

На правах рукописи



ГАНУСЕНКО ДАНИИЛ ДМИТРИЕВИЧ

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

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Ставрополь – 2026

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»
на кафедре органической химии

**Научный
руководитель:** доктор химических наук, профессор
Аксенов Николай Александрович

**Официальные
оппоненты:** **Зырянов Григорий Васильевич**
доктор химических наук, доцент, профессор РАН, ведущий
научный сотрудник лаборатории координационных соеди-
нений ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я.
Постовского УрО РАН»

Кучеренко Александр Сергеевич,
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лабо-
ратории тонкого органического синтеза им. И.Н. Назарова,
ФГБУН «Институт органической химии им. Н. Д. Зелин-
ского Российской академии наук».

**Ведущая
организация:** Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования "Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы"

Защита состоится «24» ноября 2026 года в 13:00 на заседании диссертацион-
ного совета 24.2.398.05 при ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный универси-
тет» по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1, корп. 20, ауд. 312.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте СКФУ
по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1:
https://ncfu.ru/upload/medialibrary/167/en24y79zzhm23rmn0d3v1x21lk0hdkxs/Dissertatsiya_Ganusenko-D.D.pdf

С авторефератом можно ознакомиться на сайте СКФУ:
<https://ncfu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/obyavleniya-o-zashchite-dissertatsiy/36672/>

Автореферат разослан « » октября 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.398.05,
кандидат химических наук



Е. В. Александрова

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. 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 всего, 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. Фактически, халконы обязаны своим названием золотисто-желтой окраске ряда природных (от греч. *chalcos* — медь/бронза) представителей, таких как, например, Изоликвиритигенин, Ксантогумол, Бутеин, Флоридзин, Оканнин, содержащихся, соответственно, в корне солодки, хмеле, растениях *Butea monosperma*, листьях яблони и растениях рода *Coreopsis*, что обуславливает их биосовместимость и наличие внушительного количества биологически активных представителей класса (рисунок 1).

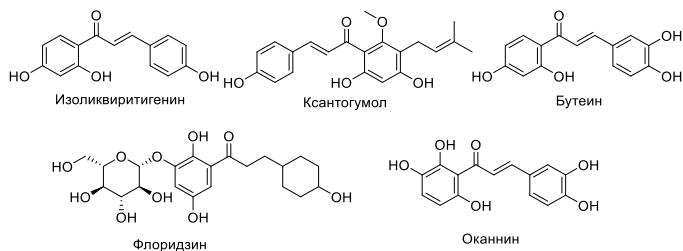
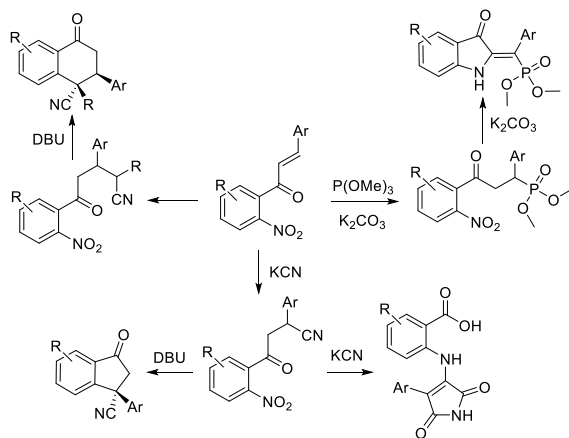


Рисунок 1 – Природные представители халконов.

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



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

Для достижения этой цели решались следующие основные **задачи**:

1. Получение 1-тетралонов путем внутримолекулярной реакции замещения нитрогруппы при взаимодействии 2'-нитрохалконов с бензилцианидами.
2. Развитие методологии *unco*-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-карбоксианилино)-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 годы 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 цианокарбонильных 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.

На защиту выносятся:

1. Подход к 1-тетралоновой системе на основе внутримолекулярного *unco*-

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-карбоксиянилино)-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 направлений научного исследования. 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; тре-

тя – 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.

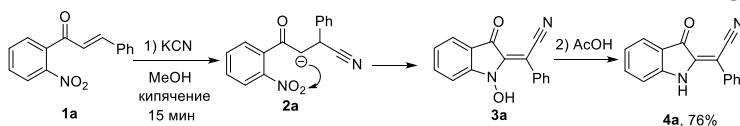
Основное содержание работы

1. Синтез 4-(2-аминоарил)-2-арил-4-оксо-бутиронитрилов

α,β -Непредельные карбонильные соединения широко применяются в органическом синтезе благодаря способности вступать в реакции сопряжённого присоединения с образованием С–С и С–Х связей. В последние годы активно развиваются каскадные процессы, позволяющие эффективно увеличивать молекулярную сложность при сниженных трудо- и ресурсозатратах. Особый интерес, в данном ключе, представляют получаемые из доступных халконов β -цианокетоны, однако их синтетический потенциал изучен ограниченно. Основные превращения этих соединений связаны с трансформациями нитрильной группы, в основном, гидролизе, тогда как альтернативные пути функционализации исследованы недостаточно.

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, 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% (схема 2).

Схема 2



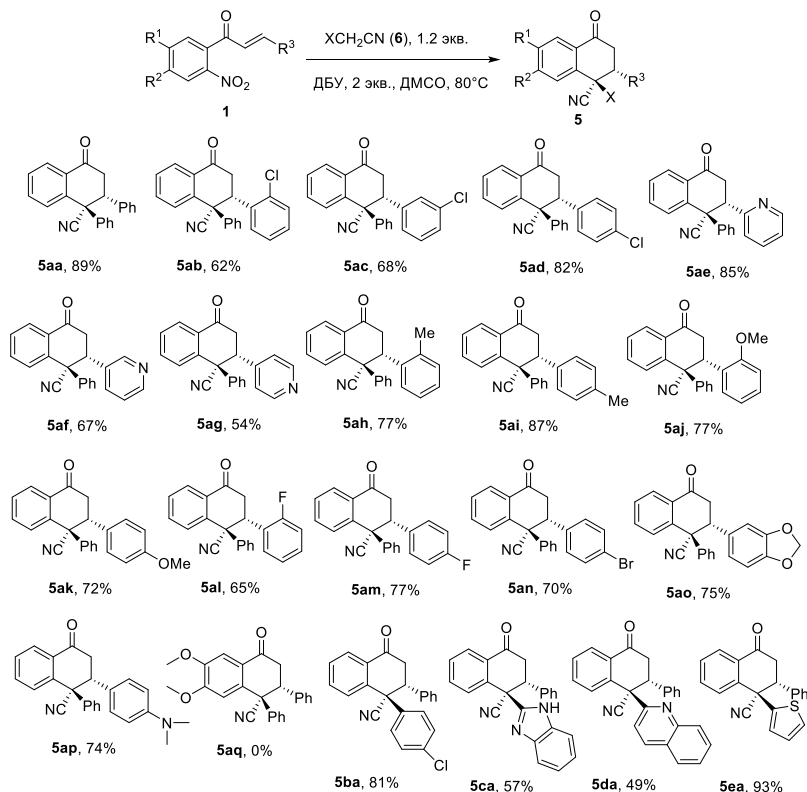
При изучении области применимости данной реакции была предпринята попытка протестировать другие нуклеофильные агенты. С этой целью были исследованы NaNO_2 , NaHS , MeNO_2 , а также ряд соединений с активированной метиленовой группой, включая ацетилацетон, 1,3-циклогександион, ацетоуксусный эфир, малондинитрил, α -нитротолуол, ацетонитрил, нитроацетонитрил, бензоилацетонитрил и (фенилсульфонил)ацетонитрил, однако, 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.

В данном контексте 2'-замещенные-*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 ДБУ в ДМСО при 80 °С. В результате был получен тетралон **5aa** с выходом 78% в виде единственного диастереомера. После проведения оптимизации данного процесса мы осуществили синтез библиотеки 1-тетралонов **5** (схема 3).

Схема 3

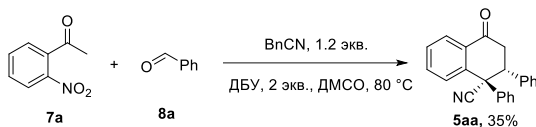


Было показано, что введение электронодонорных заместителей в арильный фрагмент снижает выход реакции, тогда как 2-замещённые халконы сохраняют реакционную способность. Для гетероарильных производных результат определяется стабильностью исходных соединений: устойчивые

субстраты дают продукты с высокими выходами, тогда как склонные к полимеризации — значительно хуже. Введение донорных заместителей в 2'-нитроацетофеноновый фрагмент подавляет реакцию. Установлена также зависимость выхода от природы ацетонитрильного компонента: наилучшие результаты получены для тиофен-2-илацетонитрила.

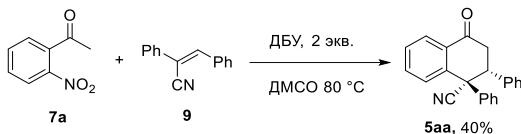
Кроме того, были исследованы альтернативные варианты проведения данной реакции. Первый подход предполагал проведение трехкомпонентной реакции с образованием халкона *in-situ*. В результате был получен ожидаемый продукт, но его выход оказался ниже, чем в двухкомпонентной реакции (**схема 4**).

Схема 4



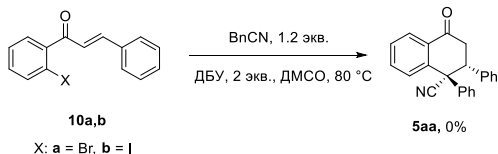
Иной вариант сборки исходных реагентов: альдегида, 2'-нитроацетофенона и бензилцианида, очевидно, предполагает получение аддукта Кнёвенагеля **9** с последующим взаимодействием с нитрокарбонильным соединением **7a**. Осуществление подобного превращения на практике снова показало значительное снижение выхода (**схема 5**).

Схема 5

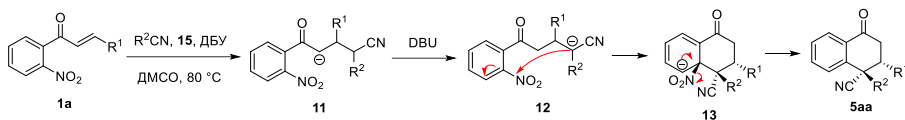


Были также предприняты попытки получить целевой тетралон из 2'-бром- и 2'-йодхалконов **10a,b** в стандартных условиях, но они оказались безуспешными (**схема 6**).

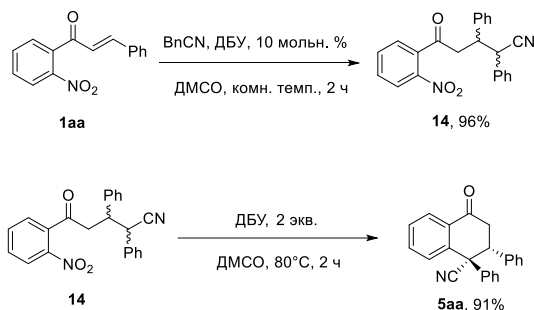
Схема 6



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 7**).



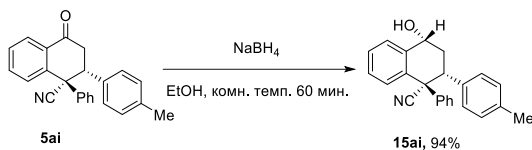
Для подтверждения механизма был выделен промежуточный продукт присоединения **14**. Реакция была проведена при комнатной температуре в присутствии 0.1 эквивалента ДБУ, чтобы снизить скорость протекания реакции. Промежуточный продукт **14** был получен в виде смеси диастереомеров, однако, превращался в единственный диастереомер при использовании стандартных условий (схема 8). 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.



С целью демонстрации синтетической применимости 1-тетралонов **5** проведена серия превращений, направленных на модификацию карбонильной и нитрильной групп, а также на построение гетероциклических систем. Эти трансформации позволили оценить реакционную способность соединений и их стереохимическое поведение.

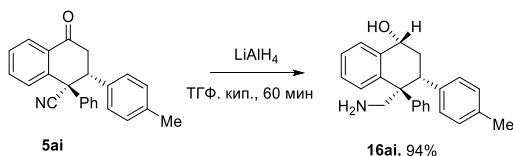
Восстановление карбонильной группы тетралона **5ai** боргидридом натрия протекало диастереоселективно с образованием вторичного спирта **15ai** (схема 9). Наблюдаемая селективность обусловлена стерическими факторами и подтверждает высокий уровень стереохимического контроля, задаваемого заместителями в молекуле.

Схема 9



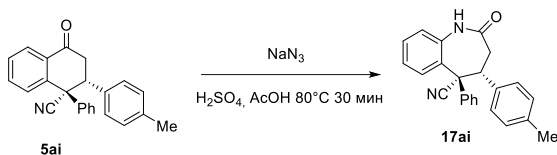
При использовании алюмогидрида лития происходило восстановление как карбонильной, так и нитрильной групп с образованием амина **16ai** в виде единственного диастереомера (**схема 10**). Рентгеноструктурный анализ подтвердил сохранение относительной стереохимии и пространственное расположение заместителей.

Схема 10



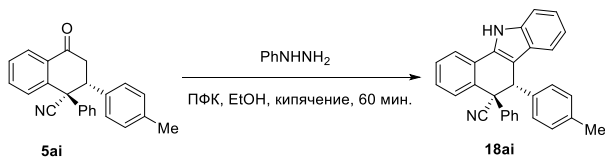
В реакции Шмидта тетралон **5ai** подвергался перегруппировке с образованием лактама **17ai** (**схема 11**), при этом стереохимическая конфигурация сохранялась.

Схема 11



В реакции Фишера с фенилгидразином получено индольное производное **18ai** с высоким выходом (**схема 12**); при этом нитрильная группа остаётся неизменной, что свидетельствует о селективности процесса.

Схема 12

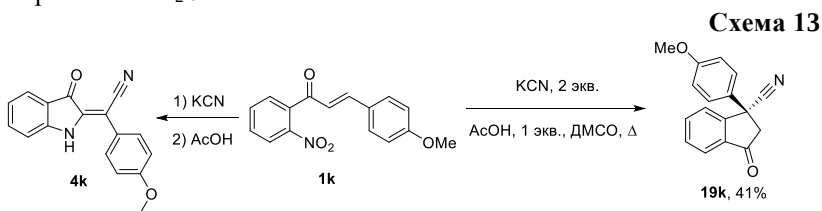


Таким образом, разработан эффективный метод синтеза 1-тетралонов **5** на основе аннелирования 2'-нитрохалконов с бензилцианидами, обеспечивающий получение продуктов с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью. Показано, что полученные соединения обладают высокой реакци-

онной способностью в различных типах превращений с сохранением стереохимической конфигурации, что делает их перспективной платформой для дальнейших модификаций.

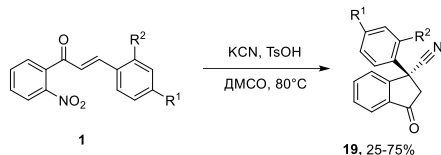
2. Синтез производных 1-инданона

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 целевого продукта **19k** (схема 13), при этом масс-спектрометрический анализ подтвердил присоединение CN⁻ и элиминирование NO₂⁻.



Выход данной циклизации оказался ниже по сравнению с аналогичным процессом, приводящим к производным тетралона, в связи с чем была проведена оптимизация условий. Установлено, что замена уксусной кислоты на *n*-толуолсульфоновую кислоту приводит к повышению выхода реакции. Оптимальной температурой является 80 °С, тогда как её повышение снижает эффективность процесса. Существенное влияние оказывает разбавление: уменьшение объёма растворителя приводит к снижению выхода. Показано также, что использование протонных растворителей (например, этанола) подавляет реакцию, а отсутствие кислоты приводит к наихудшим результатам.

Следующим этапом работы стала оценка области применимости данного превращения, которая оказалась довольно ограниченной. Незамещённый халкон **1a** давал продукт с умеренным выходом, тогда как введение электроноакцепторных заместителей дополнительно снижало эффективность процесса. В то же время электронодонорные группы оказывали положительное влияние: например, субстрат **1p** приводил к продукту **19p** с выходом 75% (схема 14).

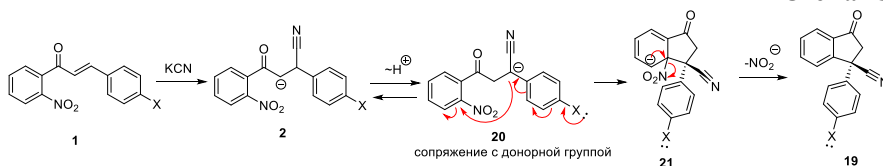


19, 25-75%

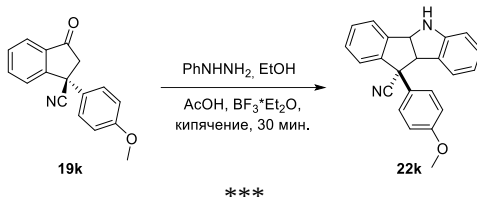
- | | |
|--|---|
| 1) 1a, 19a: R ¹ = H, R ² = H, 32%; | 6) 1k, 19k: R ¹ = H, R ² = OMe, 65%; |
| 2) 1d, 19d: R ¹ = H, R ² = Cl, 25%; | 7) 1l, 19l: R ¹ = F, R ² = H, 19%; |
| 3) 1h, 19h: R ¹ = Me, R ² = H, 25%; | 8) 1m, 19m: R ¹ = H, R ² = F, 37%; |
| 4) 1i, 19i: R ¹ = H, R ² = Me, 39%; | 9) 1n, 19n: R ¹ = H, R ² = Br, 41%; |
| 5) 1j, 19j: R ¹ = OMe, R ² = H, 37%; | 10) 1p, 19p: R ¹ = H, R ² = NMe ₂ , 75%. |

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 кислотно-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 *inco*-замещение. Анион **20** атакует ароматическое кольцо в положении, несущем нитрогруппу, с образованием промежуточного σ -комплекса **21**. Завершающей стадией является элиминирование нитрит-аниона (NO₂⁻) из интермедиата, что приводит к ароматизации системы и формированию целевого 1-инданона **19** (схема 15).

Схема 15



После этого нами была проведена оценка синтетической применимости полученных инданонов. Установлено, что проведение реакции Фишера в полифосфорной кислоте неэффективно, тогда как использование системы VF₃·Et₂O позволяет получить индольное производное **22k** с выходом 78% (схема 16). Данный пример показал, что инданоновый каркас может служить платформой для синтеза азотсодержащих гетероциклов, при этом выбор кислотного катализатора существенно влияет на результат.

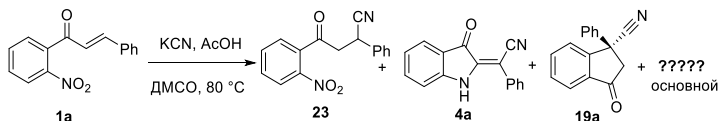


Таким образом, в данном разделе нами был показан новый подход к 1-инданонам на основе внутримолекулярного замещения нитрогруппы 2'-нитрохалконов генерируемым *in-situ* бензилцианид-анионом. Данный процесс является конкурентным с ранее показанным образованием 2-алкилидениндолин-3-онов и демонстрирует гибкость реакционной способности исходных соединений в зависимости от условий.

3. Синтез карбоксианилин замещённых малеимидов

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** 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 продукта (схема 17).

Схема 17

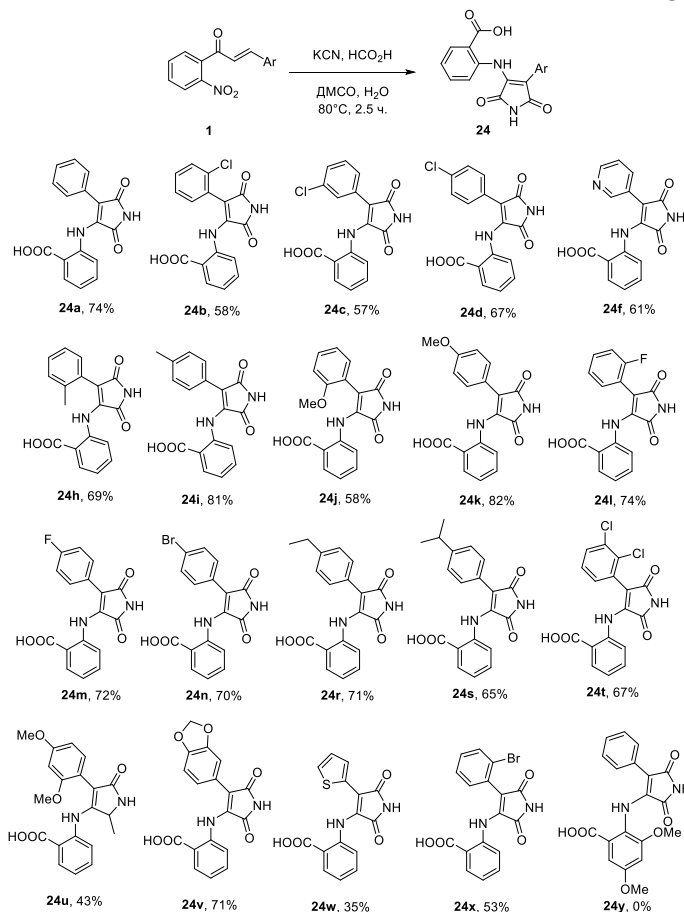


Строение образующегося продукта установлено на основании данных HRMS, ЯМР-спектроскопии и подтверждено методом PCA. Наблюдаемые ионы m/z 331.0689 ($C_{17}H_{12}N_2NaO_4^+$) и 353.0520 ($C_{17}H_{11}N_2Na_2O_4^+$) указывают на наличие карбоксильной группы и карбоциклического фрагмента. Данные 1H и ^{13}C ЯМР согласуются со структурой 2-((2-карбоксифениламино)-3-фенилмалеимида) **24a**, что дополнительно подтверждено PCA.

Далее была проведена оптимизация условий образования малеимидов. Установлено, что наилучшие результаты достигаются при использовании муравьиной кислоты (выход до 74%), тогда как другие кислоты (AcOH, HCl,

H_3PO_4) менее эффективны. Было показано, что наличие воды в системе является критически важным фактором, тогда как изменение концентрации субстрата и снижение температуры приводят к уменьшению выхода продукта. С использованием оптимизированных условий была синтезирована библиотека малеимидов **24** (схема 18).

Схема 18

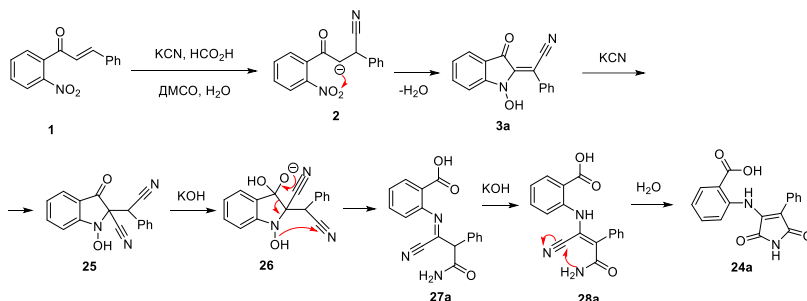


Показано, что реакция обладает удовлетворительной толерантностью к заместителям в исходных 2'-нитрохалконах, обеспечивая образование целевых продуктов с умеренными и высокими выходами. При этом введение донорных заместителей в кольцо 2'-нитроацетофенона подавляет реакцию (например, соединение **1y**).

Предполагаемый механизм реакции приведён на **схеме 19**. Изначальное

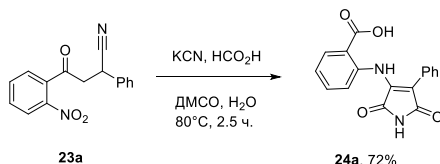
присоединение KCN приводит к образованию енолята **2**, который затем превращается в 1-гидрокси-2-метилениндолин-3-он **3**. На этом этапе подкисление с последующим восстановлением привело бы к образованию ранее упомянутого 3-индолинон-2-фенилацетонитрила **4a**. Однако, в данных условиях происходит 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 **27a**. Наконец, интермедиат **28a** претерпевает циклизацию с образованием целевого продукта **24a** (схема 19).

Схема 19



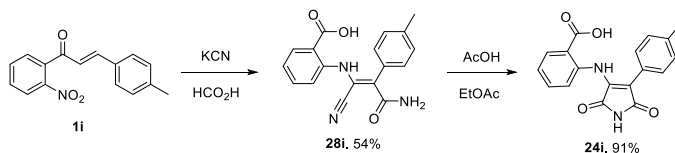
В подтверждение предложенного механизма была проведена реакция, исходя из 4-(2-нитрофенил)-4-оксо-2-фенилбутанонитрила **23a**, что привело к образованию продукта **24a** с выходом 72% (схема 20).

Схема 20



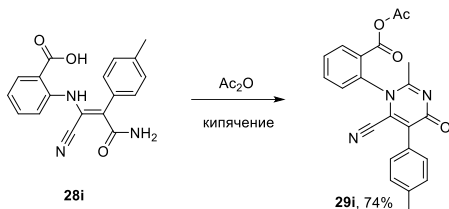
Кроме того, в случае халкона **1i** удалось выделить соответствующий интермедиат **28i**, который далее превращался в малеимид **24i** с выходом 91% при обработке уксусной кислотой в EtOAc (схема 21).

Схема 21



Для точного определения положения амидной группы в **28i** его подвергли кипячению в искусном ангидриде, что привело к образованию продукта **29i** с выходом 74% (схема 22).

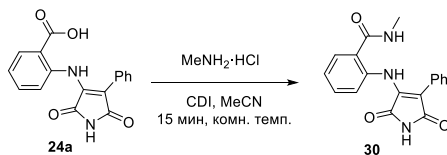
Схема 22



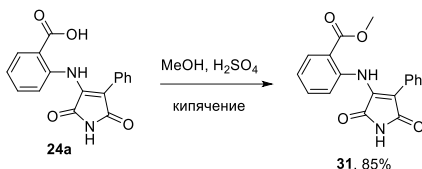
Для демонстрации синтетической применимости разработанного подхода были проведены дополнительные модификации полученных соединений. Особый интерес представляли трансформации карбоксильной группы в *орто*-положении анилинового фрагмента, а также реакции, затрагивающие малеимидное ядро. Наличие в молекуле сразу нескольких функциональных центров, а именно имидного фрагмента, сопряжённой двойной связи и карбоксильной группы, создаёт благоприятные предпосылки для применения данной стратегии.

Восстановление карбоксильной группы в амид осуществляли через активацию кислотного центра с использованием CDI и последующее взаимодействие с метиламином (схема 23). Реакция протекает с практически количественным выходом с образованием амида **30**, что свидетельствует о сохранении типичной реакционной способности карбоксильной группы в условиях присутствия малеимидного фрагмента.

Схема 23



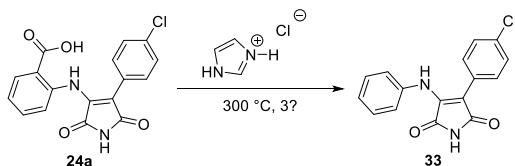
Кислотно-катализируемая этерификация по Фишеру приводила к образованию метилового эфира **31** с выходом 85% (схема 24), при этом имидный цикл сохраняется, что указывает на устойчивость малеимида к умеренно кислым условиям.



Алкилирование диметилсульфатом в присутствии NaNH приводит к образованию соединения **32**, содержащего *N*-метилованный имид и метиловый эфир карбоновой кислоты (**схема 25**). Было показано, что возможно селективное функционализирование различных нуклеофильных центров, что позволяет модифицировать электронные и потенциально фотофизические свойства системы.



Особый интерес представляет возможность удаления карбоксильной группы в жёстких условиях (300 °C, HCl·имидазол) для получения 3-анилиномалеимидов **33** с невысоким выходом (**схема 26**), что связано с высокой термической стабильностью исходной системы и возможной внутримолекулярной стабилизацией. Тем не менее, была показана принципиальная возможность декарбоксилирования.



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.

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

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 индолиновонового 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. 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 системы была исследована реакция 4-метил-2'-нитрохалкона **1i** с $P(OMe)_3$ в метаноле при кипячении в присутствии различных оснований. Установлено, что использование KOH, Et_3N и DBU не приводит к образованию целевого продукта. Применение MeONa обеспечивает образование соединения **34i** с выходом 14%, тогда как наилучший результат достигался при использовании K_2CO_3 , 31%. Ограниченный выход реакции обусловлен образованием интенсивно окрашенного полимерного побочного продукта, который возможно выделить в ходе хроматографической очистки. Соединение **34i** образуется в виде единственного геометрического изомера; его (Z)-конфигурация подтверждена данными 1H ЯМР и рентгеноструктурным анализом.

На основе оптимизированных условий синтезирована библиотека диметил (Z)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов **34** (схема 27). Установлено, что в ЯМР-спектрах *пара*-замещённых производных наблюдается неэквивалентность сигналов, что указывает на заторможенное вращение арильного заместителя. Рентгеноструктурный анализ подтверждает

наличие стерических затруднений, включая поворот 4-толильного фрагмента ($\sim 60^\circ$) и удлинение связи C2–C3 до 1.53 Å, что отличает данные соединения от родственных индоксидов с более свободным вращением заместителей (**рисунок 2**).

Схема 27

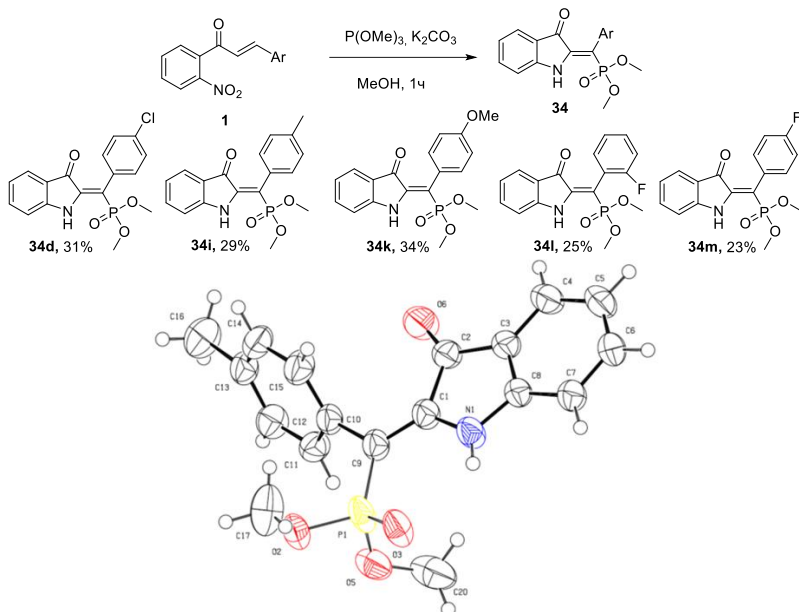
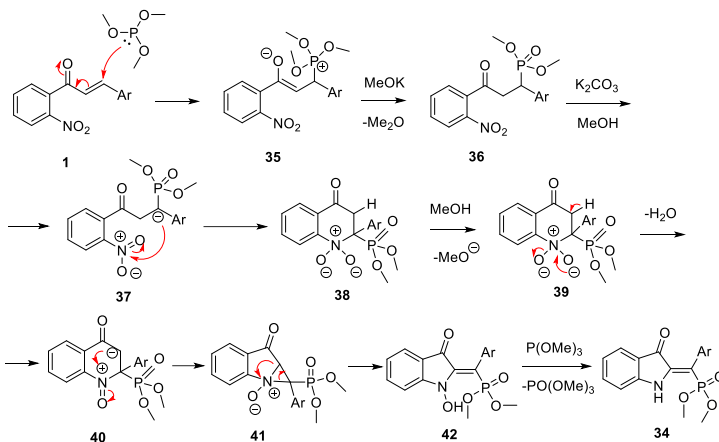


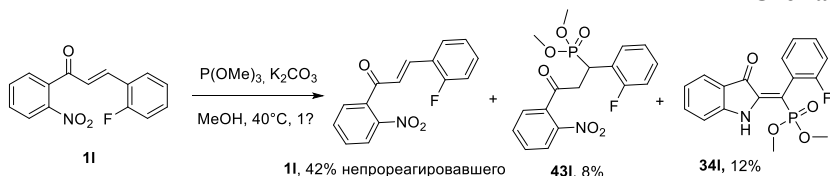
Рисунок 2 – Структура **34i** по данным PCA (CCDC # 2241064).

Мы предполагаем, что механизм этого превращения начинается с нуклеофильной атаки $\text{P}(\text{OMe})_3$ 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 28**).



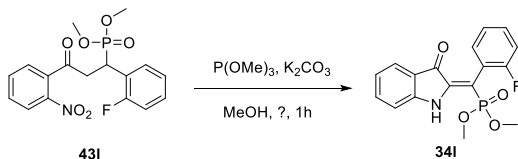
Для уточнения механизма был проведен ряд контрольных экспериментов. При понижении температуры до 40 °С было выделено промежуточное соединение **43I** с выходом 8% (схема 29).

Схема 29



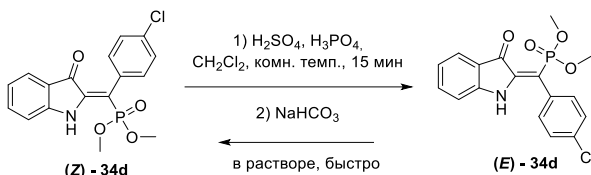
Дальнейшее нагревание в стандартных условиях привело к образованию продукта **34I** (схема 30).

Схема 30



Далее, мы решили выяснить, является ли (*Z*)-изомер кинетическим или термодинамическим продуктом реакции. Для этого была проведена изомеризация продукта (*Z*)-**34d** в присутствии смеси H₂SO₄ и H₃PO₄ с последующей обработкой NaHCO₃ (схема 31). После концентрирования раствора (*E*)-**34d** полностью превращался в исходный (*Z*)-**34d** в течение получаса. Это подтверждает, что (*Z*)-изомер является термодинамически более стабильным продуктом.

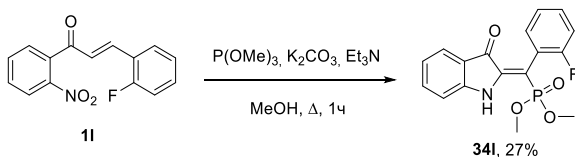
Схема 31



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 кислорода индоксильной группы.

Попытка введения триэтиламина в качестве акцептора метильной группы, высвобождающейся при переходе **35** в **36**, не привела к существенному увеличению выхода целевого продукта (схема 32).

Схема 32



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. Ввиду этого, полученные соединения представляют интерес в качестве потенциальных полиденатных хиральных лигандов, что станет предметом наших будущих исследований.

Заключение (выводы)

1. Обнаружена новая необычная трансформация, включающая присоединение по Михаэлю бензилцианидов к 2'-нитрохалконам с последующим *ипсо*-замещением нитрогруппы с образованием 1-тетралонов путем внутримолекулярной реакции замещения нитро-группы при взаимодействии 2'-нитрохалконов с бензилцианидами.
2. Показано, что методология *ипсо*-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 азапиновой и индольной систем. Примечательной 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 к 3-(2-карбоксианилино)-4-фенилмалеимидам 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.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах перечня ВАК (Web of Science)

1. Aksenov, N.A. A Diastereoselective Assembly of Tetralone Derivatives via a Tandem Michael Reaction and *Ipso*-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.
2. 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.
3. 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.

Тезисы докладов и статьи в других изданиях

4. Куренков, И.А. Синтез 2-карбоксианилин-замещенных малеимидов из 2'-нитрохалконов / И.А. Куренков, Н.А. Аксенов, Д.А. Аксенов, **Д.Д. Ганусенко**, А.В. Леонтьев, А.В. Аксенов // Всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения»: сборник тезисов (пос. Домбай, КЧР, 1–6 июня 2023 г.). – 2023. – С. 42.
5. Aksenov, N.A. Chemistry of 3-cyanoketones: outstanding perspectives / N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, A.V. Aksenov, **D.D. Ganusenko**, L.A. Prityko // Conference «New Emerging Trends in Chemistry» (NewTrendsChem-2023): book of abstracts (Yerevan, Armenia, 2023). – Yerevan, 2023. – P. 41.
6. Аксенов, Н. А. Подход к ранее неизвестным 3-фуранонам на основе окисления производных гидросихалкона / Н.А. Аксенов, Д.Е. Вакуленко, **Д.Д.**

- Ганусенко, А.В.** Аксенов, Д.А. Аксенов // Всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения»: сборник тезисов (Красновидово, Московская область, 19–22 января 2024 г.). – 2024. – С. 78.
7. Аксенов, Н.А. Диастереоселективный синтез 1-тетралонов / Н.А. Аксенов, **Д.Д. Ганусенко**, Д.А. Аксенов, И.В. Аксенова, А.В. Аксенов // VII Северо-Кавказский симпозиум по органической химии = VII North Caucasus Organic Chemistry Symposium (NCOCS-2024): материалы конференции (Ставрополь, 12–17 мая 2024 г.). – Ставрополь: СКФУ, 2024. – С. 136.
8. Аксенов, Н.А. Диастереоселективный синтез 1-тетралонов / Н.А. Аксенов, **Д.Д. Ганусенко**, Д.А. Аксенов, А.В. Аксенов, И.В. Аксенова // Десятая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (МОБИ-ХимФарма 2025): сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 22–24 апреля 2025 г. – СПб., 2025. – С. 125.

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.

Подписано в печать 23.09.2026. Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.

Гарнитура «Times New Roman».

Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,45. Тираж 110 экз. Заказ № 158.

Издательство Северо-Кавказского федерального университета,
355000, г. Ставрополь, пр-т Кулакова, 2.

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного
электронного макета.

ООО «Ветеран»