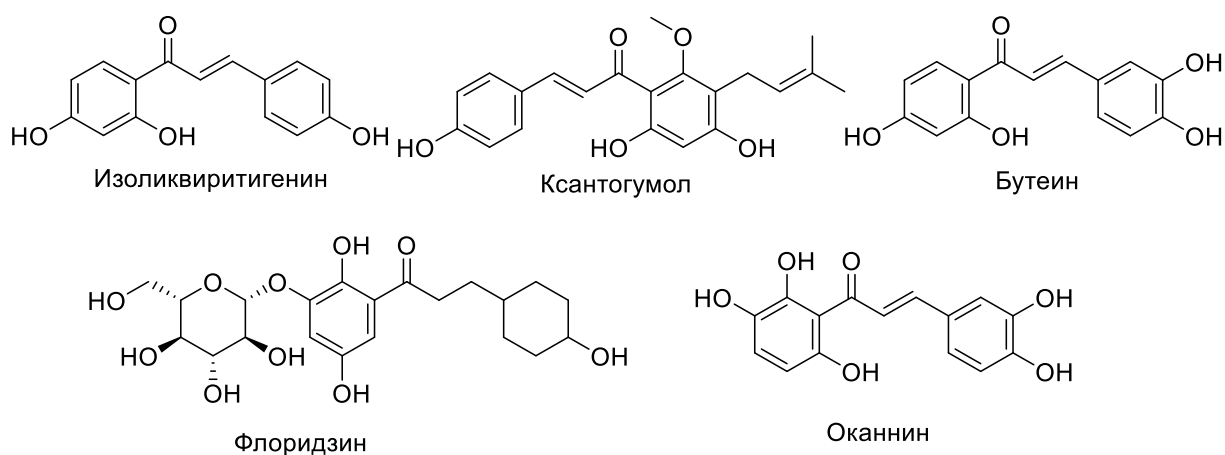


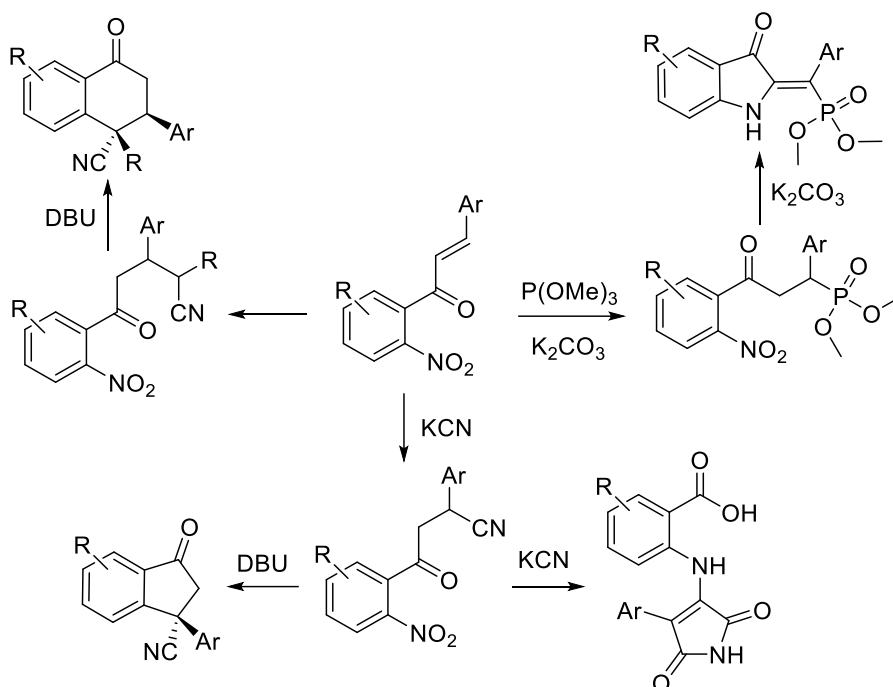
Рисунок 1 – Природные представители халконов

С химической точки зрения они выбиваются из общей группы кротонов более высокой стабильностью, в частности, меньшей склонностью к полимеризации, в первую очередь, в силу стерического влияния ароматических заместителей. Высокая биологическая активность, доступность данного класса и возможность введения множества реакционноспособных функциональных групп делает данный класс привлекательным как с точки зрения их получения в качестве конечных продуктов, так и разработки каскадных превращений на их основе.

В данной диссертационной работе мы предлагаем новую универсальную платформу для получения карбо- и гетероциклических соединений, в том числе, ценных с точки зрения биологической активности индолсодержащих производных на основе 2'-нитрохалконов. Показанные превращения используют особенности реакционной способности промежуточно образующихся 4-оксобутиронитрилов и 5-оксовалеронитрилов, расширяя синтетический

потенциал нитробензольного фрагмента. В данной работе впервые показана возможность расширения химии 3-цианокетонов путем замены цианидов на фосфиты (схема 1).

Схема 1



Целью работы является разработка новой платформы для синтеза гетеро- и карбоциклических соединений на основе 2'-нитрохалконов.

Для достижения поставленной цели мы решали следующие основные **задачи**:

1. Получение 1-тетралонов путем внутримолекулярной реакции замещения нитрогруппы при взаимодействии 2'-нитрохалконов с бензилцианидами.
2. Развитие методологии *ipso*-замещения для получения 1-инданонов.
3. Исследование возможностей постмодификации структур 1-тетралонов и 1-инданонов с целью получения соединений различных классов.
4. Разработка метода синтеза 3-(2-карбокسانيлино)-4-фенилмалеимидов на основе реакции Байера-Древсона и рециклизации в присутствии KCN.
5. Расширение химии 3-цианокетонов на примере синтеза диметил (*Z*)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов путем замены цианидов на фосфиты.

Научная новизна и практическая значимость. В основе диссертации лежит развиваемая нами в последние химия 3-цианокетонов, имеющих гибкую реакционную способность в зависимости от введенных в каркас функциональных групп и условий протекания реакции. Эффективность показанных в работе подходов обеспечивается каскадным характером процессов, предполагающим генерацию цианокARBонильных соединений непосредственно в ходе реакции. Присутствующая в халконах нитрогруппа позволила значительно расширить изначальную методологию, превнося принципиально новый каскад, основанный на реакции Байера-Древсона и рециклизации в присутствии цианид-аниона, давая ранее неизвестные карбоксианилино замещенные малеимиды. Гибкость реакционной способности позволила начиная с аналогичных 2'-нитрохалконов и KCN получать другой ценный класс соединений – 1-инданоны путем внутримолекулярной реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы. Данная методология при замене KCN на бензилцианиды позволяет синтезировать неизвестных ранее представителей 1-тетралонной системы. Наконец, в ходе данного исследования было впервые показано, что химия 3-цианокетонов может быть расширена на производные фосфора. Синтезированные в ходе работы (Z)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонаты обладают аксиальной хиральностью и имеют потенциал для создания аналогов BINAP. Представленные выше результаты определяют новизну, оригинальность и практическую значимость работы.

Методология и методы. В данной работе использовались классические методы синтетической органической химии, а для установления строения синтезированных соединений современные физико-химические: ИК-, ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ. В основе диссертации лежит диверсификация реакционной способности 2'-нитрохалконов в зависимости от условий реакции.

Положения, выносимые на защиту:

1. Подход к 1-тетралоновой системе на основе внутримолекулярного *in-situ* замещения нитрогруппы в 5-оксовалеронитрилах, генерируемых *in-situ* при взаимодействии 2'-нитрохалконов с бензилцианидами.
2. Метод синтеза 1-инданонов на основе взаимодействия 2'-нитрохалконов с KCN, протекающего через замещение нитрогруппы.
3. Метод синтеза 3-(2-карбокسانيлино)-4-фенилмалеимидов на основе реакции Байера-Древсона с последующей рециклизацией в присутствии KCN.
4. Синтез (Z)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов взаимодействием 2'-нитрохалконов с триметилфосфитом.

Достоверность полученных результатов. Все синтезированные соединения, а также промежуточные вещества были охарактеризованы с помощью ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад автора. Все полученные в рамках этой диссертации результаты являются абсолютно оригинальными и не имеют прямых аналогов в ранее опубликованных работах – как наших собственных, так и других научных групп. Автор участвовал в определении целей, задач и направления научного исследований. Определял и разрабатывал методы их решения, участвовал в реализации экспериментов, проводил интерпретацию и описание полученных результатов, формулировал выводы.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались на научных конференциях: «New Emerging Trends in Chemistry» (Ереван, 2023), Всероссийских конференциях «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (пос. Домбай, 2023, Красновидово, 2024), North Caucasus Organic Chemistry Symposium 2024 (NCOCS 2024) (Ставрополь, 2024), Десятой юбилейной Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Санкт-Петербург, 2025).

Публикации. Основное содержание работы нашло отражение в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 5 статьях и тезисах докладов международных и всероссийских конференций.

Поддержка. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты № 21-73-10029 и 24-73-10027).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы. Работа изложена на 134 страницах, иллюстрирована 88 схемами, 4 таблицами и 8 рисунками.

В первой главе (литературный обзор) рассмотрены литературные данные, касающиеся химии 3-цианокетонов и нитрохалконов. Литературный обзор содержит 88 ссылок на литературу. Вторая глава – обсуждение результатов; третья – экспериментальная часть. В конце работы представлены выводы и библиографический список, содержащий 117 литературных ссылок.

Изложенный материал и полученные в работе результаты полностью соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.

Благодарности: Автор выражает благодарность своему научному руководителю проф. Аксенову Николаю Александровичу за профессиональный пример, передачу бесценных знаний и практических навыков, открытие огромных возможностей, проф. Аксенову Александру Викторовичу за внимательное руководство и поддержку в рамках работы в крупном научном коллективе факультета, научному консультанту доц. Аксенову Дмитрию Александровичу за помощь при выполнении и написании работы, а также всему коллективу кафедры органической химии химического факультета СКФУ.

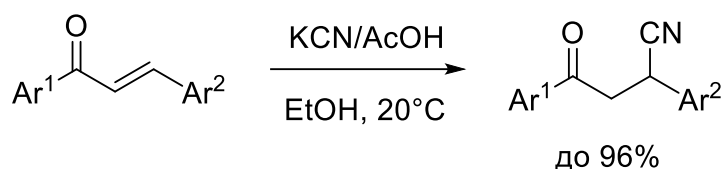
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Синтез 4-оксобутиронитрилов и 5-оксовалеронитрилов

Как было отмечено во введении, халконы широко представлены в природе, что исторически вывело их в отдельный класс. Более того, с химической точки зрения они выбиваются из общей группы кротонов более высокой стабильностью, что делает их удобной системой для обкатки новых методов энантиоселективного присоединения по Михаэлю в присутствии межфазных органо-катализаторов, используя один из присутствующих прохиральных центров. При этом, прямое отношение к данной работе имеет получение кетонитрилов присоединением синильной кислоты. В нашем обзоре 2025 года освещены основные методы синтеза и химические свойства подобных структур [6], поэтому, ниже мы сделаем основные акценты, не приводя весь массив доступных однотипных превращений.

Наиболее простым методом, до сих пор используемым в лабораторной практике, является присоединение в присутствии буферной системы на основе синильной кислоты. Обычно ее получают взаимодействием KCN с уксусной и другими кислотами, процесс проводят в спиртах, а продукт выпадает в виде осадка, что не требует трудоемкой очистки. Главным недостатком выступает выделение токсичных паров [7-9] (схема 2).

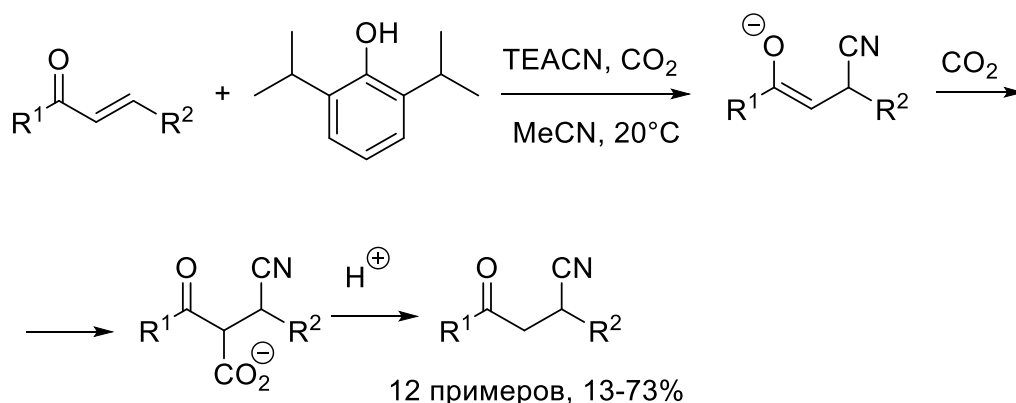
Схема 2



Другим источником синильной кислоты, как показано выше, выступает третиаммоний цианид. Ключевой особенностью процесса является взаимодействие образующегося енолята с углекислотой. После окончания реакции происходит кислотно-катализируемое декарбоксилирование, что позволяет

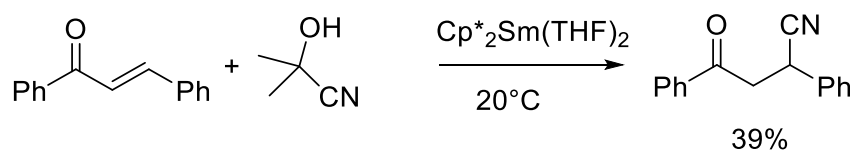
развести во времени наличие в реакционной массе цианида и кислоты, повышая безопасность процесса [10] (схема 3).

Схема 3

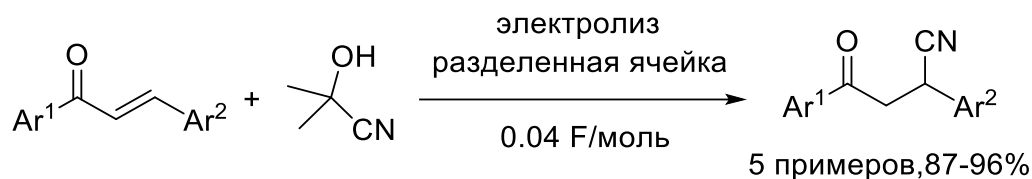


В следующей работе показано использование циангидринов, как более безопасной альтернативы. На самом деле, при контакте с влагой или основаниями в данных процессах также выделяются токсичные цианиды, что делает их незначительно различающимися с классическим методом. Показан единственный пример на халконе, дающий весьма плохой результат [11] (схема 4).

Схема 4

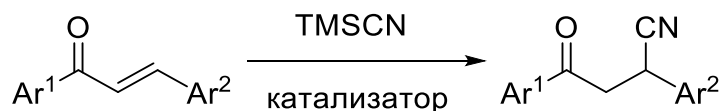


Интересный прецедент реакции гидроцианирования показан на схеме ниже. Авторы используют разделенную ячейку с платиновыми электродами для высвобождения молекулярного водорода, а, соответственно, депротонирования ацетоциангидрина без участия основания. Процесс показал значительно более высокую эффективность по сравнению с самарием и был расширен на примере реакции Штреккера [12] (схема 5).



Триметилсилилцианид является одним из самых интерных источников цианид-аниона, достаточно устойчивый, в отличие от циангидринов, к гидролизу в водной среде. Удобство и безопасность привели к большому распространению данного реагента для гидроцианирования халконов по сравнению с другими реагентами. В последние годы были показаны методы, включающие ряд катализаторов и реагентов: фторид тетрабутиламмония (выход 13-87%) [13], CsF (выход 91-99%) [14-15], магнитные гидроксипатиты (выход 85-96%) [16], анионнообменные смолы, содержащие фторид-анион (выход 60-99%) [17], Cs₂CO₃ (выход 81-99%) [18], соли гидроксифенилтрифенилфосфония (выход 87% на халконе) [19]. Из перечисленного списка видна очевидная для производных кремния предпочтительность наличия фторид-аниона для разрушения и, соответственно, активации инертного реагента. В остальных случаях наблюдается пересилилирование с участием карбонильной группы (схема 6).

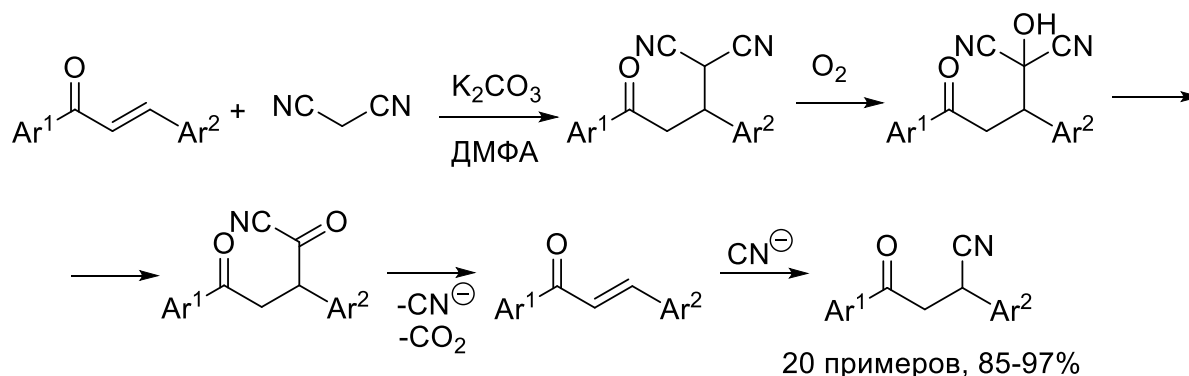
Схема 6



Сразу две работы демонстрируют постепенное высвобождение цианид-аниона из малонитрила. Процесс протекает через образование аддукта Михаэля с последующим его окислительным разложением в присутствии кислорода воздуха, что является обычным в химии гем-нитрилов. Механистически было подтверждено образование первичного продукта присоединения, а

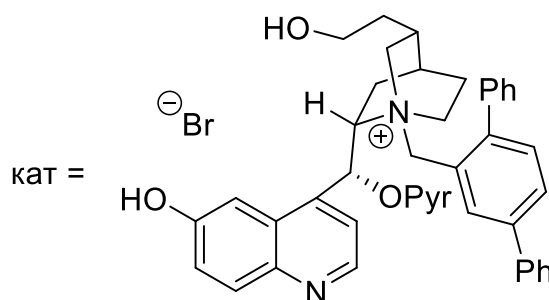
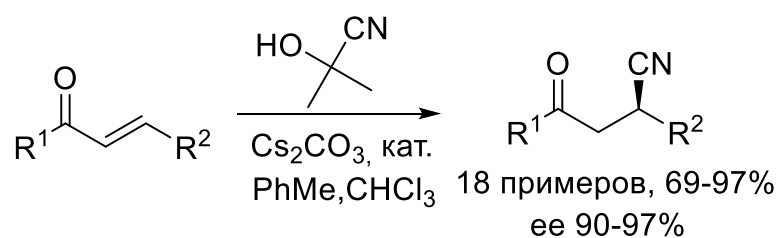
реакция может протекать в присутствии как поташа [20] (схема 7), так и фторида калия [21]. Аналогичным образом разлагается этилцианоацетат [22], а также, цианид-анион может высвобождаться при взаимодействии красной кровяной соли с бензоилхлоридом [23].

Схема 7



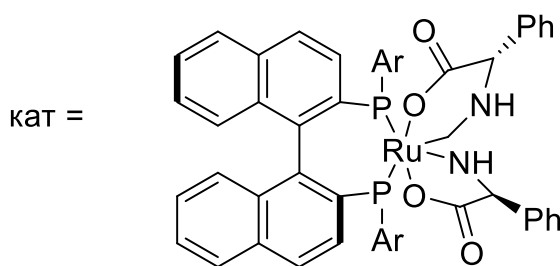
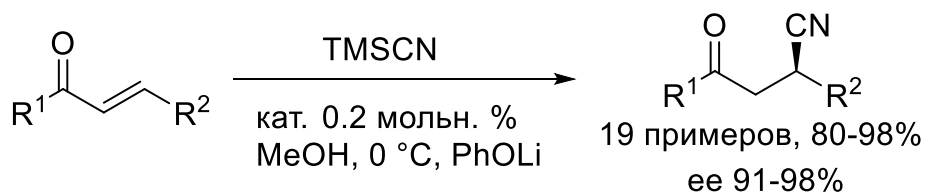
Помимо вышеперечисленного, в литературе присутствуют примеры энантиоселективного присоединения, показанные в последние годы. Межфазные катализаторы показывают наибольшую эффективность в подобных процессах, поскольку присоединение синильной кислоты, в действительности, не требует специфической активации и, соответственно, быстро дает рацемическую смесь. Хинины традиционно выступают в качестве лидеров для энантиоселективного присоединения нуклеофильных реагентов. В следующей работе [24] был показан ее до 97% в сочетании с высоким выходом (схема 8).

Схема 8



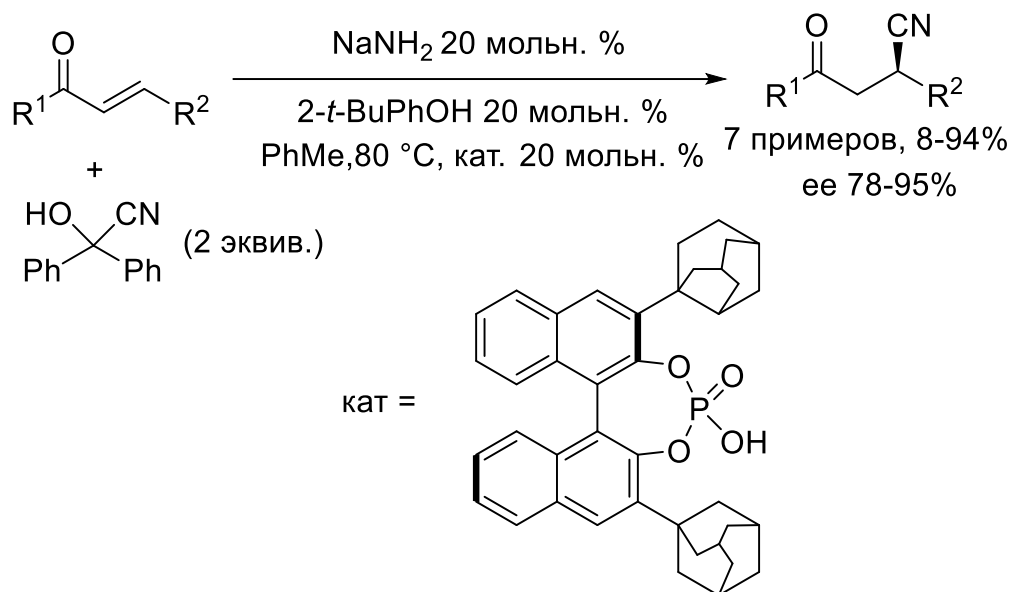
Комплексы рутения, аналогично хининам, обладают высокой дороговизной, однако, в обоих случаях катализатор может быть использован повторно. Показанный ниже подход позволяет достичь наибольшей на данный момент эффективности с наименьшим влиянием заместителей, однако, используя более дорогой источник синильной кислоты – TMSCN [25] (схема 9).

Схема 9



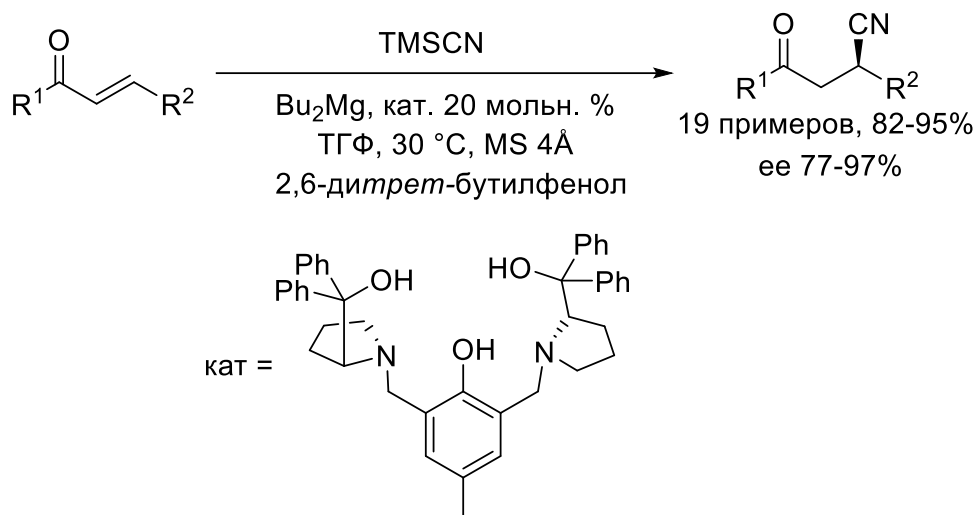
Сразу несколько работ показывают применение биснафтильных производных, показывающих значительно более худшие результаты, однако, более дешевых и доступных по сравнению с другими системами [26, 27]. Например, стерически затрудненные BINAP, легко получаемые из 2,2'-дигидрокси-1,1'-биснафтила алкилированием 1-гидроксиадамантаном в присутствии кислоты с последующим стандартным формированием циклического фосфата оказались весьма чувствительными к субстрату, однако, пиковые показатели для ряда примеров высокие [28] (схема 10).

Схема 10



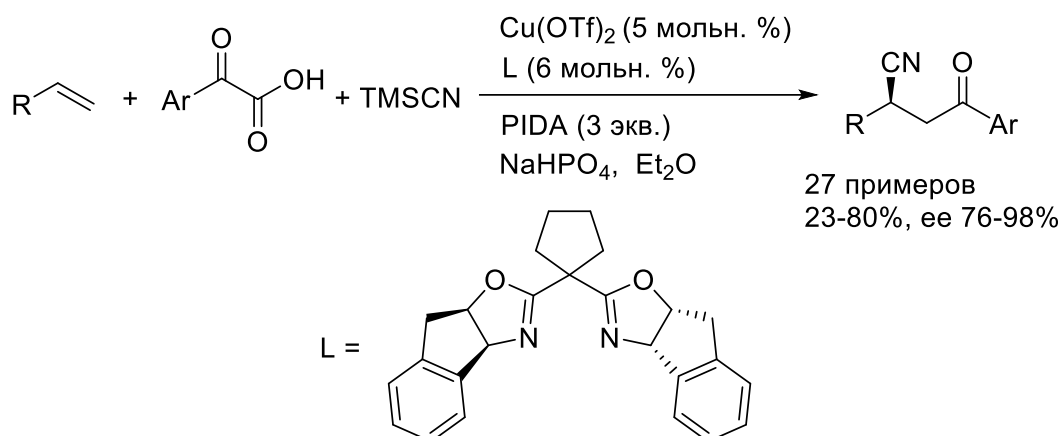
Другой подход демонстрирует сборку комплексов магния с лигандами, получаемыми из пролина и *para*-крезола, путем стандартных реакций Гриньяра и Манниха [29] (схема 11).

Схема 11



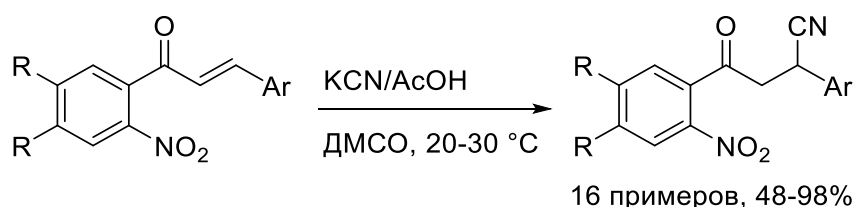
Альтернативно, энантиомерно чистые β -цианокетоны могут быть получены взаимодействием стиролов с бензильным радикалом в присутствии цианидов. Бензильные радикалы, в данном случае, генерировались окислением глиоксиловых кислот (диацетоксидо)бензолом (PIDA), что позволило получить крайне высокий энантиомерный избыток продукта [30] (схема 12).

Схема 12



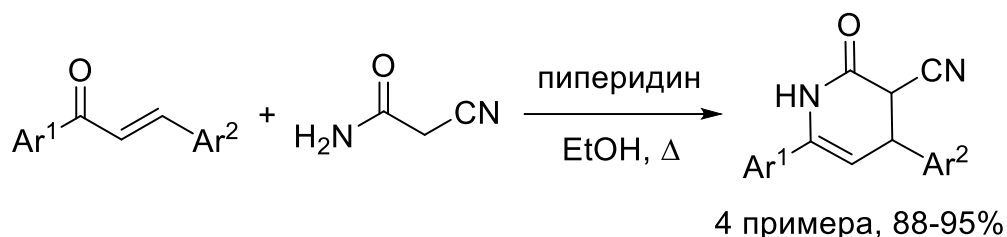
Присоединение синильной кислоты к 2'-нитрохалконам было показано в единичном сообщении нашей научной группы. β -Кетонитрилы образовывались в виде рацемической смеси, а сама реакция требовала строго контроля за температурой в виду высокой реакционной способности полученных соединений [31] (схема 13).

Схема 13



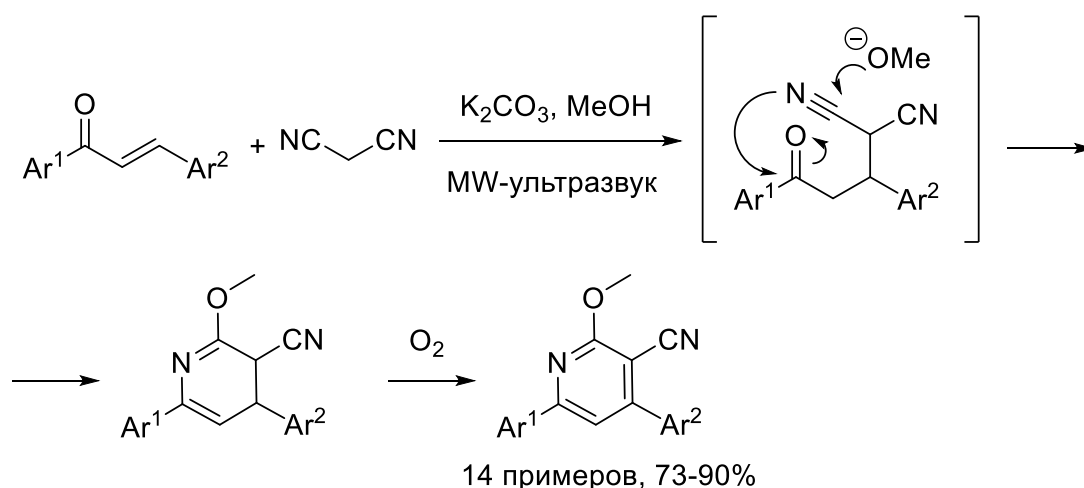
5-Оксовалеронитрилы также являются весьма доступными из широкого круга метиленактивных соединений, содержащих бензильную группу, таких как бензилцианиды, цианоуксусный эфир, малондинитрил, цианоацетамид. В целом, подобные реакции присоединения по Михаэлю протекают достаточно легко, однако возможны и побочные гетероциклизации с участием амидной группы [32] (схема 14).

Схема 14



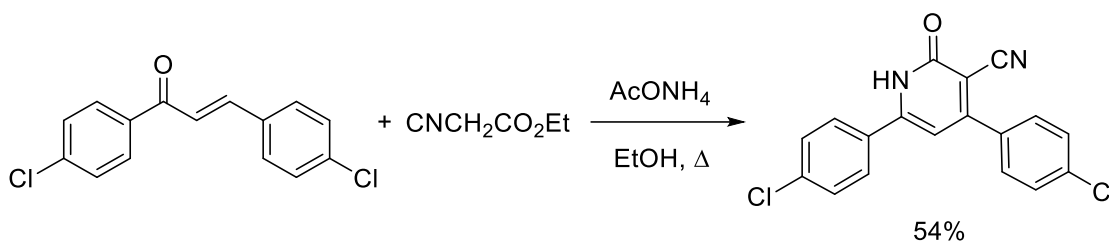
Аналогично, аддукт присоединения по Михаэлю малондинитрила легко гидролизуется с образованием промежуточного иминоэфира, который вступает в конденсацию с карбонильной группой. Легкость гидролиза относительно слабым нуклеофилом, таким, как метилат калия, вероятно, связана с содействием кето-группы [33] (схема 15). Использование комбинации ультразвуковой и микроволновой активации позволяет добиться более высокого выхода, однако не является обязательным, поскольку процесс протекает и при кипячении [34].

Схема 15



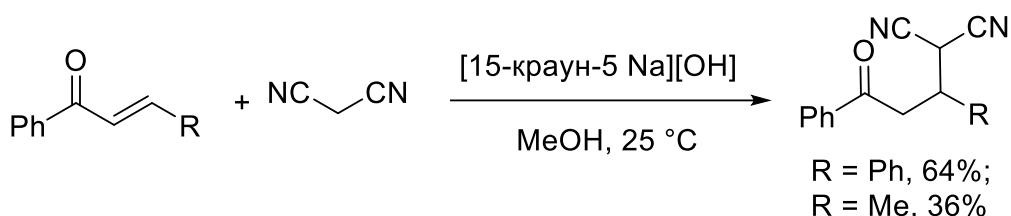
В следующей работе показано присоединение цианоуксусного эфира с образованием пиримидин-2-она на единичном примере. В данном случае промежуточный дигидропиримидин также окислялся воздухом [35] (схема 16).

Схема 16



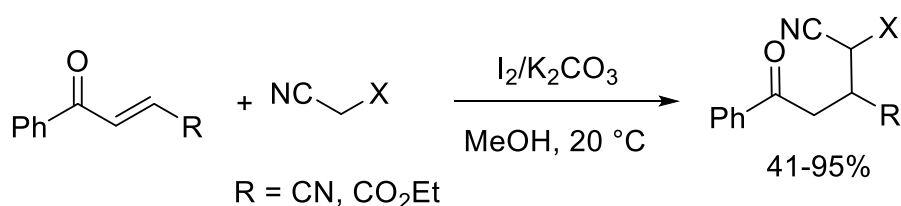
В виду вышеперечисленного, присоединение подобных метиленактивных соединений обычно проводится в достаточно мягких условиях. Например, в следующей работе авторы показывают применение комплексов краун-эфиров с щелочами в качестве ионных жидкостей для присоединения нуклеофилов к α,β -непредельным карбонильным соединениям конденсаций по Кнёвенагелю и реакции Генри. Катализатор может быть использован повторно путем растворения в воде с последующим упариванием [36] (схема 17).

Схема 17



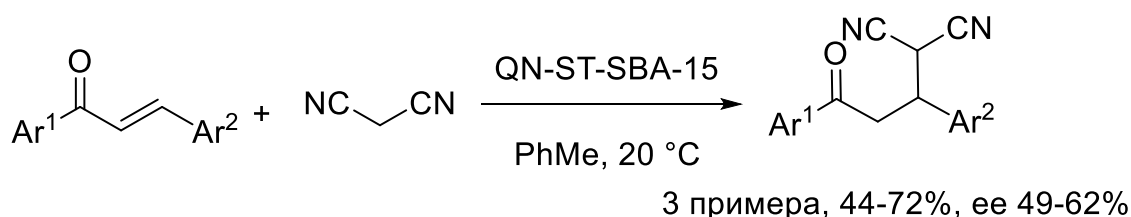
Данное превращение может быть запущено в присутствии поташа в метаноле. Авторы показали, что добавление иода в реакционную среду значительно повышает выход реакции на примере халкона и малонодинитрила с 50 до 95%. Помимо малонодинитрила в процесс может быть введен и цианоуксусный эфир [37] (схема 18).

Схема 18



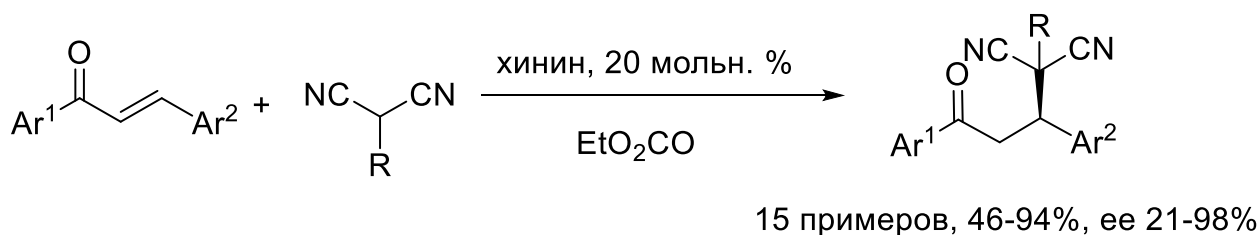
Помимо гомогенных, в литературе показаны и гетерогенные катализаторы. Следующая работа описывает допированный хинином мезопористый диоксид кремния (кремнезем) с гексагональной структурой пор. Хотя выход продуктов и энантиомерный избыток достаточно низкие, была показана принципиальная возможность иммобилизации хинина на подобных сорбентах [38] (схема 19).

Схема 19



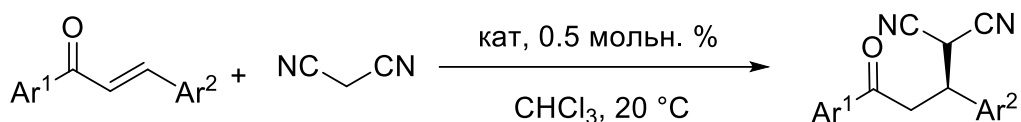
Хинин может быть использован и в свободном виде. При этом, необычным представляется использование диметилкарбоната в качестве растворителя [39] (схема 20).

Схема 20

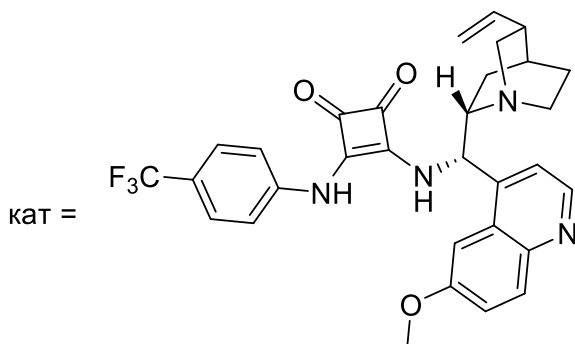


Скварамиды на основе хинина известны своей высокой каталитической активностью, делая их более популярными, чем соответствующие катализаторы на основе мочевины. Действительно, в следующей работе представлена широкая вилка выхода от низкого до количественного с неизменно высоким ee. Условия стандартны для подобных превращений [40] (схема 21).

Схема 21

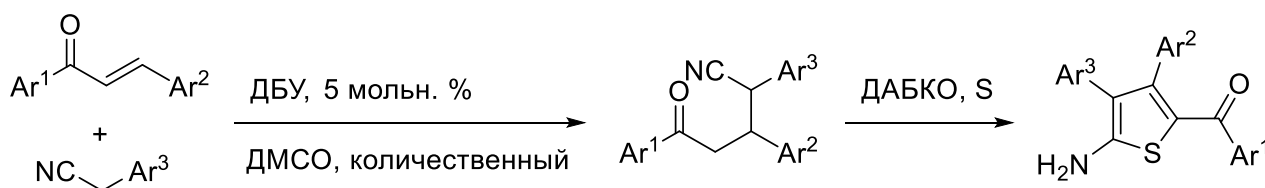


20 примеров, 23-96%, ee 83-96%



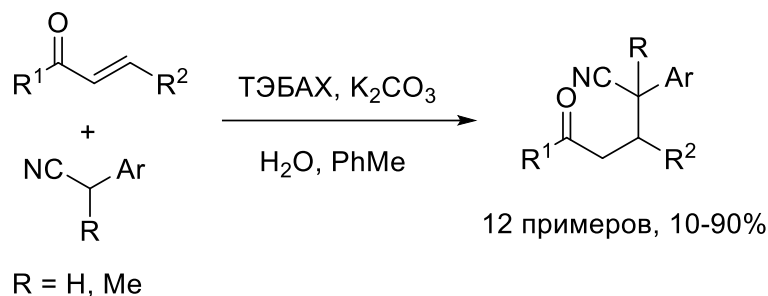
Бензилцианиды являются высоконуклеофильными реагентами и легко присоединяются к акцепторам Михаэля. В следующей работе процесс протекает в присутствии ДБУ, после чего элементная сера запускает процесс, заканчивающийся образованием аминотиофенов. Метод является постадийным, поэтому может рассматриваться как подход к промежуточным аддуктам [41] (схема 22).

Схема 22

30 примеров
43-75%

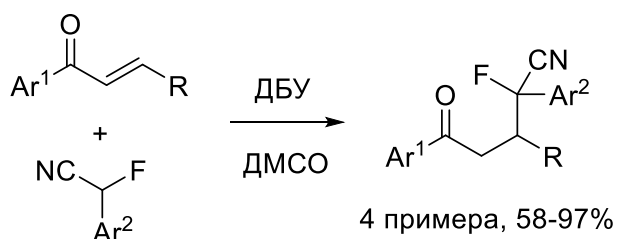
Межфазный катализ также показывает прекрасный потенциал для присоединения бензилцианидов, имеющих ключевое значение в данной работе. Использование подобных систем оправдано, поскольку в ДМСО рКа бензилцианида составляет 21.9. Минимальный выход в 10% выбивается из общей тенденции [42] (схема 23).

Схема 23



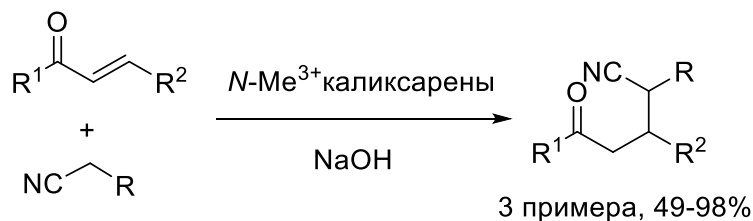
ДБУ в следующей работе также показывает максимальную эффективность, что коррелируется с нашими результатами. На схеме ниже показан синтез фторсодержащих производных [43] (схема 24).

Схема 24



В качестве катализаторов межфазного переноса могут быть использованы каликсарены, допированные триметиламмонийными группами. Достоинством данного катализатора является возможность повторного использования, однако подходы, использующие ДБУ показали более высокую эффективность [44] (схема 25).

Схема 25



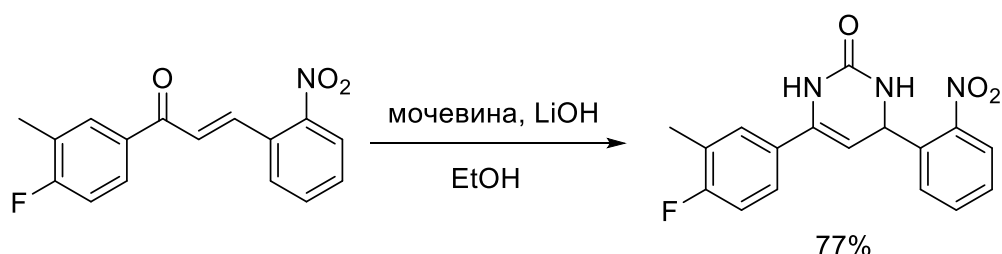
Таким образом, в литературе широко распространены методы получения 4-оксобутиронитрилов и 5-оксовалеронитрилов, в том числе, показано множество энантиоселективных подходов. Доступность подобных исходных соединений делает привлекательными подходы на их основе, однако, стоит

отметить, что производные с гидрокси-, тиольной, нитро- и аминогруппами в *орто*-положении ацетофенонового фрагмента, являющиеся наиболее важными для построения гетероциклических соединений на их основе распространены значительно в меньшей степени. Это выражается в относительно слабо развитой химии цианокетонов, что отражено в обзоре нашего коллектива [6].

1.2 Нитрохалконы в синтезе гетероциклических структур. Реакции замещения нитрогруппы

2 и 2'-Нитрохалконы широко представлены в литературе наряду с другими представителями класса. Однако, в основном, нитрогруппа не участвует в превращении, а используется для оценки влияния электронных эффектов заместителей. Например, было продемонстрировано получение тетрагидропиримидин-2-онов взаимодействием с мочевиной [45] (схема 26).

Схема 26

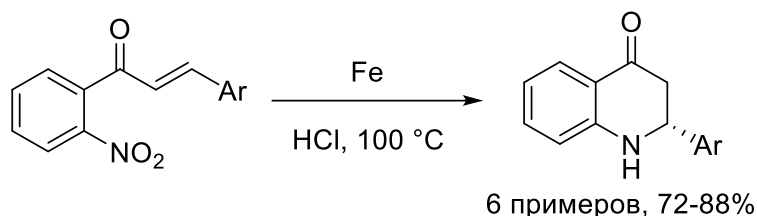


Большой пул статей фактически воспроизводит работы Зинина, используя нитрохалкон лишь в качестве источника замещенного анилина. Самые распространенными при этом являются методы получения 2,3-дигидро-4-хинолонов и хинолинов. Восстановление и циклизация происходят как тандемное превращение, что несколько осложняет получение аминохалконов данным путем.

Так, например, восстановление протекает в классических условиях при растворении железа в соляной кислоте при высокой температуре.

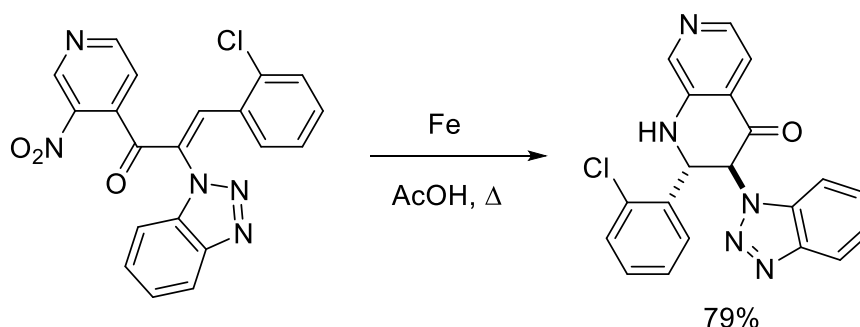
Преимуществом подобного подхода является значительно более высокая реакционная способность нитрохалконов по сравнению с их аминоканалогамн [46] (схема 27).

Схема 27



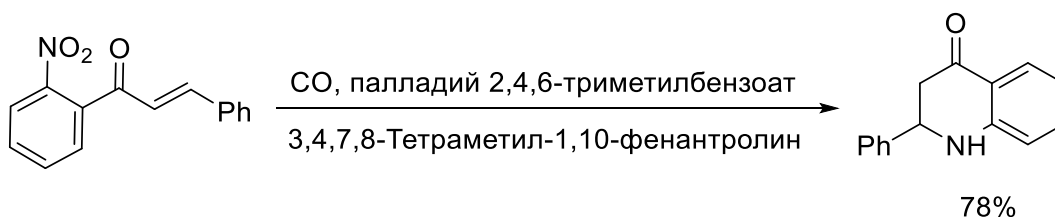
Более удобной системой является уксуная кислота. В следующей работе был показан полный синтез соединений с активностью против болезней Паркинсона и Гоше. Показана высокая диастереоселективность процесса [47] (схема 28).

Схема 28



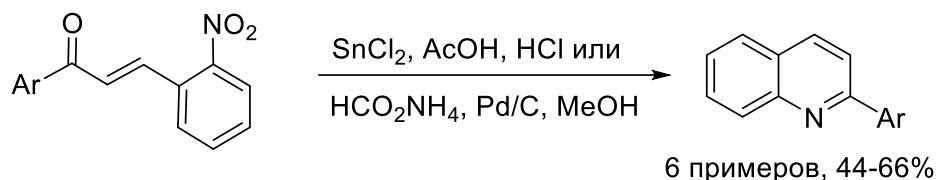
Восстановление с помощью угарного газа в последнее время является бурно развивающимся направлением [48]. В работе [49] показано применение ряда рутениевых и палладиевых катализаторов в присутствии CO. Оптимальными оказались комплексы палладия, дающие выход до 78% (схема 29).

Схема 29



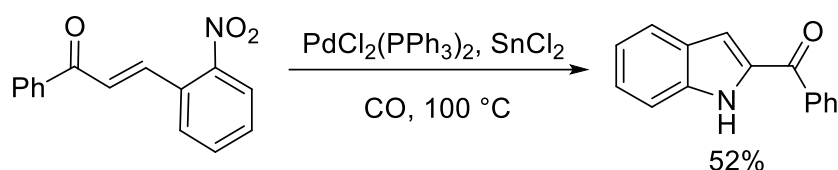
2-Нитрохалконы вступают в реакции восстановительной циклоконденсации аналогичным образом, давая соответствующие хинолины. Ниже представлено подобное восстановление, которое может запускаться как в присутствии SnCl_2 , так и палладия на угле [50] (схема 30).

Схема 30



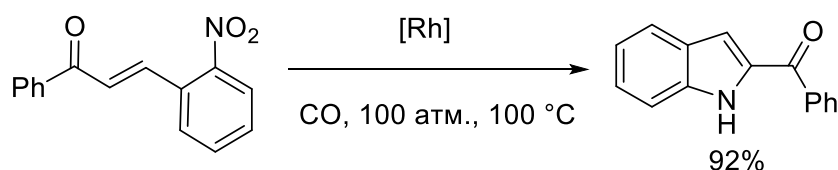
Восстановление в присутствии CO и палладия показывает диверсификацию реакции восстановления, давая 2-бензоиндолы [51] (схема 31).

Схема 31



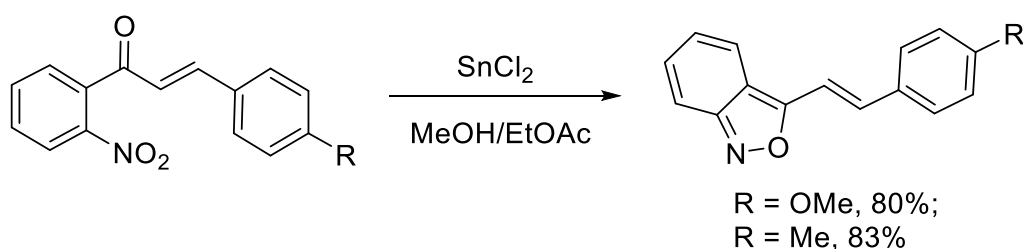
$[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-NMe}_2)]^+[\text{RhCl}_2(\text{CO})_2]^-$ проявляет себя аналогично, давая ценные индольные продукты с высоким выходом. Превращение не ограничено 2-нитрохалконом и протекает с широким кругом 2-винилнитробензолов [52] (схема 32). В целом, подобные циклизации широко представлены в литературе и отличаются в основном катализатором, например, работа [53].

Схема 32



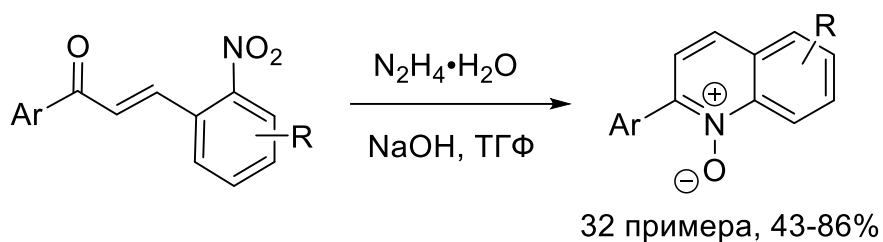
Восстановление в присутствии хлорида олова приводит к образованию бензоизоксазолов, аналогично другим *орто*-нитроацетофенонам [54] (схема 33).

Схема 33

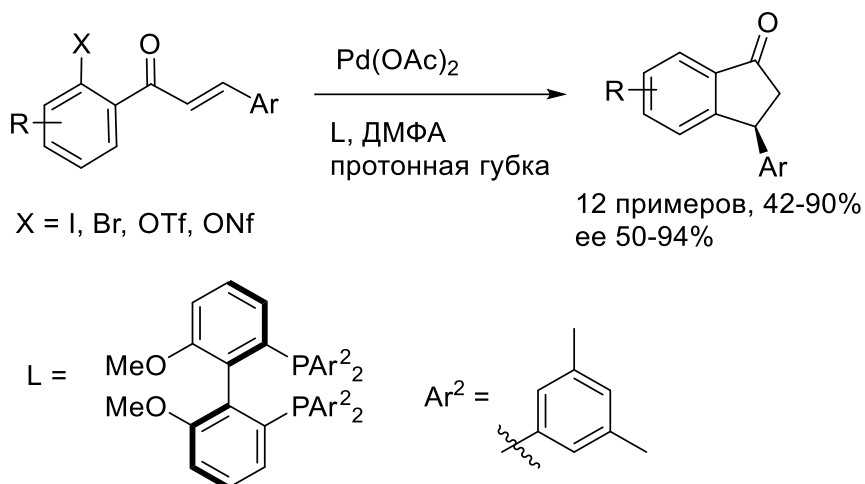


Также, на 2-нитрохалконах было продемонстрировано неполное восстановление, протекающее через радикальный механизм в присутствии гидразин-гидрата [55] (схема 34).

Схема 34



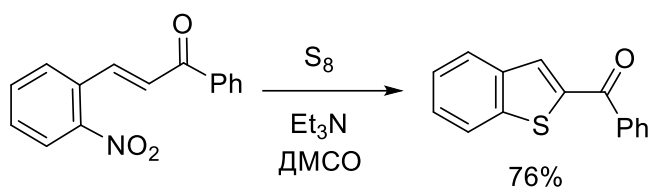
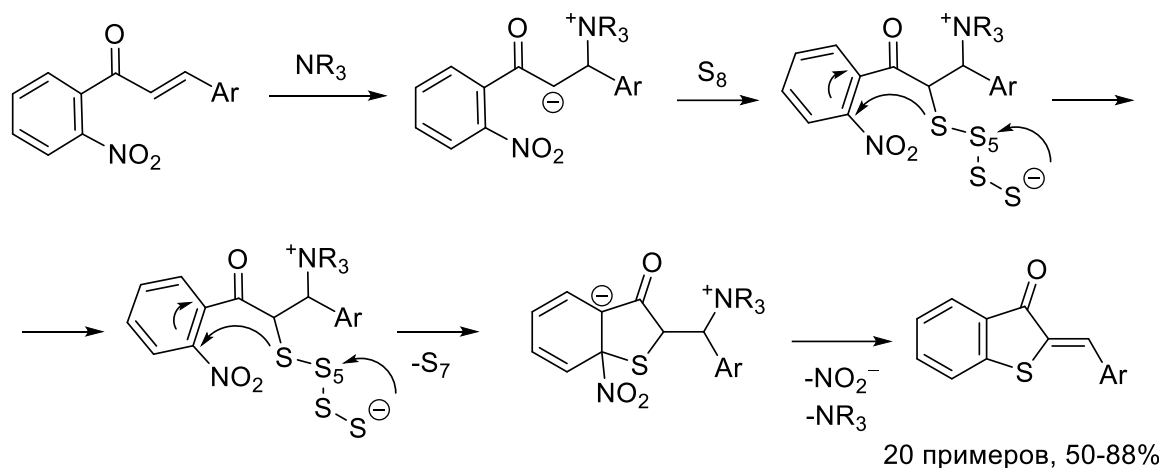
В литературе представлено множество прецедентов реакции Хека на 2'-галоген замещенных халконах. Представленная на схеме ниже реакция позволяет получать инданоны с высоким выходом и хорошим ее. Реакция чувствительна к стерическим препятствиям [56] (схема 35).



Очевидной альтернативой реакции Хека является нуклеофильное замещение. Если галогенпроизводные не реагируют в отсутствие катализатора-переходного металла, как показано выше, то нитрогруппа дает дополнительную активацию для подобных процессов и служит одновременно уходящей. Далее будут освещены подобные превращения, поскольку они также развивались в ходе данной работы.

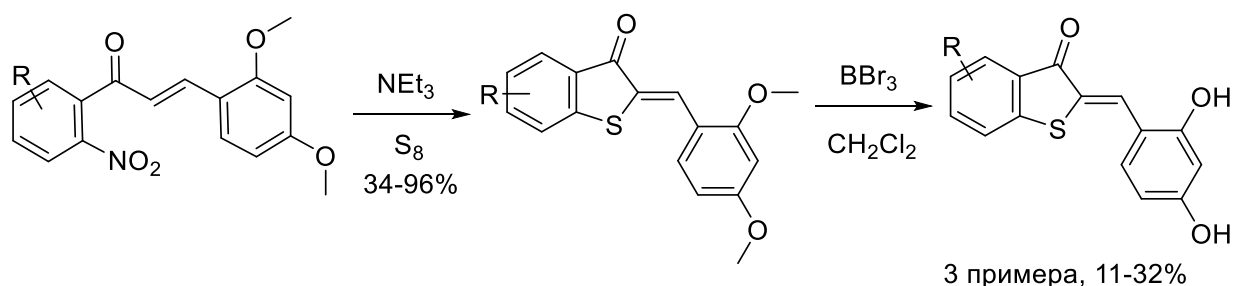
Одним из ключевых направлений в химии нитрохалконов являются tandemные реакции в присутствии серы и ее производных. Подобный подход позволяет осуществить *ipso*-замещение нитрогруппы, имеющей достаточно слабую активацию карбонильной группой, что в большей степени является удачным проявлением стереоэлектронного эффекта, позволяющего получить стабильный сигма-комплекс. Обычно, нитрогруппа замещается в отсутствие альтернативных уходящих групп при активации второй нитрогруппой [57]. В работе, представленной далее, показано присоединение серы и третичного амина по двойной связи, что после замещения нитрогруппы дает 2-арилиденбензотиофен-3-оны с высоким выходом. Аналогичным образом реагирует и 2-нитрохалкон. Превращение показано на единичном примере, приводя к 2-бензоилбензо[*b*]тиофену с выходом 76% [58] (схема 36).

Схема 36



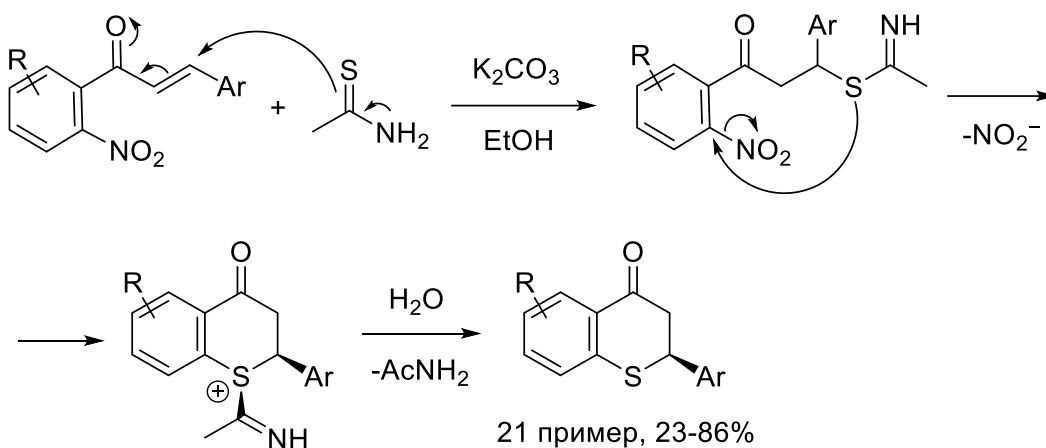
Данный подход был использован для синтеза агентов, активных по отношению к тирозиназе и способных подавлять репликацию клеток меланомы. Основной подход аналогичен показанному выше, однако, авторы отмечают важность наличия резорцинового фрагмента, который формируется на финальном этапе гидролиза. Низкий общий выход в данном случае связан с неудачным выбором защитной группы [59] (схема 37).

Схема 37



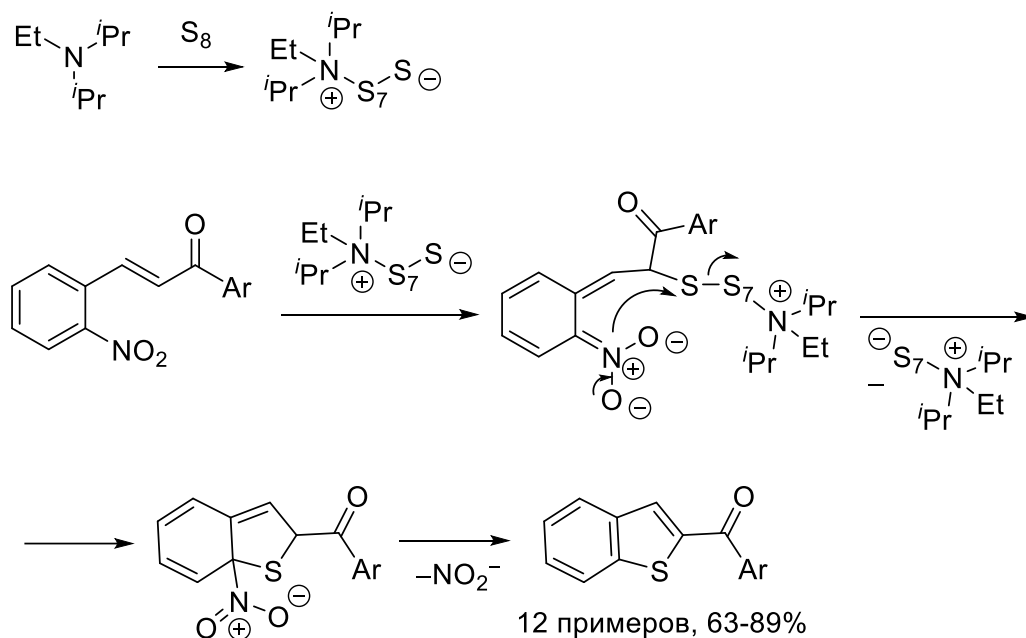
Замещение нитрогруппы может осуществляться и в присутствии тиацетамидов. Процесс дает соответствующие тиофлаваноны с хорошим выходом. Было протестировано несколько тиацетамидов, однако, по комбинации выхода и стоимости наиболее оптимальным оказался родоначальник класса [60] (схема 38).

Схема 38



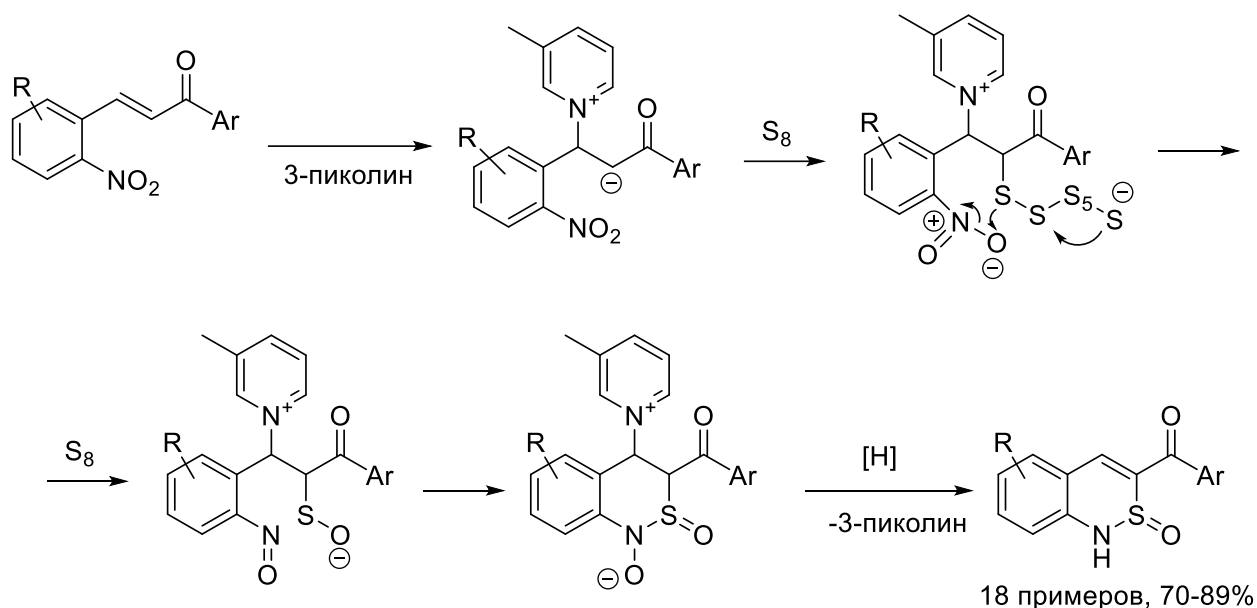
2-Нитроалкены вступают в циклизацию в бензотиофены в присутствии серы и диизопропилэтиламина [61] (схема 39). Фактически данный метод является расширенной версией показанного выше на единичном примере с участием триэтиламина [58], что демонстрирует безразличность к природе третичного амина.

Схема 39



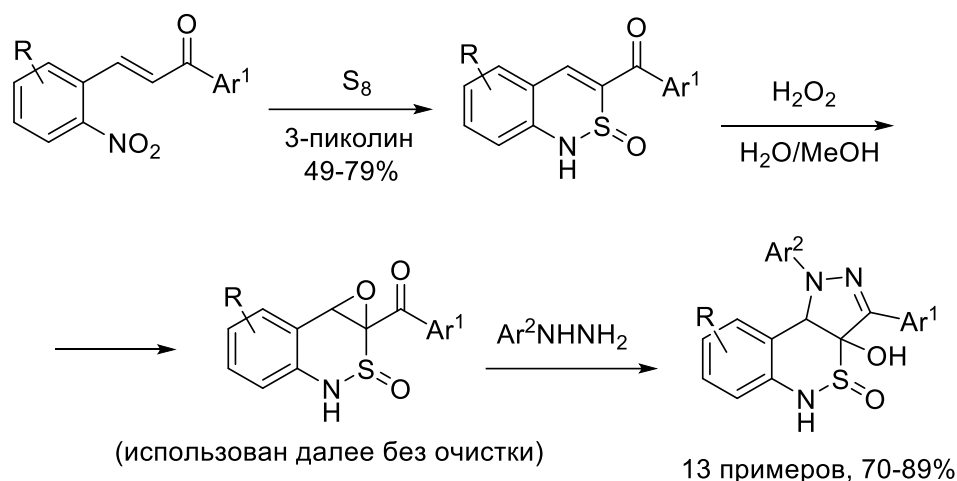
В следующей работе показано, что очень похожие условия с заменой третичного амина на пиколин позволяют получать циклические

шестичленные сульфамиды с необычной, но встречающейся в литературе стадией спонтанного восстановления [62]. В связи с этим, вероятно, механизм, показанный в статье [58], является неверным, а ближе к истине предыдущая публикация [61]. Хотя авторы представленного ниже и выше материала не проводили подробных механистических исследований, логика в разнице результата достаточно очевидна (**схема 40**).

Схема 40

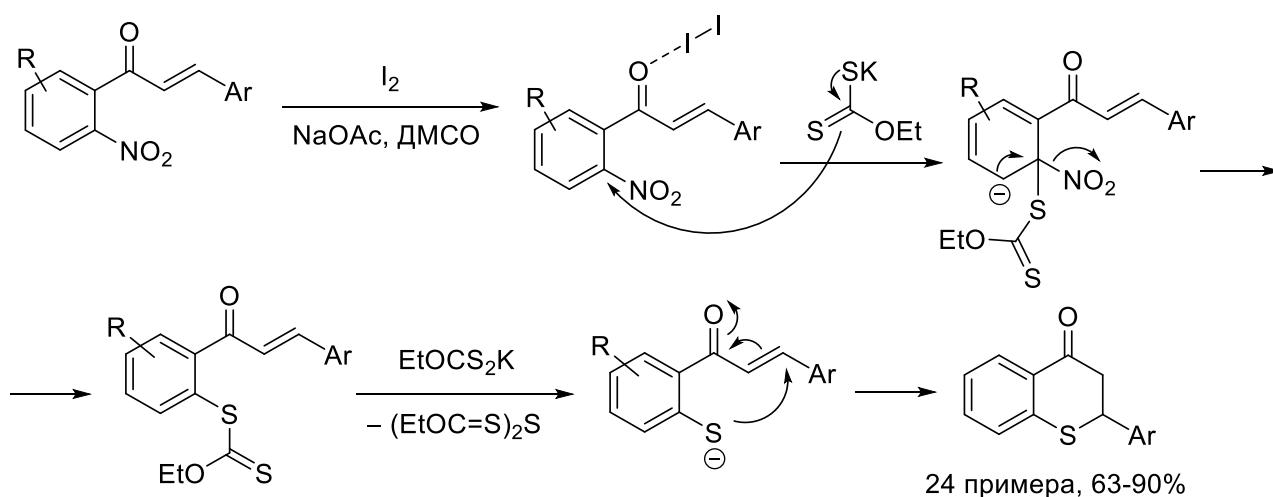
Далее, полученные сульфамиды модифицировались последовательной обработкой пероксидом водорода и арилгидразинами, что приводило к образованию конденсированных пиразолов, родственных известным лекарственным препаратам, например, Пироксикам, Ампиросикам, Целекоксиб, входящих в группу НПВС. Полученные производные также демонстрировали жаропонижающую активность, действуя как ингибитор NO. Показана низкая токсичность, а также незначительная активность на моделях раковых клеток [63] (**схема 41**).

Схема 41

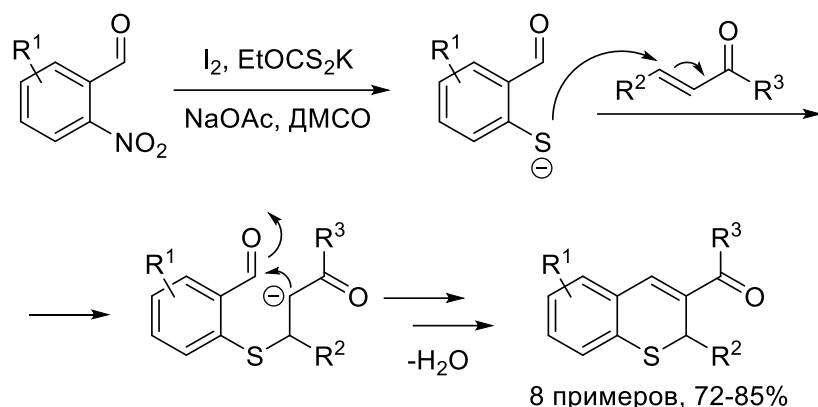


В работе [64] был показан синтез тиохроманонов путем замещения нитрогруппы 2'-нитрохалконов этилксантогенатом калия с последующим расщеплением тиоэфира и внутримолекулярным присоединением по Михаэлю. Для успешного протекания реакции необходим катализ мягкой кислотой Льюиса – иодом (схема 42).

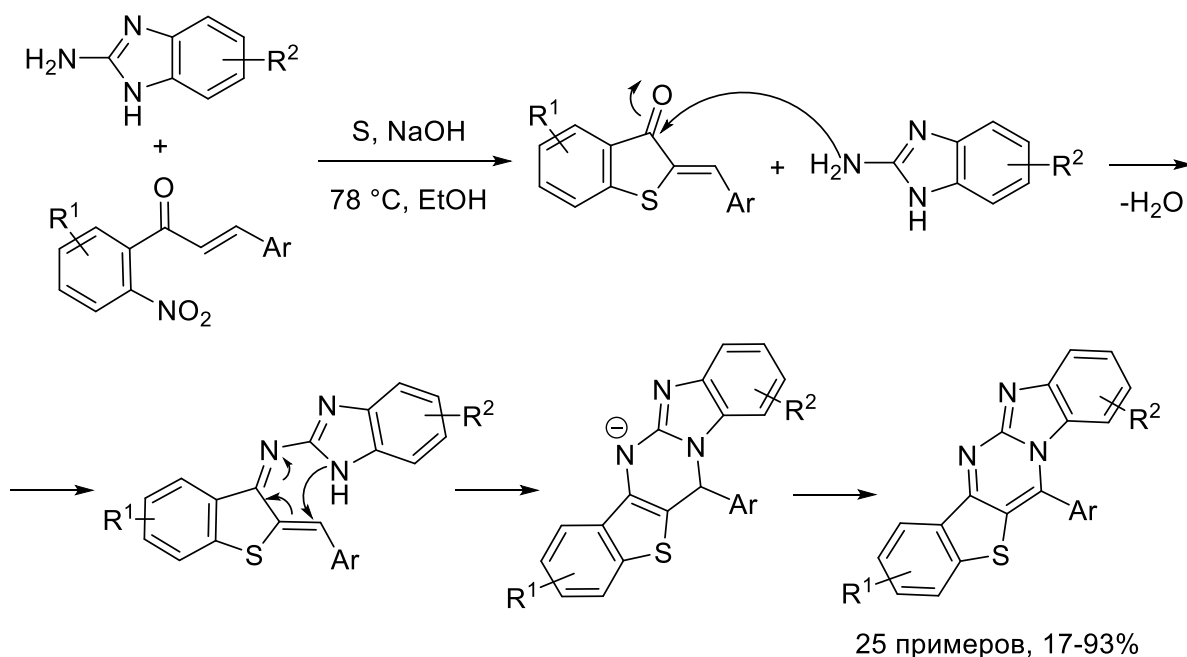
Схема 42



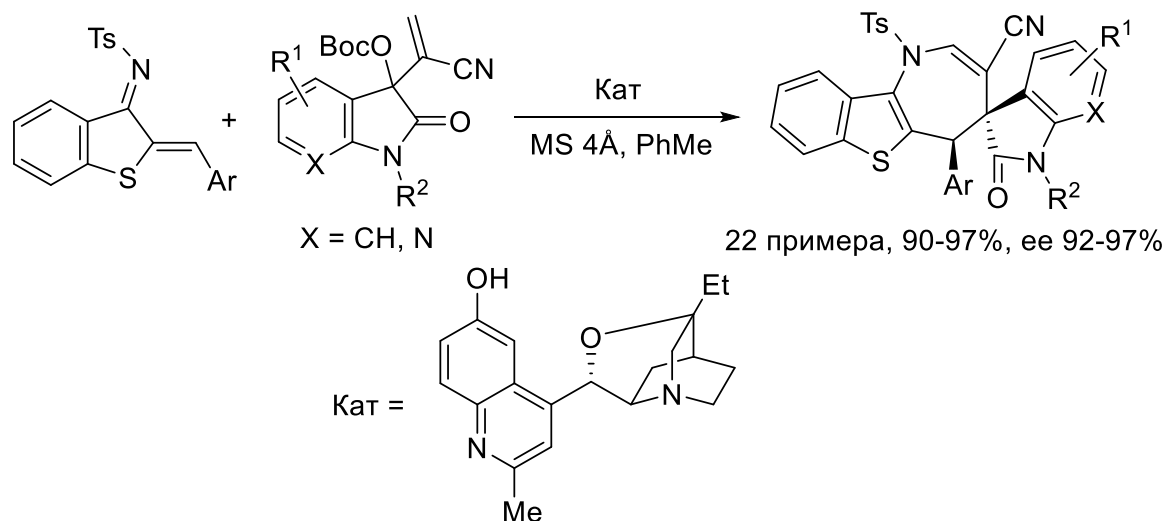
Данный процесс не ограничивается нитрохалконами и может использоваться для *in-situ* генерации 2-тиобензальдегида, который, как показано ниже, может вступать в тандем присоединения по Михаэлю и альдольной конденсации, давая соответствующие хромены [64] (схема 43).



Далее, было показано несколько применений 2-арилиденбензотиофен-3-онов в синтезе полиядерных структур. В следующей работе осуществлена трехкомпонентная каскадная циклизация, включающая замену нитрогруппы халкона на тиол с последующим взаимодействием с 2-аминобензимидазолами [65] (схема 44).



Другая работа показывает (4+3)-аннелирование продуктов реакции Бэйлиса-Хиллмана изатинов тозилимидами 2-арилиденбензотиофен-3-онов в присутствии хиральных катализаторов. Авторам удалось достичь крайне высоких показателей как выхода, так и ее [66] (схема 45).



Из данного раздела видно, что на данный момент реакции замещения нитрогруппы в халконах ограничены тионуклеофилами, открывая доступ к широкому кругу 5 и 6 членных серусодержащих гетероциклических соединений. Вторая распространенная в последние годы группа превращений включает восстановительные циклизации, приводящие к хинолинам, 4-хинолонам и индолам. В следующем разделе будет освещена реакция Байера-Древсона на примере нитрохалконов.

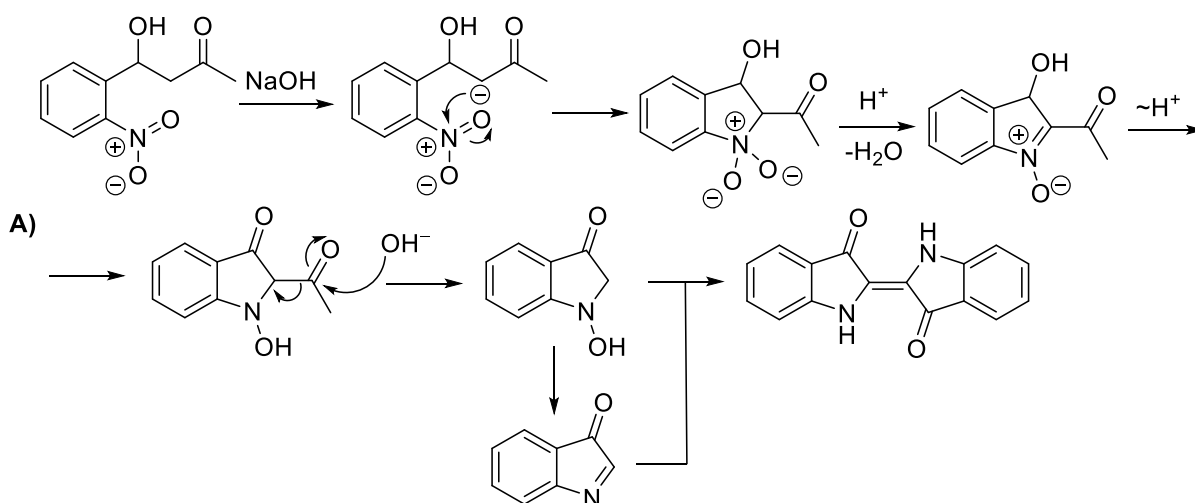
1.3 Циклизация нитрохалконов по пути реакции Байера-Древсона

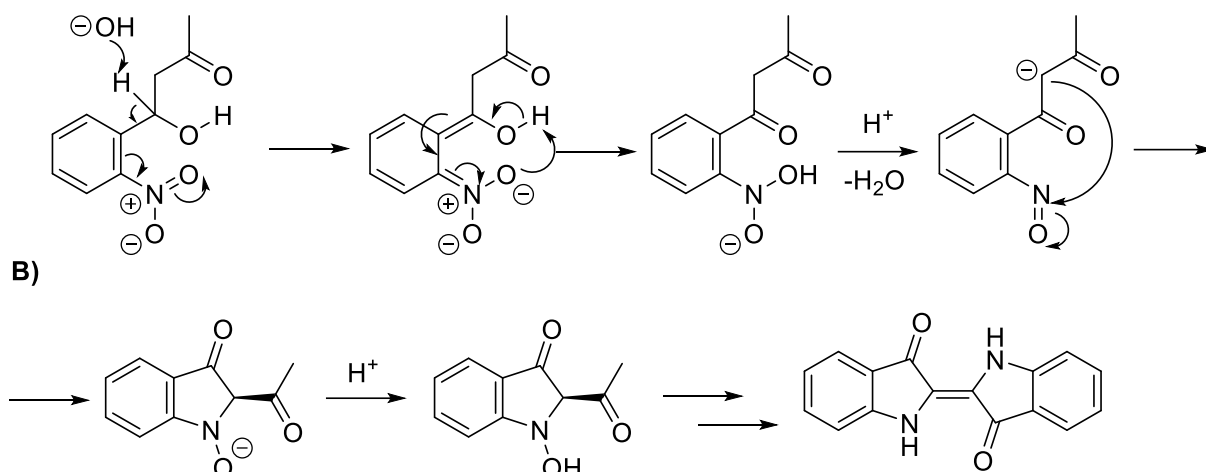
Индиго является одним из древнейших и широко применяемых красителей, поставляющихся в прошлом в основном из Индии, богатой тропическими лесами, в которых произрастает *Indigofera tinctoria*. В Европе присутствовал свой источник данного красителя – дерево *Isatis tinctoria*, дающее, однако, более скромный урожай и худшее качество сырья. Как и во многих областях, приход химической промышленности ознаменовал бум синтетического красителя, что привело к настоящей экономической катастрофе в Индии, что произошло на стыке 19 и 20 веков, практически одновременно с появлением анилиновых красителей. Предложенный фон Байером и Древоном метод [67] был изящным и широко использовался в аналитической химии для обнаружения метилкетонов, наряду с йодоформной реакцией. Однако, промышленность

пошла по пути использования нафталина (процесс Хоймана), а в течение следующей декады в обиход вошел менее токсичный метод Пфлегера, начинающийся с превращения анилина в фенилглицин по методу Штреккера. Таким образом, реакция Байера-Древсона в действительности осталась в большей степени в научных и аналитических лабораториях, а также в учебниках как пример изящного превращения.

Обсуждение механизма данной реакции представляет определенный интерес для исследователей. Классический предполагаемый путь вышеобозначенного превращения, включенный во многие учебники и до сих пор широко встречающийся в литературе, включает конденсацию нитробезальдегида с ацетоном, а после депротонирования енолят атакует азот нитрогруппы. Дальнейшая дегидратация и перенос протона дают ключевой интермедиат реакции – 1-гидросииндинон, далее дающий продукт реакции (схема 46-1, Путь А). Более современное представление включает последовательность равновесий нитро-ациформа, енол-кетон, что дает соответствующий 1-(2-нитрофенил)бутан-1,3-дион. Последний вступает в реакцию аза-Кнёвенагеля, давая ключевой интермедиат реакции (схема 46-2, Путь В). Хотя путь В является во многом более логичным, в литературе встречаются оба варианта механизма. Хороший разбор современного состояния по данному вопросу представлен в следующей работе [68].

Схема 46-1





Для целей данного исследования представляется важным привести некоторые из работ последних лет, посвященных циклизации нитрохалконов в присутствии нуклеофилов, приводящих к 2-метилен-3-оксоиндолинам в отсутствие восстановителей. Подобные процессы, очевидно, можно отнести к частному случаю реакции Байера-Древсона без образования производных индиго, которые также до сих пор активно синтезируются [69-71].

Интерес нашей лаборатории к данной тематике начался с необычной циклизации 2'-нитрохалконов в присутствии цианистого калия. Было обнаружено, что простая смена порядка добавления реагентов для гидроцианирования 2'-нитрохалконов запускает совершенно другой процесс, приводящий к алкилидениндолин-3-онам. Реакция является не только эффективной, но и доставляет эстетическое удовольствие, аналогично титульному процессу. Изначальное быстрое изменение окраски на насыщенно сине-зеленый цвет (**рисунок 2**) связано с образованием *N*-гидроксипроизводного (в рамке), которое легко дает нитроксильный радикал в присутствии кислорода воздуха [72] (**схема 47**). Добавление кислоты приводит к его восстановлению, давая красный осадок продукта, который может быть просто отфильтрован из полученного раствора и использован далее.

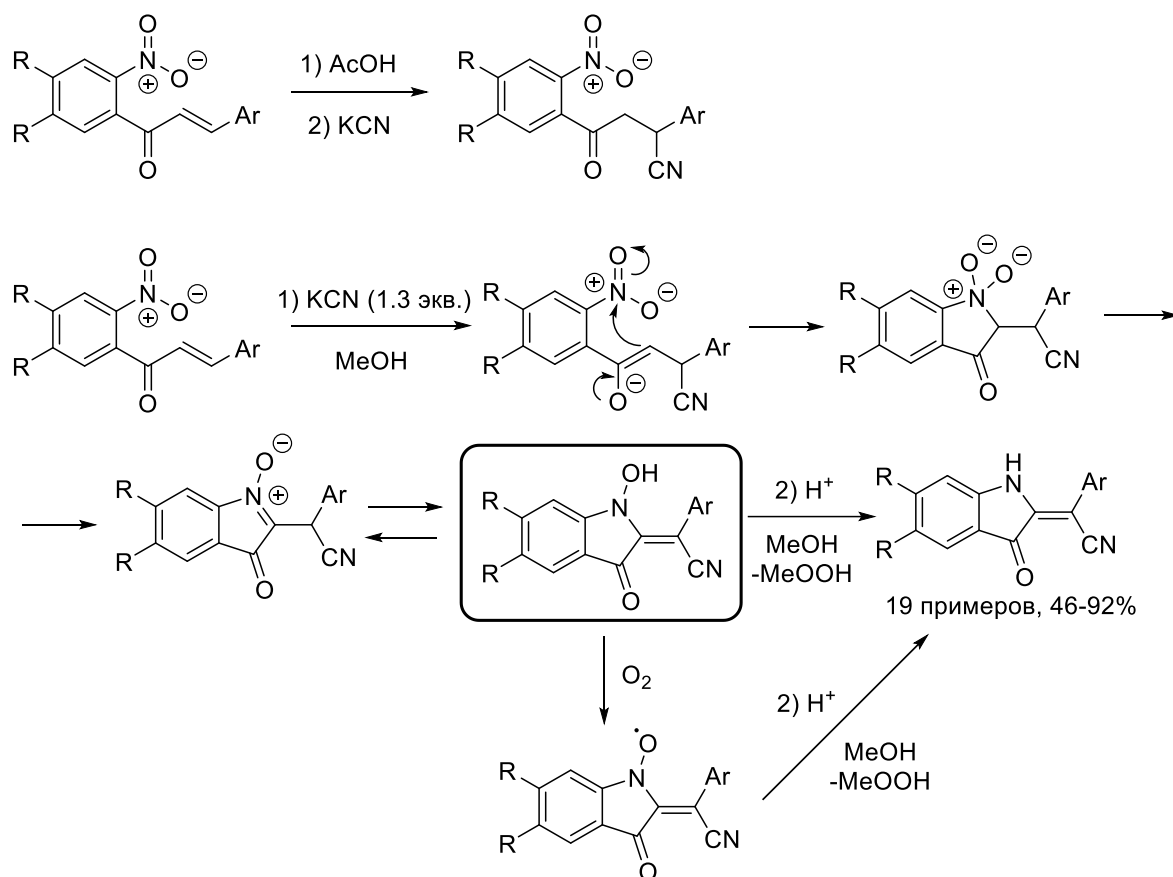
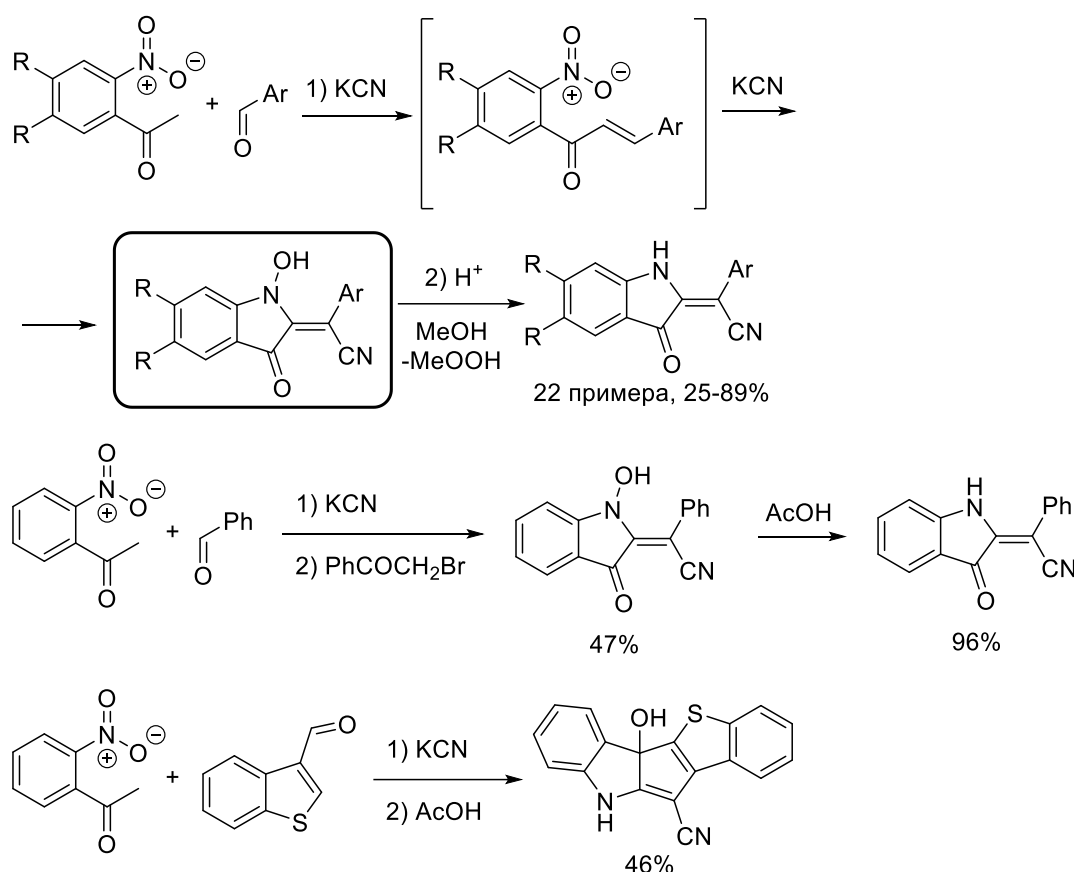


Рисунок 2 – Изменение окраски реакционной массы в ходе реакции

В следующей работе был развит данный подход в виде трехкомпонентной реакции. Действительно, альдольная конденсация прекрасно протекает в присутствии цианид-аниона, что имеет основное преимущество: жидкие нитрохалконы, например, 4-изопропил-2'-нитрохалкон, имеют неблагоприятное равновесие, в виду чего сильно снижается выход. Таким образом, выход индоксиллов оказался соизмеримым или даже более высоким, чем в предыдущем

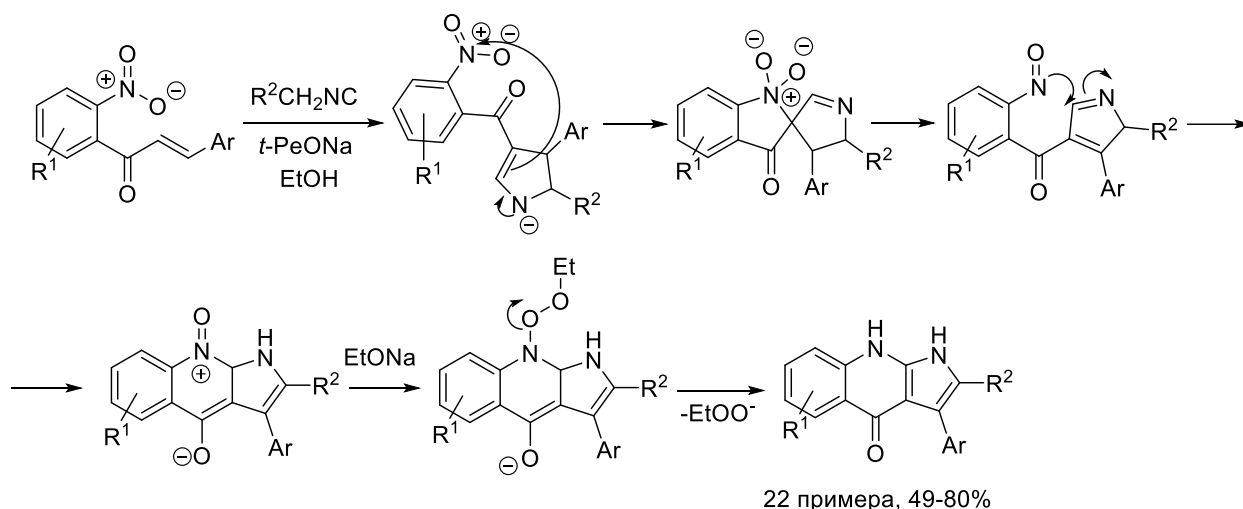
методе. Кроме того, удалось выделить промежуточное *N*-гидроксипроизводное, используя фенацилбромид в качестве мягкого источника кислоты. Последнее легко восстанавливается при добавлении уксусной, муравьиной и соляной кислот. Бензотиофен-3-карбальдегид претерпевает дальнейшую циклизацию в условиях превращения [73] (схема 48).

Схема 48



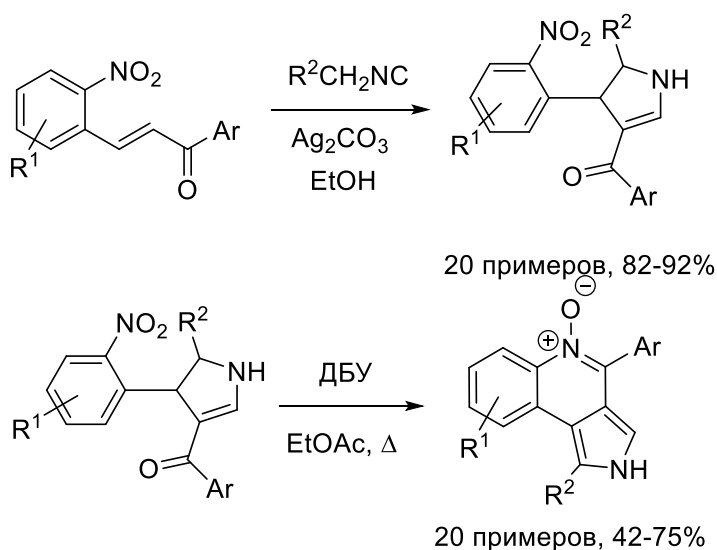
В изысканиях наш коллектив в тот момент во многом опирался на работу коллег, в которой присоединение изонитрилов запускало каскадный процесс, приводящий к пирроло[2,3-*b*]хинолонам. В данном случае также постулируется нуклеофильная атака по азоту нитрогруппы, однако, в отличие от классического механизма атака приводит к переносу пары электронов, восстанавливая нитрогруппу до нитрозо, что делает процесс родственным реакции Кадогана-Сандберга. Механизм подтвержден расчетами по теории функционала плотности на уровне B3LYP [74] (схема 49).

Схема 49



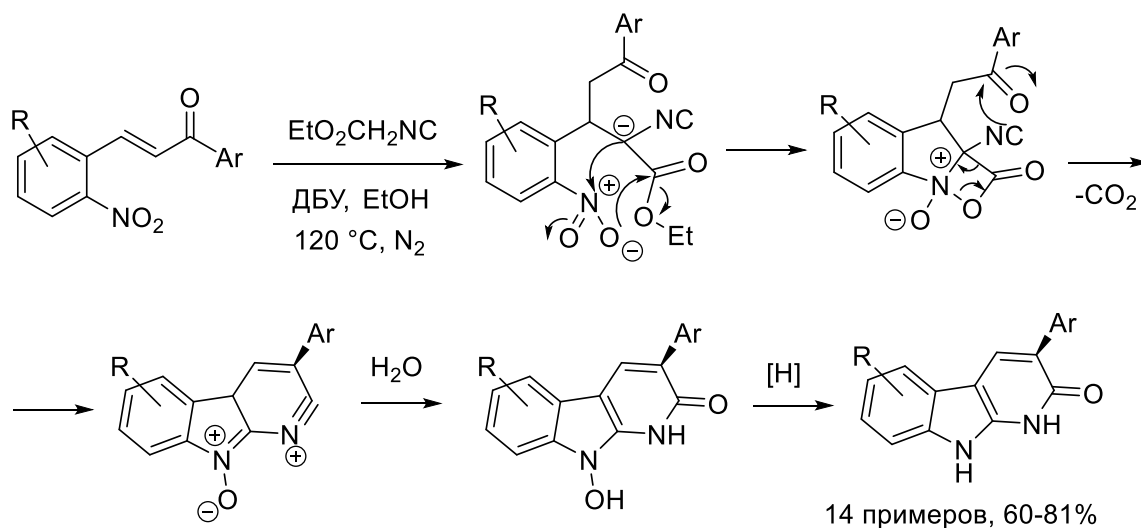
В развитие вышеобозначенной работы был показан постадийный метод, включающий присоединение изонитрилов, преимущественно, полученных из эфиров аминокислот ($R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$), к 2-нитрохалконам в присутствии карбоната серебра. Далее, в низконуклеофильной среде этилацетата, используя в качестве основания ДБУ, осуществлена циклизация в пирроло[3,4-с]хинолин *N*-оксиды. Механизм аналогичен показанному выше, а процесс может осуществлять как *one-pot* [75] (схема 50).

Схема 50

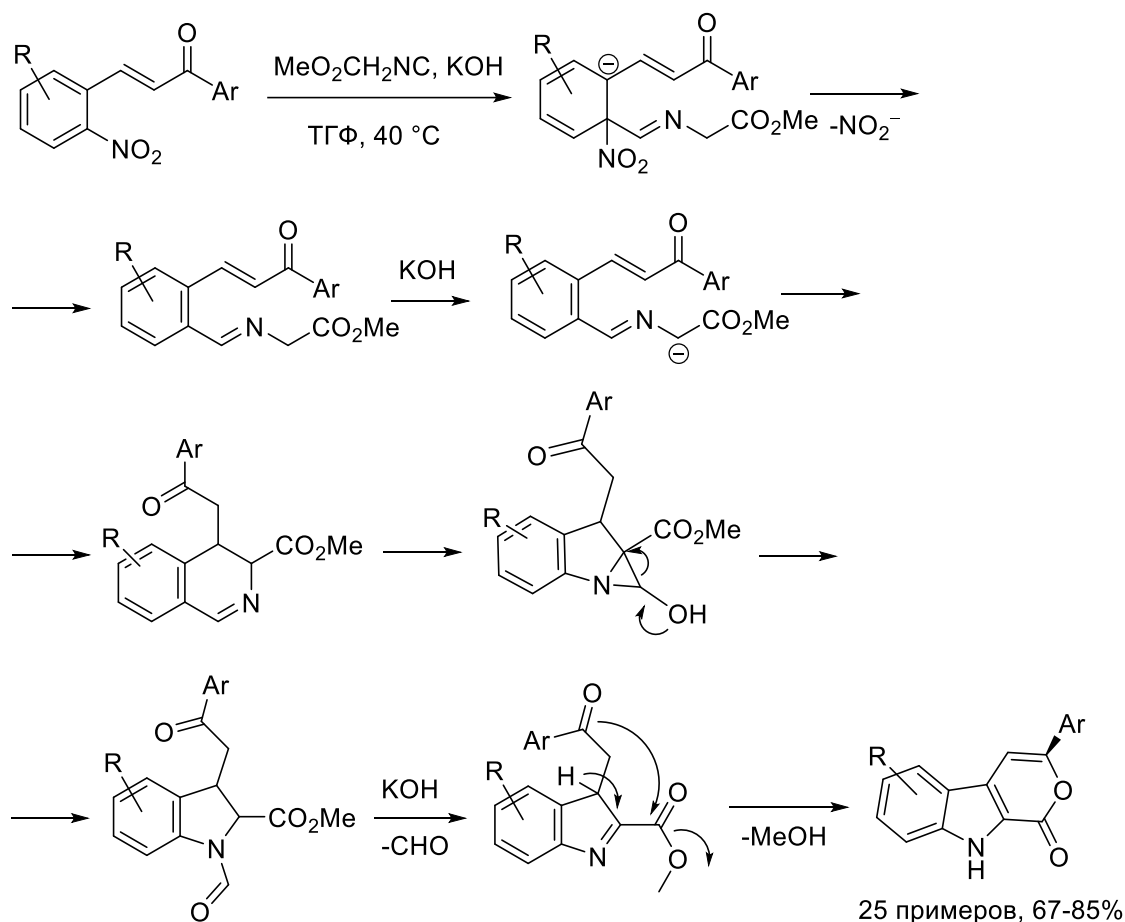


Изначальное использование ДБУ запускает реакцию по иному пути. В присутствии сильного основания изонитрил теряет протон в α -положении к сложноэфирной группе, что далее дает присоединение по Михаэлю вместо замыкания пирролинового цикла, как показано на схеме выше. Далее происходит нуклеофильная атака по нитрогруппе и захват углерода изонитрила сложноэфирной функцией, что в конечном итоге дает 1,2-дигидро-9-гидрокси- α -карболин-2-оны, спонтанно восстанавливающиеся в 1,2-дигидро- α -карболин-2-оны с общим выходом 60-81%. Данный процесс показывает классическую нуклеофильную атаку-дегидратацию с образованием нитрона в отличие от показанного выше [76] (схема 51).

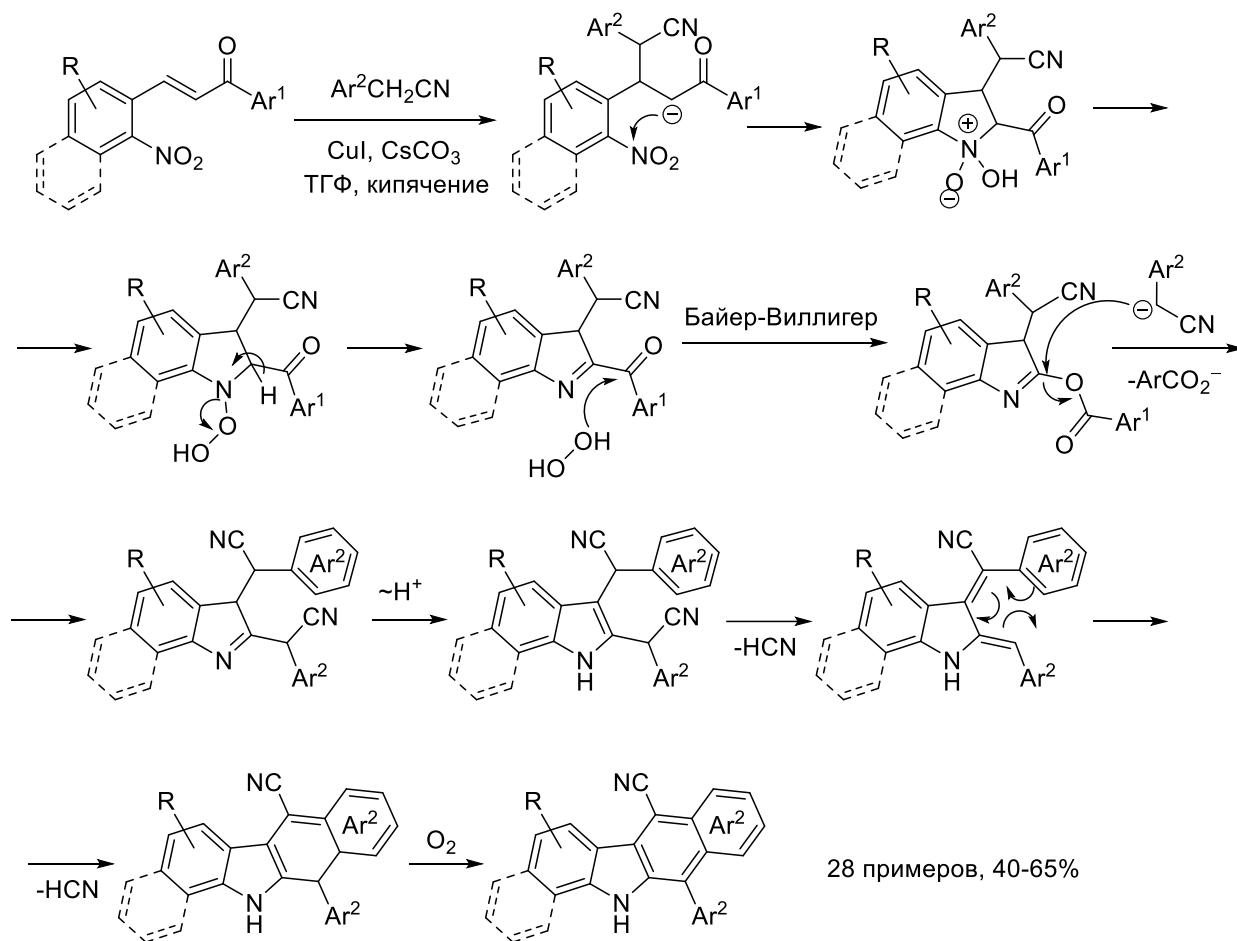
Схема 51



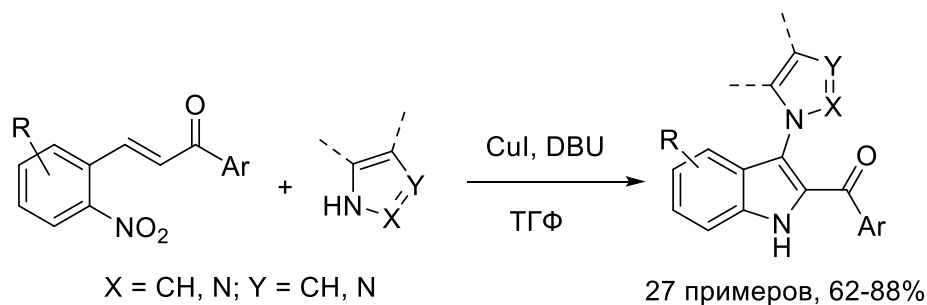
Следующая диверсификация пути протекания реакции происходит в присутствии КОН. В данном случае, происходит замещение нитрогруппы углеродом изонитрила с дальнейшим замыканием 3,4-дигидроизохинолинового цикла с последующим сужением, что позволяет получать уже пирано[3,4-*b*]индол-1(9*H*)-оны с выходом 67-85%. Превращение размещено в данном разделе, поскольку позволяет оценить влияние условий на реакции с изонитрилами [77] (схема 52).



С бензилцианидами происходит аналогичная атака енолята по нитро-группе. В результате стандартного спонтанного восстановления происходит выделение перекиси водорода, которая далее переводит 2-бензоил-3*H*-индол в 2-бензоилокиспроизводное в результате реакции Байера-Виллигера. Оно, в свою очередь, взаимодействует со вторым эквивалентом бензилцианид-аниона, что запускает каскад, включающий 6-π циклизацию с образованием целевых полиядерных структур [78] (схема 53).

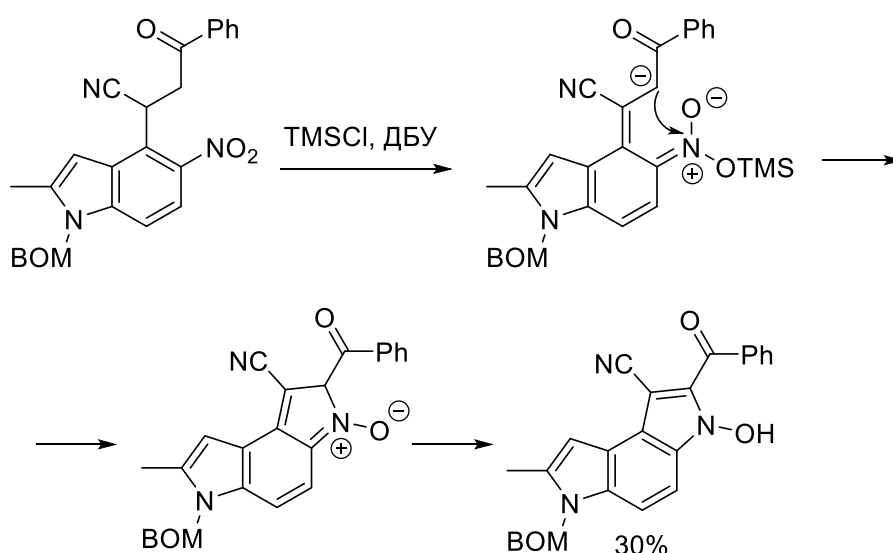


В качестве подходящего нуклеофила выступают и азаетероциклы. В этом случае необходим катализ солями меди (I), но общие тенденции сохраняются. Медь в данном случае является переносчиком электронов, запуская радикальный процесс [79] (схема 54).



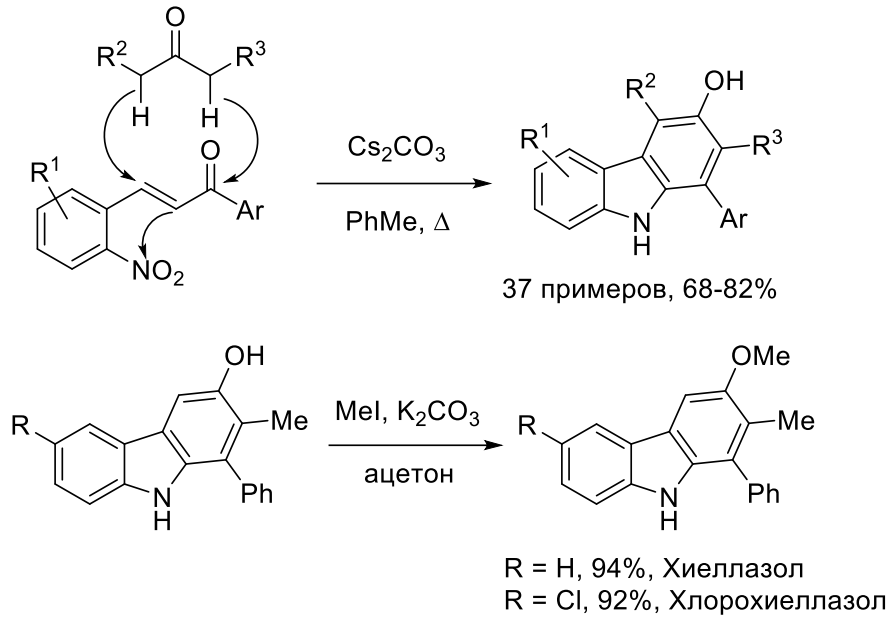
В литературе показан единственный прецедент реакции Байера-Древсона 2-нитрохалконов с цианид-анионом. На самом деле, авторы получили продукт присоединения синильной кислоты, после чего с помощью TMSCN образуется стабильный силилированный нитронат, который, как постулируется, достаточно активирован для нуклеофильной атаки енолят-аниона по азоту нитрогруппы. Хотя превращение показано на одном примере, оно представляет собой интересный прецедент реакционной способности нитробензолов [80] (схема 55).

Схема 55



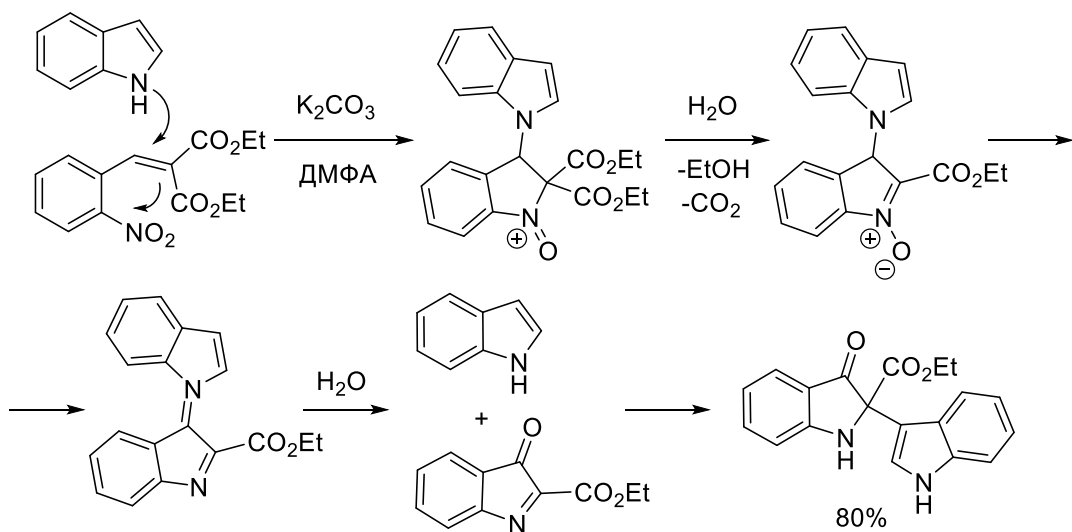
Производные ацетона могут вступать в двойную конденсацию с 2-нитрохалконами. При этом, как и в показанных выше превращениях, генерируемый в ходе присоединения по Михаэлю енолят может атаковать нитрогруппу. Таким образом, были получены ценные производные карбазольной гетероциклической системы, в том числе, после алкилирования, Хиеллазол и Хлорохиеллазол [81] (схема 56).

Схема 56



Близкий к нитрохалконам аддукт Кнёвенагеля диэтилмалоната и *орто*-нитробензальдегида может взаимодействовать с индолом, перегруппировываясь в 3-оксо-3*H*-индол, реагирующий далее с индолом [82] (схема 57).

Схема 57



Таким образом, в данном разделе продемонстрировано синтетическое

применение аналогов реакции Байера-Древсона на примере 2 и 2'-нитрохалконов. В ряде случаев механизм подтверждается выделением интермедиатов и расчетными методами. Многие из показанных превращений включают перенос пары электронов, что показывает тонкую границу с реакцией Кандогана-Сандберга, к которой они также могут быть причислены. Показанные реакции являются ценными для получения индолсодержащих структур и легко комбинируются в каскад, что было использовано в текущем исследовании.

Подводя черту к вышеприведенному материалу, литературный обзор продемонстрировал последние тенденции в синтезе и химических свойствах 2 и 2'-нитрохалконов. Анализ данных позволяет констатировать достаточно большую распространенность циклизаций на основе реакций Байера-Древсона, на основе которых создаются каскадные превращения, дающие доступ к широкому кругу индолсодержащих полиядерных структур. В данном случае стоит отметить большую распространенность 2-нитрохалконов, как производных *орто*-нитробензальдегида, используемого в классическом превращении. В тоже время, тандем присоединения по Михаэлю – *imco*-замещения нитрогруппы распространен в основном на производных серы. Аналогично, за последние годы, нами не были обнаружены восстановительные циклизации нитрохалконов в присутствии фосфитов по Кагодану-Сандбергу, близкие к показанным в данном исследовании. Присоединение цианид-аниона к 2'-нитрохалконам показано впервые именно в работах нашего коллектива, что определило отсутствие развития химии 4-(2-нитрофенил)-4-оксобутиронитрилов в прошлом и стало отправной точкой для работ нашего коллектива в области данных нитрокарбонильных соединений.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

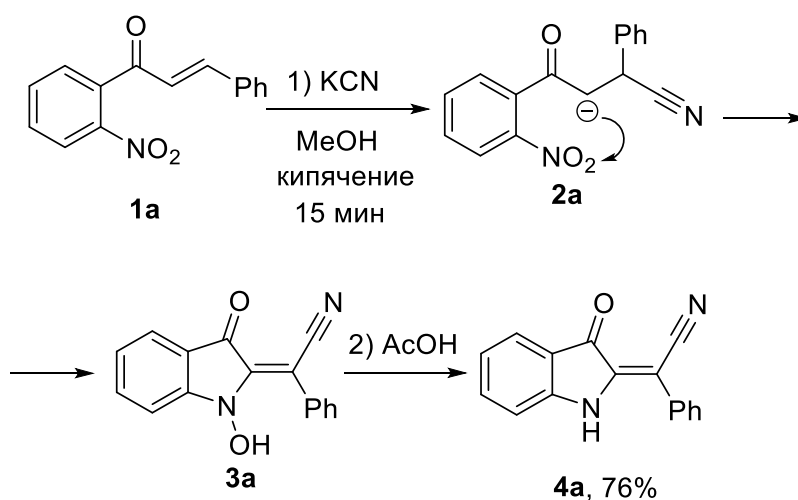
2.1. Синтез производных 1-тетралона [83]

Как было обозначено в литературном обзоре, α,β -непредельные карбонильные соединения широко используются в органическом синтезе благодаря их способности вступать в реакции сопряжённого присоединения, позволяющие эффективно формировать новые С–С и С–Х связи. В то же время, нитрилы как класс являются реагентами с богатой химией, представляя целый ряд именных реакций, таких как Пиннера [84], Риттера [85], Торпа [86,87], Штеккера [88-90]. В последние годы всё большее внимание уделяется разработке каскадных процессов, позволяющих существенно увеличивать молекулярную сложность продуктов при сохранении высоких выходов и диастереоселективности [91]. Особый интерес в этом контексте представляют β -цианокетоны (4-оксобутиронитрилы), которые могут быть легко получены из доступных предшественников. Несмотря на синтетическую доступность, потенциал этих соединений в органическом синтезе раскрыт лишь частично и, в основном, нашей научной группой [6]. Большинство известных превращений β -цианокетонов основано на трансформациях нитрильной группы, прежде всего её гидролизе [92-96] или алкоголизе [97-99], тогда как альтернативные пути функционализации изучены значительно меньше. Наличие и близость карбонильной группы в корне меняет поведение системы. Например, конденсация 3-цианокетонов с бензальдегидами в полной мере проявляет реакционную способность при наличии двух реакционноспособных функциональных групп, имеющих небольшое пространственное удаление [100].

Нитрозамещённые халконы в качестве источников β -цианокетонов еще более слабо представлены литературе. 2'-Нитрохалконы показаны лишь в работах нашего коллектива, а 2-нитропроизводные имеют ограниченное применение. Наши исследования в данном направлении начались несколько лет назад, когда нами было обнаружено, что смена порядка добавления реагентов

по сравнению с классической методикой [7], а именно, кипячение 2'-нитрохалкона **1a** с KCN в метаноле в течение 15 минут с последующим подкислением приводило к образованию (*E*)-2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-фенилацетонитрила **4a** с выходом 76% [72] (схема 58).

Схема 58



При изучении области применимости данной реакции была предпринята попытка протестировать другие нуклеофильные агенты. С этой целью были исследованы NaNO_2 , NaHS , MeNO_2 , а также ряд соединений с активированной метиленовой группой, включая ацетилацетон, 1,3-циклогександион, ацетоуксусный эфир, малондинитрил, α -нитротолуол, ацетонитрил, нитроацетонитрил, бензоилацетонитрил и (фенилсульфонил)ацетонитрил. Но во всех случаях образования целевых продуктов не наблюдалось. Эти результаты позволяют предположить, что ключевую роль в рассматриваемом превращении играет бензилцианид-анион в качестве нуклеофильного компонента.

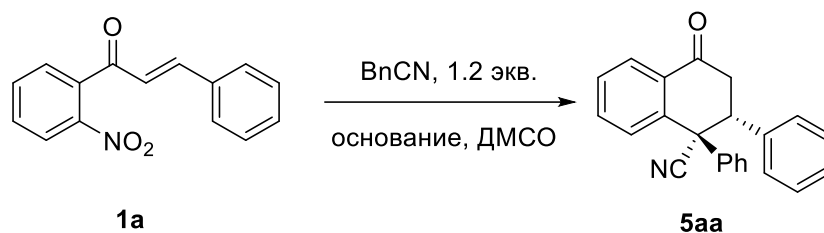
Это наблюдение позволило выдвинуть предположение о возможности использования бензилцианида для получения производных тетралона. Тетралоновые структуры являются важными синтонами в органическом синтезе и входят в состав множества природных соединений, обладающих разнообразной биологической активностью [101-105]. Многие из этих соединений содержат несколько хиральных центров, абсолютная конфигурация которых

определяется химией природных источников. В то же время стереоконтролируемый синтез замещённых тетралонов со связанным стереогенными центрами представляет собой сложную синтетическую задачу.

Диастереоселективная сборка таких структурных фрагментов представляет значительный интерес как промежуточный этап на пути к разработке энантиоселективных методологий. Известные подходы к синтезу 1-тетралонов включают диастереоселективные радикальные карбоциклизации, приводящие преимущественно к *цис*-сочленённым бициклическим продуктам [106-108], а также формальную реакцию [4+2]-циклоприсоединения гомофталевого ангидрида с *N*-тозилкетиминами [109]. Однако, данные методы обладают ограниченной областью применения и нередко требуют сложной предварительной функционализации субстратов.

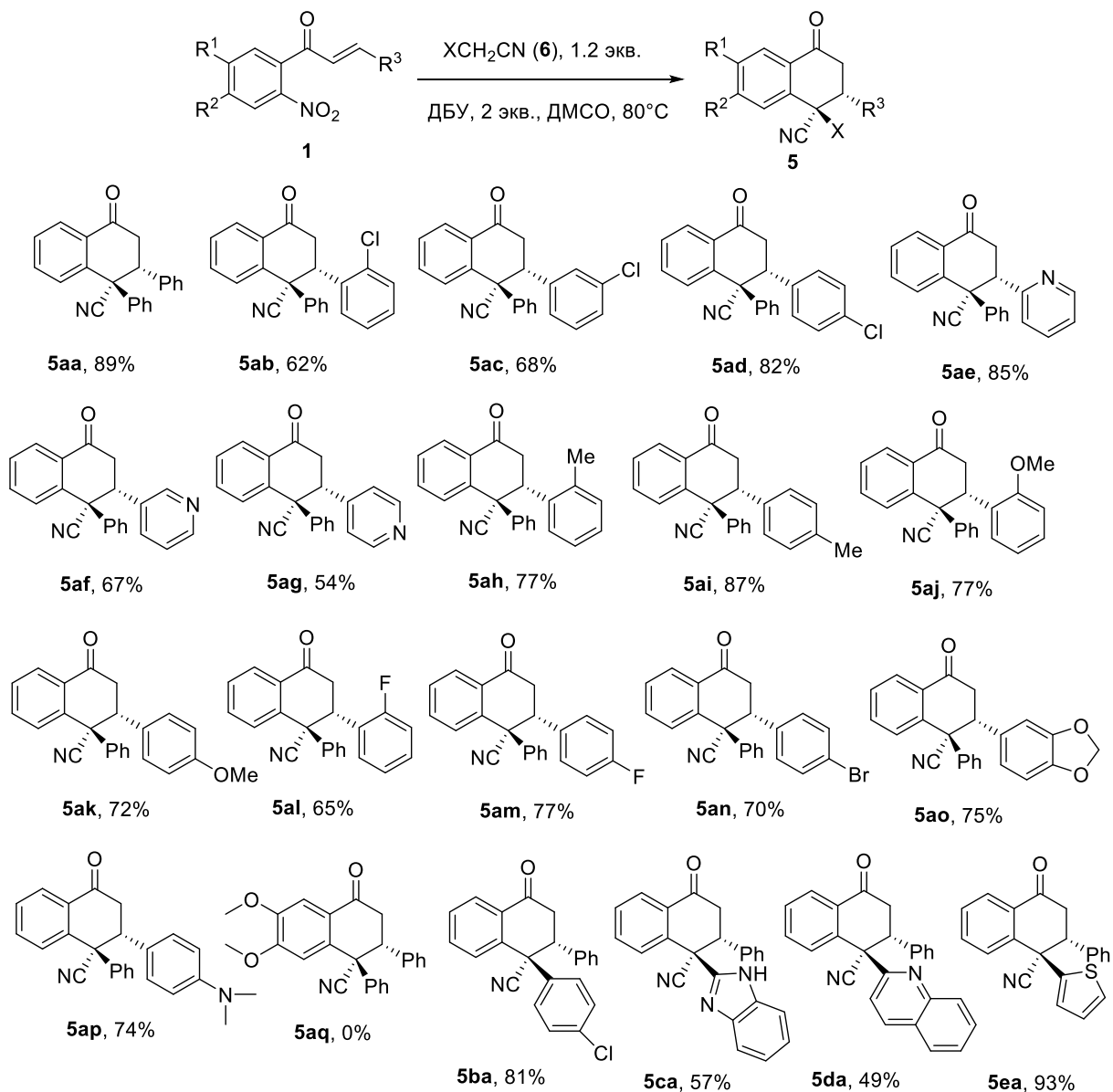
В данном контексте 2'-замещённые-*транс*-халконы могут рассматриваться как доступные и перспективные предшественники для синтеза 1-тетралонов. Прежде всего, мы исследовали реакцию аннелирования 2'-нитрохалкона **1a** с бензилцианидом в присутствии 1 экв. ДБУ в ДМСО при 80 °С. В результате был получен тетралон **5aa** с выходом 78% в виде единственного диастереомера (Таблица 1, запись 1). Далее мы приступили к оптимизации условий данной реакции. Увеличение количества ДБУ до 2 экв. позволило сократить время реакции до 1,5 ч и повысить выход продукта **5aa** до 89% (запись 2). Повышение температуры до 100 °С привело к снижению выхода до 75% (запись 3), тогда как замена ДБУ на КОН или Et₃N оказалась неэффективной — целевой продукт не обнаруживался (записи 4 и 5).

Таблица – 1 Оптимизация циклизации 1-тетралона



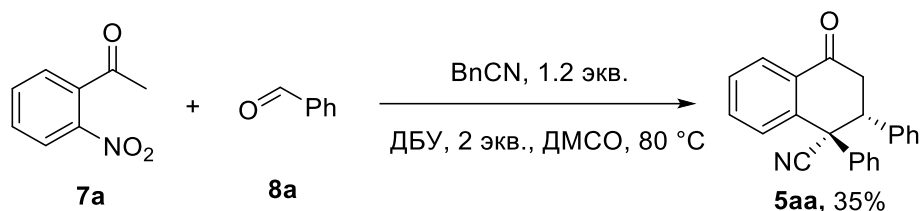
№	Основание, экв.	Температура, °С	Время, мин	Выход, %
1	ДБУ, 1	80	180	78
2	ДБУ, 2	80	90	89
3	ДБУ, 2	100	90	75
4	КОН, 2	80	90	0
5	Et ₃ N 2	80	90	0

Используя оптимизированные условия, мы осуществили синтез библиотеки 1-тетралонов **5**. Введение электронодонорных заместителей в арильный фрагмент несколько снижало выход, вероятно, из-за уменьшения электрофильности сопряжённой двойной связи. 2-Замещённые халконы (в противоположном кольце) работали аналогично, давая продукт реакции: например, 2-хлор-2'-нитрохалкон **1b** вступал в превращение с выходом 62%. Для пиридинильных производных **5e–g** результат зависел от стабильности исходного соединения: устойчивый 2'-нитро-2-азохалкон **1e** трансформировался в **5ae** с выходом 85%, тогда как 3- и 4-азопроизводные частично полимеризовались. Введение донорных заместителей в 2'-нитроацетофеноновый цикл полностью подавляло реакцию. Была исследована также и зависимость от структуры исходного арил(гетарил)ацетонитрила. Использование 4-хлорбензилцианида **6b** давало несколько меньший выход **5ba**. 2-(1*H*-Бензо[*d*]имидазол-2-ил)ацетонитрил **6c** расходовался медленно из-за присутствия кислого NH-протона, тогда как более основный хиолин-2-илацетонитрил **6d** приводил к продукту с выходом 49%. В то же время 2-(тиофен-2-ил)ацетонитрил **6e** реагировал наилучшим образом, давая **5ea** с выходом 93% (схема 59).



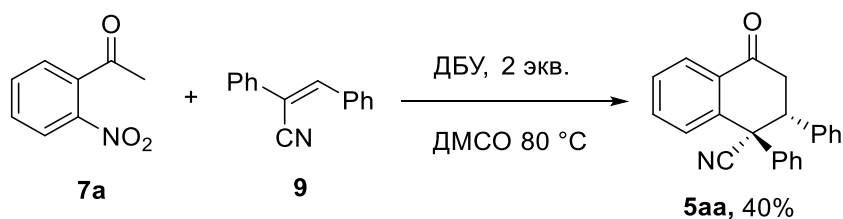
Кроме того, были исследованы альтернативные варианты проведения данной реакции. Первый подход предполагал проведение трехкомпонентной реакции с образованием халкона *in-situ*. В результате был получен ожидаемый продукт, но его выход оказался ниже, чем в двухкомпонентной реакции (схема 60).

Схема 60



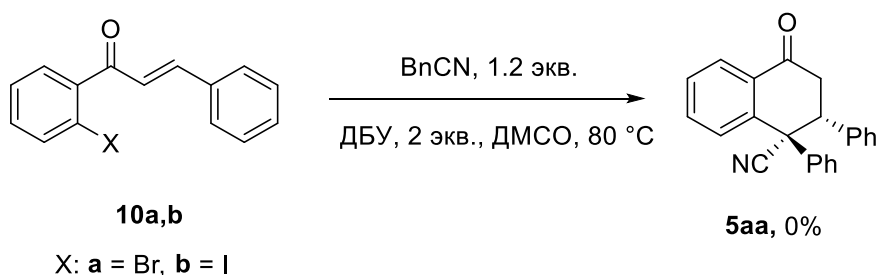
Иной вариант сборки исходных реагентов: альдегида, 2'-нитроацетофенона и бензилцианида, очевидно, предполагает получение аддукта Кнёвенагеля **9** с последующим взаимодействием с нитрокарбонильным соединением **7a**. Осуществление подобного превращения на практике снова показало значительное снижение выхода (**схема 61**).

Схема 61



Были также предприняты попытки получить целевой тетралон из 2'-бром- и 2'-йодхалконов **10a,b** в стандартных условиях, но они оказались безуспешными, что хорошо согласуется с литературным обзором (**схема 62**).

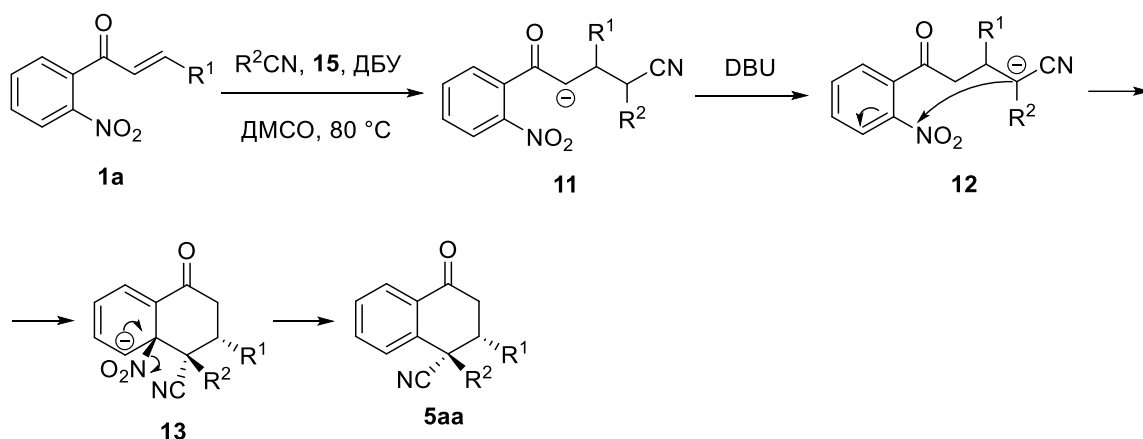
Схема 62



Мы предполагаем, что превращение происходит по следующему механизму. Реакция начинается с присоединения бензилцианида по Михаэлю с образованием енолята **11**, который после переноса протона превращается в более

стабильный бензил-анион **12**. После этого происходит нуклеофильная атака по *ипсо*-положению относительно нитрогруппы с образованием σ -комплекса **13**, где два фенильных заместителя занимают экваториальные положения. Отщепление азотистой кислоты приводит к восстановлению ароматичности системы и образованию 1-тетралона **5** (схема **63**).

Схема 63



Относительная стереохимия соединения **5ai** подтверждена рентгеноструктурным анализом (Рисунок 3), на котором видно более термодинамически стабильную экваториальную анти-ориентацию арильных заместителей.

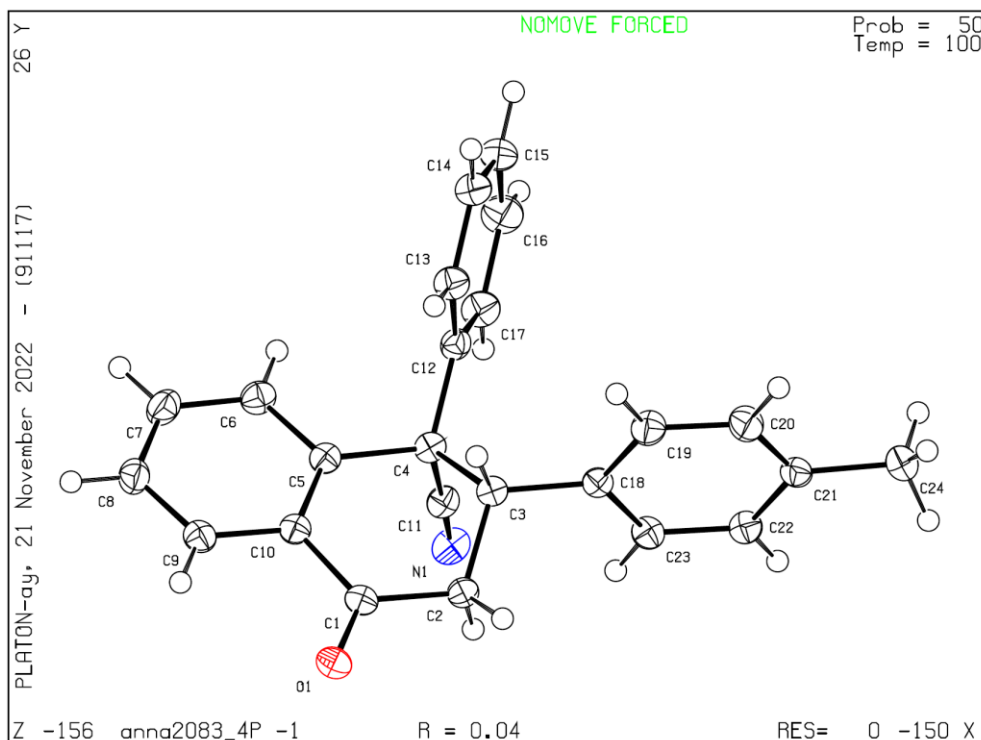
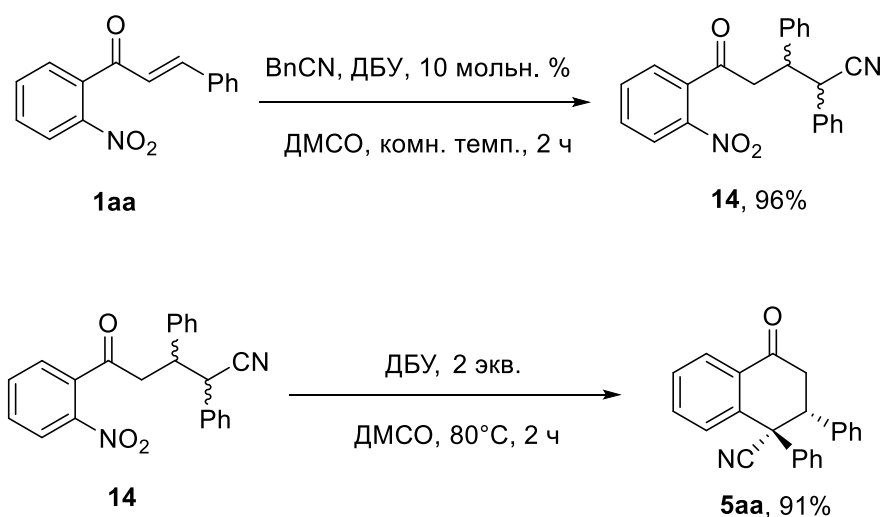


Рисунок 3 – Структура **5ai** по данным РСА (CCDC # 2221198), в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

Для подтверждения механизма был выделен промежуточный продукт присоединения **14**. Реакция была проведена при комнатной температуре в присутствии 0.1 эквивалента ДБУ, чтобы снизить скорость протекания реакции. Промежуточный продукт **14** был получен в виде смеси диастереомеров, однако, превращался в единственный диастереомер при использовании стандартных условий (схема **64**). Это связано с потерей стереохимической информации при депротонировании в силу быстрой пирамидальной инверсии аниона **12**, в то время как скорость образования σ -комплексов с цис- и транс- расположением заместителей будет значительно различаться.

Схема 64

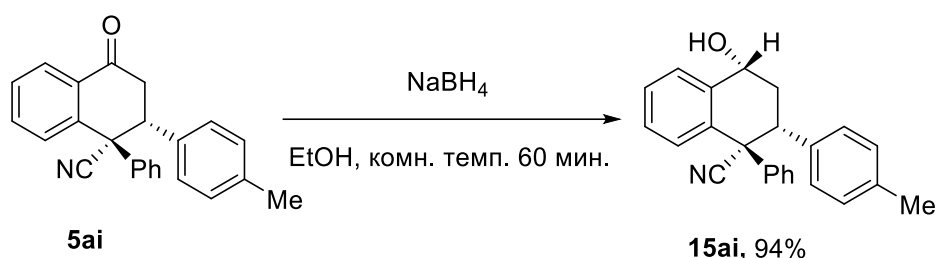


С целью демонстрации синтетической применимости полученных 1-тетралонов **5** была проведена серия преобразований, направленных на модификацию карбонильной и нитрильной групп, а также на построение новых гетероциклических систем на основе исходного тетралонового каркаса. Выбранные трансформации позволили оценить химическую устойчивость соединений, их реакционную способность и стереохимическое поведение в условиях различных типов реакций.

Первоначально было исследовано восстановление карбонильной группы тетралона **5ai** с использованием боргидрида натрия в этаноле. Данная реакция протекала диастереоселективно и приводила к образованию

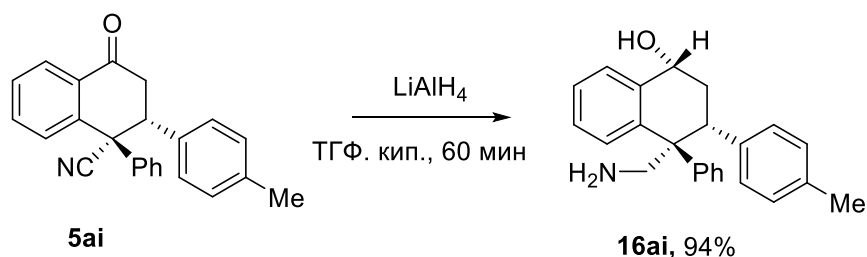
соответствующего вторичного спирта **15ai**. Таким образом, восстановление происходило преимущественно с одной стороны карбонильной группы, что объясняется стерическими факторами: объёмные арильные заместители в положениях C3 и C4 создают выраженное пространственное экранирование одной из граней молекулы. В результате нуклеофильная атака гидрид-иона осуществляется с наименее затруднённой стороны, что и определяет формирование одного преобладающего диастереомера. Таким образом, подтверждается высокая степень стереохимического контроля присутствующими стереоцентрами, заложенная в исходной структуре тетралона (схема 65)

Схема 65



Более глубокое восстановление было осуществлено с применением алюмогидрида лития. В отличие от мягкого боргидридного восстановления, LiAlH_4 восстанавливает не только карбонильную, но и нитрильную группу. В результате было получено фенилэтиламинопроизводное **16ai**, причём реакция также протекала с образованием единственного диастереомера (схема 66).

Схема 66



Одновременное восстановление двух функциональных групп свидетельствует о высокой реакционной способности субстрата при сохранении конфигурации ранее сформированных хиральных центров. Рентгеноструктурный

анализ продукта **16ai** подтвердил сохранение относительной стереохимии и позволил однозначно установить пространственное расположение заместителей (**Рисунок 4**). Полученный амин представляет собой ценную платформу для дальнейших модификаций, включая образование амидов, мочевины, карбаматов или участие в реакциях циклизации.

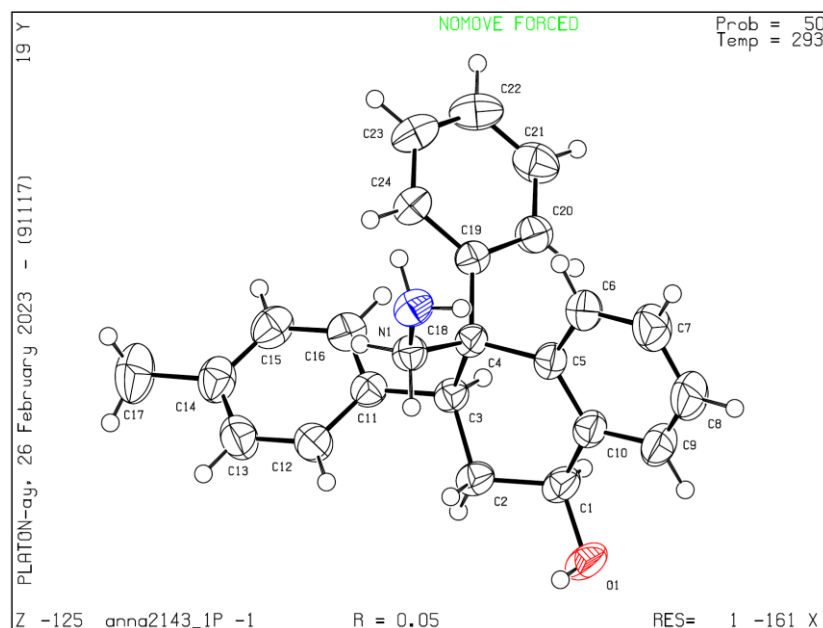
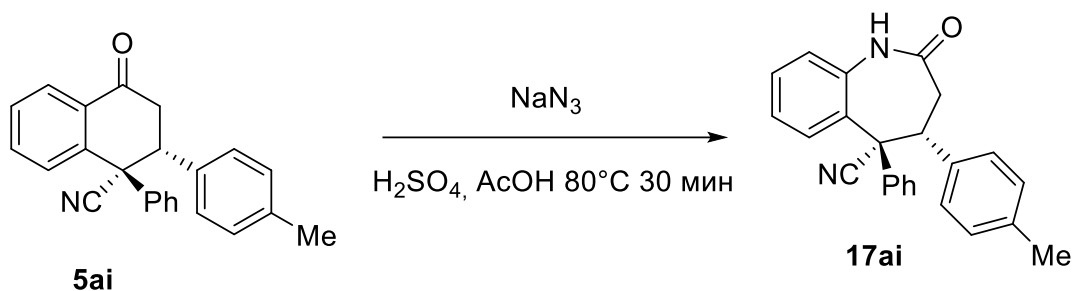


Рисунок 4 – Структура **16ai** по данным PCA (CCDC # 2244717), в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

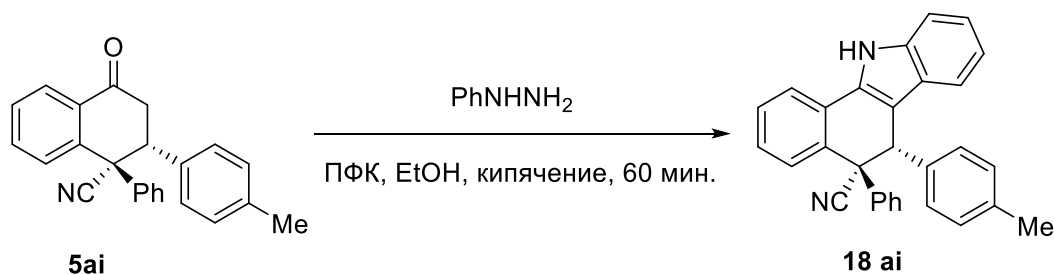
Следующим направлением модификации стала реакция Шмидта, проведённая с использованием азиды натрия в присутствии смеси серной и уксусной кислот. В этих условиях тетралон **5ai** подвергся перегруппировке с образованием лактама **17ai** с выходом 76%. Реакция протекает через образование промежуточного ацил-азиды и последующую перегруппировку, причём стереохимическая конфигурация заместителей сохраняется. Образующийся лактам представляет собой структуру, которая широко встречается в фармакологически активных соединениях (**схема 67**).

Схема 67



Для дальнейшего увеличения молекулярной сложности структуры была осуществлена реакция Фишера с фенилгидразином. Из-за ограниченной растворимости исходного тетралона в полифосфорной кислоте (ПФК) была использована смесь ПФК и этанола. В этих условиях происходило образование индольного производного **18ai** с высоким выходом (87%) (схема 68).

Схема 68



Примечательно, что нитрильная группа при этом не подвергалась гидролизу, что указывает на селективность превращения и устойчивость цианогруппы к данным условиям. Полученный индол представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, сочетающую в себе элементы тетралонного и индольного фрагментов, что делает такие структуры перспективными для дальнейшего изучения биологической активности.

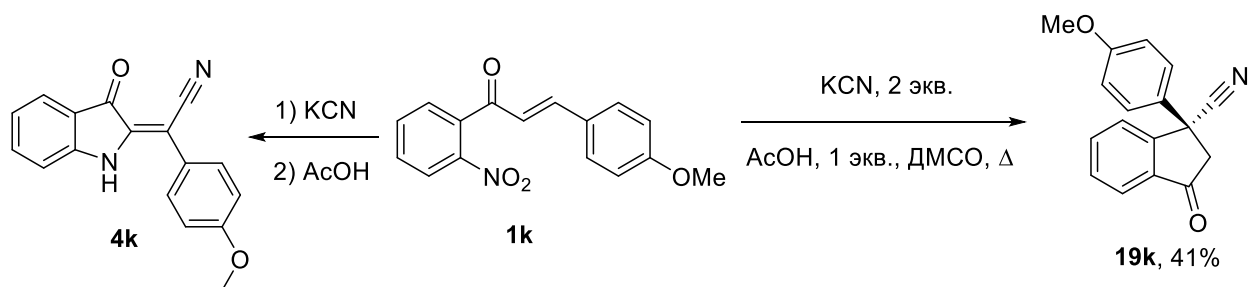
Подводя итог данной части работы, был разработан эффективный метод синтеза 1-тетралонов на основе реакции аннелирования 2'-нитрохалконов с бензилцианидами. Данная стратегия позволяет получать замещённые 3,5-диарилловые 5-гидрокси-1-тетралоны с хорошими выходами и высокой

диастереоселективностью. Разнообразные арильные и гетероарильные фрагменты успешно включаются в тетралоновый каркас, хотя электронодонорные заместители и нестабильные исходные соединения несколько снижают эффективность реакции. Полученные тетралоновые соединения показали высокую реакционную способность в последующих функциональных преобразованиях, включая восстановление карбонильной и нитрильной групп, реакции Шмидта и Фишера, при этом стереохимическая конфигурация сохранялась. Это позволяет использовать данные структуры как платформу для дальнейших модификаций и создания библиотек потенциально биологически активных соединений.

2.2. Синтез производных 1-инданона [83]

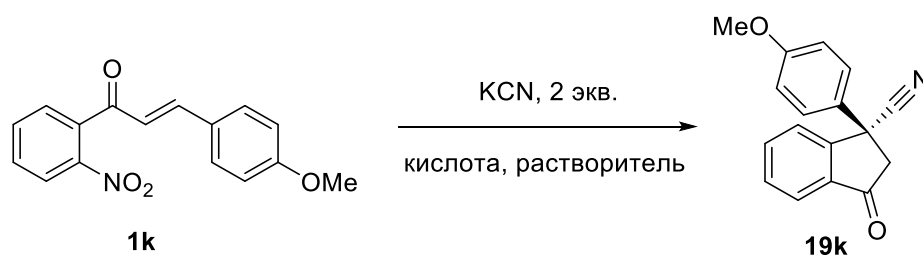
На основе успешного синтеза 1-тетралонов и анализа механизма реакции было выдвинуто предположение, что аналогичный подход может быть применён для построения пятичленных циклов путем замены бензилцианидов на цианид-анион, также вносящий в структуру халкона ацетонитрильный фрагмент. Главное ограничение в данном случае – образование оксоиндолов **4**, поэтому нами использовалась буферная система. Реакция 2'-нитрохалкона **1k** с 2 экв. KCN и 1 экв. уксусной кислоты при 120 °С в ДМСО действительно привела к образованию 1-(4-метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила **19k** (схема 69), при этом масс-спектрометрический анализ подтвердил присоединение CN⁻ и элиминирование NO₂⁻.

Схема 69



Выход данной реакции оказался ниже, чем в аналогичной циклизации, приводящей к производным тетралона, поэтому мы приступили к ее оптимизации (таблица 2). Прежде всего, был проведен скрининг кислот. Улучшение результатов было достигнуто при смене AcOH на *para*-толуолсульфоновую (запись 4). Варьируя температуру процесса, было обнаружено, что лучшие результаты достигались при температуре 80 °С (запись 6). При этом, важным оказалось и разбавление, уменьшение объема растворителя негативно сказывалось на результате (запись 7). Увеличение температуры процесса приводило к уменьшению выхода (записи 4,5). Кроме того, при подборе оптимального растворителя мы обнаружили, что использование протонных растворителей, например этанола, подавляет реакцию (запись 13). Отсутствие кислоты в системе давало наихудшие результаты (запись 14).

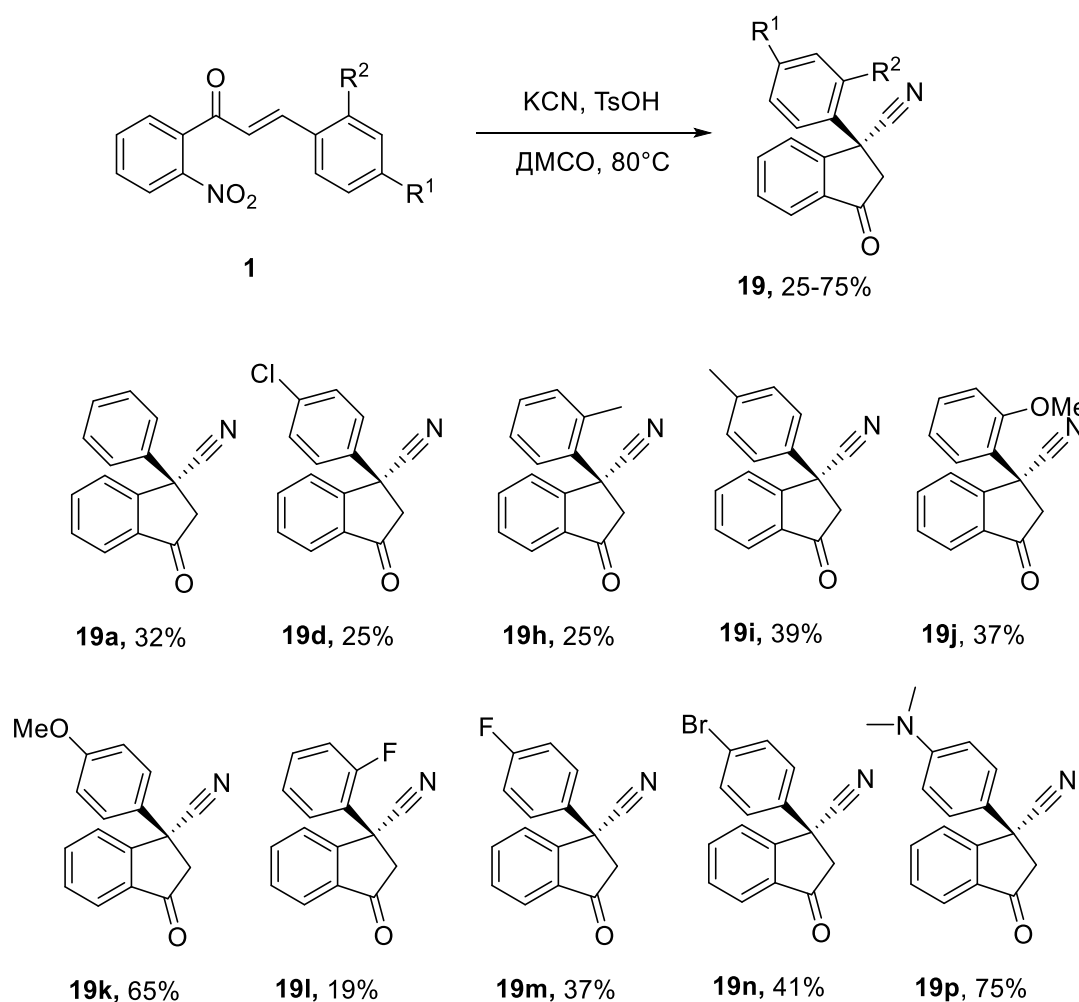
Таблица – 2 Оптимизация циклизации производного 1-индадона.



№	Кислота, ммоль	KCN, ммоль	Растворитель, мл	Температура, °С	Выход, %
1	AcOH, 1	2	DMCO, 20	120	41
2	AcOH, 1	2	DMCO, 20	130	36
3	AcOH, 1	2	DMCO, 20	100	49
4	TsOH, 1	2	DMCO, 20	120	56
5	TsOH, 1	2	DMCO, 20	100	62
6	TsOH, 1	2	DMCO, 20	80	65
7	TsOH, 1	2	DMCO, 8	80	40
8	TsOH, 1	2	DMCO, 2	80	32
9	MsOH, 1	2	DMCO, 20	80	52
10	BF ₃ · Et ₂ O, 1	2	DMCO, 20	80	59
11	HCl, 1	2	DMCO, 20	80	57
12	TsOH, 1	2	DMФА, 20	80	61
13	TsOH, 1	2	EtOH, 20	80	0
14		2	DMCO, 20	80	22

Следующим этапом работы стала оценка области применимости данного превращения, которая оказалась довольно ограниченной. Незамещенный халкон **1a** давал продукт лишь с выходом 32%. Введение электроноакцепторных заместителей привело к еще более выраженному снижению выхода, вероятно, за счет снижения нуклеофильности бензилцианид-аниона. Напротив, присутствие в структуре электронодонорных групп оказывало благоприятный эффект на результат реакции. Наиболее показательным примером является субстрат **1p**, который приводил к соответствующему продукту **19p** с выходом 75% (схема 70).

Схема 70

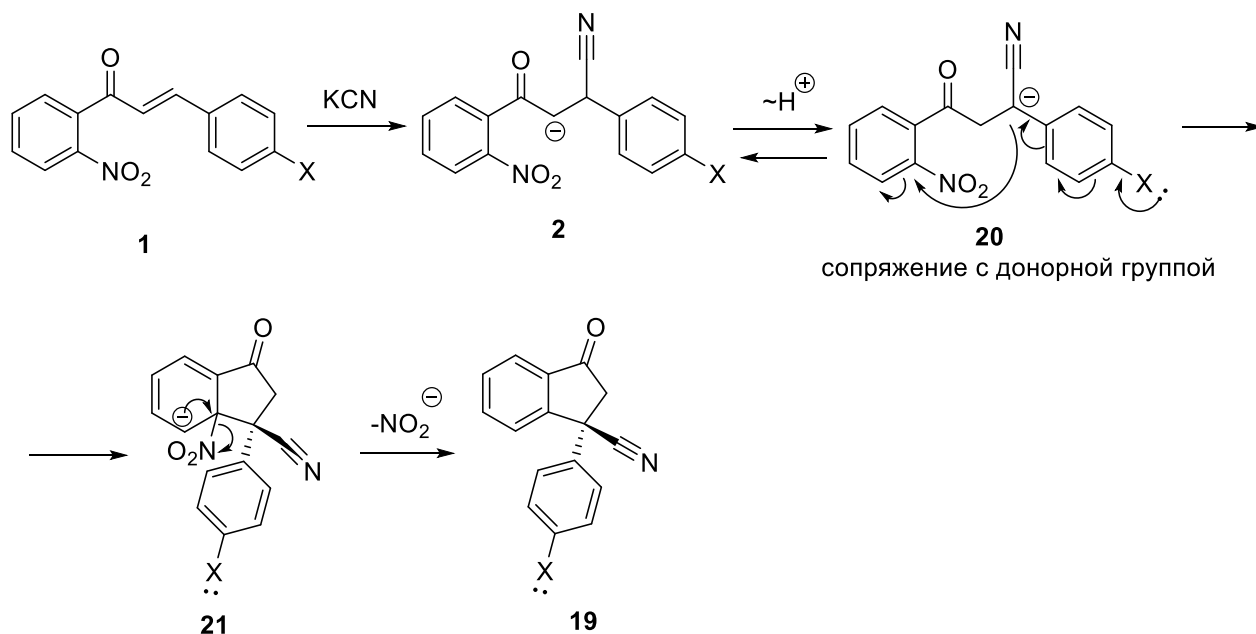


Предполагаемый механизм данного превращения является аналогичным ранее описанному процессу циклизации, ведущему к образованию тетралонов, и включает последовательность далее изложенных стадий. На первой стадии

происходит нуклеофильное присоединение цианид-иона (CN^-) к субстрату. Далее следует кислотнo-катализируемый перенос протона, в результате которого генерируется ключевой интермедиат **20**. Скорость образования и нуклеофильность последнего играет критическую роль в направлении процесса именно по пути замещения, а не циклизации в индоксил **4**, поскольку енолят **2** находится с ним в равновесии. Наличие донорных групп должно повышать доступность электронной пары, увеличивая выход продуктов **19**.

Заключительная фаза процесса представляет собой внутримолекулярное нуклеофильное *ipso*-замещение. Анион **20** атакует ароматическое кольцо в положении, несущем нитрогруппу, с образованием промежуточного σ -комплекса **21**. Завершающей стадией является элиминирование нитрит-аниона (NO_2^-) из интермедиата, что приводит к ароматизации системы и формированию целевого 1-инданона **19** (схема 71).

Схема 71



Структура соединения **19k** однозначно подтверждена методом РСА (рисунк 5).

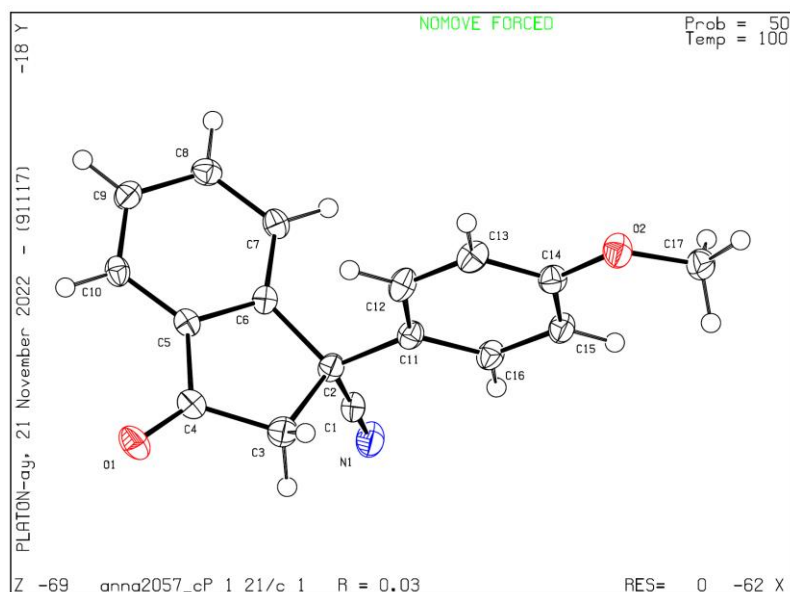


Рисунок 5 – Структура **19k** по данным PCA (CCDC # 2221197), в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

После этого нами была проведена оценка синтетической применимости полученных инданонов. Попытки провести реакцию Фишера в среде полифосфорной кислоты дали неудовлетворительные результаты. В качестве альтернативы была использована система $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в уксусной кислоте, что позволило получить соответствующий индол **22k** с выходом 78% (схема 72). Данный пример демонстрирует, что инданоновый каркас также может служить эффективной платформой для построения азотсодержащих гетероциклов, при этом выбор кислотного катализатора оказывает существенное влияние на результат реакции.

Схема 72



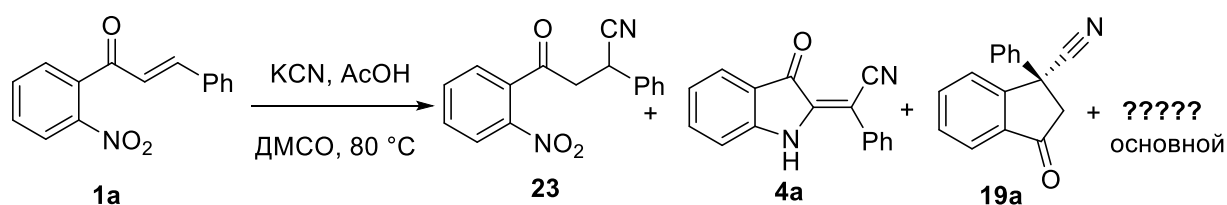
Таким образом, в данном разделе нами был показан новый подход к 1-инданонам на основе внутримолекулярного замещения нитрогруппы 2'-

нитрохалконов генерируемым *in-situ* бензилцианид-анионом. Данный процесс является конкурентным с ранее показанным образованием 2-алкилидениндолин-3-онов и демонстрирует гибкость реакционной способности исходных соединений в зависимости от условий.

2.3. Синтез карбоксианилин замещённых малеимидов [110]

Как было показано выше, взаимодействие 2'-нитрохалконов с цианидом калия в присутствии уксусной кислоты может приводить к продукту присоединения HCN – соответствующему цианокетону **23**, продукту реакции Байера-Древсона – индоксилам **4** [72] или продукту замещения нитрогруппы – инданонам **19**. Это заставило нас более подробно исследовать поведение 2'-нитрохалконов в присутствии KCN. В ходе предварительных экспериментов было установлено, что повышение температуры реакции до 65–80 °С и увеличение времени её проведения до 2.5 часов приводит к изменению направления превращения. В этих условиях наряду с вышеперечисленными соединениями в реакционной смеси наблюдалось образование нового, являющегося в данном случае основным продуктом (схема 73).

Схема 73



Выяснение строения этого вещества стало первостепенной задачей следующего этапа работы. Первоначальные сведения о нем были получены методом масс-спектрометрии высокого разрешения. Зафиксированные ионы m/z 331.0689 ($C_{17}H_{12}N_2NaO_4^+$) и 353.0520 ($C_{17}H_{11}N_2Na_2O_4^+$) свидетельствовали о наличии карбоксильной группы и, предположительно, карбоциклического фрагмента в структуре неизвестного продукта.

Кроме того, в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР наблюдались сигналы, характерные для карбоновой кислоты или амидной группы, что позволило предположить образование 2-((2-карбоксифениламино))-3-фенилмалеимида **24a** в качестве основного продукта реакции. Далее структура малеимида **24a** была однозначно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (**рисунок 6**).

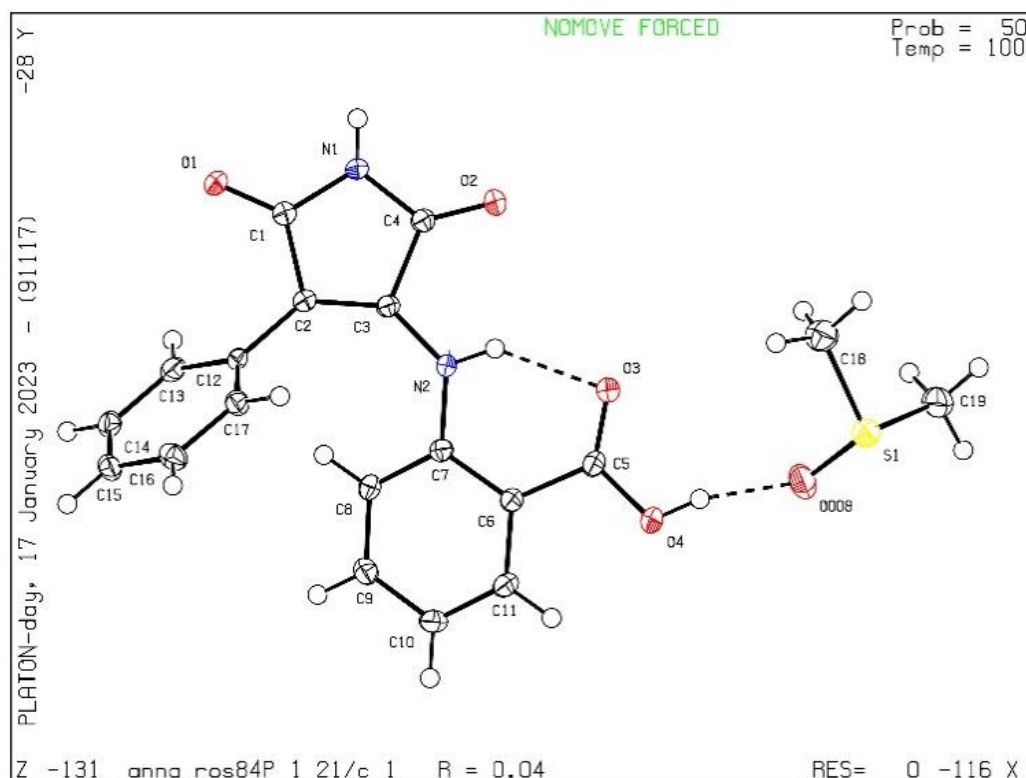
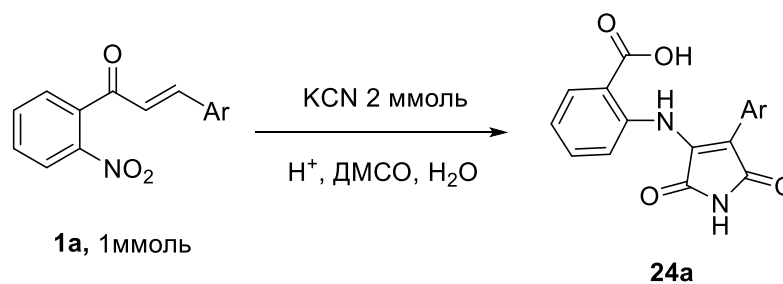


Рисунок 6 – Структура **24a** по данным РСА (CCDC # 2236719), в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

С целью повышения выхода продукта **24** было исследовано влияние различных условий реакции (**таблица 3**). Так, если проведение реакции в уксусной кислоте давало умеренный выход 55% (**запись 1**), то использование муравьиной кислоты повышало выход до 74% (**запись 4**). Наличие воды (**запись 8**) оказалось критически важным, вероятно, частично из-за низкой растворимости цианида калия в чистом ДМСО. Понижение температуры до 50°C (**запись 7**) и увеличение концентрации 2'-нитрохалкона вдвое (0,6 М вместо 0,3 М; **запись 5**) приводили к снижению выхода до 45% и 55% соответственно.

Таблица – 3. Оптимизация получения малеимидов

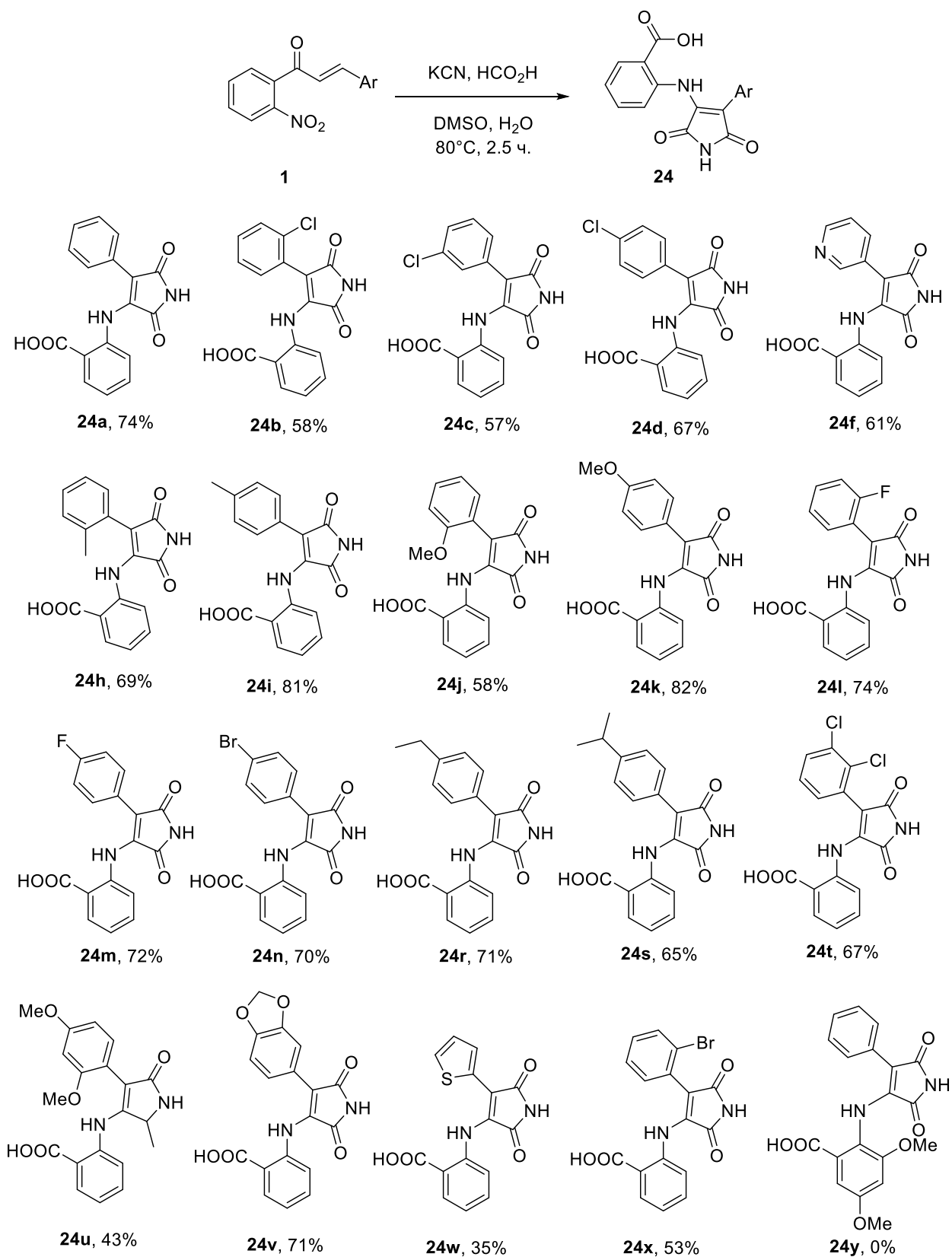


№	ДМСО, мл	Кислота	H ₂ O/ДМСО, v/v	Время, ч	Температура, °С	Выход, %
1	0,3	AcOH	1/25	2.5	80	55
2	0,3	HCl	1/25	2.5	80	26
3	0,3	H ₃ PO ₄ (85%)	1/25	2.5	80	42
4	0,3	HCO ₂ H	1/25	2.5	80	74
5	0,6	HCO ₂ H	1/12	2.5	80	55
6	0,2	HCO ₂ H	1/40	2.5	80	73
7	0,3	HCO ₂ H	1/25	6	50	45
8	0,3	HCO ₂ H	0/1	2.5	80	0
9	0,3	HCO ₂ H	1/15	2.5	80	50

Далее, условия из строки 4 были использованы для синтеза небольшой библиотеки малеимидов **24** (схема **74**). Было выявлено, что реакция демонстрирует хорошую толерантность к природе и положению заместителей в исходных 2'-нитрохалконах, давая целевые малеимиды с умеренным и хорошим выходом. Определённые ограничения метода были выявлены при введении донорных заместителей в кольцо 2'-нитроацетофенона. Так, 2'-нитро-4',5'-диметоксихалкон **1y** не вступал в реакцию в стандартных условиях. Дополнительно, была исследована возможность замены KCN на альтернативные источники цианид-иона. Использование CuCN, K₃[Fe(CN)₆] и TMSCN оказалось неэффективным, во всех случаях образования целевого продукта не наблюдалось. В случае применения ацетонциангидрина в комбинации с KOH реакция

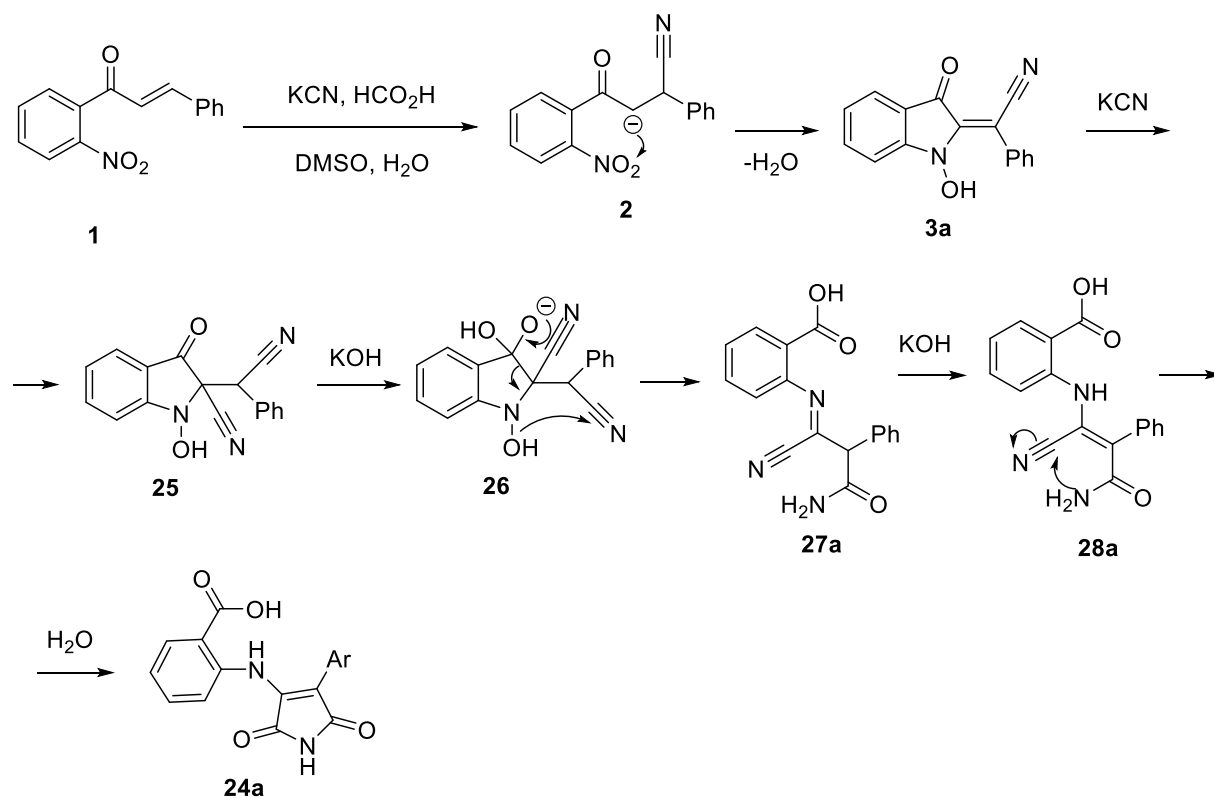
приводила к образованию сложной смеси продуктов, при этом соединение **24** было обнаружено лишь в следовых количествах.

Схема 74

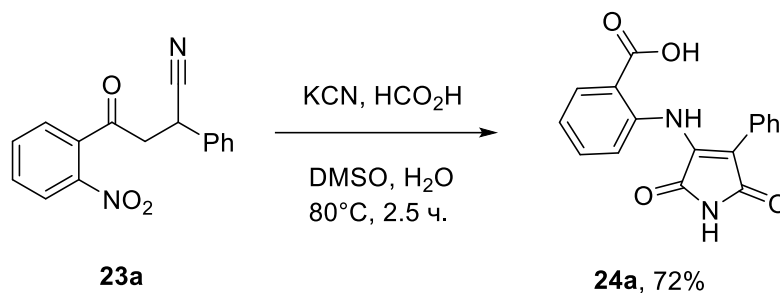


Предполагаемый механизм реакции приведён на **схеме 75**. Изначальное присоединение KCN приводит к образованию еноля **2**, который затем превращается в 1-гидрокси-2-метилениндолин-3-он **3**. На этом этапе подкисление с последующим восстановлением привело бы к образованию ранее упомянутого 3-индолинон-2-фенилацетонитрила **4а**. Однако, в данных условиях происходит второе присоединение KCN по Михаэлю с образованием интермедиата **25**. Далее, атака гидроксид-иона на карбонильную группу **25** инициирует раскрытие цикла с разрывом связи N–OH в **26** и образованием **27а**. Наконец, интермедиат **28а** претерпевает циклизацию с образованием целевого продукта **24а** (**схема 75**).

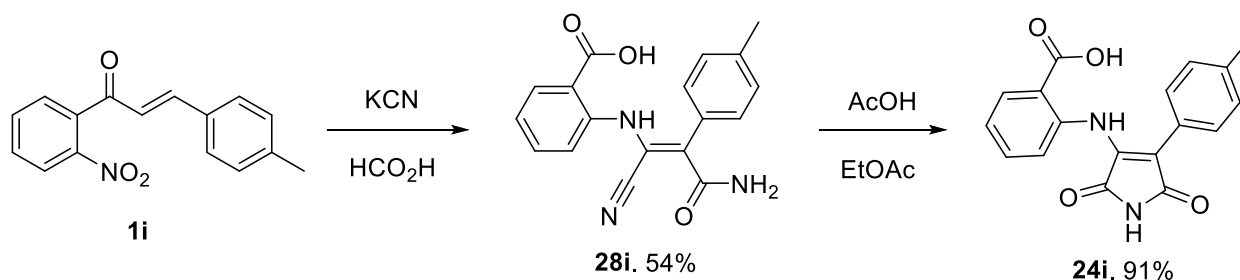
Схема 75



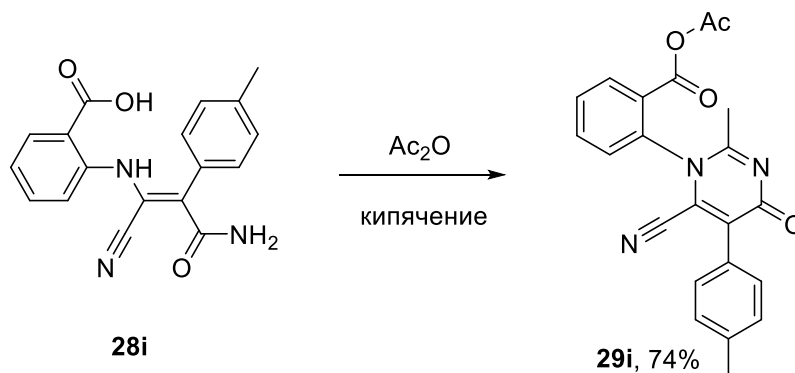
В подтверждение предложенного механизма была проведена реакция, исходя из 4-(2-нитрофенил)-4-оксо-2-фенилбутанонитрила **23а**, что привело к образованию продукта **24а** с выходом 72% (**схема 76**).



Кроме того, в случае халкона **1i** удалось выделить соответствующий интермедиат **28i**, который далее превращался в малеимид **24i** с выходом 91% при обработке уксусной кислотой в EtOAc (схема 77).



Для точного определения положения амидной группы в **28i** его подвергли кипячению в уксусном ангидриде, что привело к образованию продукта **29i** с выходом 74% (схема 78).

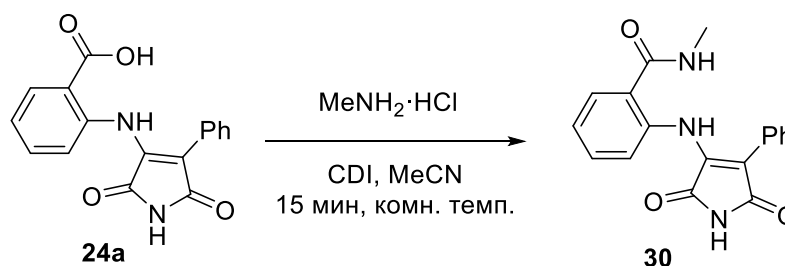


Для демонстрации синтетической применимости разработанного подхода были проведены дополнительные модификации полученных соединений. Особый интерес представляли трансформации карбоксильной группы в *орто*-

положении анилинового фрагмента, а также реакции, затрагивающие малеимидное ядро. Наличие в молекуле сразу нескольких функциональных центров, а именно имидного фрагмента, сопряжённой двойной связи и карбоксильной группы, создаёт благоприятные предпосылки для применения данной стратегии.

Первым направлением модификации стало превращение карбоксильной группы в амидную. Для этого использовали реакцию активации кислоты с последующим взаимодействием с метиламином гидрохлоридом в присутствии карбонилдиимдазола (CDI). Данный реагент обеспечивает мягкую активацию карбоновой кислоты через образование имидазолидного интермедиата, что позволяет избежать жёстких условий и побочных процессов, связанных с чувствительным малеимидным фрагментом (схема 79).

Схема 79

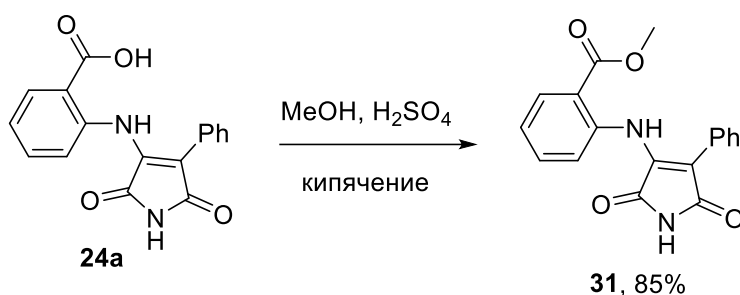


Реакция протекала с образованием соответствующего амида **30** с практически количественным выходом. Высокая эффективность процесса свидетельствует о том, что карбоксильная группа сохраняет типичную реакционную способность ароматических кислот и не подвергается существенному влиянию со стороны сопряжённой системы малеимида. Полученный амид расширяет возможности дальнейшей модификации, включая образование мочевины, карбаматов или участие в реакциях внутримолекулярной циклизации.

Далее, была осуществлена классическая этерификация по Фишеру. Нагревание соответствующего малеимида в метаноле в присутствии кислотного катализатора приводило к образованию метилового эфира **31** с выходом 85%. Реакция протекала без разрушения имидного цикла, что позволяет

сделать вывод, что малеимидный фрагмент устойчив к умеренно кислым условиям (схема 80).

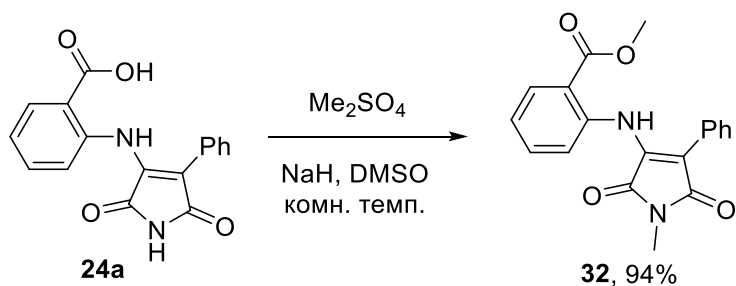
Схема 80



Важно отметить, что этерификация затрагивала исключительно карбоксильную группу анилинового фрагмента, тогда как имидная система оставалась неизменной. Полученные эфиры представляют интерес как потенциальные промежуточные соединения для дальнейших нуклеофильных превращений, а также как более липофильные аналоги исходных кислот, что может быть важно при исследовании биологической активности.

Еще одна модификация была осуществлена путём обработки исходного малеимида диметилсульфатом в присутствии гидрида натрия. В этих условиях происходило метилирование как атома азота малеимидного фрагмента, так и кислородного атома карбоксильной группы. В результате образовывался продукт **32**, содержащий *N*-метилированный имид и метиловый эфир карбоновой кислоты (схема 81).

Схема 81

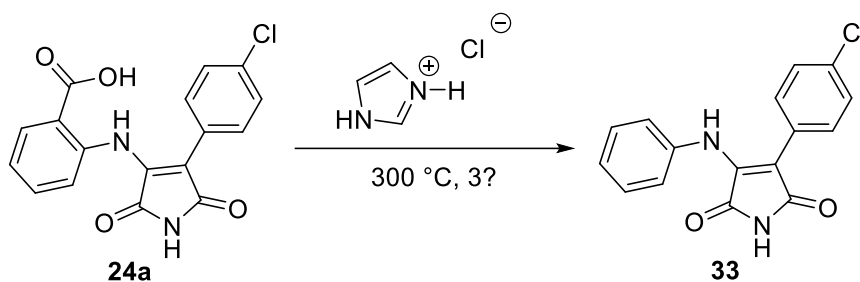


Этот результат демонстрирует возможность селективного алкилирования различных нуклеофильных центров молекулы при подборе соответствующих условий. *N*-метилирование малеимидного азота существенно влияет на электронные свойства системы, уменьшая её способность к образованию

водородных связей и изменяя флуоресцентные характеристики. Таким образом, подобные модификации могут быть использованы для тонкой настройки фотофизических свойств соединений.

Особый интерес представляет возможность удаления карбоксильной группы для получения более простых 3-анилиномалеимидов. Для его осуществления потребовалось проводить реакцию при нагревании 300 °С в присутствии гидрохлорида имидазола в течение трёх часов. В этих условиях выход целевого продукта **33** оказался невысоким. Вероятно, высокая термическая стабильность ароматической карбоновой кислоты и дополнительная стабилизация за счёт внутримолекулярной водородной связи затрудняют отщепление CO₂. Тем не менее, успешная реализация реакции подтверждает принципиальную возможность удаления карбоксильного фрагмента и получения менее функционализированных производных (схема 82).

Схема 82



Таким образом, в данной части работы был разработан новый синтетический метод, позволяющий получать 4-арил-3-(2-карбоксианилино)малеимиды из 2'-нитрохалконов под действием цианида калия в присутствии муравьиной кислоты. Концептуально данное превращение связано с ранее описанными реакциями 2'-нитрохалконов с KCN, в которых, в зависимости от условий, образуются производные индолин-3-она 1-инданона или 3-цианокетоны.

2.4. Синтез диметил (Z)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов посредством тандема реакций Кадогана и Арбузова [111]

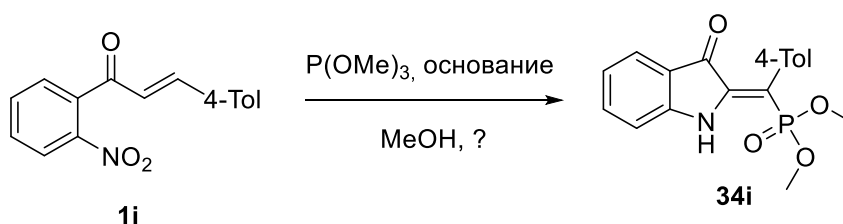
Продолжая исследования, направленные на синтез функционализированных циклических систем на основе 2'-нитрохалконов, была рассмотрена возможность дальнейшего расширения потенциала тандемных реакций для построения других типов гетероциклических структур. Как было показано выше, нитрохалконы способны эффективно вовлекаться в многостадийные каскадные процессы, включающие присоединение по Михаэлю с последующей циклизацией. Логичным продолжением данной работы является исследование возможности применения 2'-нитрохалконов для построения индолинового каркаса с одновременным введением фосфонатной группы. Такой подход позволяет не только расширить спектр доступных гетероциклических структур, но и создать предпосылки для получения соединений с потенциальной биологической активностью.

Одним из классических подходов к синтезу индолов является реакция Кадогана-Сандберга, основанная на восстановлении нитрогруппы, прежде всего, фосфитами [112–114]. Существенным преимуществом является возможность проведения реакции без использования переходных металлов. Однако, обычно в подобных процессах соединения фосфора выполняют исключительно функцию восстановителей и не включаются в структуру образующегося продукта. В отличие от ранее описанных превращений в рамках нашего исследования была поставлена задача интегрировать фосфонатный фрагмент непосредственно в структуру целевой молекулы.

В качестве модельной реакции была исследована реакция 4-метил-2'-нитрохалкона **1i** с $P(OMe)_3$ при кипячении в метаноле в присутствии различных оснований (таблица 4). Использование в качестве основного катализатора КОН дало неудовлетворительные результаты (запись 1). Аналогично, другие основания, включая Et_3N и DBU, не приводили к образованию целевого продукта (записи 2 и 3). Применение метилата натрия позволило получить

соединение **34i** с выходом 14% (**запись 4**). Наилучший результат был достигнут при проведении реакции в метаноле в присутствии K_2CO_3 . Целевой продукт был получен с выходом 31% (**запись 5**). Такой результат закономерен, поскольку K_2CO_3 ранее описан в качестве катализатора как для реакции Кадогана-Сандберга [112], так и для фосфа-Михаэля [115].

Таблица – 4 Оптимизация реакции 4-метил-2'-нитрохалкона **34i** с $P(OMe)_3$



№	Основание, 2 экв.	Выход, %
1	КОН	0
2	ДБУ	0
3	Et_3N	0
4	MeONa	14
5	K_2CO_3	31

Несмотря на все усилия по оптимизации условий, добиться высокого выхода не удалось. Основной причиной снижения выхода является образование красного полимерного побочного продукта, который можно выделить колоночной хроматографией с использованием метанола в качестве элюента. В эксперименте **5** таблицы **4** масса выделенного полимера составила 238 мг.

Спектр 1H ЯМР показал образование соединения **34i** в виде единственного геометрического изомера. Для однозначного установления конфигурации двойной связи был проведен рентгеноструктурный анализ, подтвердивший (*Z*)-конфигурацию продукта (**рисунок 7**).

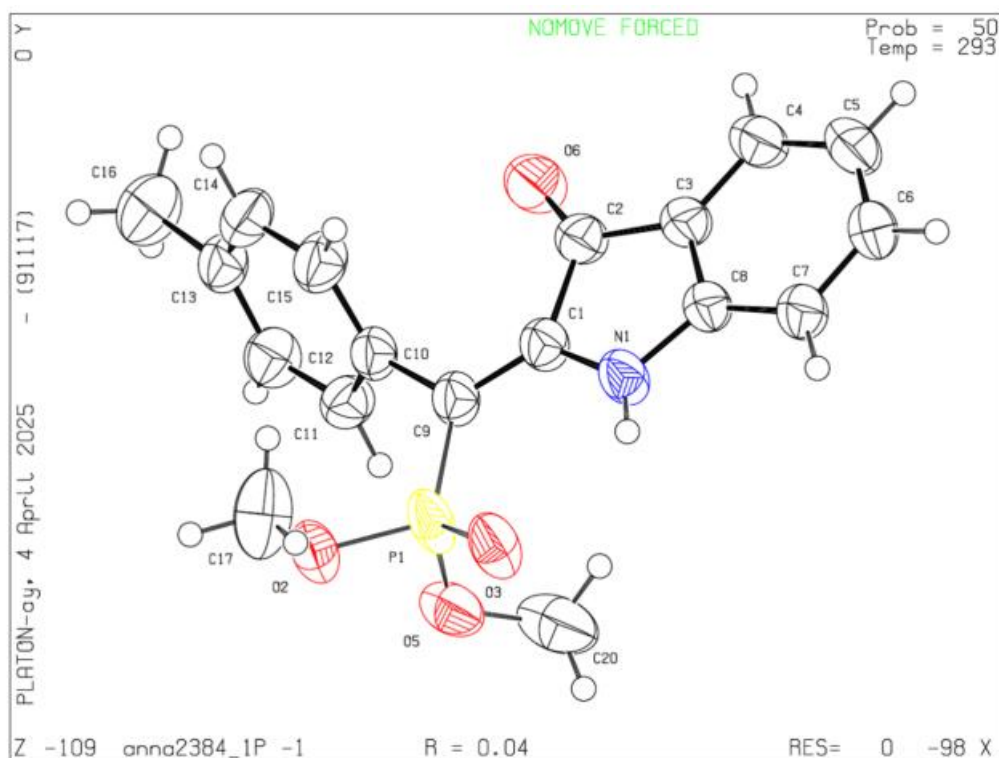
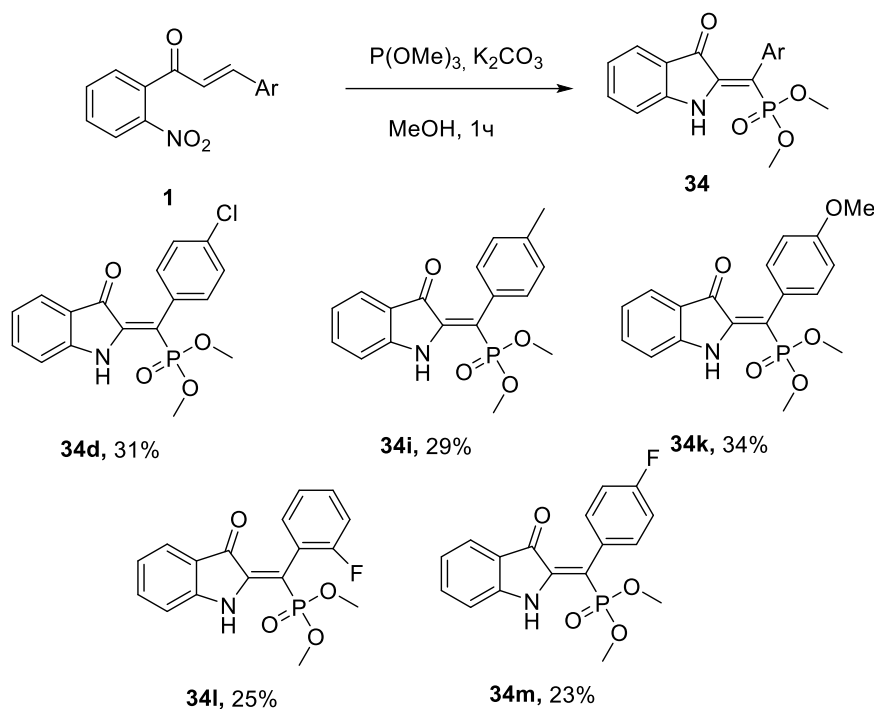


Рисунок 7 - Структура **34i** по данным РСА (CCDC # 2241064), в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

Далее была синтезирована небольшая библиотека диметил (*Z*)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов **34** (схема **83**). Примечательно, что протоны и углероды в положениях 2/6 и 3/5 у *para*-замещённых производных на спектрах ЯМР оказались неэквивалентными. Это свидетельствует об замедленном вращении арильного заместителя во времени ЯМР, вероятно обусловленном стерическими препятствиями со стороны фосфонатной группы. Наличие стерического напряжения подтверждает рентгеноструктурный анализ, данные которого показывают поворот 4-толильного фрагмента примерно на 60° и удлинение связи C2–C3 пиррольного кольца до 1.53 Å. Следует отметить, что родственные индоксилы, содержащие цианогруппу, демонстрировали свободное вращение даже *ortho*-замещённых арильных заместителей и имели стандартные длины связей для 3-оксоиндолов [72,73].

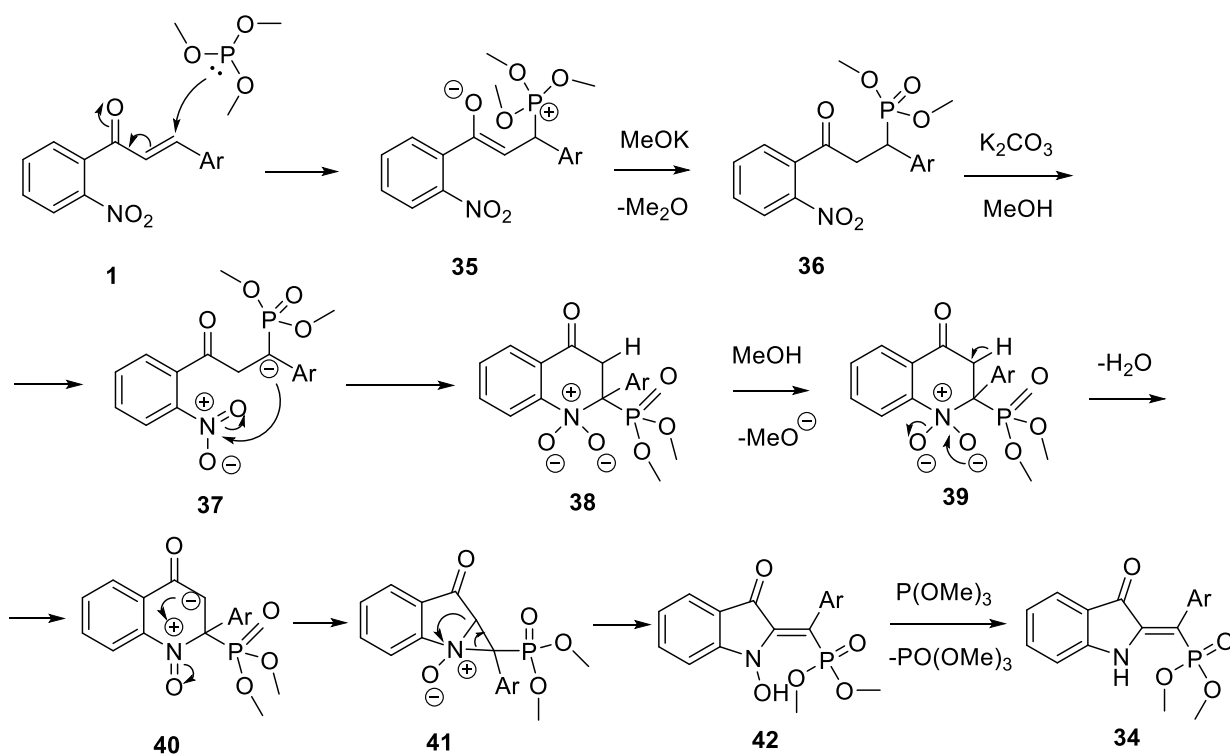


По этой причине был синтезирован также *орто*-замещённый аналог **34l**. Наличие осевой хиральности в данной молекуле приводилось к диастереотопности метильных групп при атоме фосфора, что обусловило их неэквивалентность на спектрах ЯМР.

Мы предполагаем, что механизм этого превращения начинается с нуклеофильной атаки $P(OMe)_3$ по двойной связи халкона с образованием фосфониевой соли **35**. Деметилирование этого промежуточного соединения приводит к образованию фосфоната **36**. Альтернативно, можно предположить образование **36** путем реакции Кухтина-Рамиреза. Последующее депротонирование с образованием бензильного аниона **37** запускает циклизацию по типу реакции Кадогана. Циклизация начинается с нуклеофильной атаки на нитрогруппу с образованием шестичленного промежуточного соединения **38**, которое затем подвергается дегидратации с образованием аниона 1-оксо-4-хинолона **39**. Далее повторная нуклеофильная атака по атому азота приводит к формированию азинового трехчленного цикла **41** через промежуточное соединение **40**. Этот напряженный цикл легко раскрывается в условиях реакции с

образованием промежуточного соединения **42**, которое затем восстанавливается триметилфосфитом до целевого продукта **34** (схема 84).

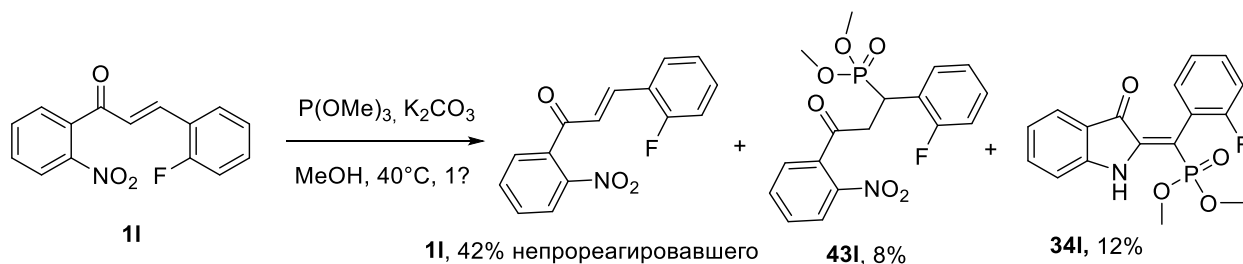
Схема 84



На основании ранее опубликованных данных [72, 73, 80] можно предположить, что енолят-анион обладает недостаточной нуклофильностью для эффективного протекания подобной реакции. Более того, в предыдущей работе было показано, что взаимодействие нитрохалконов с соединениями, содержащими активную метиленовую группу (1,3-дикетоны, нитроалканы, бензилцианид), не приводит к подобной трансформации [83], что дополнительно указывает на необходимость образования трёхчленного промежуточного цикла.

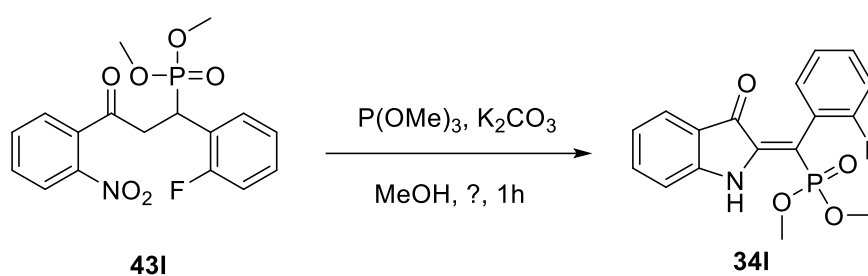
Для уточнения механизма был проведен ряд контрольных экспериментов. При понижении температуры до 40 °С было выделено промежуточное соединение **43** с выходом 8% (схема 85).

Схема 85



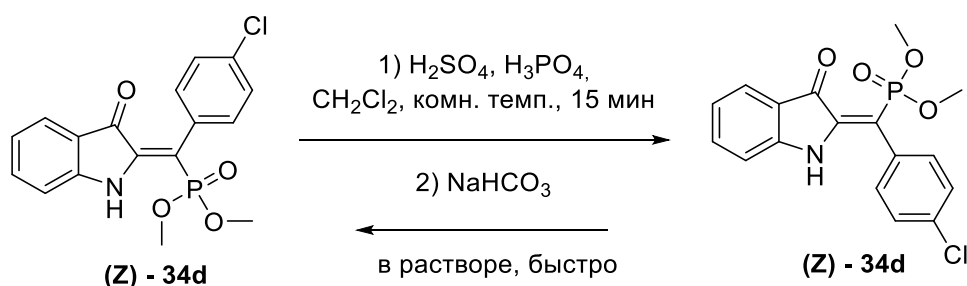
Дальнейшее нагревание в стандартных условиях привело к образованию продукта **34I** (схема 86).

Схема 86



Далее, мы решили выяснить, является ли (*Z*)-изомер кинетическим или термодинамическим продуктом реакции. Для этого была проведена изомеризация продукта (*Z*)-**34d** в присутствии смеси H_2SO_4 и H_3PO_4 с последующей обработкой NaHCO_3 (схема 87). После концентрирования раствора (*E*)-**34d** полностью превращался в исходный (*Z*)-**34d** в течение получаса. Это подтверждает, что (*Z*)-изомер является термодинамически более стабильным продуктом.

Схема 87



Дополнительно была проведена фотоизомеризация с использованием двумерной ТСХ, в результате которой наблюдалось пятно, соответствующее (*E*)-изомеру. Это также косвенно указывает на искажение двойной связи в (*E*)-**34I**, обусловленное отталкиванием между фосфонатным фрагментом и неподелёнными электронными парами индоксильной группы (**рисунок 8**).

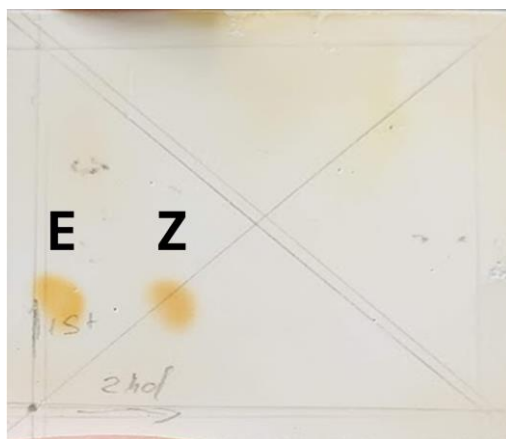
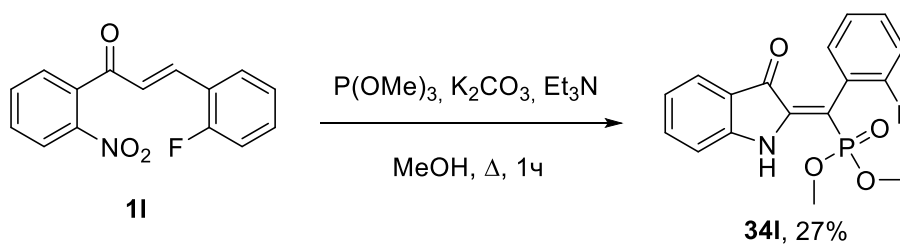


Рисунок 8 – Визуализация фотоизомеризации **34I** методом двумерной ТСХ.

Попытка введения триэтиламина в качестве акцептора метильной группы, высвобождающейся при переходе **35** в **36**, не привела к существенному увеличению выхода целевого продукта (**схема 88**).

Схема 88



Таким образом, в данной части работы был разработан метод, основанный на тандемной последовательности реакций Кадогана и Арбузова, позволяющий получить ранее неописанный ряд диметил (*Z*)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов. Ограниченное вращение арильного заместителя, усиливающееся при наличии *орто*-заместителей, обуславливает наличие

осевой хиральности в данных соединениях. В виду этого, полученные соединения представляют интерес в качестве потенциальных полидентатных хиральных лигандов, что станет предметом наших будущих исследований.

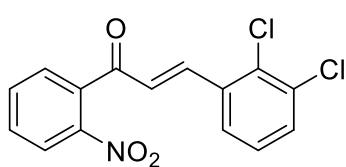
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker Avance III HD (400 МГц для ^1H , 101 МГц для ^{13}C , 162 МГц для ^{31}P) в растворителях CDCl_3 и $\text{DMSO-}d_6$. Химические сдвиги приведены в м.д. по шкале δ относительно ТМС и остаточных сигналов растворителя. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе Bruker Maxis, метод ионизации – электро-спрей (ESI). ИК-спектры записаны на приборе Shimadzu IRAffinity-1 (НПВО на кристалле селенида цинка). РСА проводили на рентгеновском диффрактометре Agilent SuperNova with AtlasS2. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли на пластинках ALUGRAM Xtra SIL G/UV254, визуализация – УФ 254 нм. Флэш-хроматография проводилась на силикагеле Kieselgel 60 (0.04-0.063мм) фирмы Macherey-Nagel.

2'-Нитрохалконы **1a,c-i,k-s,v,w,y** [72], **1b,j**, [31], 2-(хинолин-2-ил)ацетонитрил [116] и 2'-бромхалкон **10a** [117] были синтезированы в соответствии с ранее описанными методиками и были идентичны описанным. Все остальные реагенты и растворители были приобретены у коммерческих поставщиков Sigma-Aldrich, Acros Organics, Merck, Alfa Aesar и использовались использовались без дополнительной очистки.

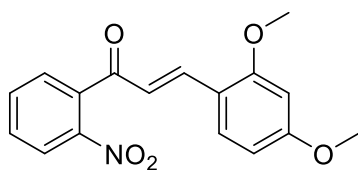
Синтез 2'-нитрохалконов 1

Методика 1. В круглодонную колбу объёмом 100 мл помещали 2-нитроацетофенон (**7a**) (670 мкл, 5 ммоль) и этанол (15 мл), после чего полученный раствор охлаждали до 0 °С. При перемешивании добавляли 232 мг (5 ммоль) гидроксида натрия и давали ему полностью раствориться. Затем к этой смеси медленно добавляли раствор соответствующего бензальдегида (**8**) (5 ммоль) в 5 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 0 °С, в течение которых продукт кристаллизовался из раствора. Осадок отфильтровывали, а кристаллы тщательно промывали холодным этанолом.



(E)-3-(2,3-Дихлорфенил)-1-(2-нитрофенил)проп-2-ен-1-он (1t). Данное соединение было получено по методике **1** с использованием 2'-нитроацетофенона (**7a**)

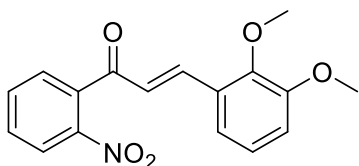
(825 мг, 5.00 ммоль) и 2,3-дихлорбензальдегида (**8t**) (870 мг, 5.00 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:2. Желтый порошок, т.пл 140–142 °С (EtOH). R_f 0.46 (EtOAc/гексан, 1:2). Выход 279 мг (0,87 ммоль, 87%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.21 (дд, $J = 8.2, 1.3$ Гц, 1H), 7.80 (тд, $J = 7.6, 1.2$ Гц, 1H), 7.73–7.66 (м, 1H), 7.62 (д, $J = 16.3$ Гц, 1H), 7.58–7.51 (м, 2H), 7.49 (дд, $J = 8.0, 1.5$ Гц, 1H), 7.30–7.20 (м, 1H), 6.93 (д, $J = 16.3$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 192.7, 146.8, 141.6, 136.0, 134.7, 134.4, 134.2, 133.3, 132.2, 131.1, 129.8, 129.0, 127.7, 126.1, 124.8; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3090, 2855, 1674, 1612, 1525, 1413, 1344, 1256, 1210, 1185, 1151, 1023; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NO}_3$ 322.0032; найдено 322.0038 (–1.9 мд).



(E)-3-(2,4-Диметоксифенил)-1-(2-нитрофенил)проп-2-ен-1-он (1u). Данное соединение было

получено по методике **1** с использованием 2'-нитроацетофенона (**7a**) (825 мг, 5,00 ммоль) и 2,4-диметоксибензальдегида (**8u**) (830 мг, 5,00 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии:

EtOAc/гексан, 1:2. Желтый порошок, т.пл. 96–97 °С (EtOH). R_f 0.31 (EtOAc/гексан, 1:2). Выход 260 мг (0,83 ммоль, 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.15 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.73 (тд, $J = 7.5, 1.2$ Гц, 1H), 7.66–7.58 (м, 1H), 7.55–7.47 (м, 2H), 7.44 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.02 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H), 6.50 (дд, $J = 8.6, 2.4$ Гц, 1H), 6.41 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.80 (с, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 193.8, 163.7, 160.4, 147.0, 142.5, 137.0, 133.9, 131.1, 130.3, 129.1, 124.6, 124.4, 116.2, 105.7, 98.5, 55.7, 55.6; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 1634, 1592, 1525, 1469, 1421, 1360, 1268, 1250, 1099, 1061, 1022; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ 314.1023; найдено 314.1018 (–1.6 мд).



2-Бром-2'-нитрохалкон (1x). Данное соединение было получено по методике **1** с использованием 2'-нитроацетофенона (**7a**) (495 мг, 3,00 ммоль) и *орто*-бромбензальдегида (**8x**) (552 мг, 3,00 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Белый порошок, т.пл. 64.4–66.1 °С (EtOH). R_f 0.39 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 304 мг (0,92 ммоль, 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.20 (дд, $J = 8.2, 1.2$ Гц, 1H), 7.79 (тд, $J = 7.5, 1.2$ Гц, 1H), 7.71–7.62 (м, 2H), 7.60–7.51 (м, 3H), 7.37–7.31 (м, 1H), 7.26–7.21 (м, 1H), 6.92 (д, $J = 16.3$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6) δ 193.0, 146.8, 144.7, 136.1, 134.3, 134.1, 133.5, 132.0, 130.9, 129.0, 129.0, 128.1, 128.0, 125.8, 124.7; FTIR (KBr, cm^{-1}): 1665, 1602, 1520, 1435, 1348, 1322, 1206, 1022; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNNaO}_3$ 353.9736; найдено 353.9742 (–1.7 мд).

Синтез 4-оксо-1,2-диарил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрилов **5**

Методика 2. В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 2'-нитрохалкон (**1a**) (253 мг, 1.00 ммоль), бензилцианид (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль), 2 мл ДМСО и ДБУ (304 мг, 298 мкл, 2.00 ммоль) и полученный раствор размещали в

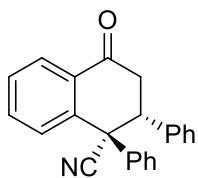
масляной бане при температуре 80 °С. Через 1.5 часа реакционную смесь выливали в 30 мл воды, а ДБУ нейтрализовали 1 мл 36% HCl (для соединений, содержащих пиридиновые, имидазольные и диметиламинофрагменты, нейтрализация не требуется) и экстрагировали этилацетатом (4×25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:4 в качестве элюента. В качестве альтернативы, твердые образцы можно очищать перекристаллизацией.

Методика 3. В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, добавляли 2'-нитроацетофенон (**7**) (165 мг, 1.00 ммоль), бензилцианид (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль), бензальдегид (**8a**) (106 мг, 102 мкл, 1.00 ммоль), 2 мл ДМСО и ДБУ (304 мг, 298 мкл, 2.00 ммоль) и помещали в масляную баню с температурой 80 °С. Через 1.5 часа реакционную смесь выливали в 30 мл воды, ДБУ нейтрализовали 1 мл 36% HCl и экстрагировали этилацетатом (4 × 25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе. Остаток концентрировали с помощью роторного испарителя, а затем очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь этилацетата/гексана в соотношении 1:4 в качестве элюента.

Методика 4. В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, добавляли 2'-нитроацетофенон (**7a**) (165 мг, 1.00 ммоль), бензилиденбензилцианид (205 мг, 1.20 ммоль), 2 мл ДМСО и ДБУ (304 мг, 298 мкл, 2.00 ммоль) и помещали в масляную баню с температурой 80 °С. Через 1.5 ч реакционную смесь выливали в 30 мл воды, ДБУ нейтрализовали 1 мл 36% раствора HCl и экстрагировали этилацетатом (4×25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, а остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием смеси реагентов. В качестве элюента использовали смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:4.

Методика 5. В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, добавляли 5-(2-нитрофенил)-5-оксо-2,3-дифенилпентаннитрил (**14**) (370 мг, 1.00 ммоль), 2 мл ДМСО и ДБУ (304 мг, 298 мкл, 2.00 ммоль) и помещали в масляную баню с температурой 80 °С. Через 1.5 часа реакционную смесь вылили в 30 мл воды, ДБУ нейтрализовали 1 мл 36% HCl и экстрагировали этилацетатом (4×25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, а остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь этилацетата/гексана в соотношении 1:4 в качестве элюента.

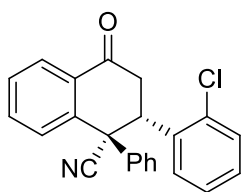
Методика 6 (процедура масштабирования). В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, добавляли 2'-нитрохалкон (**1a**) (2.53 г, 10,0 ммоль), бензилцианид (1.40 г, 1.37 мл, 12.0 ммоль), 20 мл ДМСО и ДБУ (3.04 г, 2.98 мл, 20.0 ммоль) и поместили в масляную баню с температурой 80 °С. Через 1.5 часа реакционную смесь выливали в 300 мл воды, ДБУ нейтрализовали 10 мл 36% HCl (для соединений, содержащих пиридиновые, имидазольные и диметиламинофрагменты, нейтрализация не требуется) и экстрагировали этилацетатом (4×25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, а остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием смеси этилацетата/гексана в соотношении 1:4 в качестве элюента. В качестве альтернативы, твердые образцы можно очищать перекристаллизацией.



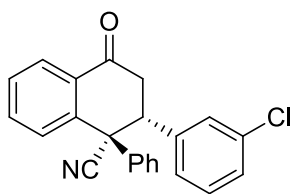
(1R*,2R*)-4-Оксо-1,2-Дифенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5aa). Выход 288 мг (0.89 ммоль, 89%, методика **2**), 113 мг (0.35 ммоль, 35%, методика **3**), 129 мг (0.4 ммоль, 40%, методика **4**), 294 мг (0.91 ммоль, 91%, методика **5**),

Выход 2.94 г (9,10 ммоль, 91%, методика **6**). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Желтое масло. R_f 0.30 (EtOAc/гексан, 1:4). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.27–8.19 (м, 1H), 7.57–7.48 (м, 2H), 7.35–7.03 (м, 9H), 6.97–6.89 (м, 2H), 3.83 (дд, $J = 13.9, 3.1$ Гц, 1H), 3.61 (дд, $J =$

16.7, 13.9 Гц, 1H), 3.04 (дд, $J = 16.7, 3.1$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 195.4, 142.4, 138.7, 136.8, 134.7, 132.1, 130.6, 129.4, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.5, 128.3 (2C), 128.2, 128.0 (2C), 127.8, 119.1, 54.1, 51.9, 42.2; FTIR ($\nu_{\text{max}}, \text{cm}^{-1}$): 3049, 2234, 1689, 1602, 1494, 1453, 1293, 1236, 1110; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NNaO}$ 346.1202; найдено 346.1204 (-0.6 мд).

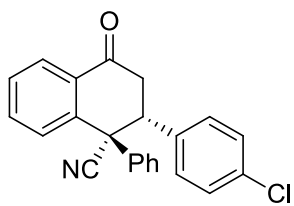


(1R*,2S*)-2-(2-Хлорфенил)-4-оксо-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5ab). Данное соединение было получено по методике **2** с использованием 2-хлор-2'-нитрохалкона (**1b**) (287 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Белый порошок, т.пл. 141.9–142.9 °С (гексан), R_f 0.46 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 221 мг (0.62 ммоль, 62%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.25 (дд, $J = 6.9, 2.5$ Гц, 1H), 7.77 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.63–7.51 (м, 2H), 7.32–7.12 (м, 9H), 4.63 (дд, $J = 12.5, 3.6$ Гц, 1H), 3.41 (дд, $J = 17.2, 12.6$ Гц, 1H), 2.97 (дд, $J = 17.2, 3.6$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 194.7, 142.3, 137.4, 135.4, 134.9, 134.6, 132.2, 130.1, 129.8, 129.5, 129.2, 128.7, 128.6 (2C), 128.5, 128.3 (2C), 128.0, 127.3, 120.0, 52.9, 45.9, 42.5; FTIR ($\nu_{\text{max}}, \text{cm}^{-1}$): 3085, 2946, 2242, 1727, 1691, 1594, 1488, 1295, 1236; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}$ 380.0813; найдено 380.0803 (2.6 мд).

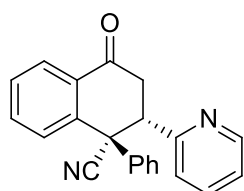


(1R*,2R*)-2-(3-Хлорфенил)-4-оксо-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5ac). Это соединение было получено по методике **2** с использованием 3-хлор-2'-нитрохалкона (**1c**) (287 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Желтый порошок, т.пл. 164.1–165.9 °С (гексан), R_f 0.46 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 243 мг (0.68 ммоль, 68%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.28–8.18 (м, 1H), 7.61–7.49 (м, 2H), 7.37–7.28 (м, 3H), 7.23–7.03 (м, 5H), 6.86 (дт, $J = 7.6, 1.4$ Гц, 1H), 6.81 (т, $J = 2.0$ Гц, 1H), 3.79 (дд, $J = 14.0,$

3.1 Гц, 1H), 3.57 (дд, $J = 16.7, 13.9$ Гц, 1H), 3.02 (дд, $J = 16.7, 3.1$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 194.8, 142.1, 138.8, 138.3, 134.9, 134.1, 132.0, 130.6, 129.6, 129.5, 128.94, 128.93 (2C), 128.8, 128.4, 128.0 (2C), 127.9, 126.6, 118.8, 53.9, 51.6, 41.9; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 2994, 2235, 1689, 1600, 1570, 1481, 1294, 1242; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}$ 380.0813; найдено 380.0818 (-1.3 мд).



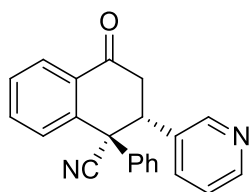
(1R*,2R*)-2-(4-Хлорфенил)-4-оксо-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5ad). Это соединение было получено по методике **2** с использованием 4-хлор-2'-нитрохалкона (**1d**) (287 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Желтый порошок, т.пл. 170.5–172.3 °С (гексан), R_f 0.27 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 293 мг (0.82 ммоль, 82%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.28–8.18 (м, 1H), 7.59–7.47 (м, 2H), 7.39–7.27 (м, 3H), 7.18–7.03 (м, 5H), 6.85 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 3.80 (дд, $J = 13.9, 3.1$ Гц, 1H), 3.56 (дд, $J = 16.7, 13.9$ Гц, 1H), 3.01 (дд, $J = 16.7, 3.1$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 195.0, 142.2, 138.5, 135.4, 134.9, 134.2, 132.0, 130.6, 129.9 (2C), 129.5, 129.0 (2C), 128.7, 128.5 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 118.9, 54.0, 51.4, 42.1; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3073, 2234, 1689, 1490, 1293, 1234, 1087; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}$ 380.0813; найдено 380.0804 (2.4 мд).



(1R*,2S*)-4-Оксо-1-фенил-2-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5ae). Это соединение было получено по методике **2** с использованием (*E*)-1-(2-нитрофенил)-3-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (**1e**) (254 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:1. Розовый порошок, т.пл. 146.9–148.4 °С (гексан), R_f 0.17 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 275 мг (0.85 ммоль, 85%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.50–8.44 (м, 1H), 8.29–8.20 (м, 1H),

7.39–7.27 (м, 3H), 7.18–7.03 (м, 5H), 6.85 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 3.80 (дд, $J = 13.9, 3.1$ Гц, 1H), 3.56 (дд, $J = 16.7, 13.9$ Гц, 1H), 3.01 (дд, $J = 16.7, 3.1$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 195.0, 142.2, 138.5, 135.4, 134.9, 134.2, 132.0, 130.6, 129.9 (2C), 129.5, 129.0 (2C), 128.7, 128.5 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 118.9, 54.0, 51.4, 42.1; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3073, 2234, 1689, 1490, 1293, 1234, 1087; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}$ 380.0813; найдено 380.0804 (2.4 мд).

7.60–7.49 (м, 2H), 7.46 (тд, $J = 7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.36–7.28 (м, 3H), 7.25–7.03 (м, 4H), 6.88 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 4.02 (дд, $J = 10.5, 3.8$ Гц, 1H), 3.58 (дд, $J = 17.4, 10.6$ Гц, 1H), 2.93 (дд, $J = 17.4, 3.8$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 195.1, 156.5, 149.3, 140.5, 139.0, 136.1, 134.6, 132.6, 129.9, 129.4, 129.0 (2C), 128.6, 127.9 (2C), 127.5, 124.0, 122.9, 119.8, 53.2, 52.7, 40.6; FTIR ($\nu_{\text{max}}, \text{cm}^{-1}$): 3049, 2242, 1697, 1594, 1476, 1441, 1293, 1242, 1234; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 325.1335; найдено 325.1341 (–1.8 мд).

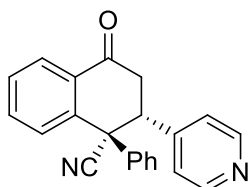


(1*R,2*R**)-4-Оксо-1-фенил-2-(пиридин-3-ил)-1,2,3,4-**

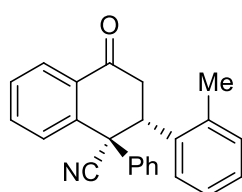
тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5af). Это соедине-

ние было получено по методике **2** с использованием (*E*)-1-(2-нитрофенил)-3-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (**1f**) (254 мг,

1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:1. Желтый порошок, т.пл. 179.3–180.8 °С (гексан), R_f 0.25 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 217 мг (0.67 ммоль, 67%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.45 (дд, $J = 4.8, 1.6$ Гц, 1H), 8.27–8.18 (м, 1H), 7.84(дд, $J = 2.5, 0.7$ Гц, 1H), 7.64–7.50 (м, 3H), 7.39–7.28 (м, 3H), 7.23–7.19 (м, 1H), 7.16–7.11 (м, 2H), 7.11–7.03 (м, 1H), 3.87 (дд $J = 14.0, 3.1$ Гц, 1H), 3.61 (дд, $J = 16.7, 13.9$ Гц, 1H), 3.03 (дд, $J = 16.7, 3.1$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 194.5, 150.3, 149.6, 141.9, 138.0, 135.3, 135.0, 132.5, 132.0, 130.6, 129.6, 129.1 (2C), 129.0, 128.0, 127.9 (2C), 123.4, 118.7, 53.8, 49.5, 41.6; FTIR ($\nu_{\text{max}}, \text{cm}^{-1}$): 2998, 2239, 1683, 1574, 1431, 1292, 1248; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 325.1335; найдено 325.1334 (0.3 мд).

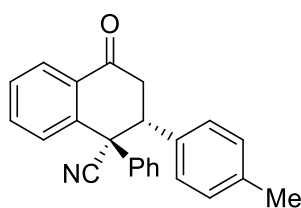


(1*R,2*R**)-4-Оксо-1-фенил-2-(пиридин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5ag).** Это соединение было получено по методике **2** с использованием (*E*)-1-(2-нитрофенил)3-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (**1g**) (254 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:1. Желтый порошок, т.пл. 178.5–179.8 °С (гексан), R_f 0.25 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 175 мг (0.54 ммоль, 54%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.44–8.31 (м, 2H), 8.26–8.17 (м, 1H), 7.60–7.50 (м, 2H), 7.37–7.28 (м, 3H), 7.17–7.12 (м, 2H), 7.09–7.02 (м, 1H), 6.88–6.81 (м, 2H), 3.82 (дд, $J = 13.8, 3.1$ Гц, 1H), 3.58 (дд, $J = 16.7, 13.8$ Гц, 1H), 3.02 (дд, $J = 16.7, 3.1$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 194.3, 149.9 (2C), 145.5, 141.8, 137.9, 135.1, 131.9, 130.5, 129.7, 129.1 (2C), 129.0, 128.0, 127.9 (2C), 123.6 (2C), 118.5, 53.3, 51.3, 41.3; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3034, 2954, 2235, 1681, 1596, 1451, 1419, 1289, 1250; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 325.1335; найдено 325.1339 (–1.2 мд).



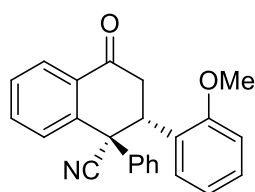
(1*R,2*R**)-4-Оксо-1-фенил-2-(о-толил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5ah).** Это соединение было получено по методике **2** с использованием 2-метил-2'-нитрохалкона (**1h**) (267 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Белый порошок, т.пл. 130.6–131.6 °С (гексан), R_f 0.30 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 259 мг (0.77 ммоль, 77%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.26–8.20 (м, 1H), 7.74 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.62–7.52 (м, 2H), 7.31–7.17 (м, 5H), 7.15–7.03 (м, 3H), 6.91 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.08 (дд, $J = 13.3, 3.3$ Гц, 1H), 3.48 (дд, $J = 16.8, 13.3$ Гц, 1H), 2.91 (дд, $J = 16.8, 3.3$ Гц, 1H), 1.61 (с, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 195.6, 142.5, 138.7, 136.8, 135.9, 134.8, 132.4, 130.6, 130.5, 129.4, 128.6 (2C), 128.5, 128.3 (2C), 127.9, 127.8, 127.3, 126.5, 120.2, 53.5, 46.2, 43.2, 19.3; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3065, 2242, 1681, 1596, 1447, 1298, 1242; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NNaO}$ 360.1359; найдено

360.1354 (1.4 мд).



(1*R,2*R**)-4-Оксо-1-фенил-2-(*p*-толил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5ai).** Это соединение было получено по методике **2** с использованием 4-метил-2'-нитрохалкона (**1i**) (267 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль).

Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Желтый порошок, т.пл. 138.5–139.5 °C (Гексан), R_f 0.30 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 293 мг (0.87 ммоль, 87%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.25–8.20 (м, 1H), 7.56–7.48 (м, 2H), 7.33–7.27 м, 3H), 7.17–7.12 (м, 2H), 7.09–7.04 (м, 1H), 6.96 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 6.81 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 3.81 (дд, $J = 13.8, 3.1$ Гц, 1H), 3.59 (дд, $J = 16.7, 13.8$ Гц, 1H), 3.01 (дд, $J = 16.7, 3.1$ Гц, 1H), 2.26 (с, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 195.8, 142.7, 139.2, 138.1, 135.0, 134.2, 132.4, 130.9, 129.6, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.7 (2C), 128.7, 128.3 (2C), 128.0, 119.5, 54.5, 51.8, 42.6, 21.4; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3022, 2231, 1693, 1590, 1514, 1449, 1292, 1242, 1035; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NNaO}$ 360.1359; найдено 360.1367 (–2.2 мд).

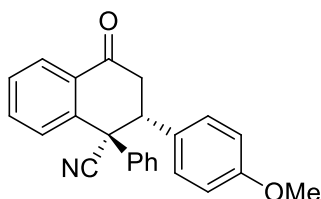


(1*R,2*S**)-2-(2-Метоксифенил)-4-оксо-1-фенил-**

1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5j). Это соединение было получено по методике **2** с использованием 2-метокси-2'-нитрохалкона (**1j**) (283 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль).

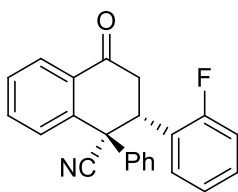
Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Желтый порошок, т.пл. 163.5–164.5 °C (гексан), R_f 0.42 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 272 мг (0.77 ммоль, 77%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.27–8.18 (м, 1H), 7.61–7.47 (м, 3H), 7.25–7.09 (м, 7H), 6.95 (тд, $J = 7.5, 1.2$ Гц, 1H), 6.57 (дд, $J = 8.3, 1.2$ Гц, 1H), 4.59 (дд, $J = 13.1, 3.5$ Гц, 1H), 3.47 (дд, $J = 17.0, 13.1$ Гц, 1H), 3.30 (с, 3H), 2.90 (дд, $J = 17.0, 3.5$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 195.8, 156.5, 142.6, 138.5, 134.6, 132.4, 130.4, 129.3, 129.1, 128.4 (2C), 128.1 (2C), 127.9 (2C), 127.8, 126.0, 120.6, 120.1, 110.0, 54.9 (2C), 53.6, 42.2; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 2970, 2231,

1689, 1498, 1288, 1246, 1110; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{24}H_{19}NNaO_2$ 376.1308; найдено 376.1302 (1.6 мд).



(1R*,2R*)-2-(4-Метоксифенил)-4-оксо-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5ak).

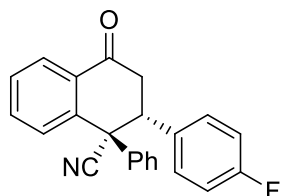
Это соединение было получено по методике **2** с использованием 4-метокси-2'-нитрохалкона (**1k**) (283 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Желтый порошок, т.пл. 135.4–137.6 °C (гексан), R_f 0.22 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 254 мг (0.72 ммоль, 72%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.25–8.18 (м, 1H), 7.58–7.47 (м, 2H), 7.34–7.23 (м, 3H), 7.16–7.03 (м, 3H), 6.82 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.68 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 3.78 (дд, $J = 13.9, 3.0$ Гц, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.57 (дд, $J = 16.7, 13.9$ Гц, 1H), 3.01 (дд, $J = 16.7, 3.0$ Гц, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 195.6, 159.3, 142.4, 138.9, 134.7, 132.2, 130.7, 129.7 (2C), 129.3, 129.0, 128.8 (2C), 128.4, 128.1 (2C), 127.7, 119.2, 113.6(2C), 55.3, 54.4, 51.3, 42.4; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 2958, 2234, 1673, 1590, 1508, 1449, 1289, 1252, 1183; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{24}H_{19}NNaO_2$ 376.1308; найдено 376.1312 (–1.1 мд).



(1R*,2S*)-2-(2-Фторфенил)-4-оксо-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5al).

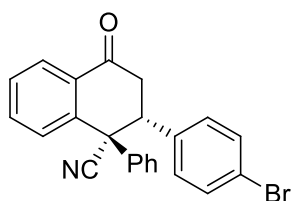
Это соединение было получено по методике **2** с использованием 2-фтор-2'-нитрохалкона (**1l**) (271 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Белый порошок, т.пл. 129.5–130.9 °C (гексан), R_f 0.54 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 221 мг (0.65 ммоль, 65%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.28–8.19 (м, 1H), 7.67–7.51 (м, 3H), 7.37–7.06 (м, 8H), 6.76 (ддд, $J = 9.9, 8.0, 1.5$ Гц, 1H), 4.35 (дд, $J = 13.4, 3.4$ Гц, 1H), 3.54 (дд, $J = 17.0, 13.4$ Гц, 1H), 2.97 (дд, $J = 17.0, 3.5$ Гц, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 194.9, 160.2 (д, $J = 247.6$ Гц), 142.3, 137.8, 134.8, 132.1, 130.3, 129.8 (д, $J = 8.7$ Гц), 129.5, 128.59 (3C), 128.58 (д, $J = 4.5$ Гц), 128.0 (2C), 128.0, 124.6 (д, $J = 13.6$ Гц),

124.5 (д, $J = 3.7$ Гц), 119.5, 115.3 (д, $J = 23.5$ Гц), 53.4, 42.8, 42.0; ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -121.00; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3089, 2235, 1684, 1494, 1445, 1288, 1240, 1204, 1186; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FNNaO}$ 364.1108; найдено 364.1102 (1.6 мд).



(1R*,2R*)-2-(4-Фторфенил)-4-оксо-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5am). Это соеди-

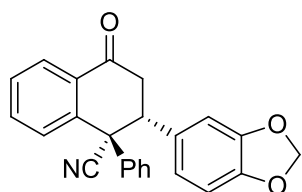
нение было получено по методике **2** с использованием 4-фтор-2'-нитрохалкона (**1m**) (271 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Белый порошок, т.пл. 150.8–152.0 °С (гексан), R_f 0.27 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 263 мг (0.77 ммоль, 77%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.27–8.16 (м, 1H), 7.57–7.50 (м, 2H), 7.35–7.27 (м, 3H), 7.18–7.02 (м, 3H), 6.93–6.79 (м, 4H), 3.81 (дд, $J = 14.0, 3.1$ Гц, 1H), 3.57 (дд, $J = 16.7, 14.0$ Гц, 1H), 3.02 (дд, $J = 16.7, 3.1$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 194.8, 162.1 (д, $J = 247.4$ Гц), 141.9, 138.2, 134.5, 132.4 (д, $J = 3.3$ Гц), 131.7, 130.3, 129.9 (д, $J = 8.2$ Гц, 2C), 129.2, 128.6 (2C), 128.3, 127.7 (2C), 127.5, 118.6, 114.9 (д, $J = 21.5$ Гц, 2C), 53.9, 50.9, 42.0; ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -118.42; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3069, 2239, 1689, 1592, 1512, 1291, 1236, 1226, 1158; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FNNaO}$ 364.1108; найдено 364.1112 (-1.1 мд).



(1R*,2R*)-2-(4-Бромфенил)-4-оксо-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5an). Это соеди-

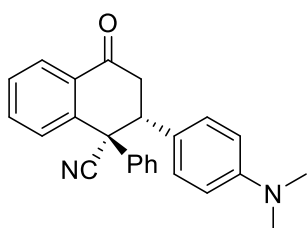
нение было получено по методике **2** с использованием 4-бром-2'-нитрохалкона (**1n**) (331 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Желтый порошок. т.пл. 174.6–176.1 °С (гексан), R_f 0.49 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 281 мг (0.7 ммоль, 70%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.27–8.17 (м, 1H), 7.62–7.48 (м, 2H), 7.34–7.27 (м, 5H), 7.16–7.09 (м, 2H), 7.08–7.00 (м, 1H), 6.78 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H),

3.79 (дд, $J = 14.0, 3.1$ Гц, 1H), 3.56 (дд, $J = 16.6, 13.9$ Гц, 1H), 3.00 (дд, $J = 16.6, 3.1$ Гц, 1H); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 194.9, 142.1, 138.4, 135.9, 134.9, 132.0, 131.5 (2C), 130.6, 130.2 (2C), 129.5, 129.0 (2C), 128.7, 128.0 (2C), 127.8, 122.4, 118.9, 53.9, 51.4, 42.0; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3069, 2242, 1689, 1594, 1492, 1449, 1407, 1290, 1226; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}$ 424.0307; найдено 424.0314 (−1.7 мд).



(1R*,2R*)-2-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-4-оксо-1-фенил 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5a).

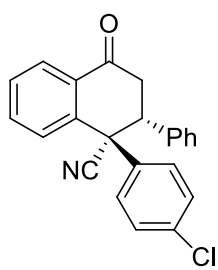
Это соединение было получено по методике **2** с использованием (*E*)-3 (бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-(2-нитрофенил)проп-2-ен-1-она (**1o**) (297 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Желтый порошок. т.пл. 135.5–136.3°C (гексан), R_f 0.40 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 275 мг (0.75 ммоль, 75%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.27–8.09 (м, 1H), 7.57–7.46 (м, 2H), 7.37–7.27 (м, 3H), 7.22–7.12 (м, 2H), 7.10–7.00 (м, 1H), 6.56 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.47 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H), 6.32 (дд, $J = 8.1, 1.9$ Гц, 1H), 5.90 (с, 2H), 3.73 (дд, $J = 13.8, 3.1$ Гц, 1H), 3.51 (дд, $J = 16.7, 13.8$ Гц, 1H), 3.00 (дд, $J = 16.7, 3.1$ Гц, 1H); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 195.4, 147.5, 147.3, 142.4, 138.8, 134.8, 132.1, 130.7, 130.6, 129.4, 128.8 (2C), 128.5, 128.0 (2C), 127.8, 122.3, 119.2, 108.7, 108.0, 101.3, 54.3, 51.7, 42.6; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3057, 2882, 2222, 1681, 1594, 1502, 1492, 1447, 1373, 1291, 1250; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NNaO}$ 3390.1101; найдено 390.1110 (−2.3 мд).



(1R*,2R*)-2-(4-(Диметиламино)фенил)-4-оксо-1-фенил 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5b).

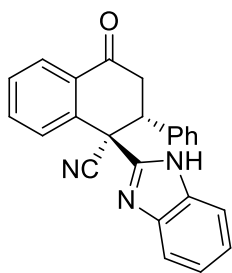
Это соединение было получено по методике **2** с использованием 4-диметиламино-2'-нитрохалкона (**1p**) (296 мг, 1.00 ммоль) и бензилцианида (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Желтый порошок,

т.пл. 204.0–205.3 °С (гексан), R_f 0.37 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 271 мг (0.74 ммоль, 74%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.24–8.18 (м, 1H), 7.57–7.46 (м, 2H), 7.35–7.27 (м, 3H), 7.20–7.02 (м, 3H), 6.76 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.48 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.74 (дд, $J = 13.9, 3.0$ Гц, 1H), 3.56 (дд, $J = 16.6, 13.8$ Гц, 1H), 3.00 (дд, $J = 16.6, 3.0$ Гц, 1H), 2.88 (с, 6H); ^{13}C { ^1H } ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 196.0, 150.1, 142.6, 139.3, 134.6, 132.2, 130.7, 129.3 (2C), 129.2, 128.7 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 127.6, 124.4, 119.5, 111.9 (2C), 54.6, 51.2, 42.5, 40.5 (2C); FTIR ($\nu_{\text{max}}, \text{cm}^{-1}$): 3010, 2894, 2238, 1687, 1616, 1530, 1359, 1295, 1236, 1208, 1126; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ 367.1805; найдено 367.1800 (1.4 мд).



(1R*,2R*)-1-(4-Хлорфенил)-4-оксо-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5ba). Это соединение было

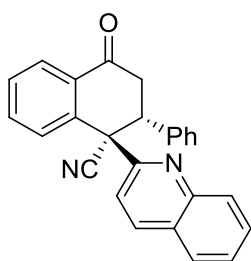
получено по методике **2** с использованием 2'-нитрохалкона (**1a**) (253 мг, 1.00 ммоль) и 4-хлорбензилцианида (**6b**) (181 мг, 152 мкл, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Желтый порошок. т.пл. 161.6–162.4 °С (гексан), R_f 0.52 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 289 мг (0.81 ммоль, 81%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.28–8.18 (м, 1H), 7.62–7.47 (м, 2H), 7.29–7.16 (м, 5H), 7.10–7.01 (м, 3H), 6.97–6.92 (м, 2H), 3.77 (дд, $J = 14.0, 2.9$ Гц, 1H), 3.61 (дд, $J = 16.6, 14.0$ Гц, 1H), 3.05 (дд, $J = 16.6, 2.9$ Гц, 1H); ^{13}C { ^1H } ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 195.1, 141.9, 137.4, 136.5, 134.9, 134.6, 132.1, 130.4, 129.6, 129.4 (2C), 129.0 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 128.0, 118.8, 53.7, 52.0, 42.2; FTIR ($\nu_{\text{max}}, \text{cm}^{-1}$): 3057, 2938, 2239, 1678, 1598, 1494, 1451, 1409, 1286, 1242; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}$ 380.0813; найдено 380.0804 (2.4 мд).



(1R*,2R*)-1-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-оксо-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5ca). Это со-

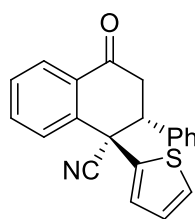
единение было получено по методике **2** и **3** с использованием 2'-нитрохалкона (**1a**) (253 мг, 1.00 ммоль) и 2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетонитрила (**6c**) (188 мг, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии:

EtOAc/гексан, 1:2. Белый порошок. т.пл. 221.5–223.2 °С (бензол), R_f 0.47 (EtOAc/гексан, 1:2). Выход 207 мг (0.57 ммоль, 57%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.88 (с, 1H), 8.18–8.10 (м, 1H), 7.73–7.62 (м, 2H), 7.61 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 7.5 (д, J = 6.7 Гц, 1H), 7.28–7.14 (м, 7H), 6.88–6.81 (м, 1H), 4.56 (дд, J = 13.6, 3.4 Гц, 1H), 3.64 (дд, J = 17.2, 13.6 Гц, 1H), 3.01 (дд, J = 17.3, 3.5 Гц, 1H); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 194.4, 150.0, 141.8, 139.7, 137.3, 135.5, 134.9, 130.6, 130.1, 128.5 (2C), 128.4, 128.2, 128.0 (2C), 127.4, 123.2, 121.9, 119.2, 117.4, 111.8, 50.6, 46.7, 41.3; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3061, 2819, 2246, 1693, 1596, 1453, 1427, 1298; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ 364.1444; найдено 364.1448 (–1.1 мд).



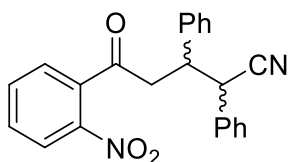
(1S*,2R*)-4-Оксо-2-фенил-1-(хинолин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5da). Это соединение было получено по методике **2** с использованием 2'-нитрохалкона (**1a**) (253 мг, 1.00 ммоль) и 2-(хинолин-2-ил)ацетонитрила (**6d**) (202 мг, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной

колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:6. Светло-желтый порошок, т.пл. 161–162 °С (гексан), R_f 0.58 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 183 мг (0.49 ммоль, 49%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.26 (дд, J = 7.7, 1.5 Гц, 1H), 8.10 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 8.01 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 7.82 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 7.73 (ддд, J = 8.4, 6.9, 1.4 Гц, 1H), 7.58 (ддд, J = 8.1, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.52–7.43 (м, 3H), 7.14–7.01 (м, 5H), 6.85 (дд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 4.55 (дд, J = 13.6, 3.4 Гц, 1H), 3.66 (дд, J = 17.2, 13.7 Гц, 1H), 3.10 (дд, J = 17.1, 3.5 Гц, 1H); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 195.4, 157.1, 147.7, 142.0, 137.4, 137.3, 134.6, 131.9, 130.4, 129.9, 129.6, 129.2, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 127.2, 120.3, 119.3, 56.3, 49.5, 42.0; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 2251, 1731, 1609, 1512, 1463, 1357, 1322, 1275, 1234; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}$ 397.1311; найдено 397.1316 (–1.3 мд).



(1*R,2*R**)-4-Оксо-2-фенил-1-(тиофен-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (5ea).** Это соединение было получено по методике **2** с использованием 2'-нитрохалкона (**1a**) (253

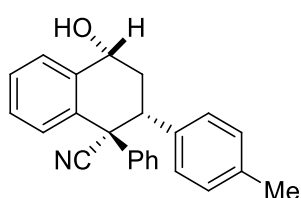
мг, 1.00 ммоль) и 2-(тиофен-2-ил)ацетонитрила (**6e**) (148 мг, 1.20 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:8. Белый порошок, т.пл. 191–192°C (гексан). R_f 0.6 (EtOAc/гексан, 1:6). Выход 306 мг (0.93 ммоль, 93%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.21 (дд, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H), 7.70–7.46 (м, 2H), 7.33 (дд, $J = 7.7, 1.1$ Гц, 1H), 7.29 (дд, $J = 5.1, 1.3$ Гц, 1H), 7.26–7.19 (м, 3H), 7.16–7.12 (м, 2H), 6.92 (дд, $J = 3.6, 1.3$ Гц, 1H), 6.86 (дд, $J = 5.1, 3.6$ Гц, 1H), 3.90 (дд, $J = 12.8, 3.4$ Гц, 1H), 3.53 (дд, $J = 17.1, 12.8$ Гц, 1H), 3.07 (дд, $J = 17.1, 3.5$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 194.9, 142.2, 141.6, 137.2, 134.8, 131.2, 123.0, 129.8, 129.1, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.3, 127.7, 126.8, 126.6, 118.8, 52.7, 50.1, 42.2; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3368, 3124, 3066, 2883, 2236, 1978, 1691, 1592, 1470, 1292, 1235, 1105; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NNaOS}$ 352.0767; найдено 352.0771 (–1.1 мд).



5-(2-Нитрофенил)-5-оксо-2,3-дифенилпентаненитрил (14). В круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали 2'-нитрохалкон (**1a**) (253

мг, 1.00 ммоль), бензилцианид (**6a**) (140 мг, 137 мкл, 1.20 ммоль), 2 мл ДМСО и ДБУ (15 мг, 15 мкл, 0.1 ммоль) оставляли при перемешивании в течение 2 часов. Далее, реакцию смесь выливали в 30 мл воды, ДБУ нейтрализовывали 1 мл 36% HCl (для соединений, содержащих пиридиновые, имидазольные и диметиламинофрагменты, нейтрализация не требуется) и экстрагировали этилацетатом (4×25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:2 в качестве элюента. Желтое масло, R_f 0.29 (EtOAc/гексан, 1:2). Выход 355 мг (0.96 ммоль, 96%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.06 (ддд, $J = 7.9, 2.4, 1.4$ Гц, 1H, основной+минорный),

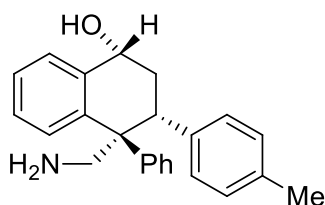
7.81 – 7.65 (м, 2H, основной+минорный), 7.42 – 7.12 (и, 11H, основной+минорный), 4.65 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, основной), 4.59 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, минорный), 3.81 (дд, $J = 10.2, 7.9, 3.7$ Гц, 1H, минорный), 3.75 – 3.64 (м, 2H, основной+минорный), 3.57 (дд, $J = 17.7, 8.9$ Гц, 1H, основной), 3.42 (дд, $J = 17.5, 3.9$ Гц, 1H, минорный), 3.25 (дд, $J = 17.7, 5.2$ Гц, 1H, основной); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 199.7 (основной), 199.4 (минорный), 145.8 (минорный), 145.7 (основной), 139.0 (основной), 138.9 (минорный), 135.6 (основной), 135.5 (минорный), 134.6 (основной), 134.3 (основной), 134.3 (минорный), 134.0 (минорный), 131.8 (минорный), 131.7 (основной), 129.0 (основной, 2C), 128.7 (минорный, 2C), 128.5 (основной, 2C), 128.4 (минорный, 2C), 128.4 (ma-jog, 2C), 128.3 (основной), 128.2 (основной, 2C), 128.2 (минорный+основной, 2C), 128.1 (минорный), 128.0 (минорный), 127.9 (основной), 127.5 (основной), 127.2 (минорный), 124.4 (минорный+основной), 120.4 (минорный), 119.9 (основной), 45.0 (основной), 44.9 (основной), 44.8 (минорный), 44.2 (минорный), 42.2 (минорный), 42.2 (основной); FTIR ($\nu_{\text{max}}, \text{cm}^{-1}$): 3063, 3032, 2241, 1955, 1879, 1812, 1706, 1527, 1454, 1346, 992; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 393.1210; найдено 393.1221 (-2.8 мд).



(1R*,2R*,4R*)-4-Гидрокси-1-фенил-2-(*n*-толил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (15ai). В круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали (1*R*,2*R*)-4-оксо-1-фенил-2-(*n*-толил)-

1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (**5ai**) (337 мг, 1.00 ммоль), 2 мл этанола и NaBH_4 (152 мг, 4.00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По истечении этого времени реакцию останавливали добавлением уксусной кислоты (20 мл, 2%-ный раствор в воде) экстрагировали этилацетатом (4×25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, а остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:4 в качестве элюента. Белый порошок, т.пл. 154.2–156.5°C, R_f 0.34 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 319 мг

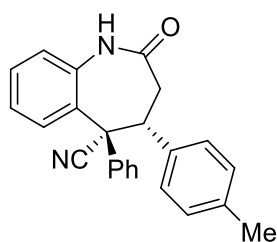
(0.94 ммоль, 94%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.79 (дт, $J = 7.9$, 1.2 Гц, 1H), 7.37 (тд, $J = 7.6$, 1.3 Гц, 1H), 7.32–7.22 (м, 3H), 7.16 (тд, $J = 7.7$, 1.5 Гц, 1H), 7.10–7.03 (м, 2H), 6.96 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 6.91 (дд, $J = 7.9$, 1.3 Гц, 1H), 6.70 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 5.11 (дд, $J = 10.8$, 5.7 Гц, 1H), 2.74–2.58 (м, 2H), 2.51 (ддд, $J = 12.8$, 5.8, 2.1 Гц, 1H), 2.28 (с, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 140.8, 140.3, 137.3, 136.6, 135.2, 130.8, 128.8, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (3C), 128.1 (2C), 127.8, 127.0, 120.6, 69.4, 55.0, 50.6, 37.4, 21.2; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3129, 2234, 1731, 1492, 1443, 1315, 1234; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}$ 362.1515; найдено 362.1509 (1.7 мд).



(1R*,3R*,4R*)-4-(Аминометил)-4-фенил-3-(*n*-толил) 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ол (16ai). В круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали (1R,2R)-

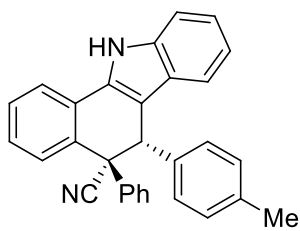
4-оксо-1-фенил-2-(*n*-толил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (**5ai**) (337 мг, 1.00 ммоль), 2 мл ТГФ и LiAlH_4 (152 мг, 4.00 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали, реакцию останавливали добавлением 20 мл воды и экстрагировали этилацетатом (4×25 мл). Органическую фазу концентрировали на ротаторном испарителе, а остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь этилацетата/гексана в соотношении 1:4 в качестве элюента. Продукт был получен в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 151.4–152.6 °C (EtOAc), R_f 0.32 (EtOAc). Выход 305 мг (0.89 ммоль, 89%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.80 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.30 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.22–7.15 (м, 3H), 7.12 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.90 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 6.85–6.72 (м, 3H), 6.43 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 4.99 (дд, $J = 10.7$, 6.4 Гц, 1H), 3.45–3.21 (м, 2H), 3.09–2.83 (м, 1H), 2.63 (кв, $J = 12.4$ Гц, 1H), 2.38 (уш. с, 3H), 2.34–2.31 (м, 1H), 2.28 (с, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 146.6, 141.6, 141.2, 137.5, 136.0, 130.7, 129.2 (2C), 129.1 (2C), 128.1 (2C), 127.9 (2C), 126.84, 126.82, 126.6, 126.2, 69.5, 52.8, 51.4, 45.4, 36.0, 21.1; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 2934, 1727, 1516, 1443, 1381,

1254, 1047; HRMS(ESI TOF) m/z : $[M+H]^+$ вычислено $C_{24}H_{26}NO$ 344.2009; найдено 344.2000 (2.6 мд).



(4*R,5*R**)-2-Оксо-5-фенил-4-(*p*-толил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*бензо[*b*]азепин-5-карбонитрил (17ai).** В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали (1*R*,2*R*)-4-оксо-1-фенил-2-(*p*-толил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (**5ai**) (337 мг,

1.00 ммоль), 250 мкл уксусной кислоты, 1 мл серной кислоты и NaN_3 (130 мг, 2.00 ммоль) и нагревали на масляной бане при 80 °С в течение 30 мин. По истечении этого времени реакционную смесь охладили, нейтрализовывали 20 мл воды и экстрагировали этилацетатом (4 × 25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе. Остаток был очищен методом колоночной хроматографии с использованием смеси этилацетата/гексана в соотношении 1:2 в качестве элюента. Продукт был получен в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 124.3–126.9 °С ($CHCl_3$), R_f 0.23 (EtOAc/гексан, 1:2). Выход 268 мг (0.76 ммоль, 76%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.83 (д, $J = 4.5$ Гц, 1H), 7.49 (дд, $J = 8.0, 1.5$ Гц, 1H), 7.39 (тд, $J = 7.6, 1.5$ Гц, 1H), 7.26 (дд, $J = 5.1, 2.0$ Гц, 3H), 7.20 (ткв, $J = 4.7, 2.4, 1.9$ Гц, 3H), 7.09 (дд, $J = 8.1, 1.3$ Гц, 1H), 7.04 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 6.86 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 4.27 (дд, $J = 10.3, 4.0$ Гц, 1H), 3.18 (дд, $J = 14.3, 10.3$ Гц, 1H), 2.90 (ддд, $J = 14.3, 4.1, 1.9$ Гц, 1H), 2.31 (с, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 173.8, 140.2, 138.0, 136.4, 136.1, 132.9, 129.9, 129.6, 129.1 (2C), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.3, 127.2 (2C), 125.7, 123.8, 120.5, 57.9, 50.5, 39.7, 21.2; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3217, 2984, 2240, 1676, 1584, 1487, 1392, 1218; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{24}H_{20}N_2NaO$ 375.1468; найдено 375.1478 (–2.7 мд).



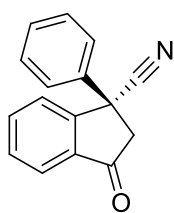
(5*R,6*S**)-5-Фенил-6-(*n*-толил)-6,11-дигидро-5*H*-бензо[*a*]карбазол-5-карбонитрил (18ai).** В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали (1*R*,2*R*)-4-оксо-1-фенил-2-(*n*-толил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (**5ai**) (337 мг, 1.00 ммоль), фенилгидразин (108 мг, 98 мкл, 1.00 ммоль), 2 мл этанола, полифосфорную кислоту (1.50 г, 80% P₂O₅) и кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. По истечении указанного времени реакционную смесь выливали в 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом (4 × 25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, а остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь этилацетата/гексана в соотношении 1:4 в качестве элюента. Желтый порошок, т.пл. 146.1–148.3°C, R_f 0.28 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 357 мг (0.87 ммоль, 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.45 (с, 1H), 7.58 (дд, *J* = 7.7, 1.3 Гц, 1H), 7.48 (тд, *J* = 7.5, 1.2 Гц, 1H), 7.41 (дд, *J* = 7.8, 1.2 Гц, 1H), 7.37–7.21 (м, 7H), 7.13 (ддд, *J* = 8.2, 6.8, 1.4 Гц, 1H), 7.08–7.04 (м, 2H), 7.01–6.96 (м, 3H), 6.93 (ддд, *J* = 8.0, 6.8, 1.0 Гц, 1H), 4.86 (с, 1H), 2.26 (с, 3H); ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 140.0, 137.6, 137.5, 135.1, 132.7, 131.8, 130.0, 129.4, 129.3 (2C), 129.1 (2C), 128.6 (2C), 128.4, 128.3, 128.1, 127.7 (2C), 126.8, 123.3, 121.7, 120.9, 120.3, 119.8, 112.1, 111.4, 55.5, 51.4, 21.3; FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3407, 2234, 1490, 1147, 1318, 1125; HRMS (ESI TOF) *m/z*: [M+H]⁺ вычислено C₃₀H₂₃N₂ 411.1856; найдено 411.1864 (–1.9 мд).

Синтез 1-арил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрилов 19

Методика 7. В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, добавляли TsOH·H₂O (190 мг, 1.00 ммоль), KCN (130 мг, 2.00 ммоль), 2'-нитрохалкон (**1a**) (253 мг, 1.00 ммоль), 20 мл ДМСО и помещали в масляную баню с температурой 80 °C. Через 30 мин реакционную смесь вылили в 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (4×25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, а

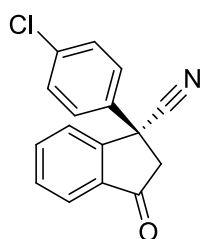
остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь этилацетата/гексана в соотношении 1:4 в качестве элюента. Кроме того, твердые образцы можно очистить перекристаллизацией из гексана.

Методика 8 (процедура масштабирования). В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, добавляли TsOH·H₂O (950 мг, 5.00 ммоль), KCN (650 мг, 10.00 ммоль), 2'-нитрохалкон (**1a**) (1,265 г, 5.00 ммоль), 100 мл ДМСО и помещали в масляную баню с температурой 80 °С. Через 30 мин реакционную смесь вылили в 250 мл воды и экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, а остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием смеси EtOAc/гексан, 1:4 в качестве растворителя.



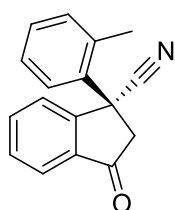
1-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил (19a). Соединение **19a** было получено в виде красного масла, R_f 0.34 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 75 мг (0.32 ммоль, 32%) (методика **7**), выход 408 мг (1.75 ммоль, 35%) (методика **8**). ¹H ЯМР

(400 МГц, CDCl₃) δ 7.88 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.73 (тд, $J = 7.5, 1.3$ Гц, 1H), 7.59 (тд, $J = 7.5, 1.0$ Гц, 1H), 7.52 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.40–7.24 (м, 5H), 3.61 (д, $J = 19.0$ Гц, 1H), 3.12 (д, $J = 19.0$ Гц, 1H); ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 200.8, 153.1, 139.6, 136.7, 135.4, 130.3, 129.5 (2C), 128.6, 126.7, 125.8 (2C), 124.3, 121.2, 52.8, 46.0; FTIR (ν_{max} , cm⁻¹): 3065, 2926, 2242, 1723, 1602, 1461, 1289, 1230; HRMS (ESI TOF) m/z : [M+Na]⁺ вычислено C₁₆H₁₁NNaO 256.0733; найдено 256.0727 (2.3 мд).



1-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил (19d). Это соединение было получено по методике **7** с использованием 4-хлор-2'-нитрохалкона (**1d**) (287 мг, 1.00 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Красное масло, R_f 0.51 (EtOAc/гексан,

1:4). Выход 67 мг (0.25 ммоль, 25%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.89 (дт, $J = 7.7, 1.0$ Гц, 1H), 7.75 (тд, $J = 7.5, 1.3$ Гц, 1H), 7.61 (тд, $J = 7.5, 1.0$ Гц, 1H), 7.50 (дт, $J = 7.8, 0.9$ Гц, 1H), 7.38–7.32 (м, 2H), 7.23–7.18 (м, 2H), 3.61 (д, $J = 19.0$ Гц, 1H), 3.07 (д, $J = 19.0$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 200.3, 152.6, 138.2, 136.8, 135.4, 134.9, 130.6, 129.7 (2C), 127.3 (2C), 126.6, 124.4, 120.9, 52.7, 45.6; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3089, 2926, 2234, 1721, 1594, 1492, 1459, 1397, 1286, 1228; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClNNaO}$ 290.0343; найдено 290.0344 (–0.3 мд).

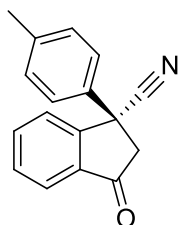


3-Оксо-1-(*o*-толил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил

(**19h**). Данное соединение было получено по методике **7** с использованием 2-метил-2'-нитрохалкона (**1h**) (267 мг, 1.00 ммоль).

Элюент для препаративной колоночной хроматографии:

EtOAc/гексан, 1:4. Желтоватая жидкость, R_f 0.56 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 62 мг (0.25 ммоль, 25%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.90 (дт, $J = 7.7, 1.0$ Гц, 1H), 7.82 (тд, $J = 7.5, 1.3$ Гц, 1H), 7.74–7.67 (м, 1H), 7.64 (тд, $J = 7.4, 1.0$ Гц, 1H), 7.26–7.23 (м, 2H), 7.09 (дт, $J = 8.6, 4.3$ Гц, 1H), 6.87 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 3.66 (д, $J = 18.7$ Гц, 1H), 3.06 (д, $J = 18.7$ Гц, 1H), 2.40 (с, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 200.4, 152.3, 136.8, 136.3, 136.2, 133.1, 130.5, 129.1, 127.8, 127.0, 126.5, 124.6, 121.6, 51.2, 45.3, 21.1; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 2234, 1717, 1602, 1490, 1463, 1321, 1289, 1226; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NNaO}$ 270.0889; найдено 270.0896 (–2.6 мд).



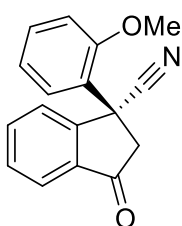
3-Оксо-1-(*p*-толил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил

(**19i**): Данное соединение было получено по методике **7** с использованием 4-метил-2'-нитрохалкона (**1i**) (267 мг, 1.00 ммоль).

Элюент для препаративной колоночной хроматографии:

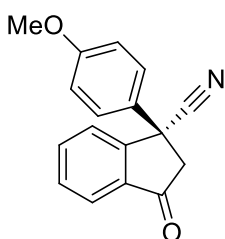
EtOAc/гексан, 1:4. Желтоватая жидкость, R_f 0.47 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 96 мг (0.39 ммоль, 39%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.87 (дт, $J = 7.8, 1.0$ Гц, 1H), 7.72 (тд, $J = 7.5, 1.3$ Гц, 1H), 7.58 (тд, $J = 7.5, 1.0$ Гц, 1H), 7.50 (дт, $J = 7.8, 0.9$ Гц, 1H), 7.20–7.11 (м, 4H), 3.59 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H), 3.09 (д, $J = 19.0$ Гц,

1H), 2.33 (с, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 200.9, 153.3, 138.6, 136.6, 136.6, 135.3, 130.2, 130.1 (2C), 126.6, 125.7 (2C), 124.2, 121.3, 52.8, 45.7, 21.1; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 2246, 1719, 1598, 1512, 1463, 1401, 1322, 1286; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NNaO}$ 270.0889; найдено 270.0884 (1.9 мд).



1-(2-Метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил (19j): Данное соединение было получено по методике 7 с использованием 2-метокси-2'-нитрохалкона (**1j**) (283 мг, 1.00 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии:

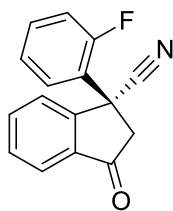
EtOAc/гексан, 1:4. Желтый порошок, т.пл. 143.3–145.0 °C (гексан), R_f 0.33 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 97 мг (0.37 ммоль, 37%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.85 (дд, $J = 8.0, 1.3$ Гц, 1H), 7.70 (тд, $J = 7.4, 1.3$ Гц, 1H), 7.61–7.52 (м, 2H), 7.41–7.32 (м, 2H), 6.97 (тд, $J = 7.6, 1.2$ Гц, 1H), 6.88 (дд, $J = 8.3, 1.2$ Гц, 1H), 3.62 (с, 3H), 3.51 (д, $J = 18.8$ Гц, 1H), 3.25 (д, $J = 18.7$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 201.5, 156.5, 152.1, 136.1, 135.7, 130.6, 129.8, 127.8, 126.5, 126.4, 123.9, 121.6, 120.9, 112.3, 55.4, 50.4, 44.4; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3073, 2994, 2239, 1721, 1590, 1488, 1463, 1288, 1254, 1232; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NNaO}$ 2286.0838; найдено 286.0832 (2.1 мд).



1-(4-Метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил (19k): Данное соединение было получено по методике 7 с использованием 4-метокси-2'-нитрохалкона (**1k**) (283 мг, 1.00 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Белый порошок, т.пл.

102.3–108.5 °C (гексан), R_f 0.33 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 171 мг (0.65 ммоль, 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89–7.79 (м, 2H), 7.67 (тд, $J = 7.4, 7.0, 1.0$ Гц, 1H), 7.61–7.53 (м, 1H), 7.24–7.15 (м, 2H), 7.03–6.94 (м, 2H), 3.77 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.18 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 200.7, 159.1, 152.8, 136.7, 134.7, 131.2, 130.4, 127.0 (2C), 126.3, 123.7, 121.5, 114.7 (2C), 55.3, 51.6, 44.9; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3054, 2970, 2234,

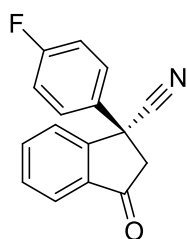
1713, 1608, 1508, 1467, 1306, 1250, 1234, 1186; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{17}H_{13}NNaO_2$ 286.0838 найдено 286.0842 (-1.4 мд).



1-(2-Фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил (19l): Данное соединение было получено по методике 7 с использованием 2-фтор-2'-нитрохалкона (**1l**) (271 мг, 1.00 ммоль).

Элюент для препаративной эколоночной хроматографии:

EtOAc/гексан, 1:4. Бесцветная жидкость, R_f 0.42 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 48 мг (0.19 ммоль, 19%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.89 (дт, $J = 7.6, 1.0$ Гц, 1H), 7.74 (тд, $J = 7.5, 1.3$ Гц, 1H), 7.60 (тд, $J = 7.5, 1.0$ Гц, 1H), 7.56–7.50 (м, 2H), 7.43–7.34 (м, 1H), 7.20 (тд, $J = 7.7, 1.3$ Гц, 1H), 7.06 (ддд, $J = 11.6, 8.2, 1.2$ Гц, 1H), 3.61 (дд, $J = 18.9, 2.3$ Гц, 1H), 3.26 (дд, $J = 18.9, 2.2$ Гц, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 200.2 (д, $J = 1.6$ Гц), 160.1 (д, $J = 250.0$ Гц), 151.3, 136.2, 135.5 (д, $J = 1.8$ Гц), 131.2 (д, $J = 8.6$ Гц), 130.4, 128.3 (д, $J = 2.5$ Гц), 126.4, 126.0 (д, $J = 10.6$ Гц), 124.7 (д, $J = 3.7$ Гц), 124.5, 120.4, 117.2 (д, $J = 21.0$ Гц), 50.6 (д, $J = 2.6$ Гц), 43.4; ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -111.63; FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 2250, 1719, 1598, 1491, 1461, 1290, 1230, 1212, 1110; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{16}H_{10}FNNaO$ 274.0639; найдено 274.0631 (2.9 мд).

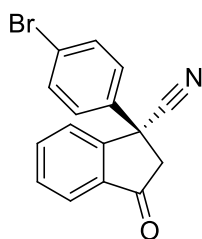


1-(4-Фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил (19m): Данное соединение было получено по методике 7 с использованием 4-фтор-2'-нитрохалкона (**1m**) (271 мг, 1.00 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии:

EtOAc/гексан, 1:4. Желтоватая жидкость, R_f 0.47 (EtOAc/гексан,

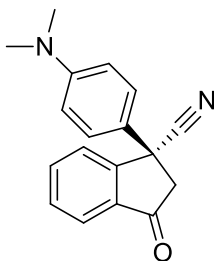
1:4). Выход 93 мг (0.37 ммоль, 37%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.91 (дт, $J = 7.7, 1.0$ Гц, 1H), 7.77 (тд, $J = 7.6, 1.3$ Гц, 1H), 7.63 (тд, $J = 7.5, 1.0$ Гц, 1H), 7.53 (дт, $J = 7.8, 0.9$ Гц, 1H), 7.32–7.22 (м, 2H), 7.14–7.02 (м, 2H), 3.63 (д, $J = 19.0$ Гц, 1H), 3.10 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 200.4, 162.6 (д, $J = 249.1$ Гц), 152.8, 135.5 (д, $J = 3.4$ Гц), 135.5, 135.4, 130.5, 127.8 (д, $J = 8.4$ Гц, 2C), 126.6, 124.4, 121.1, 116.5 (д, $J = 22.0$ Гц, 2C), 52.8, 45.4; ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -112.88; FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 2243, 1719, 1600, 1508, 1459, 1405,

1288, 1230, 1164; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{16}H_{10}FNNaO$ 274.0639; найдено 274.0642 (-1.1 мд).



1-(4-Бромфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил (19n):

Данное соединение было получено по методике 7 с использованием 4-бром-2'-нитрохалкона (**1n**) (331 мг, 1.00 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Желтоватая жидкость, R_f 0.47 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 128 мг (0.41 ммоль, 41%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.94–7.84 (м, 1H), 7.75 (тд, $J = 7.6, 1.3$ Гц, 1H), 7.61 (тд, $J = 7.5, 1.0$ Гц, 1H), 7.52–7.47 (м, 3H), 7.18–7.11 (м, 2H), 3.61 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H), 3.07 (д, $J = 19.0$ Гц, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 200.3, 152.6, 138.7, 136.8, 135.4, 132.7 (2C), 130.6, 127.6 (2C), 126.6, 124.4, 122.9, 120.8, 52.6, 45.6; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 2242, 1723, 1588, 1483, 1466, 1401, 1291, 1232; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{16}H_{10}BrNNaO$ 333.9838; найдено 333.9833 (1.5 мд).



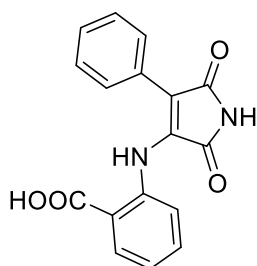
1-(4-(Диметиламино)фенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил (19p):

Данное соединение было получено по методике 7 с использованием 4-диметиламино-2'-нитрохалкона (**1p**) (296 мг, 1.00 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:4. Серый порошок, т.пл. 147.8–148.8 °С (гексан), R_f 0.46 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 207 мг (0.75 ммоль, 75%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.85 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.71 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.58–7.51 (м, 2H), 7.09 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.65 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.57 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H), 3.09 (д, $J = 18.9$ Гц, 1H), 2.94 (с, 6H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 201.5, 153.8, 150.3, 136.5, 135.3, 130.0, 126.7 (2C), 126.6, 124.0, 121.8 (2C), 112.6 (2C), 53.0, 45.3, 40.4 (2C); FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 2918, 2246, 1721, 1608, 1520, 1451, 1397, 1369, 1284, 1230, 1202; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+H]^+$ вычислено $C_{18}H_{17}N_2O$ 277.1335; найдено 277.1338 (-1.1 мд).

Синтез 2-карбоксиванилин-замещенных малеимидов **24** из 2'-нитрохалконов

Методика 9. В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником и содежащую 2'-нитрохалкон (**1a**) (253 мг, 1.00 ммоль), HCOOH (46 мг, 38 мкл, 1.00 ммоль) и 3 мл ДМСО, добавляли раствор KCN в воде (130 мг, 2.00 ммоль, 50 мас.%). Реакционную смесь помещали на масляную баню с температурой 80°C. Через 2 часа реакционную смесь выливали в 100 мл воды, содержащей NaOH (1.00 г), и экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Органический слой удаляли, водный слой разбавляли HCl (4 мл, 36%) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, и остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь CH₂Cl₂/CH₃COOH, 20:1.

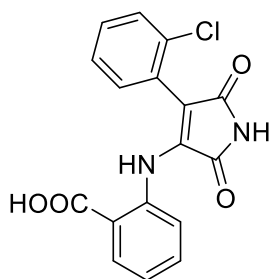
Методика 10. В круглодонную колбу емкостью 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали (*Z*)-2-((3-амино-1-циано-3-оксо-2-(*n*-толил)проп-1-ен-1-ил)амино)бензойную кислоту (**28i**) (321 мг, 1.00 ммоль), AcOH (2 мл) и EtOAc (2 мл) и оставляли при температуре кипения на 2 часа. По истечении этого времени реакционную смесь выливали в 100 мл воды и экстрагировали EtOAc (4 × 25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе и остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь CH₂Cl₂/CH₃COOH, 20:1.



2-((2,5-Диоксо-4-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24a**)** Элюент для препаративной колоночной хроматографии: CH₂Cl₂/CH₃COOH, 20:1. Желтое аморфное вещество, т.пл. 214–218 °С (EtOH); R_f 0.35 (CH₂Cl₂/CH₃COOH 20:1). Выход 212 мг (0.69 ммоль, 69%) (методика **9**), 280 мг (0.91 ммоль, 91%) (методика **10**). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13.62 (с, 1H), 11.01 (с, 1H), 10.38 (с, 1H), 7.95–7.85 (м, 1H), 7.25–7.16 (м, 3H), 7.10–7.02 (м, 2H), 6.98–6.88 (м, 2H), 6.16 (дд, *J* = 6.8, 2.4 Гц, 1H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 172.7, 169.3 (2C), 139.0, 135.2, 132.1, 131.0, 130.0, 129.6 (2C), 127.6, 127.4 (2C), 122.0, 120.4, 117.7, 106.5; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3245, 2931, 1769, 1700, 1620, 1602, 1521, 1399, 1366, 1236, 1165, 1081; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 331.0689, найдено 331.0699 (−3.0 мд).

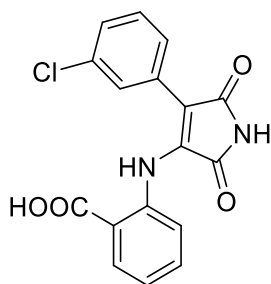
2-((4-(2-Хлорфенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24b). Это соединение было получено по методике **9** с использо-



ванием 2-хлор-2'-нитрохалкона (**1b**) (287 мг, 1.00 ммоль).

Элюент для хроматографической очистки: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 20:1. Желтый порошок, т.пл. 174–176 °С (EtOH); R_f 0.11 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 20:1). Выход 198 мг (0.58 ммоль, 58%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.10 (с, 1H),

10.38 (с, 1H), 7.85 (дд, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.36–7.26 (м, 3H), 7.25–7.21 (м, 1H), 6.94 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 6.87–6.78 (м, 1H), 6.25 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 172.0, 169.1, 168.8, 139.1, 137.4, 134.3, 132.0, 131.8, 131.0, 129.9, 129.8, 128.6, 126.7, 122.7, 119.6, 118.6, 102.4; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3173, 3050, 1775, 1702, 1646, 1578, 1521, 1346, 1238, 1016; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+2\text{Na}-\text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{Na}_2\text{O}_4$ 387.0119, найдено 387.0127 (−2.0 мд).

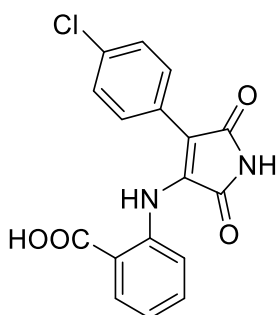


2-((4-(3-Хлорфенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24c). Это соедине-

ние было получено по методике **9** с использованием 3-хлор-2'-нитрохалкона (**1c**) (287 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической очистки: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 20:1.

Желтый порошок, т.пл. 184–191 °С (EtOH); R_f 0.34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 20:1). Выход 182 мг (0.53 ммоль, 53%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.67 (с, 1H), 11.07 (с, 1H), 10.36 (с, 1H), 7.94–7.87 (м, 1H), 7.26 (дт, $J = 8.1, 1.4$ Гц, 1H), 7.18 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.08 (т, $J = 1.9$ Гц, 1H), 7.06–6.96 (м, 2H), 6.92 (дт, $J = 7.8, 1.4$ Гц, 1H), 6.28–6.16 (м, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 172.4,

169.1, 168.9, 138.4, 136.3, 132.0, 131.8, 131.0, 129.2, 129.0, 128.3, 127.2, 122.7, 121.1, 118.7, 103.9; FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 32172966, 1773, 1702, 1584, 1519, 1354, 1242, 1165, 1083; HRMS(ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{NaO}_4$ 365.0300, найдено 365.0310 (-2.9 мд).

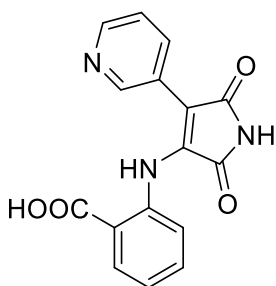


2-((4-(4-Хлорфенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24d). Это соедине-

ние было получено по методике **9** с использованием 4-хлор-2'-нитрохалкона (**1d**) (287 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической очистки: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 20:1

Красное аморфное вещество, т.пл. 197–199 °С (EtOH); R_f

0.35 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 20:1). Выход 267 мг (0.78 ммоль, 78%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (с, 1H), 10.38 (с, 1H), 7.91 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 7.26 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.06–6.95 (м, 4H), 6.19 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.5, 169.2, 169.1, 138.6, 135.6, 132.2, 132.1, 131.3 (2C), 131.1, 128.7, 127.3 (2C), 122.4, 120.7, 118.1, 104.8; FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3165, 3066, 2939, 1771, 1706, 1582, 1530, 1472, 1345, 1260, 1083; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{NaO}_4$ 365.0300, найдено 365.0305 (-1.5 мд).

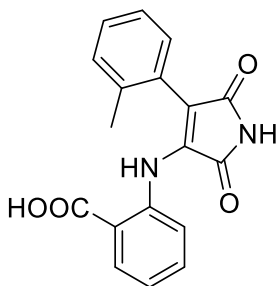


2-((2,5-Диоксо-4-(пиридин-3-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24f). Это соедине-

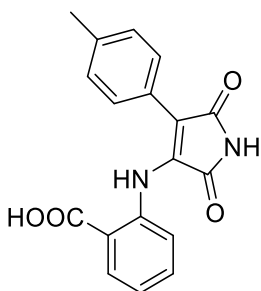
ние было получено по методике **9** с использованием (*E*)-1-(2-нитрофенил)-3-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она. (**1f**) (254 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической очистки:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 20:1. Желтое аморфное вещество, т.пл. 320–323 °С (EtOH); R_f 0.43 (EtOAc/EtOH 1:1). Выход 137 мг (0.44 ммоль, 44%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (с, 1H), 10.40 (с, 1H), 8.35 (с, 1H), 8.14 (с, 1H), 7.90 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H), 7.42 (д, $J = 5.5$ Гц, 1H), 7.27–7.19 (м, 1H), 7.05–6.90 (м, 2H), 6.22 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.6, 169.1, 169.0, 149.9, 148.0, 138.3, 136.6, 136.5, 132.2, 131.1, 126.1, 122.9, 122.5, 121.2, 119.0, 102.1; FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3209, 3054, 1771, 1722, 1640, 1600, 1505, 1457, 1350, 1280,

1051; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+2Na-H]^+$ вычислено $C_{16}H_{10}N_3Na_2O_4$ 354.0461, найдено 354.0458 (0.9 мд).

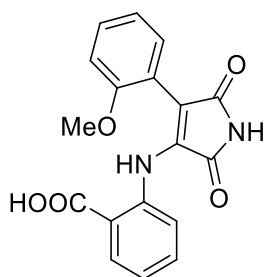


2-((2,5-Диоксо-4-(о-толил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24h). Это соединение было получено по методике **9** с использованием 2-метил-2'-нитрохалкона (**1h**) (267 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической очистки: CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1. Желтое аморфное вещество, т.пл. 231–233 °С (EtOH); R_f 0.26 (EtOAc/гексан/ CH_3COOH 30:15:1). Выход 248 мг (0.77 ммоль, 77%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10.99 (с, 1H), 10.36 (с, 1H), 7.84 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.18 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.14–7.05 (м, 2H), 7.03 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.89 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.77 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.18 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 1.85 (с, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$) δ 172.7, 169.4, 169.3, 139.2, 137.6, 136.6, 132.0, 131.0, 130.5, 130.3, 129.5, 128.4, 125.3, 122.3, 119.4, 117.7, 105.9, 19.6; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3217, 2970, 2366, 1771, 1702, 1584, 1523, 1360, 1246, 1163, 1083; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{18}H_{14}N_2NaO_4$ 345.0846, найдено 345.0852 (–1.8 мд).



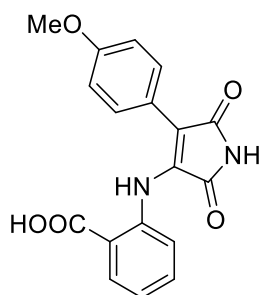
2-((2,5-Диоксо-4-(п-толил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24i). Это соединение было получено по методике **9** с использованием 4-метил-2'-нитрохалкона (**1i**) (267 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической очистки: CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1. Красное аморфное вещество, т.пл. 275–277 °С (EtOH); R_f 0.37 (CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1). Выход 240 мг (0.75 ммоль, 75%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10.98 (с, 1H), 10.38 (с, 1H), 7.94–7.85 (м, 1H), 7.05–6.99 (м, 2H), 6.99–6.90 (м, 4H), 6.18 (дд, $J = 6.8$, 2.6 Гц, 1H), 2.24 (с, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$) δ 172.7, 169.4, 169.3, 139.2, 137.6, 136.6, 132.0, 131.0, 130.5, 130.3, 129.5, 128.4, 125.3, 122.3, 119.4, 117.7, 105.9, 19.6; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3205, 2994, 2199, 1765, 1700, 1654,

1519, 1346, 1242, 1077, 1020; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{18}H_{14}N_2NaO_4$ 345.0846, найдено 345.0850 (−1.3 мд).



2-((4-(2-Метоксифенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24j). Это соединение было получено по методике **9** с использованием 2-метокси-2'-нитрохалкона (**1j**) (283 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической очистки: CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1.

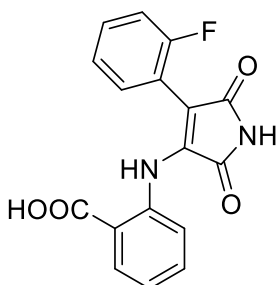
Желтое аморфное вещество, т.пл. 167–174 °С (EtOH); R_f 0.33 (CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1). Выход 180 мг (0.53 ммоль, 53%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.96 (с, 1H), 10.31 (с, 1H), 7.88 (дд, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.38 (дд, $J = 7.5, 1.8$ Гц, 1H), 7.27 (тд, $J = 7.8, 1.8$ Гц, 1H), 7.00 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.91 (т, $J = 6.7$ Гц, 1H), 6.84 (тд, $J = 7.7, 1.9$ Гц, 1H), 6.59 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.12 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.00 (с, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 172.6, 169.4 (2C), 156.7, 139.9, 136.0, 131.8, 130.6, 130.5, 129.7, 121.7, 119.7, 119.1, 118.9, 117.4, 110.0, 101.9, 54.3; FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 3229, 2962, 2362, 1702, 1584, 1523, 1364, 1242, 1167, 1083; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{18}H_{14}N_2NaO_5$ 361.0795, найдено 361.0799 (−1.2 мд).



2-((4-(4-Метоксифенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24k). Это соединение было получено по методике **9** с использованием 4-метокси-2'-нитрохалкона (**1k**) (283 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической очистки: CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1.

Желтое аморфное вещество, т.пл. 283–288 °С (EtOH); R_f 0.33 (CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1). Выход 262 мг (0.78 ммоль, 78%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.65 (с, 1H), 10.95 (с, 1H), 10.37 (с, 1H), 7.90 (дд, $J = 7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.07–6.90 (м, 4H), 6.81–6.76 (м, 2H), 6.19 (дд, $J = 8.1, 1.3$ Гц, 1H), 3.71 (с, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 172.8, 169.5 (2C), 158.7, 139.2, 133.9, 132.2, 131.0 (3C), 122.1, 121.5, 120.0, 117.2, 112.9 (2C), 107.5, 55.2; FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 3281, 2947, 1771, 1702, 1521, 1384, 1364, 1236, 1167, 1083; HRMS (ESI

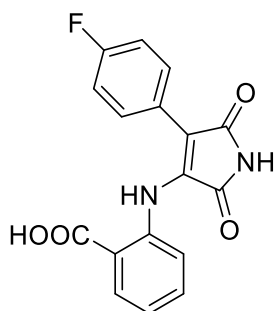
TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{18}H_{14}N_2NaO_5$ 361.0795, найдено 361.0795 (0.0 мд).



2-((4-(2-фторфенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24l). Это соединение

было получено по методике **9** с использованием 2-фтор-2'-нитрохалкона (**1l**) (271 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической очистки: CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1. Желтое

аморфное вещество, т.пл. 183–185 °С (EtOH); R_f 0.29 (EtOAc/гексан/ CH_3COOH 30:15:1). Выход 257 мг (0.79 ммоль, 79%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.11 (с, 1H), 10.41 (с, 1H), 7.95–7.84 (м, 1H), 7.41–7.27 (м, 2H), 7.19 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.96 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.92–6.81 (м, 2H), 6.25 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 172.1, 169.3, 169.0, 159.4 (д, $J = 246.9$ Гц), 139.1, 137.4, 132.1, 131.2 (д, $J = 2.9$ Гц), 131.1, 130.5 (д, $J = 8.4$ Гц), 124.0 (д, $J = 3.7$ Гц), 122.7, 119.5, 118.6 (д, $J = 15.4$ Гц), 118.4, 114.9 (д, $J = 21.6$ Гц), 99.0; ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -109.69; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3281, 2947, 2362, 1771, 1702, 1618, 1521, 1384, 1364, 1236, 1167, 1083; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{17}H_{11}FN_2NaO_4$ 349.0595, найдено 349.0599 (-1.3 мд).



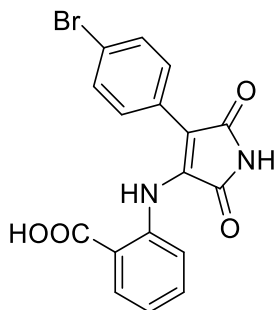
2-((4-(4-фторфенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24m). Это соедине-

ние было получено по методике **9** с использованием 4-фтор-2'-нитрохалкона (**1m**) (271 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической очистки: CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1.

Красное аморфное вещество, т.пл. 285–286 °С (EtOH); R_f

0.34 (CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1). Выход 222 мг (0.68 ммоль, 68%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.02 (с, 1H), 10.40 (с, 1H), 7.90 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.02–6.92 (м, 6H), 6.17 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 172.64, 169.27, 169.23, 161.29 (д, $J = 245.8$ Гц), 138.73, 135.26, 132.10, 131.69 (д, $J = 8.4$ Гц, 2C), 131.02, 126.30 (д, $J = 3.3$ Гц), 122.16, 120.54, 118.01, 114.33 (д, $J = 21.6$ Гц, 2C), 105.32; ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -113.33; FTIR (ν_{max} ,

cm^{-1}): 3281, 2935, 2362, 1769, 1700, 1622, 1598, 1521, 1366, 1232, 1163; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{NaO}_4$ 349.0595, найдено 349.0597 (−0.4 мд).

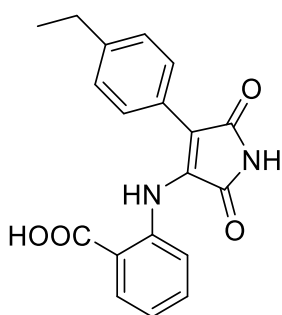


2-((4-(4-Бромфенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24n). Это соедине-

ние было получено по методике **10** с использованием 4-бром-2'-нитрохалкона (**1n**) (331 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической очистки: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 20:1.

Желтое аморфное вещество, т.пл. 253–255 °С (EtOH); R_f

0.36 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 20:1). Выход 252 мг (0.65 ммоль, 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (с, 1H), 10.41 (с, 1H), 7.90 (дд, $J = 6.7, 2.9$ Гц, 1H), 7.38 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.07–6.94 (м, 4H), 6.19 (дд, $J = 7.1, 2.4$ Гц, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.4, 169.2, 169.1, 138.6, 135.6, 132.1, 131.5 (2C), 131.1, 130.3 (2C), 129.1, 122.4, 120.8, 120.7, 118.2, 104.8; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3245, 2970, 2362, 1706, 1586, 1525, 1348, 1242, 1163, 1075, 1014; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{NaO}_4$ 408.9794, найдено 408.9789 (1.4 мд).



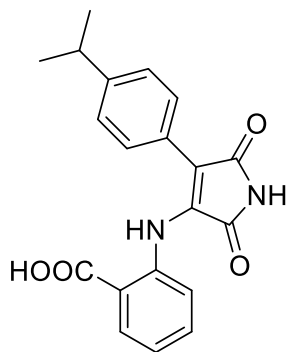
2-((4-(4-Этилфенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24r). Это соедине-

ние было получено по методике **9** с использованием 4-этил-2'-нитрохалкона (**1r**) (281 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической очистки: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 20:1.

Желтое аморфное вещество, т.пл. 187–191 °С (EtOH); R_f

0.34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 20:1). Выход 222 мг (0.66 ммоль, 66%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.96 (с, 1H), 10.56 (с, 1H), 7.94–7.86 (м, 1H), 7.05 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 6.98 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.95–6.85 (м, 2H), 6.18–6.09 (м, 1H), 2.60–2.50 (м, 2H), 1.12 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.7, 169.4 (2C), 143.5, 139.0, 134.7, 132.1, 131.0, 129.6 (2C), 127.2, 126.8 (2C), 121.7, 120.2, 117.5, 107.0, 28.1, 15.8; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3229, 2970, 1769, 1704, 1584, 1521, 1366, 1240, 1167, 1177; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено

$C_{19}H_{16}N_2NaO_4$ 359.1002, найдено 359.1008 (−1.7 мд).

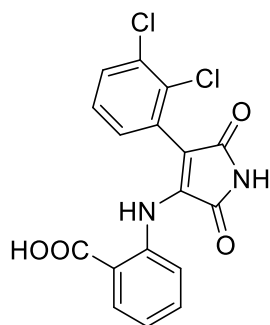


2-((4-(4-изопропилфенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24s). Это со-

единение было получено по методике **9** с использованием 4-изопропил-2'-нитрохалкона (**1s**) (295 мг, 1.00 ммоль).

Элюент для хроматографической очистки: CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1. Оранжевое аморфное вещество,

т.пл. 248–249 °С (EtOH); R_f 0.29 (EtOAc/гексан/ CH_3COOH 30:15:1). Выход 210 мг (0.60 ммоль, 60%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10.98 (с, 1H), 10.35 (с, 1H), 7.89 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.06 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 6.96 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.92 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.86 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.11 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 2.86–2.73 (м, 1H), 1.14 (д, $J = 6.8$ Гц, 6H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$) δ 172.9, 169.5 (2C), 148.3, 139.1, 135.0, 132.1, 131.0, 129.7 (2C), 127.5, 125.4 (2C), 121.9, 120.4, 117.6, 107.1, 33.4, 24.0 (2C); FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3285, 2970, 2366, 1771, 1700, 1626, 1523, 1393, 1362, 1238, 1166, 1081; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{20}H_{18}N_2NaO_4$ 373.1159, найдено 373.1162 (−0.7 мд).



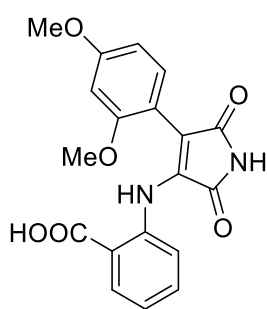
2-((4-(2,3-Дихлорфенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24t). Это соеди-

нение было получено по методике **9** с использованием 2,3-дихлор-2'-нитрохалкона (**1t**) (321 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической очистки: CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1.

Желтое аморфное вещество, т.пл. 244–245 °С (EtOH); R_f

0.38 (CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1). Выход 243 мг (0.65 ммоль, 65%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11.14 (с, 1H), 10.39 (с, 1H), 7.86 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.56–7.52 (м, 1H), 7.36–7.26 (м, 2H), 7.01–6.95 (м, 1H), 6.89–6.83 (м, 1H), 6.24 (с, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$) δ 171.8, 169.0, 168.7, 138.8, 138.1, 132.4 (2C), 131.7, 131.5, 131.1, 130.7, 130.1, 127.7, 123.3, 120.1, 119.4, 101.6; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3213, 2966, 1698, 1644, 1584, 1527, 1352, 1244, 1163, 1081; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{17}H_{10}Cl_2N_2NaO_4$ 398.9910, найдено

398.9912 (−0.6 мд).



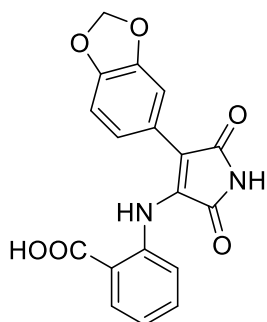
2-((4-(2,4-Диметоксифенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24u). Это соеди-

нение было получено по методике **9** с использованием 2,4-диметокси-2'-нитрохалкона (**1u**) (313 мг, 1.00 ммоль).

Элюент для хроматографической очистки:

CH₂Cl₂/CH₃COOH 20:1. Желтое аморфное вещество, т.пл.

175–178 °С (EtOH); R_f 0.37 (CH₂Cl₂/CH₃COOH 20:1). Выход 114 мг (0.31 ммоль, 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.89 (с, 1H), 10.28 (с, 1H), 7.89 (дд, *J* = 6.1, 3.4 Гц, 1H), 7.31 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H), 6.91 (дд, *J* = 6.0, 3.4 Гц, 2H), 6.61 (дд, *J* = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 6.20–6.11 (м, 2H), 3.74 (с, 3H), 2.98 (с, 3H); ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 172.8, 169.6, 169.5, 161.0, 157.9, 140.1, 135.0, 132.0, 131.2, 130.7, 121.4, 118.7, 117.0, 111.7, 104.7, 102.7, 97.1, 55.4, 54.4; FTIR (ν_{max}, см^{−1}): 3225, 2935, 2863, 2207, 1773, 1724, 1651, 1586, 1521, 1348, 1236, 1159, 1081, 1039; HRMS (ESI TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ вычислено C₁₉H₁₆N₂NaO₆ 391.0901, найдено 391.0901 (−0.1 мд).



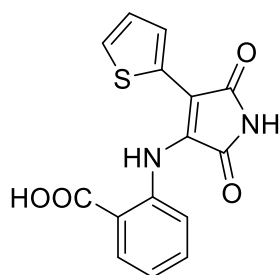
2-((4-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24v).

Это соединение было получено по методике **9** с использованием (*E*)-3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-(2-нитрофенил)проп-2-ен-1-она (**1v**) (297 мг, 1.00 ммоль).

Элюент для хроматографической очистки: CH₂Cl₂/CH₃COOH 20:1. Жел-

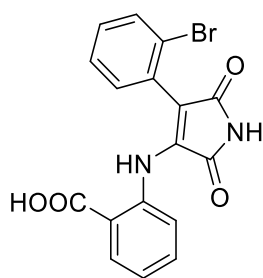
тое аморфное вещество, т.пл. 265–270 °С (EtOH); R_f 0.36 (CH₂Cl₂/CH₃COOH 20:1). Выход 236 мг (0.67 ммоль, 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13.62 (с, 1H), 10.97 (с, 1H), 10.32 (с, 1H), 7.90 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.07 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H), 6.96 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.81–6.61 (м, 2H), 6.45 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H), 6.23 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 5.98 (с, 2H); ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 172.7, 169.4 (2C), 146.7, 146.5, 139.0, 134.3, 132.2, 131.0, 124.2, 123.4, 121.8, 120.2, 117.4, 109.6, 107.4, 107.0, 101.1; FTIR (ν_{max}, см^{−1}): 3225, 2927, 2199, 1773, 1702, 1658,

1588, 1523, 1358, 1240, 1157, 1081, 1043; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{18}H_{12}N_2NaO_6$ 375.0588, найдено 375.0590 (-0.7 мд).



2-((2,5-Диоксо-4-(тиофен-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24w). Это соединение было получено по методике **9** с использованием (*E*)-1-(2-нитрофенил)-3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-она [5,6] (**1w**) (259 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической

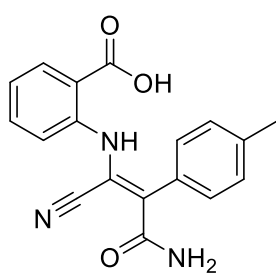
очистки: CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1. Красное аморфное вещество, т.пл. 214–216 °С (EtOH); R_f 0.35 (CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1). Выход 101 мг (0.32 ммоль, 32%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11.12 (с, 1H), 10.36 (с, 1H), 7.95 (дд, $J = 7.9$, 1.6 Гц, 1H), 7.64 (дд, $J = 5.2$, 1.1 Гц, 1H), 7.27–7.18 (м, 1H), 7.03 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 6.96 (дд, $J = 5.1$, 3.7 Гц, 1H), 6.51 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 6.35 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$) δ 171.8, 169.5, 169.1, 139.1, 132.7, 132.5, 131.1, 130.2, 129.5, 128.7, 126.5, 121.8, 120.3, 117.2, 105.3; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3173, 3074, 2935, 1771, 1708, 1650, 1582, 1519, 1415, 1348, 1266, 1244, 1083; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{15}H_{10}N_2NaO_4S$ 337.0235, найдено 337.0263 (-2.7 мд).



2-((4-(2-Бромфенил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойная кислота (24x). Это соединение было получено по методике **9** с использованием 2-бром-2'-нитрохалкона (**1x**) (331 мг, 1.00 ммоль). Элюент для хроматографической

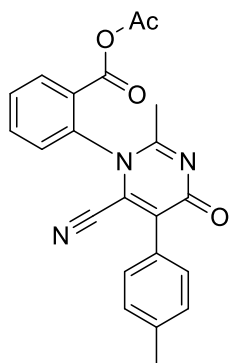
очистки: CH_2Cl_2/CH_3COOH 20:1. Желтое аморфное вещество, т.пл. 157–158 °С (EtOH), R_f 0.37 (EtOAc/гексан/ CH_3COOH 50:50:1). Выход 204 мг (0.53 ммоль, 53%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13.67 (с, 1H), 11.09 (с, 1H), 10.38 (с, 1H), 7.85 (дд, $J = 7.9$, 1.7 Гц, 1H), 7.42 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 7.35 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 7.32–7.24 (м, 1H), 7.21 (тд, $J = 7.6$, 2.0 Гц, 1H), 6.97–6.87 (м, 1H), 6.86–6.77 (м, 1H), 6.27 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$) δ 171.9, 169.1, 168.8, 139.1, 137.2, 132.2, 131.9, 131.8 (2C), 130.9, 130.1, 127.2, 125.2, 122.8, 119.9, 118.6, 104.2; FTIR (KBr, cm^{-1}): 2923,

1771, 1704, 1646, 1584, 1517, 1350, 1236, 1083, 1018; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено $C_{17}H_{11}BrN_2NaO_4$ 408.9794, найдено 408.9787 (1.7 мд).



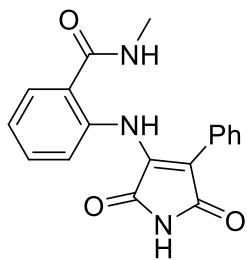
(Z)-2-((3-Амино-1-циано-3-оксо-2-(*p*-толил)проп-1-ен-1-ил)амино)бензойная кислота (28i). В круглодонную колбу объемом 5 мл добавляли 2'-нитрохалкон (**1a**) (253 мг, 1.00 ммоль), HCOOH (46 мг, 38 мкл, 1.00 ммоль), 3 мл ДМСО и водный раствор KCN (130 мг, 2.00 ммоль, 50%

масс.). Реакционную смесь нагревали в масляной бане при 80 °С в течение 1 часа. Смесь затем вылили в 100 мл воды с NaOH (1.00 г) и экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Водную фазу довели HCl (4 мл, 36%) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием смеси CH₂Cl₂/CH₃COOH 20:1. Фиолетовое аморфное вещество, т.пл. 258–260 °С (EtOH). R_f 0.53 (ацетон/CH₃COOH 50:1). Выход 205 мг (0,64 ммоль, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.31 (с, 1H), 7.87 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.04–6.95 (м, 4H), 6.95–6.89 (м, 1H), 6.85 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.19 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 2.23 (с, 3H); ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 171.6, 169.2 (2С), 139.8, 136.6 (3С), 132.1, 131.0, 129.1, 128.0, 127.8 (2С), 120.9, 119.5, 117.1, 21.0; FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 1747, 1678, 1608, 1586, 1491, 1451, 1370, 1294, 1242, 1193, 1151, 1018; HRMS (ESI TOF) m/z : $[M-H]^-$ вычислено для $C_{18}H_{14}N_3NaO_3$ 320.1041; найдено 320.1044 (–0.9 мд).



O-ацетил 2-(6-циано-2-метил-4-оксо-5-(*p*-толил)пиримидин-1(4*H*)-ил)бензойная кислота (29i). В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали (*Z*)-2-((3-Амино-1-циано-3-оксо-2-(*n*-толил)проп-1-ен-1-ил)амино)бензойная кислота (28i) (321 мг, 1.00 ммоль), Ac₂O (1 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 5 минут. По истечении этого времени

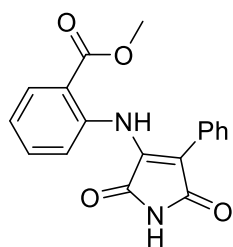
реакционную смесь выливали в 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, и остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь EtOAc/гексан, 1:1. Белое аморфное вещество, т.пл. 194-196 °C (EtOH). R_f 0.33 (EtOAc/гексан 1 : 1). Выход 286 мг (0.74 ммоль, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.17 (дд, *J* = 7.7, 1.6 Гц, 1H), 7.46 (тд, *J* = 7.7, 1.6 Гц, 1H), 7.38 (тд, *J* = 7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.17 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.02 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 6.43 (д, *J* = 6.7 Гц, 1H), 2.70 (с, 3H), 2.41 (с, 3H), 1.98 (с, 3H); ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 171.4, 167.2, 161.9, 160.6, 140.1, 139.4, 135.3, 135.1, 131.4 (2C), 131.0, 128.7 (2C), 126.7, 124.0, 122.3, 119.7, 117.1, 100.2, 25.6, 24.6, 21.6; FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 1743, 1684, 1652, 1606, 1523, 1493, 1387, 1240, 1095, 1057, 1012; HRMS (ESI TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ вычислено C₂₂H₁₇N₃NaO₄ 410.1111, найдено 410.1111 (0.0 мд).



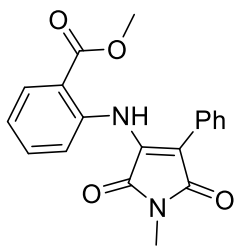
2-((2,5-Диоксо-4-фенил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил)амино)-*N*-метилбензамид (30). В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 2-((2,5-диоксо-4-фенил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил)амино)бензойную кислоту (24a) (308

мг, 1.00 ммоль), MeCN (1 мл), гидрохлорид метиламина (335 мг, 5.00 ммоль) и CDI (194 мг, 1.20 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 минут. По истечении этого времени реакционную смесь вылили в 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл).

Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, и остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь EtOAc/гексан, 1:1. Желтая жидкость, R_f 0.52 (EtOAc/гексан 1 : 1). Выход 308 мг (0.96 ммоль, 96%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.66 (с, 1H), 7.62 (с, 1H), 7.43 (дд, $J = 7.7$, 1.6 Гц, 1H), 7.23–7.13 (м, 3H), 7.13–7.02 (м, 2H), 6.91 (тд, $J = 7.6$, 1.2 Гц, 1H), 6.84 (тд, $J = 7.8$, 1.6 Гц, 1H), 6.34 (кв, $J = 4.9$ Гц, 1H), 6.17 (дд, $J = 8.2$, 1.2 Гц, 1H), 3.05 (д, $J = 4.8$ Гц, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171.9, 169.2, 168.1, 137.3, 135.9, 130.7, 129.9 (2C), 129.7, 127.9, 127.6 (2C), 126.7, 122.7, 122.4, 121.9, 105.8, 27.0; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3236, 1703, 1640, 1512, 1449, 1355, 1280, 1242; HRMS (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_3$ 344.1006, найдено 344.1012 (–1.7 мд).



Метил-2-((2,5-диоксо-4-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензоат (31). В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 2-((2,5-диоксо-4-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойную кислоту (**24a**) (308 мг, 1,00 ммоль), MeOH (10 мл) и H_2SO_4 (49 мг, 0,5 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. По истечении этого времени реакционную смесь выливали в 50 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, и остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент: EtOAc/гексан 1:3–1:1). Желтый порошок, т. пл. 179–180 °C (EtOH); R_f 0.65 (EtOAc/гексан 1 : 1). Выход 273 мг (0.85 ммоль, 85%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.39 (с, 1H), 7.99 (м, 1H), 7.57 (с, 1H), 7.25–7.15 (м, 3H), 7.10 (м, 2H), 6.97–6.85 (м, 2H), 6.15 (дд, $J = 8.1$, 1.6 Гц, 1H), 3.99 (с, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171.6, 168.2, 168.2, 138.9, 135.4, 132.6, 131.1, 130.0 (2C), 129.5, 128.2, 127.7 (2C), 122.6, 121.0, 117.1, 107.3, 52.7; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3245, 2820, 1769, 1605, 1521, 1399, 1236, 1165, 1081; HRMS (ESI TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 345.0846, найдено 345.0845 (–0.3 мд).



Метил-2-((1-метил-2,5-диоксо-4-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензоат (32). В круглодонную колбу

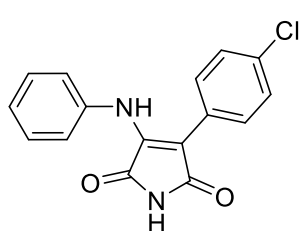
объемом 5 мл, оснащенную магнитной мешалкой, помещали

2-((2,5-диоксо-4-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-

ил)амино)бензойную кислоту (**24a**) (308 мг, 1.00 ммоль), ДМСО (1 мл),

Me₂SO₄ (277 мг, 2.20 ммоль) и NaN (53 мг, 2.2 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. По истечении этого времени

реакционную смесь выливали в 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, и остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь EtOAc/гексан, 1:3. Желтый порошок, т. пл. 129–130 °С (EtOH), R_f 0.61 (EtOAc/гексан 1 : 5). Выход 315 мг (0.94 ммоль, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.36 (с, 1H), 8.01–7.95 (м, 1H), 7.22–7.16 (м, 3H), 7.12–7.08 (м, 2H), 6.93–6.88 (м, 2H), 6.16–6.11 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.15 (с, 3H); ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 172.3, 168.7, 168.2, 139.1, 135.0, 132.6, 131.0, 130.0 (2C), 129.8, 128.0, 127.6 (2C), 122.1, 121.0, 117.0, 106.4, 52.6, 24.3; FTIR (KBr, cm⁻¹): 3254, 2850, 1791, 1586, 1503, 1432, 1211, 1143, 1081, 1071; HRMS (ESI TOF) m/z [M+Na]⁺ вычислено C₁₉H₁₆N₂NaO₄ 359.1002, найдено 359.1007 (–1.4 мд).



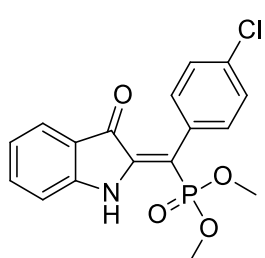
3-(4-Хлорфенил)-4-(фениламино)-1H-пиррол-2,5-дион (33). В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали 2-((4-(4-хлорфенил)-2,5-

диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино)бензойную кислоту (**24k**) (342 мг, 1.00 ммоль), гидрохлорид имидазола (2 г, 19.23 ммоль) и нагревали при 300 градусах при перемешивании в течение 3 часов. По истечении этого времени реакционную смесь выливали в 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Органическую фазу концентрировали на роторном испарителе, и остаток очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь EtOAc/гексан, 1:3. Желтый порошок, т. пл. 198–201 °С (EtOH), R_f 0.17 (EtOAc/гексан 1:3). Выход 98 мг (0.33 ммоль, 33%). ¹H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.82 (с, 1H), 9.59 (с, 1H), 7.10 (дд, *J* = 8.6, 3.5 Гц, 2H), 7.05–6.96 (м, 2H), 6.94–6.86 (м, 3H), 6.73 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H); ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 172.8, 168.9, 138.2, 137.4, 131.2, 130.8 (2С), 129.0, 127.9 (2С), 126.9 (2С), 123.8, 121.9 (2С), 101.1. FTIR (KBr, см⁻¹): 2820, 1770, 1605, 1515, 1399, 1236, 1166, 1079; HRMS (ESI TOF) вычислено *m/z* [M+Na]⁺ C₁₆H₁₁ClN₂NaO₂ 321.0401, найдено 321.0410 (-2.8 мд).

Общая методика получения диметил(*Z*)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов 34

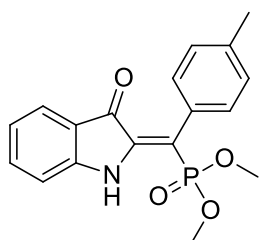
Методика 10. В круглодонную колбу объемом 10 мл помещали 2'-нитрохалкон **1**, MeOH (1 мл), P(OMe)₃ (471 мкл, 496 мг, 4.0 ммоль) и K₂CO₃ (280 мг, 2.00 ммоль) и кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течение 1 часа. После исчезновения исходного соединения (контроль ТСХ) реакционную смесь концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали колоночной хроматографией (EtOAc/гексан, 1:2, об/об). В качестве альтернативы, продукты можно перекристаллизовать из бензола/гексана 1:5.



Диметил (Z)-((4-хлорфенил)(3-оксоиндолин-2-илиден)метил)фосфонат (34d): Это соединение было получено по методике **10** с использованием 4-хлор-2'-нитрохалкона (**1d**) (574 мг, 2.00 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:2. Красный

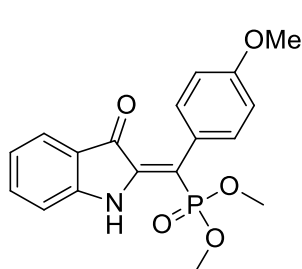
порошок, т.пл. 131.1–132.3 °С, *R_f* 0.3 (EtOAc/гексан, 1:2, v/v). Выход 225 мг (0.62 ммоль, 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.41 (с, 1H), 7.51–7.48 (м, 1H), 7.45 (тд, *J* = 7.8, 1.3 Гц, 1H), 7.39–7.32 (м, 2H), 7.21–7.15 (м, 2H), 6.92–6.84 (м, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.72 (с, 3H); ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 185.3 (д, *J* = 17.6 Гц), 152.2, 143.9 (д, *J* = 6.6 Гц), 137.4, 134.1 (д, *J* = 3.2 Гц), 131.3, 131.2, 128.9, 128.9, 125.4, 120.9, 120.5 (д, *J* = 3.7 Гц), 111.6, 104.1 (д, *J* = 176.7 Гц), 53.1, 53.1; ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃) δ 20.64; FTIR (*v*_{max}, см⁻¹): 3314, 1697, 1588, 1463,

1317, 1299, 1243; HRMS (ESI TOF) m/z $[M+Na]^+$ вычислено $C_{17}H_{15}ClNNaO_4P$ 386.0319, найдено 386.0310 (2.5 мд).



Диметил (Z)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(п-толил)метил)фосфонат (34i): Это соединение было получено по методике **10** с использованием 4-метил-2'-нитрохалкона (**1i**) (534 мг, 2.00 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:2. Красный порошок, т.пл.

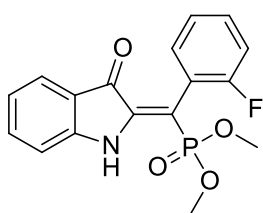
159.9–161.1 °C, R_f 0.4 (EtOAc/гексан, 1:2, v/v). Выход 199 мг (0.58 ммоль, 29%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.42 (уш. с, 1H), 7.49 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.44 (ддд, $J = 8.1, 7.3, 1.3$ Гц, 1H), 7.23–7.18 (м, 2H), 7.14 (дд, $J = 8.1, 1.9$ Гц, 2H), 6.92–6.82 (м, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 2.39 (с, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 185.3 (д, $J = 17.9$ Гц), 152.2, 143.8 (д, $J = 7.1$ Гц), 137.9 (д, $J = 2.6$ Гц), 137.2, 129.6, 129.5, 129.5, 129.5, 125.3, 120.7 (д, $J = 3.6$ Гц), 120.6, 111.5, 105.8 (д, $J = 174.6$ Гц), 53.1, 53.0, 21.5; ^{31}P ЯМР (162 МГц, $CDCl_3$) δ 21.29; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3257, 2949, 1705, 1514, 1578, 1463, 1239; HRMS (ESI TOF) m/z $[M+Na]^+$ вычислено $C_{18}H_{18}NNaO_4P$ 366.0866, найдено 366.0875 (–2.6 мд).



Диметил (Z)-((4-метоксифенил)(3-оксоиндолин-2-илиден)метил)фосфонат (34k): Это соединение было получено по методике **10** с использованием 4-метокси-2'-нитрохалкона (**1k**) (560 мг, 2.00 ммоль). Элюент для препаративной колоночной хроматографии: EtOAc/гексан,

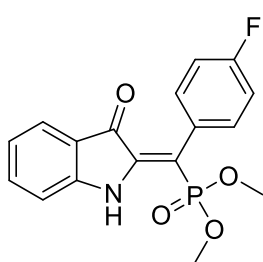
1:2. Красный порошок, т.пл. 166.4–167.2 °C, R_f 0.34 (EtOAc/гексан, 1:2, v/v). Выход 244 мг (0.68 ммоль, 34%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.43 (с, 1H), 7.52–7.47 (м, 1H), 7.43 (ддд, $J = 8.5, 7.3, 1.4$ Гц, 1H), 7.19 (дд, $J = 8.7, 2.0$ Гц, 2H), 6.93 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.89–6.82 (м, 2H), 3.83 (с, 3H), 3.74 (с, 3H), 3.71 (с, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 185.3 (д, $J = 17.7$ Гц), 159.5 (д, $J = 2.4$ Гц), 152.1, 143.8 (д, $J = 7.4$ Гц), 137.2, 131.0, 131.0, 125.3, 124.5 (д, $J = 3.3$ Гц), 120.7 (д, $J = 3.7$ Гц), 120.6, 114.1, 114.1, 111.5, 105.6 (д, $J = 174.6$ Гц), 55.3, 53.1, 53.0; ^{31}P ЯМР (162 МГц, $CDCl_3$) δ 21.38; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3268, 2926, 2851, 1701,

1624, 1590, 1510, 1471, 1289, 1236, 1175, 1020; HRMS (ESI TOF) m/z $[M+Na]^+$ вычислено $C_{18}H_{18}NNaO_5P$ 382.0815, найдено 382.0819 (−1.0 мд).



Диметил (Z)-((2-фторфенил)(3-оксоиндолин-2-илиден)метил)фосфонат (34l): Это соединение было получено по методике **10** с использованием 2-фтор-2'-нитрохалкона (**1l**) (542 мг, 2.00 ммоль). Элюент для препаративной

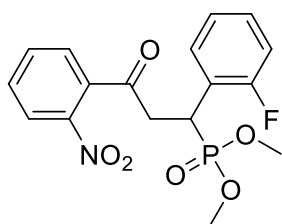
колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:2. Оранжевый порошок, т.пл. 160.5–162.4 °С, R_f 0.34 (EtOAc/гексан, 1:2, v/v). Выход 174 мг (0.5 ммоль, 25%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.47(с, 1H), 7.51(д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.45(т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.36(кв, $J = 7.7$, 6.8 Гц, 1H), 7.20(п, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.11(т, $J = 9.0$ Гц, 1H), 6.94–6.85(м, 2H), 3.80(д, $J = 11.2$ Гц, 3H), 3.72(д, $J = 11.4$ Гц, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 185.3(д, $J = 17.6$ Гц), 160.9(дд, $J = 245.2$, 6.6 Гц), 152.3, 144.7(д, $J = 6.5$ Гц), 137.4, 131.5, 131.5, 131.5, 131.4, 131.0, 130.0, 129.9, 129.9, 124.4(дд, $J = 3.6$, 2.2 Гц), 125.7, 124.4, 120.3(тд, $J = 8.6$, 8.2, 3.2 Гц), 115.6(д, $J = 1.8$ Гц), 115.4(д, $J = 1.8$ Гц), 111.6, 96.9(д, $J = 180.3$ Гц), 53.2(дд, $J = 4.7$, 2.7 Гц), 53.0(д, $J = 5.8$ Гц); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -114.34; ^{31}P ЯМР (162 МГц, $CDCl_3$) δ 20.83; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3253, 1708, 1596, 1461, 1242; HRMS (ESI TOF) m/z $[M+Na]^+$ вычислено $C_{17}H_{15}FNNaO_4P$ 370.0615, найдено 370.0629 (−3.8 мд).



Диметил (Z)-((4-фторфенил)(3-оксоиндолин-2-илиден)метил)фосфонат (34m): Это соединение было получено по методике **10** с использованием 4-фтор-2'-нитрохалкона (**1m**) (542 мг, 2.00 ммоль). Элюент для препаративной

колоночной хроматографии: EtOAc/гексан, 1:2. Оранжевый порошок, т.пл. 160.5–162.4 °С, R_f 0.34 (EtOAc/гексан, 1:2, v/v). Выход 174 мг (0.5 ммоль, 25%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.47(с, 1H), 7.51(д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.45(т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.36(кв, $J = 7.7$, 6.8 Гц, 1H), 7.20(п, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.11(т, $J = 9.0$ Гц, 1H), 6.94–6.85(м, 2H), 3.80(д, $J = 11.2$ Гц, 3H), 3.72(д, $J = 11.4$ Гц, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 185.3(д, $J = 17.6$ Гц),

160.9 (дд, $J = 245.2$, 6.6 Гц), 152.3, 144.7 (д, $J = 6.5$ Гц), 137.4, 131.5, 131.5, 131.5, 131.4, 131.0, 130.0, 129.9, 129.9, 124.4 (дд, $J = 3.6$, 2.2 Гц), 125.7, 124.4, 120.3 (тд, $J = 8.6$, 8.2, 3.2 Гц), 115.6 (д, $J = 1.8$ Гц), 115.4 (д, $J = 1.8$ Гц), 111.6, 96.9 (д, $J = 180.3$ Гц), 53.2 (дд, $J = 4.7$, 2.7 Гц), 53.0 (д, $J = 5.8$ Гц); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -114.34; ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ 20.83; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3253, 1708, 1596, 1461, 1242; HRMS (ESI TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FNNaO}_4\text{P}$ 370.0615, найдено 370.0629 (-3.8 мд).



(1-(2-Фторфенил)-3-(2-нитрофенил)-3-

оксопропил)фосфонат (43I): В круглодонную колбу объемом 10 мл помещали 2-фтор-2'-нитрохалкон (**11**) (542 мг, 2.00 ммоль), MeOH (1 мл), $\text{P}(\text{OMe})_3$ (471 мкл, 496 мг, 4.0 ммоль) и K_2CO_3 (280 мг, 2.00 ммоль) и нагревали при температуре 40 °С при интенсивном перемешивании в течение 1 часа. После исчезновения исходного соединения (контроль ТСХ) реакционную смесь концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали колоночной хроматографией (EtOAc). Выход 61 мг (0.16 ммоль, 8%), получен вместе с непрореагировавшим халконом (**11**, 227 мг, 42%) и диметил (*Z*)-((2-фторфенил)(3-оксоиндолин-2-илиден)метил)фосфонатом (**34I**, 83 мг, 12%). Бесцветная жидкость, R_f 0.27 (EtOAc). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.69 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.64 – 7.55 (м, 1H), 7.45 (тт, $J = 7.5$, 2.2 Гц, 1H), 7.33 – 7.22 (м, 2H), 7.17 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.10 (т, $J = 9.2$ Гц, 1H), 4.35 (ддд, $J = 23.0$, 9.6, 4.5 Гц, 1H), 3.79 (д, $J = 10.8$ Гц, 3H), 3.73 – 3.50 (м, 2H), 3.59 (д, $J = 10.7$ Гц, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 198.6 (д, $J = 16.2$ Гц), 160.8 (дд, $J = 247.2$, 7.3 Гц), 145.5, 137.2 (д, $J = 1.4$ Гц), 134.3, 130.8, 129.8 (дд, $J = 5.0$, 3.2 Гц), 129.3 (дд, $J = 8.4$, 3.3 Гц), 127.5, 124.5, 124.4 (т, $J = 3.2$ Гц), 122.4 (дд, $J = 14.4$, 7.3 Гц), 115.7 (дд, $J = 22.7$, 2.6 Гц), 53.6 (д, $J = 7.0$ Гц), 53.2 (д, $J = 7.0$ Гц), 42.2 (т, $J = 1.7$ Гц), 30.8 (дд, $J = 142.0$, 2.9 Гц); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -116.08; ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ 28.93, 28.90; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 2957, 2850, 1711, 1527, 1492, 1456, 1347, 1249, 1233, 1183, 1025; HRMS (ESI TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FNNaO}_6\text{P}$

оксопропил)фосфонат (**43I**): В круглодонную колбу объемом 10 мл помещали 2-фтор-2'-нитрохалкон (**11**) (542 мг, 2.00 ммоль), MeOH (1 мл), $\text{P}(\text{OMe})_3$ (471 мкл, 496 мг, 4.0 ммоль) и K_2CO_3 (280 мг, 2.00 ммоль) и нагревали при температуре 40 °С при интенсивном перемешивании в течение 1 часа. После исчезновения исходного соединения (контроль ТСХ) реакционную смесь концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали колоночной хроматографией (EtOAc). Выход 61 мг (0.16 ммоль, 8%), получен вместе с непрореагировавшим халконом (**11**, 227 мг, 42%) и диметил (*Z*)-((2-фторфенил)(3-оксоиндолин-2-илиден)метил)фосфонатом (**34I**, 83 мг, 12%). Бесцветная жидкость, R_f 0.27 (EtOAc). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.69 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.64 – 7.55 (м, 1H), 7.45 (тт, $J = 7.5$, 2.2 Гц, 1H), 7.33 – 7.22 (м, 2H), 7.17 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.10 (т, $J = 9.2$ Гц, 1H), 4.35 (ддд, $J = 23.0$, 9.6, 4.5 Гц, 1H), 3.79 (д, $J = 10.8$ Гц, 3H), 3.73 – 3.50 (м, 2H), 3.59 (д, $J = 10.7$ Гц, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 198.6 (д, $J = 16.2$ Гц), 160.8 (дд, $J = 247.2$, 7.3 Гц), 145.5, 137.2 (д, $J = 1.4$ Гц), 134.3, 130.8, 129.8 (дд, $J = 5.0$, 3.2 Гц), 129.3 (дд, $J = 8.4$, 3.3 Гц), 127.5, 124.5, 124.4 (т, $J = 3.2$ Гц), 122.4 (дд, $J = 14.4$, 7.3 Гц), 115.7 (дд, $J = 22.7$, 2.6 Гц), 53.6 (д, $J = 7.0$ Гц), 53.2 (д, $J = 7.0$ Гц), 42.2 (т, $J = 1.7$ Гц), 30.8 (дд, $J = 142.0$, 2.9 Гц); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -116.08; ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ 28.93, 28.90; FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 2957, 2850, 1711, 1527, 1492, 1456, 1347, 1249, 1233, 1183, 1025; HRMS (ESI TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FNNaO}_6\text{P}$

370.0670, найдено 370.0674 (-1.0 мд).

Методика 11. (1-(2-Фторфенил)-3-(2-нитрофенил)-3-оксопропил)фосфонат (**43l**) (50 мг, 0.13 ммоль) был введен в условия методики **10** вместо халкона **1l**, используя следующие количества реагентов: этанол (0.5 мл), P(OMe)₃ (30 мкл, 31 иг, 0.25 ммоль), K₂CO₃ (280 мг, 2.00 ммоль). В результате диметил (Z)-((2-фторфенил)(3-оксоиндолин-2-илиден)метил)фосфонат (**34l**) был получен с выходом 12 мг (0.035 моль, 27%).

Методика 12. Кислотно-катализируемая изомеризация (Z)-34d в (E)-34d.

В круглодонную колбу объемом 10 мл помещали диметил-(Z)-((4-хлорфенил)(3-оксоиндолин-2-илиден)метил)фосфонат **34d** (72 мг, 0.2 ммоль), CH₂Cl₂ (0.5 мл), H₃PO₄ (0.5 мл), H₂SO₄ (0.5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. После исчезновения исходного вещества (контроль по ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой, нейтрализовали NaHCO₃ (10 г) и экстрагировали CH₂Cl₂ (4 × 20 мл). Органическую фазу сконцентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (EtOAc). Выход (**E**)-**34d** составил 49 мг (0.13 ммоль, 67%). R_f 0.3 (EtOAc). Ввиду быстрой обратной изомеризации (около 10 минут в CDCl₃) нам удалось лишь зафиксировать образование смеси изомеров. Аналогичный индекс удержания для (**E**)-изомера был получен при облучении ТСХ-пластины ультрафиолетом (365 нм, 3W, LED) в течение 30 секунд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ВЫВОДЫ)

1. Обнаружена новая необычная трансформация включающая присоединение по Михаэлю бензилцианидов к 2'-нитрохалконам с последующим *inco*-замещением нитрогруппы с образованием 1-тетралонов путем внутримолекулярной реакции замещения нитро-группы при взаимодействии 2'-нитрохалконов с бензилцианидами.
2. Показано, что методология *inco*-замещения была расширена на примере получения 1-инданонов, начиная с аналогичных 2'-нитрохалконов. Реакция протекает в буферной системе KCN-TsOH и представляет собой хорошую альтернативу реакции Хека на 2'-галогенхалконах
3. Обнаружено, что найденная методология, используя дополнительные превращения, может быть применена для получения азепиновой и индольной системам. Примечательным является диастереоселективность восстановления тетралоновой системы, что демонстрирует возможности данных соединений для осуществления стереоселективных превращений.
4. Показана возможность диверсификации реакции 2'-нитрохалконов в присутствии KCN, приводящая 3-(2-карбокسانيлино)-4-фенилмалеимидов путем реакции Байера-Древсона и последующей рециклизации в присутствии KCN.
5. Химия 3-цианокетонов расширена реакцией с фосфонатами, что позволило получить ранее неизвестные диметил (Z)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонаты, что является важным прецедентом реакции Кадогана-Сандберга, поскольку триметилфосфит в данном случае выполняет роль как нуклеофила, так и восстановителя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang, K.-L. Perspectives on the Role of Isoliquiritigenin in Cancer / K.-L. Wang, Y.-C. Yu, S.-M. Hsia // *Cancers* – 2021. – V. 13. – P. 115.
2. Neumann, H. F. Bioavailability and Cardiometabolic Effects of Xanthohumol: Evidence from Animal and Human Studies / H. F. Neumann, J. Frank, S. Venturelli, S. Egert // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2022. – V. 66. – P. 2100831.
3. Golmei, P. Unveiling the Therapeutic Potential of Butein: A Comprehensive Review / P. Golmei, S. Kasna, S. Kumar // *Health Sci. Rev.* – 2024. – V. 13. – P. 100197.
4. Khanam, S. Therapeutic Indication of Phloridzin: A New Gleam for Metabolic Disorders / S. Khanam, A. Mishra, A. Shahid, N. M. Pujari // *Phytomed. Plus* – 2022. – V. 2. – № 1. – P. 100200.
5. Patel, D. K. Exploring the Health Beneficial Properties of Okanin and Isookanin in Human Complications / D. K. Patel // *Pharmacol. Res. – Mod. Chin. Med.* – 2024. – V. 12. – P. 100465.
6. Aksenov, N. A. Recent Advances in Chemistry of β -Cyano Ketones / N. A. Aksenov, D. A. Aksenov, A. E. Kurlikov, I. V. Aksenova, A. V. Aksenov // *Russ. Chem. Bull.* – 2025. – V. 74, № 2. – P. 305–327.
7. Allen, C. F. H. α -Phenyl- β -Benzoylpropionitrile / C. F. H. Allen, R. K. Kimball // *Org. Synth.* – 1930. – V. 10. – P. 80.
8. Ciller, J. A. Liebigs Annalen der Chemie / J. A. Ciller, C. Seoane, J. L. Soto // *Liebigs Ann. Chem.* – 1985. – V. 1985. – P. 51.
9. Leyva-Acuña, M. A. Microwave-Assisted Synthesis of β -Cyanoketones under Bucherer–Bergs Conditions and Their Antimicrobial Evaluation and In Silico Studies / M. A. Leyva-Acuña, F. Delgado-Vargas, G. Lopez-Angulo, Y. P. Ahumada-Santos, I. A. Rivero, S. Durán-Pérez, J. Montes-Avila // *Russ. J. Org. Chem.* – 2023. – V. 59. – № 9. – P. 1598-1609.

10. Dotzauer, S. A CO₂-Mediated Conjugate Cyanide Addition to Chalcones / S. Dotzauer, G. B. Hadaf, F. S. Kamounah, A. Kadziola, J.-W. Lee // *Catalysts* – 2020. – V. 10. – № 12. – P. 1481.
11. Kawasaki, Y. Acetylcyanation of Aldehydes with Acetone Cyanohydrin and Isopropenyl Acetate by Cp*₂Sm(thf)₂ / Y. Kawasaki, A. Fujii, Y. Nakano, S. Sakaguchi, Y. Ishii // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – № 11. – P. 4214-4216.
12. Morlacchi, V. Electrocatalytic Hydrogen Evolution Reaction Enabling Cyanation of Electron-Poor Carbons with Acetone Cyanohydrin / V. Morlacchi, C. Momoli, M. Ndrira, M. Aschi, A. Arcadi, L. Palombi // *Eur. J. Org. Chem.* – 2024. – V. 27. – № 22. – P. e202400236.
13. Iida, H. An Efficient Conjugate Hydrocyanation of Chalcones and Related Enones with TMSCN under Solvent- and Additive-Free Microwave Conditions / H. Iida, T. Moromizato, H. Hamana, K. Matsumoto // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – № 11. – P. 2037-2039.
14. Yang, J. Highly Efficient Syntheses of β-Cyanoketones via Conjugate Addition of Me₃SiCN to Aromatic Enones / J. Yang, F. Chen // *Chin. J. Chem.* – 2010. – V. 28. – № 6. – P. 981-987.
15. Yang, J. The Highly Efficient 1,4-Addition of TMSCN to Aromatic Enones Catalyzed by CsF with Water as the Additive / J. Yang, Y. Wang, S. Wu, F. X. Chen // *Synlett* – 2009. – № 20. – P. 3365-3367.
16. Oskouie, A. A. Thiourea-Functionalized Magnetic Hydroxyapatite as a Recyclable Inorganic–Organic Hybrid Nanocatalyst for Conjugate Hydrocyanation of Chalcones with TMSCN / A. A. Oskouie, S. Taheri, L. Mamani, A. Heydari // *Catal. Commun.* – 2020. – V. 72. – № 5. – P. 6-10.
17. Strappaveccia, G. Synthesis of β-Cyano Ketones Promoted by a Heterogeneous Fluoride Catalyst / G. Strappaveccia, T. Angelini, L. Bianchi, S. Santoro, O. Piermatti, D. Lanari, L. Vaccaro // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – V. 358. – № 13.
18. Yang, J. Highly Efficient Cs₂CO₃-Catalyzed 1,4-Addition of Me₃SiCN to Enones with Water as the Additive / J. Yang, Y. Shen, F. X. Chen // *Synthesis* – 2010. – № 8. – P. 1325-1333.

19. Guo, S. Tetraarylphosphonium Inner-Salts (TAPIS) as Both Lewis Base Catalyst and Phase Tag / S. Guo, X. Mi // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – № 30. – P. 2881-2884.
20. Lin, S. Cyanation of α,β -Unsaturated Enones by Malononitrile in Open Air under Metal-Catalyst-Free Conditions / S. Lin, Y. Wei, F. Liang // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – P. 9879-9881.
21. Dong, H. Synthesis of β -Cyanopropan-1-one Derivatives by Domino Reaction / H. R. Dong, W. J. Dong, R. S. Li, Y. M. Hu, H. S. Dong, Z. X. Xie // *Green Chem.* – 2014. – V. 16. – № 7. – P. 3454–3457.
22. Li, Z. Conjugate Hydrocyanation of Chalcone Derivatives Using Ethyl Cyanoacetate as an Organic Cyanide Source / Z. Li, J. Yin // *Chin. J. Chem.* – 2017. – V. 35. – № 7.
23. Li, Z. Conjugate Hydrocyanation of Aromatic Enones Using Potassium Hexacyanoferrate (II) as an Eco-Friendly Cyanide Source / Z. Li, C. Liu, Y. Zhang, R. Li, B. Ma, J. Yang // *Synlett.* – 2012. – V. 23, № 17. – P. 2567–2571.
24. Provencher, B. A. Structural Study-Guided Development of Versatile Phase-Transfer Catalysts for Asymmetric Conjugate Additions of Cyanide / B. A. Provencher, K. J. Bartelson, Y. Liu, B. M. Foxman, L. Deng // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – V. 50. – № 45. – P. 10565-10569.
25. Kurono, N. Asymmetric Hydrocyanation of α,β -Unsaturated Ketones into β -Cyano Ketones with the $[\text{Ru}(\text{phgly})_2(\text{binap})]/\text{C}_6\text{H}_5\text{OLi}$ Catalyst System / N. Kurono, N. Nii, Y. Sakaguchi, M. Uemura, T. Ohkuma // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – V. 50. – № 24. – P. 5541-5544.
26. Yang, J. Chiral Sodium Phosphate Catalyzed Enantioselective 1,4-Addition of TMSCN to Aromatic Enones / J. Yang, S. Wu, F.-X. Chen // *Synlett* – 2010. – V. 18. – P. 2725-2728.
27. Dong, C. Enantioselective Conjugate Addition of Cyanide to Chalcones Catalyzed by a Magnesium-Py-BINMOL Complex / C. Dong, T. Song, X. F. Bai, Y. M. Cui, Z. Xu, L. W. Xu // *Catal. Sci. Technol.* – 2015. – V. 5, № 10. – P. 4755–4759.

28. Wang, Y. F. Highly Efficient Asymmetric Conjugate Hydrocyanation of Aromatic Enones by an Anionic Chiral Phosphate Catalyst / Y. F. Wang, W. Zeng, M. Sohail, J. Guo, S. Wu, F. X. Chen // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – № 21. – P. 4624–4633.
29. Zhang, J. Magnesium Complexes as Highly Effective Catalysts for Conjugate Cyanation of α,β -Unsaturated Amides and Ketones / J. Zhang, X. Liu, R. Wang // *Chem. – Eur. J.* – 2014. – V. 20. – № 17. – P. 4911-4915.
30. Biswas, A. Copper-Catalyzed Enantioselective Acylcyanation of Alkenes / A. Biswas, S. Srikriya, P. Anbarasan // *Org. Lett.* – 2025. – V. 27. – № 31. – P. 8481-8486.
31. Aksenov, N. A. Synthesis of 2-(1*H*-Indol-2-yl) Acetamides via Brønsted Acid-Assisted Cyclization Cascade / N. A. Aksenov, D. A. Aksenov, A. A. Skomorokhov, L. A. Prityko, A. V. Aksenov, G. D. Griaznov, M. Rubin // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85, № 19. – P. 12128–12146.
32. Al-Hajjar, F. H. Reactions of α,β -Unsaturated Ketones with Cyanoacetamide / F. H. Al-Hajjar, A. A. Jarrar // *J. Heterocycl. Chem.* – 1980. – V. 17. – № 7. – P. 1521-1525.
33. Feng, H. Synthesis of Polysubstituted Pyridines under Combined Microwave and Ultrasound Irradiation: K_2CO_3 -Promoted Tandem Addition/Cyclization/Hydrogen Shift Process / H. Feng, Y. Li, E. V. Van der Eycken, Y. Peng, G. Song // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – № 9. – P. 1160-1162.
34. Essawy, A. Synthesis and Some Reactions of 3-Cyano-4-Phenyl-6-[1-(2-Methoxynaphthalenyl)]-2-Pyridone / A. Essawy, M. El-Garby Younes, A. Z. M. Heikal // *Rev. Roum. Chim.* – 1981. – V. 26. – № 8. – P. 1141-1148.
35. Rashad, A. E. Synthesis and Anti-Avian Influenza Virus (H5N1) Evaluation of Some Novel Nicotinonitriles and Their *N*-Acyclic Nucleosides / A. E. Rashad, A. H. Shamroukh, M. A. El Hashash, A. F. El Farargy, N. M. Yousif, M. A. Salama, M. El-Shahat // *J. Heterocycl. Chem.* – 2012. – V. 49, № 5. – P. 1130–1135.

36. Song, Y. Crown Ether Complex Cation Ionic Liquids: Preparation and Applications in Organic Reactions / Y. Song, H. Jing, B. Li, D. Bai // *Chem. – Eur. J.* – 2011. – V. 17. – № 30. – P. 8731-8738.
37. Ren, Y.-M. The Michael Addition of Active Methylene Compounds to Chalcone Derivatives Using a Catalytic Amount of Iodine and K_2CO_3 at Room Temperature / Y.-M. Ren, C. Cai // *J. Chem. Res.* – 2011. – V. 35. – № 3. – P. 176-178.
38. Chen, Q. Mesoporous SBA-15 with Short Mesochannels Immobilized Natural Quinine for Asymmetric Michael Addition of Chalcones / Q. Chen, C. Xin, L. L. Lou, K. Yu, F. Ding, S. Liu // *Catal. Lett.* – 2011. – V. 141, № 9. – P. 1378–1383.
39. Castro-Osma, J. A. Quinine Catalysed Asymmetric Michael Additions in a Sustainable Solvent / J. A. Castro-Osma, J. W. Comerford, S. Heath, O. Jones, M. Morcillo, M. North // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5, № 5. – P. 3678–3685.
40. Yang, W. Squaramide-Catalyzed Enantioselective Michael Addition of Malononitrile to Chalcones / W. Yang, Y. Jia, D.-M. Du // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – P. 332-338.
41. Nguyen, T. T. T. Access to 2-Amino-3-Arylthiophenes by Base-Catalyzed Redox Condensation Reaction Between Arylacetonitriles, Chalcones, and Elemental Sulfur / T. T. T. Nguyen, V. A. Le, P. Retailleau, T. B. Nguyen // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – V. 362. – № 1. – P. 160–165.
42. Cossentini, M. Conjugate Addition in Phase Transfer Catalysis Conditions: Reactions of α -Enones with Arylacetonitriles / M. Cossentini, J. Seyden-Penne // *Synth. Commun.* – 1985. – V. 15. – № 8. – P. 689–696.
43. Chen, D.-Y. Organo-Catalyzed Michael Addition of 2-Fluoro-2-Arylacetonitriles / D.-Y. Chen, S. Song, L.-Y. Chen, X. Ren, Y. Li // *Tetrahedron Lett.* – 2021. – V. 68. – P. 152919.
44. Shimizu, S. Water-Soluble Calixarenes as New Inverse Phase-Transfer Catalysts: Their Application to Aldol-Type Condensation and Michael Addition Reactions in Water / S. Shimizu, S. Shirakawa, T. Suzuki, Y. Sasaki // *Tetrahedron.* – 2001. – V. 57. – № 29. – P. 6169–6173.

45. Muralidharan, V. Design and Synthesis of Novel 4-(4-Fluoro-3-Methylphenyl)-6-(Substituted Aryl)-1,6-Dihydropyrimidin-2-ol Derivatives as Potent Anti-Inflammatory and Analgesic Agents / V. Muralidharan, S. Raja, A. Deepti // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* – 2019. – V. 12. – № 4. – P. 251–256.
46. Bunce, R. A. (\pm)-2-Aryl-2,3-Dihydro-4(1*H*)-Quinolinones by a Tandem Reduction-Michael Addition Reaction / R. A. Bunce, B. Nammalwar // *J. Heterocycl. Chem.* – 2011. – V. 48. – № 4. – P. 613–619.
47. Takeda, K. Identification of Novel Glucocerebrosidase Chaperones by Unexpected Skeletal Rearrangement Reaction / K. Takeda, T. Watanabe, J. R. Smith, D. Vesey et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2023. – V. 96. – P. 129531.
48. Chusov, D. Reductive Amination without an External Hydrogen Source / D. Chusov, B. List // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – № 20. – P. 5199–5201.
49. Annunziata, R. 4(1*H*)-Quinolinone Alkaloids. An Efficient Synthesis of Graveoline by Palladium-Catalysed Reductive *N*-Heterocyclisation / R. Annunziata, S. Cenini, G. Palmisano, S. Tollari // *Synth. Commun.* – 1996. – V. 26. – № 3. – P. 495–501.
50. Barros, A. Reductive Coupling Reactions of 2-Nitrochalcones and Their β -Hydroxy-Analogues: New Syntheses of 2-Arylquinoline and 2-Aryl-4-Hydroxyquinoline Derivatives / A. Barros, A. Dias, A. Silva // *Monatsh. Chem.* – 2007. – V. 138. – P. 585–594.
51. Akazome, M. Palladium Complex-Catalyzed Reductive *N*-Heterocyclization of Nitroarenes: Novel Synthesis of Indole and 2*H*-Indazole Derivatives / M. Akazome, T. Kondo, Y. Watanabe // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – № 12. – P. 3375–3380.
52. Okuro, K. Ionic Diamine Rhodium Complex Catalyzed Reductive *N*-Heterocyclization of 2-Nitrovinylarenes / K. Okuro, J. Gurnham, H. Alper // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – № 11. – P. 4715–4720.

53. Yang, K. Diborane-Mediated Deoxygenation of *o*-Nitrostyrenes to Form Indoles / K. Yang, F. Zhou, Z. Kuang, G. Gao, T. G. Driver, Q. Song // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – № 16. – P. 4088–4091.
54. Jin, H. Gold-Catalyzed C–H Annulation of Anthranils with Alkynes: A Facile, Flexible, and Atom-Economical Synthesis of Unprotected 7-Acylindoles / H. Jin, L. Huang, J. Xie, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2016. – V. 55. – № 2. – P. 794–797.
55. Zhang, G. N₂H₄–H₂O Enabled Umpolung Cyclization of *o*-Nitro Chalcones for the Construction of Quinoline *N*-Oxides / G. Zhang, K. Yang, S. Wang, Q. Feng, Q. Song // *Org. Lett.* – 2020. – V. 23. – № 2. – P. 595–600.
56. Minatti, A. Synthesis of Chiral 3-Substituted Indanones via an Enantioselective Reductive-Heck Reaction / A. Minatti, X. Zheng, S. L. Buchwald // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – № 24. – P. 9253–9258.
57. Vlasov, V. M. Nucleophilic Substitution of the Nitro Group, Fluorine and Chlorine in Aromatic Compounds / V. M. Vlasov // *Russ. Chem. Rev.* – 2003. – V. 72. – № 7. – P. 681–703.
58. Nguyen, T. B. Cooperative Activating Effect of Tertiary Amine/DMSO on Elemental Sulfur: Direct Access to Thioaurones from 2'-Nitrochalcones under Mild Conditions / T. B. Nguyen, P. Retailleau // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – № 1. – P. 186–189.
59. Roulier, B. Resorcinol-Based Hemiindigoid Derivatives as Human Tyrosinase Inhibitors and Melanogenesis Suppressors in Human Melanoma Cells / B. Roulier, I. Rush, L. M. Lazinski, B. Pérès, H. Olleik, G. Royal, R. Haudecoeur // *Eur. J. Med. Chem.* – 2023. – V. 246. – P. 114972.
60. Wang, W. Transition-Metal-Free Michael Addition/Denitrative Cyclization of 2'-Nitrochalcones and Thioacetamides for the Synthesis of Thioflavanones / W. Wang, Y. Xu, X. Liao, Z. Yang, F. Feng, X. Wang, X. Zhang // *Tetrahedron Lett.* – 2025. – V. 156. – P. 155451.

61. Nguyen, T. B. DIPEA-Promoted Reaction of 2-Nitrochalcones with Elemental Sulfur: An Unusual Approach to 2-Benzoylbenzothiophenes / T. B. Nguyen, P. Retailleau // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – № 18. – P. 4858–4860.
62. Nguyen, T. B. Redox-Neutral Access to Sultams from 2-Nitrochalcones and Sulfur with Complete Atom Economy / T. B. Nguyen, P. Retailleau // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – № 14. – P. 3879–3882.
63. Vo, N. B. Synthesis, Antiinflammatory, and Cytotoxic Activity of Novel Pyrazolo[4,3-*c*][2,1]benzothiazine 4,4-Dioxide Derivatives / N. B. Vo, Q. A. Ngo // *J. Heterocycl. Chem.* – 2022. – V. 59. – № 10. – P. 1813.
64. Nandy, A. Transition Metal-Free Iodine-Catalyzed Denitrative C–S Cross-Coupling: An Atypical Route to Access Thiochromane Derivatives / A. Nandy, G. Sekar // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 87. – № 11. – P. 7536–7546.
65. Wang, J. One-Pot Three-Component Construction of Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]benzo[4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidines through [5+1+3] Cascade Cyclization / J. Wang, B. Wang, T. Shao, Z. Li // *Tetrahedron.* – 2025. – V. 185. – P. 134811.
66. Yan, R. J. Asymmetric (4+3) and (4+1) Annulations of Isatin-Derived Morita–Baylis–Hillman Carbonates to Construct Diverse Chiral Heterocyclic Frameworks / R. J. Yan, B. X. Liu, B. X. Xiao, W. Du, Y. C. Chen // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – № 11. – P. 4240–4244.
67. Baeyer, A. Darstellung von Indigblau aus Orthonitrobenzaldehyd / A. Baeyer, V. Drewsen // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1882. – V. 15. – № 2. – P. 2856–2864
68. Sánchez-Viesca, F. On the Mechanism of the Baeyer-Drewsen Synthesis of Indigo / F. Sánchez-Viesca, M. Berros, R. Gómez // *Am. J. Chem.* – 2016. – V. 6. – № 1. – P. 18–22.
69. Ullrich, R. Synthesis of Indigo-Dyes from Indole Derivatives by Unspecific Peroxygenases and Their Application for In-Situ Dyeing / R. Ullrich, M. Poraj-Kobielska, O. M. Herold-Majumdar, J. Vind, M. Hofrichter // *Catalysts* – 2021. – V. 11. – № 12. – P. 1495.

70. Dincalp, H. Bromo-Substituted Cibalackrot Backbone, a Versatile Donor or Acceptor Main Core for Organic Optoelectronic Devices / H. Dincalp, G. M. Saltan, C. Zafer, D. A. Kıymaz // *J. Mol. Struct.* – 2018. – V. 1173. – P. 512–520.
71. Mendoza-Avila, J. Enzymatic Synthesis of Indigo-Derivative Industrial Dyes / J. Mendoza-Avila, K. Chauhan, R. Vazquez-Duhalt // *Dyes Pigments.* – 2020. – V. 178. – P. 108384.
72. Aksenov, N. A. Unexpected Cyclization of *Ortho*-Nitrochalcones into 2-Alkylideneindolin-3-Ones / N. A. Aksenov, D. A. Aksenov, N. A. Arutiunov, D. S. Aksenova, A. V. Aksenov, M. Rubin // *RSC Adv.* – 2020. – V. 10. – № 31. – P. 18440–18450.
73. Aksenov, N. A. One-Pot Synthesis of (*E*)-2-(3-B)-2-Arylacetonitriles / N. A. Aksenov, A. V. Aksenov, I. A. Kurenkov, N. K. Kirillov, D. A. Aksenov, N. A. Arutiunov, M. Rubin // *Molecules* – 2022. – V. 27. – № 9. – P. 2808.
74. Lin, Z. Tandem Synthesis of Pyrrolo[2,3-*b*]Quinolones via Cadogan-Type Reaction / Z. Lin, Z. Hu, X. Zhang, J. Dong, J. B. Liu, D. Z. Chen, X. Xu // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – № 19. – P. 5284–5287.
75. Sheng, X. External Reductant-Free Stepwise [3+2] Cycloaddition/Reductive Cyclization from 2-Nitrochalcones and Isocyanides: Synthesis of Pyrrolo[3,4-*c*]Quinoline *N*-Oxides / X. Sheng, Q. Xu, Z. Lin, Z. Hu, L. Pan, Q. Liu, Y. Li // *Asian J. Org. Chem.* – 2020. – V. 9. – № 12. – P. 2201–2205.
76. Sheng, X. Synthesis of α -Carbolinone Compounds Based on Tandem Cyclization Reaction of 2-Nitrochalcone and Ethyl Isocyanoacetate / X. Sheng, X. Li, X. Xing, L. Pan, Q. Liu, Y. Li // *Chin. J. Org. Chem.* – 2025. – V. 45. – № 6. – P. 2163–2170.
77. Wan, J. Base-Catalyzed Cascade Cyclization of 2-Nitrochalcones and Isocyanides to Access Pyrano[3,4-*b*]indol-1(9*H*)-one Frameworks / J. Wan, G. Zeng, S. Huang, Y. Yuan, Z. Xu, Y. Wen, C. Huang // *J. Org. Chem.* – 2024. – V. 89. – № 7. – P. 4549–4559.
78. Poudel, T. N. Cu(I)-/Base-Mediated Domino [5+3+1] Annulation for Highly π -Extended Carbazole Frameworks and DFT Mechanistic Insights / T. N. Poudel,

- S. Karanjit, H. D. Khanal, R. J. I. Tamargo, Y. R. Lee // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – № 18. – P. 5648–5652.
79. Ly, T. M. Copper-Catalyzed Cascade Cyclization of 2-Nitrochalcones with NH-Heterocycles / T. M. Ly, T. N. Huynh, N. H. Phan, P. T. Dinh, T. T. Nguyen // *J. Org. Chem.* – 2024. – V. 89. – № 23. – P. 17346–17354.
80. Trawczyński, A. Simple Synthesis of Pyrrolo[3,2-*e*]Indole-1-Carbonitriles / A. Trawczyński, R. Bujok, Z. Wróbel, K. Wojciechowski // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2013. – V. 9. – № 1. – P. 934–941.
81. Poudel, T. N. Construction of Highly Functionalized Carbazoles via Condensation of an Enolate to a Nitro Group / T. N. Poudel, Y. R. Lee // *Chem. Sci.* – 2015. – Vol. 6. – № 12. – P. 7028–7033.
82. Arandhara, P. J. Efficient Synthesis of Pseudoindoxyls from 2-Nitrobenzylidenemalonates and Indoles / P. J. Arandhara, A. K. Saikia // *Org. Lett.* – 2025. – V. 27. – № 25. – P. 6641–6647.
83. Aksenov, N. A. A Diastereoselective Assembly of Tetralone Derivatives via a Tandem Michael Reaction and *Ips*o-Substitution of the Nitro Group / N. A. Aksenov, D. A. Aksenov, D. D. Ganusenko, I. A. Kurenkov, A. V. Aksenov // *J. Org. Chem.* – 2023. – V. 88. – № 9. – P. 5639–5651.
84. Swift-Ramirez, W. R. Amidine Syntheses from Classic to Contemporary for Medicinal Lead Compounds and Natural Products / W. R. Swift-Ramirez, G. A. Weiss // *Eur. J. Org. Chem.* – 2025. – V. 28. – № 40. – P. e202500400.
85. Chen, M. E. Recent Advances of Ritter Reaction and Its Synthetic Applications / M. E. Chen, X. W. Chen, Y. H. Hu, R. Ye, J. W. Lv, B. Li, F. M. Zhang // *Org. Chem. Front.* – 2021. – V. 8. – № 16. – P. 4623–4664.
86. Lucas-Rosales, V. A. Computational Revision of the Mechanism of the Thorpe Reaction / V. A. Lucas-Rosales, M. A. García-Revilla, J. O. C. Jiménez-Halla // *Chem. Proc.* – 2022. – V. 12. – № 1. – P. 29.
87. Kovács, L. Unexpected Thorpe Reaction of an α -Alkoxy nitrile / L. Kovács // *Molecules* – 2000. – V. 5. – № 2. – P. 127–131.

88. Wang, J. Asymmetric Strecker Reactions / J. Wang, X. Liu, X. Feng // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – № 11. – P. 6947–6983.
89. Grundke, C. Strecker Reactions with Hexacyanoferrates as Non-Toxic Cyanide Sources / C. Grundke, T. Opatz // *Green Chem.* – 2019. – V. 21. – № 9. – P. 2362–2366.
90. Surendra, K. Supramolecular Catalysis of Strecker Reaction in Water under Neutral Conditions in the Presence of β -Cyclodextrin / K. Surendra, N. S. Krishnaveni, A. Mahesh, K. R. Rao // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – № 6. – P. 2532–2534.
91. Tiwari, G. Recent Advances in Cascade Reactions and Their Mechanistic Insights: A Concise Strategy to Synthesize Complex Natural Products and Organic Scaffolds / G. Tiwari, M. Kumar, A. N. S. Chauhan, R. D. Erande // *Org. Biomol. Chem.* – 2022. – V. 20. – № 18. – P. 3653–3674.
92. Sharma, D. Synthesis of 2-Substituted-4-Aryl-6-Phenylpyridazin-3(2H)-Ones as Potential Anti-Inflammatory and Analgesic Agents with Cardioprotective and Ulcerogenic Sparing Effects / D. Sharma, R. Bansal // *Med. Chem. Res.* – 2016. – V. 25. – № 8. – P. 1574–1589.
93. Robertson, M. The Hydrolysis of γ -Keto-Nitriles of the Type, $R\cdot CH(CN)\cdot CH_2\cdot C(=O)Ph$ / M. Robertson, H. Stephen // *J. Chem. Soc.* – 1931. – P. 863–867.
94. Kilic, B. Design, Synthesis and Investigation of New Diphenyl Substituted Pyridazinone Derivatives as Both Cholinesterase and $A\beta$ -Aggregation Inhibitors / B. Kilic, M. Erdogan, H. O. Gulcan, F. Aksakal, N. Oruklu, E. U. Bagriacik, D. S. Dogruer // *Med. Chem.* – 2019. – V. 15. – № 1. – P. 59–76.
95. Aksenov, D. A. An Effective Synthesis of Previously Unknown 7-Aryl Substituted Paullones / D. A. Aksenov, A. S. Akulova, E. A. Aleksandrova, N. A. Aksenov, A. V. Leontiev, A. V. Aksenov // *Molecules.* – 2023. – V. 28. – № 5. – P. 2324.
96. Ishikawa, T. Anomalous Substituent Effects in the Bischler–Napieralski Reaction of 2-Aryl Aromatic Formamides / T. Ishikawa, K. Shimooka, T. Narioka, S.

- Noguchi, T. Saito, A. Ishikawa, K. Yamaguchi // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – № 26. – P. 9143–9151.
97. Patt, W. C. Butenolide Endothelin Antagonists with Improved Aqueous Solubility / W. C. Patt, X. M. Cheng, J. T. Repine, C. Lee, B. R. Reisdorph, M. A. Massa, J. A. Keiser // *J. Med. Chem.* – 1999. – V. 42. – № 12. – P. 2162–2168.
98. Patt, W. C. Structure–Activity Relationships in a Series of Orally Active γ -Hydroxy Butenolide Endothelin Antagonists / W. C. Patt, J. J. Edmunds, J. T. Repine, K. A. Berryman, B. R. Reisdorph, C. Lee, A. M. Doherty // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40. – № 7. – P. 1063–1074.
99. Doherty, A. M. Discovery of a Novel Series of Orally Active Non-Peptide Endothelin-A (ETA) Receptor-Selective Antagonists / A. M. Doherty, W. C. Patt, J. J. Edmunds, K. A. Berryman, B. R. Reisdorph, M. S. Plummer, X. M. Cheng // *J. Med. Chem.* – 1995. – V. 38. – № 8. – P. 1259–1263.
100. Aksenov, A. V. A New, Convenient Way to Fully Substituted α,β -Unsaturated γ -Hydroxy Butyrolactams / A. V. Aksenov, D. A. Aksenov, I. A. Kurenkov, A. V. Leontiev, N. A. Aksenov // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – № 12. – P. 10213.
101. Li, C. J. Semisynthesis of Miltirone, 1,2-Dehydromiltirone, Saligerone from Carnosic Acid and Cytotoxicities of Their Derivatives / C. J. Li, F. Xia, W. Zhang, K. Wang, G. Xu, H. B. Qin // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – № 26. – P. 2607–2609.
102. Han, S. Farnesyl Pyrophosphate Synthase as a Target for Drug Development: Discovery of Natural-Product-Derived Inhibitors and Their Activity in Pancreatic Cancer Cells / S. Han, X. Li, Y. Xia, Z. Yu, N. Cai, S. R. Malwal, Y. Zhang // *J. Med. Chem.* – 2019. – V. 62. – № 23. – P. 10867–10896.
103. Sheng, K. Research Progress in Pharmacological Activities and Structure-Activity Relationships of Tetralone Scaffolds as Pharmacophore and Fluorescent Skeleton / K. Sheng, Y. Song, F. Lei, W. Zhao, L. Fan, L. Wu, Y. Zhang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2022. – V. 227. – P. 113964.

104. Zhang, Q. J. Synthesis, Antimicrobial Activities, and Model of Action of Novel Tetralone Derivatives Containing Aminoguanidinium Moiety / Q. J. Zhang, Y. X. Li, W. B. Ge, L. X. Bai, X. Xu, Y. J. Yang, J. Y. Li // *Int. J. Mol. Sci.* – 2025. – V. 26, № 13. – P. 5980.
105. Sheng, K. Research Progress in Pharmacological Activities and Structure-Activity Relationships of Tetralone Scaffolds as Pharmacophore and Fluorescent Skeleton / K. Sheng, Y. Song, F. Lei, W. Zhao, L. Fan, L. Wu, Y. Zhang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2022. – V. 227. – P. 113964.
106. Clive, D. L. Formal Radical Closure onto Aromatic Rings — A General Route to Carbocycles / D. L. Clive, R. Sunasee, Z. Chen // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – V. 6. – № 13. – P. 2434–2441.
107. Clive, D. L. Formation of Benzo-Fused Carbocycles by Formal Radical Cyclization onto an Aromatic Ring / D. L. Clive, R. Sunasee // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – № 14. – P. 2677–2680.
108. Beckwith, A. L. Formation of Lactones via a Radical Ring Closure Mechanism / A. L. Beckwith, P. E. Pigou // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1986. – № 1. – P. 85–86.
109. Burlow, N. P. Formal [4+2] Cycloadditions of Anhydrides and α,β -Unsaturated *N*-Tosyl Ketimines / N. P. Burlow, S. Y. Howard, C. M. Saunders, J. C. Fettinger, D. J. Tantillo, J. T. Shaw // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – № 4. – P. 1046–1049.
110. Aksenov, N. A. Synthesis of 2-Carboxyaniline-Substituted Maleimides from 2'-Nitrochalcones / N. A. Aksenov, D. A. Aksenov, D. D. Ganusenko, I. A. Kurenkov, A. V. Leontiev, A. V. Aksenov // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – V. 21. – № 15. – P. 3156–3166.
111. Aksenov, N. A. Synthesis of Dimethyl (*Z*)-((3-Oxoindolin-2-ylidene)(Aryl)methyl)phosphonates Through Tandem Cadogan and Arbuzov Reactions / N. A. Aksenov, D. A. Aksenov, D. D. Ganusenko, A. E. Kurlikov, A. P. Barbolin, P. S. Karaseva, A. V. Aksenov // *Molbank.* – 2025. – № 2. – P. M2002.

112. Li, J. J. Cadogan–Sundberg Indole Synthesis / J. J. Li // *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*. – Cham: Springer International Publishing, 2014. – P. 102–103.
113. Kaur, M. C–N and N–N Bond Formation via Reductive Cyclization: Progress in Cadogan/Cadogan–Sundberg Reaction / M. Kaur, R. Kumar // *ChemistrySelect* – 2018. – V. 3. – № 19. – P. 5330–5340.
114. Castineira Reis, M. Mechanism of the Molybdenum-Mediated Cadogan Reaction / M. Castineira Reis, M. Marín-Luna, C. Silva Lopez, O. N. Faza // *ACS Omega* – 2018. – V. 3. – № 6. – P. 7019–7026.
115. Huang, Z. Potassium Carbonate Promoted Nucleophilic Addition of Alkenes with Phosphites / Z. Huang, W. Liu, S. Li, Y. Yang, S. Guo, H. Cai // *Synlett*. – 2020. – V. 31, № 13. – P. 1295–1297.
116. Ilkun, O. T. Benz(2-Heteroaryl) Cyanoximes and Their Tl(I) Complexes: New Room Temperature Blue Emitters / O. T. Ilkun, S. J. Archibald, C. L. Barnes, N. Gerasimchuk, R. Biagioni, S. Silchenko, V. N. Nemykin // *Dalton Trans.* – 2008. – № 42. – P. 5715–5729.
117. Liu, X. New Aromatic Substituted Pyrazoles as Selective Inhibitors of Human Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein / X. Liu, X. Huang, W. Lin, D. Wang, Y. Diao, H. Li, D. Ke // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21, № 10. – P. 2949–2952.