

На правах рукописи



АКСЕНОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**СИНТЕЗ И ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ 3-
ЦИАНОКЕТОНОВ РАЗЛИЧНОГО СТРОЕНИЯ В
КАСКАДНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЯХ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Ставрополь – 2026

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

**Научный
консультант:**

доктор химических наук, профессор
Аксенов Николай Александрович

**Официальные
оппоненты:**

доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН
Краснов Виктор Павлович
(Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук», г. Екатеринбург, заведующий лабораторией асимметрического синтеза)

доктор химических наук
Чусов Денис Александрович
(Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», г. Москва, заведующий лабораторией эффективного катализа № 103 (ЛЭК))

доктор химических наук, профессор
Осянин Виталий Александрович
(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет», г. Самара, ведущий научный сотрудник НИС кафедры «Машины и оборудование нефтегазовых и химических производств»)

**Ведущая
организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук»

Защита диссертационной работы состоится «14» сентября 2026 года в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 24.2.398.05 при ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» 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/117/4qt601s9iu87uixu7iil38kmct3bpv2/Dissertatsiya-doktorskaya_Aksenov-D.A.pdf

С авторефератом можно ознакомиться на сайте СКФУ:

<https://ncfu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/obyavleniya-o-zashchite-dissertatsiy/35656/>

Автореферат разослан « » июня 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.398.05,
кандидат химических наук



Е. В. Александрова

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Развитие фармацевтики всю историю тесно переплеталось с развитием фундаментальной науки в областях химии, биологии, физики и смежных дисциплин, появлением новых технологий и материалов. Можно выделить несколько важных этапов развития, первым из которых по аналогии с другими областями знания выступает накопление эмпирического опыта без значительного теоретического анализа в силу малой развитости теории. В отсутствие альтернатив, во многом по наитию, человечество испытывало множество трав, отваров, экстрактов животных и прочих биологических объектов. Методы доказательной медицины в современном понимании игнорировались частично или полностью, что порождало множество около магических техник, например, гомеопатию. До сих пор данные знания используются в альтернативной (традиционной медицине), которая активно критикуется ВОЗ, рекомендующей использовать комплементарную медицину, традиционные техники которой не мешают основному лечению и лишь улучшают самочувствие пациентов.

На данном этапе развития наиболее эффективным оказалась стратегия, основанная на выделении, идентификации и модификации природных биологически активных соединений, известных своими свойствами с древних времен. Однако, они имеют конечный характер, и, безусловно, не могли бы изучаться вечно, и с 1990х годов на рынке начала доминировать полная синтетика. Попутно появились методы молекулярного докинга и высокопроизводительный скрининг. Оба метода значительно ускоряют процесс поиска соединений-лидеров, однако, если первый метод не работает без известной мишени, то второй все еще требует синтеза веществ, которые будут испытывать. К тому же, молекула, которую нельзя синтезировать в больших объемах несмотря на высокую активность, не будет интересна промышленности. Появление ряда новых заболеваний, а также ряда старых, не имеющих эффективного лечения из-за отсутствия лекарственных препаратов или из-за приобретенной лекарственной устойчивости в ходе эволюции, диктует спрос на принципиально новые молекулярные каркасы, обладающие новыми механизмами действия. В этом ряду можно указать лекарственно устойчивые малярию и туберкулез, оспу обезьян, вирус Эбола, SARS-CoV-2, онкологию, а также ряд вирусных заболеваний, которые на данный момент не лечатся, а лишь купируются, такие как гепатиты и ВИЧ. Таким образом, для обнаружения и дальнейшего внедрения препаратов, действующих на нестандартные мишени, задача поиска новых, оригинальных, эффективных синтетических методов становится как никогда актуальной. Это обуславливает интерес фармацевтической промышленности к новым, эффективным методам сборки больших библиотек новых, а также получению уже известных соединений и методам, позволяющим генерировать малые молекулы с большим разнообразием заместителей, что позволяет получать соединения с заданными свойствами и генерировать конкретные биддинг-блоки.

По данным исследования, опубликованного в журнале Lancet, к 2050 году при отсутствии достаточных действий и финансирования число новых случаев заболевания раком во всём мире может вырасти примерно на 61% и достичь 30,5 миллионов, а ежегодное число смертей может увеличиться почти на 75% и превысить 18,5 миллионов. Ключевая проблема заключается в том, что злокачественные опухоли остаются довольно агрессивными и непредсказуемыми в лечении. Позднее обнаружение также является ключевой проблемой в лечении. К тому же, большая часть клинически используемых препаратов работает за счет индукции апоптоза, воздействуя на белок P53. Большая часть новообразований со временем вырабатывает резистентность, изменяя ген TP53, еще на ранних стадиях заболевания. В случае III стадии рака или рецидивов активно начинаются процессы метастазирования, что снижает выживаемость в течение 5 лет до менее 50%. В сочетании с приобретенной резистентностью, применяемая терапия становится неэффективной. Помимо онкологии в

последнее время появились также устойчивые штаммы малярии и туберкулеза, от которых нет эффективных препаратов. Данные тенденции обуславливают актуальность задачи поиска новых синтетических препаратов, действующих на нестандартные мишени и способных преодолевать множественную лекарственную устойчивость, что по умолчанию требует поиска новых, эффективных синтетических методов, способных генерировать большие библиотеки структур с возможностью варьирования заместителей, поскольку молекула, которую невозможно получить в достаточных количествах с необходимой фармакопейной чистотой не может быть интересна для внедрения.

Данная диссертационная работа посвящена разработке новых, оригинальных синтетических мотивов, позволяющих нарабатывать большие библиотеки соединений с большой вариативностью заместителей, что позволяет осуществить поиск новых биологически активных соединений, а также установить зависимость структура-активность. Предпочтительными всегда являлись методы, включающие каскадные и *one-pot* процессы. Их использование позволяет уменьшить затраты на синтез, отходы на каждой стадии и достаточно быстро нарабатывать необходимые библиотеки соединений. Для реализации биологических испытаний синтезированных структур, необходимо наличие высокоэффективных методов, включающих минимальное количество синтетических стадий, высокий выход и чистоту конечных продуктов. Также важным является универсальность метода, что позволяет оперировать различными реагентами, с целью получения различных структур в зависимости от необходимости быстрой замены одного структурного фрагмента на другой без потери селективности и выхода. Методы, позволяющие проводить реакции в потоке, особенно важны для внедрения в промышленность.

Целью этой работы является синтез и исследование поведения циклических и ациклических 3-цианокетонов с целью поиска способа их активации в различных каскадных превращениях. Поиск среди синтезированных соединений веществ, обладающих высокой противоопухолевой активностью.

Чтобы достичь эту цель были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработка методов синтеза ациклических β -цианокетонов, содержащих в *o*-положении функциональную группу.
2. Поиск подходов к синтезу β -цианокетонов циклического строения.
3. Исследование реакций циклических β -цианокетонов и их предшественников: 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] и 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрилов.
4. Изучение изменения региоселективности реакций 2-нитрохалконов с цианид-ионом в зависимости от условий превращений.
5. Исследование реакций 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов с различными нуклеофильными реагентами.
6. Поиск среди синтезированных соединений веществ, обладающих высокой биологической, в первую очередь, противораковой активностью.
7. Исследование особенностей строения полученных соединений.

Научная новизна. В основе диссертации лежит создание и развитие подхода, связанного с нестандартной реакционной способностью функционализированных циклических и ациклических β -цианокетонов, их синтетический потенциал в качестве синтетической платформы для получения сложных карбо- и гетероциклических соединений, используя имеющиеся в молекуле дополнительные функциональные группы для реализации каскадных превращений. Именно это обстоятельство определяет ее новизну и оригинальность.

В ходе выполнения диссертационной работы было найдено несколько необычных трансформаций, которые легли в основу принципиально новых подходов к синтезу различных соединений необычного строения. Одним из наиболее интересных среди них является

найденная нами необычная реакция – формальная [4 + 1]-спироциклизация нитроалкенов с индолами, приводящая к замыканию изоксазольного кольца. Создано и изучено несколько ее модификаций, включая использование индолилнитроэтанов и индолилнитроэтеннов. Реакция протекает диастереоселективно, а с хиральными субстратами энантиоспецифично. Разработаны методы получения 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, основанные на перегруппировке 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] в условиях кислотного и основного катализа.

Изучена реакционная способность неизвестных ранее 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов и их синтетических предшественников - 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов]. Показано, что основным направлением трансформации 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, не содержащих заместителя на атоме азота, в основной среде, является отщепление бензилцианида с образованием весьма реакционноспособных 3*H*-индол-3-онов. На основании чего разработан способ их генерирования, формально представляющий собой окисление 2-арилиндолов нитростиролом. Изучены синтетические последовательности, основанные на данном способе генерирования 3*H*-индол-3-онов. Основным направлением реакций 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] в основной среде является их перегруппировка в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы, поэтому их можно использовать в качестве синтетических эквивалентов последних.

Показано, что основными направлениями превращений 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, содержащих заместитель на атоме азота в сильноосновной среде, является отрыв протона из бензильного положения, образование циклопропанового кольца за счет атаки по карбонильной группе с последующим расширением цикла до шестичленного. С более слабыми основаниями, но более сильными нуклеофилами, например, со щелочью происходит замыкание пятичленного цикла путем двух последовательных нуклеофильных атак, сначала по цианогруппе и далее по карбонилу. В результате образуются лактамы. Показано, что это превращение является общей реакцией β -цианокетонов как циклических, так и ациклических. Основываясь на этом, был создан эффективный общий подход к синтезу 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов путем 5 *эндо-триг*-циклизации 4-оксо-2,4-дифенилбутанитрилов в системе KOH/DMSO.

Предложен подход к синтезу 2-замещенных-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, основанный на необычной перегруппировке в ходе их восстановления NaBH₄ в этаноле. При использовании в этой реакции 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] происходит два последовательных 1,2-сдвига, что приводит к тем же продуктам реакции.

Исследованы реакции 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов с различными нуклеофильными реагентами, включая донорные арены, индолы, фенолы, анилины. Показано, что основное направление этих превращений включает замену нуклеофилом 5-гидроксигруппы. Эти исследования позволили разработать методы синтеза 3,5,5-триарил-1*H*-пиррол-2-онов, 5-(1*H*-индол-3-ил)-3,5-диарил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов и 9,9-дигидро-2*H*-индоло[7,6,5-*cd*]индол-8(6*H*)-онов - аналогов лизергиновой кислоты.

Открыта новая реакция - перегруппировка 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны. Эта перегруппировка может быть реализована как *one-pot* процесс, исходя из индолов и 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов. Найден способ окисления 4-индолил-3-пирролин-2-онов.

Найдены подходы к синтезу ранее малодоступных 4-(2-аминоарил)-2-арил-4-оксо-бутиронитрилов и исследована их реакционная способность. Показано, что в полифосфорной кислоте происходит циклизация β -кетонитрилов в 2-аминофураны и их последующая рециклизация. Основываясь на этом превращении, был разработан метод синтеза 2-(1*H*-индол-2-ил)ацетамидов. В основной среде происходит окислительная циклизация с участием

аминогруппы, на основании чего был разработан эффективный метод синтеза 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилов. С исходными цианокетонами, содержащими вторичную аминогруппу, реакция не останавливается на образовании 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилов, а протекает присоединение щелочи и отщепление цианогруппы. Это позволило разработать метод синтеза 2-бензоил-3-гидроксииндолов, в том числе, использующий алкилирование 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилов *in situ*.

Исследована реакция 2-нитрохалконов с цианид-ионом и родственными реагентами. Показано, что ее результат зависит от ряда факторов: соотношения халкона и цианид-иона, последовательности прибавления реагентов, кислотности среды. Продуктами реакции могут быть 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилы, 2-((2-карбоксифениламино))-3-фенилмаленимиды или 3-оксо-1-арил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрилы.

Практическая значимость определяется тем, диссертационная работа посвящена разработке новых синтетических методов новых и ранее известных веществ, в том числе близких по структуре природным. Поиску среди полученных соединений веществ, обладающих высокой биологической активностью. В ходе ее выполнения нам удалось разработать принципиально новые подходы к замыканию одного или нескольких циклов, обнаружить весьма нетривиальные перегруппировки, открыть несколько новых реакций. Разработано более 30 методов синтеза различных соединений, получить которые иными способами было трудно или вообще невозможно. Найдено несколько классов веществ, обладающих высокой противораковой активностью. Результаты, представленные в настоящей диссертации, демонстрируют потенциал 3-(1*H*-индол-2-ил)ацетамидов, 2-(1*H*-индол-2-ил)ацетамидов, 5-индолил-3-пирролин-2-онов, 4-индолил-3-пирролин-2-онов, 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-онов, а также других соединений для лечения лекарственно-устойчивого рака, независимо от того, обладает ли он внутренним или приобретенными механизмами устойчивости.

Методология и методы. В данной работе использовались классические методы синтетической органической химии. С целью установления строения полученных структур использовались современные физико-химические методы ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа. В основе диссертации лежит исследование синтетического потенциала циклических и ациклических β -цианокетонов различного строения, а также продуктов их трансформации, например, 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Новое перспективное научное направление в синтетической органической химии, в основе которого лежит использование реакционной способности функционализированных циклических и ациклических β -цианокетонов как новая синтетическая платформа для получения карбо- и гетероциклов посредством различных каскадных превращений.
2. Неизвестное ранее превращение - формальная $[4 + 1]$ -спироциклизация нитроалкенов с индолами, результатом которой являются 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] и продукты их перегруппировки - 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы.
3. Методы генерирования 3*H*-индол-3-онов отщеплением бензилцианида от 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов или 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов], их синтетические возможности.
4. Превращения 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, содержащих заместитель на атоме азота, в сильноосновной среде, включающие промежуточное образование циклопропанового кольца с последующим расширением цикла до шестичленного.
5. Общая реакция со щелочью циклических и ациклических β -цианокетонов, приводящая к образованию лактамов.
6. Новый подход к синтезу 2-замещенных-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов из 2-(3-

оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов, основанный на необычной перегруппировке в ходе их восстановления NaNH_4 в этаноле.

- Новая перегруппировка 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны и способ окисления последних.
- Необычная перегруппировка 4-(2-аминоарил)-2-арил-4-оксо-бутиронитрилов в полифосфорной кислоте, приводящая к 2-(1*H*-индол-2-ил)ацетамидам.
- Реакции 4-(2-аминоарил)-2-арил-4-оксо-бутиронитрилов в основной среде, приводящие в зависимости от наличия на аминогруппе заместителя к образованию 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилов при его отсутствии, или 2-бензоил-3-гидроксиндолов при наличии.
- Реакции 2-нитрохалконов с цианид-ионом и родственными реагентами, протекающие с различным результатом: 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилы, 2-((2-карбоксифениламино))-3-фенилмалеинимиды или 3-оксо-1-арил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрилы в зависимости от соотношения халкона и цианид-иона, последовательности прибавления реагентов, кислотности среды.
- Доказательства строения синтезированных соединений комплексом физико-химических методов, включая РСА.
- Биологическая активность синтезированных соединений.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением для подтверждения строения полученных соединений и исследования механизмов реакций современных физико-химических методов анализа, а именно ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии (в том числе HSQC ^1H - ^{13}C и HMBC ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, данных рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад автора. В диссертационной работе обсуждены и обобщены результаты, полученные автором лично или в соавторстве с коллегами и учениками. Автор определял цель, задачи, направление научного исследования, а также находил и разрабатывал методы их решения, осуществлял спектральный и рентгеноструктурный анализ синтезированных соединений, проводил интерпретацию и описание полученных результатов, формулировал выводы. В диссертации обобщены результаты многолетних теоретических и прикладных работ, которые проводил соискатель сам и в соавторстве, включая экспериментальные данные кандидатских диссертаций своих аспирантов.

Апробация работы. Отдельные результаты работы докладывались на The Fifth International Scientific Conference "Advances in Synthesis and Complexing" (Москва, 2019), XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), Всероссийских конференциях «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» WSOC-2018, WSOC-2019, WSOC-2020, WSOC-2022, WSOC-2023, WSOC-2023, WSOC-2025 (Красновидово, 2018, 2019, 2020, 2024, Сочи, 2021, Лоо, 2022, Домбай, 2023, Владикавказ, 2025), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021», «KOST-2025» (Сочи, 2021, Владикавказ, 2025), V, VI и VIII Международных научно-практических конференциях «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2021, MOSM 2022, MOSM 2024) (Екатеринбург, 2021, 2022, 2024), North Caucasus Organic Chemistry Symposium (NCOCS-2022, NCOCS-2024) (Ставрополь, 2022, 2024), Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2022), 5-й и 6-й Всероссийской конференции по медицинской химии с международным участием (Волгоград, 2022, Нижний Новгород, 2024), Международной конференции «New Emerging Trends in Chemistry», NewTrendsChem-2025 (Ереван, 2023, 2025), Международной конференции по химии «Байкальские чтения-2023» (Ир-

кутск, 2023), II Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2024), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 300-летию Российской академии наук (Пермь, 2024), Всероссийской молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2024), V Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Владикавказ, 2018), IV междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике (Крым. Новый Свет, 2018), V-й всероссийской конференции с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants (Екатеринбург, 2019), Markovnikov congress of organic chemistry (Москва-Казань, 2019), Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии», посвященной 100-летию со дня рождения члена-корреспондента Академии наук СССР Владимира Петровича Мамаева (Новосибирск, 2025), Всероссийской конференции «Актуальные проблемы функциональных материалов» (Ставрополь, 2025).

Публикации. Основное содержание работы нашло отражение в 37 статьях, в том числе 6 обзорных в журналах, рекомендованных ВАК РФ (входящие в базы цитирования WOS и Scopus) для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 50 статьях и тезисах докладов международных и всероссийских конференций.

Поддержка. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для поддержки молодых ученых кандидатов наук (МК-2035.2021.1), Российского научного фонда (гранты № 18-13-00238, 19-73-00091, 21-73-10029, 21-73-20051, 21-73-00044, 24-73-10027, 25-73-20003), Министерства Науки и Высшего Образования (Гос. Задание FSRN-2023-0005, FSRN-2026-0004).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, 7 глав обсуждения результатов, выводов и списка литературы. Работа изложена на 595 страницах, иллюстрирована 192 схемами, 27 таблицами и 27 рисунками. Библиографический список, содержащий 467 литературных ссылок.

Полученные в диссертации результаты и изложенный материал полностью соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.

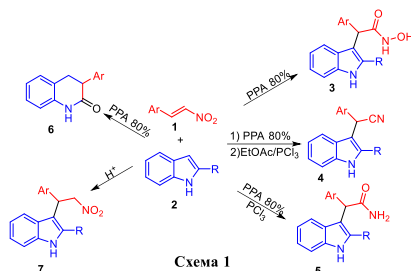
Основное содержание работы

1. Получение производных 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов]

Спиросоединения, особенно содержащие индольный фрагмент, представляют собой вещества, обладающие совершенно разной высокой биологической активностью, в том числе ярко выраженными противоопухолевыми свойствами. Этот факт рождает значительный интерес у химиков органиков к синтезу новых спиропроизводных, обладающих лучшей фармакодинамикой и фармакокинетикой, а также действующих на новые мишени опухоли.

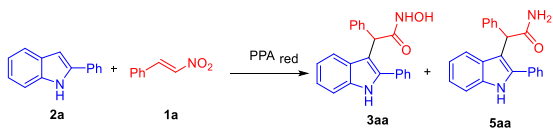
Большинство методов синтеза спиросоединений, содержащих индолиноновый фрагмент, основаны на использовании изатина в качестве исходного соединения.

Первые работы, реализованные в нашей лаборатории, в которых исследовались реакции индолов с нитростиролами, осуществлялись в среде полифосфорной кислоты (ПФК) и в зависимости от условий реакции могут приводить к большому набору различных гетероциклических структур. Это и гидроксамовые кислоты **3**, синтез которых был осуществлен за счет селективной модификации нитрогруппы в промежуточно образующейся *аци*-форме, и 2-хинолоны **6**, которые образуются в более жестких условиях в результате реализации необычного каскада с ANRORC.

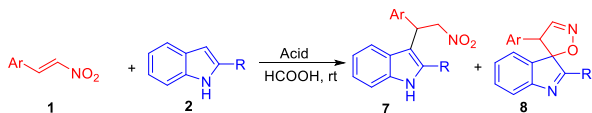


Ключевую роль в этих процессах играет образование фосфорилированной или дипротонированной *аци*-формы нитросоединения. Модификация реакционной среды восстановительными реагентами, варьирование температуры и концентрации ПФК способствует изменению направления реакции. При этом нитросоединение может превращаться *in situ* в нитрил **4** или карбоксамид **5**.

Однажды в ходе наработки гидроксамовых кислот **3** мы столкнулись с некачественной партией P_2O_5 , содержащей примесь красного фосфора. Полифосфорная кислота имела ярко выраженный розовый цвет. Реакция между нитrostирилом **1a** и 2-фенилиндолом **2a** привела к образованию наряду с гидроксамовой кислотой **3aa** заметных количеств продукта дегидросилирования – соответствующего амида **5aa** в соотношении 1:1 (схема 2).



Очевидно, что такое превращение могло реализоваться только в присутствии окислителя, в качестве которого мог выступать сам фосфор или его другие соединения низкой валентности, например, соединения трехвалентного фосфора. Мы предположили, что проведение реакции между нитrostирилами **1** и индолами **2** в присутствии соединений 3-валентного фосфора может также способствовать изменению направления протекания реакции. Так нами ошибочно была выбрана в качестве восстановителя фосфористая кислота (к сожалению, мы не знали, что в ней фосфор пятивалентный). При проведении реакции между нитrostирилами **1** и 2-арилзамещенными индолами **2** наблюдалось образование 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] **8** в качестве единственного продукта. Следует отметить, что в реакции между соединениями **1** и **2** в присутствии других более слабых кислот Бренстеда наряду со спиросоединением **8** наблюдалось образование нитроалканов **7**. Более слабые кислоты, например уксусная, способствуют реализации присоединения по Михаэлю, приводя к соединению **7** в качестве единственного продукта (схема 3).

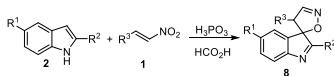


Строение 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] **8** было подтверждено с помощью метода рентгеноструктурного анализа. Следует отметить, что продукт образовывался полностью диастереоселективно, наблюдался исключительно 3*R**,4'*S**-изомера.

Далее, мы оптимизировали условия протекания этой реакции. Лучшие результаты

наблюдались в фосфористой или в ее комбинации с муравьиной и чуть хуже с уксусной. Спиросоединение **8aa** образуется с близким к количественному выходом. Хотя в чистой фосфористой кислоте выход оказался не хуже (тоже близок количественному), мы не использовали ее из-за неудобства работы с твердым веществом в качестве растворителя. В более слабых, чем H_3PO_3 , кислотах увеличивается доля нитросоединения **7**. Увеличение силы кислоты приводит к образованию иных побочных продуктов.

8aa: R¹=H, R²=Ph; R³=Ph, R⁴=H, 96%;
8ab: R¹=H, R²=Ph; R³=4-Fc₆H₄; R⁴=H, 94%;
8ac: R¹=H, R²=Ph; R³=4-ClC₆H₄; R⁴=H, 83%;
8ad: R¹=H, R²=Ph; R³=4-MeOC₆H₄; R⁴=H, 86%;
8ae: R¹=H, R²=Ph; R³=4-Me₂NC₆H₄; R⁴=H, 63%;
8af: R¹=H, R²=Ph; R³=2-Fc₆H₄; R⁴=H, 84%;
8ag: R¹=H, R²=Ph; R³=*n*-Hex; R⁴=H, 73%;
8ah: R¹=H, R²=Ph; R³=*i*-Pr; R⁴=H, 71%;
8ai: R¹=H, R²=Ph; R³=OCH₂CH₂OC₆H₅; R⁴=H, 62%;
8ba: R¹=H, R²=4-MeC₆H₄; R³=Ph; R⁴=H, 91%;
8bc: R¹=H, R²=4-ClC₆H₄; R³=Ph; R⁴=H, 86%;
8bd: R¹=H, R²=4-ETC₆H₄; R³=Ph; R⁴=H, 87%;



8ea: R¹=H, R²=2-Naph; R³=Ph; R⁴=H, 77%;
8fa: R¹=H, R²=5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl; R³=Ph; R⁴=H, 68%;
8ga: R¹=H, R²=OCH₂CH₂OC₆H₅; R³=Ph; R⁴=H, 74%;
8ha: R¹=H, R²=3,4-(MeO)₂C₆H₃; R³=Ph; R⁴=H, 61%;
8ja: R¹=H, R²=C₆H₅; R³=Ph; R⁴=H, 72%;
8ka: R¹=H, R²=Me; R³=Ph; R⁴=H, 44%;

8la: R¹=*i*-Pr; R²=Ph; R³=Ph; R⁴=H, 91%;
8ma: R¹=OMe; R²=Ph; R³=Ph; R⁴=H, 90%;
8na: R¹=H, R²=Ph; R³=Ph; R⁴=H, 86%;
8ic: R¹=H, R²=4-MeC₆H₄; R³=4-ClC₆H₄; R⁴=H, 87%;
8gd: R¹=H, R²=OCH₂CH₂OC₆H₅; R³=4-MeOC₆H₄; R⁴=H, 57%;
8eg: R¹=H, R²=Naph; R³=4-ETC₆H₄; R⁴=H, 72%;
8ld: R¹=*i*-Pr; R²=Ph; R³=4-MeOC₆H₄; R⁴=H, 84%;

Схема 4

Имея оптимальные условия, мы изучили влияние заместителей. Следует отметить, что при использовании нитроолефов, имеющих различные заместители при С-4 (**1a,c-e**), образовывались соответствующие спираи **8aa,ac-ae** с превосходными выходами (схема 4). Реакции с нитроолефинами, включающими первичные (**1s**) или вторичные (**1t**) алкильные заместители, оказались менее эффективными, реакция протекала медленнее, но выходы продуктов **8as** и **8at** оставались достаточно высокими. 2-(Трифторметил)- и 2-(метоксикарбонил)-1*H*-индолы вообще не вступают в реакцию и не приводят к образованию никаких продуктов даже при температуре 50 °С. Замещение в арильном кольце индола также не препятствовало образованию желаемых продуктов.

Важно отметить, что реакция может быть легко реализована не только в граммовых, но и килограммовых количествах. Максимальная загрузка, которая использовалась для реализации этой реакции 1,5 кг.

Основываясь на этих данных, мы предложили свой первоначальный механизм протекания этой необычной реакции.

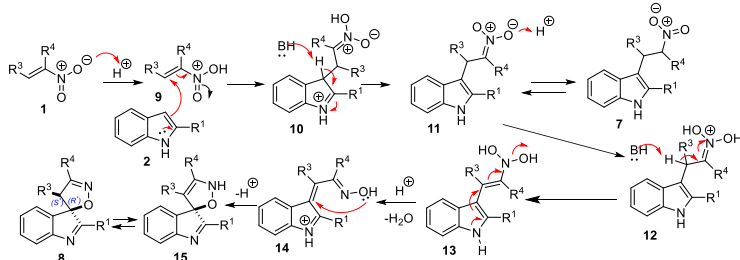


Схема 5

Далее, мы решили проверить возможность получения спироциклических соединений **8**, у которых есть заместитель в α -положении по отношению к нитрогруппе, используя β -алкилнитроолефины в реакции с 2-арил индолами **2** в стандартных условиях (смесь $\text{H}_3\text{PO}_3/\text{HCOOH}$). К нашему удивлению, реакция не протекала вообще, причем даже стадия присоединения по Михаэлю. Было решено осуществить ее в более жестких условиях, применяя более сильные кислоты, такие как серная или метансульфокислота. Использование серной кислоты позволило получить спироциклический продукт **8ak**, но с низким выходом. Снижение выхода обуславливалось неожиданным образованием триарилметана **16aa** в качестве основного продукта (схема 6).

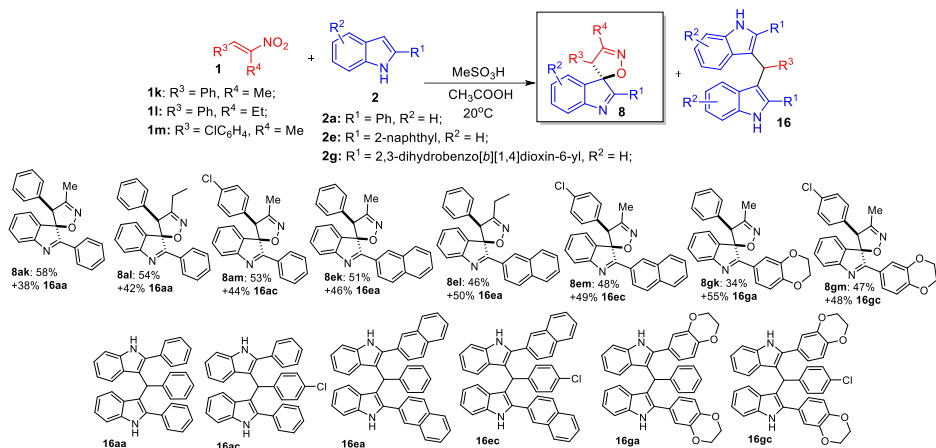


Схема 6

Проведение реакции в присутствии MeSO₃H позволило улучшить селективность, а именно соотношение **8ak/16aa** и выделить **8ak** с выходом 58% в виде смеси диастереомеров 93:7. Образование триарилметана **16aa** (38%) представляет проблему, так как нам не удалось найти условия для спироциклизации, исключающие образование этого побочного продукта.

Следующий этап нашего исследования был посвящен разработке трехкомпонентной *one-pot* трансформации, включающей индолизацию по Фишеру с последующей спироциклизацией с образованием соединений **8** (схема 7). Для чего эквимольную смесь **17a** и **18a** кипятили в уксусной кислоте до образования соответствующих гидразонов **19a** (R² = H, R¹ = Ph). Из-за разложения муравьиной кислоты при контакте с H₂SO₄ и нагревании использовалась уксусная. Добавление серной кислоты запускало индолизацию по Фишеру с образованием промежуточного индола **2a**. После чего при комнатной температуре добавляли нитроалкен **1a**. Spirocyclический продукт **8aa** образовывался с выходом 96%

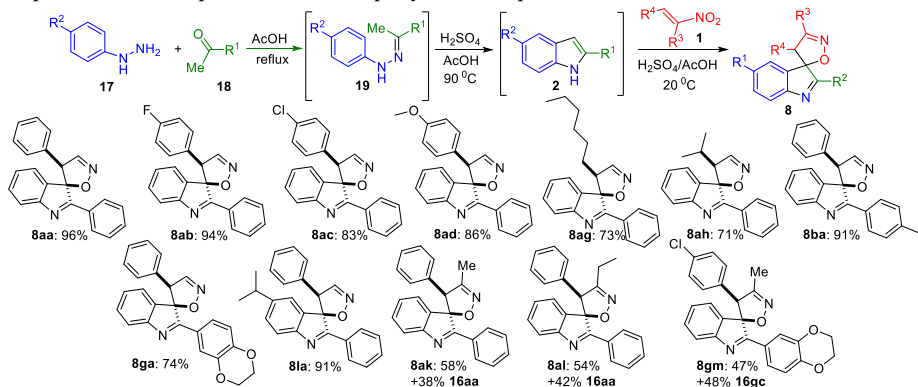


Схема 7

Далее, мы решили более подробно изучить механизм этого необычного превращения. Оказалось, что в отличие от нитронатной формы нитросоединений **11**, нитроформа **7** не

вступает в реакцию спироциклизации. В оптимальных условиях H_3PO_3 в муравьиной кислоте мы не наблюдали образования даже следовых количеств спиро соединения **8aa**. Вероятно, это связано с тем, что в этих условиях нитроалкановая форма **7** не может таутомеризоваться с образованием *аци*-формы **11**. В то же время, при обработке нитроалканов **7** KOH в EtOH , в тех же условиях удалось провести спироциклизацию, хотя и с небольшим выходом (схема 8)

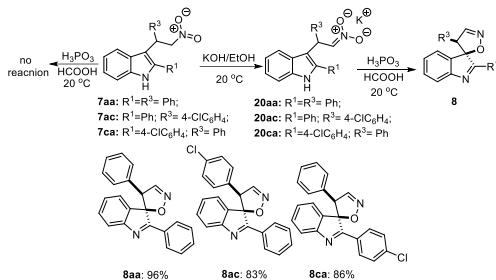


Схема 8

Использование более сильных оснований, например, LDA , позволяет получить литиевую соль *аци*-формы **20aa**. Последующее подкисление этого вещества холодной концентрированной HCl дает нитроновую кислоту, которая в этих условиях подвергается спироциклизации. Используя эту последовательность, спира **8aa** был выделен с выходом 61% (схема 9).

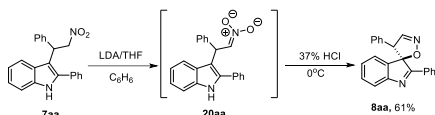


Схема 9

Образование побочного продукта объясняется тем, что *N*-алкилиден-*N*-гидроксиимидроксиламмоний, образующийся из нитроната, находится в таутомерном равновесии с *N*-алкил-*N*-оксогидроксиламмонием. Последующая фрагментация приводит к образованию высокоэлектрофильного (*E*)-3-алкилиден-2-метил-3*H*-индола **21**. В присутствии избыточного количества медленно реагирующего исходного индола нуклеофильная атака приводит к образованию продукта алкилирования (схема 10).

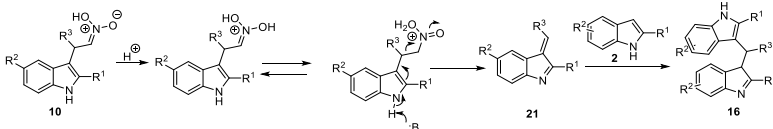


Схема 10

Приведенные выше схемы хорошо объясняют образование различных побочных продуктов в зависимости от кислотности среды, необходимости образования нитронатов в качестве промежуточных соединений, но трудно представить себе реализацию каскада элиминирований в кислой среде, а особенно сильноокислой. Поэтому мы начали рассуждать об альтернативных механизмах этой реакции. Изучив литературу, основываясь на своих работах по ацетаминированию аренов, мы предположили еще один вариант ее протекания, основанный на реакциях расширения циклопропановых циклов, содержащих функциональную группу с кратными связями (схема 11). В отличие от изначального механизма, новая версия может быть отчасти доказана. Мы предположили, что возможно дипротонирование

солей *аци*-формы нитросоединений **20** по обоим атомам кислорода, образуется электрофильная частица **13**. Осуществляется атака С3-положения индола по протонированной *аци*-форме с образованием циклопропанового интермедиата, отщепление воды из которого приведет к образованию нитрозоциклопропанового продукта. Подобные структуры часто претерпевают перегруппировки с расширением трехчленного цикла. Данный механизм, в отличие от предыдущего, хорошо объясняет резкое снижение реакционной способности нитросоединений при введении заместителя в положение рядом с нитрогруппой.

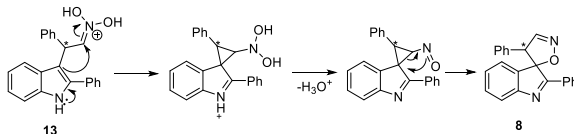


Схема 11

Кроме того, в отличие от изначального механизма, нитрозоциклопропановый путь должен протекать с сохранением хирального центра возле арильного заместителя исходного нитроалкена. Для проверки этой гипотезы мы решили воспользоваться нашим предыдущим методом, представляющим собой последовательность депротонирования/подкисления сильной кислотой индолилнитроэтанов **7**. Данные соединения легко получить в виде одного энантиомера или с высоким энантиомерным избытком, разделив рацемат, используя метод ВЭЖХ на хиральной колонке (схема 12).

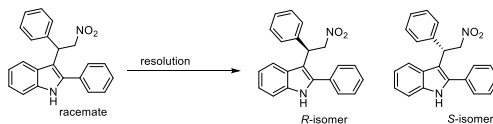


Схема 12

Успешно разделив рацемат на соответствующие R и S изомеры, мы приступили к дальнейшей реакции перегруппировки отдельных изомеров в соответствующие им спиросоединения. Реакцию проводили путем депротонирования под действием более дешевого чем LDA гидроксида натрия в растворе сухого тетрагидрофурана с последующим добавлением реакционной массы в охлажденную концентрированную бромоводородную кислоту (схема 13). Как можно заметить, реакция протекает с полным сохранением энантиомерной чистоты. Кроме того, с учетом образования второго стереоцентра можно говорить об энантио- и диастереоспецифичности данного процесса. Исходя из этих данных, можно однозначно отвергнуть ранее предложенный механизм внутримолекулярной циклизации непредельного оксима, поскольку он предполагает рацемизацию заданного хирального центра.

Отдельные энантиомеры индолилнитроэтанов удалось превратить в энантиомерно-чистые спиросоединения (схема 13).

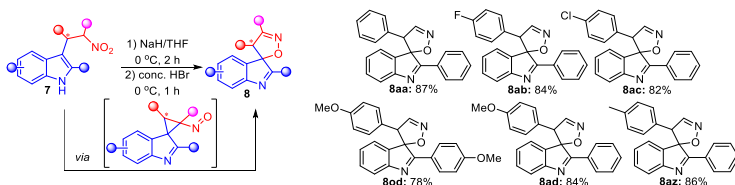


Схема 13

Основываясь на результатах, полученных в предыдущем разделе, мы предположили,

что протонированные нитролаты **13** могут быть получены при наработке библиотек соединений для исследований SAR, мы наткнулись на ограничение метода. Оказалось, что не все нитроалкены **1** одинаково доступны и многие не вступают в реакцию с индолами **2**. Поэтому мы предположили возможность реализации альтернативного варианта превращения, создав еще общий подход, включающий использование реактивов Гриньяра **23** и нитроолефинов индольного ряда **22** (схема 14).

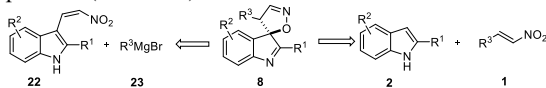


Схема 14

Ключевой стадией спироциклизации является образование протонированной нитроновой кислоты **20** (схема 15). Мы предположили, что такое промежуточное соединение можно генерировать присоединением реактива Гриньяра по двойной связи индолилнитроэтилена **22**. Мы решили использовать этот факт для создания альтернативного метода получения 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] **8**.

В этом случае нитроновая кислота **24** генерируется в ходе сопряженного нуклеофильного присоединения реагентов Гриньяра **23** к нитроолефинам **22**. Это позволяет вводить разнообразные заместители R³, используя нитровинилинды **21**, которые достаточно легко получить в одну стадию в любом количестве с помощью реакции Генри из легкодоступных индол-3-альдегидов **26** или реакцией индолов **2** с 1-метокси-2-нитроэтиленом (схема 15).

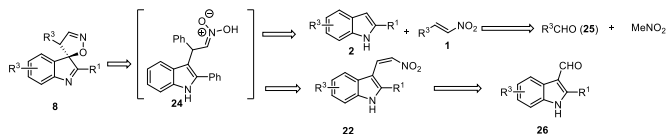


Схема 15

Была проведена оптимизация. Наилучший выход был достигнут после обработки реакционной смеси охлажденной на ледяной бане концентрированной соляной кислотой.

Имея в наличии оптимизированные условия реакции, мы приступили к синтезу различных спироциклических структур, чтобы понять область применения и ограничения описанного превращения (схема 16).

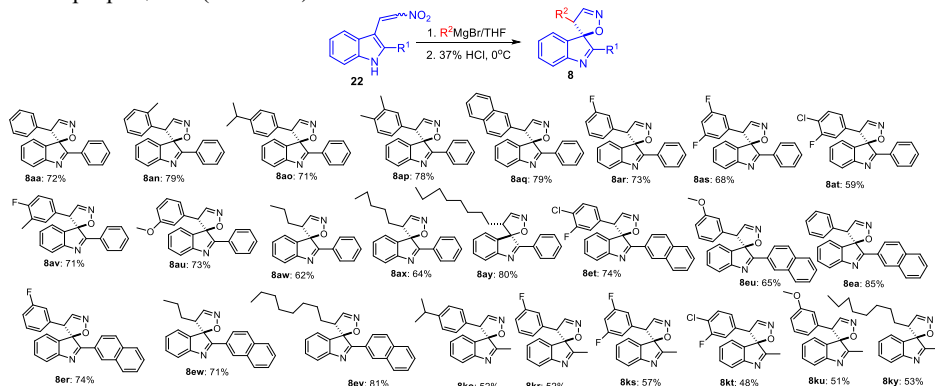


Схема 16

По-видимому, стерические препятствия в этом положении 2 индола оказывают положительное влияние на указанную трансформацию. Действительно, выходы нафтилзамещенных продуктов были стабильно выше, чем в случае их метилзамещенных аналогов (схема 16).

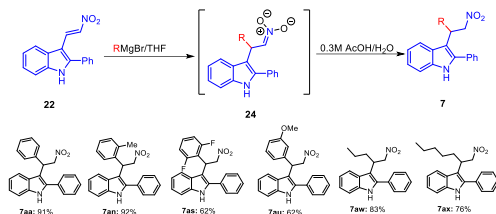


Схема 17

Образование спироциклического продукта **8** происходит при обработке холодной соляной кислотой, так как это связано с образованием нитроновой кислоты **24**, для чего требуется достаточно низкий уровень pH. Если эту обработку заменить обычной – водой или слабой кислотой, то вместо нитроната образуется нитроалкан **7** (схема 17).

2. Получение циклических цианокетонов - производных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов

При наработке библиотек спиросоединений **8** было обнаружено, что спиросоединения достаточно неустойчивы и легко перегруппировываются в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилы **27**. В литературе приведены способы расщепления изоксазолинового кольца в присутствии кислот и оснований. Мы решили исследовать возможности расщепления спироциклических соединений **8**. При расщеплении оксазольного цикла в 4'-H-спиро [индол-3,5'-изоксазолах] **8**, ожидаемо было образование соединения **28** (схема 18).

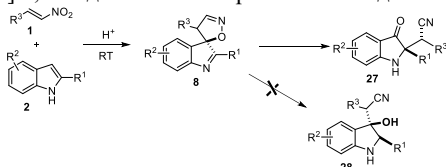


Схема 18

Первоначально была проведена серия превращений исходя из спироксазолов **8**. Мы подействовали на соединение **8aa** стехиометрическим количеством триэтиламина (метод А). Соединение **27aa**, образующееся в результате миграции ацетонитрильного фрагмента от атома С-3 к атому С-2, было получено в качестве единственного продукта, с почти количественным выходом (схема 19).

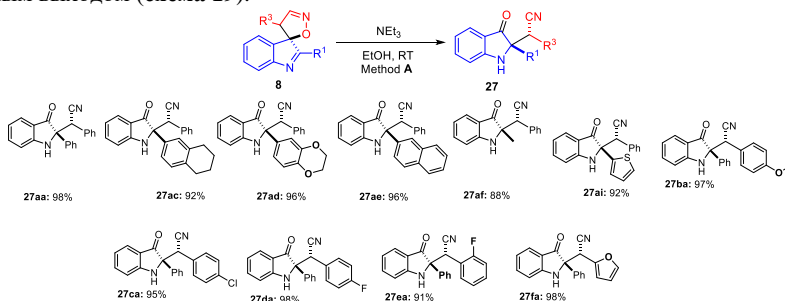


Схема 19

Также важно, что оксоиндол **27aa** образовался в качестве единственного диастереомера с относительной конфигурацией (*2R**,*2'R**), которая была однозначно подтверждена рентгеноструктурным анализом.

После чего, мы решили разработать прямой метод получения соединений **27**, включающий кислотную-катализируемую спироциклизацию индолов **2** с нитроалкенами **1** с последующей изомеризацией полученных спиранов **8** в нитрилы **27** (метод **B**). Для этого провели реакцию индола **2a** и нитростирола **1a** в течение 2 ч при комнатной температуре в присутствии муравьиной и фосфористой кислот. После чего, полученный спиран **8aa** без очистки помещали в смесь триэтиламина в этаноле. Выход нитрила **27aa** составил 89% (схема **20**).

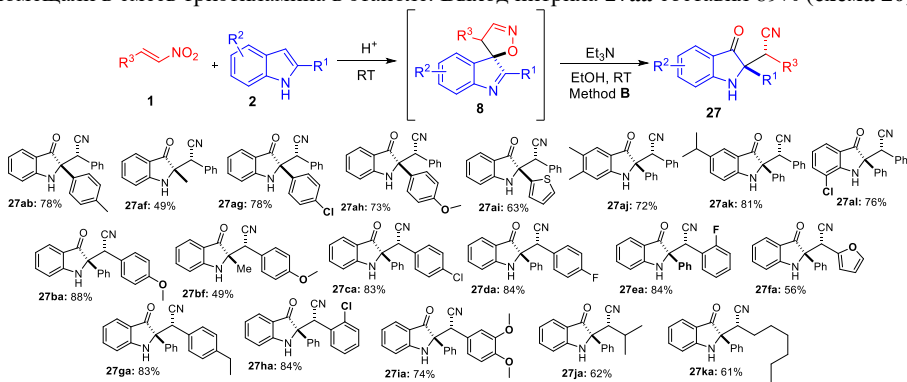


Схема 20

Предполагаемый механизм реакции заключается в раскрытии оксазольного цикла под действием основания с образованием промежуточного нитрила **29**, который в результате 1,2-сдвига превращается в **30**. Последующее протонирование *N*-аниона приводит к образованию нитрила **27** (схема **21**).

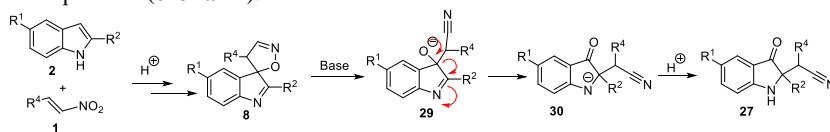


Схема 21

Нам также стало интересно выяснить, определяется ли стереохимический результат конфигурацией спиросоединения, стереоспецифичностью 1,2-сдвига или большей термодинамической стабильностью образующегося диастереомера. Очевидно, что ответ на этот вопрос можно дать, используя для перегруппировки более сильное основание, например, щелочь. Использование вместо амина спиртовой щелочи приводит к образованию смеси диастереомеров в соотношении практически 1:1 (метод **C**, схема **22**). Эпимеризация, происходящая за счет отрыва протона рядом с нитрильной группой более сильным основанием, и близкая устойчивость двух диастереомеров объясняет полученный результат.

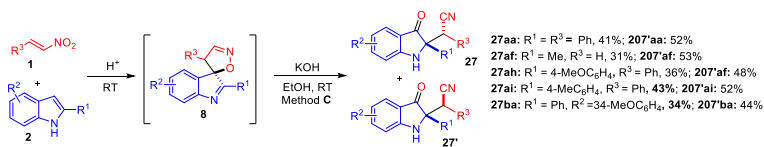


Схема 22

В продолжении исследования мы решили провести одnoreакторный метод синтеза нитрилов **27**. Так как 4'-*H*-спиро [индол-3,5'-изоксазолы] **8** не могут быть получены в основной среде, для этого мы решили использовать в качестве кислоты Бренстеда фосфористую кислоту, так как спироказолы **8** лучше всего образовывались в ней. Также было решено, что термически может происходить раскрытие оксазольного цикла и образование нитрилов **27**. Мы провели реакцию между индолами **2a** и нитростиролом **1a** в смеси фосфористой кислоты и этилацетата при 75-80 °С (метод **D**). Образование нитрила **27** наблюдалось с выходом 72%. Ту же реакцию можно провести в муравьиной кислоте вместо этилацетата (метод **E**). В данном случае выход снижался до 61% (схема **23**).

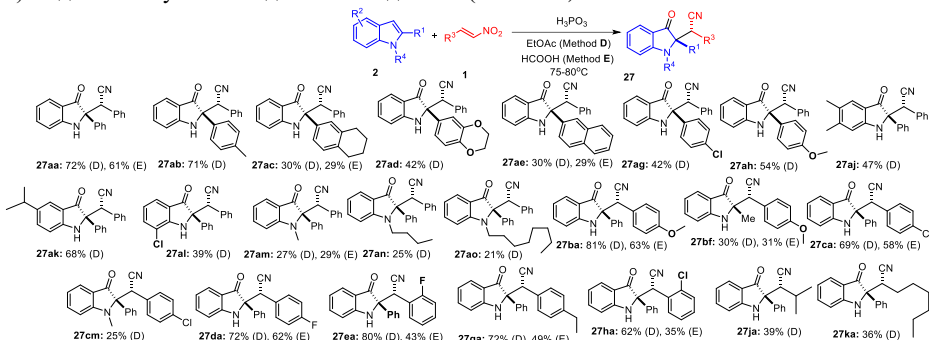


Схема 23

Не смотря на снижение выхода, данный метод позволяет получать *N*-замещенные нитрилы, которые невозможно получить другими методами из-за того, что для *N*-замещенных индолов **2** ($R^4 \neq H$) промежуточное соединение спироциклического иминия **31** не может быть стабилизировано переводом в нейтральную форму **8** (схема **24**).

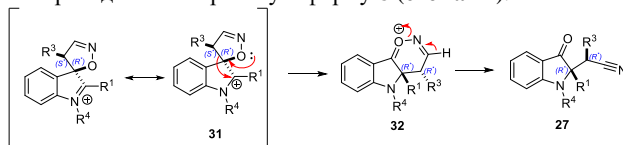


Схема 24

В реакции с β -замещенными нитростиролами реализуется классическая перегруппировка Бекмана (схема **25**).

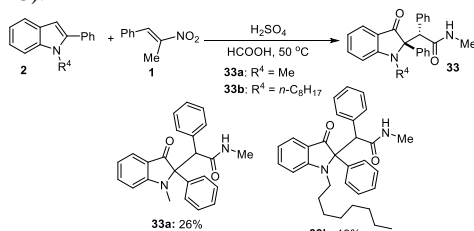


Схема 25

Образование спироказолов **8** и оксонитрилов **27** включает стадию образования промежуточного нитроната **24**, который может легко перегруппировываться в термодинамически более устойчивые нитросоединения **7**. Последние могут быть превращены в спиро соединении **8** реакцией **7** с сильным основанием и, далее, концентрированной HCl (схема **26**).

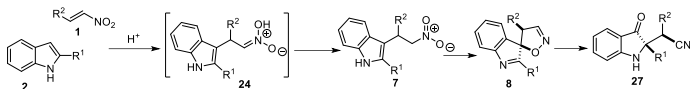


Схема 26

Далее, мы оптимизировали условия протекания этой реакции. Использование 4 экв. POCl_3 в бензоле при комнатной температуре, приводит к образованию **27aa** в качестве единственного выделяемого продукта с выходом 72%

Оптимизированные условия реакции позволили получить хороший препаративный выход для широкого спектра субстратов (схема 27). Большинство заместителей и функциональных групп (Alk, OAlk, Hal, NMe₂) давали неплохие результаты. Низкие выходы были получены для *N*-замещенных индолов **2**, так как эти реакции протекают через менее стабильную заряженную частицу *N*-метилиминия **31**. Также наблюдалось снижения выхода для продукта **27oa**, содержащего чувствительный к кислоте 3,5-диметил-1*H*-пирозолилный фрагмент

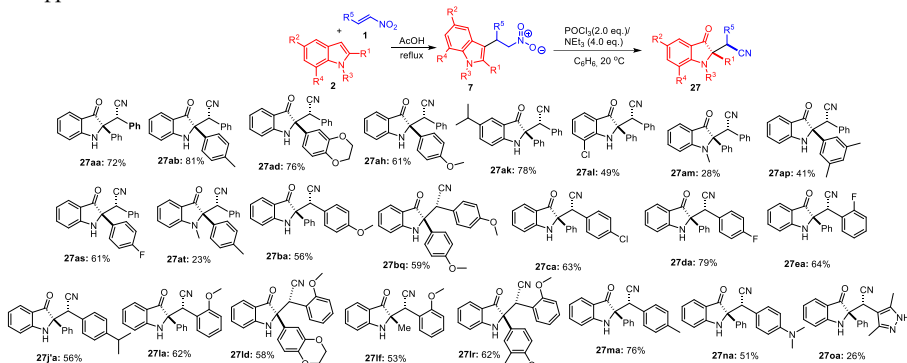


Схема 27

Предложенный механизм заключается в первоначальной таутомеризации нитроалкана **7**. Далее под действием основания происходит образование нитроновой кислоты **24**, последующее образование фосфорилированного смешанного ангидрида **34**. Депротонирование приводит к образованию енамина **35**. Последующее отщепление фосфорильного фрагмента дает оксим, который далее подвергается 5-эндо-триг циклизации с образованием спироциклического иминия **31**. Далее образуется дигидрооксазиниевый катион **36** путем миграции связи с расширением цикла. Депротонирование по C-3 сопровождается разрывом связи NO и последующим образованием нитрила **27** (схема 28).

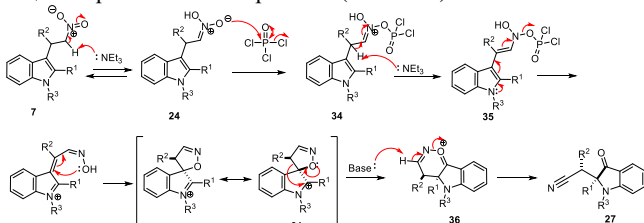


Схема 28

3. Реакционная способность производных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов

Имея на руках методы синтеза 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, мы решили изу-

читать их реакционную способность, предполагая, что они могут выступать в качестве исходных в синтезе различных новых и малодоступных соединений различного строения, содержащих фрагменты, которые интересны с точки зрения медицинской химии.

Первоначальным и самым очевидным, на наш взгляд, было попытаться провести гидролиз нитрильной группы, с последующей 5-экзо-триз-циклизацией, с образованием пирролиндола. Классическими условиями для гидролиза является использование спиртовой щелочи. Неожиданно для нас, вместо ожидаемого продукта наблюдалась фрагментация с образованием 3-гидроксииндолин-2-она **38** и 2-фенилацетонитрила (схема 29).

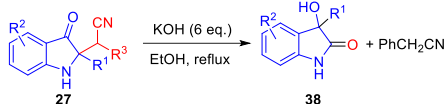


Схема 29

Была проведена оптимизация условий протекания этой реакции. Использование KOH (6 экв.) в кипящем EtOH, позволило получить желаемый продукт **38** с выходом 74%. Также было показана возможность прямого синтеза 3-гидроксииндолин-2-онов **38** исходя из спиро соединений **8**. Выход целевого продукта **38** оставался практически неизменным (схема 30).

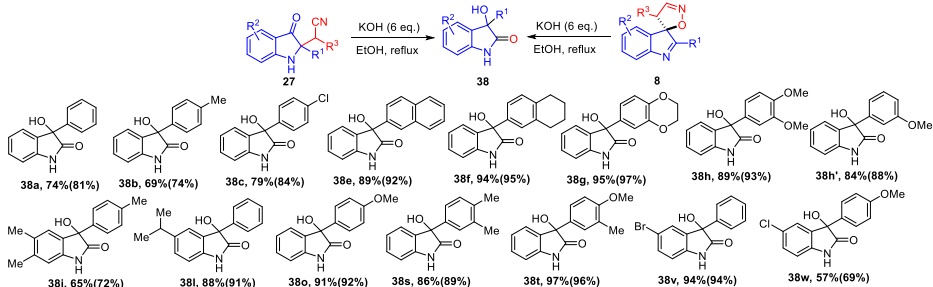


Схема 30

Вероятный механизм превращения включает первоначальное депротонирование N-H с образованием 2- (цианометил)-3-оксоиндолин-1-ид аниона **39**. Элиминирование фенилацетонитрила приводит к образованию промежуточного соединения 3H-индол-3-она **37**. Последующая нуклеофильная атака гидроксильной группы на иминный фрагмент приводит к образованию 3-оксоиндолин-2-олат **40**, подвергающегося ацилоиновой перегруппировке, которая сопровождается 1,2-миграцией арильного кольца от C-2 к C-3 индолинового ядра с образованием алкоксоида **41**. Репротонирование приводит к образованию 3-гидроксииндолин-2-она **38** (схема 31).

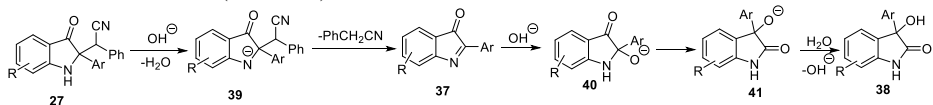


Схема 31

Используя в качестве растворителя этиленгликоль, нам удалось увеличить температуру реакции. В этом случае удалось получить смесь замещенных антраниловых кислот **42** с выходом 48-64% и 3-гидроксииндолин-2-онов **38** (схема 32).

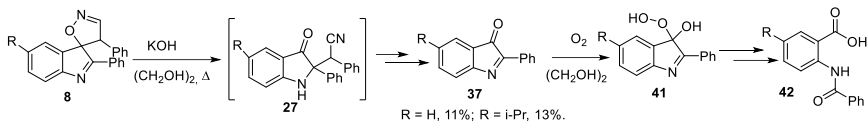


Схема 32

Имея возможность генерации *in situ* 3*H*-индол-3-онов **37**, мы заинтересовались возможностью дальнейших их превращений. Было решено использовать 1,2-диаминоарены **43** для создания альтернативного окислительно-восстановительно-нейтрального метода получения хиноксалинов **44** (схема **33**). Для проверки идеи мы осуществили реакцию 2-(3-оксо-2-фенилиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрила (**27a**, 1,00 ммоль) с 1,2-фенилендиамином (**43a**, 2,00 ммоль) в ксилоле в условиях микроволнового синтеза при 220 °С в течение 1 часа (Метод **A**, схема **33**). Используя данный метод, нам удалось получить целевой хиноксалин **44aa** с высоким выходом. Также мы провели прямую конверсию спиранов **8** в хиноксалины **44** и обнаружили, что в тех же условиях реакции происходит образование того же продукта **44aa** с выходом 78% (Метод **B**, схема **33**).

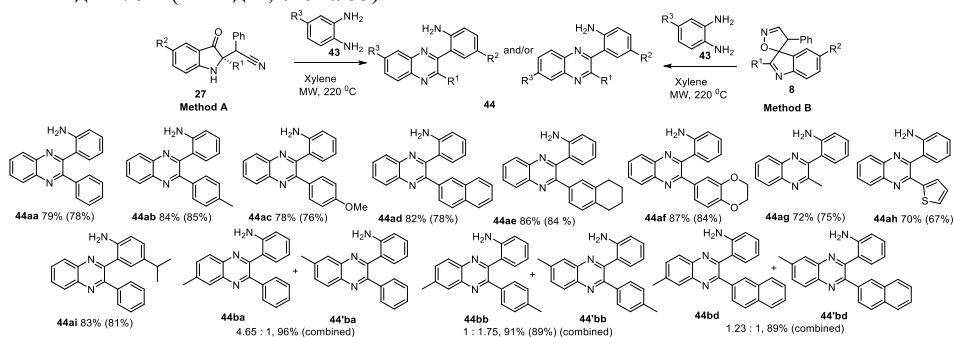


Схема 33

Реакция оказалась достаточно лабильна к введению различных заместителей в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилы **27 R¹** (включая метил, фенил, замещающие арильные группы и тиенил). Все субстраты реагировали хорошо, образуя соответствующие продукты **44aa–44ag** с высоким выходом. И, как и ожидалось, использование в реакции несимметричного диамин **43b** приводило к образованию смеси региоизомерных продуктов **44** и **44'** с суммарно хорошим выходом.

При проведении реакции, используя гидразингидрат вместо *o*-фенилендиамина, в реакции 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] **8** и 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилов **27**, применив микроволновое нагревание при 200 °С в течение 15 минут, единственным выделяемым продуктом с выходом 90% был 3-амино-2-фенилиндол **46a** (схема **34**).

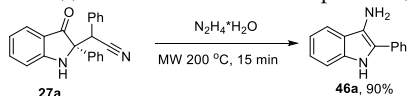


Схема 34

Использование других гидразинов, а также азотсодержащих бинуклеофилов также приводят к образованию 3-аминоиндола **46a**. Для соединений, содержащих ХН группу, связанную с аминогруппой (например, этилена или 1,2-пропилендиаминов, гидразинов и т.д.), конденсация с исходным индолином **27** приводит к соответствующему имину **48** через стадию образования **47**. Далее, в результате прототропии образуется соединение **49**, кото-

рое конденсируется с фрагментом бензилцианида, образуя циклический продукт **50**, последующее раскрытие которого приводит к образованию аминокиндола **46**. Описанное превращение (3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **27** с 1,2-фенилендиаминами, приводящее к образованию хиноксалинов **44**, подтверждает предполагаемый механизм, ключевой особенностью которого является присутствие протонов -XH (схема 35).

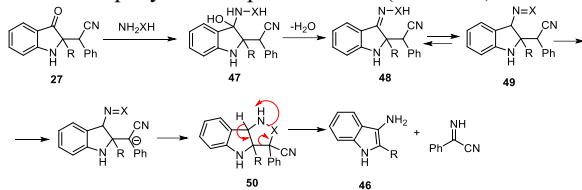


Схема 35

Мы решили оценить возможности и ограничения данного метода. Для этого в реакцию с гидразингидратом в выбранных условиях (Метод А) был введен ряд индолинонов **27**, содержащих различные арильные заместители R¹. Реакция протекала гладко с образованием 3-аминоиндолов **46** с высокими выходами. Введение фторсодержащих или алкильных заместителей в положении С-5 в индолиновом ядре не влияло на выход реакции (схема 36). Прямая конверсия спиросказолов **8** в аминокиндолы **46** (метод В) также возможна с сопоставимыми с выходами.

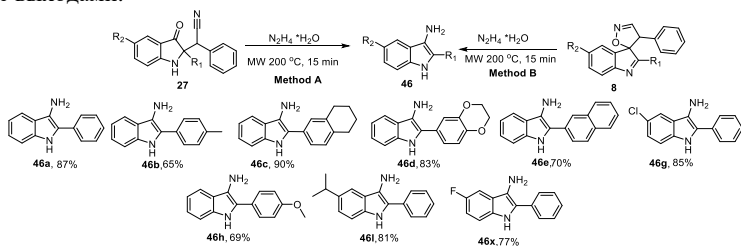


Схема 36

В продолжении исследования реакций 3*H*-индол-3-онов **37**, образованных путем отщепления молекулы бензилцианида из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **27**, было решено изучить применимость реакций (3+2)-циклоприсоединения с участием различных 1,3-диполей. Мы решили провести реакцию между легкодоступным *N*-фенилбензогидразоноилхлоридом **52a** и 2-(2-фенил-3-оксоиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрилом **27a**. В качестве продукта реакции, как и ожидалось, наблюдалось образование 1*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]индол-9(9*aH*)-онов **53**.

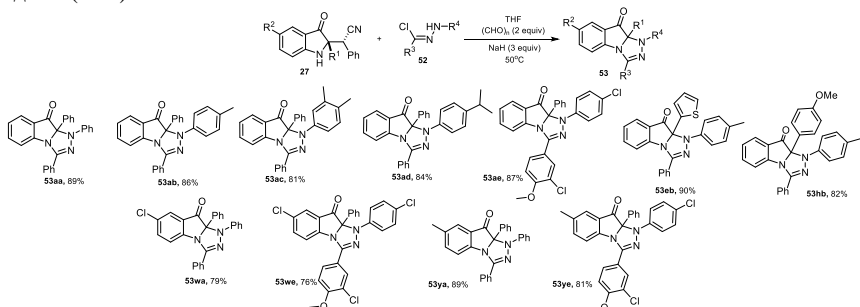


Схема 37

Была проведена оптимизация условий реакции. Использование ТГФ в качестве растворителя, гидрида натрия в качестве основания и параформальдегида в качестве карбонильной «ловушки» привело к образованию целевого продукта с выходом 89%. Используя оптимизированные условия реакции, была получена серия 1*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]индол-9(9*aH*)-онов **53** с выходом в диапазоне 76-90% (схема 37).

Далее мы решили использовать азометинилиды в качестве 1,3-диполей. Учитывая, что основным методом синтеза этих соединений является взаимодействие *N*-моноалкилированных α -аминокислот с альдегидами, мы определили, что этот тип реакции будет хорош для нашего исследования. При проведении реакции 2-(2-фенил-3-оксоиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрила **27a**, саркозина (4 экв.) и параформальдегида (4 экв.) при кипячении в ксилоле (140 °С) происходит образование азометинида и элиминирование бензилцианида без оснований, позволяя получать желаемый продукт **56** выходом 58% (схема 38).

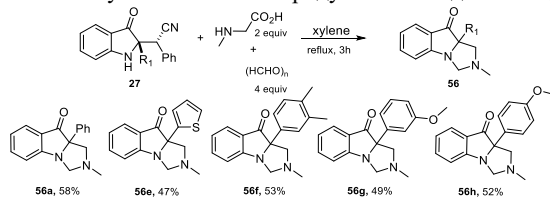


Схема 38

Мы также заинтересовались использованием изатина в качестве карбонильного компонента для синтеза азометинида (схема 39). Образование спироциклических структур посредством этой реакции очевидно, и эти соединения могут проявлять значительную биологическую активность

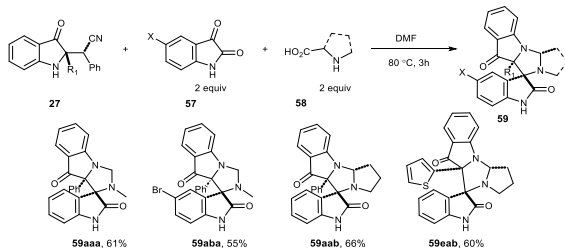


Схема 39

В продолжении исследований трансформаций *N*-незамещенных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **27** в 3-гидроксииндолин-2-оны **37** в присутствии КОН предполагалось, что при определенной комбинации основание/реагент промежуточные имининовые соединения **37**, могут быть захвачены подходящим нуклеофильным реагентом, что приведет к целевым *C*2-четвертичным индолин-3-онам **62** (схема 40)

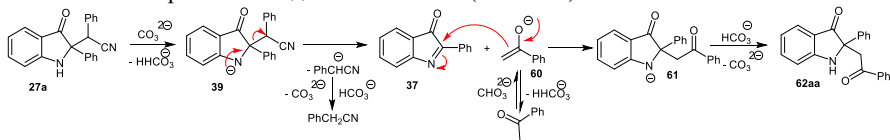


Схема 40

*C*2-дизамещенные индолин-3-оны **62**, содержащие β -карбонильный фрагмент, могут подвергаться дальнейшим синтетическим превращениям. Мы предположили, что последовательность их превращений может позволить получить индоксил-конденсированные 4-хи-

Первоначальное NH-депротонирование приводит к образованию аниона **61**, последующая нуклеофильная атака в *transo*-положение группы -NO₂ с выбросом аниона NO₂ запускает процесс рearоматизации, приводящей к образованию продукта **63a**. Повышение температуры в условиях четырехкратного избытка оснований приводит сначала к аниону **66**, который далее в результате 1,2-арильного сдвига превращается в более стабильное промежуточное соединение **67**, а затем в продукт **64a** (схема 44).

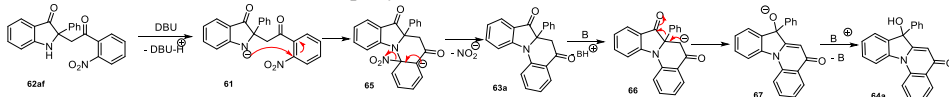


Схема 44

В продолжении работы, мы предположили, что замена бензилцианидного фрагмента в молекуле исходного цианокетона **27** на ацетофеноновый фрагмент, содержащий подвижные С-Н протоны, позволит осуществить перегруппировку, приводящую к хинолонам **30**, замещенным в 3 положении акцепторными группами, путем каскадной циклизации α -карбонильного углерода 1,4-дикетона по С3-атому индолона. Так как гидрид натрия хорошо показал себя в предыдущих работах, мы решили использовать его в качестве основания в сухом диметилформамиде в качестве растворителя (схема 45).

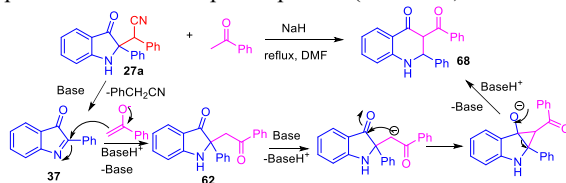


Схема 45

Единственным продуктом, обнаруженным в реакционной смеси, оказался 2-фенилхинолин-4(1H)-он **69a**. Мы предположили, что наиболее вероятным является расщепление по типу ретро-Кляйзена, с образованием 2-фенил-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-она **70**, окисление на воздухе которого приводило к 2-фенилхинолин-4(1H)-ону **69a** (схема 46).

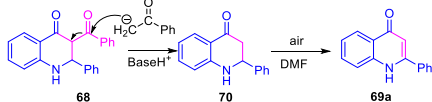


Схема 46

Данный синтез можно проводить как исходя из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **27**, так и из предшественников 4'H-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] **8** в качестве исходных веществ (схема 47).

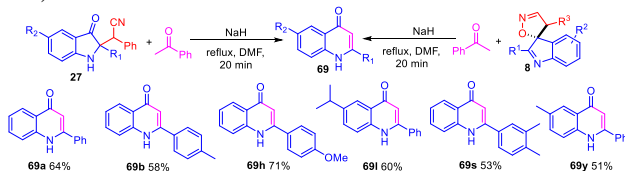


Схема 47

Мы предположили, что возможно изменить направление реакции, если ввести защиту на NH индолина для предотвращения отщепления бензилцианидного фрагмента. Мы ожидали (путь **a**), что в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилах **27** имеется кислый протон у уг-

лерода, связанного с нитрильной группой, который будет отрываться основаниями с образованием стабилизированного карбаниона **71**. Результат последующих стадий раскрытия и закрытия цикла приведет к образованию 4-хинолон **72** (схема 48). Однако, в результате внутримолекулярной атаки аниона в **71** по карбонильной группе, с последующим раскрытием циклопропанового производного **72**, образовывался изомерный 4-хинолон **74** (схема 48).

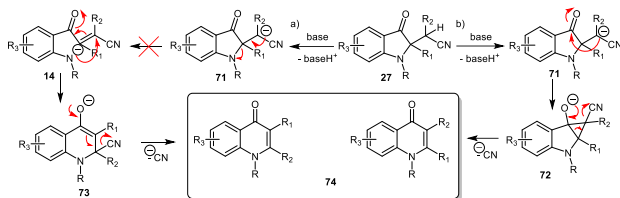


Схема 48

Была проведена оптимизация условий протекания реакции. Оптимальным оказалось использование метоксида натрия (MeONa) и гидрида натрия (NaH), обеспечивающих получение хинолона **74a** с выходом 87–90%. Также была разработана методика прямого *N*-алкилирования 2,2-дизамещенных-3-индолинонов **27**. Мы решили объединить обе стадии с целью проведения прямого синтеза 4-хинолонов **74** (схема 49). Нам удалось получить библиотеку полизамещенных хинолонов с выходом до 88%, 13 из которых являются новыми.

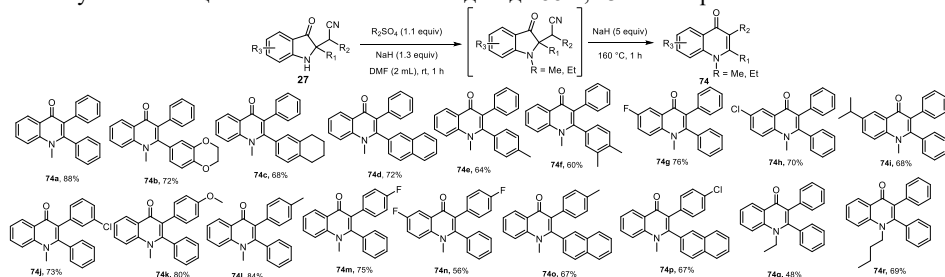


Схема 49

В продолжении исследования реакционной способности *N*-алкилзамещенных нитрилов **27**, мы предположили, что можно реализовать гидролиз нитрильной группы с последующей 5-эзо-триг-циклизацией, включающей нуклеофильную атаку в присутствии основной амидной группой по кето-группе у С-3 с образованием пирролиндола. Реакция 2-(1-метил-3-оксо-2-фенилиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрил (**27am**) с КОН в кипящем этаноле позволила получить алкалоидоподобный продукт **75am** (схема 50).

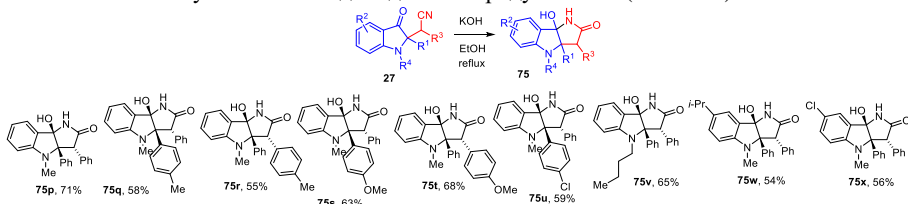
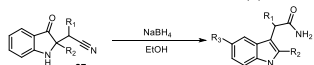


Схема 50

Формирование этого бициклического ядра было однозначно подтверждено с помощью РСА. Другие производные также были получены с хорошими выходами, а также показано, что замещение атома азота *n*-Bu практически не влияет на выход.

Мы предположили, что возможно проведение восстановления 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-

2-арилацетонитрилов **27**. Возможное образование катонного центра в положении С-3 молекулы индола будет приводить к 1,2-сдвигу. При обработке 2-(3-оксо-2-фенил-индол-2-ил)-2-фенилацетонитрила **27аа** боргидридом натрия (4 экв.) в метаноле единственным продуктом с выходом 77% образовывался 2-фенил-2-(3-фенил-1*H*-индол-3-ил)ацетамид **5аа**. Исследуя возможности восстановления других 2-(3-оксо-2-фенил-индол-2-ил)-2-фенилацетонитрилов **27**, была наработана библиотека амидов **5** с хорошим выходом (схема 51).



- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|--|
| 5аа: R ¹ =H, R ² =Ph, R ³ =H, 77%; | 5ам: R ¹ =4-MeOC ₆ H ₄ , R ² =Ph, R ³ =H, 87%; | 5bm: R ¹ =4-MeOC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 75%; | 5bn: R ¹ =4-MeOC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 75%; | 5bo: R ¹ =4-MeOC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 75%; | 5bn: R ¹ =4-MeOC ₆ H ₄ , R ² =4-MeOC ₆ H ₄ , R ³ =H, 63%; |
| 5аб: R ¹ =4-MeOC ₆ H ₄ , R ² =Ph, R ³ =H, 73%; | 5ба: R ¹ =Ph, R ² =2-Naph, R ³ =H, 75%; | 5бв: R ¹ =4-MeOC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бг: R ¹ =4-MeOC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бд: R ¹ =4-MeOC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бe: R ¹ =Ph, R ² =4-MeOC ₆ H ₄ , R ³ =H, 80%; |
| 5ав: R ¹ =4-ClC ₆ H ₄ , R ² =Ph, R ³ =H, 69%; | 5ба: R ¹ =4-ClC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бв: R ¹ =4-ClC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бг: R ¹ =4-ClC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бд: R ¹ =4-ClC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бe: R ¹ =4-ClC ₆ H ₄ , R ² =3,4-Me ₂ C ₆ H ₃ , R ³ =H, 95%; |
| 5ав: R ¹ =2-ClC ₆ H ₄ , R ² =Ph, R ³ =H, 69%; | 5ба: R ¹ =2-ClC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бв: R ¹ =2-ClC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бг: R ¹ =2-ClC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бд: R ¹ =2-ClC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бe: R ¹ =4-EtOC ₆ H ₄ , R ² =3,4-Me ₂ C ₆ H ₃ , R ³ =H, 95%; |
| 5ав: R ¹ =3-ClC ₆ H ₄ , R ² =Ph, R ³ =H, 60%; | 5ба: R ¹ =3-ClC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 60%; | 5бв: R ¹ =3-ClC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 60%; | 5бг: R ¹ =3-ClC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 60%; | 5бд: R ¹ =3-ClC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 60%; | 5бe: R ¹ =2-MeOC ₆ H ₄ , R ² =3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ , R ³ =H, 95%; |
| 5ав: R ¹ =3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ , R ² =Ph, R ³ =H, 94%; | 5ба: R ¹ =3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 88%; | 5бв: R ¹ =3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 88%; | 5бг: R ¹ =3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 88%; | 5бд: R ¹ =3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 88%; | 5бe: R ¹ =Ph, R ² =Ph, R ³ =i-C ₃ , 63%; |
| 5ав: R ¹ =4-PrC ₆ H ₄ , R ² =Ph, R ³ =H, 66%; | 5ба: R ¹ =4-PrC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бв: R ¹ =4-PrC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бг: R ¹ =4-PrC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бд: R ¹ =4-PrC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 66%; | 5бe: R ¹ =Ph, R ² =2-Naph, R ³ =i-C ₃ , 63%; |
| 5ав: R ¹ =2-MeOC ₆ H ₄ , R ² =Ph, R ³ =H, 85%; | 5ба: R ¹ =2-MeOC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 85%; | 5бв: R ¹ =2-MeOC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 85%; | 5бг: R ¹ =2-MeOC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 85%; | 5бд: R ¹ =2-MeOC ₆ H ₄ , R ² =2-Naph, R ³ =H, 85%; | 5бe: R ¹ =Ph, R ² =2-Naph, R ³ =i-C ₃ , 63%; |

Схема 51

Вероятнее всего, реакция протекает следующим образом. После восстановления первоначально образовался алкоксид **76**, участвующий в 5-экзо-*диг*-циклизации с цианогруппой **77**. Перенос протона от индолина к иминному фрагменту приводит к образованию промежуточного соединения - 2-имино-2,3,3а,8*b*-тетрагидрофуро[3,2-*b*]индол-4-ила **78**. Далее происходит расщепление тетрагидрофуранового кольца с 1,2- алкильным сдвигом и таутомеризация в амид **5** (схема 52).

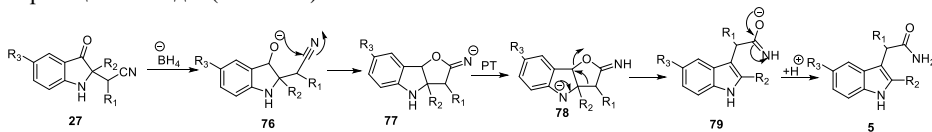
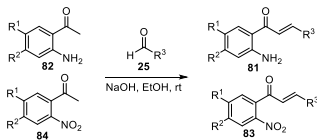


Схема 52

Также нами была показана возможность проведения данного превращения исходя из 4'*N*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] **8**. Индолилацетамид **5** был получен с сопоставимыми выходами, что упрощает синтетическую последовательность.

4. Ациклические β-цианокетоны. 4-Оксо-бутиронитрилы

В ходе выполнения исследований, связанных с реакционной способностью производных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилов **27**, и показав их огромный потенциал в синтезе малодоступных соединений, мы решили снять ограничения и дать больше свобод, а именно, исключить индольный фрагмент, который в большинстве случаев и определял исход реакции.



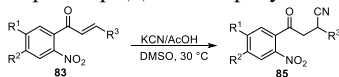
- | | | | |
|---|--|---|--|
| 1) 81аа: R ¹ =R ² =H, R ³ =Ph, 60%; | 9) 81аi: R ¹ =R ² =H, R ³ =2-FC ₆ H ₄ , 82%; | 1) 83аа: R ¹ =R ² =H, R ³ =Ph, 96%; | 9) 83аi: R ¹ =R ² =H, R ³ =2-FC ₆ H ₄ , 92%; |
| 2) 81аб: R ¹ =R ² =H, R ³ =2-MeC ₆ H ₄ , 78%; | 10) 81аj: R ¹ =R ² =H, R ³ =4-FC ₆ H ₄ , 65%; | 2) 83аб: R ¹ =R ² =H, R ³ =2-MeC ₆ H ₄ , 94%; | 10) 83аj: R ¹ =R ² =H, R ³ =4-FC ₆ H ₄ , 91%; |
| 3) 81ав: R ¹ =R ² =H, R ³ =4-MeC ₆ H ₄ , 83%; | 11) 81ак: R ¹ =R ² =H, R ³ =4-Me ₂ NC ₆ H ₃ , 50%; | 3) 83ав: R ¹ =R ² =H, R ³ =4-MeC ₆ H ₄ , 97%; | 11) 83ак: R ¹ =R ² =H, R ³ =4-Me ₂ NC ₆ H ₃ , 94%; |
| 4) 81ад: R ¹ =R ² =H, R ³ =4-EtC ₆ H ₄ , 67%; | 12) 81ал: R ¹ =R ² =H, R ³ =2-MeOC ₆ H ₄ , 89%; | 4) 83ад: R ¹ =R ² =H, R ³ =4-EtC ₆ H ₄ , 93%; | 12) 83ал: R ¹ =R ² =H, R ³ =2-MeOC ₆ H ₄ , 94%; |
| 5) 81ае: R ¹ =R ² =H, R ³ =4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄ , 71%; | 13) 81ам: R ¹ =R ² =H, R ³ =4-MeOC ₆ H ₄ , 86%; | 5) 83ае: R ¹ =R ² =H, R ³ =4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄ , 88%; | 13) 83ам: R ¹ =R ² =H, R ³ =4-MeOC ₆ H ₄ , 93%; |
| 6) 81аф: R ¹ =R ² =H, R ³ =2-ClC ₆ H ₄ , 79%; | 14) 81ан: R ¹ =R ² =H, R ³ =3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ , 74%; | 6) 83аф: R ¹ =R ² =H, R ³ =2-ClC ₆ H ₄ , 93%; | 14) 83ан: R ¹ =R ² =H, R ³ =3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ , 91%; |
| 7) 81ао: R ¹ =R ² =H, R ³ =3-ClC ₆ H ₄ , 87%; | 15) 81ап: R ¹ =R ² =H, R ³ =2- <i>Py</i> , 65%; | 7) 83ао: R ¹ =R ² =H, R ³ =3-ClC ₆ H ₄ , 90%; | 15) 83ап: R ¹ =R ² =OMe, R ³ =Ph, 85%; |
| 8) 81аи: R ¹ =R ² =H, R ³ =4-ClC ₆ H ₄ , 81%; | 16) 81аd: R ¹ =Br, R ² =H, R ³ =Ph, 96%; | 8) 83аи: R ¹ =R ² =H, R ³ =4-ClC ₆ H ₄ , 98%; | 16) 83аc: R ¹ /R ² =OCH ₂ CH ₂ O, R ³ =Ph, 81%; |
| | 17) 81еа: R ¹ =NO ₂ , R ² =H, R ³ =Ph, 96%; | | |

Схема 53

Как нам показалось, ближайшими аналогами нитрилов **27** могут выступать 4-(2-аминоарил)-2-арил-4-оксобутиронитрилы **80**. Реакция *o*-аминоацетофенона **82а** с бензальдегидом **25а** в присутствии NaOH в водно-этанольном растворе позволила получить желаемые

халконы **81аа** с выходом 60% (схема 53). Аналогично из *o*-нитроацетофенона **84а** был получен халкон **83аа** с выходом 96%. Основываясь на этой методике, используя различные ароматические альдегиды, была наработана серия халконов **81** и **83**. Реакция с участием *o*-нитроацетофенона **84** дает в этих реакциях стабильно лучший выход, чем с *o*-аминоацетофеноном **82** (схема 53).

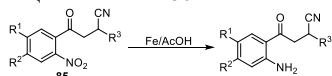
Следующей задачей было разработать метод нуклеофильного присоединения цианида к халконам. Было обнаружено, что цианокетоны **85** можно выделить с хорошим выходом при температуре ниже 30 °С в растворе ДМСО в присутствии уксусной кислоты (схема 54)



- 1) **85аа**: R¹ = R² = H; R³ = Ph, 96%; 5) **85ае**: R¹ = R² = H; R³ = 4-*i*-PrC₆H₄, 92%; 9) **85аи**: R¹ = R² = H; R³ = 2-Fc₆H₄, 99%; 13) **85ам**: R¹ = R² = H; R³ = 4-MeOC₆H₄, 76%;
 2) **85аб**: R¹ = R² = H; R³ = 2-MeC₆H₄, 66%; 6) **85аф**: R¹ = R² = H; R³ = 2-ClC₆H₄, 75%; 10) **85аг**: R¹ = R² = H; R³ = 4-Fc₆H₄, 74%; 14) **85ан**: R¹ = R² = H; R³ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 91%;
 3) **85ас**: R¹ = R² = H; R³ = 4-MeC₆H₄, 85%; 7) **85ао**: R¹ = R² = H; R³ = 3-ClC₆H₄, 77%; 11) **85ак**: R¹ = R² = H; R³ = 4-Me₂NC₆H₄, 48%; 15) **85ба**: R¹ = R² = OMe; R³ = Ph, 82%;
 4) **85ад**: R¹ = R² = H; R³ = 4-EtC₆H₄, 72%; 8) **85ах**: R¹ = R² = H; R³ = 4-ClC₆H₄, 68%; 12) **85ае**: R¹ = R² = H; R³ = 2-MeOC₆H₄, 98%; 16) **85са**: R¹R²=OCH₂CH₂O; R³ = Ph, 81%;

Схема 54

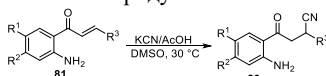
Последующее восстановление нитрогруппы в цианокетонах **85** происходило при обработке порошком железа в уксусной кислоте при комнатной температуре. Данный метод позволил получить целевые цианокетоны **80** с высоким выходом (схема 55).



- 1) **80аа**: R¹ = R² = H; R³ = Ph, 85%; 5) **80ае**: R¹ = R² = H; R³ = 4-*i*-PrC₆H₄, 91%; 9) **80аи**: R¹ = R² = H; R³ = 2-Fc₆H₄, 98%; 13) **80ам**: R¹ = R² = H; R³ = 4-MeOC₆H₄, 84%;
 2) **80аб**: R¹ = R² = H; R³ = 2-MeC₆H₄, 82%; 6) **80аф**: R¹ = R² = H; R³ = 2-ClC₆H₄, 94%; 10) **80аг**: R¹ = R² = H; R³ = 4-Fc₆H₄, 72%; 14) **80ан**: R¹ = R² = H; R³ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 88%;
 3) **80ас**: R¹ = R² = H; R³ = 4-MeC₆H₄, 88%; 7) **80ао**: R¹ = R² = H; R³ = 3-ClC₆H₄, 94%; 11) **80ак**: R¹ = R² = H; R³ = 4-Me₂NC₆H₄, 94%; 15) **80ба**: R¹ = R² = OMe; R³ = Ph, 97%;
 4) **80ад**: R¹ = R² = H; R³ = 4-EtC₆H₄, 93%; 8) **80ах**: R¹ = R² = H; R³ = 4-ClC₆H₄, 96%; 12) **80ае**: R¹ = R² = H; R³ = 2-MeOC₆H₄, 99%; 16) **80са**: R¹R²=OCH₂CH₂O; R³ = Ph, 95%;

Схема 55

Цианирование *o*-аминохалконов **81** происходило тоже гладко при 50 °С в растворе ДМСО в присутствии уксусной кислоты, что позволило наработать такую же библиотеку с высокими выходами, избегая побочных продуктов и лишней стадии (схема 56).



- 1) **80аа**: R¹ = R² = H; R³ = Ph, 85%; 5) **80ае**: R¹ = R² = H; R³ = 4-*i*-PrC₆H₄, 92%; 9) **80аи**: R¹ = R² = H; R³ = 2-Fc₆H₄, 91%; 14) **80ан**: R¹ = R² = H; R³ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 86%;
 2) **80аб**: R¹ = R² = H; R³ = 2-MeC₆H₄, 93%; 6) **80аф**: R¹ = R² = H; R³ = 2-ClC₆H₄, 87%; 10) **80аг**: R¹ = R² = H; R³ = 4-Fc₆H₄, 93%; 15) **80ао**: R¹ = R² = H; R³ = 2-Py, 50%;
 3) **80ас**: R¹ = R² = H; R³ = 4-MeC₆H₄, 90%; 7) **80ао**: R¹ = R² = H; R³ = 3-ClC₆H₄, 92%; 11) **80ак**: R¹ = R² = H; R³ = 4-Me₂NC₆H₄, 78%; 16) **80ап**: R¹ = R² = H; R³ = 4-Br, 48%;
 4) **80ад**: R¹ = R² = H; R³ = 4-EtC₆H₄, 94%; 8) **80ах**: R¹ = R² = H; R³ = 4-ClC₆H₄, 95%; 12) **80ае**: R¹ = R² = H; R³ = 2-MeOC₆H₄, 89%; 17) **80да**: R¹ = Br; R² = H; R³ = Ph, 95%;
 13) **80ам**: R¹ = R² = H; R³ = 4-MeOC₆H₄, 91%; 18) **80еа**: R¹ = NO₂; R² = H; R³ = Ph, 97%;

Схема 56

В ходе проведения цианирования *o*-нитрохалконов, нами было обнаружено образование побочного продукта. Выделенным побочным продуктом оказался (*E*)-2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрил **86**. *o*-Нитрогруппа в энولاتе **87** может легко принимать участие в необычной внутримолекулярной циклизации, механически похожей на реакцию Байера-Дрюсона, с образованием *N*-оксида 3-оксо-3*H*-индола **88**, который быстро превращается в термодинамически более стабильный 1-гидрокси-2-метилениндолин-3-он **89**. Последний подвергается самопроизвольному восстановлению, превращаясь в (*E*)-2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрил **86**, который является единственным выделяемым продуктом в этой реакции, при ее проведении в водном метаноле в присутствии уксусной кислоты (схема 57).

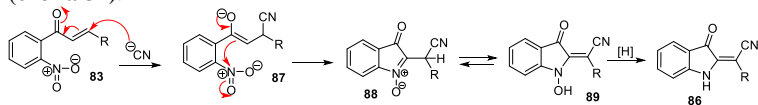


Схема 57

Была проведена оптимизация условий протекания реакции. Реакция 4-(2-нитрофенил)-

2-фенил-4-оксобутиронитрила **83a** в присутствии уксусной кислоты с предварительной обработкой цианидом калия KCN в метаноле в присутствии воды для улучшения растворимости цианида позволила наработать библиотеку индолинонов **86** с хорошими выходами (схема 58).

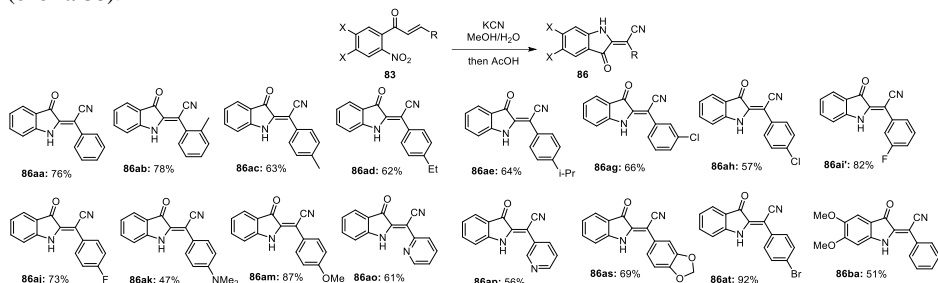


Схема 58

При оптимизации условий превращения 2'-нитрохалкона **83aa** в (*E*)-2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-фенилацетонитрил **86aa**, было обнаружено, что при проведении реакции в ДМСО при 65–80 °С происходило образование дополнительного набора побочных продуктов. Дальнейшие исследования этого неизвестного соединения позволили предположить образование 2-((2-карбоксифениламино))-3-фенилмалеимида **87a**. Была проведена оптимизация условий реакции. Проведение реакции в муравьиной кислоте, с добавлением воды для растворимости цианида, позволило наработать библиотеку малеимидов **87** с умеренными и хорошими выходами (схема 59).

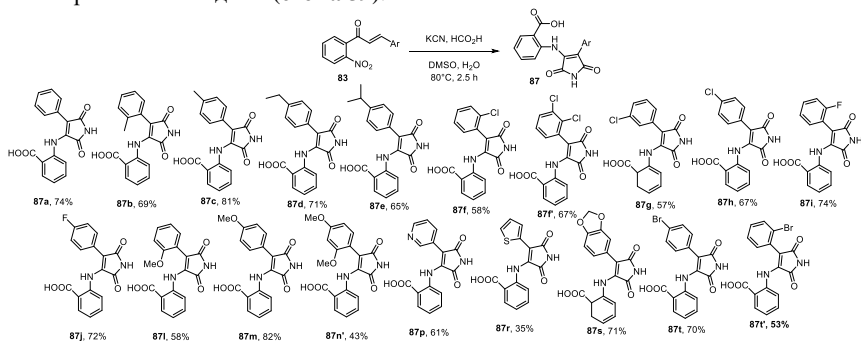


Схема 59

Механизм трансформации заключается в первоначальном присоединении KCN с образованием енолата **88**, который затем превращается в 1-гидрокси-2-метилиндолин-3-он **89**. Последующее второе присоединение KCN по Михаэлю приводит к образованию интермедиата **90**. Далее атака гидроксид-иона на карбонильную группу инициирует раскрытие цикла с разрывом связи N–OH с образованием **92**, претерпевающим 5-экзо-триг-циклизацию с образованием целевого продукта **87a** (схема 60).

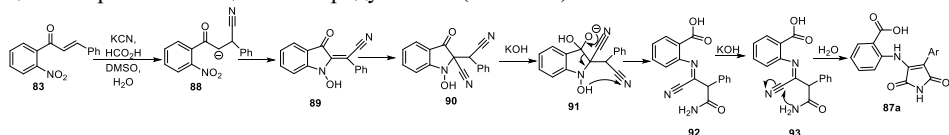


Схема 60

Нас также заинтересовала возможность реализации синтеза 2-(3-оксоиндолин-2-

илиден)ацетонитрил **86** из ацетофенонов и альдегидов, генерирующими соответствующие халконы **83** *in situ* посредством реакции альдольной конденсации. Мы посчитали, что наиболее привлекательным будет использование цианида калия в качестве основания для катализа стадии альдольной конденсации. Была проведена оптимизация условий реакции. Используя оптимизированные условия, мы провели эти превращения в препаративном масштабе (до 2,00 ммоль) и сумели получить сравнительно высокие выходы **86** (схема 61).

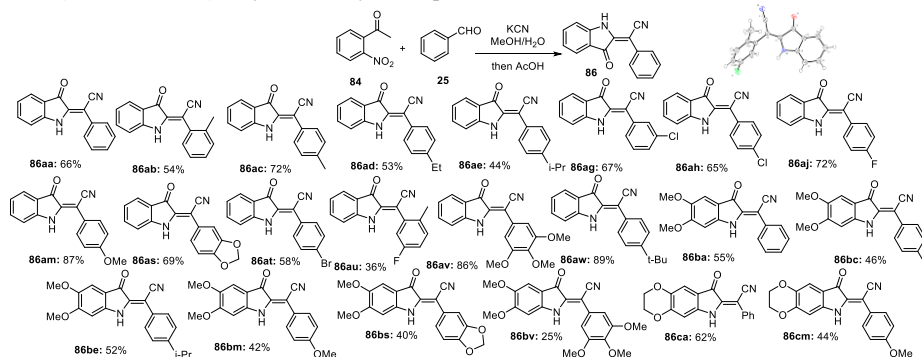


Схема 61

Мы предприняли попытки синтеза данных соединений путем окислительной циклизации 4-(2-аминофенил)-4-оксо-2-фенилбутаннитрила **80aa** в КОН. Была проведена оптимизация условий реакции. Наилучшие результаты были получены при окислении ДМСО без каких-либо растворителей, что позволило получить желаемые продукты с выходом 80%. Также данный метод можно совместить с гидроцианированием халконов, проводя прямой метод синтеза из аминокетонов **81** (схема 62).

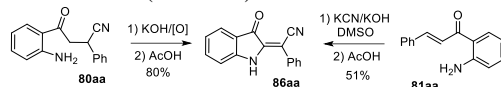


Схема 62

Имея оптимизированные условия, мы провели превращения в препаративном масштабе (до 2,00 ммоль) и смогли получить достаточно высокий выход **86aa** (77%). В реакции можно использовать цианокетоны с различными заместителями, включая метокси- (**86al**, **86am**, **86ba**), галоген- (**86ag**, **86ah**, **86ai**, **86aj**, **86ap**, **86da**), гетарены (**86ao**) (схема 63).

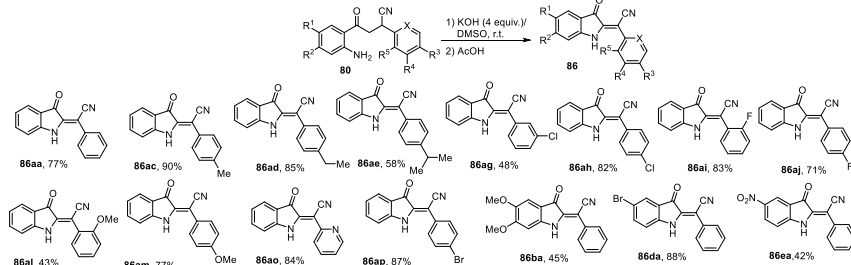


Схема 63

Последующие попытки провести превращения с участием *N*-замещенных цианамидов с целью получения *N*-замещенных производных индола **86**, неожиданно для нас, пошли другим путем, который включает гидролитическое отщепление цианогруппы. Так, в стандартных условиях реакции *N*-метилированные производные **80fa** и **80fm** давали 2-ариллил-

3-гидроксииндолы **94fa** и **94fm** с выходом 61 и 77% соответственно. *N*-Бензилированный исходный 4-оксо-бутаннитрил **80**, а также *N*-тозилированный и *N*-ацелированный не приводили к образованию желаемого продукта. Наблюдалось снятие защиты и образование продукта **86aa** с хорошим выходом (схема 64).

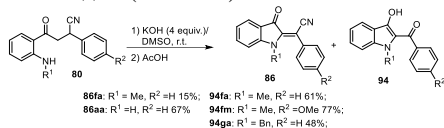


Схема 64

Образование 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилов **86** начинается с депротонирования связи α-СН в кетоне **80** до енолята **95**, который атакует молекулу ДМСО с образованием диметилвинилсульфанола **96**. Кислая связь α-СН рядом с цианогруппой в этой структуре также может быть депротонирована с помощью КОН с последующим отщеплением диметилсульфида и воды с образованием цианоалкена **99**. Последующая внутримолекулярная циклизация и окисление ДМСО приводит к образованию 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилов **86** (схема 65).

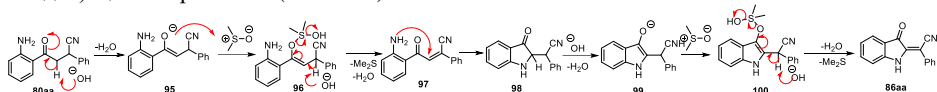


Схема 65

По схожему механизму вторичный амин, например, **80fa** будет превращаться в *N*-замещенный индолин **86fa**. Главное отличие заключается в том, что соединение **86**, образующееся из вторичного амина, в присутствии избытка основания не может быть дезактивировано путем депротонирования. Следовательно, оно может вступать в реакцию нуклеофильного присоединения гидроксид-иона с образованием енолята **101**. Отщепление цианогруппы приводит к получению енола **103**, таутомеризующегося в термодинамически более стабильную форму **94** (схема 66).

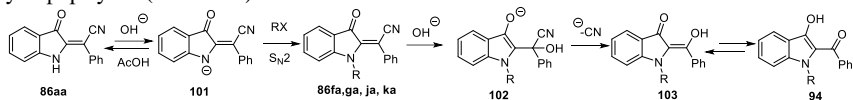
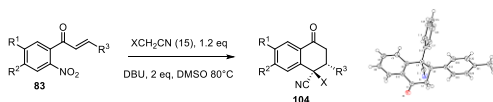


Схема 66

В продолжении изучения области применимости этой реакции возникла идея протестировать различные соединения с активированной метиленовой группой. Мы предположили, что ключевую роль в реакции играет бензилианид-анион в качестве нуклеофильного компонента. Было решено изучить реакцию с бензилианидом с целью проведения стереоконтролируемого синтеза замещённых тетралонов с соседними стереогенными центрами. Была проведена реакция аннелирования 2'-нитроалкена **83aa** с бензилианидом в присутствии различных оснований. Была проведена оптимизация условий реакции. Применение 2 экв. DBU было использовано для получения целевых продуктов 1-тетралонов **104** (схема 67).



- 104aa:** R¹=R²=H, R³=Ph, X=Ph, 89% **104ab:** R¹=R²=H, R³=2-MeOC₆H₄, X=Ph, 77% **104ac:** R¹=R²=H, R³=4-MeOC₆H₄, X=Ph, 87% **104ad:** R¹=R²=H, R³=2-ClC₆H₄, X=Ph, 62% **104ae:** R¹=R²=H, R³=3-ClC₆H₄, X=Ph, 68%
104ah: R¹=R²=H, R³=4-ClC₆H₄, X=Ph, 82% **104ai:** R¹=R²=H, R³=2-FC₆H₄, X=Ph, 65% **104aj:** R¹=R²=H, R³=4-FC₆H₄, X=Ph, 77% **104ak:** R¹=R²=H, R³=4-Me₂NC₆H₄, X=Ph, 74% **104al:** R¹=R²=H, R³=3-MeOC₆H₄, X=Ph, 77%
104am: R¹=R²=H, R³=4-MeOC₆H₄, X=Ph, 72% **104an:** R¹=R²=H, R³=2-Py, X=Ph, 85% **104ao:** R¹=R²=H, R³=3-Py, X=Ph, 87% **104aq:** R¹=R²=H, R³=4-Py, X=Ph, 54% **104as:** R¹=R²=H, R³=OCH₂OC₆H₄, X=Ph, 75%
104at: R¹=R²=H, R³=4-BrC₆H₄, X=Ph, 70% **104ba:** R¹=R²=OMe, R³=Ph, X=Ph, 0% **104da:** R¹=R²=H, R³=Ph, X=4-ClC₆H₄, 81% **104ea:** R¹=R²=H, R³=Ph, X=NCNH₂C₆H₄, 57% **104fa:** R¹=R²=H, R³=Ph, X=NCH₂CH₂CH₂C₆H₄, 49% **104ga:** R¹=R²=H, R³=Ph, X=C₆H₅, 93%

Схема 67

Нами было также исследована возможность получения тетралона **104** трехкомпонентной реакцией начиная с 2-нитроацетофенона с альдегидом с генерацией халкона **83** *in situ*, однако наблюдалось снижение выхода до 35%. Также реализован альтернативный путь из нитроацетофенона и бензилиден-бензилцианида со схожим выходом 40% (схема **68**). Попытки провести *in situ*-замещение, используя 2'-бром- и 2'-йодхалконы, оказались безуспешными.

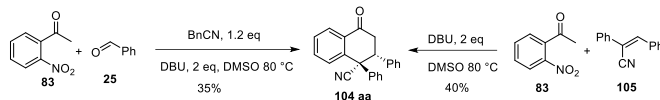


Схема **68**

Механизм данного превращения заключается в первоначальном присоединении бензилцианида к халкону **83** по Михаэлю с образованием енолята **106**. Последующий перенос протона приводит к образованию более стабильного бензил-аниона **107**. Нуклеофильная атака в *in situ*-положение относительно нитрогруппы образует σ -комплекс **108**, где два фенольных заместителя занимают экваториальные положения. Реароматизация посредством отщепления азотистой кислоты приводит к образованию 1-тетралона **104** с практически полным сохранением относительной конфигурации (схема **69**).

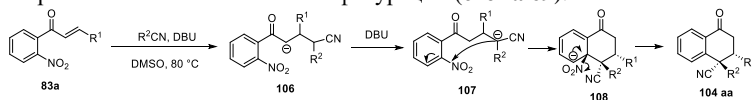


Схема **69**

Далее нами была проведена модификация карбонильной и нитрильной групп, а также построение новых гетероциклических систем на основе 1-тетралонов **104** с целью оценки химической устойчивости, их реакционной способности и стереохимического поведения в условиях различных типов реакций.

Мы предположили, что, используя данный метод можно реализовать синтез 1-(4-арил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрилов **108**, используя KCN в присоединении к халкону **83** по Михаэлю, вместо бензилцианида. Реакция 2'-нитрохалкона **83ak** с 2 экв. KCN и 1 экв. уксусной кислоты при 120 °C в ДМСО действительно приводила к образованию 1-(4-метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила **108ak** с выходом 41%. Была проведена оптимизация условий протекания реакции. Замена уксусной кислоты на TsOH при 80 °C позволила достичь выхода в 65% и получить небольшую библиотеку соединений из-за существенного влияния нуклеофильности бензильного аниона и эффекта сопряжения. Также наблюдается чувствительность к стерическим факторам (схема **70**).

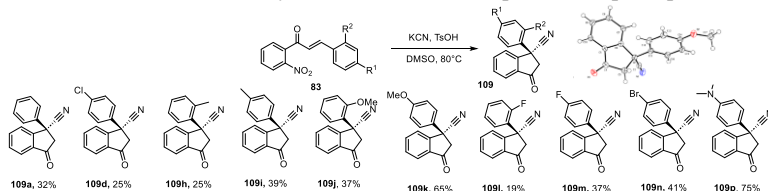


Схема **70**

Механизм реакции аналогичен образованию тетралонов, включающий присоединение CN⁻, перенос протона с образованием аниона **88**, с последующим *in situ*-замещением с образованием 1-инданона **109** (схема **71**).

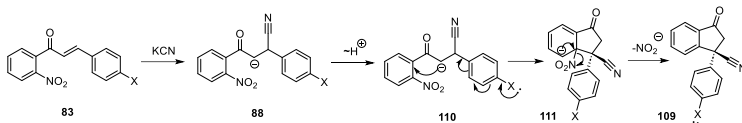


Схема 71

Основываясь на синтезе индолов Кадогана-Сандберга, где фосфор выступал лишь как восстановитель, мы решили, что возможно ввести фосфонат непосредственно в молекулу, формируя новые осевые хиральные центры. Нами было решено использовать $P(OMe)_3$ в качестве аналога KCN в превращениях, описанных ранее. Была исследована реакция 4-метил-2'-нитроалкена **83ac** с $P(OMe)_3$ при кипячении в метаноле в присутствии различных оснований. Было показано, что наилучший результат достигается при проведении реакции в метаноле в присутствии K_2CO_3 — целевой продукт **112** был получен с выходом 31%. Основной причиной снижения выхода является образование красного полимерного побочного продукта. Используя оптимизированные условия, был синтезирован небольшой ряд диметилвых (*Z*)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов **112** (схема 72).

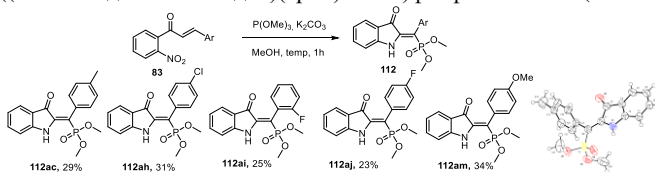


Схема 72

Предполагаемый механизм превращения заключается в первоначальной нуклеофильной атаке $P(OMe)_3$ по реакции типа Михаэля с образованием фосфониевой соли **113**. Последующее деметилирование приводит к образованию фосфоната **114**. Депротонирование и образование бензильного аниона **115** инициирует циклизацию по типу реакции Кадогана, которая начинается с нуклеофильной атаки на нитрогруппу с образованием шестичленного промежуточного соединения **116**, с последующей дегидратацией с образованием аниона 1-оксо-4-хинолона **117**. Повторная нуклеофильная атака по атому азота приводит к формированию азинового трёхчленного цикла **119**. Напряжённый цикл легко раскрывается в условиях реакции с образованием промежуточного соединения **120** с последующим восстановлением триметилфосфитом до продукта **112** (схема 73).

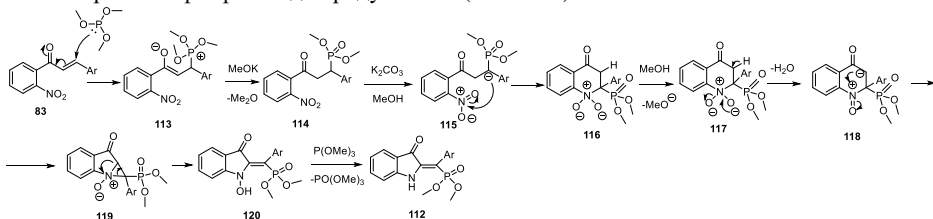
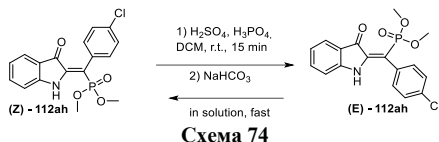


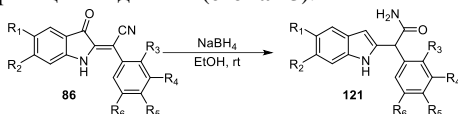
Схема 73

С целью выяснения, является ли (*Z*)-изомер кинетически или термодинамически предпочтительным, была проведена изомеризация (*Z*)-изомера **112ah** в присутствии смеси H_2SO_4/H_3PO_4 с последующей обработкой $NaHCO_3$ (схема 74). После образования раствора (*E*)-изомера **112ah** наблюдалась быстрая конверсия в исходный (*Z*)-**112ah** в течение получаса. Этот результат позволяет утверждать, что (*Z*)-изомер является термодинамически наиболее стабильным продуктом.

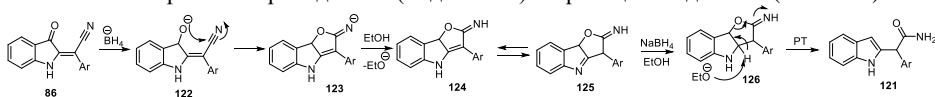


5. Разработка новых методов синтеза производных индолилацетамидов

В продолжении исследования, имея арсенал новых методов и потенциальных исходных соединений, таких как 2-(3-оксоиндолин-илиден)-2-арилацетонитрилы **86**, мы решили разработать дополнительные способы синтеза производных индолилацетамидов в C2- и C3-положениях индольного цикла. Из-за структурного сходства 2-(3-оксоиндолин-илиден)-2-арилацетонитрилов **86** с 2-алкилидениндолин-3-онами, такими как индирубин, были проведены попытки их обработки борогидридом натрия в спирте. Как и предполагалось, наблюдалось образование 2-(индол-2-ил)-2-арилацетамидов **121**. Была проведена серия оптимизаций условий реакции. Используя оптимизированные условия реакции, был получен ряд 2-(индол-2-ил)-2-арилацетамидов **121** (схема 75).

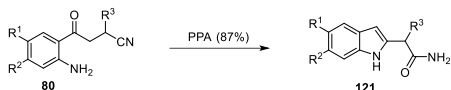


1,2-Восстановление кетогруппы гидрид-ионом в 2-(3-оксоиндолин-илиден)-2-арилацетонитрилах **86** происходит из-за двойной стабилизации сопряженной системы, включающей атом азота индольного цикла и нитрильную группу. Это приводит к образованию промежуточных алкоксисоединений **122**, которые подвергаются циклизации с образованием трициклических имидатов **123**, которые могут таутомеризоваться в имины **125**, при дальнейшем восстановлении с NaBH_4 превращаются в индолины **126**. Последующее ароматическое элиминирование приводит к 2-(индол-2-ил)-2-арилацетамиду **121** (схема 76).



Для подтверждения механизма реакции и определения структур переходного состояния и промежуточных продуктов был проведен расчет относительных свободных энергий (PWPB95-D4/def2-QZVPP//SMD(EtOH)-MN15/def2-SVPSVP с конечными энергиями, вычисленными с помощью Orca 6.0.1). Самые высокие предсказанные барьеры активации составили ~22 ккал/моль, что указывает на то, что предлагаемый механизм с точки зрения термодинамики вполне реалистичен. Были рассчитаны альтернативные варианты, которые оказались менее удачными.

В продолжении исследования, мы предположили, что обработка полифосфорной кислотой (ПФК) 4-(2-аминоарил)-2-арил-4-оксобутиронитрилов **80** может приводить к образованию 2-(индол-2-ил)-2-арилацетамидов **121** (схема 77). Была проведена оптимизация условий реакции с использованием ПФК различной концентрации, а также с использованием близких к ней кислотам и изучено влияние температуры реакционной среды. Имея оптимизированные условия реакции, был наработан ряд 2-(индол-2-ил)-2-арилацетамидов **121** с хорошими выходами (схема 77).



121aa: R¹=R²=H; R³=Ph, 70%

121ab: R¹=R²=H; R³=2-MeC₆H₄, 71%

121ac: R¹=R²=H; R³=P⁴-MeC₆H₄, 65%

121ad: R¹=R²=H; R³=4-EtC₆H₄, 46%

121ae: R¹=R²=H; R³=4-*i*-PrC₆H₄, 64%

121af: R¹=R²=H; R³=2-ClC₆H₄, 88%

121ag: R¹=R²=H; R³=3-ClC₆H₄, 78%

121ah: R¹=R²=H; R³=4-ClC₆H₄, 62%

121ai: R¹=R²=H; R³=2-FC₆H₄, 53%

121aj: R¹=R²=H; R³=4-FC₆H₄, 50%

121ak: R¹=R²=H; R³=4-Me₂NC₆H₄, 48%

121al: R¹=R²=H; R³=2-MeOC₆H₄, 58%

121am: R¹=R²=H; R³=2-MeOC₆H₄, 46%

121an: R¹=R²=H; R³=2,3-(MeO)₂C₆H₃, 38%

121ao: R¹=R²=H; R³=2-Py, 60%

121ba: R¹=R²=MeO; R³=Ph, 77%

121ca: R¹=R²=OCH₂CH₂O; R³=Ph, 55%

121da: R¹=Br; R²=H; R³=Ph, 52%

Схема 77

При обработке ПФК 4-оксобутаннитрил **80** будет превращаться в фосфорилированный энولات **127**, который претерпевает 5-экто-диг-циклизацию с участием кислорода энولات и нитрильной группы с образованием фосфорилированного 2-имино-2,3-дигидро-1*H*-фуран-1-ия **128**. Последующая таутомеризация и дефосфорилирование приводит к образованию 2-аминофурана **130** (схема 78). Протонирование приводит к образованию промежуточного соединения **131**, активированного для нуклеофильной атаки *o*-анилиновой группой. 5-Экто-триг-циклизация приводит к образованию 3*a*,8*b*-дигидро-4*H*-фуро[3,2-*b*]индол-4-ия **132**, существующего в таутомерном равновесии с 3,3*a*,4,8*b*-тетрагидрофуро-[3,2-*b*]индол-1-ием **133**. Разрыв связи С-О приводит к образованию катиона **134**, последующее депротонирование которого дает амид **121**.

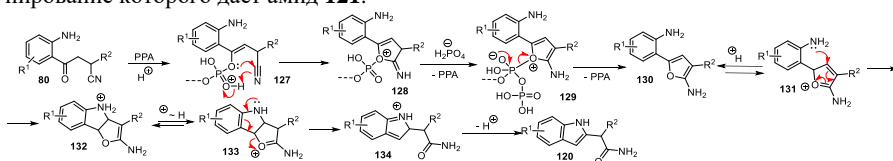


Схема 78

С целью механистического подтверждения образование фурана **130** удалось зафиксировать с помощью методов HRMS и ¹H ЯМР-спектроскопии неочищенной реакционной смеси. Для демонстрации практической значимости разработанного синтетического метода, было реализовано превращение карбоксамида **121** в *g*-карболин **137a**. С этой целью было проведено восстановление амида **121aa** с помощью LiAlH₄ в изотриптамин по известной методике **135a**. Обработка амина **135a** *n*-хлорбензальдегидом в присутствии уксусной кислоты позволило провести циклизацию в карболин, который выделяли в виде ацетата **136**. Последующее подщелачивание приводило к образованию карболина **137a** (схема 79).

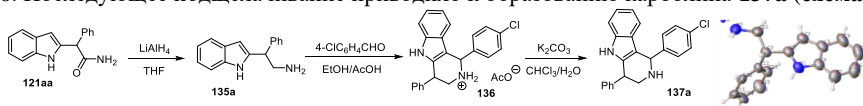


Схема 79

Так как глюкуронирование амидов является наиболее часто встречающимся путем метаболизма лекарственных средств, нас заинтересовала возможность создания скрытой амидной группы в ацетамидах **5**. Наиболее подходящим решением стало попытаться ввести оксазолиновый фрагмент, который теоретически может заменить нитрильную или амидную группы, при обработке водным раствором кислоты может быть легко удален. Было решено проверить эту идею, осуществив синтез индолов по Фишеру, исходя из гидразонов с последующим или параллельным замыканием оксазолинового кольца в ПФК. Если осуществлять метод постадийно, с первоначальным превращением цианокетонов **139** в сложные эфиры, которые без выделения пустили в реакцию с 2-амино-2,2-димитилэтанолом, что привело к соединениям **140** (схема 80). Нагревание соединений **140** с фенилгидразином в ПФК не привело к образованию соответствующих индолов **142**. Осуществив этот синтез постадийно, первоначально получая гидразоны **141** кипячением реакционной смеси в ЕтОН

в присутствии каталитического количества уксусной кислоты, с последующим добавлением ПКФ в реакционную смесь и нагреванием при 70°C. В результате, желаемые циклические аналоги инлол-3-ил-ацетамидов, содержащих оксазольный фрагмент, удалось получить с приемлемым выходом (схема 80).

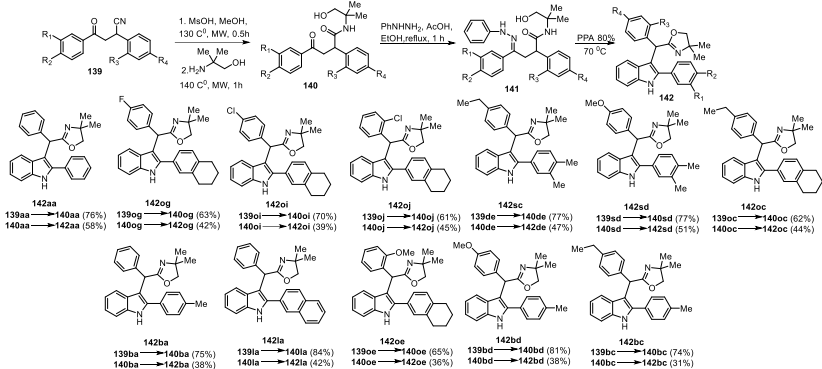


Схема 80

В продолжение работы, по изучению свойств *o*-аминоцианокетонов **80**, мы предположили, что на их основе могут быть получены другие циклических амины, такие как пауллоны, которые наряду с алкалоидами индольного ряда проявляют биологическую активность. Мы предположили, что производные пауллона **143** могут быть получены разобогатенных аренов нитроалкенами. Реакция 2-арилиндолов **2** с нитростиролами **1** не приводила к образованию пауллонов **143**. Вместо этого единственным выделенным продуктом оказались 2-хинолоны **6** (схема 81). Введение *o*-амино группы в арильный заместитель в качестве дополнительного нуклеофила также не приводило к получению пауллонов **143**, в результате чего индолохинолины **144** были единственным выделяемым продуктом.

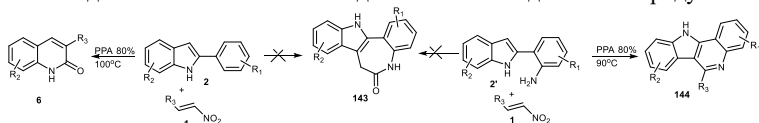


Схема 81

Мы предположили, что возможно осуществить синтез пауллонов **143**, если удастся получить подходящих предшественников кето-лактама. Для их образования, было решено использовать *o*-аминоцианокетоны **80** в качестве начальной структуры. Было решено провести двухстадийный синтез, включающий начальный кислотный гидролиз нитрильной группы, для получения карбоновых кислот **145** с выходами в диапазоне от 51 до 78%. Следующим этапом было проведение внутримолекулярной циклизации с образованием желаемого кето-лактама **146** в присутствии 1,1'-карбонилидиимидазола (CDI) в ацетонитриле (схема 82).

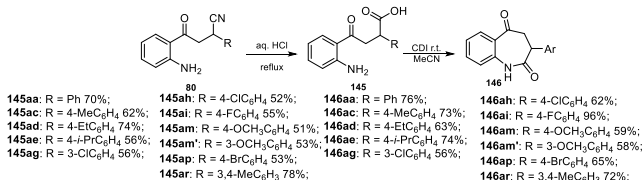
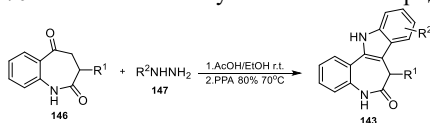


Схема 82

Первоначальная реакция 3-фенил-3,4-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,5-диона **146** и фенилгидразина **147** в этаноле при комнатной температуре в течение 30 мин в присутствии каталитического количества уксусной кислоты приводила к образованию соответствующего гидразона, с последующим добавлением в реакционную смесь ПФК 80% и нагреванием в течение 30 мин при 70 °С позволило получить желаемый продукт **143** (схема 83).



143aa-a: R¹ = Ph, R² = Ph 79%; **143ae-a:** R = 4-*i*-PrC₆H₄, R² = Ph 81%; **143ai-a:** R = 4-FC₆H₄, R² = Ph 86%; **143ap-a:** R = 4-BrC₆H₄, R² = Ph 77%;
143ac-a: R = 4-MeC₆H₄, R² = Ph 71%; **143ag-a:** R = 3-ClC₆H₄, R² = Ph 67%; **143am-a:** R = 4-OCH₃C₆H₄, R² = Ph 82%; **143ar-a:** R = 3,4-MeC₆H₃, R² = Ph 76%;
143ad-a: R = 4-EtC₆H₄, R² = Ph 79%; **143ah-a:** R = 4-ClC₆H₄, R² = Ph 80%; **143am'-a:** R = 3-OCH₃C₆H₄, R² = Ph 76%; **143ar-b:** R¹ = Ph, R² = 4-BrC₆H₄ 82%;
143ar-c: R = Ph, R² = 3,4-MeC₆H₃ 71%

Схема 83

6. 5-Гидроксипиррол-2-оны

Мы продолжили исследования возможностей гидролиза нитрильной группы в присутствии оснований с последующей 5-*экзо-триг*-циклизацией, включающей нуклеофильную атаку амидной группой по кето-группе. Как уже было показано, 2-(1-метил-3-оксо-2-фенилиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрил (**27am**) в присутствии спиртовой щелочи может претерпевать гидролиз нитрильной группы с замыканием 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,2-*b*]индола **75am** (схема 84). Взяв за основу данные свойства β-цианокетон, мы предположили, что можно осуществить синтез 5-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов исходя из 4-оксо-2,4-диарилбутаннитриллов **139** (схема 84).

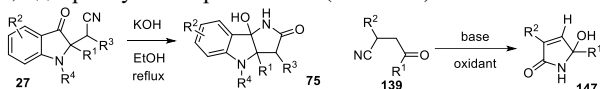


Схема 84

Была проведена оптимизация условий реакции, используя различные основания и окислители. Использование KOH в качестве основания и ДМСО в качестве окислителя и растворителя позволило получить ряд 3,5-диарилзамещенных 5-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов **147** с хорошими и высокими выходами (схема 85).

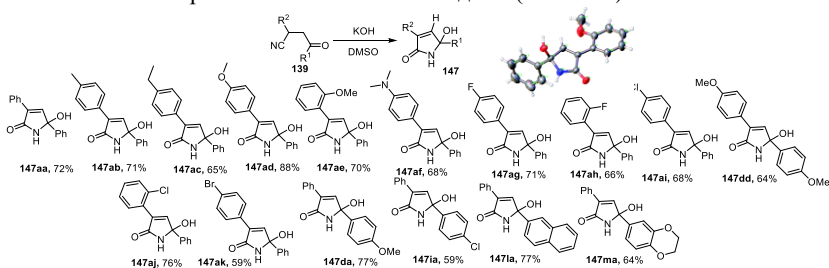


Схема 85

Предполагаемый механизм реакции заключается в первоначальном расщеплении основаниями кислотной α-СН-связи нитрила с образованием аниона **148**, который претерпевает окисление в присутствии ДМСО. Полученный акрилонитрил **149** подвергается нуклеофильной атаке гидроксид-анионом, с последующей 5-*экзо-триг*-циклизацией с образованием 5-гидрокси-2*H*-пиррол-2-ола **150**. Протонирование с последующей таутомеризацией имидокислоты приводит к образованию конечного продукта - лактама **147** (схема 86).

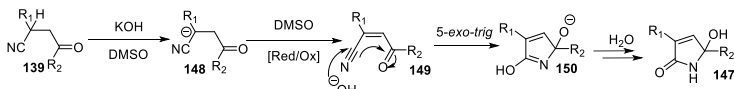


Схема 86

Для оценки возможности дальнейшего увеличения молекулярной сложности было проведено введение третьего арильного заместителя для образования продуктов **151**, **152** (схема 87). С этой целью была проведена реакция типа Фриделя-Краффта между 1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онами и активированными ароматическими соединениями, такими как анилин и фенол. Реакции проводили в герметичной вials при нагревании при 160 °С в микроволновом реакторе в отсутствие растворителя.

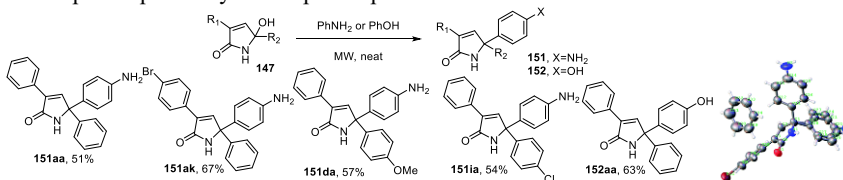


Схема 87

В продолжение работы мы предположили, что структуру γ -гидроксилактамов **147** можно дополнительно функционализировать по положению С-4, вводя в реакционную смесь альдегид **25** в качестве электрофильного компонента. В этом случае, мы предположили, должна происходить конденсация Кневенагеля с последующей изомеризацией двойной связи и циклизацией с образованием 3,4,5-тризамещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов **147** (схема 88). Была проведена оптимизация условий реакции 4-оксо-2,4-диарилбутаннитрилов **139** с ароматическими альдегидами **25**. Используя оптимизированные условия реакции, нам удалось расширить библиотеку 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов **147**.

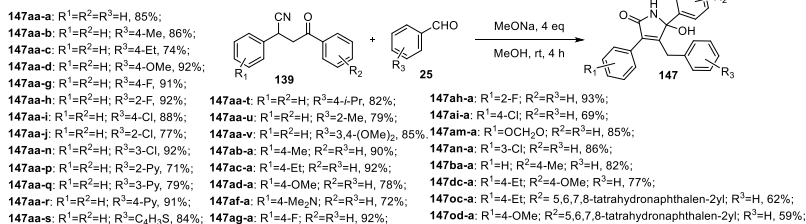


Схема 88

Механизм этого каскадного превращения заключается в депротонировании цианокетона **139** до соответствующего енолята **153**, последующая реакция с альдегидом **25** приводит к образованию интермедиата **154**. Внутримолекулярное циклоприсоединение алкоксид-иона к нитрильной группе приводит к иминофурану **155**. Раскрытие фуранового цикла ведет к образованию халкона **156**, который легко изомеризуется до акриламида **157**. Нуклеофильная атака амидной группы по карбонильному углероду приводит к целевым лактамам **147** (схема 89).

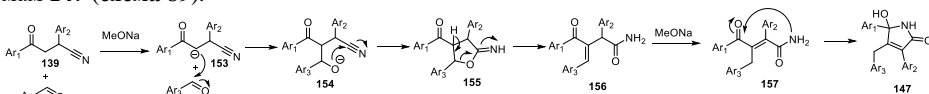


Схема 89

Попытки провести реакцию с алифатическим альдегидом, несущим α -протоны, в роли

которого выступал изомаляный альдегид, не увенчались успехом. Было обнаружено, что *D*-глюкоза может выступать синтетическим аналогом гликольальдегида. Мы предлагаем схожий механизм (схема 90)

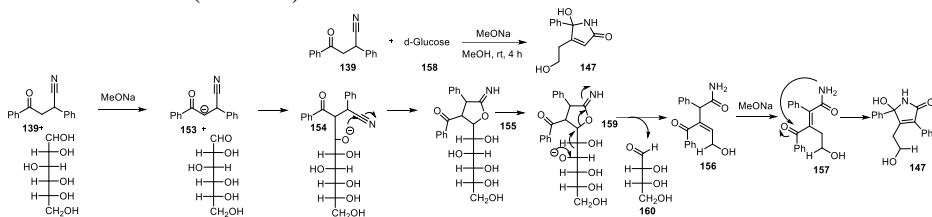


Схема 90

В продолжение изучения возможностей синтеза производных γ -гидроксibuтиролактамов, основываясь на полученных данных, мы обратили внимание на структуры, подобные лизергиновой кислоте и некоторым алкалоидам спорыньи.

Мы предположили, что конденсация Кневенагеля индол-4-карбальдегида **161** с 2,4-диарил-4-оксобутиронитрилами **139** будет приводить к образованию 4-((1*H*-индол-4-ил)метил)-5-гидрокси-3,5-диарил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-она **162**, который при дальнейшем нагревании будет претерпевать внутримолекулярную циклизацию в 7,9*a*-диарил-2,6,9*a*-тетрагидро-8*H*-индоло[7,6,5-*cd*]индол-8-он **163** (схема 91). Желаемый полициклический индол **163** действительно был получен так с хорошими выходами используя *one-pot* метод.

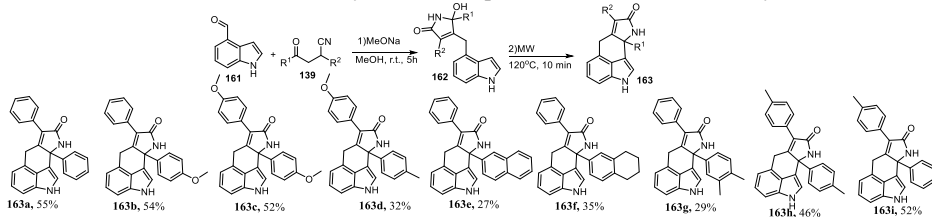


Схема 91

Реакция включает конденсацию Кневенагеля индол-4-карбальдегида **161** с 2,4-диарил-4-оксобутиротрилами **139**, в результате чего образуются ожидаемые аддукты **164,165**, с последующей изомеризацией в более устойчивые акрилонитрилы **162**. Нуклеофильная атака гидроксид-анионом по нитрильной группе, за которой следует нуклеофильная атака атомом азота нитрила по карбонильной группе, приводит к образованию анионов, которые при нагревании образуют реакционноспособные соединения **168**. Далее происходит атака по С-3-атому индола с образованием полиядерных структур **163** (схема 92).

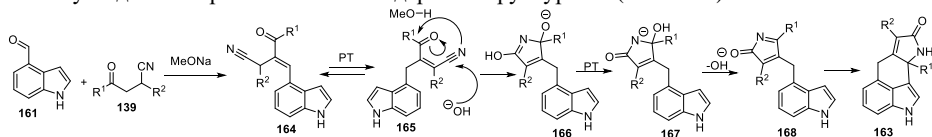


Схема 92

В продолжении исследования возможного увеличения молекулярной сложности 3,5-диарилзамещенных 5-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов **147**, мы предположили, что взаимодействие 5-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов **147** с индолами **2** может привести к образованию ранее неизвестного 4-(индол-3-ил)бутирамида **169**. Интерес к данному соединению связан с возможной биологической активностью, так как они являются пря-

мыми аналогами индолил-3-ацетамидов, которые проявляют высокую противораковую активность. Была проведена оптимизация условий превращения с использованием различных кислот Бренстеда и Льюиса. Используя смесь *n*-толуолсульфоновой кислоты (TsOH)/DMCO была наработана библиотека соединений с различными заместителями как в исходных 5-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пирролах **147**, так и в индолах **2** (схема 93).

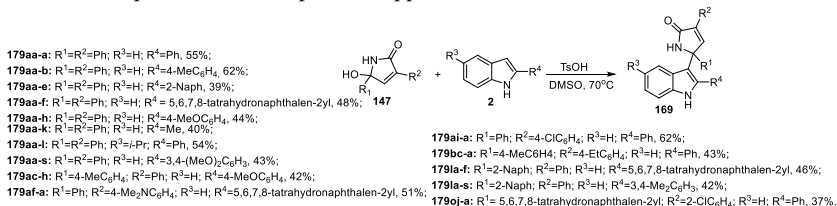


Схема 93

Для сравнения потенциальных биологических свойств, мы решили наработать соединения **169** без арильного заместителя во 2 положении индольного фрагмента. мы решили осуществить реакцию незамещенного индола **2** с 5-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пирролами **147**. Для синтеза с использованием незамещенных индолов оказалось более эффективным использование условий на основе кислоты Льюиса (AlCl₃), так как этот катализатор оказался более эффективным (схема 94).

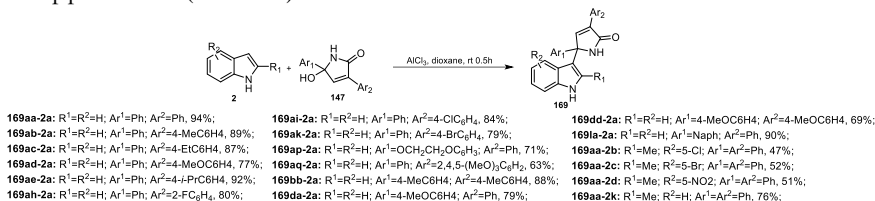


Схема 94

Также было показано, что реакция также легко протекает с электронобогатыми ароматическими соединениями, такими как β-нафтол **170a** и резорцин **170b**. Выход был несколько ниже 58%, 71%, чем при использовании индолов (схема 95).

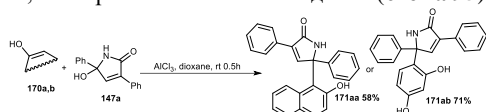


Схема 95

Исследуя реакционную способность соединений **169**, нами была проведена попытка осуществить раскрытие цикла A→B, с последующим перехватом открыто-цепного интермедиата цианид-ионом, ожидая получить соединение **172aa**. Однако, при обработке **169aa** KCN в горячем бутаноле в присутствии TsOH, к нашему удивлению, мы неожиданно получили перегруппированный продукт 4-индолил-3-пирролин-2-он **173aa**, где наблюдалась миграция индольного фрагмента из положения C5 γ-лактамонного кольца в положение C4 (схема 96).

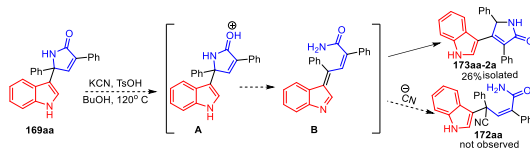
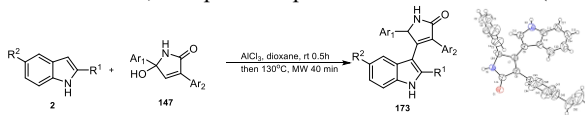


Схема 96

Нами было обнаружено, что без выделения промежуточного продукта алкилирования по Фриделю-Крафту **169aa** при проведении процесса *one-pot* выход желаемого продукта перегруппировки **173aa** остается практически неизменным. Была проведена оптимизация условий превращения, используя различные кислоты Бренстеда и Льюиса при различных температурных режимах и времени. Применение кислоты Льюиса, такой как $AlCl_3$, и микроволнового нагрева в 1,4-диоксане позволили получить библиотеку 4-индолил-3,5-диарил-3-пирролин-2-онов **173**, содержащих различные заместители (схема 97).



173aa-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=Ar²=Ph, 66%;

173ab-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=Ph; Ar²=4-MeC₆H₄, 61%;

173ac-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=Ph; Ar²=4-ClC₆H₄, 55%;

173ad-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=Ph; Ar²=4-MeOC₆H₄, 37%;

173ae-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=Ph; Ar²=4-*i*-PrC₆H₄, 62%;

173ah-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=Ph; Ar²=2-FC₆H₄, 43%;

173ai-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=Ph; Ar²=4-ClC₆H₄, 58%;

173ak-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=Ph; Ar²=4-BrC₆H₄, 53%;

173ap-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=OCH₂CH₂OC₆H₃; Ar²=Ph, 48%;

173aq-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=Ph; Ar²=2,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 32%;

173bb-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=4-MeC₆H₄; Ar²=4-MeC₆H₄, 57%;

173da-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=4-MeOC₆H₄; Ar²=Ph, 42%;

173dd-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=4-MeOC₆H₄; Ar²=4-MeOC₆H₄, 35%;

173la-2a: R¹=H; R²=H; Ar¹=Naph; Ar²=Ph, 52%;

173aa-2b: R¹=Me; R²=Cl; Ar¹=Ar²=Ph, 33%;

173aa-2c: R¹=Me; R²=Br; Ar¹=Ar²=Ph, 38%;

173aa-2d: R¹=Me; R²=N₂O; Ar¹=Ar²=Ph, 31%;

173aa-3: R¹=Me; R²=H; Ar¹=Ar²=Ph, 44%;

Схема 97

Была показана возможность использования нафтаола **170a** и резорцина **170b** (схема 98).

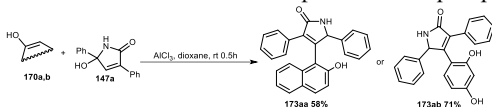


Схема 98

Предполагаемый механизм (схема 99) заключается в активации 5-гидрокси-3-пирролин-2-она протонной кислотой или кислотой Льюиса в реакции Фриделя-Крафтса, превращая его в высокоэлектрофильный ион ацилимина. Электрофильное алкилирование индола происходит в положении С3 с образованием 5-индолил-3-пирролин-2-она **169**. Активация кислотой способствует внутримолекулярному присоединению Михаэля с образованием спироциклопропанового интермедиата **174**. В ранних главах было подробно описано соответствующее превращения индола при С3, включающие внутримолекулярную реакцию Михаэля, приводящую к образованию спиро-циклопропанов, также есть упоминания в литературе данного типа реакций. Раскрытие спирциклопропана **174** приводит к таутомеризации с образованием продукта **173**.

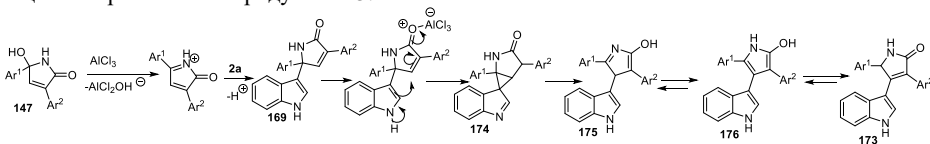
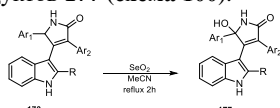


Схема 99

Дальнейшая модификация структуры соединения **173** заключалась в окислении с целью достижения сходства с различными биологически активными молекулами. Была проведена оптимизация условий реакции с использованием различных окислителей. Использование диоксида селена при кипячении с обратным холодильником в ацетонитриле позволило получить ряд желаемых продуктов **177** (схема 100).



177aa-2a: Ar¹=Ar²=Ph; R=H, 82%;

177ab-2a: Ar¹=Ph; Ar²=4-MeC₆H₄; R=H, 69%;

177ac-2a: Ar¹=Ph; Ar²=4-ClC₆H₄; R=H, 75%;

177ad-2a: Ar¹=Ph; Ar²=4-MeOC₆H₄; R=H, 70%;

177ae-2a: Ar¹=Ph; Ar²=4-*i*-Pr; R=H, 75%;

177af-2a: Ar¹=Ph; Ar²=2-FC₆H₄; R=H, 53%;

177ai-2a: Ar¹=Ph; Ar²=4-ClC₆H₄; R=H, 68%;

177ak-2a: Ar¹=Ph; Ar²=4-BrC₆H₄; R=H, 56%;

177ap-2a: Ar¹=OCH₂CH₂OC₆H₃; Ar²=Ph; R=H, 68%;

177aq-2a: Ar¹=Ph; Ar²=2,4,5-(MeO)₃C₆H₂; R=H, 61%;

177bb-2a: Ar¹=4-MeC₆H₄; Ar²=4-MeC₆H₄; R=H, 68%;

177la-2a: Ar¹=Naph; Ar²=Ph; R=H, 71%;

177aa-3: Ar¹=Ar²=Ph; R=Me, 69%;

Метоксизащищенные гидроксамовые кислоты продемонстрировали меньшую цитотоксическую активность, так как их значения IC_{50} было примерно на порядок выше, чем полученные для незащищенных аналогов. Очевидно, гидрофильное взаимодействие гидроксамовой кислоты важно для достижения желаемой биологической активности. Один из стандартных подходов в медицинской химии — это гомологизация ключевого фрагмента, что позволяет увеличить подвижность углеродной цепи и, в некоторых случаях, увеличить константу связывания с мишенью. В поисках синтетического пути к замещенным индолилпропионовым кислотам мы выбрали 5-бензилиден-Мелдрумовскую кислоту в качестве алкилирующего агента (схема 104). Мы предполагаем, что начальный этап включает присоединение индола **2** к акцептору Михаэля **183** с последующим термическим разложением полученного промежуточного соединения **184**, сопровождающимся декарбоксилированием, в результате которого образуется индолилпропионовая кислота **185** с выходом 40%. Основываясь на литературных данных, реакцию проводили в кипящем диметилформамиде (ДМФ) в присутствии 1 экв. хлорида титана(IV) ($TiCl_4$) в качестве кислоты Льюиса (схема 192). Для последующих превращений сложный эфир **186** синтезировали классическим методом Фишера в среде этанола в присутствии каталитического количества серной кислоты. Полученный сложный эфир был превращен в гидроксамовую кислоту **188** с выходом 56% путем реакции с гидроксиламином в присутствии DBU в качестве основания при кипячении. Примечательно, что эта реакция при комнатной температуре дает более низкий выход 26%. Кроме того, гидразид **187** был получен с выходом 81% путем нагревания сложного эфира **186** с большим избытком гидразингидрата в кипящем метаноле.

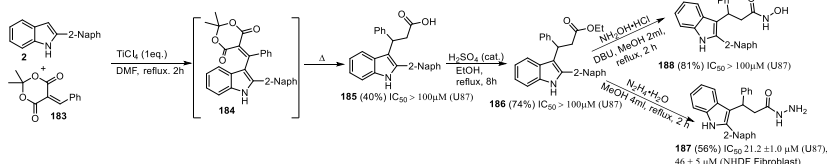


Схема 104

Оценка противораковой активности синтезированных соединений была проведена с использованием клеточной линии глиобластомы U87. Следует отметить, что гомологичное производное гидроксаминной кислоты **188** проявило более низкую цитотоксическую активность, однако она оставалась в том же порядке величины, что и у исходного соединения. Также наблюдался более низкий индекс селективности по сравнению с соединением **3**. Этот результат демонстрирует, что увеличение длины линкера между ацетамидной и индольной частями, вопреки нашим ожиданиям, снижает биологический потенциал молекулы.

Как говорилось выше, нами был разработан препаративный синтез 2-(1*H*-индол-3-ил)ацетамидов **5** - аналогов ацетогидроксаматов **3**, **182**, **188**, в которых отсутствует *N*-гидроксильная группа, которая, как предполагалось, была ответственной за глюкуронырование соединений. Были выборочно протестированы несколько амидов **5** на антипролиферативную активность против линии раковых клеток. Было обнаружено, что эти соединения могут быть столь же эффективны, как ацетогидроксаматы и наличие *N*-гидроксильной группы не принципиально важно для активности, по крайней мере *in vitro*. В данном разделе описывается наше исследование взаимосвязи структуры и активности на серии соответствующих соединений **5** и их аналогов **142**, в которых амидная функция «замаскирована» изостерным оксазолиновым фрагментом. В ходе исследований каждое синтезированное соединение **5** и **142** было испытано на линии клеток нейробластомы BE(2)-C в концентрации 25 мкМ и соединения, ингибирующие пролиферацию более чем на 50 %, затем были протестированы в диапазоне концентраций для получения значений IC_{50} . В серии ацетамидов **5** - 7 соединений

дали субмикромольные значения IC_{50} и в шести из них (**5bb**, **5bm** **5bc**, **5bl**, **5bi**, **5bh**), содержался нафтильный заместитель в положении С-2 индола. Многие соединения были значительно более активны против клеток нейробластомы, чем АТРА, (полностью *транс*-ретиноевая кислота) клинически используемый препарат для лечения нейробластомы. В ряду оксазолинов тетралиновый фрагмент весьма благоприятен, поскольку 4 из 5 соединений, которые показали наибольшую активность (**142oi**, **142oj**, **142og**, **142oe**) содержат эту группу в положении С-2 индола. Галогены и метоксигруппы благоприятны в ароматическом кольце на альфа-углеродном атоме по отношению к оксазолиновому фрагменту. Соединения в ряду оксазолинов менее активны, чем соединения с амидной группой. Это можно оценить по тому факту, поскольку соединения с субмикромольной активностью в ряду не идентифицировали. Чтобы подтвердить распространяется ли антипролиферативное действие активных соединений на другие линии раковых клеток, и оценить их воздействие на нормальные клетки, были испытаны соединения (**5bm**, **5bl** и **5bi**) против человеческой колоректальной аденокарциномы SW620, человеческой нейробластомы KELLY и линию клеток фибробластов человека HF. Результаты исследований показывают, что эти соединения сохраняют субмикромольную/низкую микромолярную активность против клеток SW620 и KELLY. Напротив, они полностью неактивны против нормальных фибробластных клеток HF, обеспечивая чрезвычайно высокие индексы селективности.

Так как в ходе выполнения работы был разработан метод синтеза производных (1*H*-индол-3-ил)ацетамидов **121**, нас заинтересовало влияние расположения амидной группы на биологическую активность. Также следует отметить, что структуры схожие с 2-индолил-ацетамидами **121** являются ингибиторами ферментов SIRT1 и SIRT2, которые деацетируют у млекопитающих и тем самым деактивируют белок p53 выполняющий функцию супрессора образования злокачественных опухолей. Поэтому были проведены исследования противораковой активности 2-индолил-ацетамидов **121**. Для оценки синтезированные соединения испытывались при концентрации 25 мкМ против клеточной линии BE (2)-С с использованием колориметрического метода анализа МТТ. Большинство соединений не проявили антипролиферативной активности в отношении клеток нейробластомы, три соединения с 5,6- диметоксизамещенным индольным кольцом проявили умеренную активность, а именно: (**121be**, **121bl** и **121bm**). В случае соединения **121be** при этой концентрации остаточная жизнеспособность клеток составляет около 50 %. Наиболее активные соединения (**121be** и **121bl**) были оценены в диапазоне концентраций для получения значений IC_{50} . Среднее значение IC_{50} для **121be** установленное таким образом, равно $28,73 \pm 12,14$ мкМ, тогда как среднее значение IC_{50} для **121bl** составляет $46,81 \pm 10,09$ мкМ.

Мы провели испытания ряда синтезированных нами структур на биологическую активность. Мы сгруппировали их в три основных класса, а именно 4-индолил-3-пирролин-2-оны **190**, 5-индолил-3-пирролин-2-оны **179** и 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-оны **197** и протестировали их в однократной концентрации 10 мкМ против трижды негативных клеток рака молочной железы MDA-MB-231. Эта клеточная линия обычно используется для моделирования метастатического рака молочной железы на поздней стадии

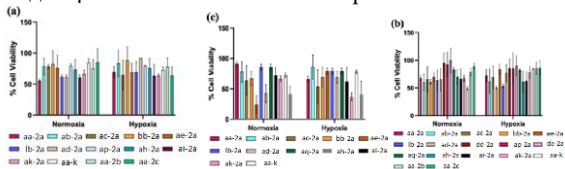


Рисунок. - Процент выживших клеток при обработке (a) 4-индолил-3-пирролин-2-онами **173**, (b) 5-индолил-3-пирролин-2-онами **169**, и (c) 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-онами **177** трижды негативных клетках рака молочной железы MDA-MB-231 были обработаны 10 мкМ раствором в течении 72 ч. Процент выживших клеток в DMSO являлся контролем и составил 100%.

Эксперименты проводились в нормоксических (21% кислорода) и гипоксических (0,2% кислорода) условиях, чтобы имитировать микроокружение солидных трижды негативных опухолей молочной железы. В каждой из этих групп были обнаружены умеренные уровни

активности, хотя соотношение структура-активность в каждой серии было разным. Наиболее эффективные соединения включали различные типы ароматических заместителей в каждой серии, например, среди соединений **173** незамещенное 3,5-дифенильное соединение **173aa-2a** приводило к снижению жизнеспособности клеток примерно на 50% (рисунок (а)); среди соединений **169** именно соединение **169aa-k**, содержащее незамещенные 3,5-дифенильные кольца, но включающее C2-метил в индол, приводило к снижению жизнеспособности клеток примерно на 50% (рисунок (b)); Среди 5-гидроксильных соединений **177** наилучшие результаты показало соединение **169ae-2a** с *n*-изопропильной группой в 3-фенильном кольце, которое приводило к снижению жизнеспособности клеток примерно на 75% при 10 мкм (рисунок (с)). Было показано, что условия гипоксии не влияли на активность соединений. Поскольку соединения продемонстрировали способность преодолевать устойчивость раковых клеток к химиотерапии, мы дополнительно оценили несколько отобранных аналогов из каждой серии против раковых клеток яичников, A2780 и OVCAR-5, которые были выбраны из-за различий в их лекарственной чувствительности. соединения **173ac** и **177af** оказались наименее эффективными в обоих клеточных линиях, что потребовало повышения концентрации до 25-50 мкмоль/л для снижения жизнеспособности клеток на 70-80%. Соединения **173aa-2a**, **169al-2a**, **169al-2a** и **177ae-2a**, продемонстрировали высокую цитотоксичность по отношению к обеим клеточным линиям даже при самой низкой тестируемой концентрации в 5 мкм. Стоит отметить, что эффективность этих соединений была сопоставима для обеих клеточных линий, при этом относительная жизнеспособность снизилась примерно на 75%, что подчеркивает их терапевтический потенциал как для чувствительного к лечению, так и для резистентного к лечению рака яичников.

Заключение (Выводы)

1. Создано новое перспективное научное направление в синтетической органической химии, в основе которого лежит использование реакционной способности функционализированных циклических и ациклических β -цианокетонов как новая синтетическая платформа для получения карбо- и гетероциклов посредством различных каскадных превращений.
2. Открыта новая реакция 2-замещенных индолов с непредельными нитросоединениями, протекающая как формальная [4 + 1]-спироциклизация, результатом которой являются 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы], которые обладают высокой биологической активностью по отношению к нейробластоме, некоторые из них вызывают дифференциацию клеток, пораженных этой формой рака. Создано и изучено несколько модификаций этой реакции, исходя из индолилнитроэтанов и индолилнитроэтанов. Реакция протекает диастереоселективно, а с хиральными субстратами энантиоспецифично.
3. Показано, что основным направлением трансформации 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, не содержащих заместителя на атоме азота, в основной среде является отщепление бензилцианида с образованием 3*H*-индол-3-онов. Аналогичные промежуточные продукты образуются из 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов], которые в основной среде легко трансформируются в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы, поэтому их можно использовать в качестве синтетических эквивалентов последних. Показана эффективность этих методов генерирования 3*H*-индол-3-онов в различных синтетических последовательностях, включающих присоединение к ним нуклеофильных реагентов с последующими каскадными превращениями или реакциями циклоприсоединения.
4. Установлено, что основными направлениями превращений 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, содержащих заместитель на атоме азота, в сильноосновной среде является отрыв протона из бензильного положения, образование циклопропанового кольца за счет атаки по карбонильной группе с последующим расширением цикла до

шестиленного. На основании этого был разработан метод синтеза важных с точки зрения медицинской химии 4-хинолонов.

5. Найдена общая реакция со щелочью циклических и ациклических β -цианокетонов, приводящая к образованию лактамов. Реакция включает две последовательные нуклеофильные атаки, сначала по цианогруппе и далее по карбонилу. Основываясь на этом, был создан эффективный общий подход к синтезу 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов путем 5-эндо-триг-циклизации 4-оксо-2,4-дифенилбутанитрилов в системе KOH/DMSO и аналогам алкалоида аристонa.
6. Создан новый подход к синтезу 2-замещенных-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов, основанный на необычной перегруппировке в ходе их восстановления NaBH₄ в этаноле. Показано, что в этой реакции можно использовать 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоказолы], а в ходе этой трансформации реализуется два последовательных 1,2-сдвига, что приводит к тем же продуктам реакции - 2-замещенным-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидам.
7. Продемонстрирована возможность реализации реакций 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов с различными нуклеофильными реагентами, включая донорные арены, индолы, фенолы, анилины. Показано, что основное направление этих превращений включает замену нуклеофилом 5-гидроксигруппы. Эти исследования позволили разработать методы синтеза 3,5,5-триарил-1*H*-пиррол-2-онов, 5-(1*H*-индол-3-ил)-3,5-диарил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов и 9,9-дигидро-2*H*-индоло[7,6,5-*cd*]индол-8(6*H*)-онов - аналогов лизергиновой кислоты.
8. Открыта новая реакция - перегруппировка 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны. Эта перегруппировка может быть реализована как *one-pot* процесс, исходя из индолов и 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов. Найден способ окисления 4-индолил-3-пирролин-2-онов.
9. Обнаружена необычная перегруппировка 4-(2-аминоарил)-2-арил-4-оксо-бутиронитрилов в полифосфорной кислоте, приводящая к 2-(1*H*-индол-2-ил)ацетамидам.
10. Обнаружена реакция 4-(2-аминоарил)-2-арил-4-оксо-бутиронитрилов в основной среде, приводящая в зависимости от наличия заместителя на аминогруппе к образованию 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилов при его отсутствии, или 2-бензоил-3-гидроксииндолов при наличии.
11. Определена региоселективность реакций 2-нитрохалконов с цианид-ионом и родственными реагентами, протекающих с различным результатом. В этих реакциях могут образовываться 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилы, 2-((2-карбоксифениламино))-3-фенилмалеинимиды или 3-оксо-1-арил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрилы в зависимости от соотношения халкона и цианид-иона, последовательности прибавления реагентов, кислотности среды.
12. Найдено несколько классов веществ, обладающих высокой противораковой активностью. Результаты, представленные в настоящей диссертации, демонстрируют потенциал 3-(1*H*-индол-2-ил)ацетамидов, 2-(1*H*-индол-2-ил)ацетамидов, 5-индолил-3-пирролин-2-онов, 4-индолил-3-пирролин-2-онов, 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-онов, а также других соединений для лечения лекарственно-устойчивого рака, независимо от того, обладает ли он внутренним или приобретенными механизмами устойчивости.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Обзоры:

1. Stoikov, I.I. Organic chemistry in russian Universities. achievements of recent Years / I.I. Stoikov, I.S. Antipin, V.A. Burirov, N.A. Aksenov, A.V. Aksenov, **D.A. Aksenov** and all, 71 in total// Russ. J. Org. Chem. – 2024. – V. 60. - №. 8. - pp. 1361-1584.

2. Belyakova, Y.Y. Organic chemistry in the creation of molecules with practically useful properties / Y.Y. Belyakova, I.A. Yaremenko, A.O. Terent'ev, V.G. Nenajdenko, A.V. Aksenov, **D.A. Aksenov**, N.A. Aksenov and all, 99 in total // Russ. J. Gen. Chem. – 2026. – V. 96. - №. 1. – P. 1.
3. Aksenov, N.A. Recent advances in chemistry of β -cyanoketones / N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, A.E. Kurlikov, I.V. Aksenova, A.V. Aksenov // Russ. Chem. Bull. – 2025. – V. 74. - №. 2. – pp. 305-327.
4. Надеин, О.Н. Методы синтеза природных индолохинолинов, выделенных из *Cryptolepis sanguinolenta* / О.Н. Надеин, **Д.А. АКСЕНОВ**, Г.М. Абакаров, Н.А. Аksenov, Л.Г. Воскресенский, А.В. Аksenov. // ХГС – 2019. – V. 55. - №. 10. – pp. 905-932.
5. Charushin, V.N. The chemistry of heterocycles in the 21st century. / V.N. Charushin, E.V. Verbitskiy, O.N. Chupakhin, A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, **D.A. Aksenov** and all, 86 in total // Russ. Chem. Rev. – 2024. – V. 93. - №. 7.
6. Aksenov, N.A. Electrophilically activated nitroalkanes in reactions with carbon based nucleophiles. N.A. Aksenov, A.V. Aksenov, S.N. Ovcharov, **D.A. Aksenov**, M. Rubin // Frontiers in Chem. – 2020. – V. 8. – P. 77.

Статьи в журналах перечня ВАК

7. Aksenov, A.V. Nitrostyrenes as 1,4-CCNO-dipoles: diastereoselective formal [4+1] cycloaddition of indoles / A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, **D.A. Aksenov**, V.F. Khamraev, M.Rubin // Chem. Comm. – 2018. – V. 54. - №. 94 – pp. 13260–13263.
8. Aksenov, A.V. Synthesis of Spiro[indole-3,5'-isoxazoles] with anticancer Activity via a formal [4 + 1]-spirocyclization of nitroalkenes to Indoles / A.V. Aksenov, **D.A. Aksenov**, N.A. Arutiunov, N.A. Aksenov, E.V. Aleksandrova, Z. Zhao, L. Du, A. Kornienko, M. Rubin // J. Org. Chem. – 2019. – V. 84. - №. 11. 7123–7137.
9. Aksenov, A.V. Preparation of stereodefined 2-(3-Oxoindolin-2-yl)-2-arylacetonitriles via One-pot Reaction of indoles with Nitroalkenes / A.V. Aksenov, **D.A. Aksenov**, N.A. Aksenov, E.V. Aleksandrova, M. Rubin // J. Org. Chem. – 2019. – V. 84. - №. 19. – pp. 12420–12429.
10. Segat, G.C. A new series of acetohydroxamates shows in vitro and in vivo anticancer activity against melanoma / G.C. Segat, C.G. Moreira, E.C. Santos, M. Heller, R.C. Schwanke, A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, **D.A. Aksenov**, A. Kornienko, R. Marcon, J.B. Calixto // Invest New Drugs – 2020. – V. 38. – №. 4. – pp. 977-989.
11. 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. – pp. 18440-18450.
12. Aksenov, N.A. Synthesis of 2-(1H-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. – pp. 12128-12146.
13. Aksenov, A.V. Preparation of spiro[indole-3,5'-isoxazoles] via Grignard conjugate addition/spirocyclization sequence / A.V. Aksenov, **D.A. Aksenov**, N.A. Aksenov, A.A. Skomorokhov, E.V. Aleksandrova, M. Rubin // RSC Adv. – 2021. - V. 11. - №. 3. – pp. 1783–1793.
14. Aksenov, N.A. Preparation of 3, 5-diarylsubstituted 5-hydroxy-1, 5-dihydro-2 H-pyrrol-2-ones via base-assisted cyclization of 3-cyanoketones / N.A. Aksenov, **D.A. Aksenov**, I.A. Kurenkov, A.V. Aksenov, A.A. Skomorokhov, L.A. Prityko, M. Rubin // RSC Adv. – 2021. – V. 11 – №. 27. – pp. 16236–16245.
15. Aksenov, A.V. Direct conversion of 3-(2-Nitroethyl)-1H-indoles into 2-(1H-Indol-2-yl)Acetonitriles / A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, E.V. Aleksandrova, **D.A. Aksenov**, I.Y. Grishin,

- E.A. Sorokina, A. Wenger, M. Rubin // *Molecules*. – 2021. – V. 26. - №. 20. – P. 6132.
16. Aksenov, A.V. Synthetic Studies toward 1,2,3,3a,4,8b-Hexahydropyrrolo[3,2-b]indole Core. Unusual Fragmentation with 1,2-Aryl Shift / A.V. Aksenov, E.V. Aleksandrova, **D.A. Aksenov**, A.A. Aksenova, N.A. Aksenov, M.A. Nobi, M. Rubin // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 87. – №. 2. – pp. 1434-1444.
 17. **Aksenov, D.A.** Methylation of 2-Aryl-2-(3-indolyl) acetohydroxamic Acids and Evaluation of Cytotoxic Activity of the Products / **D.A. Aksenov**, A.V. Aksenov, L.A. Prityko, N.A. Aksenov, L.V. Frolova, M. Rubin // *Molbank*. – 2021- V. 2022. - №. 1. – P. M1307.
 18. Aksenov, N.A. Oxidative Cyclization of 4-(2-Aminophenyl)-4-oxo-2-phenylbutanenitriles into 2-(3-Oxoindolin-2-ylidene)acetonitriles / N.A. Aksenov, A.V. Aksenov, L.A. Prityko, **D.A. Aksenov**, D.S. Aksenova, M.A. Nobi, M. Rubin // *ACS Omega* – 2022. – V. 7. – №. 16. – pp. 14345–14356.
 19. Aksenov N.A. One-pot synthesis of (E)-2-(3-oxoindolin-2-ylidene)-2-arylacetonitriles / N.A. Aksenov, A.V. Aksenov, I.A. Kurenkov, N.K. Kirillov, **D.A. Aksenov**, N.A. Arutiunov, D.S. Aksenova, M. Rubin // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – №. 9. – pp. 2808–2818.
 20. Aksenov, A.V. A Convenient Way to Quinoxaline Derivatives through the Reaction of 2-(3-Oxoindolin-2-yl)-2-phenylacetonitriles with Benzene-1,2-diamines / A.V. Aksenov, N.A. Arutiunov, **D.A. Aksenov**, A.V. Samovolov, I.A. Kurenkov, N.A. Aksenov, E.A. Aleksandrova, D.S. Momotova, M. Rubin // *J. Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – V. 23. – №. 19. – Paper. 11120.
 21. Aksenov, A.V. Reductive Cleavage of 4'H-Spiro[indole-3,5'-isoxazoles] En Route to 2-(1H-Indol-3-yl)acetamides with Anticancer Activities / A.V. Aksenov, N.K. Kirilov, N.A. Arutiunov, **D.A. Aksenov**, I.K. Kuzminov, N.A. Aksenov, D.N. Turner, S. Rogelj, A. Kornienko, M. Rubin // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 87. – №. 21. – pp. 13955-13964.
 22. **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.
 23. Abaev, V.T. One-Pot Synthesis of Polynuclear Indole Derivatives by Friedel–Crafts Alkylation of γ -Hydroxybutyrolactams / V.T. Abaev, N.A. Aksenov, **D.A. Aksenov**, E.V. Aleksandrova, A.S. Akulova, I.A. Kurenkov, A.V. Aksenov // *Molecules*. – 2023. – V. 28. – №. 7. – P. 3162.
 24. Aksenov, N.A. A Two-Step Synthesis of Unprotected 3-Aminoindoles via Post Functionalization with Nitrostyrene / N.A. Aksenov, N.A. Arutiunov, I.A. Kurenkov, V.V. Malyuga, **D.A. Aksenov**, D.S. Momotova, A.M. Zatsepilina, E.A. Chukanova, A.V. Leontiev, A.V. Aksenov // *Molecules* – 2023. – V. 28. – №. 9. – P. 3657.
 25. 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. – pp. 5639-5651.
 26. 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. – pp. 3156-3166.
 27. 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. – pp. 10213–10228.
 28. Aksenov, A.V. Novel Two-Step Synthesis of N-Alkylated 2,3-Diaryl-4-quinolones / A.V. Aksenov, N.A. Arutiunov, A.M. Zatsepilina, A.A. Aksenova, E.V. Aleksandrova, N.A. Aksenov, A.V. Leontiev, **D.A. Aksenov** // *Synthesis* – 2024. – V. 56. – №. 3. – pp. 435-444.

29. Arutiunov, N.A. A novel method for the synthesis of 2-arylquinolin-4(1H)-ones / N.A. Arutiunov, A.M. Zatsepilina, A.A. Aksenova, **D.A. Aksenov**, A.V. Aksenov // Chem. Heterocycl. Comp. – 2024. – Vol. 60. – №. 5. – pp. 275–279.
30. **Aksenov, D.A.** 2-(3-Indolyl)acetamides and their oxazoline analogues: Anticancer SAR study / **D.A. Aksenov**, J.L. Smith, A.V. Aksenov, L.A. Prityko, N.A. Aksenov, I.K. Kuzminov, E.V. Aleksandrova, P. Sathish, N. Mesa-Diaz, A. Vernaza, A. Zhang, L. Du, A. Kornienko // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2024. – V. 102. – P. 129681.
31. Arutiunov, N.A. One-Pot Synthesis of N-Fused Quinolone-4 Tetracyclic Scaffolds from 2,2-Disubstituted Indolin-3-ones / N.A. Arutiunov, A.M. Zatsepilina, A.A. Aksenova, N.A. Aksenov, **D.A. Aksenov**, A.V. Leontiev, A.V. Aksenov // ACS Omega – 2024. – Vol. 9. – №. 45. – pp. 45501–45517.
32. Aksenov, N.A. γ -Hydroxy- γ -butyrolactams as 1, 2-bis-electrophiles in a Brønsted/Lewis acid-free synthesis of condensed nitrogen heterocycles / N.A. Aksenov, I.A. Kurenkov, N.A. Arutiunov, V.V. Malyuga, **D.A. Aksenov**, A.V. Leontiev, A.V. Aksenov // New J. Chem. – 2024. – V. 48 – № 31. – pp. 13752–13763.
33. Arutiunov, N.A. Synthesis of fused indolin-3-one derivatives via (3 + 2)- cycloaddition of in situ generated 3H-indol-3-one with nitrilimines, nitrile oxides and azomethine ylides / N.A. Arutiunov, A.M. Zatsepilina, K.V. Tolstov, D.A. Shtal, D.S. Momotova, **D.A. Aksenov**, N.A. Aksenov, A.V. Aksenov // Org. Biomol. Chem. – 2025. – V. 23. –pp. 9198–9210.
34. 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. – V. 2025. - №. 2. – pp. M2002.
35. **Aksenov, D.A.** Convenient synthesis and antiproliferative activity of 2-(Indol-2-yl)-2-arylacetamides / **D.A. Aksenov**, G.E. Fernandez, I.K. Kuzminov, N.A. Arutiunov, E.V. Aleksandrova, A.V. Aksenov, A. Vernaza, J. Ramirez, K. Ross, J.L. Smith, L. Du, P. Sathish, D.J. Tantillo, A. Kornienko // Tetrahedron – 2025. – V. 175. – P. 134515.
36. **Aksenov, D.A.** Rearrangement of 5-Indolyl-3-pyrroline-2-ones into Privileged 4-Indolyl-3-pyrroline-2-ones Leads to Identification of Antiproliferative Compounds Active under Hypoxia / **D.A. Aksenov**, C. Edvall, S. Vytheswaran, A.V. Aksenov, P. Sathish, A.S. Akulova, A.Kornienko // J. Org. Chem. – 2026. – V. 91. - №. 4. – pp. 1571-1587.
37. Aksenov, A.V. Synthesis and Evaluation of Cytotoxic Activity of 2-Aryl-2-(3-Indolyl) Propionic Acid Derivatives / A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, N.A. Arutiunov, **D.A. Aksenov**, A.M. Zatsepilina, D.I. Murashkina, M.O. Shcheglov, S.N. Ovcharov // Organics. – 2026. – V. 7. - №. -1. - P.11.

Статьи и тезисы докладов конференций приводятся в диссертации, всего 50.

Автор выражает благодарность студентам, аспирантам и сотрудникам кафедры органической химии, иностранным коллегам, принявшим участие в экспериментах: к.х.н. Александровой Е.В., к.х.н. Куренкову И.А., к.х.н. Притыко Л.А, к.х.н. Кузьминову И.К., Аksenовой А.А., Момотовой Д.С., Акуловой А.С., Ганусенко Д.Д., prof. M. Rubin, prof. S. Rogelj, prof. A. Kornienko, и своему научному консультанту д.х.н., проф. Н.А. Аксенову и д.х.н., проф. А.В. Аксенову.