

ФИО соискателя Антропов Сергей Михайлович

Название диссертации «Синтез новых типов пери-аннелированных индолов на основе превращений 2-(3-формилиндол-4-ил)циклопропан-1,1-диэфиров»

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

12 августа 2025 года

Дата приема к защите

15 августа 2025 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК

<https://vak.gisnauka.ru/ru/dissertation-council-cabinet/0.00222201/applicant-card/118195106001/>

21 августа 2025 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

*На правах рукописи*



**Антропов Сергей Михайлович**

**Синтез новых типов *пери*-аннелированных индолов на основе превращений 2-(3-  
формилиндол-4-ил)циклопропан-1,1-диэфиров**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Лаборатории направленной функционализации органических молекулярных систем (№33) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ**

**Трушков Игорь Викторович,**

доктор химических наук, доцент, заведующий  
Лабораторией направленной  
функционализации Органических  
молекулярных систем №33 Института  
органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ**

**Негребецкий Вадим Витальевич,**

доктор химических наук, профессор РАН,  
директор научно-испытательного центра  
ИФМХ, директор института фармации и  
медицинской химии, заведующий кафедрой  
химии ИФМХ

**Зайцев Владимир Петрович,**

кандидат химических наук, доцент-  
исследователь кафедры органической химии  
РУДН

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ**

ФГБУН Новосибирский институт  
органической химии им. Н. Н. Ворожцова  
Сибирского отделения РАН

Защита диссертации состоится «22» октября 2025 г. в 11<sup>00</sup> часов на заседании Диссертационного совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>. Автореферат размещён на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
24.1.092.01 ИОХ РАН  
доктор химических наук



Г.А. Газиева

## Общая характеристика работы

**Актуальность работы.** *Пери*-аннелированные индолы представляют собой класс соединений, вызывающий повышенный интерес исследователей вследствие их востребованности в медицинской химии и фармакологии. На данный момент известно значительное количество природных соединений и их аналогов, содержащих этот структурный фрагмент, которые проявляют важную биологическую активность. Так чаноклавин стимулирует дофаминовые D<sub>2</sub> рецепторы в мозгу; рукапариб, ингибитор PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы), используется при лечении рака, а дегидробуфотенин, выделяемый из околоушных желез южноамериканской жабы *Bufo marinus*, демонстрирует противовирусную и противогрибковую активность. Особое место среди подобных индолов занимают полициклические соединения, содержащие бициклические системы, *пери*-аннелированные к индольному ядру. Например, близкий структурный аналог эргоалкалоидов перголид используется для лечения болезни Паркинсона и некоторых других заболеваний.

Поэтому разработка новых стратегий синтеза *пери*-аннелированных индолов, получение новых типов этих соединений и исследование их биологического потенциала являются актуальными задачами современной органической химии. Данная диссертационная работа демонстрирует новый подход к созданию *пери*-аннелированных индолов, основанный на превращениях донорно-акцепторных (ДА) циклопропанов. Многообразие их реакционной способности позволяет конструировать разнообразные полициклические каркасы, содержащие фрагмент *пери*-аннелированного индола, в том числе из одного и того же субстрата.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Хотя методы синтеза *пери*-аннелированных индолов изучаются более 60 лет и включают в себя различные процессы, включая реакции кросс-сочетания, аминирования и другие, все эти методы обладают своими недостатками и предназначаются для синтеза конкретных полициклических каркасов. Среди них имеются единичные примеры синтеза *пери*-аннелированных индолов с использованием донорно-акцепторных циклопропанов, основанные на взаимодействии последних с 3-незамещенными индолами, содержащими электрофильную группу при атоме С(4) индольного цикла. В данной диссертационной работе мы предлагаем стратегию синтеза, позволяющую получать по меньшей мере 5 различных полициклических каркасов, содержащих фрагмент *пери*-аннелированного индола наряду с другими важными фармакоформными фрагментами, из 2-(1-алкил-3-формилиндол-4-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилатов. Эти субстраты позволяют реализовать, в зависимости от условий реакции, различные домино процессы, включающие взаимодействие нуклеофила с формильной группой и дальнейшие внутримолекулярные превращения с участием фрагмента ДА циклопропана. Циклопропаны этого типа стали объектом целенаправленного исследования в 2000-е



годы, к настоящему времени реакции с их участием стали отточенным синтетическим инструментом, но широкое разнообразие реакционной способности ДА циклопропанов по-прежнему открывает широкие возможности для их изучения и применения в новых превращениях. В данной работе были реализованы новые домино реакции, включающие атаку упомянутых выше субстратов нуклеофилами. При использовании анилинов образующийся имин *in situ* вступал в реакцию (3+2)-кросс-циклоприсоединения к ДА циклопропану с образованием ранее неизвестного каркаса 10-арил-1-метил-1,3,5,6-тетрагидро-4*H*-3,6-эпиминоциклогепта[*cd*]индола, в котором к индольному ядру, являющемуся важным фармакофором, *пери*-аннелирован фрагмент тропана, другого важного фармакофора. При взаимодействии с бензиламинами в схожих условиях, данный каркас являлся минорным продуктом или не образовывался вовсе, а основным продуктом был другой тетрациклический каркас – 4-алкил-1-метил-3,4,5,6-тетрагидро-1*H*-3,6-метаноазепино[3,4,5-*cd*]индола. С другой стороны, при использовании гидразинов первоначальный продукт, гидразон, вступал в реакцию нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторного циклопропана с образованием диметил-[(5-арил-1-метил-5,6-дигидро-1*H*-[1,2]дiazепино[4,5,6-*cd*]индол-6-ил)метил]пропандиоата, трициклический каркас которого входит в структуру лекарства памипариба. Кроме того, полученные продукты обладают потенциалом для дальнейшего усложнения структуры и получения на их основе новых аналогов природных соединений, что также продемонстрировано в нашей работе на примере получения новых типов полициклических соединений. Структуры всех полученных продуктов позволяют ожидать проявления различных типов биологической активности, поэтому для части соединений был проведен первичный скрининг биоактивности, заключавшийся в определении цитотоксичности по отношению к клеткам рака толстой кишки человека HT-29.

**Цель работы.** Целью данной работы была разработка общей стратегии синтеза *пери*-аннелированных индолов, основанная на использовании индол-замещенных ДА циклопропанов и методов получения новых типов *пери*-аннелированных индолов.

Достижение данной цели потребовало решения следующих задач:

- 1) Подбор производного индола, оптимального для получения различных типов *пери*-аннелированных индолов путем домино превращений.
- 2) Исследование домино реакций выбранного соединения с разнообразными первичными аминами.
- 3) Исследование домино реакций выбранного соединения с гидразинами.
- 4) Поиск путей синтеза других *пери*-аннелированных индолов путем постмодификаций полученных продуктов с дальнейшим усложнением их структуры.
- 5) Проведение первичного скрининга биологической активности полученных *пери*-аннелированных индолов.

**Достоверность полученных результатов.** Строение всех новых соединений определено с помощью комплекса физико-химических методов исследований: методов одномерной ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , DEPT) и двумерной (HSQC и HMBC  $^{13}\text{C}$ — $^1\text{H}$ , COSY  $^1\text{H}$ — $^1\text{H}$ , NOESY) ЯМР спектроскопии; ИК-спектроскопии; масс-спектрометрии высокого разрешения; рентгеноструктурного анализа и данных элементного анализа.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 3 статьи в рецензируемых журналах, индексируемых базами Web of Science и Scopus, в том числе две в журналах 1 квартиля, и 5 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

**Личный вклад автора** состоял в поиске и анализе научной информации по теме диссертации, участии в планировании стратегии исследования, осуществлении описанных в работе экспериментов, выделении и характеристике новых соединений при помощи физико-химических методов анализа, а также в написании чернового варианта всех представленных статей.

**Структура диссертации.** Работа состоит из введения, обзора литературы, посвященного внутримолекулярным реакциям циклоприсоединения и нуклеофильного замещения донорно-акцепторных циклопропанов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Материал изложен на 138 страницах, включает 17 рисунков, 95 схем и 9 таблиц. Список литературы включает 91 наименование. Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект 24-13-00255).

### Основное содержание работы

ДА циклопропаны зарекомендовали себя как отличные многофункциональные строительные блоки в современном органическом синтезе, в том числе при создании сложных полициклических систем. Они выделяются высокой реакционной способностью и хемо-, регио- и стереоселективностью процессов с их участием. Кроме того, ДА циклопропаны предоставляют широкое обилие возможностей для взаимодействия с различными реакционными центрами. В данной работе мы демонстрируем использование многообразия реакционной способности ДА циклопропанов для получения различных типов *пери*-аннелированных индолов из 2-(1-алкил-3-формил-индол-4-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилатов **1** (схема 1). Так при взаимодействии субстрата **1a** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) с первичными аминами **2** нами были получены соединения **3**, содержащие тропановый фрагмент, *пери*-аннелированный к индольному ядру. Это достигается в результате осуществления домино процесса, включающего образование имида и последующую реакцию (3+2)-кросс-циклоприсоединения. Исключение составили реакции с бензиламинами **4**, в реакциях которых соединения **3** оказались минорными продуктами (или не образовывались вовсе), а основными продуктами стали изомерные тетрациклы **5**. Мы нашли, что взаимодействие субстратов **1** с ароматическими гидразинами **6** протекает как домино реакция, включающая внутримолекулярное нуклеофильное раскрытие ДА циклопропана. Это приводит к образованию *пери*-

аннелированных индолов **7**, трициклический каркас которых является частью структуры лекарственного средства памипариба. Наконец, разнообразные превращения трициклов **7** позволили получить другие сложные полициклические продукты **8** и **9**.

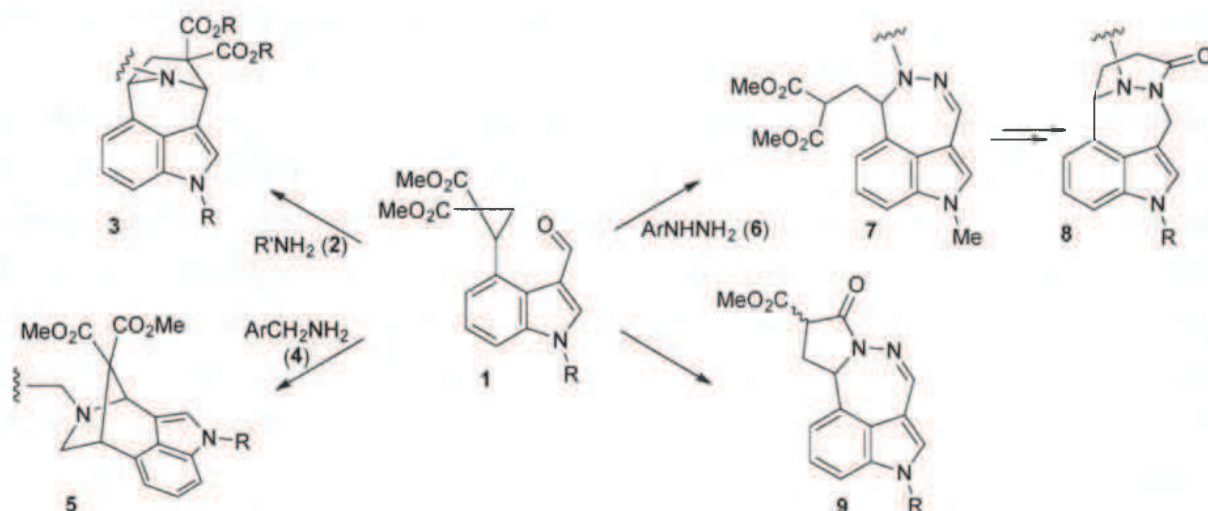


Схема 1

Синтез субстратов **1** осуществлялся в 4 стадии из коммерчески доступного 4-формилиндолола (**10**) по описанным в литературе методикам (схема 2).

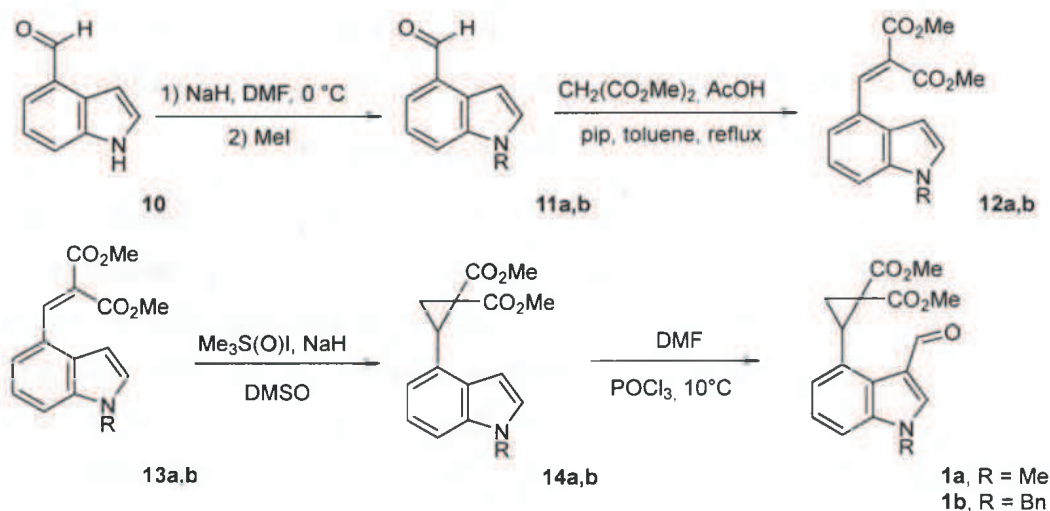


Схема 2

На первой стадии индольный атом азота алкилировали метилиодидом. Продукт **11** вводили в реакцию Кневенагеля, ведущую к образованию алкена **12**. Его циклопропанирование осуществляли по методу Кори-Чайковского, после чего в положение 3 индола вводилась формильная группа при помощи реакции Вильсмейера-Хаака.

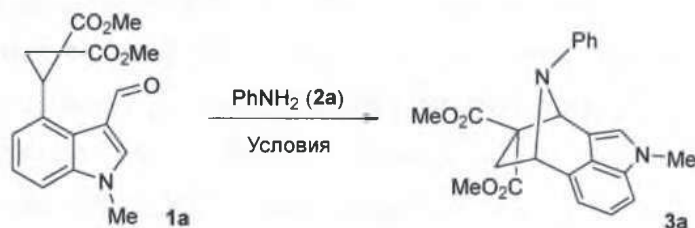
### 1. Взаимодействие циклопропана **1a** с анилинами. Получение тропаноиндолов **3**

Мы начали изучение потенциала нашей синтетической стратегии с осуществления реакции субстрата **1a** с анилином (**2a**). Мы нашли, что целевая реакция протекает даже в отсутствие катализатора с образованием продукта **3a**, но его максимальный выход в этом случае составил только 31%, поэтому ключевым фактором улучшения



результата стал подбор кислоты Льюиса (Таблица 1). Ее роль заключается в активации ДА циклопропана путем координации по акцепторным группам, что увеличивает поляризацию связи между атомами углерода, несущими донорный и акцепторные заместители, а при использовании сильных кислот Льюиса приводит к раскрытию малого цикла с образованием цвиттер-иона. В результате оптимизации мы установили, что максимальный выход продукта **3a** (85%) достигается при кипячении эквимольных количеств **1a** и **2a** в ацетонитриле в присутствии 10 мол. % Yb(OTf)<sub>3</sub> и молекулярных сит 4Å в течение 4 часов. Нужно отметить, что соединения, содержащие тропановый фрагмент, *пери*-аннелированный к индольному ядру, ранее не были описаны.

**Таблица 1.** Оптимизация условий получения тропаноиндола **3a**.



| Опыт | Загрузка<br><b>2a</b> (экв.) | Кислота Льюиса<br>(мол %)                                  | Растворитель                    | Температура | Время, ч | Выход <b>3a</b> , % |
|------|------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------|----------|---------------------|
| 1    | 1.2                          | -                                                          | MeOH                            | reflux      | 72       | 19                  |
| 2    | 3                            | -                                                          | MeOH                            | reflux      | 20       | 31                  |
| 3    | 1.2                          | -                                                          | AcOH                            | reflux      | 72       | Следы               |
| 4    | 1.2                          | Sc(OTf) <sub>3</sub> (20)                                  | MeOH                            | reflux      | 20       | 43                  |
| 5    | 1.2                          | Sn(OTf) <sub>2</sub> (20)                                  | MeOH                            | reflux      | 11       | 48                  |
| 6    | 3                            | Sn(OTf) <sub>2</sub> (20)                                  | MeOH                            | 25 °C       | 72       | 16                  |
| 7    | 1.2                          | Sn(OTf) <sub>2</sub> (20)                                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | reflux      | 11       | 39                  |
| 8    | 1.2                          | Sn(OTf) <sub>2</sub> (20)                                  | CH <sub>3</sub> CN              | reflux      | 11       | 48                  |
| 9    | 1.2                          | Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (20) | CH <sub>3</sub> CN              | reflux      | 3.5      | 52                  |
| 10   | 1.2                          | Yb(OTf) <sub>3</sub> (20)                                  | CH <sub>3</sub> CN              | reflux      | 3.5      | 70                  |
| 11   | 1                            | Yb(OTf) <sub>3</sub> (20)                                  | CH <sub>3</sub> CN              | reflux      | 3.5      | 70                  |
| 12   | 1                            | Yb(OTf) <sub>3</sub> (20)                                  | CH <sub>3</sub> CN              | reflux      | 2        | 75                  |
| 13   | 1                            | Yb(OTf) <sub>3</sub> (10)                                  | CH <sub>3</sub> CN              | reflux      | 2        | 77                  |
| 14   | 1                            | <b>Yb(OTf)<sub>3</sub> (10)</b>                            | <b>CH<sub>3</sub>CN</b>         | reflux      | 4        | <b>85</b>           |

Вооружившись оптимизированными условиями реакции, мы синтезировали серию 10-арил-1-метил-1,3,5,6-тетрагидро-4*H*-3,6-эпиминоциклогепта[*cd*]индолов **3** с целью определения границ применимости нашего метода (схема 3). Для этого мы варьировали вводимые в реакцию первичные амины **2**, прежде всего анилины. Было обнаружено, что электронные эффекты заместителей бензольного кольца оказывают умеренное влияние на результат взаимодействия. Так, в реакциях с *n*-анизидином (**2b**)



и *n*-толуидином (**2c**) тетрациклические соединения **3b** и **3c** были получены с выходами 86 и 77% соответственно. *n*-(Трифторметокси)анилин (**2d**) образовал продукт **3d** с выходом 65%, а реакция *n*-хлоранилина (**2e**) показала промежуточную эффективность: целевой продукт **3e** был получен с выходом 73%. При этом несущие акцепторные группы в *para*-положении 4-(трифторметил)анилин (**2f**) и 4-нитроанилин (**2g**) дали целевые продукты с умеренными выходами 74% и 50% соответственно. Стоит отметить, что в реакционной смеси последнего превращения не наблюдалось ни исходного субстрата, ни соответствующего имина, что свидетельствует о полной конверсии и о том, что уменьшение выхода связано с протеканием побочных процессов. Таким процессом может быть, например, внутримолекулярное (3+2)-кросс-циклоприсоединение в исходном соединении **1a** между фрагментом ДА циклопропана и альдегидной группой; исследование этой реакции описано далее. 3,4-Диалкоксианилины **2h** и **2i**, *m*-анизидин (**2j**) и 3,4,5-триметоксианилин (**2n**) образовали соответствующие продукты с сопоставимыми выходами 62–71%. Соединения **3k** и **3m**, полученные в результате взаимодействия циклопропана **1a** с 3-хлоранилином (**2k**) и 3,5-диметиланилином (**2m**) образовывались с высокими выходами (85% и 76% соответственно).

С другой стороны, стерические факторы оказывали критическое влияние на эффективность образования тропаноиндолов **3**. Анилины, содержащие *орто*-заместители, образовывали целевые продукты с крайне низкими выходами. Так 2,5-диметоксианилин (**2o**) дал соответствующий продукт **3o** с выходом 7%. Стерически затрудненные 1-нафтиламин (**2p**) и 5-аминохинолин (**2q**) образовали соответствующие тропаноиндолы со скромными выходами 17% и 38%. В то же время 6-аминохинолин (**2r**), лишенный такого стерического напряжения, реагировал с очень высокой эффективностью (продукт **3r** был выделен с выходом 82%). Промежуточное положение между ними занимает 4-аминоиндол (**2s**), в котором отталкивание между аминогруппой и атомом водорода в *peri*-положении пятичленного пиррольного кольца меньше, чем соответствующее отталкивание в 5-аминохинолине (**2q**). Такое отталкивание отсутствует в 6-аминохинолине **2r**, поскольку аминогруппа связана не с  $\alpha$ - (*peri*-), а с  $\beta$ -атомом углерода. Действительно, выход продукта **3s** составил промежуточные 50%. Мы осуществили также взаимодействие субстрата **1a** с 6-аминоиндазолом (**2t**), в котором аминогруппа не испытывает стерических затруднений, и получили соединение **3t** с выходом 62%. Не самый высокий выход в данном случае можно объяснить присутствием в первичном амине нескольких нуклеофильных центров и, следовательно, возможностью протекания конкурирующих процессов. Наконец, 3-аминопиразол (**2u**), несмотря на отсутствие заметных стерических затруднений, дал соответствующий продукт **3u** с небольшим выходом 31%. Мы считаем, что умеренный выход **3u** также определяется протеканием побочных процессов, а не электронными или стерическими эффектами.

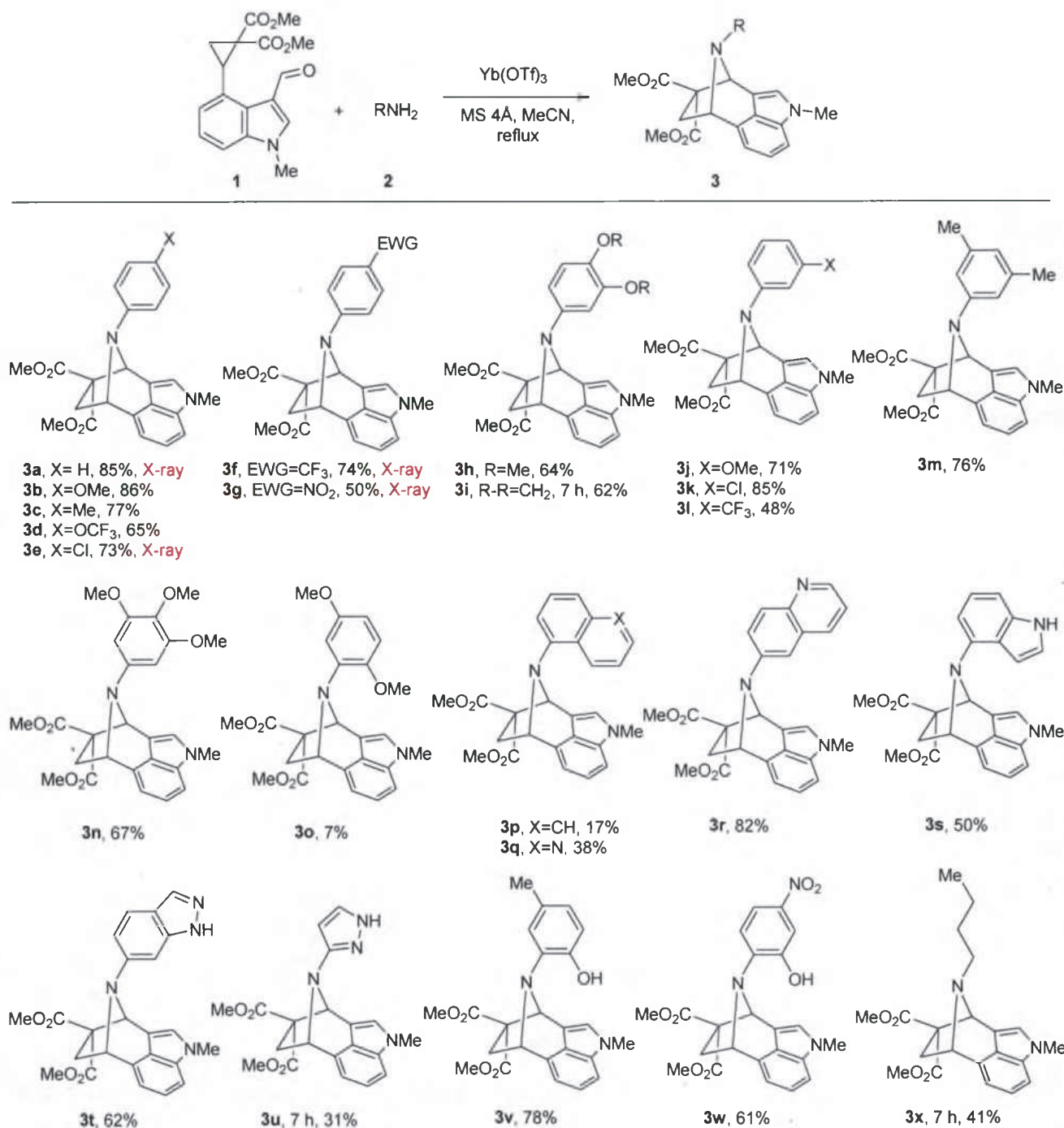
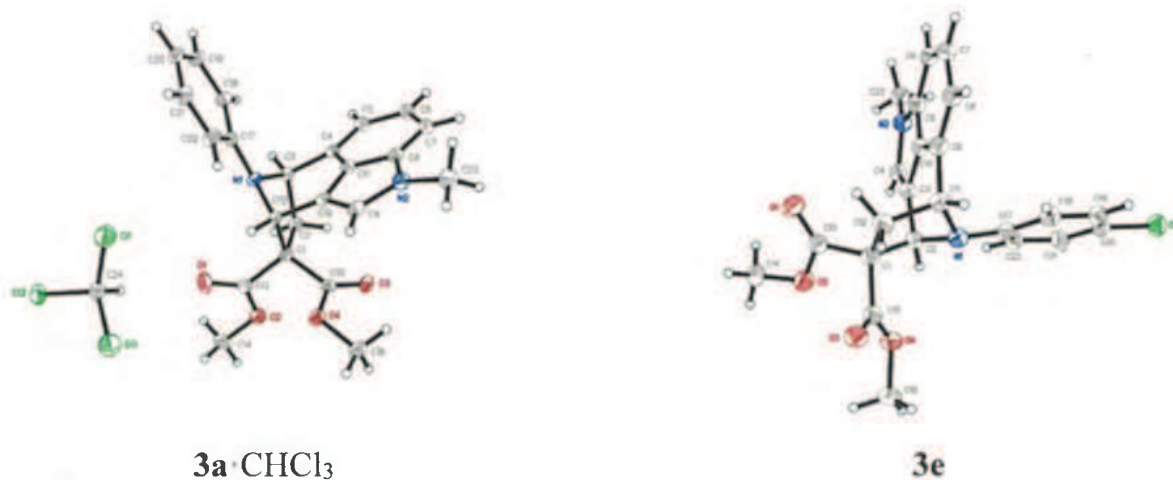


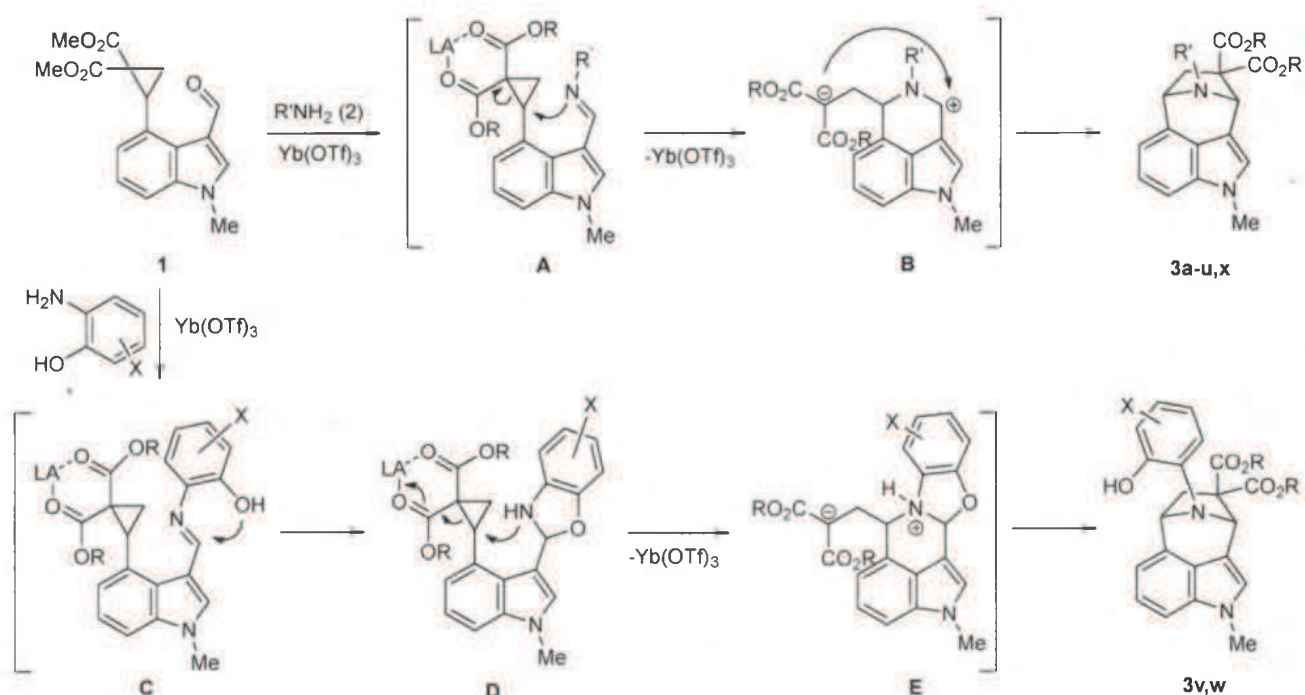
Схема 3

Структуры соединений **3a**, **3e** (Рис. 1), **3f** и **3g** были однозначно доказаны методом рентгеноструктурного анализа.

Предполагаемый механизм образования соединений **3** показан на схеме 4. На первой стадии домино процесса происходит нуклеофильная атака атомом азота анилина по формильной группе субстрата с образованием основания Шиффа **A**. Далее имин *in situ* вступает в поэтапную реакцию (3+2)-кросс-циклоприсоединения с фрагментом ДА циклопропана, включающую нуклеофильную атаку циклопропана атомом азота имина, генерируя цвиттер-ион **B**, с последующей циклизацией цвиттер-иона, в результате чего образуется мостиковая структура **3**.



**Рисунок 1.** Данные РСА соединений **3a** и **3e**.



Из описанной закономерности выбиваются результаты реакций 2-аминофенолов. Так, 2-амино-4-метилфенол (**2v**) и 2-амино-5-нитрофенол (**2w**) прореагировали с ДА циклопропаном **1a** с образованием соответствующих тетрациклических продуктов с хорошими выходами (78% для **3v** и 61% для **3w**). Мы полагаем, что это может быть связано с изменениями в описанном выше механизме протекания домино процесса (схема 4). В реакциях 2-аминофенолов образовавшийся имин **C** вначале взаимодействует с гидроксигруппой фенола с образованием бензоксазолина **D**. Это облегчает как реакцию исходного альдегида с амином, так и дальнейшую атаку атома азота по ДА циклопропану с образованием цвиттер-ионного интермедиата **E**, циклизация которого завершает образование **3**.

С другой стороны, попытки провести аналогичную реакцию с *o*-фенилендиамин не увенчались успехом – они привели к образованию сложной смеси продуктов. Это может быть связано с наличием в *o*-фенилендиамина нескольких нуклеофильных



центров, которые могут взаимодействовать как с циклопропаном, так и со сложноэфирными группами.

ЯМР спектры реакционных смесей, полученных в ходе экспериментов с рядом анилинов, демонстрировали наличие наряду с целевым продуктом некоторого количества субстрата **1a**, соответствующего имина, а также неидентифицированных побочных продуктов. Присутствие в спектре сигнала имина подтверждает предполагаемый нами механизм реакции.

Также для установления границ применимости метода мы ввели в реакцию *n*-бутиламин (**2x**). В классических условиях выход соответствующего тропаноиндола **3x** составил 27%, однако в реакционной смеси был обнаружен непрореагировавший субстрат **1a**. Время превращения было решено увеличить; через 7 часов мы наблюдали полную конверсию циклопропана **1a**. При этом выход целевого продукта увеличился до 41%.

Попытка получить продукт **3** в реакции **1a** с *o*-нитроанилином (**2y**) не увенчалась успехом; вместо него с выходом 57% был выделен продукт **15** (схема 5). Он представляет собой имин, образовавшийся на первой стадии рассматриваемого домино процесса, в котором фрагмент ДА циклопропана подвергся раскрытию водой как нуклеофилом. Подобное раскрытие ДА циклопропана водой не наблюдалось нами в других изученных реакциях субстратов **1** с *N*-нуклеофилами.

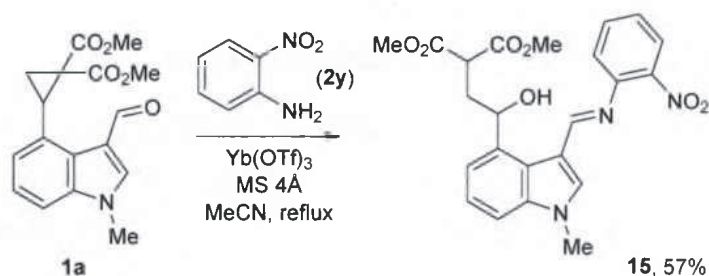


Схема 5

Как упоминалось ранее, в реакции с 4-нитроанилином (**2g**) было зафиксировано образование побочного продукта **16**, образующегося в результате внутримолекулярного (3+2)-кросс-циклоприсоединения альдегидной группы к ДА циклопропану в субстрате **1a** без участия добавленного амина. Это же соединение присутствовало в качестве минорного продукта в реакционной смеси, образовавшейся при взаимодействии индола **1a** с 2-нитроанилином (**2y**). Для получения данного соединения в чистом виде мы кипятили раствор вещества **1a** в ацетонитриле в присутствии Sc(OTf)<sub>3</sub> (схема 6). Продукт **16** был получен со скромным выходом 15%, что определялось низкой конверсией субстрата. Поскольку целью было доказательство возможности протекания указанной реакции, а не достижение препаративного выхода продукта, мы не стали оптимизировать условия проведения процесса для получения более высокого выхода.



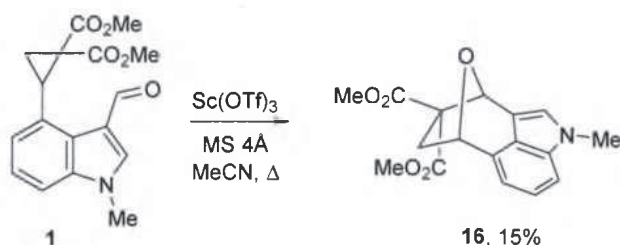


Схема 6

Далее мы решили изучить возможность удаления одной из сложноэфирных групп в продуктах домино-реакции **3**, в том числе с учетом того факта, что природные или синтетические молекулы, применяемые в медицине, насколько нам известно, не содержат малонильный фрагмент. Для достижения этой цели нами было осуществлено деалкоксикарбонилирование соединения **3a** по методу Крапчо. Мы нашли, что реакция протекает хемоселективно с удалением *экзо*-сложноэфирной группы, с неоптимизированным выходом продукта **17** 20% (схема 7).

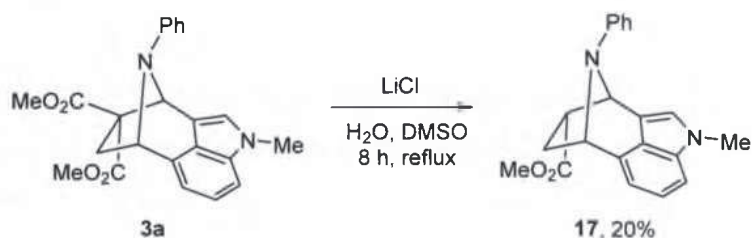


Схема 7

## 2. Взаимодействие циклопропана **1a** с бензиламинами

Далее мы изучили взаимодействие субстрата **1a** с бензиламинами. При попытке осуществить реакцию субстрата **1a** с бензиламином (**4a**) в описанных выше условиях целевой продукт **18a** был получен с выходом 20%. Однако наряду с ним был выделен его изомер **5a** с выходом 13% (схема 8).

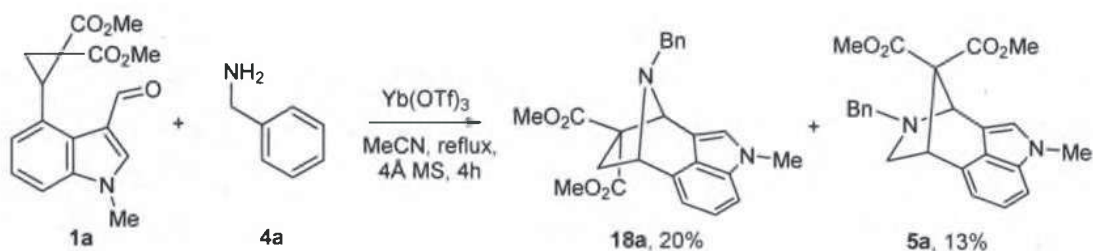


Схема 8

Механизм образования соединения **18a** аналогичен таковому для остальных тропаноиндолов. Изомер **5a** образуется в результате родственной домино реакции, первой стадией которой также является образование имида, а на второй протекает (3+2)-кросс-циклоприсоединение, при котором иминиевый атом азота атакует не метиновый, а метиленовый атом углерода циклопропана (Схема 9).

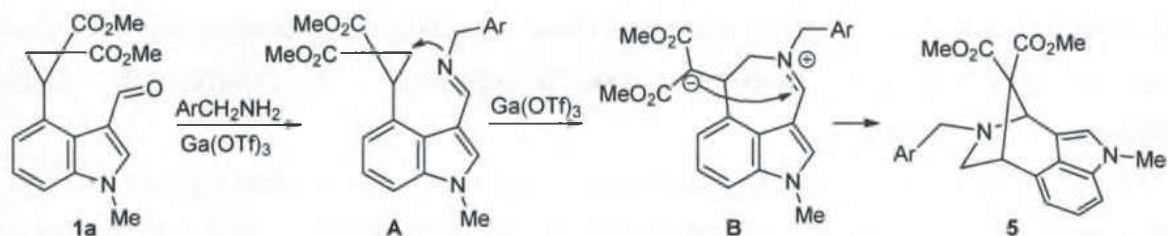
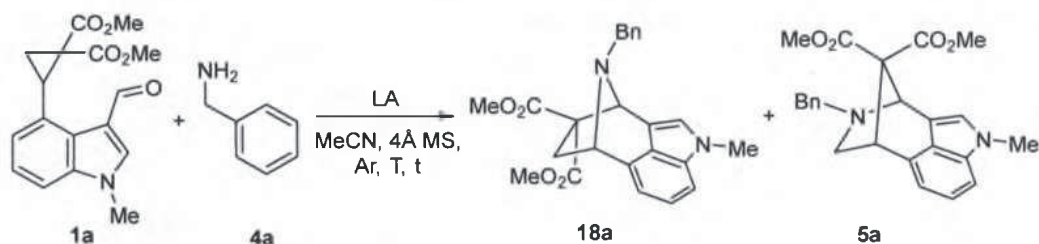


Схема 9

Мы предполагаем, что в данном случае геометрия переходного состояния для превращения интермедиата **A** в **B** такова, что из-за стерических взаимодействий заместителей, находящихся в *peri*-положениях индольного цикла, в нем невозможно эффективное перекрывание  $\pi$ -орбиталей донорного заместителя с  $\sigma^*$ -орбиталью циклопропана. В результате атака нуклеофила на незамещенную  $\text{CH}_2$  группу протекает быстрее, чем атака на замещенный атом углерода.

С целью увеличения выхода нетипичного продукта **5a** мы осуществили оптимизацию условий проведения реакции (Таблица 2). В результате мы нашли, что при кипячении субстрата **1a** с бензиламином **4a** в ацетонитриле в присутствии  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  и молекуляр-ных сит  $4\text{\AA}$  в течение 8 часов в атмосфере аргона тропан **18a** образуется с выходом 12%, а его изомер **5a** с выходом 43%.

Таблица 2. Оптимизация условий получения тропаноиндола **18a** и его изомера **5a**



| Опыт | LA (мол. %)                    | T, °C  | t, ч | Выход <b>18a</b> , % | Выход <b>5a</b> , % |
|------|--------------------------------|--------|------|----------------------|---------------------|
| 1    | $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (10) | reflux | 4    | 20                   | 13                  |
| 2    | $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (10) | 25     | 24   | 17                   | 16                  |
| 3    | -                              | reflux | 4    | -                    | 16                  |
| 4    | $\text{SnCl}_4$ (10)           | reflux | 4    | 2                    | 12                  |
| 5    | $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10) | reflux | 4    | 19                   | 26                  |
| 6    | $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (10) | reflux | 4    | 11                   | 35                  |
| 7    | $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (10) | reflux | 8    | 12                   | 43                  |
| 8    | $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (15) | reflux | 8    | 16                   | 39                  |

Разрыв связи  $\text{CH}_2-\text{C}(\text{EWG})_2$  в химии ДА циклопропанов встречается крайне редко, обычно он реализуется при использовании субстратов, в которых отсутствует эффективное перекрывание между разрыхляющей орбиталью малого цикла и ароматическим донорным заместителем (либо ввиду отсутствия такового, либо из-за геометрии).

ческих ограничений, накладываемых жестким углеродным каркасом). Полученный результат является первым примером такого разрыва в субстрате, где указанные ограничения отсутствуют.

Вооружившись оптимизированными условиями проведения реакции, мы осуществили синтез серии *peri*-аннелированных индолов обоих типов, как содержащих тропановый фрагмент, так и их изомеров (схема 10). С целью определения условий применимости нового метода мы варьировали заместители ароматического кольца бензиламинов. Электронные эффекты заместителей, судя по всему, оказывают незначительное влияние на эффективность реакции. Так содержащие донорные группы 4-метоксибензиламин (**4b**), 3,4-диметоксибензиламин (**4c**) и содержащий акцепторную группу 2-(трифторметил)бензиламин (**4d**) дают соответствующие продукты обоих типов с сопоставимыми выходами 7–14% для соединений **18** и 31–34% для продуктов **5**. В то же время реакции с 2,4-диметоксибензиламином (**4e**) и 3-(аминометил)фураном (**4f**) приводят к образованию лишь следовых количеств соответствующих тропанов при

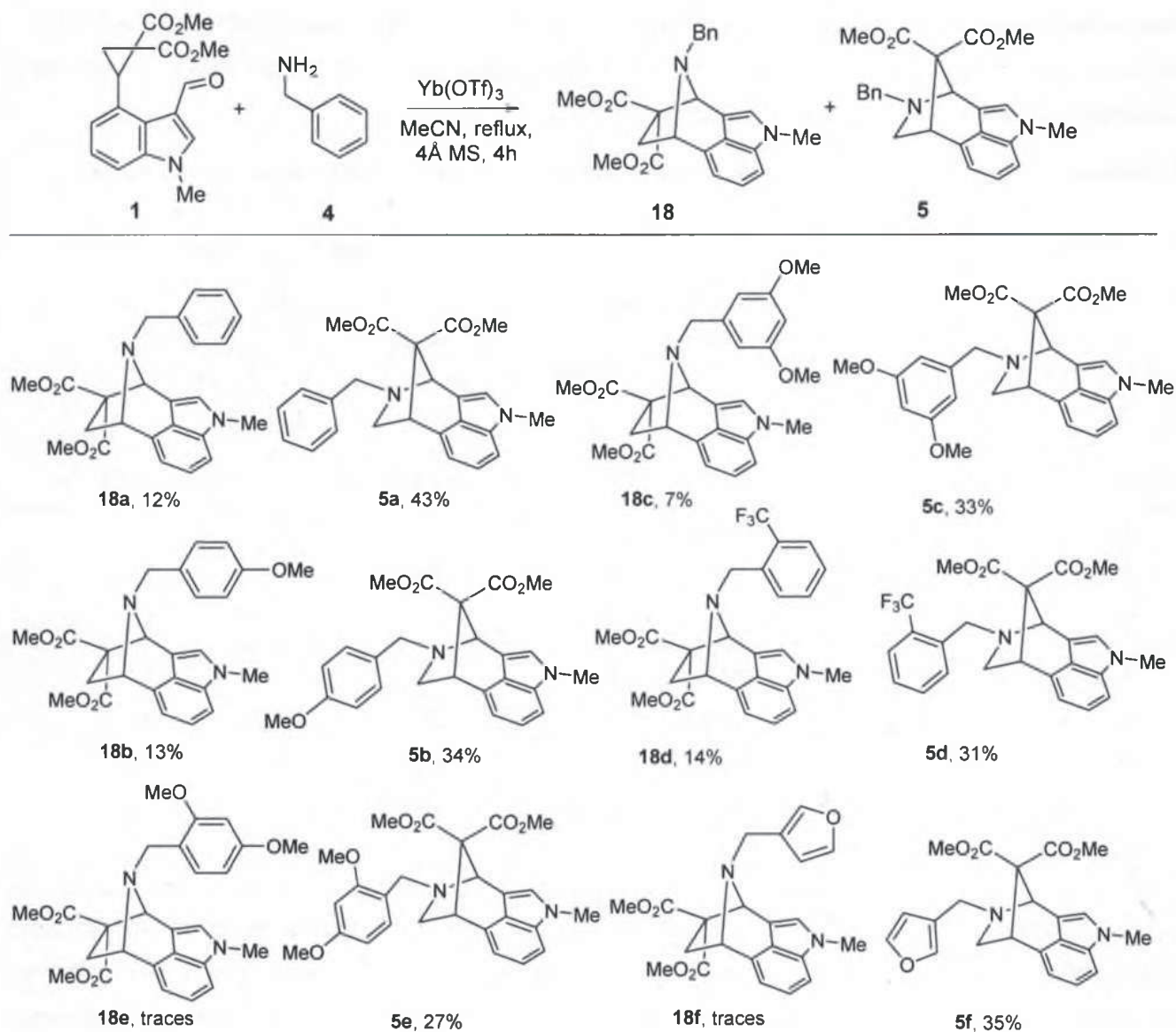


Схема 10

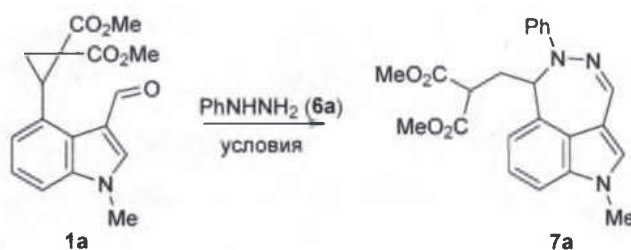
схожем выходе второго изомера, что дает более низкий суммарный выход двух продуктов. Вероятно, это может быть связано с более высокой активностью данных аминов, которая приводит к увеличению вклада побочных процессов.

### 3. Взаимодействие циклопропанов **1** с гидразинами

Несколько направлений реакции реализуется также при взаимодействии субстратов **1** с ароматическими гидразинами; это взаимодействие также протекает как доминирующий процесс. Его первой стадией является нуклеофильная атака терминального атома азота гидразина по формильной группе с образованием соответствующего гидразона. Далее в зависимости от структуры гидразина возможны варианты, ведущие к получению разных типов *пери*-аннелированных индолов. Если образовавшийся гидразон содержит нуклеофильный фрагмент NH, он атакует ДА циклопропан; раскрытие малого цикла сопровождается образованием нового цикла, генерируя диазепино[4,5,6-*cd*]индолы. Если гидразон не содержит NH группы или если этот атом азота деактивирован акцепторным заместителем, с циклопропаном реагирует гидразоновый атом азота, образуя продукты (3+2)-кросс-циклоприсоединения по связи C=N.

Мы провели оптимизацию условий проведения реакции на примере взаимодействия индола **1a** с фенилгидразином (**6a**) и выявили два эффективных метода проведения данного превращения (Таблица 3).

**Таблица 3.** Результаты оптимизации условий проведения реакции между индолом **1a** и фенилгидразином **6a**.



| Опыт | Катализатор (мол. %)                                       | Растворитель                    | Температура | Время, ч | Выход <b>15a</b> , % |
|------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------|----------|----------------------|
| 1    | Yb(OTf) <sub>3</sub> (10)                                  | CH <sub>3</sub> CN              | reflux      | 4        | 69                   |
| 2    | Sc(OTf) <sub>3</sub> (10)                                  | CH <sub>3</sub> CN              | reflux      | 4        | 51                   |
| 3    | Bi(OTf) <sub>3</sub> (10)                                  | CH <sub>3</sub> CN              | reflux      | 4        | 66                   |
| 4    | Fe(OTf) <sub>3</sub> (10)                                  | CH <sub>3</sub> CN              | reflux      | 4        | 57                   |
| 5    | Ga(OTf) <sub>3</sub> (10)                                  | CH <sub>3</sub> CN              | reflux      | 4        | 53                   |
| 6    | BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (110)                   | CH <sub>3</sub> CN              | reflux      | 4        | 83                   |
| 7    | Yb(OTf) <sub>3</sub> (5)                                   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | reflux      | 4        | 74                   |
| 8    | Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (20) | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | reflux      | 2        | 93                   |
| 9    | MgSO <sub>4</sub>                                          | EtOH                            | 25°C        | 24       | 52                   |
| 10   | -                                                          | EtOH                            | reflux      | 4        | quant.               |



Метод А заключается в кипячении субстрата **1** с гидразином в этиловом спирте в течение 4 часов без добавления какого-либо инициатора (Табл. 3, опыт 10). В этих условиях продукт **7a** образовывался количественно. Также хорошие результаты были получены при кипячении реагентов в хлористом метиле в присутствии  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в течение 2 часов (метод В) (Табл. 3, опыт 8). В этом случае выход продукта **7a** составил 93%.

Мы использовали оптимизированные условия для осуществления домино-реакции субстратов **1** с различными гидразинами (схема 11). Арилгидразины, коммерчески доступные в виде гидрохлоридов, применялись в данной форме. В реакциях **1a** с 4-метокси-, 4-метил- и 4-хлорфенилгидразинами **6b-d** соответствующие трициклические продукты **7b-d** были получены с отличными выходами 86–92%. 3-Метилфенилгидразин (**6e**) также был превращен в продукт **7e** с выходом, близким к количественному (96%). Мы провели масштабирование реакции на примере взаимодействия субстрата **1a** с гидразином **6e** и убедились, что при загрузке субстрата в количестве 1 г превращение идет с выходом, близким к количественному, как и при малой загрузке.

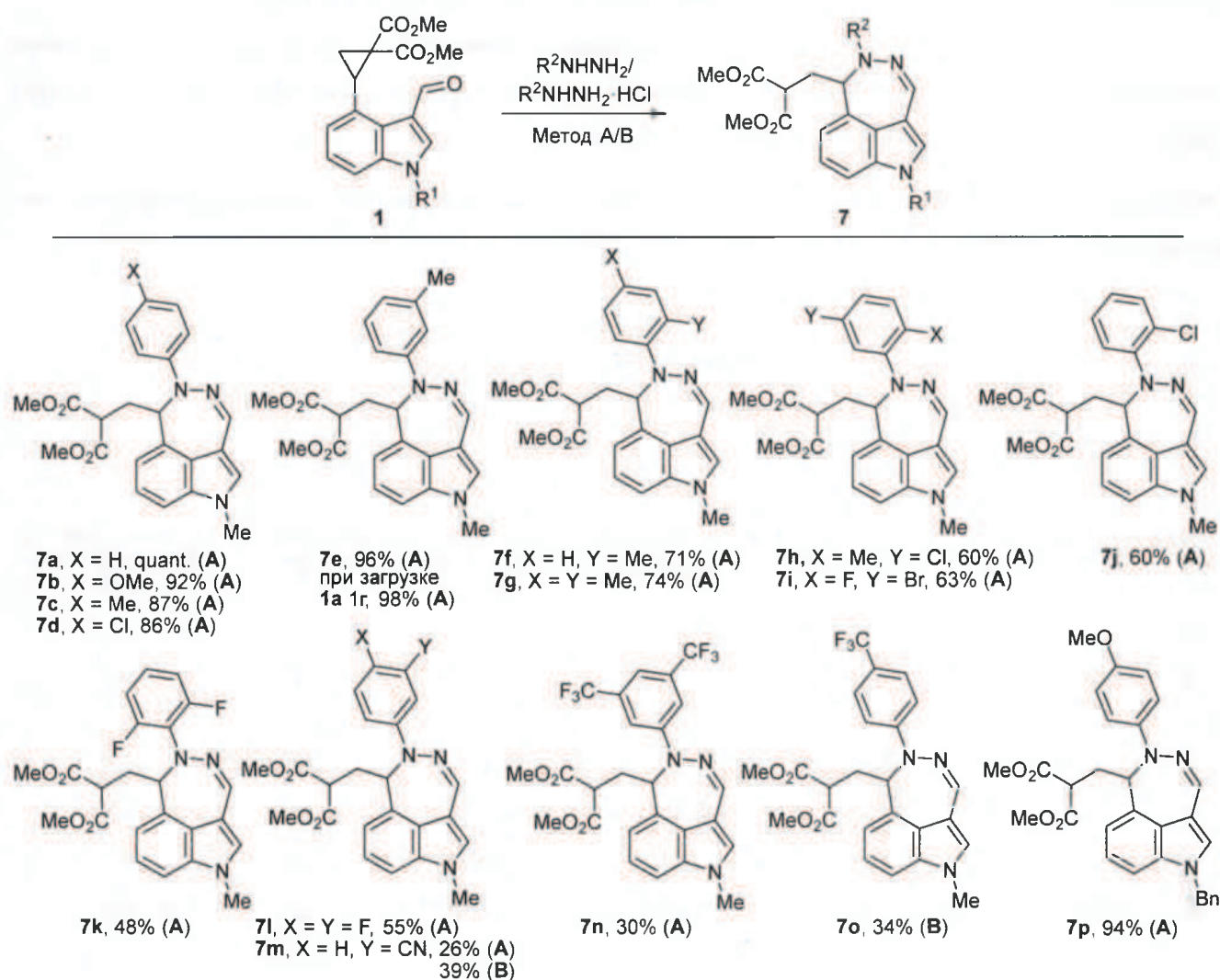


Схема 11

Арилгидразины, содержащие алкильные группы или атом галогена в *орто*-положении реагировали несколько хуже. Так 2-метил-, 2,4-диметил-, 2-хлор-, 2-метил-5-хлорфенилгидразин, 2-фтор-5-бромфенилгидразин дали целевые диазепиноиндолы с выходами в интервале 60–74%. В целом, наличие атомов фтора в кольце несколько снижает эффективность нуклеофильного раскрытия. Так, в реакциях 2,6-дифтор- и 3,4-дифторфенилгидразинов выходы продуктов **7k** и **7l**, составили 48–55%. Умеренное снижение выхода в этих реакциях можно объяснить тем, что атомы фтора проявляют сложный эффект, выступая в качестве индуктивных акцепторов и мезомерных доноров. Напротив, чисто акцепторные группы существенно затрудняют целевое превращение. Так, из 3-цианфенилгидразина (**6m**) и 3,5-бис(трифторметил)фенилгидразина (**6n**) диазепиноиндолы **7m** и **7n** по методу **A** удалось получить лишь со скромными выходами 26% и 30%. Проведение реакции с 3-цианфенилгидразином по методике **B**, основанной на активации ДА циклопропана кислотой Льюиса, позволило увеличить выход в 1,5 раза. В условиях метода **A** 4-(трифторметил)фенилгидразин оказался малоэффективен, но по методике **B** продукт его взаимодействия с субстратом **1a** был получен с выходом 34%. Кроме того, мы изучили влияние заместителя при индольном атоме азота, для чего ввели субстрат **1b** в реакцию с 4-метоксифенилгидразином **6b** в условиях метода **A**. Мы нашли, что соответствующий продукт **7p** образуется с таким же высоким выходом 94%, как и в случае субстрата, содержащего N-метильную группу. Следовательно, заместитель при атоме азота индола не оказывает существенного влияния на выход [1,2]азепино[4,5,6-cd]индолов **7**.

В условиях метода **A** не удалось получить также целевой трициклический продукт реакции субстрата **1a** с 2-(трифторметил)фенилгидразином (**6q**). Поэтому мы предприняли попытку осуществить это взаимодействие в условиях, применявшихся ранее для синтеза тропаноиндолов (метод **C**) (схема 12). Катализ  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  позволил получить целевой диазепиноиндол **7q** с выходом 33%, но помимо него из реакционной смеси был выделен соответствующий тропаноиндол **19a**, также с выходом 33% (структура соединения **19a** была однозначно доказана методом рентгеноструктурного анализа; Рис. 2). Акцепторная трифторметильная группа дезактивирует гидразиновый атом азота, который должен осуществлять нуклеофильную атаку по ДА циклопропану. В результате с ней начинает конкурировать реакция (3+2)-кросс-циклоприсоединения с участием связи  $\text{C}=\text{N}$ , аналогичная таковой с анилинами. Таким образом, сфера применимости реакции получения тропаноиндолов из субстратов **1** и различных первичных аминов расширяется на арилгидразины, содержащие в ароматическом кольце сильные акцепторные заместители. Действительно, 2,4-динитрофенилгидразин **6r** в условиях метода **C** дал соответствующий тропаноиндол **19b** с выходом 50%. При этом трициклический продукт домино реакции, включающей нуклеофильное раскрытие ДА циклопропана, из гидразина **6r** получить не удалось ни по одной из

методик. С другой стороны, 2-фторфенилгидразин (6s), который также не реагировал в иных условиях, при проведении реакции по методу С вступил именно в превращение, включающее нуклеофильное раскрытие, и дал продукт 7s с выходом 54% без образования соответствующего тропана.

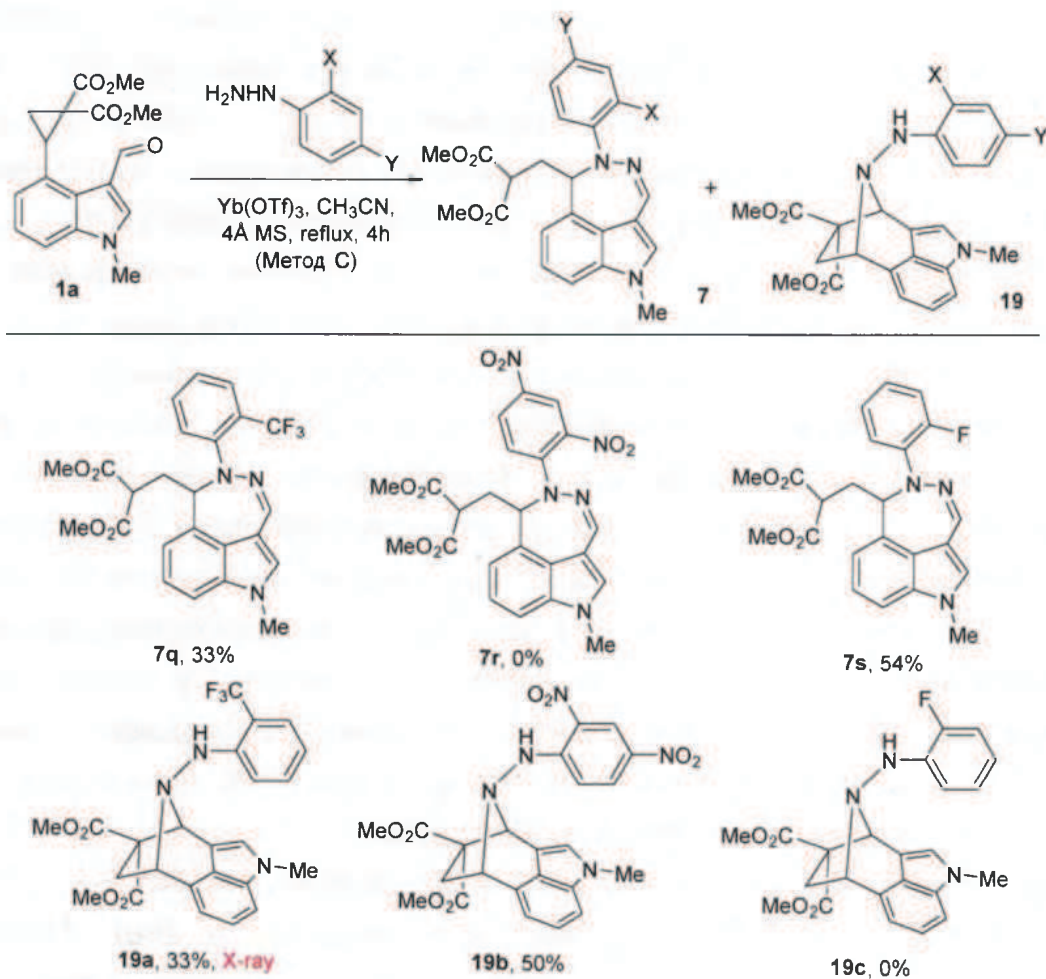


Схема 12

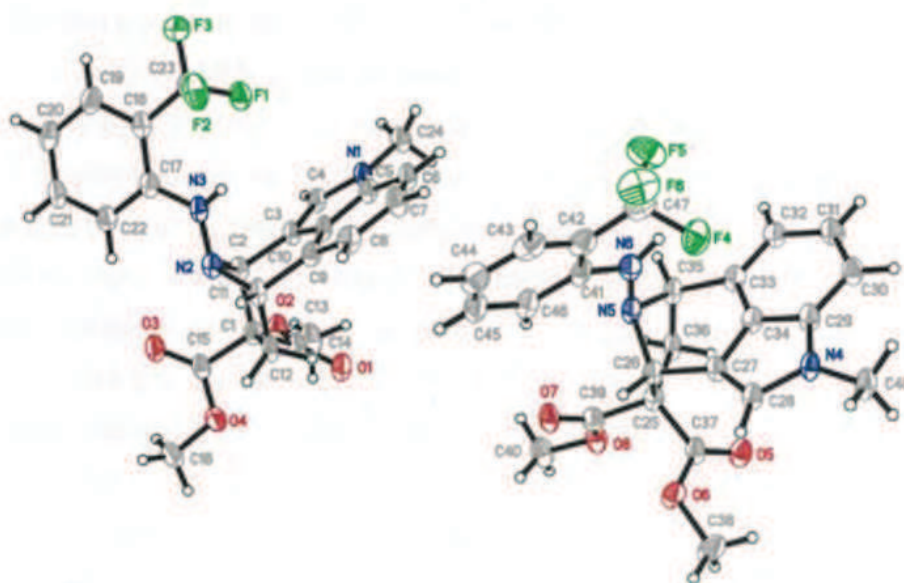
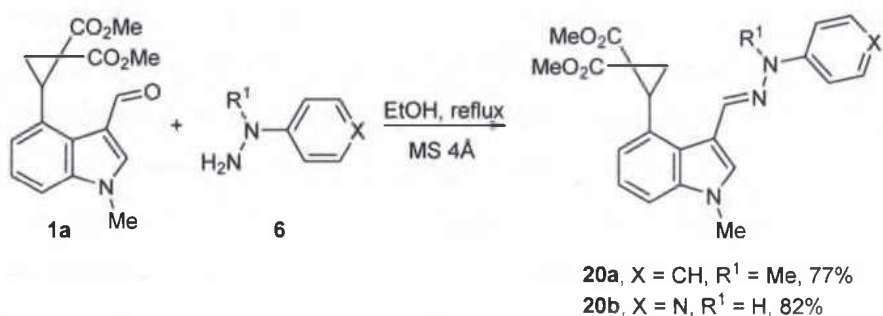


Рисунок 2. Данные РСА соединения 3а



Нужно отметить, что влияние электронных и стерических факторов при варьировании нуклеофилов в реакции индолов **1** с гидразинами отличается от того, что наблюдалось при образовании тропаноиндолов. В обсуждаемой реакции стерические эффекты заместителей бензольного кольца арилгидразинов не оказывают существенного влияния на выходы соответствующих продуктов. С другой стороны, их электронные эффекты могут как повышать эффективность нуклеофильного раскрытия циклопропана, увеличивая нуклеофильность NH группы, так и делать его невозможным, приводя к протеканию альтернативных процессов.

Гидразоны, являющиеся промежуточными продуктами в нашей домино реакции могут стать ценными субстратами для дальнейшего усложнения структуры и синтеза новых типов *пери*-аннелированных индолов, а также, потенциально, синтетических аналогов алкалоидов. Чтобы получить гидразон, мы решили осуществить реакцию субстрата **1a** с таким гидразином, который не сможет продолжить домино процесс. Наш выбор пал на 1-метил-1-фенилгидразин **6t**. Реакцию проводили в условиях метода А; с выходом 77% был получен ациклический гидразон **20a** (схема 13).



**Схема 12**

Кроме того, ациклический гидразон **20b** был получен нами в реакции с 4-пиридилгидразином **6u** с выходом 82%. Реакции с другими гидразинами, содержащими акцепторные группы также останавливаются на стадии образования ациклических гидразонов, однако последние постепенно разлагаются с образованием, в том числе, исходного соединения **1a**.

Иллюстрацией многообразия синтетических возможностей, открывающихся благодаря разработке метода синтеза данных гидразонов, стали реакции субстрата **1a** с *трет*-бутил карбазатом (**6v**) (схема 14). Не выделяя ациклический гидразон, мы осуществили его восстановление цианоборгидридом натрия. Продукт **21a** образовался с выходом 74%. Он имеет несколько нуклеофильных центров и обладает большим потенциалом для дальнейшего взаимодействия с функциональными группами, имевшимися в исходном ДА циклопропане, либо с добавляемыми в реакционную смесь реагентами, для получения новых типов *пери*-аннелированных индолов, над чем в данное время ведется работа.



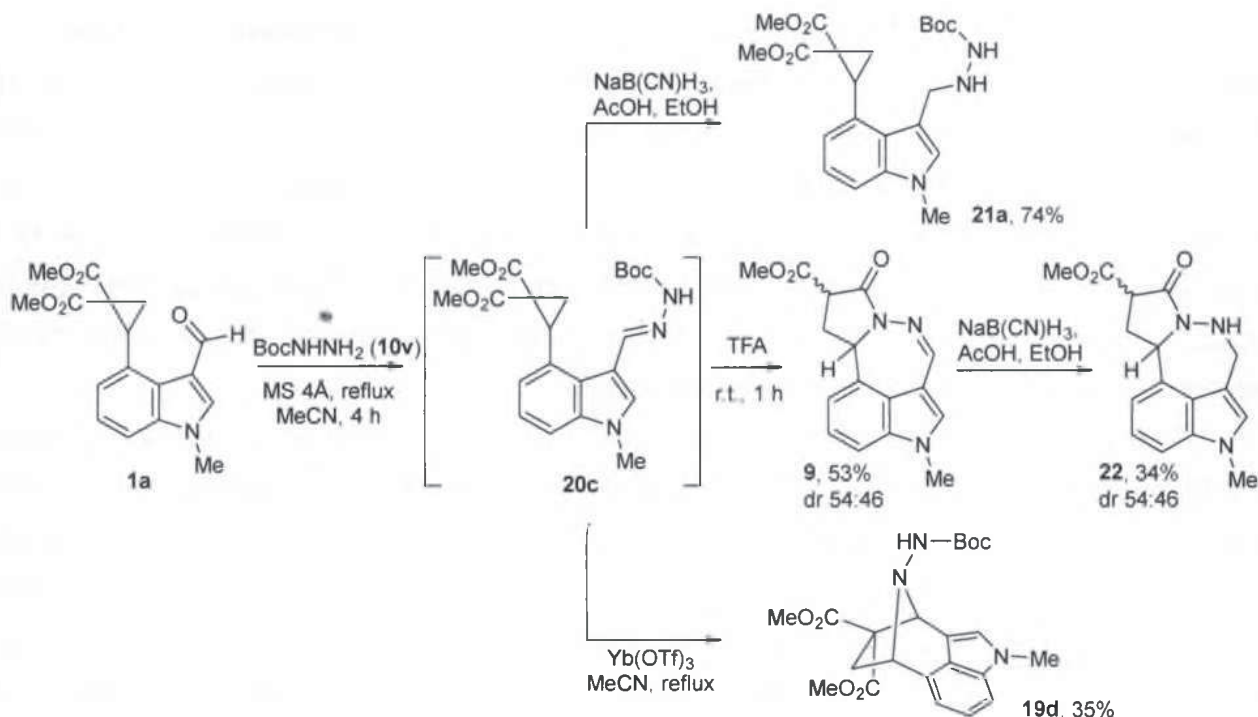


Схема 14

С другой стороны, гидразон, полученный при взаимодействии субстрата **1a** с *трет*-бутил карбазатом, был *in situ* обработан трифторуксусной кислотой при комнатной температуре для удаления Boc-защитной группы. После высвобождения защищенного атома азота он немедленно атаковал одну из сложноэфирных групп с образованием нового тетрациклического *пери*-аннелированного индола **9**, который был выделен с выходом 53% в виде смеси диастереомеров с *dr* 54:46. Данная структура также обладает большим потенциалом для дальнейших модификаций. Так, мы восстановили двойную связь C=N в соединении **9** при помощи цианоборгидрида натрия и получили смесь диастереомеров **22** с неоптимизированным выходом 34%. Полученное соединение вновь обладает активным нуклеофильным центром, что открывает новые синтетические возможности. Наконец, ациклический гидразон, полученный из *трет*-бутил карбазата, мы без выделения ввели в реакцию (3+2)-кросс-циклоприсоединения, обработав его кислотой Льюиса в условиях метода **C**, и получили соответствующий тропаноиндол **19d** с выходом 35%.

Предполагаемые механизмы описанных выше превращений изображены на схеме 15. На основании литературных данных о реакциях ДА циклопропанов с арилгидразинами можно предположить, что в результате взаимодействия между субстратом **1** и замещенным гидразином **6** образуется гидразон **20**, в основном в виде (*E*)-изомера, существующего в равновесии с (*Z*)-изомером. Однако только (*Z*)-изомер может вступать во внутримолекулярную реакцию нуклеофильного раскрытия ДА циклопропана. К счастью, достижение равновесия между двумя этими изомерами ускоряется как кислотами, так и основаниями (в данном случае, в качестве кислоты может выступать HCl при использовании гидрохлоридов гидразинов или кислота

Льюиса, а в качестве основания – другая молекула гидразина), что позволяет добиться полной конверсии гидразона. На этой стадии атом азота NH-группы изомера (Z)-20 атакует метиновый атом углерода циклопропана, вызывая раскрытие малого цикла с образованием трициклических *пери*-аннелированных индолов 7.

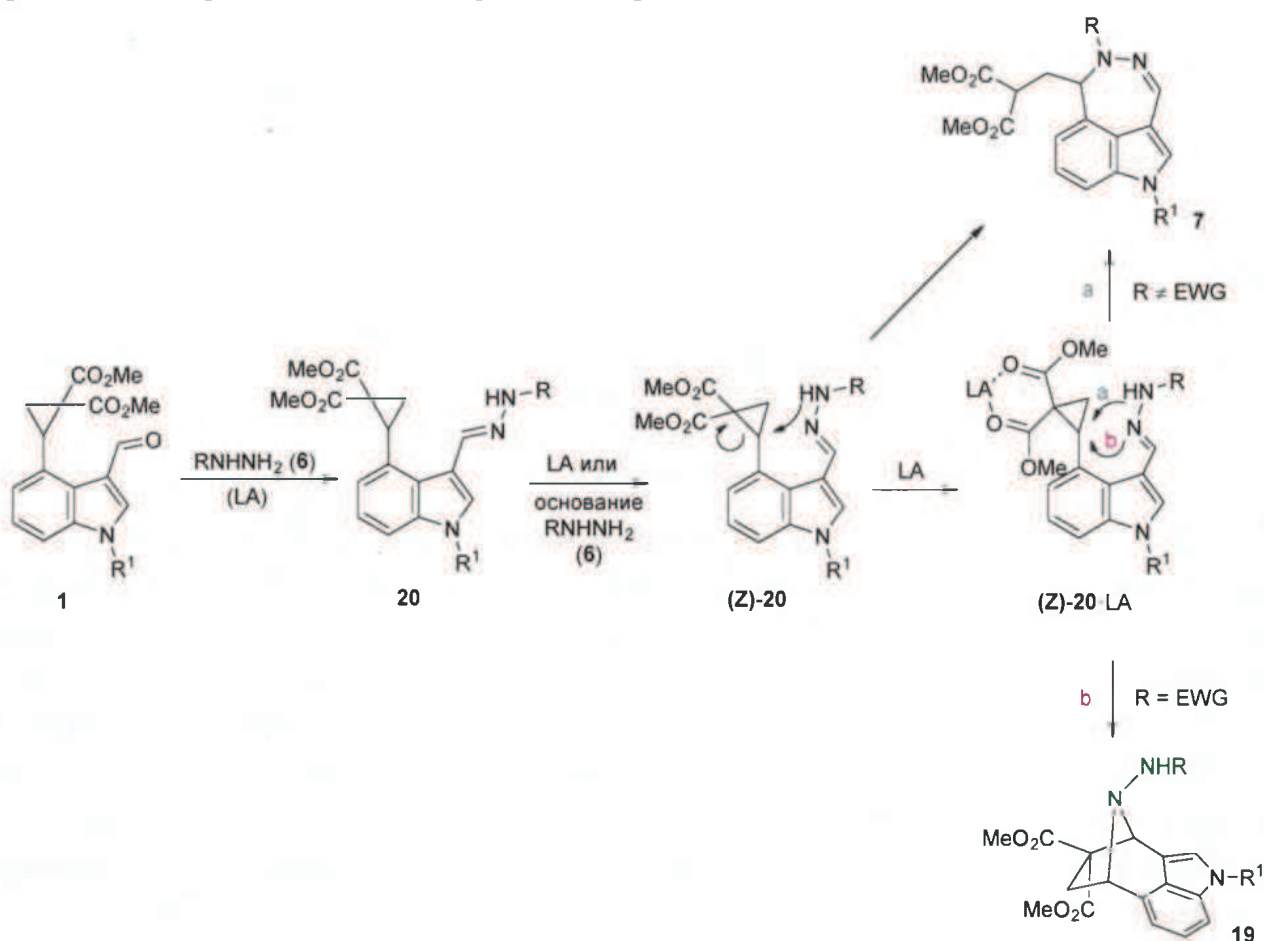


Схема 15

Кислота Льюиса, когда она присутствует в системе при проведении реакции по методу В, координируется по сложноэфирным группам, увеличивая поляризацию связи C<sub>(1)</sub>-C<sub>(2)</sub> циклопропана, тем самым способствуя нуклеофильной атаке. В тех случаях, когда NH группа гидразона дезактивирована акцепторными заместителями исходного гидразина, уже терминальный атом азота атакует активированный циклопропан, аналогично механизму реакции с анилинами, описанному выше. Это приводит к образованию соответствующих продуктов 19, содержащих тропановый фрагмент.

#### 4. Синтез производных (6*RS*,10*RS*)-12-арил-2-метил-9-оксо-2,6,7,8,9,11-гексагидро-6,10-эпиминоазонино[3,4,5-*cd*]индола

Трициклический каркас 7 предоставляет обширные возможности для дальнейшего усложнения структуры с целью получения новых биологически активных соединений, а также аналогов алкалоидов. Так, мы осуществили синтез тетрациклических соединений 8, структура которых предполагает наличие высокого потенциала для проявления ими различных типов биологической активности (схема 16).

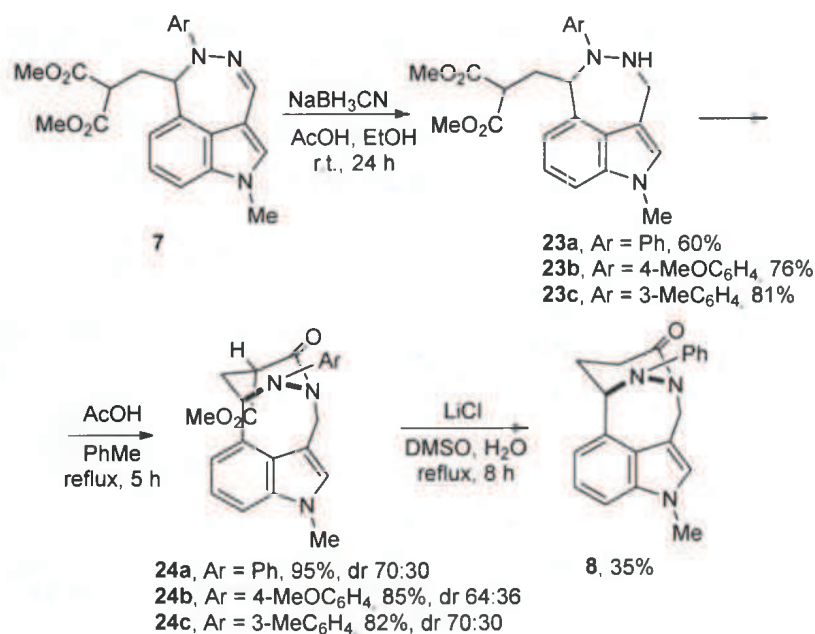


Схема 13

Для этого мы восстановили гидразоновую связь C=N в соединениях **7** цианоборгидридом натрия с хорошими выходами. Полученные диазепиноиндолы **23** подвергали циклизации при кипячении с уксусной кислотой, получая с отличными выходами тетрациклические продукты **24**, выделенные в виде смесей диастереомеров с *dr* от 64:36 до 70:30. Мы синтезировали небольшую серию данных соединений из трициклов **7a**, **7b** и **7e**. С целью упрощения работы с полученными продуктами, а также для потенциального изучения биологической активности, мы подвергли соединение **24a** деалкоксихарбонилированию по методу Крапчо, что привело к образованию продукта **8** с неоптимизированным выходом 35%.

## 5. Первые результаты изучения биологической активности новых соединений

Для оценки фармакологического потенциала новых *peri*-аннелированных индолов мы провели первичный скрининг их биологической активности. Были проведены испытания цитотоксичности одиннадцати тропаноиндолов (**3b-g**, **3i-l**, **3n**, **18a**), а также трициклического гидразона **7a** на культуре клеток рака толстой кишки человека HT-29. Было выявлено, что тропаноиндол **3b** проявляет цитотоксическую активность с концентрацией полумаксимального ингибирования равной 14.33  $\mu\text{M}$  (Таблица 4). Остальные соединения не проявляют измеряемой цитотоксичности, что позволяет изучать их действие на другие молекулярные мишени, в первую очередь - на центральную нервную систему.

Таблица 4. Цитотоксичность исследуемых образцов на культуре клеток HT-29.

| Вещество                           | <b>3b</b> | <b>3c</b> | <b>3d</b> | <b>3e</b> | <b>3f</b> | <b>3g</b> | <b>3i</b> | <b>3k</b> | <b>3l</b> | <b>3n</b> | <b>8a</b> | <b>11a</b> |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) | 14.33     | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100       |



## ВЫВОДЫ

1. В ходе выполнения данной работы была разработана синтетическая стратегия, позволившая из 4-индолил-замещенных донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих альдегидную группу в положении 3 индольного ядра получить с хорошими выходами несколько типов *пери*-аннелированных индолов, включая скелеты, неизвестные до нашей работы.
2. Два типа *пери*-аннелированных индолов образуются в результате домино-реакций исходного донорно-акцепторного циклопропана с анилинами и бензиламинами, которые включают в себя стадии образования имида и его последующего (3+2)-кросс-циклоприсоединения к ДА циклопропану. Третий тип является результатом домино реакции субстрата с монозамещенными гидразинами с последующим внутримолекулярным нуклеофильным раскрытием малого цикла интернальным атомом азота гидразина. Остальные типы *пери*-аннелированных индолов получены в результате направленных превращений продуктов домино реакции субстрата с гидразинами.
3. Определены границы применимости обнаруженных домино реакций. Установлено строение побочных продуктов, образующихся при их проведении, выявлены факторы, влияющие на хемоселективность изученных процессов.
4. Проведен первичный скрининг физиологической активности 12 синтезированных соединений. Одно из них показало цитотоксичность по отношению к клеткам рака толстой кишки человека HT-29. Остальные продемонстрировали отсутствие измеряемой цитотоксичности, что позволяет проводить исследования их действия на центральную нервную систему и других видов биоактивности, проявляемых структурными аналогами изученных соединений.

Основные результаты диссертационного исследования изложены в следующих работах:

1. Antropov S. M. Synthesis of Bridged Bicyclic Systems *peri*-Annulated to the Indole Ring: Tropane-Fused Indoles / S. M. Antropov, S. A. Tokmacheva, I. I. Levina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov // Adv. Synth. Catal. – 2024. – V. 366. – №. 12. – p. 2784-2790.
2. Антропов С. М. Синтез мостиковых азаетероциклов, *пери*-аннелированных к индольному кольцу / С. М. Антропов, С. А. Токмачева, И. И. Левина, И. В. Трушков // Известия Академии наук. Серия химическая – 2025. – Т. 74. – №. 1. – С. 102-109.
3. Antropov S. M. *Peri*-Annulated Indoles from Donor–Acceptor Cyclopropanes: Synthesis of 5,6-Dihydro-1H-[1,2]diazepino[4,5,6-cd] indoles / S. M. Antropov, S. A. Tokmacheva, I. I. Levina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov // J. Org. Chem. – 2025. – V. 90. – №. 25. – p. 8754-8766

4. Синтез новых полициклических систем, содержащих фрагмент *peri*-аннелированного индола / Антропов С. М., Токмачева С. А., Трушков И. В. // VI Всероссийская конференция по органической химии, Москва, 2024 г.
5. Дизайн новых типов полициклических каркасов на основе *peri*-аннелированного индола, содержащих фармакологически востребованные фрагменты / Антропов С. М., Токмачева С. А., Трушков И. В. // II Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием Молекулярный дизайн биологически активных веществ биохимические и медицинские аспекты, Казань, 2024 г.
6. Synthesis of new cyclic systems *peri*-annulated to the indole ring / Antropov S. M., Tokmacheva S. A., Trushkov I. V. // XIII International Conference on Chemistry for Young Scientists "Mendeleev 2024", Saint Petersburg, 2024.
7. Синтез 3,6-эпимино-3,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклогепта[*cd*]индолов реакцией (3-формилиндола-4-ил)-замещенных донорно-акцепторных циклопропанов с первичными аминами / Антропов С. М., Токмачева С. А., Трушков И. В. // Байкальские чтения 2023, Иркутск, 2023 г.
8. Синтез соединений тропанового типа каскадным превращением донорно-акцепторного индолил-замещенного циклопропана / Антропов С. М., Токмачева С. А., Трушков И. В. // X Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 2023 г.