

На правах рукописи

СКОМОРОХОВ АНТОН АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ
НИТРОСОЕДИНЕНИЙ ИНДОЛЬНОГО РЯДА И СИНТЕЗЫ
НА ЕЕ ОСНОВЕ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Астрахань – 2019

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

**Научный
руководитель:** кандидат химических наук, доцент
Аксенов Николай Александрович

**Официальные
оппоненты:** доктор химических наук, профессор
Пржевальский Николай Михайлович
(ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет - МСХА им. К. А. Тимирязева», профессор кафедры химии)

кандидат химических наук, старший научный сотрудник.
Шепеленко Евгений Николаевич

(ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук», старший научный сотрудник)

**Ведущая
организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Защита диссертационной работы состоится «19» декабря 2019 года в 12⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 307.001.04. при ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет», по адресу: 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 16, АГТУ, 2-ой учебный корпус, ауд. 201.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке АГТУ (ул. Татищева, 16, АГТУ, главный учебный корпус) и на сайте <http://astu.org/pages/show/>.

Автореферат разослан октябрь 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук, доцент

Шинкарь Е. В.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Новые подходы к осуществлению реакций получения гетероциклических соединений включают использование нестандартных методов реализации реакций под воздействием, таких факторов и методов активации как свет, механическая активация, микроволновое и ультразвуковое облучение.

Концепция «зеленой химии» в настоящее время широко применяется для решения фундаментальных научных задач, защиты здоровья человека и окружающей среды при одновременном достижении коммерческой жизнеспособности. Новая и быстро развивающаяся область зеленой химии предусматривает минимальную опасность для окружающей среды в качестве одного из критериев эффективности при разработке новых химических процессов. Цель состоит в том, чтобы исследовать альтернативные условия реакции для достижения желаемых химических превращений с минимальным образованием побочных продуктов или образования отходов, а также для исключения использования обычных органических растворителей.

В последнее десятилетие органические реакции, использующие такие нетрадиционные способы активации как микроволновое облучение, стали объектом тщательного изучения как эффективный и относительно простой подход синтезу разнообразных органических соединений. Сообщалось об использовании микроволнового излучения для образования связи гетероатом- атом углерода, особенно связей углерод-азот. Азотсодержащие гетероциклы являются субъединицами многих натуральных продуктов и биологически активных фармацевтических препаратов.

Реакция Михаэля представляет собой одну из наиболее широко используемых реакцией для образования связи углерод-гетероатом, углерод-углерод и, поэтому, она интенсивно исследуется как мощный инструмент в органическом синтезе. Эта реакция обычно катализируется сильными основаниями и кислотами, что в некоторых случаях может привести к протеканию побочных реакций. Другие подходы предполагают разработку более мягких каталитических систем для аза-конъюгатных реакций, что зачастую приводит к использованию дорогостоящих и слабо доступных катализаторов.

ров. В свою очередь микроволновое излучение обладает рядом не оспоримых преимуществ, во многих случаях приводит к сокращению времени реакции, увеличению выхода, предполагает легкую обработку реакционной среду после выделения, может повысить региоселективность и стереоселективность реакций. Что подтверждено многими исследованиями, которые использовали микроволновое излучение как способ улучшения протекания реакции Михаэля.

Целью этой работы разработка нового высокоеффективного подхода к получению алифатических нитросоединений, содержащим гетероциклические заместители. Изучение влияния использования микроволнового излучения на скорость и эффективность протекания реакций. Разработка на их основе методов синтеза 3-индолилацетонитрилов и 3-индолилацетамидов.

Для чего необходимо было решить следующие основные **задачи**:

1. Выяснение факторов, определяющих протекание реакции Михаэля непредельных нитросоединений содержащих индолы как структурную единицу.
2. Определение возможности использования микроволнового излучения для оптимизации таких превращений.
3. Разработка методов синтеза индолилнитроэтанов и индолилэтиленов.
4. Разработка метода синтеза 3-индолилацетонитрилов и 3-индолилацетамидов.
5. Исследование строения синтезированных производных индола.

Научная новизна теоретическая и практическая значимость.

Разработан новый "зелёный" метод для промышленного получения соединений, содержащих несимметричный бисгетарилэтиленовый структурный фрагмент и представляющих огромный интерес для биоорганической и медицинской химии. Синтез проводился конденсацией индол-3-илкарбальдегидов с 2-метилированными азотистыми гетеро- циклами, протекающей без растворителя в присутствии каталитических количеств органического основания при облучении микроволнами. По сравнению с ранее опубликованными методиками, предлагаемый процесс позволяет значи-

тельно улучшить выходы и успешно использовать даже наиболее пассивные стерически затрудненные альдегиды, замещенные по положению 2.

Создан новый высокоеффективный препаративный подход к синтезу функциональных производных алифатических нитросоединений индольного ряда, получаемых за счет присоединения различных доноров Михаэля к 3-(2-нитровинил)индолу с незащищенным атомом азота. Данные превращение более эффективно протекают в условиях микроволновой активации.

Продемонстрировано дальнейшее превращение путем реакции с гидразином и гидроксиламином полученных аддуктов к индолилнитроэтиленам ацетилацетона и ацетоуксусного эфира в нитроалканы индольного ряда, имеющие гетероциклический заместитель в боковой цепи. Эти реакции также как и предыдущие легко и быстро протекают в условиях микроволновой активации и не требуют защиты атома азота индола. Методами РСА и ЯМР показано, что 4-[1-(1*H*-индол-3-ил)-2-нитроэтил]-3-метил-1*H*-пиразол-5-олы и 4-[1-(1*H*-индол-3-ил)-2-нитроэтил]-3-метил-1*H*-оксазол-5-олы существуют в *OH*-форме.

Разработан метод синтеза гетарилиндол-3-илацетонитрилов основанный на восстановлении гетарилиндол-3-ил- β -нитроэтанов трихлоридом фосфора. Гидролизом гетарилиндол-3-илацетонитрилов в полифосфорной кислоте были получены 3-индолилацетамиды.

Методология и методы. Работа выполнена, используя методы классической синтетической органической химии, для достижения требований «зеленой» химии были применены некоторые нестандартные методы, такие как микроволновая активация. Для определения строения использовались современные методы физико-химического анализа, как-то ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Метод конденсации (индол-3-ил) карбальдегидов с 2-метилазолами и 2-метилазинами при активации микроволновым облучением, позволяющий синтезировать бисгетарилэтилены.
2. Новый подход к реализации реакции Михаэля с участием 2-замещенных 3-нитровинилиндолов и активированных карбонильных соединений, в том числе, в условиях микроволновой активации.

3. Новые методы синтеза алифатических нитросоединений, содержащих индольный и азольный заместитель.
4. Метод синтеза ацетонитрилов и ацетамидов, содержащих индольный и азольный заместители.

Достоверность полученных результатов. Для определения структуры полученных соединений и исследования реакций применялись методы ^1H , ^{13}C ЯМР- (в том числе COSY и HMQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, данными элементного анализа и для описанных веществ встречный синтез.

Апробация работы. Материалы работы докладывались на Международной конференции Dombay organic conference cluster "DOCC -2016" (Домбай, 2016), Юбилейной 15 Курчатовской международной научной школе (Москва, 2017), научных конференциях «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», школах-конференциях молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность» WSOC-2017 (Красновидово, 2017), V-й всероссийской конференции с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), четвёртом междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике (Новый Свет, 2018).

Публикации. Основное содержание работы опубликовано в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций и в 6 тезисах докладов международных и всероссийских конференций.

Поддержка. Работа выполнена в рамках базовой и проектной части государственного задания в сфере научной деятельности образовательным организациям высшего образования, подведомственным Минобрнауки России, проекты 547, 4.1196.2017/4.6.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Работа изложена на 126 страницах, иллюстрирована 45 схемами, 2 таблицами и 24 рисунками. Библиография содержит 193 литературные ссылки. В первой главе (литературный обзор) рассмотрены литературные данные по реакциям, проводимым в условиях

микроволнового излучения. Вторая глава – обсуждение полученных результатов, третья – экспериментальная часть.

Изложенный материал и полученные в работе результаты полностью соответствуют паспорту специальности 02.00.03.

Основное содержание работы

Индольный фрагмент является неотъемлемой частью многих природных соединений и на протяжении долгого времени считался одним из самых привилегированных структурных фрагментов (скаффолдов) при конструировании синтетических биологически активных молекул. Следовательно, важность эффективных и селективных методов синтеза индолов для современных лекарств и медицинской химии трудно переоценить.

Основной задачей, которая решалась в ходе выполнения данной диссертационной работы является синтез индолилацетамидов содержащих азольный заместитель. Для этого было необходимо исследовать особенности реакции Михаэля непредельных нитросоединений индольного ряда в том числе и с применением нетрадиционных способов активации, например, микроволновой для увеличения скорости реакции и улучшения ее экологичности. Получение предшественников (акцепторов Михаэля) являлась не менее значимой задачей, особенно, потому, что они сами по себе интересны с точки зрения практического применения.

1. Синтез 2 -[(E)-2-(1Н-индол-3-ил)винил]гетаренов в условиях микроволновой активации

Лечение значительного количества неврологических и психиатрических расстройств, а также целого ряда сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний требует широкого использования диагностических процедур, результативность которых во многом зависит от того, насколько эффективно удается осуществить визуализацию РНК. Тогда в качестве ключевой проблемы часто выступает подбор РНК-селективных сенсоров, которые возможно использовать для работы на живых клетках. Весьма доступными

красителями для визуализации, которые наиболее часто используются для этих целей являются коммерчески доступные цианиновые красители, но их недостаток - это невысокая светостойкость и ограниченная РНК-селективность, в результате чего для покадровой визуализации возникают определенные трудности их использования.

Совсем недавно для определения конкретных фрагментов РНК, а также исследования структуры клеточного ядра в живых клетках с помощью люминесцентной микроскопии начали применяться люминесцентные красители такие, как E36 – 2-[*(E*)-2-(1*H*-индол-3-ил)-винил]-1-метил-хинолиний иодид (схема 1), демонстрирующие значительно более хорошую фотостабильность и селективность по сравнению с традиционными индикаторами на основе цианиновых красителей, особенно при работе *in vivo*. Кроме того, соединения этого типа структур применяются для анализа нуклеиновых и пептидонуклеиновых кислот в качестве контрастных высокоселективных флуоресцентных индикаторов.

Следует отметить, что среди подобных структур встречаются вещества с интересной биологической активностью, включая противораковую и противомалярийную, а также некоторые их представители ингибируют вирус иммунодефицита человека. Поэтому неудивительно, что существует значительный интерес к синтезу таких соединений.

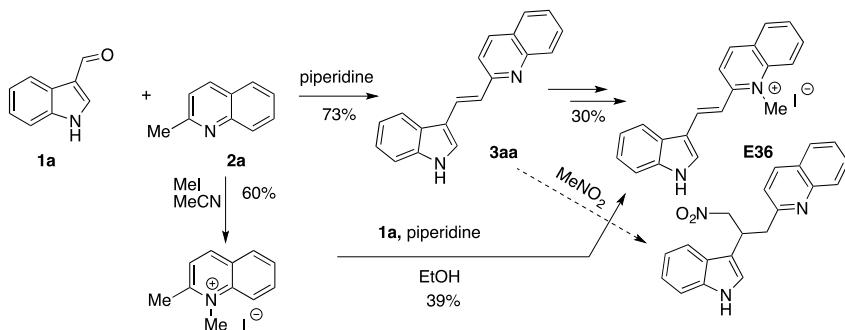


схема 1

Недавно Женг в своей работе предложил синтез красителя E36, используя реакцию *N*-алкилирования стирола **3аа**. Для реализации метода требуется предварительная защита индольного азота. Суммарный выход целевого

красителя оказался только 21% (схема 1). В этой же работе была предложена альтернативная последовательность стадий, которая включала кватерниацию хинальдина (**2a**) в качестве первой стадии и, затем, конденсацию образующейся соли с альдегидом **1a**. Тем не менее, выход, полученный в ходе этой синтетической последовательности, практически не изменился. Он составил около 23–24%.

Очевидно, что данные примеры проиллюстрировали ограничения, которые существуют в типовых методиках конденсации обсуждаемого типа, что вводит ограничения для их потенциала в комбинаторном синтезе для создания коллекций веществ, которые можно использовать в качестве флуоресцентных индикаторов, а также библиотек для скрининга их биологической активности. Также следует отметить, что такие конденсации, в которых участвуют индол-3-альдегиды с заместителем в положении 2, вообще никем никогда не реализовывались.

В рамках осуществляемого междисциплинарного проекта, который имеет своей целью исследование потенциала производных индола в синтетической, а также медицинской химии, мы обратили внимание на эту проблематику. Кроме того, такие продукты конденсации были весьма интересны с как исходные соединения для получения индолилнитроэтанов – важных предшественников биологически активных веществ, получаемых в нашей лаборатории, таких как индолилацетонитрилы и индолилацетамиды. Мы предположили, что высокоэффективный общий подход для осуществления конденсаций индол-3-альдегидов и различных азинов и азолов, содержащих в положении 2 метильную группу, можно осуществить, используя микроволновую активацию. Чтобы проверить, насколько реализуема эта идея, мы нагрели в микроволновом реакторе смесь альдегида **1a** и хинальдина **2a** в присутствии катализитических количеств пиперидина, и в отсутствие растворителя. При этом мы варьировали температуру, а мониторинг протекания реакции осуществляли с помощью хроматографии. Кроме хроматографии для контроля протекания реакции также применялась спектроскопия ЯМР. Это оказалось возможно так, как использовалось почти эквимолярное соотношение реагентов, что позволяло легко оценивать концентрацию исходного альдегида и продукта конденсации **3aa** по интенсивности наблюдаемых

сигналов этих веществ. Найденным оптимизированным условиям, для осуществления данного процесса соответствует нагревание смеси реагентов в изотермических условиях без растворителя при 160 °C в течение 4 ч в присутствии 20 моль % пиперидина. Продукт конденсации **3aa** в этом случае образовывался количественно, а выход продукта после очистки перекристаллизацией оказался 95% (**схема 2**). Структура и пространственное расположение заместителей при двойной связи в этом веществе удалось однозначно доказать с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

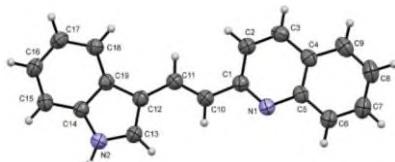
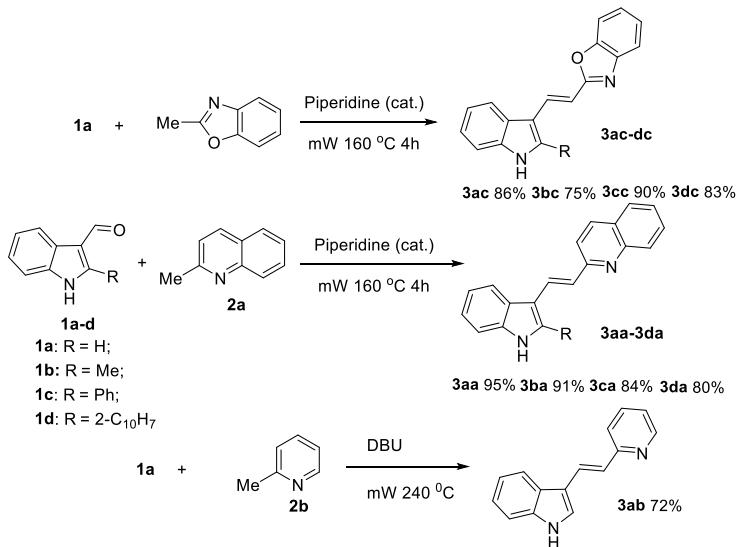


Рис. 1. Структура соединения **3aa** по данным РСА.

В идентичных условиях с хинальдином **2a** в реакцию вступали другие (индол-3-ил)карбальдегиды, в том числе, замещенные по положению 2, а именно: (2-метил-1*H*-индол-3-ил)карбальдегид (**1b**), (2-фенил-1*H*-индол-3-ил)карбальдегид (**1c**) и [2-(нафтилин-2-ил)-1*H*-индол-3-ил]карбальдегид (**1d**) (**схема 2**).

При реализации реакции с карбальдегидами **1**, которые имеют значительно выраженные пространственные затруднения, наблюдается незначительное уменьшение эффективности процесса, но тем не менее соответствующие гетероаналоги стильбенов **3ba**, **3ca** и **3da** были получены с высоким, препаративным выходом. Такие же условия реакции оказались не менее эффективными для ее реализации с использованием в качестве одного из исходных 2-метилбензоксазола **2c**, в результате образовывались винилоксазолы **3ac**, **3bc**, **3cc** и **3dc**. В стандартных условиях очень медленно протекала реакция 1*H*-индол-3-карбальдегида **1a** с 2-пиколином **2b**. Как показали данные спектров ¹Н ЯМР, образовывалась смесь продуктов, не содержащих транс-двойной связи, вероятно, побочных. В результате дополнительной оптимизации мы нашли альтернативные условия, в которых в качестве основания используется DBU, а реакция проводится при более высокой температуре - 240 °C, при этом до 2 ч уменьшается время ее протекания.

Эта модификация дала возможность получить продукт **3ab**, но с несколько более низким выходом, чем другие продукты конденсации **3**, из-за частичного осмоляния реакционной смеси (**схема 2**). Попытка присоединить нитрометан к соединениям **3** не увенчалась успехом.



Таким образом, в результате выполнения этой части диссертации удалось разработать новый метод, соответствующий принципам "зеленой" химии, позволяющий получить в препаративных количествах соединения, которые содержат несимметричный бисгетарилэтиленовый фрагмент и представляют значительный интерес для целей медицинской, а также биоорганической химии. Синтез был осуществлен посредством конденсации индол-3-илкарб-альдегидов с азотистыми гетероциклическими соединениями, содержащими в положении 2 метильную группу, и протекающей в отсутствие растворителя в присутствии катализитических количеств органического основания в условиях микроволновой активации. По сравнению с ранее опубликованными методами, предлагаемый подход дает возможность значительно улучшить выход, а также использовать, в том числе малоактивные пространственно затрудненные заместителем в положении 2 альдегиды.

2. Присоединение по Михаэлю к незащищенным 3-(2-нитровинил) индолам в условиях микроволнового синтеза

Фрагмент 3-(2-нитроэтил)-1*H*-индола, легкодоступен за счет прямого нуклеофильного присоединения индолов к нитроалкенам, часто используется в качестве удобной синтетической платформы для получения триптаминов, а также различных природных алкалоидов и родственных им синтетических структур, обладающих важными биологическими свойствами. Неудивительно, что разработка синтетических подходов к подобным структурам является одной из важных задач современной медицинской химии.

Недавно сотрудники нашей лаборатории сообщали об обнаружении уникальной противораковой активности (3-индолил)ацетогидроксамовых кислот **4**, а также родственных им (3-индолил)ацетонитрилов **5** (схема 3). Было показано, что такие соединения вызывают подавление роста клеток глиомы, меланомы, рака пищевода и других раковых культур, устойчивых к апоптозу и потому невосприимчивых к химиотерапии с использованием традиционных препаратов. Было также показано, что при нагревании в среде полифосфорной кислоты (ПФК) гидроксамовые кислоты **4** вступают в необычную ANRORC-реакцию, приводящую к получению 2-хинолонов **6**. Поскольку в качестве исходных нитроалкенов в синтезе соединений **1** и **2** чаще всего используют нитростиролы, большинство биомедицинских испытаний осуществлялось на структурах, содержащих арильный заместитель R³.

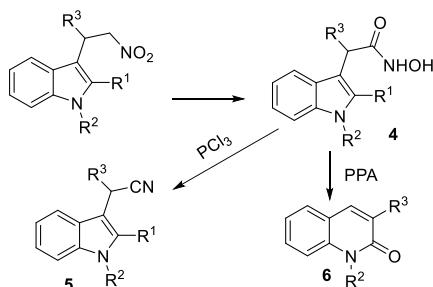


схема 3

Следует отметить, что из-за невысокой растворимости таких соединений в воде перспектива их использования в качестве лекарственных форм не очень хороша, несмотря на многообещающую биоактивность. Для повышения гидрофильности мы решили получить аналоги этих молекул с гетероциклическим заместителем R³. Для удобства получения небольших библиотек для скрининга введение различных гетероциклических заместителей предполагалось осуществлять на одном из последних этапов синтеза, чтобы стратегически выгодно разместить стадии структурной диверсификации как можно ближе к концу каждой линейной цепочки. С этой целью мы решили использовать нуклеофильное присоединение соединений с активной метиленовой группой **8** к нитроалканам **7**, рассчитывая на дальнейшую возможность проведения гетероциклизации с участием функциональных групп Z¹ и Z² образующихся продуктов **9** (**схема 4**). Хотя C-алкилирование 3-(2-нитровинил)-индолов енолятами карбонильных соединений хорошо представлено в литературе, большинство описанных трансформаций такого рода осуществлялось на N-защищенных индолах. Поскольку для проведения биологических испытаний нам были необходимы молекулы с незамещенным атомом азота индольного цикла, мы решили сконцентрировать усилия именно на этих субстратах. Кроме того, мы решили ограничиться индолами, незамещенными при атоме C-2, что было сделано во избежание неблагоприятных стерических затруднений на первом этапе оптимизации процесса. Однако мы с удивлением обнаружили, что реакции таких 3-(2-нитровинил)-индолов **7** представляют собой определенную проблему.

В то время как каталитическое C-алкилирование под действием металлоорганических реагентов изучено довольно неплохо, о присоединении по Михаэлю енолов и других CH-кислот к таким незащищенным субстратам имеется лишь весьма разрозненная информация. В единственном опубликованном на настоящий момент систематическом исследовании этой реакции группа Поповича сообщает об успешном проведении процесса в условиях ультразвуковой активации. Реакции проводились без растворителя при комнатной температуре, однако при этом они требовали большого избытка пронуклеофильного реагента и субстехиометрических количеств основания (K₂CO₃ или NaOAc). В отсутствие специальной аппаратуры для ультразву-

кового облучения, мы озадачились возможностью проведения подобных трансформаций при использовании более традиционных методов активации, например при нагревании с помощью микроволн. Этот метод нагревания был выбран в том числе из-за удобства аппаратного контроля температуры реакционной смеси, а также из-за возможности проведения реакций в закрытых герметичных контейнерах под давлением при температурах, значительно превышающих температуры кипения используемых растворителей и реагентов. К тому же в перспективе такой метод позволяет легко перейти к обычному нагреванию в автоклавном оборудовании при необходимости проведения реакций при увеличенных загрузках.

Для оптимизации условий взаимодействия нитроолефина **7a** с ацетилактоном (**8i**) в эквимолярных количествах были выбраны два процесса (конвекционное и микроволновое нагревание). Варьировали растворитель (EtOH, ДМФА или ДМСО), основание (K₂CO₃, KOH, пиперидин или DBU) и температуру (от 60 до 140 °C). Было обнаружено, что в присутствии KOH реакции не идут при температурах ниже 100 °C, а при повышении температуры происходит осмоление реакционной смеси. В присутствии органических оснований реакции протекают очень медленно даже при 140 °C, при этом также наблюдается образование значительных количеств смолы. Хорошие результаты были получены при проведении реакций в присутствии 0.5 эквивалента K₂CO₃ в ДМФА. Хотя при температурах ниже 100 °C реакции не наблюдалось, нагревание смеси соединений **7a** и **8i** при 100 °C в течение 4 ч позволило получить около 36% целевого продукта **9i**. При проведении реакции при 120 °C количественной конверсии удалось достичь за 1.5 ч, а повышение температуры до 140 °C позволило сократить время реакции до 20 мин. Препартивный выход очищенного продукта **9i** составил 93% (схема 4). Похожим образом осуществлялось взаимодействие олефина **7a** с нитроуксусным эфиром (**8c**), малонодинитрилом (**8d**), ацетоуксусными эфирами (**8e,j**), диметилмалонатом (**8f**) и кислотой Мельдрума (**8g**). Соответствующие аддукты **9c–g,j** образовывались в оптимизированных условиях с почти количественными выходами и с минимальным осмолением реакционных смесей.

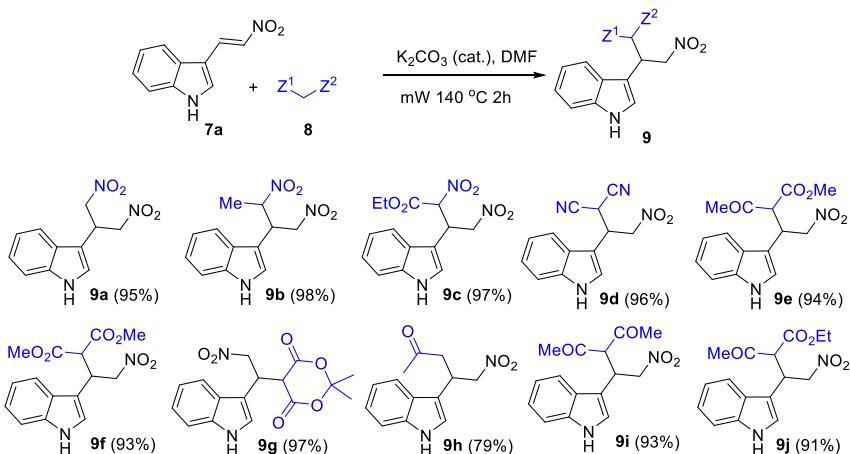


схема 4

В отличие от методики Поповича, требовавшей использование пятикратных избыточных соответствующих доноров Михаэля, в нашем случае требуемый избыток составил всего 10%. В результате очистка получаемых продуктов обычно сводилась к рутинной экстракции и фильтрованию через слой силикагеля для удаления небольших примесей смол. Загрузку низкокипящих доноров Михаэля, таких как нитрометан (**8a**), нитроэтан (**8b**) и ацетон (**8h**), пришлось увеличить до 5 экв., иначе при 140 °C большая часть вещества оказывается преимущественно в газовой фазе, что сильно снижает конверсию. В данной модификации протокола удалось получить высокие выходы соответствующих аддуктов **9a,b,h** (схема 4). Структура соединения **9a** была однозначно подтверждена с помощью РСА (рис. 2).

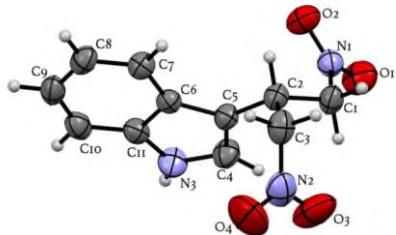
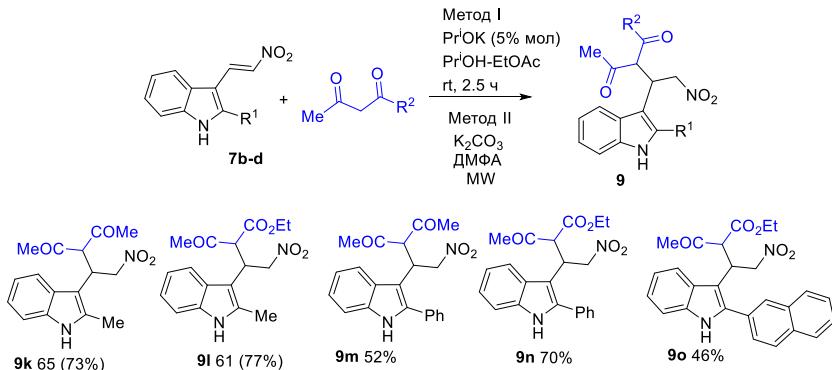


Рис. 2. Структура соединения **9а** по данным РСА.

В соответствии с нашими первоначальными исследованиями SAR присутствие объемного липофильного заместителя в положении 2 является необходимым условием для того, чтобы гидроксамовые кислоты и индолилацетамиды проявляли желаемую биологическую активность. Соответственно, мы решили разработать методы синтеза соединений **9**, содержащих объемный заместитель в положении 2 индольного фрагмента.

Сначала, мы попытались провести присоединение 1,3-дикарбонильных соединений (ацетилацетона (**8i**) и ацетоуксусного эфира (**8j**)) к 2-метил- (**7b**), 2-фенил- (**7c**) и 2-(2-нафтил) (**7d**) 3-(2-нитроэтил)-1*H*-индол с помощью основания (**схема 5**). Хотя это оказалось довольно сложной задачей из-за негативного влияния стерического фактора заместителя на атоме C-2. Осуществив серьезную оптимизацию, мы обнаружили, что эту реакцию можно проводить в смеси изопропанол/этилацетат в присутствии каталитических количеств изопропоксида калия. В реакции нафтазамещенного субстрата **7d** для улучшения растворимости к смеси прошлось добавить ДМФА. Эти условия реакции оказались общими для всех изучаемых аддуктов **9**, хотя в некоторых случаях наличие ДМФА приводит к более низкому выходу.



Следует отметить, что для менее стерически затрудненных продуктов **9k** и **9l** гораздо лучший выход (73% и 77% соответственно) может быть получен в условиях, когда используется микроволновое излучение, в условия

найденных для синтеза **9i** и **9j**. Однако реакции с участием соединений **7c** и **7d** в этих условиях приводят к реакции *retro*-Генри с последующей полимеризацией образующегося альдегида и не дают каких-либо разумных количеств целевых продуктов **9** (**схема 6**).

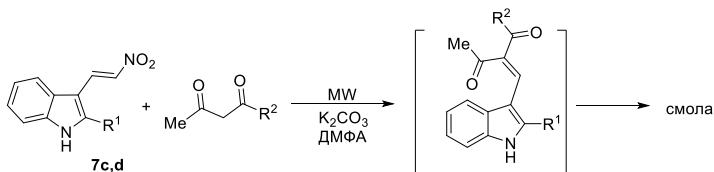


схема 6

Таким образом, был разработан новый высокоеффективный препаративный метод синтеза замещенных индолов, использующий сопряженное присоединение нуклеофилов к 3-(2-нитровинил)индолам. Исследовано присоединение нуклеофилов, генерируемых в присутствии основания из СН-кислот. Изученные реакции легко и быстро протекают в условиях микроволновой активации и не требуют защиты атома азота индола.

3. Синтез [(1*H*-индол-3-ил)-2-нитроэтил]-1*H*-пиразолов и [(1*H*-индол-3-ил)-2-нитроэтил]-1*H*-изооксазолов

Имея эффективный способ синтеза дикарбонильных соединений **9**, мы сконцентрировали свое внимание на стадии циклоконденсации. Для этого этанольные растворы неочищенных соединений **9i-o** обрабатывали гидразингидратом (**схема 7**). Эти реакции проводили в течение ночи при комнатной температуре для обеспечения средних и высоких выходов соответствующих пиразолов **10** или гидроксипиразолов **11**. Поскольку использовались неочищенные исходные соединения **9**, выходы, представленные на **схемах 8** и **9**, даны после двух стадий, рассчитанные на индолы **7**. Альтернативно, реакционные смеси подвергали реакции в условиях микроволновой активации при 60 °C в течение 1 часа. Получались те же соединения, но с несколько более хорошим выходом (приведены на **схеме 7** и **8** в скобках).

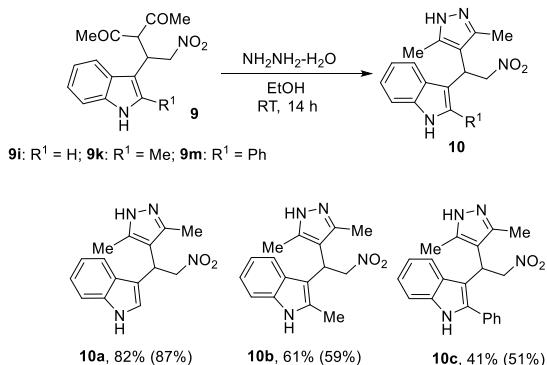


схема 7

Как показывают данные ^1H ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа, пиразолоны **11a–d** существуют в гидрокси-форме (**рис. 3**).

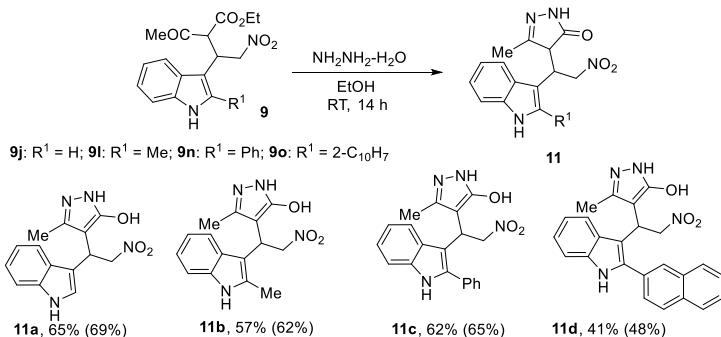


схема 8

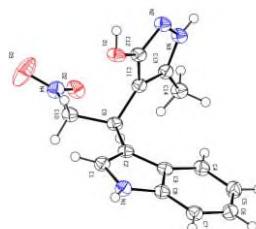


Рис. 3. Строение гидроксипиразола **11a** по данным РСА

Аналогично легко с аддуктами ацетоуксусного эфира к нитроалкенам 7 реагирует гидроксилимин. В результате с хорошим выходом образуются гидроксипроизводные изоказолов 12 (схема 9).

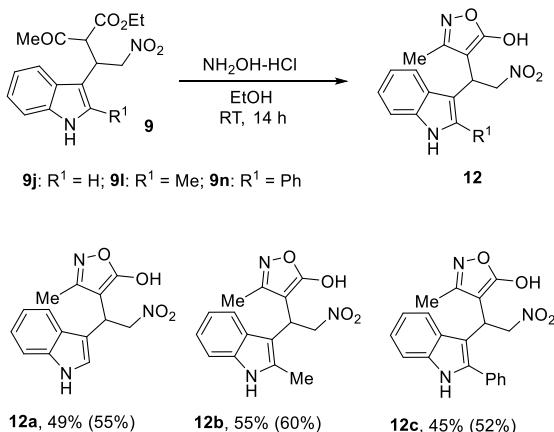


схема 9

В результате выполнения этой части работы удалось разработать новый подход к синтезу производных индола, содержащих 2-нитроэтильную группу, а также азольный заместитель. Эта синтетическая последовательность включает присоединение по Михаэлю 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам индольного ряда и, затем, циклоконденсацию с образованием пиразольного или изоказольного кольца, с помощью гидразина или гидроксилимина. Применили как обычные, так и MW-активируемые методики синтеза.

4. Синтез (индол-3-ил)ацетонитрилов и (индол-3-ил)ацетамидов, содержащих азольный заместитель

Как отмечалось выше, недавно в нашей лаборатории была обнаружена уникальная противораковая активность соединений, которые содержат индолил-3-ацетамидный фрагмент, включая сами такие ацетамиды и (3-

индолил)-ацетогидроксамовые кислоты, а также меньшую активность родственных им (3-индолил)ацетонитрилов (**схема 10**). Было показано, что такие соединения вызывают подавление роста клеток глиомы, меланомы, рака пищевода и других раковых культур, устойчивых к апоптозу и потому не-восприимчивых к химиотерапии с использованием традиционных препаратов.

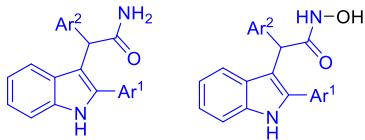


схема 10

Ранее, было синтезировано значительное количество (индол-3-ил)-ацетонитрилов и (индол-3-ил)ацетамидов, содержащих в α -положении арильную группу, однако подобных соединений с гетероциклическим заместителем с известно не было. Хотя такие соединения интересны с позиции увеличения гидрофильности. Поэтому следующей задачей было осуществить превращения нитросоединений в нитрилы **14** и амиды **15**.

Нитрилы **14** можно получить с помощью восстановления первичных нитроалканов **10** в альдоксимы **13** и, последующей их дегидратации (**схема 11**).

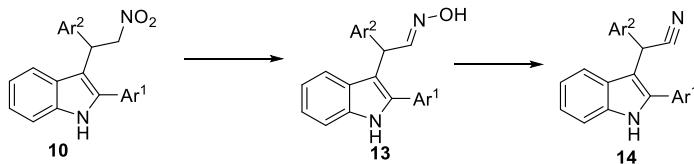


схема 11

Чтобы восстановить нитрогруппу в оксим можно использовать изоцианиды или изоцианаты, производные низковалентной серы и фосфора, а также металлокомплексы, в том числе фото окислительно-

восстановительные системы на их основе. Наиболее удобным реагентом оказался трихлорид фосфора. Оказалось, что реакция нитросоединения **10c** с этим реагентом позволяет превратить его в нитрил **14** с хорошим выходом. (схема 12). Нагреванием соединения **14** без предварительной очистки в 80%-ной ПФК позволяет получить амид **15** (схема 12).

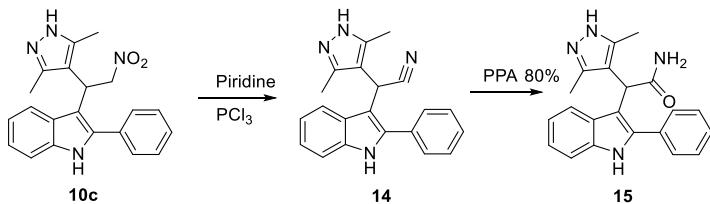
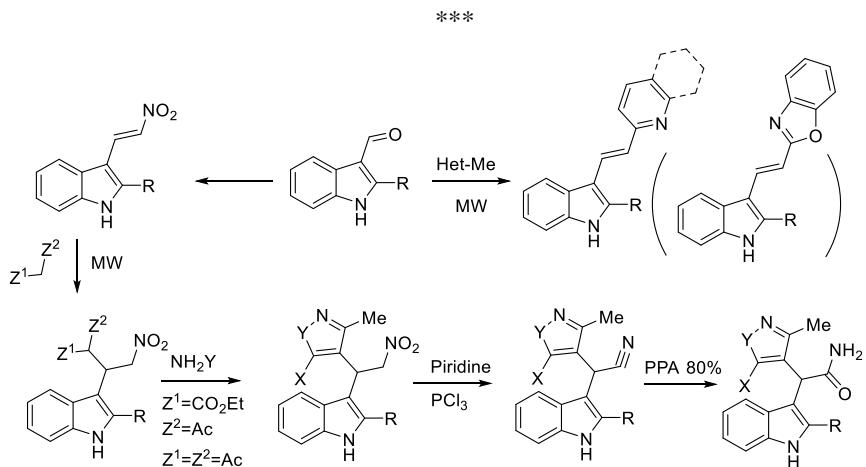


схема 12

Таким образом, в результате выполнения этой части диссертационной работы был разработан удобный поход к синтезу (индол-3-ил)-ацетонитрилов и (индол-3-ил)ацетамидов, содержащих в α -положении гетероциклический заместитель.



В результате выполнения диссертационной работы был разработан новый метод синтеза соединений, содержащих несимметричный бисгетарил-этилен-новый структурный фрагмент, а также новый подход к синтезу (индол-3-ил)ацетамидов, содержащих в α -положении гетероциклический заместитель. Этот подход включает присоединение по Михаэлю метиленактивных соединений к нитроалканам индольного ряда, последующее замыкание гетероцикла, восстановление нитрогруппы в нитрильную и, наконец, гидролиз нитрила в амид с помощью ПФК.

Выводы

1. Разработан новый "зеленый" метод, основанный на конденсации индол-3-илкарбальдегидов с 2-метилированными азотистыми гетероциклами протекающей без растворителя в присутствии каталитических количеств органического основания при облучении микроволнами, для препаративного получения соединений, содержащих несимметричный бисгетарилэтиновый структурный фрагмент.
2. Создан новый высокоэффективный препаративный подход к синтезу функциональных производных алифатических нитросоединений индольного ряда, получаемых за счет присоединения различных донаров Михаэля к 3-(2-нитровинил)индолу с незащищенным атомом азота. Показано, что данные превращение более эффективно протекают в условиях микроволновой активации.
3. Разработан метод синтеза нитроалканов индольного ряда, имеющих гетероциклический заместитель в боковой цепи на основе реакции с гидразином и гидроксиламином продуктов присоединения ацетилацетона и ацетоуксусного эфира к индолилнитроэтиленам. Эти реакции также, как и предыдущие легко и быстро протекают в условиях микроволновой активации и не требуют защиты атома азота индола.
4. Методами РСА и ЯМР показано, что 4-[1-(1H-индол-3-ил)-2-нитроэтил]-3-метил-1H-пиразол-5-олы и 4-[1-(1H-индол-3-ил)-2-нитроэтил]-3-метил-1H-оксазол-5-олы существуют в OH-форме.

5. Разработан метод синтеза гетарилиндол-3-илацетонитрилов основанный на восстановлении гетарилиндол-3-ил- β -нитроэтанов трихлори-дом фосфора. Гидролизом гетарилиндол-3-илацетонитрилов в полифосфорной кислоте были получены 3-индолилацетамиды.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах перечня ВАК (Web of Science)

1. Аксенов, А. В. Микроволновый синтез 2[(E)-2(1Ниндол-3-ил)винил] гетаренов, химия гетероциклических соединений. / А.В. Аксенов, Н. А. Аксенов, О. Н. Надеин, **А. А. Скоморохов**, И. В. Аксенова // ХГС. – 2015. – № 10. – С. 568–865.
2. Аксенов, А. В. Присоединение по Михаэлю к незамещенным 3-(2-нитровинил) индолам в условиях микроволнового синтеза, химия гетероциклических соединений. / А.В. Аксенов, Н.А. Аксенов, И. В. Аксенова, **А. А. Скоморохов** // ХГС. – 2016. – № 11. – С. 865–868.
3. Аксенов, Н. А. Реакция Михаэля 3- (2-нитровинил) индолов как основа для получения алифатических нитросоединений с гетероциклическими заместителями. / Н.А. Аксенов, **А. А. Скоморохов**, А.В. Аксенов, Л. Г. Воскресенский, М. А. Рубин // ХГС. – 2019. – № 6. – С. 541–546.

Тезисы докладов и статьи в других изданиях

4. Griaznov G.D. 3-Hetaryl-2-quinolones from 2-hetaryl-2-indolylnitroethanes. / Griaznov G.D., N.A. Aksenov, N.A., **A.A. Skomorohov**, I.V. Aksenova, A.V. Aksenov // Dombay organic conference cluster "DOCC-2016" Book of abstracts. 29th May – 04th June, 2016 Dombay Russia, - Stavropol: NCFU, – 2016. – P. 125.
5. **Skomorohov A.A.** Direct enantioselective synthesis of indolylacetohydroxamic acids. / **A.A. Skomorohov**, N.A. Aksenov, I.V. Aksenova, M.A. Rubin, A.V. Aksenov // Dombay organic conference cluster

”DOCC-2016” Book of abstracts. 29th May – 04th June, 2016 Dombay Russia, - Stavropol: NCFU, – 2016. – P. 133.

6. Аксенов А.В. Модификация алколоидов ряда кринина для получения противоопухолевого препарата нового поколения / Н. А. Аксенов, **А.А. Скоморохов** // Тезисы докладов Юбилейной 15 Курчатовской международной научной школы, М:Из-во Курчатовского ин-та, – 2017 – С. 96.
7. Аксенов А.В. One pot синтез 2-гетарил-2-индолил 2-индолилнитроэтанов. / А.В. Аксенов, **А.А. Скоморохов**, Н.А. Аксенов, И.В. Аксенова, О.Н. Надеин // Сборник тезисов научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность». Красноводово 13-18 января 2017 года. – М: МГУ. – 2017. – С. 60.
8. Надеин О.Н. Реакция незащищенных 3-(2-нитровинил)индолов с медьорганическими соединениями. / О.Н. Надеин, А.А. Скоморохов, А.В. Аксенов // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии, г. Владикавказ, 10-14 сентября 2018 года. – Ставрополь: СКФУ. – 2018. – С. 409.
9. Аксенов А.В. Присоединение по Михаэлю к незащищенным 3-(2-нитровинил)индолам в условиях микроволнового синтеза. / А.В. Аксенов, **А.А. Скоморохов**, Н.А. Аксенов // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии, г. Владикавказ, 10-14 сентября 2018 года. – Ставрополь: СКФУ. – 2018. – С. 464.