

На правах рукописи

АКСЕНОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ПОВЕДЕНИЕ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ В
РЕАКЦИЯХ С ИНДОЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ
ФОСФОРИСТОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ**

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:	доктор химических наук, доцент Рубин Михаил Александрович
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Бабаев Евгений Вениаминович (ФГБОУ ВО «Московский государственный университет» им. М.В. Ломоносова, профессор кафедры органической химии) доктор химических наук, доцент Абаев Владимир Таймуразович (ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова», заведующий кафедрой органической химии)
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

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 « » октября 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук, доцент

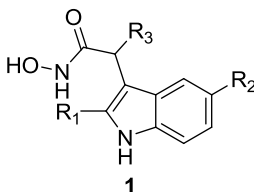


Шинкарь Е. В.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Разработка синтетических подходов к алкалоидо-подобным структурам, включающим индольный фрагмент, является одной из центральных тем в современной органической и медицинской химии. И это не случайно потому, что индольный фрагмент часто встречается в биологически активных алкалоидах растительного происхождения. Простые индольные алкалоиды – производные карбазолов, карболинов, индолокарбазолов и индолохинолинов представляют собой огромную коллекцию природных продуктов. Низкомолекулярные природные метаболиты определяют особенно важную область биологически значимого химического пространства для обнаружения новых биологически активных малых молекул. В настоящее время продолжается сдвиг в тенденциях молекулярного скрининга от больших комбинаторных коллекций до сравнительно небольших библиотек, сфокусированных на имитирующие природные молекулы. Значительное количество таких веществ обладает высокой биологической активностью.

Недавно в нашей лаборатории удалось найти новый скаффолд с многообещающей противоопухолевой активностью - 2-арил-2- (3-индолил) ацетогидроксамовую кислоту (**1**).



Эти гидроксамовые кислоты продемонстрировали значительную активность по отношению к глиоме, раку пищевода, меланоме и многим другим линиям рака, которые по своей природе устойчивы к индукции апоптоза и плохо поддаются лечению традиционными проапоптотическими препаратами. В продолжение этих исследований интересно было изучить активность ближайших аналогов этих соединений, например, амидов, нитрилов и др. Не менее важными веществами при поиске соединений с противоопухолевой активностью являются аналоги алкалоидов. Для реализации SAR – анализа необходима наработка больших рядов перечисленных выше соединений, что очевидно требует разработки новых подходов к их синтезу, так как имеющиеся не позволяют это реализовать.

В нашей лаборатории ранее был предложен подход с использованием «умных» реакционных сред, основываясь на котором, накоплен большой опыт создания новых синтетических методов. Используя этот подход, мы разработали значительное количество синтетических методов, в том числе и для производных индола.

Целью этой работы является исследование реакций 2-замещенных индолов с неопределенными нитросоединениями в присутствии фосфористой кислоты и ее производных с целью поиска среди полученных веществ соединений-лидеров с высокой противораковой активностью.

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

1. Разработка метода синтеза 3-индолилацетонитрилов и исследование их биологической активности.
2. Разработка метода синтеза 3-индолилацетамидов и исследование их биологической активности.
3. Исследование поведения 2-(2-аминофенил)индолов в реакциях с неопределенными нитросоединениями в полифосфорной кислоте (ПФК), а также изучение биологической активности полученных соединений.
4. Исследование поведения 2-замещенных индолов в реакции с неопределенными нитросоединениями в присутствии фосфористой кислоты и определение биологической активности полученных соединений.
5. Исследование строения синтезированных производных индола.

Научная новизна. Разработан новый одnoreакторный безметалльный метод, позволяющий легко вводить ацетонитрильную функцию в ароматические или гетероароматические субстраты посредством электрофильного ароматического алкилирования нитроалкенами и последующей восстановительной дегидратацией. Он позволяет получить 2,2-диарил- и 2-(индол-3-ил)-2-арилзамещенные ацетонитрилы из легко доступных ароматических и гетероароматических исходных соединений. Показано, что 2-(индол-3-ил)-2-арилзамещенные ацетонитрилы обладают низкой противораковой активностью.

Найдены эффективные для образования С-С-связи каскадные превращения, включающие сопряженное нуклеофильное присоединение индолов (или электронодонорных аренов) к 2-нитростиролам с последующим восстановительным преобразованием группы CH_2NO_2 в карбоксамидную функцию. Эти процессы позволяют с высоким выходом осуществлять одностадийную сборку (индол-3-ил)ацетамидов и диарилацетамидов. Применение этого метода для синтеза библиотек таких амидов и исследований SAR их противоопухолевой активности позволило определить ряд соединений с наномолярной противораковой активностью по отношению к опухолям с высокой лекарственной устойчивостью.

Обнаружена новая неожиданная реакция между 2-(2-аминофенил)индолами и нитроалкенами. Эта новая трансформация позволяет осуществить синтез 5H- и 11H-индоло[3,2-с]хинолиновых скелетов, включая структуры, которые были недоступны с помощью ранее описанных методов. Биологические исследования полученной библиотеки позволили обнаружить соединения, обладающие наномолярной активностью по отношению к большому ряду раковых клеток.

Установлено, что нитроалкены могут выступать в качестве синтетических эквивалентов 1,4-диполей типа CCNO в высокодистерооселективной формальной (4+1) реакции циклоприсоединения индолов в фосфористой кислоте с получени-

ем производных 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов]. Кроме того, было обнаружено, что некоторые из этих соединений индуцируют дифференцировку клеток нейробластомы способом, схожим с клинически используемым лекарственным средством, ретиноевой кислотой.

Практическая значимость работы заключается в разработке ранее неизвестных методов синтеза нескольких классов гетероциклических соединений, включая аналоги алкалоидов. Кроме того, в ходе совместной работы с биологами из США, Бельгии и Бразилии определены соединения с высокой противораковой активностью (до наномолярной), некоторые из которых индуцируют дифференцировку клеток нейробластомы.

Методология и методы. Основной методологией, используемой в работе, был подход с использованием «умных» реакционных сред. Применялись современные физико-химические методы, а также методы, которые являются классическими для синтетической органической и медицинской химии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Однореакторный метод получения 2,2-диарил- и 2-(индол-3-ил)-2-арилзамещенных ацетонитрилов.
2. Способ получения (индол-3-ил)ацетамидов, основанный на реакции индолов или других донорных ароматических соединений с 2-нитростиролам в ПФК в присутствии PCl_3 . Противораковая активность полученных амидов.
3. Новая реакция между 2-(2-аминофенил)индолами и нитроалкенами в ПФК, позволяющая собирать 5*H*- и 11*H*-индоло[3,2-с]хинолиновые скелеты.
4. Способ получения и биологическая активность 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов].

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

Апробация работы. Материалы работы докладывались на Международном симпозиуме по химии гетероциклических соединений, посвященном 100-летию со дня рождения А.Н. Коста "KOST-2015" (Москва, 2015), Dombay organic conference cluster "DOCC -2016" (Домбай, 2016), научных конференциях «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», школах-конференциях молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность» WSOC-2017 и WSOC-2019 (Красновидово 2017, 2019). V Всероссийской конференции с международным участием «Енамины в органическом синтезе» (Пермь, 2017), V-й молодежной школе-конференции «Современные аспекты химии: материалы» (Пермь, 2018), V-й всероссийской конференции с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), четвёртом междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической

химии и фармацевтике (Крым. Новый Свет, 2018), The Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Москва, 2019), 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants (Екатеринбург, 2019), Markovnikov congress of organic chemistry (Москва-Казань, 2019).

Публикации. Основное содержание работы нашло отражение в 6 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций (Web of Science), 12 статьях и тезисах докладов международных и всероссийских конференций.

Поддержка. Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности образовательным организациям высшего образования, подведомственным Минобрнауки России, проект 4.1196.2017/4.6, при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты 14-13-01108, 17-73-10301 и 18-13-00238).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 156 страницах, иллюстрирована 93 схемами, 15 таблицами и 32 рисунками.

В первой главе (литературный обзор) рассмотрены литературные данные о реакционной способности нитроалкенов, в том числе синтезу гетероциклов на их основе. Вторая глава – обсуждение полученных результатов; третья – экспериментальная часть. В конце работы представлены выводы и библиографический список, содержащий 214 литературных ссылок.

Полученные в работе результаты и изложенный в диссертации материал полностью соответствуют паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия.

Основное содержание работы

1. Синтез и биологическая активность 3-индолилацетамидов и 3-индолилацетонитрилов

(Индол-3-ил)ацетамидный фрагмент часто присутствует в биологически активных соединениях: как природных, так и синтетических. Например, этот фрагмент был обнаружен в структуре нескольких аргиотоксинов, природных антагонистов глутаматных рецепторов, выделенных из яда шарообразного паука *Argiope* чернo-желтая (*Argiope aurantia*). Этот фрагмент также служит основой структур многих лекарственных средств. Среди них ингибитор микротрубочек Индибулин, селективный ингибитор p38 Талмапимод и многие другие (Рис.1).

Недавно сотрудники нашей лаборатории сообщили о многообещающей противоопухолевой активности 2-арил-2-(3-индолил)ацетогидроксамовых кислот **1**. Эти соединения продемонстрировали высокую активность против меланомы, рака пищевода, глиомы и многих других раковых линий, которые по своей природе устойчивы к индукции апоптоза и плохо реагируют на лечение традиционными проапоптотическими препаратами. Можно было ожидать, что родственные этим соединениям амиды и нитрилы также будут обладать высокой противоопухоле-

вой активностью. Поэтому для проведения SAR-анализа необходимо было разработать эффективные методы синтеза таких соединений.

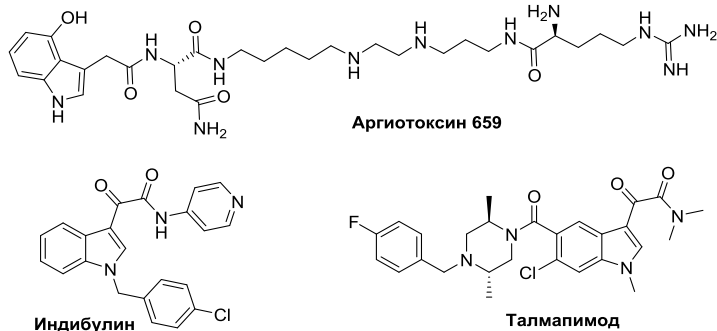


Рис.1. Структуры биологически активных (индол-3-ил)ацетамидов.

1.1. Синтез и биологическая активность 3-индолилацетамидов

Полифосфорная кислота (PPA) часто используется в наших лабораториях в качестве реакционной среды подобной ионной жидкости для проведения каскадных и одnoreакторных превращений, включающих кислотно-катализируемые стадии, такие как электрофильное ароматическое замещение, перегруппировки Шмидта и Бекмана, реакции Вильсмейеровского типа, нуклеофильное замещение, элимирование и конденсация. Свойства этого вещества сильно зависят от концентрации, поэтому в нашей лаборатории мы обычно получаем ее путем растворения измеренных количеств пентоксида фосфора (P_2O_5) в известном объеме горячей ортофосфорной кислоты (H_3PO_4). Во время нашей работы по синтезу гидроксамовых кислот **1** мы приобрели промышленный образец пятиокиси фосфора, содержащий примеси красного фосфора, оставшиеся после неполного сгорания. Полифосфорную кислоту, которая была приготовлена из такого P_2O_5 , также была загрязнена диспергированным красным фосфором и имела розовый цвет. Реакция между 2-фенилиндолом (**2a**) и β -нитростиролом (**3a**), проведенная в этой «Pink PPA» (Розовая ПФК), давала смесь гидроксамовой кислоты **1a** (около 40%) и неожиданно амид **4a** (также около 40%) (схема 1).

Это удачное открытие побудило нас изучить возможность реализовать одностадийный синтез амидов **4** непосредственно из индолов **2** и нитроолефинов **3**. Известно, что гидроксамовые кислоты могут превращаться в амиды посредством каталитического гидрирования, катализируемого металлами восстановления и восстановительного сочетания, ферментативных процессах или в реакции с тиофенолами. Мы пришли к выводу, что путем модификации ПФК соответствующим восстановителем, можно будет создать синтетическую последовательность для получения чистых амидов **4**, объединив синтез гидроксамовых кислот **1** со

стадий их восстановления.

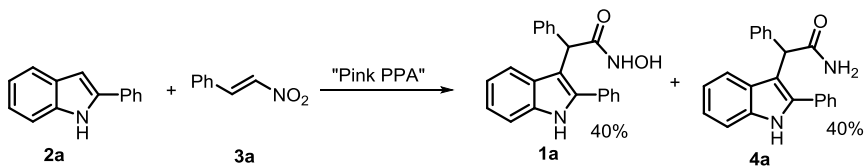


Схема 1

Сначала нами была предпринята попытка воспроизвести препарат «Pink PPA» путем смешивания чистой 80% ПФК с красным фосфором. Однако этот реагент продемонстрировал гораздо меньшую восстановительную способность, вероятно, из-за больших размеров частиц в коммерчески доступном образце фосфора. В реакции между **2a** и **3a**, проведенной в этой среде при 70 ° С, нам удалось получить только 12% амида **4aa**. Попытка завершить восстановление путем повышения температуры до 100 ° С не привела к увеличению выхода амида, вместо этого гидроксамовая кислота **1aa** изомеризовалась в соответствующий хинолон. Далее, мы протестировали другие мягкие восстановители, такие как элементарная сера и селен, тиомочевина, триэтил- и триметилфосфиты или фосфористая кислота (все эти реагенты использовались в эквимольных количествах). К сожалению, в этих реакциях не образовывалось никакого количества амида вообще. Небольшие количества амида **4aa** (выходы по ЯМР указаны в скобках) были обнаружены в реакциях, проводимых в ПФК в присутствии Ph₃P (10%), Et₂S (4%) или PCl₃ (32%). Последний реагент был выбран для перехода к следующему раунду оптимизации, который включал удвоение количества восстановителя. Для чего 0.25 М раствор **2a** и **3a** в 80% ПФК перемешивали с 2 экв. PCl₃ при 50–55 ° С в течение 1 ч, выход **4aa** составил 54%. Подобный эксперимент, выполненный с более концентрированным раствором (0.5 М), позволил повысить выход до 85% (схема 2), который нам не удалось улучшить еще выше. В оптимизированных условиях, используя различные замещенные индолы **2a-g** и нитростирола **3a-k** нам удалось получить ряд требуемых амидов с хорошими или отличными выходами (схема 2).

Реакция с нитроэтиленом **3f** протекала более сложно, так как этот олефин имеет тенденцию полимеризоваться в присутствии кислот. Тем не менее, 1H-индол-3-ацетамиды **4bf** и **4ef** также могут быть получены описанным способом, хотя и с умеренным выходом (схема 2). Еще хуже протекает реакция при наличии диметиламиногруппы в нитростирольном фрагменте. Получить нужный продукт также удалось только с умеренным выходом (схема 2).

Было интересно проверить возможность использования этого подхода для создания прямого метода получения диарилацетамидов **6** (схема 3). Мы ожидали, что, поскольку стадия образования связи С – С представляет собой нуклеофильное присоединение к нитроолкеану **3**, электронообогащенные арены также могут использоваться в качестве нуклеофилов в этом превращении.

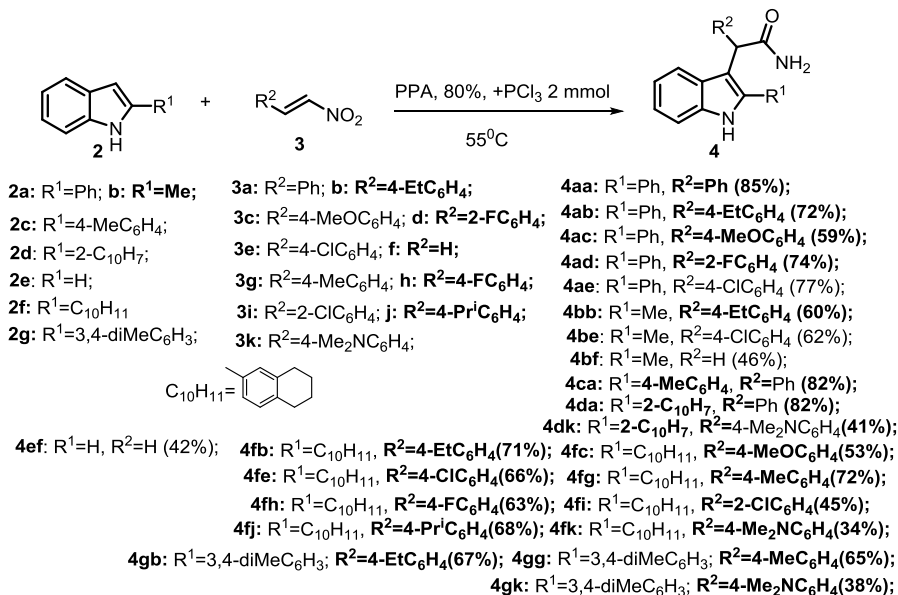


Схема 2

Мы протестировали реакцию между нитростиролом (**3a**) и анизолом (**5a**) в стандартных условиях этой реакции и получили 2-(4-метоксифенил)-2-фенилацетамид (**6aa**) с выходом 71% (схема 3). Реакции нитроэтилена **3a** с бензодиоксаном **5b** и бензокраун-эфиром **5c** также протекали гладко, давая соответствующие ацетамиды **6ba**, **6ca**, хотя и со средним выходом.

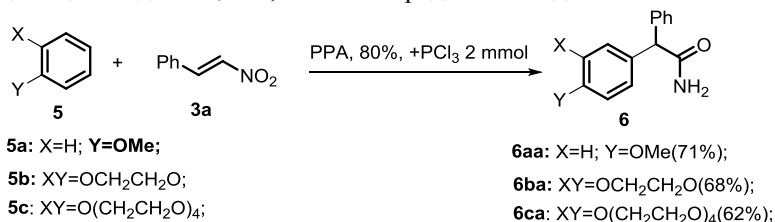


Схема 3

Мы полагаем, что вероятный механизм указанного превращения может включать следующие стадии, которые изображены на схеме 4. Первоначальное сопряженное нуклеофильное присоединение индола **2** или обогащенного электронами арена **5** к нитроалкену **3** даст нитроалкан **7** (следует отметить, что этот заведомо приготовленный образец соединения **7aa** (Ar = Ph, Ar' = p-MeOC₆H₄), введенный в реакцию в тех же условиях, легко давал ожидаемый продукт **6aa**), который может O-фосфорилироваться в присутствии ПФК с образованием промежуточного **8**. Последний также подвергается нуклеофильной атаке PCl₃ с об-

разованием производного трихлорокисффония **9**, которое после элиминирования POCl_3 дает *O*-фосфорилированный оксим **10**. Последующая внутримолекулярная нуклеофильная атака фосфатного фрагмента на $\text{C}=\text{N}$ -связь оксима должна давать диоксазифосфолидиновые соединения **11**, что в дальнейшем приводит к удалению гидрофосфонатного звена, с образованием ацетимидного фосфорного ангидрида **12**. Конечный продукт- ацетамид **4** (или **6**) образуется в результате гидролиза ангидрида **12** (схема 4).

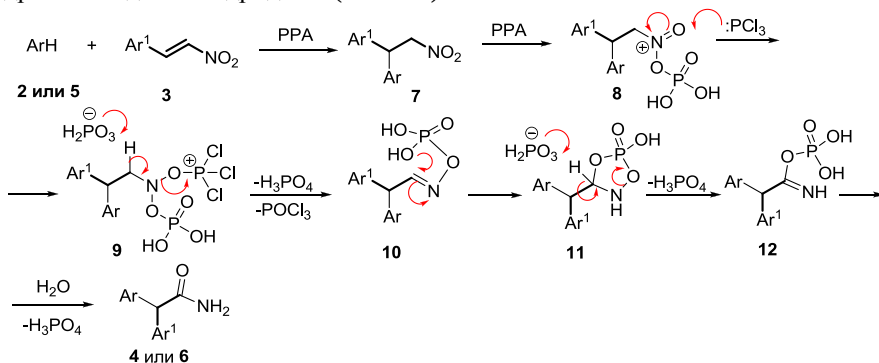


Схема 4

Следует отметить, что в реакции, протекающей по предлагаемому механизму, должны образовываться только неорганические побочные продукты. Действительно, все протестированные реакции протекали чисто, давая целевой амид в качестве единственного выделяемого продукта вместе с различными количествами легко отделяемых полимерных смол.

1.2. Синтез 3-индолилацетонитрилов

Разработка синтетических подходов к алкалоид-миметикам, содержащим индолильный фрагмент, как отмечалось выше, является одной из центральных тем современной органической и медицинской химии. Наши постоянные исследования SAR для аналогов гидроксамовых кислот **1** требовали быстрого доступа к библиотекам нитрилов **14** по двум причинам. Во-первых, эти соединения могли представлять интерес с точки зрения биологической активности, во-вторых, они могут являться промежуточными соединениями в синтезе амидов **4** и **6**. Ранее, нами был разработан метод синтеза нитрилов **14** посредством восстановления гидроксамовых кислот **1** с помощью трихлорида фосфора. Однако этот метод оказался непрактичным для быстрой наработки рядов таких соединений, так как требовал выделение и очистку промежуточных гидроксамовых кислот **1**. Традиционный многостадийный подход, включающий электрофильное алкилирование или формилирование и последующее нуклеофильное замещение цианидами, также был исключен из-за его длины и высокой токсичности реагентов. Здесь мы

сообщаем об удобном синтезе индолилацетонитрилов и диарилацетонитрилов как *in one pot* процесс, протекающий через электрофильную C – N-функционализацию электронобогатых аренов и гетаренов с нитростиролами.

Прямой путь к нитрилам **14** может быть реализован путем электрофильного алкилирования индолов **2** нитроалкенами **3** с последующим восстановлением первичных нитроалканов **7** в альдоксимы **13** и их последующая дегидратация (схема 5). Недостатком этого подхода является его чувствительность к стерическим препятствиям, создаваемым заместителем в положении 2 индола **2**, что делает первую стадию очень медленной и, таким образом, метод непригодным для функционализации 2-арилиндолов. В случае решения этой проблемы последующее превращение первичных нитроалканов в нитрилы является достаточно простым и хорошо известным. Восстанавливающие агенты, используемые в таких превращениях, включают изоцианиды и изоцианаты, низковалентные производные серы или металлоорганические комплексы, включая фото-окислительно-восстановительные системы на основе переходных металлов. Соответственно, для создания *one pot* процесса превращения индолов **2** непосредственно в нитрилы **14** потребуется катализатор, который: (а) полностью совместим с ацидофобным индольным фрагментом; (б) инертен на последующих стадиях. В качестве альтернативы возможно использовать дезактивацию катализатора реагентами, используемыми на стадии восстановления. Исходя из вышеизложенного, в качестве катализаторов для стадии алкилирования были исследованы слабые кислоты и кислоты средней силы. Среди карбоновых кислот, рассматриваемых для этой цели, наиболее подходящей оказалась муравьиная кислота, поскольку она может быть полностью разрушена при нагревании с дегидратирующим агентом, достаточно сильная, чтобы катализировать стадию алкилирования и не приводить к значительному осмолению индола. Этот новый каскад реакций обеспечил бы желаемый прямой подход к 3-индолилацетонитрилам, в которых нитроалкен **3** служил бы в качестве синтетического эквивалента необычного электрофильного цианометил синтона **15**. Чтобы оценить эту идею, мы провели реакцию между 2-фенилиндролом (**2a**) и 2-нитростиролом (**3a**). Стадия алкилирования протекала, как и ожидалось, при 85°C, давая соответствующий нитроалкан **7aa** в течение 1 часа. После добавления трихлорида фосфора на следующей стадии **7aa** чисто превращался в нитрил **14aa**, который был получен в качестве единственного продукта с хорошим выходом. Этот же индол **2a** дает соответствующий ацетонитрил **14ad** в реакции с 2-бромфенилнитроалкеном **3l**. Принимая во внимание, что объемный липофильный заместитель у C-2 индольного фрагмента был необходим для достижения желаемой биологической активности в гидроксамовых кислотах **1**, мы проверили 2-(2-нафтил)индол (**2d**) в реакции с рядом нитростиролов (**3a,c,d,l-o**). Реакция оказалась общей и в ней можно использовать ароматические соединения с различными заместителями, в том числе галогенированные, а также арены, имеющие сильные электроноакцепторные или сильные электронодо-

норные функции. Реакция также оказалась очень толерантной к размеру заместителя у C-2 индола.

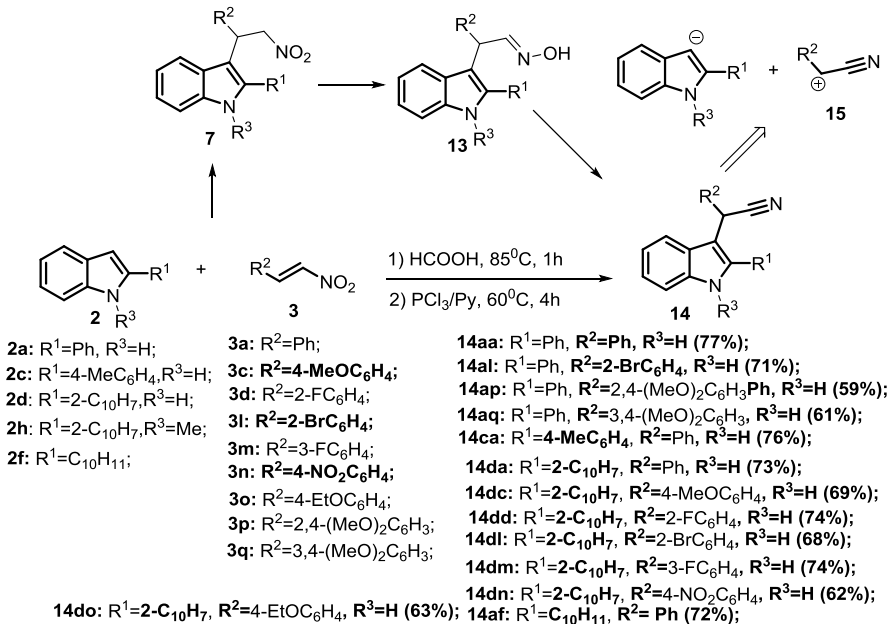


Схема 5

Мы также изучили возможность адаптации методологии, описанной выше, к другим электронно-обогащенным ароматическим субстратам. Первоначальные попытки провести реакцию между анизолом (**5a**) и 2-нитростиролом (**3a**) в присутствии муравьиной кислоты оказались безуспешными. Исходные вещества выделялись в неизменном виде. Стало ясно, что для этого превращения необходима более сильная кислота. Действительно, та же самая реакция протекала легко в присутствии 20 мол.% серной кислоты. Последующая обработка неочищенной реакционной смеси трихлоридом фосфора в пиридине давала желаемый диарилацетонитрил **16a** с хорошим выходом (схема 6). Аналогично, реакция 1,2-диметоксибензола (**5e**) дает чистый нитрил **16b**. Мы также продемонстрировали, что этот метод подходит для введения ацетонитрильного фрагмента в более сложные субстраты, такие как бензокраун-эфир, 15-краун-5 (**5c**) и 18-краун-6 (**5d**). Оба макроциклических продукта были легко извлечены из реакционных смесей путем экстракции и дополнительно очищены с помощью колоночной хроматографии для получения аналитически чистых образцов. Гидролизом в ПФК нитрилов **14** были получены амиды **4**. Метод оказался даже более эффективным, чем одностадийный.

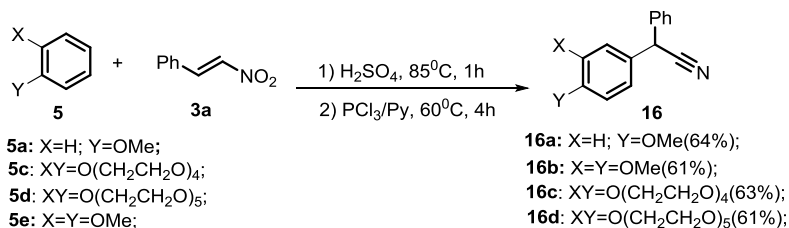


Схема 6

1.3. Биологическая активность 3-индолилацетамидов и 3-индолилацетонитрилов

Биологические испытания проводились по отношению к раку шейки матки HeLa (рис.2). Наибольшей противораковой активностью обладают соединения **4fc** (IC₅₀ 0.347 мкМ), **4dk** (IC₅₀ 0.355 мкМ) и **4fk** (IC₅₀ 0.413 мкМ). Все эти амиды содержат или тетралиновый или 2-нафтильный фрагмент в положении 2 индольной части, а арильный фрагмент содержит диметиламино- или метоксигруппу. Все испытанные амиды не обладают эффектом дифференциации.

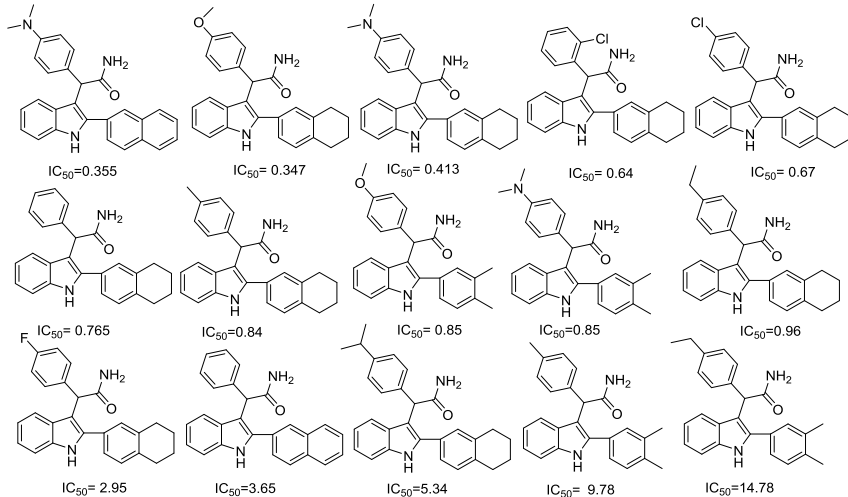


Рис. 2. IC₅₀ (индол-3-ил)ацетамидов **4**.

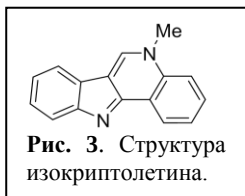
Нитрилы **14** значительной активности не показали.

Таким образом, мы разработали эффективные каскадные превращения, включающие образование С-С-связи посредством сопряженного нуклеофильного присоединения индолов (или обогащенных электронами аренов) к 2-нитростиролам с последующим восстановительным превращением группы

CH_2NO_2 в функцию карбоксамида или цианогруппу. Эти процессы позволяют осуществлять одностадийную сборку (индол-3-ил)ацетамидов и (индол-3-ил)ацетонитрилов, а также диарилацетонитрилов и диарилацетамидов с хорошим выходом. Эти методы были использованы для синтеза библиотек амидов **4** и нитрилов **14**, с последующим исследованием SAR их противоопухолевой активности. В результате было найдено несколько соединений с субмикромолекулярной активностью.

2. Поведение 2-(2-аминофенил)индолов в реакциях с неперделёнными нитросоединениями в полифосфорной кислоте. Биологическая активность полученных соединений и их аналогов

Выделенные из растений алкалоиды с индолохинолиновым гетероциклическим ядром встречаются в природе и проявляют широкий спектр интересных биологических активностей. Этот структурный каркас также признан одним из важных привилегированных скаффолдов для разработки и открытия лекарств. Таким образом, изокриптолепин - природный алкалоид, выделенный из западно-



африканского растения *Cryptolepis sanguinolenta*, был исследован как многообещающий противораковый и противовоспалительный препарат, а также был целью многочисленных синтетических усилий. Недавно мы сообщили о самом коротком и наиболее эффективном общем синтезе изокриптолепина, состоящего из многостадийного каскада, протекающего в полифосфорной кислоте, включающего образование *in situ* гидразонов, с последующей ин-

доллизацией по Фишеру и затем последовательность реакций ацилирования / циклизации Вильсмайеровского типа с участием 1,3,5-триазинов (в качестве альтернативы можно использовать карбоновые кислоты RCO_2H , нитрилы RCN и нитро соединения). В этой методике требовалась только одна процедура выделения и окончательной очистки, что обеспечивало высокие выходы, и появлялся доступ к серии аналогов алкалоида, что позволило найти структуры с лучшей, чем у исходного алкалоида противоопухолевой активностью. В этой работе мы хотим сообщить о втором поколении этого синтеза, включающем новую неожиданно обнаруженную реакцию между 2-(2-аминофенил)индолами **17** и нитроалкенами **3**. Синтез нового поколения также работает по протоколу *one pot*, требующему однократное выделение, но реализуется в более мягких условиях.

Как мы ранее продемонстрировали, индолы **2** могут быть достаточно эффективно алкилированы нитроалкенами **3** в полифосфорной кислоте с помощью нуклеофильного присоединения типа реакции Михаэля. Этот процесс сопровождается перегруппировкой нитрогруппы в гидроксамовые кислоты **1**, которые показали совершенно уникальные противораковые свойства. В продолжение этих исследований мы обратили наше внимание на структуру *paullones*, класса малых

молекул, очень мощно ингибирующих киназу, что оправдывало обширные биологические исследования, а также делало эту структуру и структуры ее аналогов очень привлекательными синтетическими целями. Мы предполагали, что паулон **18aa** может быть легко получен путем присоединения по Михаэлю 2-(2-аминофенил)индола (**17a**) к 2-нитростиролу (**3a**) в среде ПФК с последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой первичного анилинового фрагмента на карбонильную группу в промежуточной гидроксамовой кислоте **1a** (схема 7).

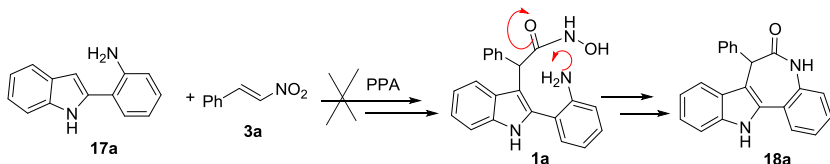


Схема 7

Удивительно, но в этой реакции образование паулонов не наблюдалось. Вместо этого соединение **20aa** с тетрациклической системой 11*H*-индоло [3,2-*c*]хинолина было выделено в качестве единственного продукта с высоким выходом (схема 8). Кроме того, тот же продукт может быть получен с примерно с тем же выходом, исходя из гидразона **19a** и нитростирола **3a**. Очевидно, что в этом случае промежуточный индол **17a** образовывался *in situ* посредством реакции индолизации Фишера. Также можно проводить конденсацию фенилгидразина и 2-аминоацетофенона, а далее в одной и той же колбе без выделения и очистки промежуточного гидразона **19a** осуществить реакцию с нитростиролом **3a**. Этот метод позволил осуществить дальнейшее сокращение препаративных синтетических стадий, в то же время индолохинолин **20aa** образовывался с превосходным выходом (схема 8).

Показанное превращение оказалось довольно общим. Реакции гидразона **19a** с различными 2-нитростиролами **3a-d,h,i,r,s** (метод В) протекали гладко в мягких условиях, давая соответствующие индолохинолины **20aa-ad, ah, ai, ar, as**, хотя и с несколько более низкими выходами (схема 8). Очевидно, что гидразоны **19** могут быть получены *in situ* из арилгидразинов **21** и аминокетофенонов **22** без потери эффективности всего процесса (метод С). Этот подход использовался для получения 11*H*-индоло [3,2-*c*] хинолина **20ba**, а также к 5-метил-5*H*-индоло[3,2-*c*] хинолинов **20ca** и **20da**, полученных из *N*-Me-защищенного аминокетофенона **22b** (схема 8). Показанные выше превращения также можно осуществить при наличии заместителей в *para*- (**19e**) или *ortho*- (**19f**) положении арильных колец исходных арилгидразинов. Это позволяет легко вводить заместитель у С-8 или С-10 индолохинолина. Соответствующие продукты **20ea** и **20fa** были получены с превосходными выходами (схема 8). Наконец, *N*-метилирование атома азота индола (как в индоле **17b**) не препятствует реакции, что может быть использовано для получения индолохинолина **20ga**, замещенного у N-11 (схема 8).

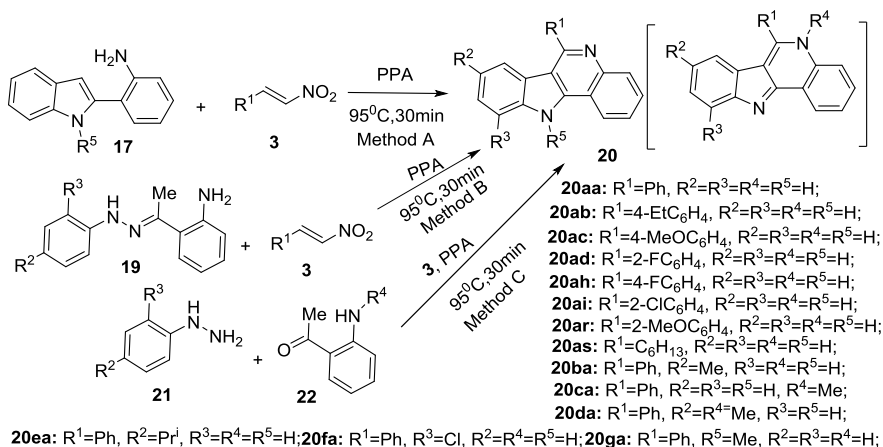


Схема 8

Следует отметить, что указанное превращение сопровождается разрывом связи C-C и потерей одного атома углерода (C-2 нитростирола), который удаляется в форме HCN (эта молекула была обнаружена методом ГХ / МС. анализ газообразной фазы над реакционной смесью). Механистическое обоснование, отражающее наше текущее понимание процесса и объясняющее результат реакции, изображено на схеме 9. Очевидно, что реакция начинается с этапа индолизации Фишера с получением индола **17**, который можно выделить, как было продемонстрировано ранее и который также может служить исходным веществом для обсуждаемой реакции (Метод А). Хотя *орто*-аминогруппа потенциально может служить в качестве альтернативного нуклеофила в присоединении по Михаэлю индолов к нитроолефинам, мы доказали, что реакционная способность C-3 индольного фрагмента выше. Действительно, реакция между **17a** и **3a**, проведенная в более мягких условиях, позволила выделить промежуточный нитроалкан **28a**, который можно подвергнуть реакции в стандартных условиях способа А с получением индолинхинолинового продукта **20aa** с высоким выходом. Ожидается, что в среде ПФК нитроалканы **28** будут присутствовать в фосфорилированной *аци*-форме **23** с высокоэлектрофильной связью C=N. Этот тип соединений был ранее постулирован в качестве ключевого промежуточного продукта в перегруппировках нитроалканов в гидроксамовые кислоты и связанных с ними каскадных превращениях, вовлекающих меж- или внутримолекулярные нуклеофильные атаки различных азотных и углеродных нуклеофилов. Механистически такие типы превращений тесно связаны с хорошо известной реакцией Нефа, и для удобства их здесь можно назвать реакциями N-Nef и C-Nef соответственно. С этой точки зрения, внутримолекулярная реакция N-Nef с участием фосфорилированной *аци*-формы **23** дает циклический аминаль **24**, который после последующего удаления ортофосфорной кислоты дает циклический имидоксим **25**.

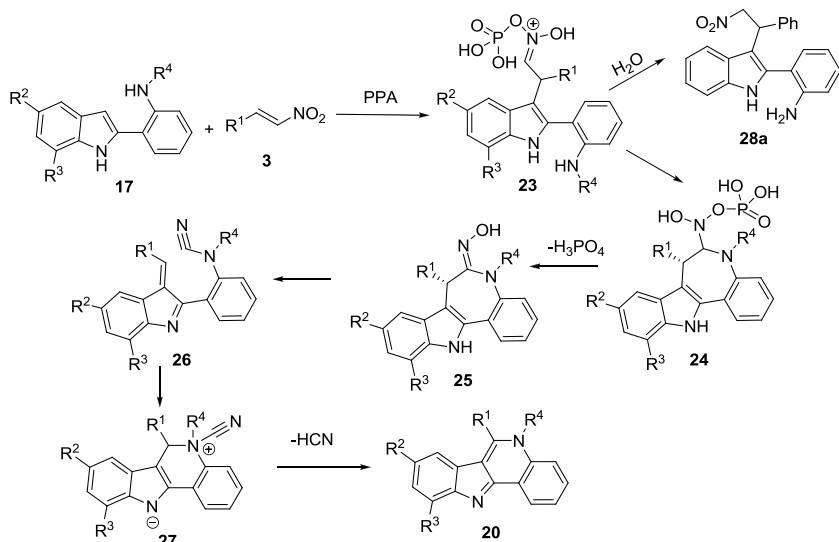
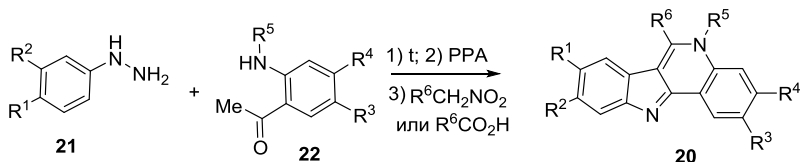


Схема 9

Следует отметить, что, когда реакция между **17a** и **3a** проводилась при 50 °С, соединение **25** первоначально накапливалось в реакционной смеси в течение первых 30 мин и могло быть обнаружено с помощью HRMS вместе с перегруппированным продуктом **20aa**. Мы полагаем, что в кислой среде имидоксим **25** протонируется и подвергается раскрытию семичленного кольца (аналогично перегруппировке Вернера). Последующей циклизацией 6-endo-trig получающегося в результате *N*-цианоанилина **26** с участием иминиевого фрагмента индола приводит к образованию индолохинолинового ядра в форме *N*-цианоаммониевых соединений **27**. Удаление синильной кислоты дает 5*H*- или 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолиновые структуры **20**.

С целью исследования биологической активности был наработан еще ряд производных изокриптолепина. Для этих целей использовалась следующая синтетическая последовательность (**схема 10**).



20ha: R¹=R²=R³=R⁴=R⁵=H, R⁶=Me (85%); **20hb**: R¹=R²=R³=R⁴=R⁵=H, R⁶=CO₂Et (78%);
20hc: R¹=R²=R³=R⁴=H, R⁵=R⁶=Me (89%); **20hd**: R¹=R⁶=H, R²=R⁵=Me, R³=R⁴=OMe (58%);
20he: R¹=R⁶=R⁵=H, R²=Me, R³R⁴=OCH₂CH₂O (51%);
20hf: R¹=R⁶=H, R²=Cl, R⁵=Me, R³=R⁴=OMe (58%);

Схема 10

В продолжение наших исследований изокриптолепина и его аналогов в качестве потенциальных противоопухолевых агентов мы провели оценку синтезированных соединений на шести линиях раковых клеток, которые включали немелкоклеточный рак легких человека A549 (NSCLC), рак молочной железы MCF-7, U373 глиобластома, олигодендроглиома HS683, меланома SKMEL-28, а также меланома B16F10 мыши с использованием криптолепина в качестве контроля (таблица 1). Клеточные линии A549, U373 и SKMEL-28 представляют собой клеточные модели *in vitro* соответствующих агрессивных типов рака, то есть NSCLC, глиомы и меланомы, поскольку было показано, что они демонстрируют различные степени устойчивости к проапоптотидной терапии. Было обнаружено, что метилированные соединения, включая сам изокриптолепин (**St**), в целом обладали более высокой активностью, чем их деметилированные аналоги. Ряд таких соединений был в равной степени или более эффективен, чем сам исходный алкалоид. К ним относятся **20hc**, **20hd**, **20he**, **20hf**. Также оказалось, что алкоксигруппы в хинолиновой части молекулы, такие как соединения **20hd**, **20he**, **20hf**, были полезны для увеличения активности. Однако, следует отметить, что деметилированный аналог **20he**, который содержит мостиковые алкоксигруппы в хинолиновой части молекулы, показал наномолярный антипролиферативный эффект. Его активность более чем на два порядка более мощная, чем у изокриптолепина (**St**). Синтез метилированного аналога **20he**, который, как ожидается, обладает еще более высокой активностью, находится в стадии реализации.

Таблица 1. Концентрация IC₅₀, (мкМ) изокриптолепинов.

B-во	Карцинома		Глиома		Меланома		Среднее значение
	A549	MCF-7	U373	HS683	SKMEL-28	B16F10	
St	0.6	1	1.3	0.4	0.9	0.7	0.8±0.1
20da	4	6	4	4	4	3	4.1±0.4
20ha	3	4	6	3	6	3	4.0±0.5
20hb	4	5	5	4	4	3	4.0±0.3
20hc	0.5	1.3	3.3	0.5	1.0	0.7	1.2±0.4
20hd	0.4	0.7	1.6	0.4	0.5	0.4	0.7±0.2
20he	0.008	0.05	0.27	0.01	0.007	0.008	0.06±0.04
20hf	0.04	0.18	0.24	0.06	0.65	0.21	0.2±0.1

3. Поведение 2-замещенных индолов в реакциях с неперделными нитросоединениями в муравьиной кислоте в присутствии фосфористой

Хотя гетероциклические соединения с фрагментом 4'-H-спиро[индолин-3,5'-изоксазола] и 4'-H-спиро[индол-3,5'-изоксазола] не встречаются в природе, эти молекулы подобны синтетическим лекарственным, которые продемонстрировали многообещающую противомикробную, противогрибковую и противоопухо-

левую активность. Они также используются в качестве промежуточных продуктов в синтезах природных пирролидиноиндолиновых алкалоидов и их аналогов. Неудивительно, что получение этих структур находится в центре внимания многих исследовательских групп по всему миру. Как правило, такой спиро-гетероциклический каркас может быть получен посредством кислотно-катализируемой 1,5-спироциклизации монооксидов 3-ен-2,5-дионов, [3 + 2] - циклоприсоединения нитрилоксидов к 3-метиленоксиндолам, 3,5-спироциклизации или катализируемого металлом селективного винилирования оксидов изатина винилбороновыми кислотами. Следует отметить, что все эти методы удалось осуществить исключительно с использованием изатинов, которые позволяют получить различные производные 4'-*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазол]-2-она. Однако, насколько нам известно, в настоящее время нет способов получения веществ, содержащих заместитель на основе углерода (алкил, арил или гетарил) у С-2 индольного фрагмента спироциклического каркаса. В этой работе мы хотим сообщить об эффективном и высоко диастереоселективном пути к 4'-*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолам] (**29**), проходящему через необычную формальную [4 + 1] реакцию циклоприсоединения с участием нитроалкена в виде 1,4-CCNO-диполя и нуклеофильного С-3 положения индола как диполярофильного С1-фрагмента.

Как отмечалось в начале реферата, мы случайно наблюдали необычное явление – частичное восстановление гидроксамовых кислот в ПФК в присутствии соединений трехвалентного фосфора. Мы решили оптимизировать условия реакции. В качестве соединения трехвалентного фосфора использовалась фосфористая кислота (к сожалению, мы не знали, что фосфор в этом соединении пятивалентный). Неожиданно оказалось, что основным продуктом являются 4'-*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы].

Молекулярная структура **29aa** была однозначно подтверждена методом рентгеновской кристаллографии (рис. 4). Примечательно, что этот продукт был сформирован с идеальной (3*R**,4'*S**)- диастереоселективностью, как показано. Этот вывод оправдал дальнейшие усилия по оптимизации условий реакции для селективного синтеза 3-индолинонов **29**. Далее, мы проверили реакцию в при-



Рис. 4 Структура соединения **29aa** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 1834625)

сутствии 2 экв. фосфористой кислоты в различных органических средах. Было обнаружено, что **29aa** можно получить с хорошим выходом, если реакцию проводить в течение 45 мин в смеси H_3PO_3 / HCOOH при комнатной температуре (**схема 11**). Следует отметить, что образование **29aa** вместе с нитроалканом **7aa** наблюдалось в реакции между **2a** и **3a** в присутствии других сильных кислот Бренстеда (таблица 2). Более слабые кислоты (такие как уксусная или бен-

зойная) катализировали присоединение по Михаэлю, образуя **7aa** в качестве единственного продукта. Реакция в присутствии фосфористой кислоты (4 экв.) давала почти количественный выход **29aa** (таблица 2, позиция 6). Также было показано, что эта циклизация может протекать в присутствии каталитических количеств H_3PO_3 (10 мол.%), но очень медленно, требуя очень большого времени, чтобы достичь приблизительно 60% конверсии. Учитывая относительно низкую стоимость этого катализатора, мы решили использовать его в избытке.

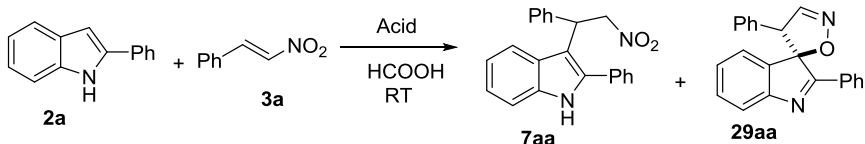
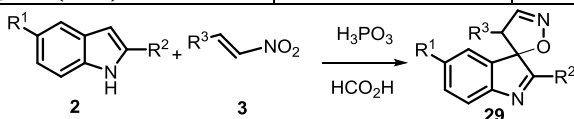


Схема 11

Таблица 2. Оптимизация синтеза **29aa**.

№	Кислота (время, ч)	7aa (выход, %)	29aa (выход, %)
1	CF_3COOH (1.5)	82	10
2	H_3PO_4 (1.5)	13	76
3	$\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1.5)	60	8
4	H_2SO_4 (1.5)	0	33
5	HCOOH (1.5)	83	8
6	H_3PO_4 (0.75)	0	98



29aa: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Ph}$ (96%); **29ac**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$, $\text{R}^3=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (86%); **29ad**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$, $\text{R}^3=4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (94%); **29ae**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$, $\text{R}^3=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (83%); **29as**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$, $\text{R}^3=\text{C}_6\text{H}_{13}$ (73%); **29at**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$, $\text{R}^3=i\text{-Pr}$ (71%); **29ba**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{Ph}$ (44%); **29ca**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3=\text{Ph}$ (91%); **29da**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=2\text{-C}_{10}\text{H}_7$, $\text{R}^3=\text{Ph}$ (77%); **29ea**: $\text{R}^1=i\text{-Pr}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Ph}$ (91%); **29ec**: $\text{R}^1=i\text{-Pr}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$, $\text{R}^3=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (84%); **29ia**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=2\text{-tienyl}$, $\text{R}^3=\text{Ph}$ (72%); **29ja**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3=\text{Ph}$ (86%); **29ka**: $\text{R}^1=5\text{-MeO}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Ph}$ (90%); **29ar**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$, $\text{R}^3=2\text{-furyl}$ (62%); **29la**: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=2,3\text{-dihydrobenzo[b]-[1,4]dioxin-6-yl}$, $\text{R}^3=\text{Ph}$ (74%).

Схема 12

Оптимизировав условия, мы приступили к изучению масштабов и ограничений этого преобразования. Сначала мы проверили реакционную способность индола **2a** по отношению к нитростиролам, имеющим различные заместители при С-4 (**3a,c-e**). Все эти реакции дали соответствующие спираны **29aa,ac-ae** с превосходными выходами (схема 12). Реакции **2a** с нитроолефинами, несущими первичные (**3s**) или вторичные (**3t**) алкильные заместители, оказались несколько менее эффективными, реагировали медленнее, около 2 ч для полного превращения, но выходы соответствующих продуктов **29as** и **29at** были достаточно высокими (схема 12). Также следует отметить, что 2- (трифторметил) и 2- (метокси-

карбонил) -1*H*-индолы вообще не давали спироциклических продуктов даже при температуре 50 °С. Исходные материалы были выделены без изменений в обоих случаях. Наконец, мы проверили возможность введения заместителей в арильное кольцо индола. 5-Изопропил-2-фенил-1*H*-индол (**2e**) плавно реагировал в стандартных условиях реакции с обоими нитростиролами **3a** и **3c** с получением соответствующих продуктов с высокими выходами. Аналогичным образом, 5-метокси- и 7-хлорзамещенные индолы также легко вступали в реакцию.

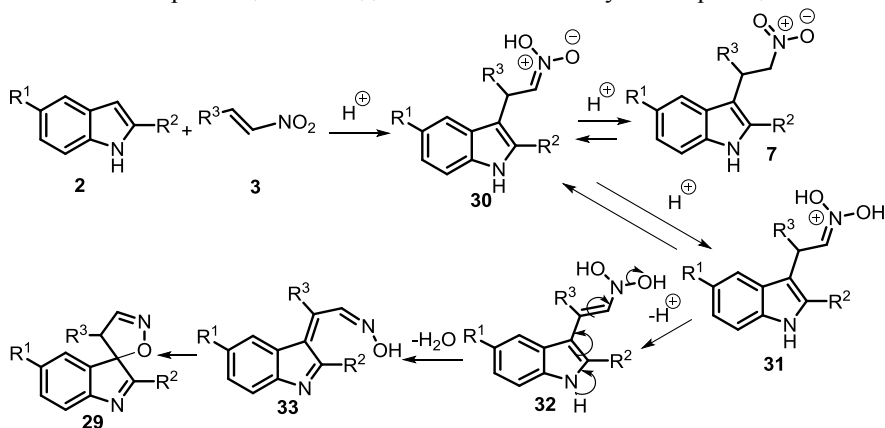


Схема 13

Анализ полученных экспериментальных данных привел нас к предложению следующего механизма (**схема 13**). Пониженная нуклеофильность индолов с электронодефицитными заместителями в положении С-2 на этой стадии объясняет неудачные реакции таких субстратов (см. выше). Следует подчеркнуть, что надлежащий кислотно-щелочной баланс очень важен для успешной спироциклизации. Кислота должна быть достаточно сильной для начальной активации нитрогруппы в соединениях **3**, но в то же время она должна быть достаточно слабой, чтобы его сопряженное основание могло депротонировать соединения **31** и **32**.

В заключении хочется отметить, что нитроалкены были успешно использованы в качестве синтетических эквивалентов 1,4-диполей типа CCNO в высокостереоселективной реакции формального (4 + 1) - циклоприсоединения индолов в фосфористой кислоте с получением производных 4'-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] **29**.

Выводы

1. Разработан новый метод, позволяющий вводить ацетонитрильную функцию в ароматические или гетероароматические субстраты посредством электрофильного ароматического алкилирования нитроалкенами и последующей восстановительной дегидратацией. Показано, что 2-(индол-3-ил)-2-арилзамещенные ацетонитрилы обладают низкой противораковой активностью.

2. Найдены эффективные для образования С-С-связи каскадные превращения, включающие сопряженное нуклеофильное присоединение индолов к 2-нитростиролам с последующим восстановительным преобразованием группы CH_2NO_2 в карбоксамидную функцию. Исследование SAR их противоопухолевой активности позволило определить ряд соединений с наномолярной противораковой активностью по отношению к опухолям с высокой лекарственной устойчивостью.
3. Обнаружена новая реакция между 2-(2-аминофенил)индолами и нитроалкенами. Эта новая трансформация позволяет осуществить синтез 5*H*- и 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолиновых скелетов, включая структуры, которые были недоступны с помощью ранее описанных методов.
4. Биологические исследования полученной библиотеки аналогов алкалоида изокриптолепина позволили обнаружить соединения, обладающие наномолярной активностью по отношению к большому ряду раковых клеток.
5. Установлено, что нитроалкены могут выступать в качестве синтетических эквивалентов 1,4-диполей типа CCNO в высокодистереоселективной формальной (4 + 1) реакции циклоприсоединения индолов в фосфористой кислоте с получением производных 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов].

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах перечня ВАК (Web of Science)

1. Aksenov, A.V. Nitroalkenes as surrogates for cyanomethyl species in a one-pot synthesis of non-symmetric diarylacetonitriles./ A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, Z.V. Dzhandigova, D.A. Aksenov, M. Rubin // RSC Adv., - 2015. – 5. – pp. 106492-106497.
2. Aksenov, A.V. Direct reductive coupling of indoles to nitrostyrenes en route to (indol-3-yl)acetamides./ A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, Z.V. Dzhandigova, D.A. Aksenov, L.G. Voskressensky, V.G. Nenajdenko, M. Rubin // RSC Adv., - 2016. – 6. – pp. 93881-93886.
3. Aksenov, A.V. Unexpected cyclization of 2-(2-aminophenyl) indoles with nitroalkenes to furnish indolo[3,2-*c*] quinolones./ A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, G.D. Griaznov, N.A. Aksenov, L.G. Voskressensky, M. Rubin // Org. Biomol. Chem., - 2018. – 16. – pp. 4325-4332.
4. Aksenov, N.A. A nitroalkane-based approach to one-pot three- component synthesis of isocryptolepine and its analogs with potent anti-cancer activities./ N.A. Aksenov, A.V. Aksenov, A. Kornienko, A. De Carvalho, V. Mathieu, D.A. Aksenov, S.N. Ovcharov, G.D. Griaznov, M. Rubin // RSC Adv., - 2018. – 8. – pp. 36980–36986.
5. 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. – 54. – pp. 13260-13263.

6. Segat, G. C. A new series of acetohydroxamates shows in vitro and in vivo anticancer activity against melanoma./ G.C. Segat, G.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*, -2019. -doi: 10.1007/s10637-019-00849-6.

Тезисы докладов и статьи в других изданиях

7. Aksenov, A.V. A new approach to antimalarial alkaloid isocryptolepine synthesis./ A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, A.N. Smirnov, M.A. Rubin, N.A. Aksenov. // Book of abstracts International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015" Professor A.N. Kost 100th Anniversary. - Moskow MSU, 18-23 October – 2015. – P. 269.
8. Aksenov, A.V. Phosphorous acid as effective catalyst in spiro[indole-3,5'-isoxazoles] synthesis./ A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, I.V. Aksenova, D.A. Aksenov. // Dombay organic conference cluster "DOCC-2016" Book of abstracts. 29th May – 04th June, 2016 Dombay Russia, - Stavropol: NCFU, – 2016. – P. 77.
9. Аксенов, Д.А. Метод синтеза (индол-3-ил)ацетамидов путем прямого восстановительного сочетания индолов с нитростиролами./ Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, В.Г. Ненайденко, З.В. Джандигова, А.В. Аксенов. // Сборник тезисов научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность». Красновидово 13-18 января 2017 года. – М:МГУ. – 2017. – С. 54.
10. Аксенов, А.В. Индолы как аналоги енаминов в синтезе природных соединений и их производных для медицинской химии./ А.В. Аксенов, Н.А. Аксенов, Д.А. Аксенов. // V Всероссийская конференция с международным участием «Енамины в органическом синтезе». Пермь 23-26 октября 2017 г. – ООО «Астер диджитал». – 2017. – С. 11.
11. Аксенов, Н.А. Прямой метод синтеза 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в среде H_3PO_3 . / Н.А. Аксенов, Д.А. Аксенов, И.В. Аксенова, А.В. Аксенов. // Современные аспекты химии: материалы V молодежной школы-конференции Перм. гос. нац. исслед. ун-т. – Пермь. – 2018. – С. 101.
12. Аксенов, Н.А. Реакции непредельных нитросоединений с индолами в присутствии соединений трехвалентного фосфора. / Н.А. Аксенов, Д.А. Аксенов, А.В. Аксенов, М. Рубин. // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии, г. Владикавказ, 10-14 сентября 2018 года. – Ставрополь: СКФУ. – 2018. – С. 168.

13. Аксенов, Д.А. Особенности реакций индолов и непредельных нитросоединений в присутствии трехвалентного фосфора. / Д.А. Аксенов, А.В. Аксенов, Н.А. Аксенов, М. Рубин. // Сборник тезисов докладов Четвёртого Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – М. : «Перо», 2018. – С. 5.
14. Аксенов, Д.А. Метод синтеза (индол-3-ил)ацетамидов путем прямого восстановительного сочетания индолов с нитrostиrolами./ Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, М. Рубин, А.А. Рубачева, К.А. Горобец, А.В. Аксенов. // Сборник тезисов научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность». Красновидово 18-21 января 2019 года. – М:МГУ. – 2019. – С. 32.
15. Aksenov, A.V. Unusual result of Michael addition of indoles to nitrostyrenes. / A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, M. Rubin. // Успехи синтеза и комплексообразования = Advance in synthesis and complexing: сборник тезисов пятой Международной научной конференции: в 2 ч. Москва, РУДН, 22-26 апреля 2019 г. Ч.1 Секция органической химии – М:РУДН – 2019. – С. 34.
16. Aksenov, D.A. Unsaturated nitro compounds in reaction with indoles in the presents of trivalent phosphorus compounds. / D.A. Aksenov, N.A. Aksenov, M. Rubin, A.A. Rubacheva, K.A. Gorobec, A.V. Aksenov. // Успехи синтеза и комплексообразования = Advance in synthesis and complexing: сборник тезисов пятой Международной научной конференции: в 2 ч. Москва, РУДН, 22-26 апреля 2019 г. Ч.1 Секция органической химии – М:РУДН – 2019. – С. 93.
17. Aksenov, A.V. Synthesis substrates with high anti-cancer and anti-parasitic activity based on a new type of reactivity of aliphatic nitro compounds. / A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, M. Rubin // 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants. MedChem Russia, Abstract book – Ekaterinburg. –2019. – P.8
18. Aksenov, D.A. A behavior of unsaturated nitro compounds in reactions with indoles in PPA in the presence of trivalent phosphorus. / D.A. Aksenov, N.A. Aksenov, M. Rubin, A.A. Rubacheva, K.A. Gorobec, A.V. Aksenov // Book of abstracts Markovnikov congress of organic chemistry Moscow-Kasan – 2019. – P. 223.