

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

Александр В. Аксенов<sup>1\*</sup>, Николай А. Аксенов<sup>1,2</sup>, Антон А. Скоморохов<sup>1</sup>, Инна В. Аксенова<sup>1</sup>, Георгий Д. Грязнов<sup>1</sup>, Леонид Г. Воскресенский<sup>2</sup>, Михаил А. Рубин<sup>1,3\*</sup>

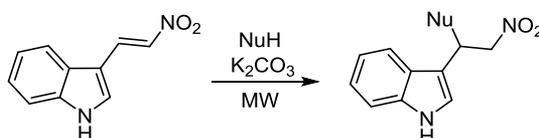
<sup>1</sup> Северо-Кавказский федеральный университет,  
ул. Пушкина, 1, Ставрополь 355009, Россия; e-mail: alexaks05@rambler.ru

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов,  
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

<sup>3</sup> Канзасский университет,  
1251 Веское Холл Драйв, Лоренс, Канзас 6645-7582, США; e-mail: mrubin@ku.edu

Поступило 26.07.2016

Принято 12.08.2016



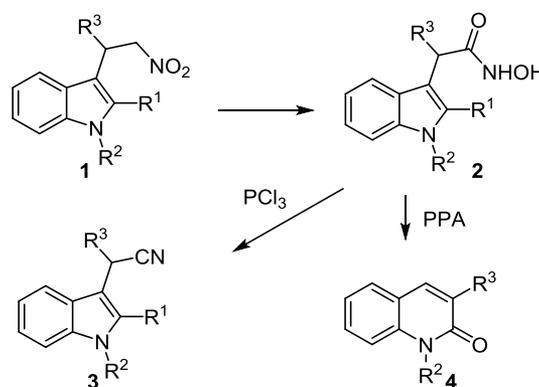
Разработан новый высокоэффективный препаративный метод синтеза замещенных индолов, использующий сопряженное присоединение нуклеофилов к 3-(2-нитровинил)индолам. Исследовано присоединение нуклеофилов, генерированных в присутствии основания из СН-кислот. Изученные реакции легко и быстро протекают в условиях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

**Ключевые слова:** индол, нитроалкены, реакция Михаэля, присоединение.

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

Недавно мы сообщали об обнаружении уникальной противораковой активности (3-индолил)гидроксамовых кислот **2**,<sup>4</sup> а также родственных (3-индолил)ацетонитрилов **3**<sup>5</sup> (схема 1). Было показано, что такие соединения вызывают подавление роста клеток глиомы, меланомы, рака пищевода и других раковых культур, устойчивых к апоптозу и потому невосприимчивых к химиотерапии с использованием традиционных препаратов.<sup>4</sup> Мы также показали, что при нагревании в среде полифосфорной кислоты (ПФК) гидроксамовые кислоты **2** вступают в необычную ANRORC-реакцию, приводящую к получению 2-хинолонов **4**.<sup>6</sup> Поскольку в качестве исходных нитроалкенов в синтезе соединений **1** и **2** чаще всего используют нитростирола, большинство биомедицин-

Схема 1



ских испытаний осуществлялось на структурах, содержащих арильный заместитель R<sup>3</sup>.<sup>4-6</sup>

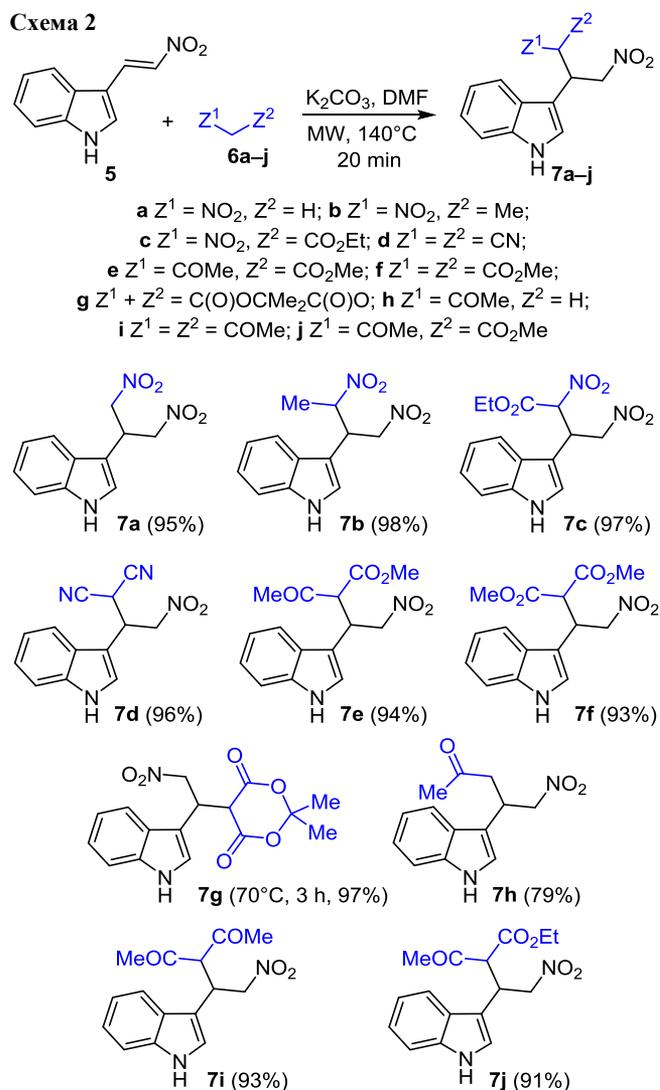
Следует отметить, что из-за невысокой растворимости таких молекул в воде перспектива их использования в качестве лекарственных форм не очень хороша, несмотря на многообещающую биоактивность. Для повышения гидрофильности мы решили получить аналоги этих молекул с гетероциклическим заместителем R<sup>3</sup>. Для удобства получения небольших библиотек для скрининга введение различных гетероциклических

заместителей предполагалось осуществлять на одном из последних этапов синтеза, чтобы стратегически выгодно разместить стадии структурной диверсификации как можно ближе к концу каждой линейной цепочки. С этой целью мы решили использовать нуклеофильное присоединение соединений с активной метиленовой группой **6** к нитроалкенам **5**, рассчитывая на дальнейшую возможность проведения гетероциклизации с участием функциональных групп  $Z^1$  и  $Z^2$  образующихся продуктов **7** (схема 2). Хотя *S*-алкилирование 3-(2-нитровинил)индолов енолятами карбонильных соединений хорошо представлено в литературе,<sup>1–3</sup> большинство описанных трансформаций такого рода осуществлялось на *N*-защищенных индолах. Поскольку для проведения биологических испытаний нам были необходимы молекулы с незамещенным атомом азота индольного цикла, мы решили сконцентрировать усилия именно на этих субстратах. Кроме того, мы решили ограничиться индолами, незамещенными при атоме *C*-2, что было сделано во избежание неблагоприятных стерических затруднений на первом этапе оптимизации процесса. Однако мы с удивлением обнаружили, что реакции таких 3-(2-нитровинил)индолов **5** представляют собой определенную проблему.

В то время как каталитическое *S*-алкилирование под действием металлоорганических реагентов<sup>7</sup> изучено довольно неплохо, о присоединении по Михаэлю енолов и других *CH*-кислот к таким незащищенным субстратам имеется лишь весьма разрозненная информация.<sup>8</sup> В единственном опубликованном на настоящий момент систематическом исследовании этой реакции группа Попович<sup>9</sup> сообщает об успешном проведении процесса в условиях ультразвуковой активации. Реакции проводились без растворителя при комнатной температуре, однако при этом требовали большого избытка пронулеофильного реагента и субстехиометрических количеств основания ( $K_2CO_3$  или  $NaOAc$ ).<sup>8</sup> В отсутствие специальной аппаратуры для ультразвукового облучения, мы озадачились возможностью проведения подобных трансформаций при использовании более традиционных методов активации, например при нагревании с помощью микроволн. Этот метод нагревания был выбран в том числе из-за удобства аппаратного контроля температуры реакционной смеси, а также из-за возможности проведения реакций в закрытых герметичных контейнерах под давлением при температурах, значительно превышающих температуры кипения используемых растворителей и реагентов. К тому же в перспективе такой метод позволяет легко перейти к обычному нагреванию в автоклавном оборудовании при необходимости проведения реакций при увеличенных нагрузках.

Для оптимизации условий взаимодействия нитроолефина **5** с ацетилацетоном (**6i**) в эквимольных количествах были выбраны два процесса (конвекционное и микроволновое нагревание). Варьировали растворитель (EtOH, ДМФА или ДМСО), основание ( $K_2CO_3$ , КОН, пиперидин или ДБУ) и температуру (от 60 до 140 °C). Было обнаружено, что в присутствии КОН реакции не

Схема 2



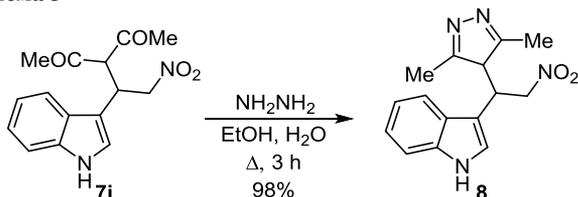
идут при температурах ниже 100 °C, а при повышении температуры происходит осмоление реакционной смеси. В присутствии органических оснований реакции протекают очень медленно даже при 140 °C, при этом также наблюдается образование значительных количеств смолы. Хорошие результаты были получены при проведении реакций в присутствии 0.5 эквивалента  $K_2CO_3$  в ДМФА. Хотя при температурах ниже 100 °C реакции не наблюдались, нагревание смеси соединений **5** и **6i** при 100 °C в течение 4 ч позволило получить около 36% целевого продукта **7i**. При проведении реакции при 120 °C количественной конверсии удалось достичь за 1.5 ч, а повышение температуры до 140 °C позволило сократить время реакции до 20 мин. Препаративный выход очищенного продукта **7i** составил 93% (схема 2). Похожим образом осуществлялось взаимодействие олефина **5** с нитроуксусным эфиром (**6c**), малондинитрилом (**6d**), ацетоуксусными эфирами (**6e,j**), диметилмалонатом (**6f**) и кислотой Мельдрума (**6g**). Соответствующие аддукты **7c–g,j** образовывались в оптимизированных условиях с почти количественными выходами и с минимальным осмолением реакционных

смесей. В отличие от методики Попович,<sup>8</sup> требовавшей использование пятикратных избытков соответствующих доноров Михаэля, в нашем случае требуемый избыток составил всего 10%. В результате очистка получаемых продуктов обычно сводилась к рутинной экстракции и фильтрации через слой силикагеля для удаления небольших примесей смол.

Загрузку низкокипящих доноров Михаэля, таких как нитрометан (**6a**), нитроэтан (**6b**) и ацетон (**6h**), пришлось увеличить до 5 экв., иначе при 140 °С большая часть вещества оказывается преимущественно в газовой фазе, что сильно снижает конверсию. В данной модификации протокола удалось получить высокие выходы соответствующих аддуктов **7a,b,h** (схема 2). Структура соединения **7a** была однозначно подтверждена с помощью РСА (рис. 1).

Для демонстрации принципиальной возможности получения гидроксамовых кислот **2** с гетероароматическими заместителями R<sup>3</sup> (схема 1), нужных нам для биологических испытаний, мы решили превратить аддукт ацетилацетона **7i** в алифатическое нитросоединение **8**. Мы обнаружили, что при кипячении соединения **7i** в спирте с двукратным избытком гидразин-гидрата пиразол **8** образуется с почти количественным выходом (схема 3).

Схема 3



Таким образом, в наших лабораториях апробирован препаративный метод синтеза функциональных производных алифатических нитросоединений индольного ряда, получаемых за счет присоединения различных доноров Михаэля к 3-(2-нитровинил)индолу с незащищенным атомом азота. Кроме того, продемонстрировано дальнейшее превращение полученного аддукта ацетилацетона в нитроалкан, имеющий гетероциклический заместитель в боковой цепи. Ожидается, что подобные нитроалканы могут послужить синтетической базой для приготовления небольших библиотек гидроксамовых кислот индольного ряда с улучшенным профилем противораковой активности. Синтетические подходы к этим веществам в настоящее время находятся в разработке в наших лабораториях.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Shimadzu IRTracer-100 с насадкой нарушенного полного отражения PIKE MIRAcle в NaCl. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре Bruker Avance-III (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, ацетоне-*d*<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ТМС. В ряде случаев сигнал NH не наблюдается, поскольку из-за быстрого

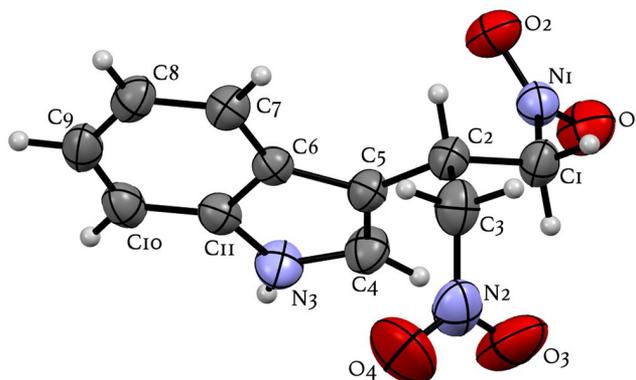


Рисунок 1. Структура соединения **7a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

протонного обмена перекрывается с сигналом воды. Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре Bruker Maxis Impact в растворах MeCN–H<sub>2</sub>O, калибровка по HCO<sub>2</sub>Na–HCO<sub>2</sub>H, ионизация электро-распылением (Q/TOF). Все реакции проведены в пробирках G10 с использованием микроволновой печи Anton Paar Monowave 300 с автоматическим контролем температуры. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

Синтез исходного 3-(2-нитровинил)индола (**5**) осуществлен согласно методике, приведенной в работе.<sup>10</sup> Все остальные реагенты и растворители, полученные из коммерческих источников, использованы без дополнительной очистки.

**Синтез индолов 7a–i** (общая методика). В реактор G10 заряжают 94 мг (0.50 ммоль) нитроалкена **5**, 83 мг (0.60 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.5 мл ДМФА и соответствующий донор Михаэля (используют навеску в 2.5 ммоль для MeNO<sub>2</sub>, EtNO<sub>2</sub> и ацетона, или в 0.55 ммоль для остальных соединений). Реактор запечатывают, нагревают в микроволновой печи при 140 °С в течение 20 мин (в случае соединения **7g** – 70 °С в течение 3 ч), после чего вскрывают и выливают реакционную смесь в 30 мл H<sub>2</sub>O. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3 × 50 мл), объединенные органические вытяжки моют H<sub>2</sub>O (2 × 20 мл) и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт растворяют в 20 мл бензола и фильтруют полученный раствор через слой силикагеля (2–3 см), промывая фильтр дополнительным количеством бензола (20 мл). Упариванием фильтрата получают целевой продукт. Кристаллические вещества можно дополнительно очистить перекристаллизацией из указанного растворителя. Спектральные данные соединений **7b–h** соответствуют литературным.<sup>8</sup>

**3-(1,3-Динитропропан-2-ил)-1H-индол (7a)**. Выход 118 мг (95%), бесцветные кристаллы, т. пл. 95–97 °С. R<sub>f</sub> 0.11 (EtOAc–гексан, 1:4). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3427, 3132, 3045, 2915, 1551, 1456, 1420, 1378, 1337, 1230, 1104. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 11.12 (1H, c); 7.68 (1H, д, J = 7.4); 7.39–7.36 (2H, м); 7.12–7.04 (2H, м); 5.13–4.98 (4H, м); 4.58–4.51 (1H, м). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 136.2; 125.7; 123.8; 121.5; 119.0; 118.1; 111.7; 108.5; 77.0; 33.8. Найдено,  $m/z$ : 272.0649 [M+Na] $^+$ .  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ . Вычислено,  $m/z$ : 272.0642.

**3-(1,3-Динитробутан-2-ил)-1H-индол (7b)**. Выход 129 мг (98%), светло-коричневые кристаллы, смесь диастереомеров в соотношении 1.22:1, т. пл. 90–92 °С ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3411, 1553, 1534, 1341, 1233, 1128, 852, 742, 550. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.31 (1H, уш. с, NH); [7.60 (д. д,  $J = 7.5$ ,  $J = 4.4$ ) и 7.36 (д. д,  $J = 7.7$ ,  $J = 3.6$ ), 1H]; 7.28–7.18 (3H, м); [7.03 (д,  $J = 2.5$ ) и 6.99 (д,  $J = 2.6$ ), 1H]; 5.14–5.05 (1H, м); [5.03 (1H, д. д,  $J = 13.6$ ,  $J = 6.8$ ) и 4.90 (1H, д. д,  $J = 12.8$ ,  $J = 9.3$ ), 1H]; [4.85 (1H, д. д,  $J = 13.6$ ,  $J = 7.5$ ) и 4.72 (д. д,  $J = 12.8$ ,  $J = 4.7$ ), 1H]; [4.47–4.42 (м) и 4.37 (д. т,  $J = 9.3$ ,  $J = 4.7$ ), 1H]; [1.58 (д,  $J = 6.8$ ) и 1.49 (д,  $J = 6.6$ ), 3H]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: [136.9 и 136.5 (1C)]; [127.0 и 126.1 (1C)]; [124.0 и 123.1 (1C)]; 123.6 (1C); [121.1 и 121.0 (1C)]; [118.7 и 118.6 (1C)]; [112.6 и 112.4 (1C)]; [108.8 и 108.7 (1C)]; [85.0 и 84.4 (1C)]; [77.1 и 76.7 (1C)]; [40.9 и 39.8 (1C)]; [18.6 и 17.2 (1C)]. Найдено,  $m/z$ : 286.0786 [M+Na] $^+$ .  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ . Вычислено,  $m/z$ : 286.0804.

**Этил-3-(1H-индол-3-ил)-2,4-динитробутаноат (7c)**. Выход 156 мг (97%), желтое масло, смесь диастереомеров в соотношении 1.5:1. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3419, 1743, 1552, 1423, 1375, 1187, 1103, 1012, 856, 742. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.27 (1H, уш. с, NH); 7.60 (1H, д,  $J = 7.6$ ); 7.37 (1H, д,  $J = 8.1$ ); 7.27–7.18 (2H, м); [7.16 (д,  $J = 2.5$ ) и 7.12 (1H, д,  $J = 2.5$ ), 1H]; [5.78 (д,  $J = 8.6$ ) и 5.72 (д,  $J = 7.3$ ), 1H]; 5.12–5.06 (1H, м); 5.01–4.95 (1H, м); 4.91–4.86 (1H, м); [4.32–4.22 (м) и 4.15 (к,  $J = 7.0$ ), 2H]; [1.26 (т,  $J = 7.0$ ) и 1.10 (т,  $J = 7.0$ ), 3H]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: [163.2 и 162.8 (1C)]; [136.1 и 136.0 (1C)]; [125.6 и 125.5 (1C)]; [123.6 и 123.4 (1C)]; 123.3 (1C); 120.8 (1C); [118.0 и 117.9 (1C)]; 111.9 (1C); [107.9 и 107.6 (1C)]; [89.0 и 88.5 (1C)]; [76.0 и 75.8 (1C)]; [63.9 и 63.8 (1C)]; [36.4 и 36.2 (1C)]; [13.8 и 13.7 (1C)]. Найдено,  $m/z$ : 344.0864 [M+Na] $^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ . Вычислено,  $m/z$ : 344.0858.

**2-[1-(1H-индол-3-ил)-2-нитроэтил]малононитрил (7d)**. Выход 122 мг (96%), желтоватое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3411, 2916, 1552, 1459, 1424, 1379, 1339, 1230, 1107, 1011, 744. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.48 (1H, уш. с); 7.62 (1H, д,  $J = 8.1$ ); 7.43 (1H, д,  $J = 8.1$ ); 7.35 (1H, д,  $J = 2.8$ ); 7.31 (1H, т,  $J = 7.3$ ); 7.23 (1H, т,  $J = 7.3$ ); 5.03–4.87 (2H, м); 4.56–4.48 (2H, м). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 136.2; 125.6; 123.9; 123.2; 121.3; 118.0; 112.3; 111.5; 111.3; 107.2; 75.4; 36.8; 27.8. Найдено,  $m/z$ : 277.0686 [M+Na] $^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}$ . Вычислено,  $m/z$ : 277.0701.

**Метил-2-ацетил-3-(1H-индол-3-ил)-4-нитробутаноат (7e)**. Выход 143 мг (94%), светло-оранжевое масло, смесь диастереомеров в соотношении 1.22:1. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3407, 1712, 1548, 1430, 1380, 1358, 1339, 1337, 1146, 1101, 742. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.17 (1H, с); 7.61 (1H, д,  $J = 7.5$ ); 7.35 (1H, д,  $J = 8.1$ ); 7.24–7.13 (2H, м); [7.09 (д,  $J = 2.5$ ) и 7.07 (д,  $J = 2.5$ ), 1H]; 4.96–4.83 (2H, м); 4.61–4.54 (1H, м); [4.36 (д,  $J = 9.0$ ) и 4.28 (д,  $J = 9.6$ ), 1H]; [3.75 (с) и 3.55 (с), 3H];

[2.27 (с) и 2.07 (с), 3H]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: [202.1 и 201.2 (1C)]; [168.6 и 168.1 (1C)]; [136.2 и 136.1 (1C)]; [126.0 и 125.8 (1C)]; [123.4 и 122.9 (1C)]; 123.0 (1C); [120.3 и 120.2 (1C)]; [118.4 и 118.3 (1C)]; [111.8 и 111.6 (1C)]; [111.0 и 110.5 (1C)]; [77.7 и 77.5 (1C)]; [61.3 и 61.0 (1C)]; [53.0 и 52.9 (1C)]; [34.9 и 34.2 (1C)]; [30.6 и 30.1 (1C)]. Найдено,  $m/z$ : 343.0900 [M+Na] $^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ . Вычислено,  $m/z$ : 343.0906.

**5-[1-(1H-индол-3-ил)-2-нитроэтил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (7g)**. Выход 161 мг (97%), желтые кристаллы, т. пл. 138–140 °С (с разл.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3369, 1781, 1737, 1557, 1545, 1429, 1387, 1330, 1316, 1200, 1112, 1068, 849, 740. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.30 (1H, уш. с); 7.76 (1H, д,  $J = 7.8$ ); 7.35 (1H, д,  $J = 7.6$ ); 7.24 (1H, д,  $J = 2.3$ ); 7.23–7.16 (2H, м); 5.43 (1H, д. д,  $J = 13.4$ ,  $J = 9.8$ ); 5.08–5.01 (1H, м); 4.91 (1H, д. д,  $J = 13.4$ ,  $J = 6.0$ ); 4.08 (1H, д,  $J = 2.8$ ); 1.71 (3H, с); 1.45 (3H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 165.3; 164.3; 135.6; 126.3; 124.1; 123.1; 120.6; 119.1; 111.4; 110.3; 105.9; 76.5; 48.5; 33.6; 28.2; 27.6. Найдено,  $m/z$ : 355.0912 [M+Na] $^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ . Вычислено,  $m/z$ : 355.0906.

**4-(1H-индол-3-ил)-5-нитропентан-2-он (7h)**. Выход 161 мг (97%), оранжевое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3408, 1709, 1543, 1422, 1377, 1360, 1339, 1165, 1101, 740. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.15 (1H, с); 7.61 (1H, д,  $J = 7.7$ ); 7.37 (1H, д,  $J = 7.7$ ); 7.23 (1H, д. т,  $J = 7.7$ ,  $J = 0.8$ ); 7.16 (1H, д. т,  $J = 7.7$ ,  $J = 0.8$ ); 7.06 (1H, д,  $J = 2.5$ ); 4.78 (2H, д,  $J = 6.8$ ); 4.33 (1H, кв,  $J = 6.8$ ); 3.06 (2H, д. д,  $J = 6.8$ ,  $J = 4.0$ ); 2.13 (3H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 206.4; 136.5; 125.8; 122.8; 122.3; 120.2; 118.5; 113.5; 111.8; 79.1; 45.7; 31.4; 30.5. Найдено,  $m/z$ : 269.0890 [M+Na] $^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ . Вычислено,  $m/z$ : 269.0902.

**3-[1-(1H-индол-3-ил)-2-нитроэтил]пентан-2,4-дион (7i)**. Выход 134 мг (93%), бесцветные кристаллы, т. пл. 271–273 °С ( $\text{CHCl}_3$ ).  $R_f$  0.6 (EtOAc–гексан, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3393, 3076, 2938, 1655, 1607, 1463, 1318, 1239. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.12 (1H, уш. с); 7.47 (1H, д,  $J = 7.9$ ); 7.30 (1H, д,  $J = 7.8$ ); 7.14 (1H, д. д,  $J = 7.8$ ,  $J = 7.0$ ,  $J = 0.8$ ); 7.05 (1H, д. д,  $J = 7.9$ ,  $J = 7.0$ ,  $J = 0.7$ ); 6.91 (1H, д,  $J = 2.4$ ); 4.67 (1H, д. д,  $J = 10.1$ ,  $J = 8.7$ ); 4.59 (1H, д. д,  $J = 10.2$ ,  $J = 4.2$ ); 4.32 (1H, д. д,  $J = 8.6$ ,  $J = 4.5$ ); 2.31 (3H, д,  $J = 0.8$ ); 1.94 (3H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 195.8; 136.8; 125.9; 122.4; 121.9; 119.7; 118.7; 118.2; 111.5; 77.9; 40.1; 29.4; 15.1. Найдено,  $m/z$ : 311.1006 [M+Na] $^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 311.1002.

**Этил-2-ацетил-3-(1H-индол-3-ил)-4-нитробутаноат (7j)**. Выход 155 мг (91%), светло-оранжевое масло, смесь диастереомеров в соотношении 1.2:1. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3409, 2990, 2934, 1735, 1714, 1547, 1470, 1419, 1376, 1240, 1013. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.23 (1H, с); 7.61 (1H, д,  $J = 7.8$ ); 7.34 (1H, д,  $J = 8.1$ ); 7.23–7.14 (2H, м); [7.05 (д,  $J = 2.5$ ) и 7.04 (д,  $J = 2.5$ ), 1H]; 4.98–4.81 (2H, м); 4.59–4.53 (1H, м); [4.35 (д,  $J = 9.4$ ) и 4.27 (д,  $J = 9.4$ ), 1H]; [4.21 (д. к,  $J = 7.1$ ,  $J = 1.6$ ) & 3.97 (к,  $J = 7.1$ ), 2H]; [2.28 (с) и 2.07 (с), 3H]; [1.25 (т,  $J = 7.1$ ); 0.96 (т,  $J = 7.1$ ), 3H]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: [202.2 и 201.4 (1C)]; [168.6 и 168.1 (1C)]; [136.3 и

136.1 (1C); [126.1 и 125.8 (1C)]; [123.4 и 122.8(1C)]; 122.9 (1C); [120.4 и 120.2 (1C)]; [118.4 и 118.3 (1C)]; [111.8 и 111.6 (1C)]; [111.2 и 110.8 (1C)]; [77.8 и 77.6 (1C)]; [62.2 и 62.0 (1C)]; [61.6 и 60.2 (1C)]; [34.9 и 34.2 (1C)]; [30.5 и 30.1 (1C)]; [14.1 и 13.8 (1C)]. Найдено,  $m/z$ : 341.1114  $[M+Na]^+$ .  $C_{16}H_{18}N_2NaO_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 341.1108.

**3-[1-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-нитроэтил]-1H-индол (8)**. К раствору 134 мг (0.47 ммоль) диона **7i** в 1 мл EtOH добавляют 100 мг 80% гидразингидрата и полученную смесь нагревают при 78 °C в течение 3 ч. Затем смесь выливают в H<sub>2</sub>O, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из CHCl<sub>3</sub>. Выход 131 мг (98%), бесцветные кристаллы, т. пл. 208–210 °C.  $R_f$  0.51 (EtOAc–EtOH–Et<sub>3</sub>N, 9:1:0.01). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3420, 3159, 2948, 2931, 2372, 1590, 1466, 1418. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.03 (1H, уш. с); 7.35 (1H, д,  $J = 8.1$ ); 7.26–7.24 (2H, м); 7.03 (1H, д. д. д,  $J = 8.1, J = 7.1, J = 1.1$ ); 6.88 (1H, д. д. д,  $J = 8.0, J = 7.1, J = 1.0$ ); 4.33 (1H, д. д,  $J = 7.5, J = 6.7$ ); 4.20 (1H, д. д,  $J = 10.5, J = 6.7$ ); 4.03 (1H, д. д,  $J = 10.5, J = 7.5$ ); 2.09 (6H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ацетон-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 137.8; 128.5; 122.7; 122.5; 122.0; 119.9; 119.2; 116.7; 115.8; 112.0; 65.6; 36.8; 11.7. Найдено,  $m/z$ : 285.1350  $[M+H]^+$ .  $C_{15}H_{16}N_4O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 285.1346.

**Рентгеноструктурный анализ соединения 7a** проведен на дифрактометре Agilent SuperNova с детектором AtlasS2 CCD, рентгеновский монохроматор ( $\lambda$ (CuK $\alpha$ ) 1.54184 Å), сканирование при 291.86 К. Структуры определены с помощью программы SHELXS и уточнены с помощью полноматричного МНК по всем  $F^2$ , используя программный комплекс SHELXL в сочетании с графическим интерфейсом OLEX2.<sup>11–13</sup> Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1519732)

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант 16-33-60108 мол\_а\_дж), а также Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (грант МК-5733.2015.3).

### Список литературы

- (a) Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576. (b) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Xu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2115. (c) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016. (d) Yokoyama, N.; Arai, T. *Chem. Commun.* **2009**, 3285. (e) Wu, J.; Li, X.; Wu, F.; Wan, B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4834. (f) Gao, J.-R.; Wu, H.; Xiang, B.; Yu, W.-B.; Han, L.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2983. (g) Moriyama, K.; Sugieue, T.; Saito, Y.; Katsuta, S.; Togo, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2143. (h) O'Reilly, S.; Aylward, M.; Keogh-Hansen, C.; Fitzpatrick, B.

McManus, H. A.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10177.

- (a) Jin, H.; Zhang, P.; Bijian, K.; Ren, S.; Wan, S.; Alaoui-Jamali, M. A.; Jiang, T. *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 1427. (b) Crawley, S. L.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3169. (c) Matsuda, Y.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 125. (d) May, J. A.; Stoltz, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5262.
- (a) Guo, X.; Yang, Q.; Xu, J.; Zhang, L.; Chu, H.; Yu, P.; Zhu, Y.; Wei, J.; Chen, W.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Sun, H.; Tang, Y.; You, Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6466. (b) Yeung, B. K. S.; Zou, B.; Rottmann, M.; Lakshminarayana, S. B.; Ang, S. H.; Leong, S. Y.; Tan, J.; Wong, J.; Keller-Maerki, S.; Fischli, C.; Goh, A.; Schmitt, E. K.; Krastel, P.; Francotte, E.; Kuhen, K.; Plouffe, D.; Henson, K.; Wagner, T.; Winzeler, E. A.; Petersen, F.; Brun, R.; Dartois, V.; Diagana, T. T.; Keller, T. H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5155. (c) Gregory, A. W.; Jakubec, P.; Turner, P.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4330. (d) Bartoli, G.; Bosco, M.; Giuli, S.; Giuliani, A.; Lucarelli, L.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1941. (e) Wang, X.-F.; Chen, J.-R.; Cao, Y.-J.; Cheng, H.-G.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1140.
- Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Magedov, I. V.; Reisenauer, M. R.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Pendleton, A. L.; Nguyen, G.; Johnston, R. K.; Rubin, M.; De Carvalho, A.; Kiss, R.; Mathieu, V.; Lefranc, F.; Correa, J.; Cavazos, D. A.; Brenner, A. J.; Bryan, B. A.; Rogelj, S.; Kornienko, A.; Frolova, L. V. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2206.
- (a) Aksenov, A. V.; Aksenov, N. A.; Dzhandigova, Z. V.; Aksenov, D. A.; Rubin, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 106492. (b) Aksenov, A. V.; Nadein, O. N.; Aksenov, N. A.; Skomorokhov, A. A.; Aksenova, I. V.; Rubin, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 865. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 865.]
- (a) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Frolova, L. V.; Kornienko, A.; Magedov, I. V.; Rubin, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9305. (b) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Bijieva, A. S.; Rubin, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9786. (c) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Matheny, J. P.; Rubin, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 8647.
- (a) Baron, M.; Méta, E.; Lemaire, M.; Popowycz, F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1006. (b) Xing, J.; Chen, G.; Cao, P.; Liao, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1230. (c) Arai, T.; Tokumitsu, C.; Miyazaki, T.; Kuwano, S.; Awata, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1831.
- (a) Chen, J.; Geng, Z.-C.; Li, N.; Huang, X.-F.; Pan, F.-F.; Wang, X.-W. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 2362. (b) Raimondi, W.; Baslé, O.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 563. (c) Kobzareva, V. N.; Vasil'eva, O. S.; Zobacheva, M. M.; Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 1519.
- Baron, M.; Méta, E.; Lemaire, M.; Popowycz, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3598.
- G. Büchi, C. P. Mak. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* 1784.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339.
- Palatinus, L.; Chapuis, G. *J. Appl. Cryst.* **2007**, *40*, 786.
- Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112.