

*На правах рукописи*



**АКСЕНОВА АННА АНДРЕЕВНА**

**НОВЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ НА  
ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ 2-(3-ОКСОИНДОЛИН-2-ИЛ)-  
АЦЕТОНИТРИЛОВ В ПРИСУТСТВИИ ОСНОВАНИЙ**

**1.4.3. Органическая химия**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

**Ставрополь – 2026**

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

**Научный  
руководитель:**

кандидат химических наук

**Арутюнов Николай Аразович**

**Официальные  
оппоненты:**

Доктор химических наук, профессор, профессор РАН  
**Вацадзе Сергей Зурабович**  
(ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН»), заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№ 2)

Кандидат химических наук  
**Учускин Максим Григорьевич**  
(ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории органического синтеза химического факультета)

**Ведущая  
организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный Исследовательский центр Казанский Научный центр Российской Академии Наук», г. Казань

Защита состоится «20» апреля 2026 года в 15:30 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/41e/13q20m5xoeq1wjnemwuwvm5mdcbh9cfi/dissertatsiya-Aksenova-A.A..pdf>

С авторефератом можно ознакомиться на сайте СКФУ:

<https://ncfu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/obyavleniya-o-zashchite-dissertatsiy/34449/>

Автореферат разослан « » марта 2026 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.2.398.05,  
кандидат химических наук



*Е. В. Александрова*

## Общая характеристика работы

**Актуальность проблемы.** Прогресс в области современной медицинской химии в значительной степени зависит от прогресса в области тонкого органического синтеза, который, в первую очередь, обусловлен постоянным совершенствованием методологии последнего путем расширения набора методов создания связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. Постоянное усложнение синтетических задач, которые ставятся фармацевтической промышленностью и медицинской химией, требует создания новых подходов к конструированию органических молекул, содержащих значительное количество функциональных групп с определенным взаимным расположением. Учитывая это, проблема разработки эффективных синтетических методов, приводящих к усложнению углеродного скелета молекулы и увеличению количества функциональных групп и циклов в минимальное число стадий не потеряла своей актуальности. При этом возникновение концептуально новых методов практически всегда является следствием фундаментальных исследований реакционной способности, которые, таким образом, оказываются движущей силой развития органического синтеза и смежных с ним областей, таких как медицинская химия.

На протяжении долгого времени в нашей лаборатории основным является развитие подхода, связанного с нестандартной реакционной способностью алифатических нитросоединений, который реализуется в этой работе. Важным является исследование синтетического потенциала соединений, полученных, используя нестандартную реакционную способность, в том числе, нитросоединений. Поэтому данная работа направлена на создание новых, оригинальных синтетических подходов на основе реакции непредельных нитросоединений с индолами и исследования синтетических возможностей образующихся в ходе нее 3*H*-индол-3-онов в реакциях формального [4+2] и [3+2] циклоприсоединения с последующим [1,2] сдвигом арильной группы. Это позволяет создавать большие библиотеки соединений различного строения, содержащих фрагменты, которые интересны с позиции медицинской химии, включая близкие к природным соединениям. Прикладной составляющей является синтез соединений интересных как с точки зрения биологической активности, так и в качестве билдинг-блоков для создания более сложных структур.

**Целью этой работы** является поиск новых химических трансформаций 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] и 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с различными основаниями в присутствии или отсутствии дополнительных нуклеофильных реагентов.

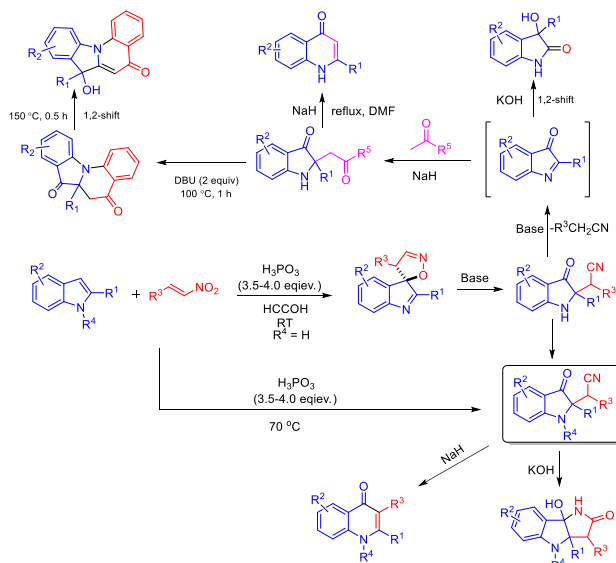
Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие основные задачи:

1. Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, не содержащих заместителей на атоме азота, их синтетических предшественников - 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] со щелочью.

- Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, содержащих заместитель на атоме азота, со щелочью.
- Исследование перегруппировки 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в 4-хинолоны под действием сильных оснований.
- Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с карбонильными соединениями в условиях основного катализа.
- Разработка метода превращения 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в 4-хинолоны, используя их реакцию с карбонильными соединениями в присутствии основания.
- Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с *o*-нитроацетофенонами в присутствии основания.

**Научная новизна и практическая значимость.** Диссертация посвящена исследованию синтетического потенциала 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] - соединений, образующихся в ходе недавно открытой в нашей лаборатории реакции замыкания изоксазольного цикла, а также продуктов их перегруппировки - 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов. А именно, исследованию их трансформаций под действием оснований. Этим обстоятельством и определяется ее новизна и оригинальность. Было показано, что направление таких реакций зависит от наличия (отсутствия) заместителя на атоме азота 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов.

**Схема 1**



При отсутствии заместителя происходит элиминирование бензилцианидного заместителя, и образующиеся промежуточные 2-замещенные-3*H*-индол-3-оны вступают в последующие реакции с имеющимся в реакционной смеси нуклеофилом. При наличии заместителя на атоме *N*-1, учитывая, что бензильный протон является наиболее кислым в молекуле, протекает его отрыв, если сила основания достаточна, или нуклеофильная атака, что в любом случае приводит к внутримолекулярной реакции.

Создан новый синтетический подход к 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло [3,2-*b*]индолам, основанный на внутримолекулярной циклизации легкодоступных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием щелочи. Показано, что реакция протекает гладко только при наличии на атоме азота индолинового фрагмента алкильного заместителя. Исходные соединения, не содержащие такой заместитель, подвергались другой трансформации, включающей экструзию молекулы фенилацетонитрила с последующим 1,2-арильным сдвигом и образованием 3-гидроксииндолин-2-онов.

Разработана удобная, легко масштабируемая синтетическая последовательность, которая позволяет получить различные неизвестные ранее *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолоны путем расширения цикла в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилах. Разработана общая методика прямого *N*-алкилирования 2,2-дизамещенных-3-индолинонов в условиях синтеза 4-хинолонов, что увеличивает синтетическую значимость метода.

Найдена эффективная стратегия получения 2-(2-оксо-(арил/алкил)этил)-2-(арил/алкил)индолин-3-онов. Основываясь на этом методе, разработана синтетическая последовательность для получения в одну стадию ранее неизвестных тетрациклических *N*-конденсированных индолохинолонов, объединяющих в своем скелете два весьма перспективных для поиска противоопухолевых препаратов фармакофорных фрагмента.

Разработан новый метод синтеза 2-арил-4-(1*H*)-хинолонов, основанный на оригинальной перегруппировке фенацилзамещенных индоксиллов, генерируемых *in-situ* из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов. Данный метод расширяет методологию функционализации циклических ацилиминов на примере 3*H*-индол-3-онов, позволяя осуществить расширение 3-индолонового цикла до 4-пиридонового, что приводит к образованию структур, интересных для дальнейших изучений биологической активности.

**Методология и методы.** В данной работе использовались классические методы синтетической органической химии, а для установления строения полученных веществ современные физико-химические: как-то, методы ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа. В основе диссертации лежит исследование синтетического потенциала 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] - соединений, образующихся в ходе недавно открытой в нашей лаборатории реакции замыкания изоксазольного цикла, а

также продуктов их перегруппировки - 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов.

**На защиту выносятся:**

1. Метод синтеза 3-арил-3-гидроксииндолин-2-онов расщеплением 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов и 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] под действием щелочи.
2. Метод синтеза 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,2-*b*]индолов, исходя из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов.
3. Новая перегруппировка 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолоны под действием оснований.
4. Новая эффективная стратегия получения 2-(2-оксо-(арил/алкил)этил)-2-(арил/алкил)индолин-3-онов.
5. Синтетическая последовательность для одностадийного синтеза ранее неизвестных тетрациклических *N*-конденсированных индолохинолонов.
6. Новый метод синтеза 2-арил-4-(1*H*)-хинолонов, основанный на оригинальной перегруппировке фенацилзамещенных индоксидов, генерируемых *in situ* из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов.

**Достоверность полученных результатов.** Все синтезированные гетероциклы, а также промежуточные вещества были охарактеризованы с помощью <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

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

**Апробация работы.** Материалы работы докладывались на научных конференциях: «New Emerging Trends in Chemistry» (NewTrendsChem-2023) (Yerevan, Armenia, 2023), 9-й Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней», школе-конференции молодых ученых (WSOC 2023) (Домбай, 2023), Международной конференции по химии «Байкальские чтения-2023» (Иркутск, 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), Всероссийская молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2024),

VIII Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2024) (Екатеринбург, 2024), VII Северо-Кавказском симпозиуме по органической химии (NCOCS 2024) (Ставрополь, 2024), 6-й Всероссийской конференции по медицинской химии приуроченной к празднованию 300-летия Российской академии наук (Нижний Новгород, 2024), 11-й Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» школа-конференция молодых ученых (WSOC 2025) (Владикавказ, 2025).

**Публикации**<sup>1</sup>. Основное содержание работы нашло отражение в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 10 статьях и тезисах докладов международных и всероссийских конференций.

**Поддержка.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-20051) и Министерства Науки и Высшего Образования (Гос. Задание FSRN-2026-0004).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературных данных (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), выводов и списка литературы. Работа изложена на 124 страницах машинописного текста и содержит 100 схем, 5 таблиц, 9 рисунков. Список литературы включает 129 ссылок на литературные источники.

В первой главе (литературный обзор) рассмотрены литературные данные по синтезу производных 4-хинолонов. Литературный обзор содержит 79 ссылок на литературу. Вторая глава – обсуждение результатов; третья – экспериментальная часть. В конце работы представлены выводы и библиографический список, содержащий 129 литературных ссылок. Изложенный материал и полученные в работе результаты полностью соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.

## Основное содержание работы

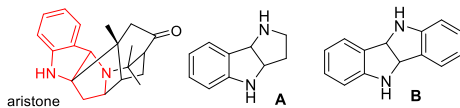
### 1. Реакция 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов со щелочью

*Цис*-конденсированное гетероциклическое ядро из 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло [3,2-*b*] индола 4 редко встречается в природных продуктах. Пожалуй, аристон - единственный известный на сегодняшний день алкалоид, обладающий такой интересной структурой. Это соединение выделено из листьев чилийского дерева макуи (*Aristolelia chilensis*) и обладает анти-

---

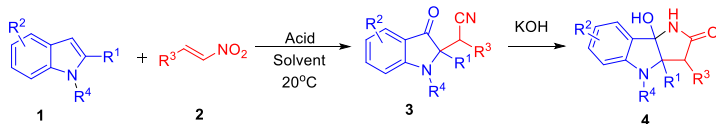
<sup>1</sup> Автор выражает благодарность к.х.н. Аксенову Д.А. и Арутюнову Н.А. за помощь при выполнении и написании работы.

пролиферативными, противовоспалительными, антиоксидантными, противомикробными, кардиозащитными и питательными свойствами. Кроме того, последние исследования показывают, что аристон обладает очень низким ингибирующим действием. Активность на никотиновые, ацетилхолиновые рецепторы человека значительно выше по сравнению с другими алкалоидами, выделенными из того же растения.



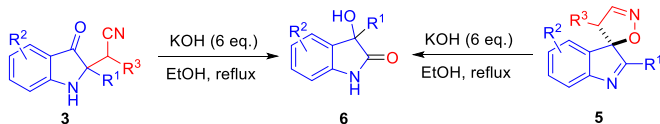
**Рисунок 1** – Представители antimикробных препаратов 4-го поколения на основе фторхинолонов

Ранее, о полном синтезе аристона не сообщалось. О попытках синтеза неприродных соединений, обладающих этим ядром, регулярно сообщались в последние несколько десятилетий, однако, большая часть этих работ относится к сборке C2-симметричных бисиндолиновых структур **B**. В ходе выполнения данной диссертационной работы мы разработали новый подход к синтезу 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,2-*b*]индолов посредством внутримолекулярной циклизации 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с помощью щелочи.

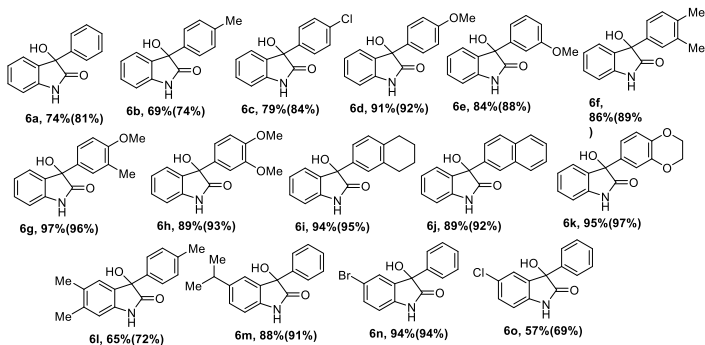


**Схема 2**

Мы предполагали, что нитрильная группа в молекуле потенциально может быть гидролизована и подвергаться последующей 5-экзо-*триг*-циклизации, включающей нуклеофильную атаку в присутствии оснований первичной амидной функции на кетогруппу у C-3 с образованием пирролоиндола. Чтобы проверить эту идею, мы изучили реакцию нитрила с этанольным гидроксидом калия. Неожиданно желаемый продукт не образовался в этих условиях, поскольку реакция пошла по другому пути, включая фрагментацию с образованием 3-гидроксииндолин-2-она **6** и амида фенилуксусной кислоты.



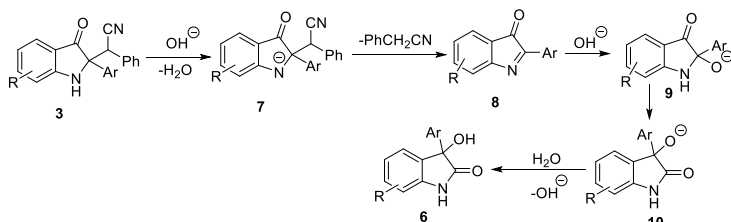
**Схема 3**



Была проведена оптимизация условий протекания этой реакции. Также было показано, что в реакции можно использовать предшественники цианокетон-спиросоединения. Выход при этом существенно не меняется.

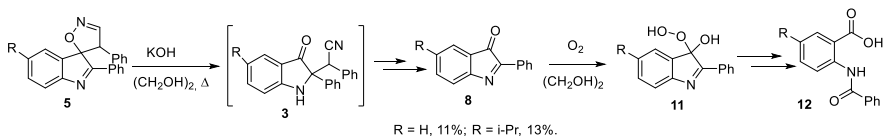
Реакция, вероятно, включает следующую последовательность стадий, ключевыми из которых являются отщепление бензилцианида и сдвиг арильной группы:

**Схема 4**



Далее, мы увеличили температуру реакции, используя в качестве растворителя этиленгликоль. В этом случае удалось получить замещенные антралиновые кислоты наряду с основными продуктами, которыми оставались 3-гидроксииндолин-2-оны **6**. Их выход составил 48-64%.

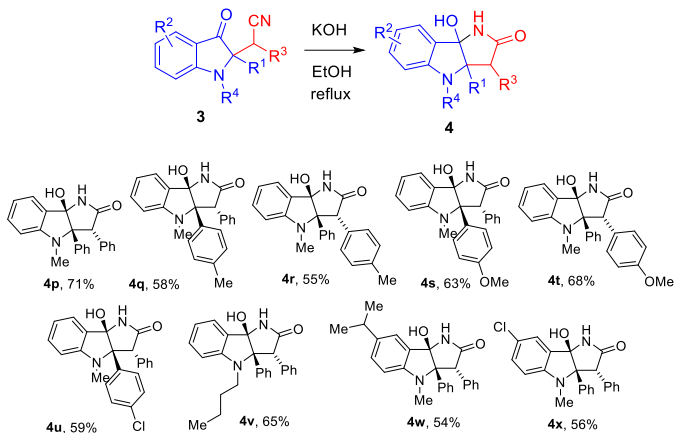
**Схема 5**



Что касается синтетического подхода к 1,2,3,3a,4,8b-гексагидропирроло [3,2-b]индольному ядру А, то, исходя из приведённого выше механизма стало очевидно, что для предотвращения отщепления бензилцианидного

фрагмента необходима защита NH индолина. Чтобы проверить это, 2-(1-метил-3-оксо-2-фенилиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрил (**3p**) пустили в реакцию с KOH в кипящем этаноле. Алкалоидоподобный продукт **4p** образовался в качестве единственного выделяемого продукта с выходом 71%.

**Схема 6**



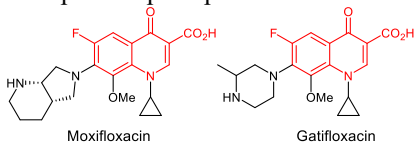
Формирование этого бициклического ядра было однозначно подтверждено с помощью PCA. Другие аналоги этого соединения также получали из соответствующих исходных соединений с хорошими выходами. Более того, было показано, что атом азота в прещественнике оксоиндолина может быть защищен первичной алкильной группой, такой как *n*-Bu в ходе реакции. Соответствующий продукт циклизации получали с выходом 65%.

Таким образом, в ходе выполнения этой части работы создан новый синтетический подход к производным 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,2-*b*]индолам, основанный на внутримолекулярной циклизации легкодоступных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием KOH в спирте. Показано, что 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы, содержащие незащищенный атом азота индолинового фрагмента, и 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] под действием KOH в кипящем спирте подвергаются трансформации, включающей экструзию молекулы фенилацетонитрила с последующим 1,2-арильным сдвигом и образованием 3-гидроксииндолин-2-онов.

## 2. Новый метод синтеза *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолонов

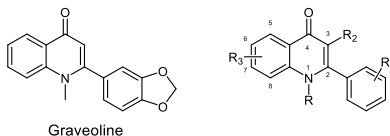
Следующая часть нашей работы посвящена исследованию поведения 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3** в присутствии сильных оснований: алкоголятов, амидов, гидрида натрия и т.д. Ожидалось, что результатом таких превращений будут 4-хинолоны, которые, вероятно, наиболее известны по 3-карбоксо-6-фторпроизводным (их обычно называют фторхинолонами).

Этот скаффолд является в настоящее время основой почти для трети наиболее известных антибактериальных препаратов широкого спектра действия, применяемых во всем мире. Например:



**Рисунок 2** - Представители антимикробных препаратов 4-го поколения на основе фторхинолонов.

Помимо антимикробных свойств, сами фторхинолоны, а также другие 4-хинолоны, как природные, так и синтетические, обладают широким диапазоном биологической активности. Они обладают антивирусной, антипаразитарной, противогрибковой, нейропротекторной активностью, и это лишь некоторые из них. Например, алкалоид грейвелин, полученный из растений, а также некоторые другие замещенные 2-фенил-4-хинолоны являются многообещающими противораковыми агентами, работающими по различным механизмам действия (включая апоптотический и аутофагический) во многих опухолях человека.

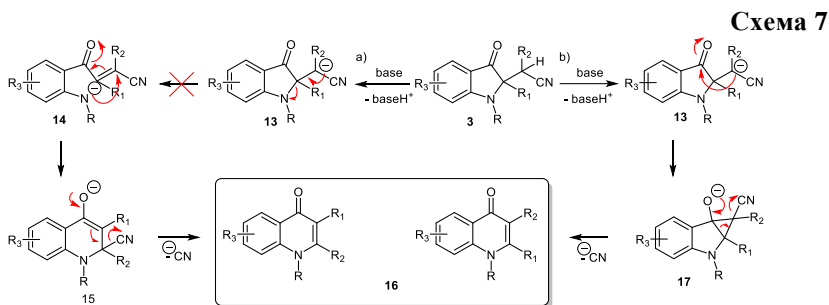


**Рисунок 3** - Структуры производных гравеолина и 2-фенил-4-хинолона.

Разрозненные и часто противоречивые, накопленные экспериментальные данные о соотношении структура-активность (SAR) позволяют предположить, что противоопухолевая активность 2-фенил-4-хинолонов, вероятно, не связана с одной из групп, а определяется комбинацией различных заместителей. Следовательно, разработка новых синтетических методологий, позволяющих получить 4-хинолоны, а в частности 2-арилзамещенные производные, является важной задачей. В результате выполнения этой части диссертации нам удалось разработать простой метод получения таких соединений с помощью каскада N-алкилирования кольца и перегруппировки 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилов, которые, в свою очередь, весьма доступны из индолов и нитростиролов.

Основным недостатком существующих методов получения 4-хинолонов является ограниченная доступность исходных соединений, что несколько ограничивает их практическое применение. В свою очередь, исходные, которые применяются в разработанном в ходе выполнения этой диссертации методе, являются весьма доступными.

Первоначальная идея (**путь а**) заключалась в том, что в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилах **3** имеется кислый протон у углерода, связанного с нитрильной группой, который будет отрываться основаниями с образованием стабилизированного карбаниона **13**. Последний в результате последовательного раскрытия и закрытия цикла даст целевой 4-хинолон **16**.

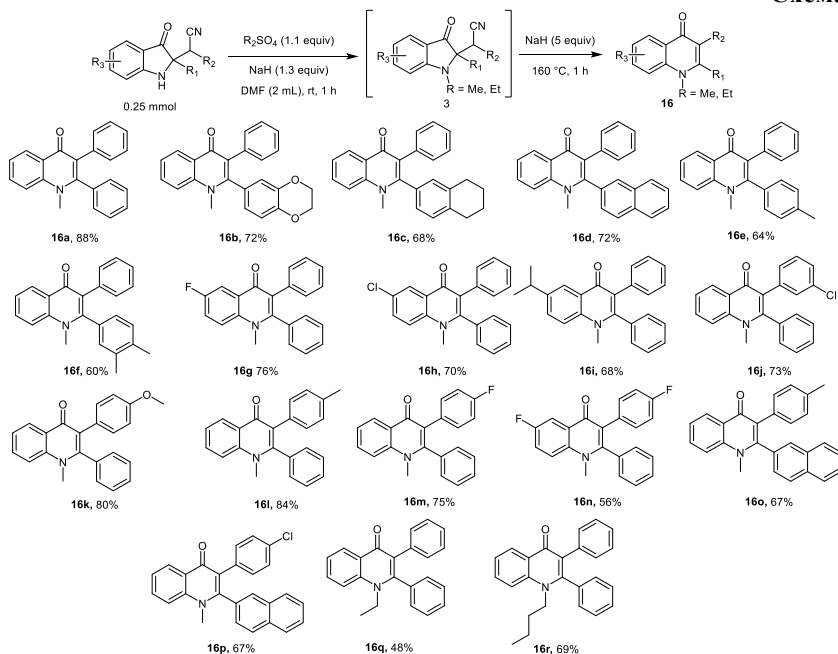


Однако, реакция пошла по другому пути. В результате внутримолекулярной атаки аниона в **13** по карбонильной группе и последующего раскрытия циклопропанового производного **17** в изомерный 4-хинолон **16**.

В предыдущем разделе мы показали, что обработка оксоиндолилацетонитрилов **3** 6 экв. гидроксида калия в кипящем этаноле дает пирролоиндолиноны **4** в случае *N*-алкилированных исходных соединений. Помня об этом, мы продолжили поиск запланированной трансформации, надеясь, что менее нуклеофильное основание может сдвинуть направление реакции к целевым 4-хинолонам **16**. Проведенная оптимизация показала, что подходящими основаниями являются метилат и гидрид натрия (NaN). Выход составил в обоих случаях около 90%.

Возвращаясь к вероятному механизму этого превращения, понятно, что если арильные заместители в положениях C2 и C3 в хинолоне не будут различаться, то будет невозможно различить пути (**a**) и (**b**). Поэтому мы провели рентгеноструктурный анализ дизамещенного фенилнафтильного хинолона, что дало нам возможность сделать выбор в пользу механизма расширения цикла (**b**).

Имея рабочую методику получения целевых 4-хинолонов **16**, мы сосредоточились на разработке процедуры *N*-алкилирования незамещенных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3**. Хотя *N*-замещенные предшественники могут быть получены непосредственно из *N*-алкилированных индолов, выход обычно довольно низкий (20-30%) по сравнению с их NH-незамещенными аналогами (50-97%). Поэтому хотелось разработать метод *N*-алкилирования таких веществ.



Поиск в литературе показал, что наиболее распространенный подход к получению таких *N*-функционализированных 2,2-дизамещенных индолин-3-онов (также известных как псевдоиндоксилы) представляет собой окислительную деароматизацию соответствующих *N*-,2-замещенных индолов и, насколько нам известно, о прямых методах *N*-алкилирования псевдоиндоксилы пока не сообщалось. Оптимизация дала возможность не только получить продукты алкилирования, но и открыла возможность нам перейти от первоначально планируемой как двухстадийной методики к синтезу в одном реакторе. Для этого растворитель был заменен с ДМСО на ДМФ, а температура реакции снижена с 200 до 160 °С, что позволило избежать выделения и очистки промежуточных продуктов и микроволнового нагрева.

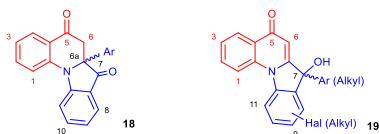
Мы также протестировали диэтилсульфат качестве этилирующего агента и обнаружили, что он также работает, хотя, вероятно, по стерическим причинам, выход упал до 48%. В связи с этим, учитывая, что диалкилсульфаты не всегда доступны, мы использовали методики синтеза как путем алкилирования, так и исходя из *N*-замещенных индолов. В целом, используя описанную здесь процедуру, мы смогли легко получить библиотеку полизамещенных хинолонов, из которых 13 являются новыми с выходом до 88%.

Таким образом, в ходе выполнения данной части работы была разработана удобная, легко масштабируемая синтетическая последовательность,

которая позволяет получить различные неизвестные ранее *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолоны **16**. Кроме того, разработана общая методика прямого *N*-алкилирования 2,2-дизамещенных-3-индолинонов **3**, которые по альтернативной методике были получены с низким выходом из *N*-замещенных индолов.

### 3. Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с карбонильными соединениями в условиях основного катализа

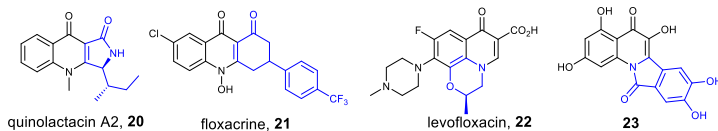
В ходе выполнения этой части работы мы разработали препаративный, одностадийный синтез ряда ранее неизвестных тетрациклических хинолонов, в которых фармакологически значимый индоксильный фрагмент (выделено синим цветом), найденный во многих природных алкалоидах, сочетается с хинолиновым ядром (выделено красным цветом).



**Рисунок 4** - Полученные индоло[1,2-а]хинолиноны

Существует множество примеров конденсированных 4-хинолонов, как природного происхождения, так и полученных в лаборатории. Например, ранее было показано, что трициклический алкалоид **20**, член семейства хинолактацинов, продуцированных грибами семейства *Penicillium*, ингибирует ацетилхолинэстеразу, тогда как флоксакрин **21** проявляет противомаларийную активность. Фторхинолоновый антибиотик третьего поколения **22** является одним из наиболее часто назначаемых антибактериальных препаратов, а соединение демонстрирует противоопухолевые свойства **23**.

В то же время, в литературе описано лишь небольшое число полициклических производных 4-хинолонов, аннелированных по грани а (как в изоиндоло[2,1-а]хинолиноне, **23**), что делает такие структурные мотивы, в целом, недоступными для проведения широких фармацевтических исследований. Так, например, в отличие от гораздо более распространенных индоло[1,2-а]хинолинов, насколько нам известно, в литературе не было до сих пор описано ни одного примера структур, подобных индоло[1,2-а]хинолинону-2, и на сегодняшний день известен только один представитель класса таких хинолонов **18**.

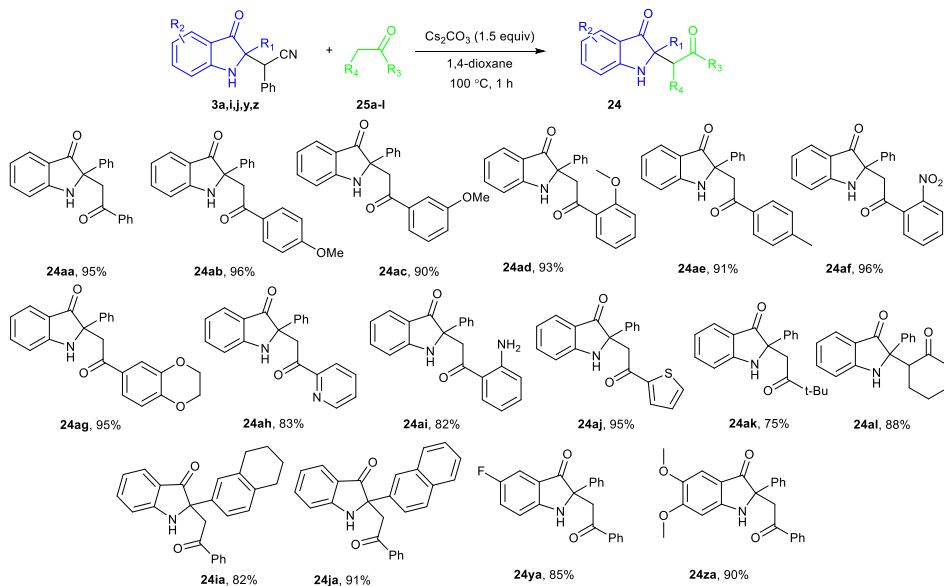


**Рисунок 5** – Биологически активные 4-хинолоны с кольцевым конденсированным соединением.

Опираясь на представленные в разделе 1 данные, мы предположили, что трансформация *N*-незамещенных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3** в 3-гидроксииндолин-2-оны **6** в присутствии КОН, вероятно, происходит через промежуточные соединения **8**, которые, по сути, являются активированными *S*-ацилиминами, известными своей разнообразной реакционной способностью и амбифильными свойствами.

Мы предположили, что при определенной комбинации основание/реагент промежуточные иминиевые соединения **8**, образующиеся *in situ* из ацетонитрилов **3**, могут быть захвачены подходящим нуклеофильным реагентом, что приведет к целевым *S*2-четвертичным индолин-3-онам **24**. Мы выбрали простые кетоны **25** в качестве модельных субстратов поскольку при реакции с ацетонитрилами **4** они, предположительно, могут дать соответствующие индолин-3-оны **24** с  $\beta$ -карбонильной группой в положении *S*2.

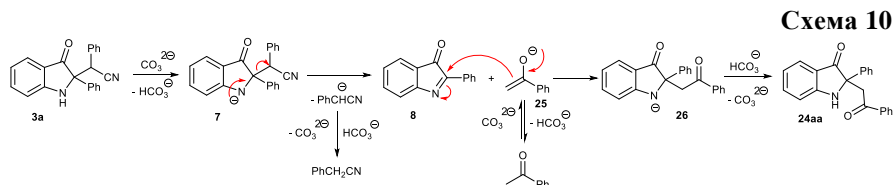
### Схема 9



Полученные данные свидетельствуют о синтетической практичности предложенного метода, обеспечивая отличный выход целевого продукта (75-96%) в широком диапазоне исходных реагентов. А учитывая, что нитрилы **3** могут быть легко синтезированы в одну стадию в килограммовых количествах из соответствующих 2-замещенных индолов и нитроалкенов, описанный здесь подход, по нашему мнению, будет весьма ценным дополнением к уже существующим методам получения таких *S*2-четвертичных

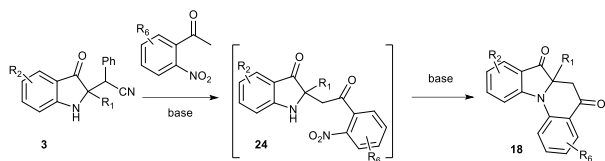
индоксиллов **24**. Ожидаемо, последние в нашем случае образуются в виде рацемической смеси, за исключением соединения **24al**, которое было получено как смесь диастереомеров в соотношении примерно 1:1.

Вероятный механизм этого превращения представляется нам относительно простым. Он, по-видимому, протекает, как и в случае гидроксид-иона в роли нуклеофила, через выброс стабилизированного бензильанидного аниона, играющего роль хорошей уходящей группы.



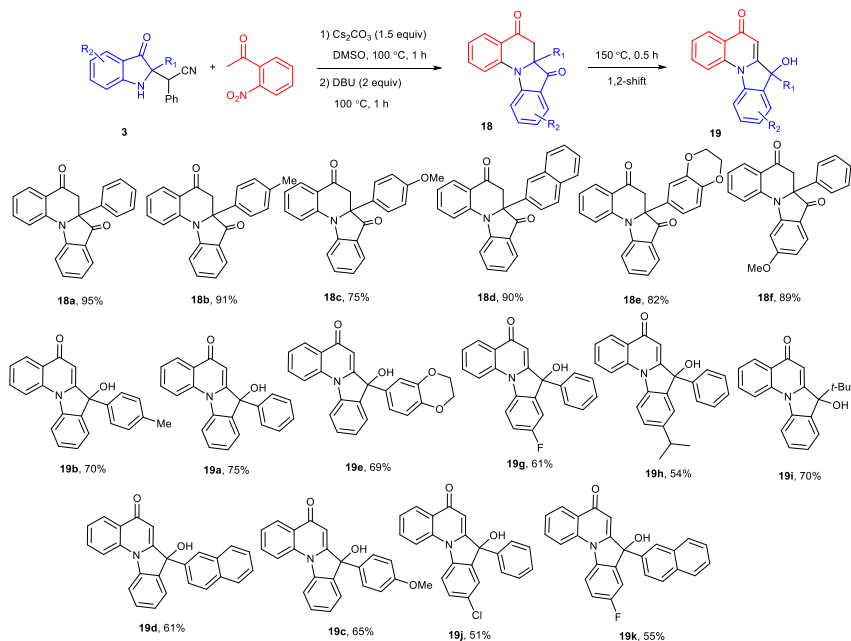
Как отмечалось ранее, C2-дизамещенные индолин-3-оны **24**, содержащие  $\beta$ -карбонильный фрагмент, могут подвергаться дальнейшим полезным синтетическим превращениям. Среди указанных реакций нас особенно заинтересовала последовательность, которая открывает доступ не только к практически неизвестным индоксил-конденсированным 4-хинолинонам, но и, при дальнейшем восстановлении карбонильной группы, к тетрациклическим тетрагидроиндоло[1,2-*a*]хинолинам. Структурное ядро этих соединений обнаружено в большом семействе монотерпеновых индольных алкалоидов растительного происхождения.

Обзор литературы показал, что дигидроиндоло[1,2-*a*]хинолин-5,7-дион, по-видимому, является единственным описанным представителем своего класса, поэтому разработка практических подходов к подобным соединениям является критически значимым для поиска новых кандидатов в лекарства среди таких *N*-конденсированных 4-хинолонов. Следует отметить, что примерно в то же время, мы работали над другим проектом, посвященном внутримолекулярной циклизации производных 2'-нитрохалкона через *инсо*-замещение нитрогруппы. Полученный опыт привел нас к гипотезе, что *орто*-нитрогруппа может быть более эффективной по сравнению с бромом в искомой реакции аннелирования *о*-замещенного индолинона. Кроме того, *о*-нитроацетофеноны, необходимые для получения соответствующих индолинонов, как правило, более доступны, чем их *Вг*-замещенные аналоги. И поскольку мы уже знали, что *о*-нитроиндоксил **24af** может быть получен с выходом, близким к количественному, с самого начала нами было принято решение разработать одностадийное тандемное превращение, ведущее к целевым тетрациклическим хинолонам **18**.



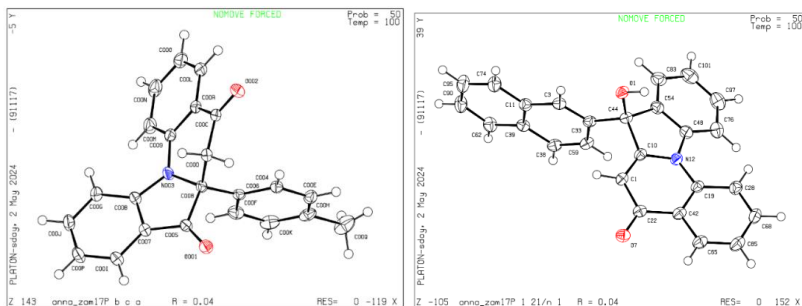
Как отмечалось ранее, оптимальными условиями для внутримолекулярной циклизации  $S_NAr$ , включающей *ipso*-замещение группы  $-NO_2$ , найденными в нашем предыдущей работе, оказалась комбинация DBU (2 экв) и ДМСО в качестве растворителя при 80 °С. Поэтому мы сначала попытались провести предполагаемую реакцию аннелирования в присутствии DBU и  $Cs_2CO_3$ , но для удобства в диоксане. Это не сработало, дав только ожидаемый индолинон **24af**, а не целевой хинолон **18af**. Однако, заменив диоксан на ДМСО и последовательно проведя реакцию сначала с 1 экв  $Cs_2CO_3$  при 100 °С в течение 1 часа, а затем добавив 2 экв DBU и нагревая при 100 °С в течение еще одного часа, желаемый продукт **18af** был получен с выходом 95%. Была наработана небольшая библиотека веществ **18**:

## Схема 12



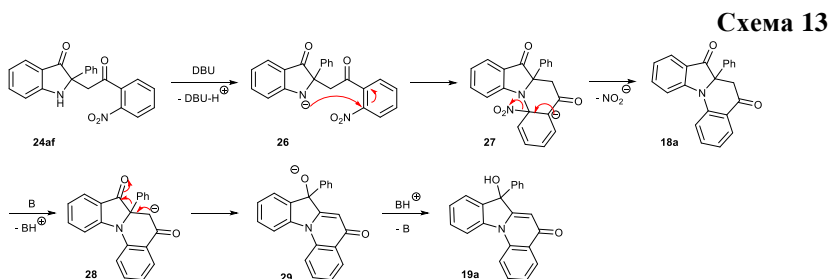
В процессе работы мы случайно сделали еще одно интересное открытие, что при температуре масляной бани выше 150 °С образуются неизвестные

ранее соединения **19** как результат 1,2-арильного сдвига. Мы воспользовались этой неожиданной находкой и синтезировали еще одну библиотеку таких индоло[1,2-*a*]хинолинов **19**. Интересно, что 1,2-сдвиг в случае *трет*-бутильного производного с образованием **19i** произошел при температуре всего лишь 100 °С, что можно объяснить большим объемом группы *t*-Bu. Как видно из представленных данных, выходы обоих тетрациклических гетероциклов **18** и **19** весьма высокие 51-95%. Для соединений **18b** и **19k** строение подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.



**Рисунок 6** - Структура соединений **18b** (CCDC #2352893) и **19k** (CCDC #2352894) по данным РСА, в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

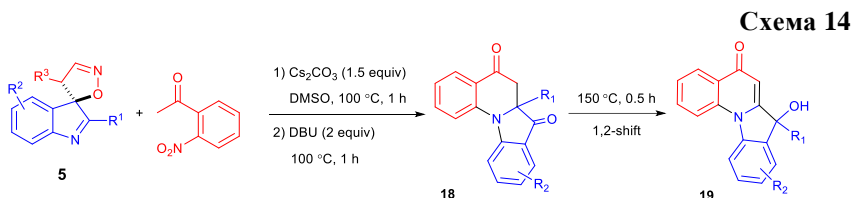
Реакция начинается с *NH*-депротонирования с образованием аниона **26**, за которым следует нуклеофильная атака в *инсо*-положение группы  $-\text{NO}_2$ . По нашему мнению, исходя из наблюдения, что ДМСО-ДБУ пара обеспечивает наилучшие результаты, природа комбинации растворитель-основание, вероятно, влияет на стабильность сигма-комплекса **27** и является, тем самым, важным условием успешного протекания реакции. Далее, выброс аниона  $\text{NO}_2^-$  запускает процесс реароматизации, приводящей к образованию продукта **18a**.



Повышение температуры в условиях четырехкратного избытка оснований приводит сначала к аниону **28**, который далее в результате 1,2-арильного сдвига превращается в более стабильное промежуточное соединение

29, а затем в продукт 19а.

Во всех перечисленных превращения вместо 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3** можно использовать их предшественники 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] **5**, которые очень легко с количественным выходом превращаются в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы в условиях реакций.



Таким образом, в этой части работы была создана новая эффективная стратегия получения 2-(2-оксо-(арил/алкил)этил)-2-(арил/алкил)индолин-3-онов. Основываясь на этой стратегии, разработана синтетическая последовательность для получения в одну стадию ранее неизвестных тетрациклических *N*-конденсированных индолохинолонов, объединяющих в своем скелете два весьма перспективных для поиска противоопухолевых препаратов фармакофорных фрагмента.

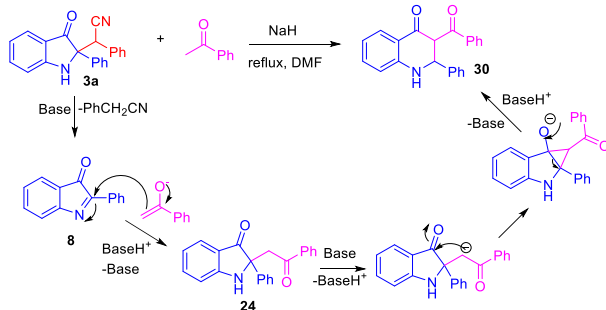
#### 4. Новый метод синтеза 2-арилхинолин-4(1*H*)-онов

Заключительная часть нашей работы была посвящена разработке метода синтеза классических хинолонов, используя 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы **3**. Ранее, нами была найдена оригинальная перегруппировка *N*-алкил 2-(2-арил-3-оксоиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрилов в 2,3-диарилзамещенные 4-хинолоны. Эта перегруппировка обсуждалась в разделе 2. Она протекает через депротонирование метиленового С-Н протона с последующей атакой по карбонильной группе, с образованием циклопропанового интермедиата, раскрытие которого приводит к расширению пиррольного цикла в 4-пиридиновый.

Не смотря на эффективность перегруппировки, она имела главный недостаток – необходимость введения *N*-алкильного заместителя, что требует не только дополнительной синтетической стадии алкилирования, но и значительно снижает общий выход, а также неприменимо в случае, если необходим 4-хинолон со свободным положением 1. Мы предположили, что замена бензилцианидного фрагмента в молекуле исходного цианокетона **3** на другой, содержащий подвижные С-Н протоны, позволит осуществить подобную перегруппировку, приводящую к хинолонам **30**, замещенным в 3 положении акцепторными группами. Учитывая склонность 2-(2-арил-3-оксоиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрилов терять бензилцианидный фрагмент в основной среде, нами была предпринята попытка присоединения ацетофе-

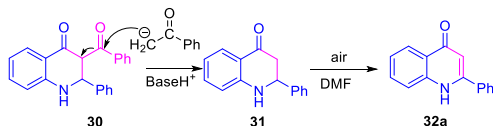
нона к образуемому 3*H*-индол-3-ону **8**, с последующей каскадной циклизацией  $\alpha$ -карбонильного углерода 1,4-дикетона по С3-атому индолона. Реакция проводилась в сухом диметилформамиде, в качестве основания был выбран гидрид натрия, так как он успешно показал себя в наших предыдущих работах.

Схема 15



Однако, вместо ожидаемого 3-бензоил-2-фенил-2,3-дигидрохинолин-4(1*H*)-она **30**, единственным продуктом, обнаруженным в реакционной смеси, выступал 2-фенилхинолин-4(1*H*)-он **32a**. Вероятным механизмом его образования является типичное для 1,3-дикетонных расщепление по типу ретро-Кляйзена, приводящее к 2-фенил-2,3-дигидрохинолин-4(1*H*)-ону **31**, дальнейшее окисление на воздухе которого приводило к 2-фенилхинолин-4(1*H*)-ону **32a**.

Схема 16

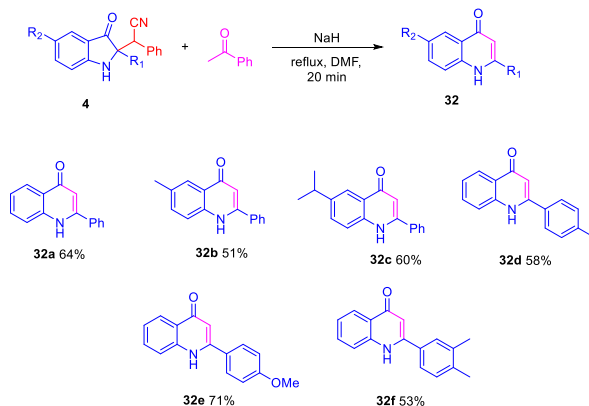


В ходе оптимизации условий реакции, нами были предприняты попытки сохранить бензоильный фрагмент путем окисления 3-бензоил-2-фенил-2,3-дигидрохинолин-4(1*H*)-он **30** до соответствующего 3-бензоил-2-фенил-2,3-хинолин-4(1*H*)-она. В качестве окислителей были опробованы I<sub>2</sub>, MnO<sub>2</sub>, DDQ, однако, данные попытки не приводили к ожидаемому результату и приводили лишь к уменьшению выхода 2-фенилхинолин-4(1*H*)-она **32a**, либо к полному осмолению реакционной смеси. Попытки уменьшить температуру реакции, замена основания и растворителя также оказались неудачными. В растворителях с низкой температурой кипения наблюдалась

низкая конверсия 1,4-дикетона, что говорит о том, что для внутримолекулярной циклизации с образованием циклопропанового интермедиата необходима температура близкая к температуре кипения диметилформамида ( $\approx 150^\circ\text{C}$ ).

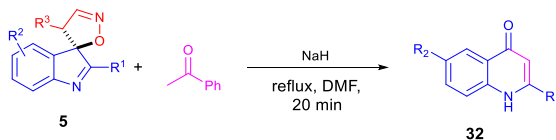
Имея на руках оптимальные условия, мы синтезировали небольшой ряд 2-арилхинолин-4(1*H*)-онов **32** с хорошим выходом. Было выявлено, что введение электронодонорных заместителей в структуру исходного 2-(2-арил-3-оксоиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрила **3** не оказывало существенного воздействия на скорость протекания и выход реакции.

### Схема 17



К и в большинстве превращений, представленных выше, в этом синтезе вместо 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3** можно использовать их предшественники 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] **5**, которые, как уже отмечалось, очень легко с количественным выходом превращаются в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы **3** в условиях основного катализа.

### Схема 18



Таким образом, в данной части работы разработан новый метод синтеза 2-арил-4-(1*H*)-хинолонов **32**, основанный на оригинальной перегруппировке фенилзамещенных индоксидов, генерируемых *in-situ* из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3** или их предшественников - 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] **5**.

## Заключение (выводы)

1. Исследованы трансформации 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием оснований. Показано, что их направление реакций зависит от наличия (отсутствия) заместителя на атоме азота N-1. При отсутствии заместителя происходит элиминирование бензилцианидного заместителя с образованием 3*H*-индол-3-онов, которые вступают в последующие реакции с имеющимся в реакционной смеси нуклеофилом. При наличии заместителя реализуется нуклеофильная атака, которая приводит к внутримолекулярной циклизации.
2. Создан новый синтетический подход к производным 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,2-*b*]индолам, основанный на внутримолекулярной циклизации легкодоступных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием КОН в спирте.
3. Показано, что 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы, содержащие незащищенный атом азота индолинового фрагмента, и 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] под действием КОН в кипящем спирте подвергаются трансформации, включающей экструзию молекулы фенилацетонитрила с последующим 1,2-арильным сдвигом и образованием 3-гидроксииндолин-2-онов.
4. Разработана удобная синтетическая последовательность, которая позволяет получить различные неизвестные ранее *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолоны путем расширения цикла в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилах. Разработана общая методика прямого *N*-алкилирования последних в условиях их перегруппировки в хинолоны.
5. Найдена новая эффективная стратегия получения 2-(2-оксо-(арил/алкил)этил)-2-(арил/алкил)индолин-3-онов. Основываясь на этой стратегии, разработана синтетическая последовательность для получения в одну стадию ранее неизвестных тетрациклических *N*-конденсированных индолохинолонов, объединяющих в своем скелете два весьма перспективных для поиска противоопухолевых препаратов фармакофорных фрагмента.
6. Найден новый метод синтеза 2-арил-4-(1*H*)-хинолонов, основанный на оригинальной перегруппировке фенацилзамещенных индоксиллов, генерируемых *in situ* из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

### **Статьи в журналах перечня ВАК (Web of Science)**

1. Aksenov, A.V. Synthetic Studies toward 1,2,3,3*a*,4,8*b*-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. – Vol. 87. – №. 2. – pp. 1434-1444.
2. 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. – Vol. 56. – №. 3. – pp. 435-444.

3. Arutiunov N.A. A novel method for the synthesis of 2-arylquinolin-4(1H)-ones / N.A. Arutiunov, A.M. Zatsupilina, **A.A. Aksenova**, D.A. Aksenov, A.V. Aksenov // Chem. Heterocycl. Comp. – 2024. – Vol. 60. – №. 5-6. – pp. 275–279.
  4. 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. Zatsupilina, **A.A. Aksenova**, N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, A.V. Leontiev, A.V. Aksenov // ACS Omega. – 2024. – Vol. 9. – №. 45. – pp. 45501-45517.
- Тезисы докладов и статьи в других изданиях**
5. **Аксенова, А.А.** Рециклизация *N*-алкилированных 2-(3-оксо-2-фенилиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрилов под действием оснований / **А.А. Аксенова**, Н.А. Арутюнов, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, А.В. Аксенов // Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней, школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность»: сборник тезисов 9-й всероссийской научной конференции: Домбай, 1–6 июня 2023 г. – М:МГУ – 2023. – С. 63.
  6. Aksenov, A.V. Design of novel chemical transformations utilizing nitroolefins, and their application to access biologically active materials / A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, **A.A. Aksenova**, I.V. Aksenova, N.A. Aksenov // Conference «New Emerging Trends in Chemistry» (NewTrendsChem-2023) Book of abstract. – Yerevan, Armenia, – 2023. – С. 40.
  7. Аксенов, А.В. Дизайн новых химических трансформаций с использованием β-цианокетонов / А.В. Аксенов, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, Д.С. Момотова, **А.А. Аксенова** // Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023»: Сборник тезисов докладов. – Иркутск: Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, – 2023. – С. 22.
  8. Аксенов, А.В. Синтез соединений с противопаразитарной и противораковой активностью используя алифатические нитросоединения / А.В. Аксенов, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, **А.А. Аксенова**, И.К. Кузьминов // II Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты»: тезисы докладов. – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова, – 2024. – С. 13.
  9. Аксенов, А.В. Синтезы на основе электрофильного аминирования аренов / А.В. Аксенов, **А.А. Аксенова**, И.К. Кузьминов, Н.А. Аксенов, Д.А. Аксенов // Тезисы VIII Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 300-летию Российской академии наук: Сб. тезисов / под ред. Г.В. Черновой; «Институт технической химии УрО РАН» – филиал ПФИЦ УрО РАН. Пермь, – 2024. – С. 90.

10. Аксенов, А.В. Синтез соединений с противопаразитарной и противораковой активностью используя алифатические нитросоединения / А.В. Аксенов, Д.А. Аксенов, **А.А. Аксенова** // 6-я Всероссийская конференция по медицинской химии Приурочена к празднованию 300-летия Российской академии наук. Сборник тезисов, Нижний Новгород:ННГУ, – 2024. – 23.
11. Аксенов, А.В. Синтез  $\beta$ -цианокетонов и трансформации на их основе / А.В. Аксенов, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, Д.С. Момотова, **А.А. Аксенова** // Сборник тезисов докладов VIII Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2024), Екатеринбург, Екатеринбург: УрФУ, – 2024. – С PL 3.
12. **Аксенова, А.А.** Прямой метод получения дигидроиндоло[1,2-*a*]хинолин-5,7-дионов реакцией 3-оксоиндолилацетонитрилов с *o*-нитроацетофеноном / **А.А. Аксенова**, Д.А. Аксенов, Н.А. Арутюнов, А.В. Аксенов, Н.А. Аксенов, А.М. Зацепилина // Седьмой Северо-Кавказский симпозиум по органической химии: сборник материалов – Ставрополь: СКФУ, – 2024. – С 61.
13. Аксенов, А.В. Новые химические трансформации на основе  $\beta$ -цианокетонов / А.В. Аксенов, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, Д.С. Момотова, **А.А. Аксенова** // Всероссийская молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии»: Сборник тезисов, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, – Шерегеш, – 2024. – С. 28.
14. Аксенова, А.А. Прямой метод синтеза 2-арилхинолин-4(1*n*)-онов на основе 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов / **А.А. Аксенова**, А.В. Аксенов, Н.А. Арутюнов, Н.А. Аксенов, Д.А. Аксенов // Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней, школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность»: сборник тезисов 11-й всероссийской научной конференции: Владикавказ, 12–14 сентября 2025 г. – М:МГУ – 2025. – С. 75.