

Синтез 3-замещенных тетрагидроиндол-4-онов

Надежда Н. Колос^{1*}, Екатерина И. Марченко¹, Наталья В. Чечина²,
Александр В. Буравов², Ирина В. Омельченко³

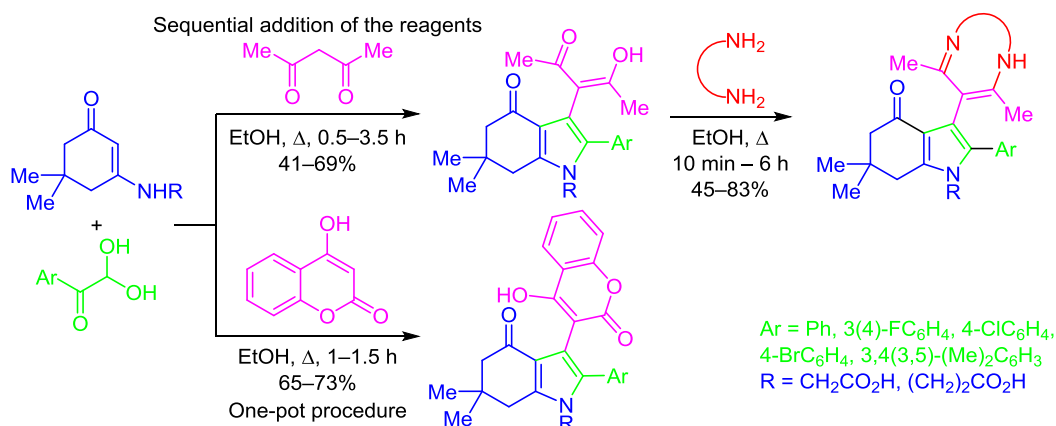
¹ Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина,
пл. Свободы, 4, Харьков 61022, Украина; e-mail: kolos_n@ukr.net

² НПО "Енамин",
ул. Красноткацкая, 78, Киев 02094, Украина; e-mail: gaidar@ukr.net

³ НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,
пр. Науки, 60, Харьков 61001, Украина

Поступило 9.09.2021

Принято после доработки 3.12.2021



Ряд функционализированных производных 4,5,6,7-тетрагидроиндол-4-она, содержащих фрагмент β -дикарбонильного соединения в положении 3, был получен реакцией циклических энаминонов, гидратов арилглиокселей и β -дикарбонильных соединений. Осуществлена модификация ацетилацетонового фрагмента в положении 3 тетрагидроиндолов путем конденсации с 1,2- и 1,4-бинуклеофилами.

Ключевые слова: ацетилацетон, гидраты арилглиокселей, 4-гидроксикумарин, 3-[(5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)амино]-пропановая кислота, (5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)глицин, тетрагидроиндол-4-оны, синтез, циклоконденсация.

Тетрагидроиндол-4-оны являются важными низкомолекулярными скаффолдами для создания больших баз комбинаторных библиотек соединений с широким спектром биологической активности.¹ Неплоское строение циклогексенового фрагмента позволяет добиться оптимального связывания с активными центрами ферментов, а также повысить растворимость субстанций, что не всегда возможно для производных индола.² Среди производных тетрагидроиндола известны обратимые ингибиторы аминопептидазы N/CD13,³ селективные ингибиторы сиртуинов SIRT2,⁴ агонисты рецепторов ГАМК,⁵ миметики лигандов 5-HT₆-рецепторов,⁶ ингибиторы агрегации тромбоцитов.⁷

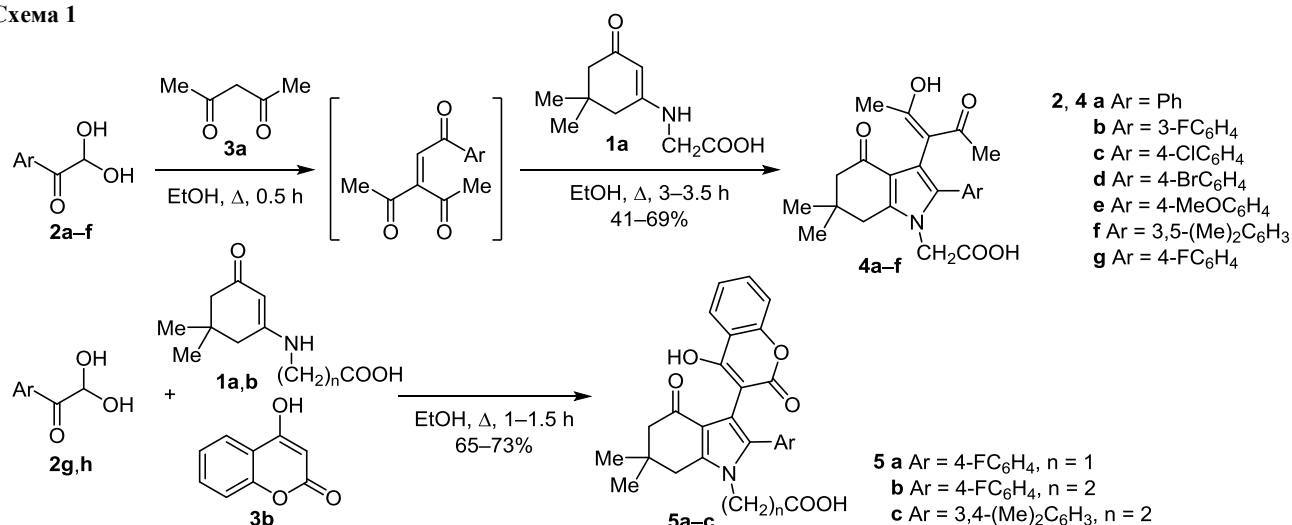
В литературе описаны разнообразные методы синтеза тетрагидроиндолов, такие как внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение,⁸ одnoreакторная

окислительная циклоконденсация энаминонов и виниловых эфиров,⁹ катализируемое палладием окисление гидроксиэнаминов циклогексан-1,3-диона,¹⁰ конденсация β -дикарбонильных соединений с 2-азидо-1,1-диэтокситаном,¹¹ циклизация энаминонов циклогексан-1,3-дионов и арилглиокселей.¹²

В зависимости от строения циклических энаминокетонов и условий реакции возможно протекание последующих домино-реакций с участием атома C-7 бицикла.^{12a,b,d} В то же время трехкомпонентная конденсация циклических энаминонов, арилглиокселей и β -дикарбонильных соединений позволяет получить тетрагидроиндолы, функционализированные по положению C-3.^{13–16}

В развитие наших исследований по синтезу конденсированных азотсодержащих гетероциклов в настоя-

Схема 1



щей работе мы изучили подход к синтезу новых 3-замещенных тетрагидроиндол-4-онов. Preparативным способом конструирования этой гетероциклической системы является взаимодействие циклических енаминов **1a,b**, гидратов арилглиокселей **2a–h** и β-дикарбонильных соединений – ацетилаcetона (**3a**) и 4-гидроксикумарина (**3b**). Показано, что кипячение исходных соединений в MeOH в течение 4 ч приводит к образованию целевых соединений **4a–f** с низкими выходами (около 30%), а из реакционной смеси при охлаждении выделяют непрореагировавший енамин **1a**. Синтез в EtOH позволяет получить производные 4,5,6,7-тетрагидроиндола **4a–f** с лучшими выходами (схема 1), причем оптимальным вариантом оказалось последовательное введение реагентов: нагревание кетонов **2a–f** с ацетилаcetоном в течение 0.5 ч, добавление енаминокетона **1a** и дальнейшее кипячение реакционной смеси (3–3.5 ч, контроль методом ТСХ). Проведение реакции в *i*-PrOH (на примере синтеза соединения **4a**, 4 ч) увеличивало время реакции из-за плохой растворимости енамина, но выход целевого продукта при этом практически не изменялся. В условиях трехкомпонентной конденсации при кипячении в EtOH, наряду с целевыми продуктами, фиксировали значительное количество непрореагировавшего енамина **1a**. Тетрагидроиндолы **5a–c** получены как путем последовательного введения реагентов в реакционную смесь, так и одnoreакторно, выходы при этом практически не изменялись, продолжительность реакции составляла 1–1.5 ч.

Образование тетрагидроиндолов **4a–f** и **5a–c** подтверждено данными спектров ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектров, а также рентгеноструктурным исследованием. В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a–f** наблюдаются синглеты протонов метильных групп димедонового и ацетилаcetонового фрагментов, синглеты метиленовых протонов 5,7-CH₂ и групп NCH₂. Характерной особенностью спектров продуктов **4a–f** является наличие сигнала протона енольного гидроксила в области 16.43–16.49 м. д.

Масс-спектры соединений **4a,c–e** характеризуются наличием пика молекулярного иона средней интенсив-

ности. Наиболее общим процессом является водородная перегруппировка, протекающая с расщеплением димедонового цикла, выбросом сопряженного оксониевого катиона [(CH₃)₂C=CH–C≡O]⁺ с *m/z* 83¹⁷ и образованием фрагментарных ионов [M–83–2H]⁺ максимальной интенсивности.

Данные рентгеноструктурного анализа соединения **4b** также подтверждают строение продуктов **4a–f** (рис. 1).

Длины связей в пиррольном цикле альтернированы: связь N(1)–C(1) (1.352(3) Å) укорочена, а связь N(1)–C(4) (1.399(3) Å) удлинена, по сравнению со средним значением 1.372 Å, формально одинарная связь C(2)–C(3) (1.436(3) Å) удлинена по сравнению со средним значением 1.412 Å,¹⁸ что свидетельствует о нарушении ароматической делокализации в цикле. В то же время нет признаков дополнительной сильной взаимодействия ароматической системы с π-электронами заместителей: ароматический заместитель при атоме C(4) и ацетилаcetоновый фрагмент при атоме C(3) развернуты относительно плоскости пиррольного цикла (на 60.3 и 71.2° соответственно), что исключает заметное

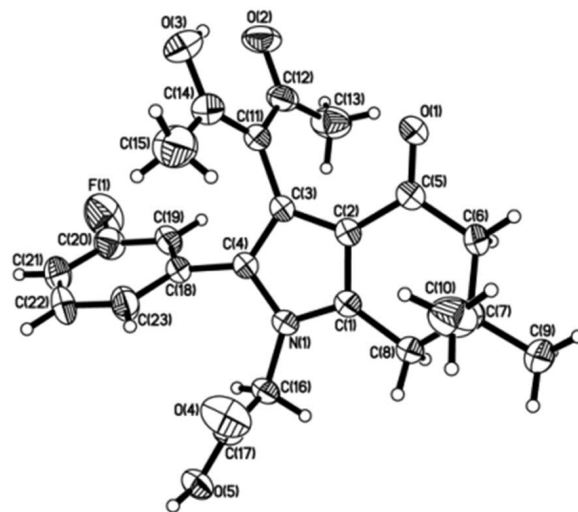


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **4b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

π -взаимодействие, а удлинение связи C(1)–C(2) (1.385(3) Å), которая вовлечена в сопряжение с карбонильной группой C(5)=O(1), незначительное (среднее значение 1.375 Å). Вероятно, нарушение сопряжения в пиррольном цикле обусловлено стерическим отталкиванием объемных групп заместителей.

В ацетилацетоновом фрагменте наблюдается обычная для подобных структур делокализация электронной плотности с внутримолекулярной водородной связью (H(3)···O(2) 1.70 Å, O(3)···O(2) 2.440(3) Å).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **5a–c** в области ароматических протонов наблюдаются мультиплеты протонов кумаринового цикла, сигналы протонов гидроксильной группы в области 10.52–10.80 м. д. и сигналы заместителей. Заметим, что сигналы протонов метильных и метиленовых групп димедонового фрагмента в спектрах продуктов **5a–c**, в отличие от спектров тетрагидроиндолов **4a–f**, становятся неэквивалентными и проявляются в виде двух синглетов либо дублетов соответственно, что связано с атропоизомерией относительно σ -связи, соединяющей гетероциклические фрагменты. Протон карбоксильной группы испытывает быстрый водородно-дейтериевый обмен в ДМСО- d_6 и не обнаруживается в спектрах ЯМР ^1H индолов **4a–f**, **5a**, синтезированных из енаминокетона **1a**.

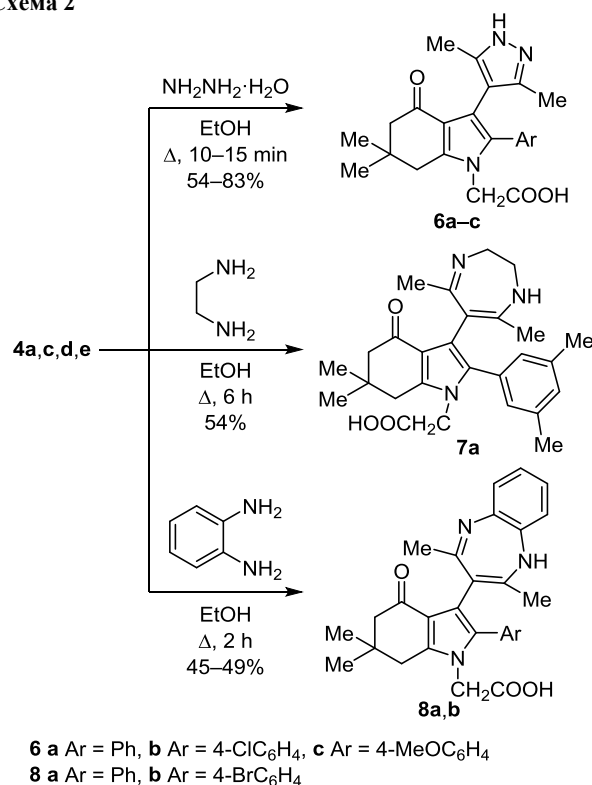
Наиболее информативными в спектрах ЯМР ^{13}C продуктов **4a–f**, **5a–c** являются сигналы групп C=O димедонового, ацетилацетонового и лактонного фрагментов, а также сигнал карбоксильной группы в области 169.9–172.2 м. д.

Последовательность стадий формирования тетрагидроиндол-4-онов **4a–f**, **5a–c** обсуждалась ранее для подобных трехкомпонентных конденсаций.^{12a,13} Она включает взаимодействие β -дикарбонильного соединения и гидрата арилглиоксаля с образованием α,β -ненасыщенного кетона (для 4-гидроксикумарина вероятнее образование соответствующего альдоля, так как в этом случае сохраняется ароматичность бицикла). Дальнейшее нуклеофильное присоединение енаминов типа **1** по активированной кратной связи сопровождается формированием пятичленного цикла.

Наличие ацетилацетонового фрагмента в соединениях **4a–f** позволяет использовать их как исходные реагенты для дальнейшей химической модификации и в перспективе для конструирования новых соединений с прогнозируемой активностью. Нами исследовано взаимодействие некоторых тетрагидроиндолов **4a,c,d,e** с 1,2- и 1,4-азабинуклеофилами – гидразингидратом, этилендиамином и *o*-фенилендиамином. Установлено, что нагревание продуктов **4a,c,e** с гидразингидратом в EtOH в течение 10–15 мин приводит к образованию пиразольного цикла, в результате чего были получены соединения **6a–c** с хорошими выходами (схема 2). Образование гидразонов по карбонильной группе димедона в этих условиях не было зафиксировано. В аналогичных условиях в реакциях с этилендиамином и *o*-фенилендиамином синтезированы 1,5-диазепины **7a** и **8a,b**, время кипячения при этом составляло 6 и 2 ч соответственно.

Бензодиазепины **8a,b** представляют собой порошки фиолетового цвета. При добавлении концентрирован-

Схема 2



ной H₂SO₄ в растворы этих соединений в EtOH наблюдается усиление фиолетовой окраски, что может свидетельствовать об образовании солей диазотропия, но этот факт требует дополнительных исследований.

В спектрах ЯМР ^1H синтезированных производных **6a–c**, **7a** и **8a,b** исчезает сигнал протона группы OH, а для 1,5-диазепинов **7a** и **8a,b** наблюдается уширенный сигнал протона иминогруппы в области 9.50–9.99 м. д., что свидетельствует о существовании семичленного цикла в енаминной таутомерной форме. Сигнал протона NH пиразольного цикла не проявляется в спектрах соединений **6a–c**, вероятно, вследствие прототропной таутомерии. Отсутствуют в спектрах ЯМР ^1H указанных соединений и сигналы протонов карбоксильной группы, что может быть связано как с дейтерообменом, о чем упоминалось выше, так и с добавлением трифторуксусной кислоты при регистрации спектров. В масс-спектрах диазепинов **8a,b** наблюдаются пики молекулярного иона максимальной интенсивности, основным процессом является деструкция бензодиазепинового цикла с элиминированием 2-метилбензимидазола (m/z 132), что характерно для подобных структур.¹⁹

Таким образом, нами разработаны методы получения функционализированных производных 4,5,6,7-тетрагидроиндол-4-она на основе енаминов димедона, гидратов арилглиокселей, ацетилацетона либо 4-гидроксикумарина. С использованием коммерчески доступных реагентов показаны возможности химической модификации ацетилацетонового фрагмента в положении 3 бицикла на примере синтеза пиразолов и 1,5-диазепинов, представляющих несомненный интерес для медицинской химии.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F записаны на спектрометре Varian MR-400 (400, 100 и 376 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 (для соединений **6a–c**, **7a**, **8a,b** в ДМСО- d_6 с добавлением $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C ряда соединений проведено с использованием методик DEPT-135 и APT. Масс-спектры соединений **4a,c–e**, **6a–c**, **8a,b** зарегистрированы на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Хромато-масс-спектры записаны при использовании жидкостной хромато-масс-спектрометрической системы на хроматографе Agilent LC/MSD SL: колонка Zorbax SB-C18, 1.8 мкм, 4.6 мм; растворители: а) $\text{MeCN-H}_2\text{O} + 0.1\% \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; б) 0.1% водная $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; химическая ионизация водородом. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе EuroVector EA 3000. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах PhMe–EtOAc, 1:1, CHCl_3 – i -PrOH, 10:1, проявление в парах иода.

Синтез соединений 4a–f (общая методика). Смесь 1.2 ммоль соответствующего гидрата арилглиоксаля **2a–f** и 0.1 мл (1.0 ммоль) ацетилацетона (**3a**) кипятят в 8 мл EtOH в течение 30 мин. Затем к смеси добавляют 0.2 г (1.0 ммоль) енаминокетона **1a** и продолжают нагревание в течение 3–3.5 ч (контроль методом ТСХ). Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток растирают с 3–5 мл PhH. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают PhH, перекристаллизовывают из EtOH.

(Z)-2-[3-(2-Гидрокси-4-оксопент-2-ен-3-ил)-6,6-диметил-4-оксо-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (4a). Выход 0.27 г (69%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 222–224°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (6H, с, 2CH₃); 1.71 (6H, с, 2CH₃); 2.25 (2H, с, 5-CH₂); 2.67 (2H, с, 7-CH₂); 4.55 (2H, с, NCH₂); 7.13 (2H, д, $J = 8.0$, H Ph); 7.35–7.41 (3H, м, H Ph); 16.44 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.8 (2C); 28.5 (2C); 35.4; 35.5; 46.6; 52.6; 106.8; 113.9; 117.2; 128.7 (2C); 129.2; 130.1 (2C); 131.1; 134.4; 144.8; 170.0 (C=O); 191.3 (C=O, =C–OH); 193.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 395 [M]⁺ (43), 353 [$\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}$]⁺ (62), 310 [$\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-2\text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: C 69.88; H 6.35; N 3.55. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 69.86; H 6.37; N 3.54.

(Z)-2-[3-(2-Гидрокси-4-оксопент-2-ен-3-ил)-6,6-диметил-4-оксо-2-(3-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (4b). Выход 0.17 г (41%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 208–210°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.07 (6H, с, 2CH₃); 1.74 (6H, с, 2CH₃); 2.28 (2H, с, 5-CH₂); 2.70 (2H, с, 7-CH₂); 4.62 (2H, с, NCH₂); 6.94–6.96 (2H, м, H Ar); 7.20 (1H, т, $J = 8.0$, H Ar); 7.43–7.49 (1H, м, H Ar); 16.49 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 23.7 (2C); 28.5 (2C); 35.3; 35.6; 46.4; 52.6; 106.6; 114.4; 115.8 (д, $^2J_{\text{CF}} = 16.2$, CH(CF)); 116.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 17.0$, CH(CF)); 117.2; 126.5 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.8$, C Ar); 131.4 (д, $^3J_{\text{CF}} = 6.3$, C Ar); 133.3 (д, $^3J_{\text{CF}} = 6.7$, C Ar); 145.2; 161.5 (д, $^1J_{\text{CF}} = 240.0$,

CF); 163.2; 170.1 (C=O); 191.3 (C=O, =C–OH); 193.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 414 [$\text{M}+1$]⁺ (100). Найдено, %: C 66.84; H 5.88; N 3.41. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FNO}_5$. Вычислено, %: C 66.82; H 5.85; N 3.39.

(Z)-2-[3-(2-Гидрокси-4-оксопент-2-ен-3-ил)-6,6-диметил-4-оксо-2-(4-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (4c). Выход 0.26 г (60%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 218–219°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (6H, с, 2CH₃); 1.70 (6H, с, 2CH₃); 2.25 (2H, с, 5-CH₂); 2.66 (2H, с, 7-CH₂); 4.57 (2H, с, NCH₂); 7.13 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.48 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 16.45 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (APT), δ , м. д.: 23.8 (2CH₃); 28.5 (2CH₃); 35.4; 35.7 (CH₂); 46.6 (CH₂); 52.6 (CH₂); 106.6; 114.3; 117.2; 129.3 (2C); 130.0; 131.9 (2C); 133.2; 133.5; 145.1; 170.0 (C=O); 191.3 (C=O, =C–OH); 193.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 429 [$\text{M}^{(35}\text{Cl})$]⁺ (39), 431 [$\text{M}^{(37}\text{Cl})$]⁺ (14), 389 [$\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}$]⁺ (24), 387 [$\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}$]⁺ (66), 346 [$\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-2\text{H}$]⁺ (35), 344 [$\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-2\text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: C 64.28; H 5.60; N 3.29. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}_5$. Вычислено, %: C 64.26; H 5.63; N 3.26.

(Z)-2-[2-(4-Бромфенил)-3-(2-гидрокси-4-оксопент-2-ен-3-ил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (4d). Выход 0.30 г (62%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 220–221°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (6H, с, 2CH₃); 1.71 (6H, с, 2CH₃); 2.25 (2H, с, 5-CH₂); 2.66 (2H, с, 7-CH₂); 4.57 (2H, с, NCH₂); 7.07 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.61 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 16.46 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (APT), δ , м. д.: 23.8 (2CH₃); 28.5 (2CH₃); 35.4; 35.7 (CH₂); 46.4 (CH₂); 52.5 (CH₂); 106.6; 114.2; 117.2; 122.2; 128.7; 130.2; 132.3 (2C); 133.2 (2C); 145.1; 170.0 (C=O); 191.3 (C=O, =C–OH); 193.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 475 [$\text{M}^{(81}\text{Br})$]⁺ (44), 473 [$\text{M}^{(79}\text{Br})$]⁺ (42), 433 [$\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}$]⁺ (79), 431 [$\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}$]⁺ (78), 390 [$\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-2\text{H}$]⁺ (100), 388 [$\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-2\text{H}$]⁺ (98). Найдено, %: C 58.27; H 5.13; N 2.99. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$. Вычислено, %: C 58.24; H 5.10; N 2.95.

(Z)-2-[3-(2-Гидрокси-4-оксопент-2-ен-3-ил)-6,6-диметил-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (4e). Выход 0.25 г (59%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 224–226°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (6H, с, 2CH₃); 1.72 (6H, с, 2CH₃); 2.24 (2H, с, 5-CH₂); 2.65 (2H, с, 7-CH₂); 3.75 (3H, с, OCH₃); 4.53 (2H, с, NCH₂); 6.97 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.04 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 16.44 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (APT), δ , м. д.: 23.8 (2CH₃); 28.5 (2CH₃); 35.2 (CH₂); 35.6 (C); 46.4 (CH₂); 52.6 (CH₂); 55.3 (OCH₃); 106.9; 113.5; 115.2 (2C); 116.9; 122.9; 131.4 (2C); 134.2; 144.4; 159.8; 169.9 (C=O); 191.3 (C=O, =C–OH); 193.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 425 [M]⁺ (40), 383 [$\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}$]⁺ (44), 340 [$\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-2\text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: C 67.77; H 6.44; N 3.26. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 67.75; H 6.40; N 3.29.

(Z)-2-[3-(2-Гидрокси-4-оксопент-2-ен-3-ил)-2-(3,5-диметилфенил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (4f). Выход 0.27 г (65%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 215–217°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.06 (6H, с, 2CH₃); 1.73 (6H, с, 2CH₃); 2.23 (6H, с, 2CH₃); 2.26 (2H, с, 5-CH₂); 2.66 (2H, с, 7-CH₂); 4.52 (2H, с, NCH₂); 6.71 (2H, с,

H Ar); 7.00 (1H, с, H Ar); 16.43 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.9 (2C); 23.4 (2C); 28.1 (2C); 34.9; 35.2; 46.1; 52.2; 106.5; 113.2; 116.7; 127.3 (2C); 129.8; 130.6; 134.1; 137.7 (2C); 144.3; 169.7 (C=O); 190.7 (C=O, =C–OH); 192.6 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 424 $[\text{M}+1]^+$ (100). Найдено, %: C 70.93; H 6.87; N 3.28. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 70.90; H 6.90; N 3.31.

Синтез соединений 5а–с (общая методика). Смесь 0.16 г (1.0 ммоль) 4-гидроксикумарина (**3b**), 1.2 ммоль соответствующего гидрата арилглиоксаля **2g,h** и 0.2 г (1.0 ммоль) енаминокетона **1a** либо 0.21 г (1.0 ммоль) енаминокетона **1b** кипятят в 12 мл EtOH в течение 1–1.5 ч. Смесь охлаждают, образующийся осадок фильтруют, перекристаллизовывают из EtOH.

3-[3-(4-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-6,6-диметил-4-оксо-2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (5a). Выход 0.31 г (65%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 191–192°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.09 (3H, с, CH_3); 1.11 (3H, с, CH_3); 2.15 (1H, д, $J = 12.0$, 5- CH_2); 2.24 (1H, д, $J = 16.0$, 7- CH_2); 2.68 (1H, д, $J = 12.0$, 5- CH_2); 2.72 (1H, д, $J = 16.0$, 7- CH_2); 4.57 (2H, к, $J = 16.0$, NCH_2); 7.16–7.41 (6H, м, H Ar); 7.55 (1H, т, $J = 8.0$, H-7 Ar); 7.75 (1H, д, $J = 8.0$, H-5 Ar); 10.80 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DEPT-135), δ , м. д. (J , Гц): 28.7 (CH_3); 29.0 (CH_3); 35.3; 35.8 (CH_2); 46.4 (CH_2); 52.6 (CH_2); 100.3; 109.1; 115.8 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.4$); 116.1; 116.5; 117.9; 123.9; 124.2; 127.6 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$); 132.1; 132.3 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$); 134.3; 144.6; 152.7; 161.1; 161.2; 162.0 (д, $^1J_{\text{CF}} = 233.0$); 170.1 (C=O); 192.3 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –113.9 (с, CF). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 476 $[\text{M}+1]^+$. Найдено, %: C 68.38; H 4.55; N 2.87. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FNO}_6$. Вычислено, %: C 68.21; H 4.66; N 2.95.

3-[3-(4-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-6,6-диметил-4-оксо-2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]пропановая кислота (5b). Выход 0.35 г (72%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 183–185°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (3H, с, CH_3); 1.12 (3H, с, CH_3); 2.13 (1H, д, $J = 12.0$, 5- CH_2); 2.23 (1H, д, $J = 16.0$, 7- CH_2); 2.40–2.47 (2H, м, CH_2COOH); 2.79 (1H, д, $J = 12.0$, 5- CH_2); 2.86 (1H, д, $J = 16.0$, 7- CH_2); 4.02–4.12 (2H, м, NCH_2); 7.10–7.14 (3H, м, H Ar); 7.26–7.41 (3H, м, H Ar); 7.56 (1H, т, $J = 7.4$, H-7 Ar); 7.75 (1H, д, $J = 8.0$, H-5 Ar); 10.67 (1H, уш. с, OH); 12.43 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (DEPT-135), δ , м. д. (J , Гц): 28.6 (CH_3); 28.9 (CH_3); 34.9 (CH_2); 35.3; 35.7 (CH_2); 39.8 (CH_2); 52.6 (CH_2); 100.1; 109.7; 115.5 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.1$); 116.5; 117.9; 123.8; 124.0; 126.4; 130.9 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.5$); 132.3; 133.5; 133.7 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.8$); 143.8; 152.7; 161.0; 162.0 163.1 (д, $^1J_{\text{CF}} = 241.0$); 172.1 (C=O); 192.3 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –113.2 (с, CF). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 490 $[\text{M}+1]^+$. Найдено, %: C 68.59; H 4.99; N 2.75. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{FNO}_6$. Вычислено, %: C 68.70; H 4.94; N 2.86.

3-[3-(4-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-2-(3,4-диметилфенил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]пропановая кислота (5c). Выход 0.37 г (73%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 165–167°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (3H, с, CH_3); 1.12 (3H, с, CH_3); 2.10–2.19 (7H, м, 2 CH_3 , 7- CH_2); 2.21 (1H, д, $J = 12.0$, 5- CH_2); 2.39–2.46 (2H, м, CH_2COOH); 2.77 (1H, д, $J = 16.0$, 7- CH_2); 2.84 (1H, д, $J = 12.0$, 5- CH_2); 3.96–4.04 (2H, м, NCH_2); 6.99–7.08 (3H, м, H Ar); 7.27–

7.30 (2H, м, H Ar); 7.55 (1H, т, $J = 8.0$, H-7 Ar); 7.74 (1H, д, $J = 8.0$, H-5 Ar); 10.52 (1H, с, OH), 12.43 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (DEPT-135), δ , м. д.: 19.6 (CH_3); 19.9 (CH_3); 28.6 (CH_3); 29.0 (CH_3); 35.0 (CH_2); 35.3; 35.8 (CH_2); 39.6 (CH_2); 52.6 (CH_2); 100.6; 108.7; 116.4; 116.7 (CH); 117.8; 123.8 (CH); 124.1 (CH); 125.0 (CH); 128.9; 129.9 (CH); 131.1 (CH); 132.2; 134.9 (CH); 136.4; 136.7; 143.3; 152.7; 160.6; 162.0; 172.2 (C=O); 192.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 500 $[\text{M}+1]^+$ (100). Найдено, %: C 72.20; H 5.90; N 2.83. $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 72.13; H 5.85; N 2.80.

Синтез соединений 6а–с (общая методика). Смесь 1.0 ммоль тетрагидроиндол-4-она **4a,c,e** и 0.06 мл (1.25 ммоль) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (100%) кипятят в 5–7 мл EtOH в течение 10–15 мин. Смесь охлаждают, образующийся осадок фильтруют, промывают либо перекристаллизовывают из EtOH.

2-[3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-6,6-диметил-4-оксо-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (6a). Выход 0.23 г (54%), бесцветное твердое вещество, т. пл. $>300^\circ\text{C}$ (с разл., EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.06 (6H, с, 2 CH_3); 1.68 (6H, с, 2 CH_3); 2.23 (2H, с, 5- CH_2); 2.66 (2H, с, 7- CH_2); 4.55 (2H, с, CH_2); 6.99 (2H, д, $J = 8.0$, H Ph); 7.27–7.35 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.1 (2 CH_3); 27.5 (2 CH_3); 34.7; 35.6; 45.3; 51.9; 105.7; 110.0; 112.5; 115.4; 127.6 (2C); 128.2; 128.9; 129.3 (2C); 135.9; 143.9; 147.3; 168.9 (C=O); 192.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 391 $[\text{M}]^+$ (100), 335 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ (31). Найдено, %: C 70.60; H 6.43; N 10.71. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.57; H 6.44; N 10.73.

2-[3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-6,6-диметил-4-оксо-2-(4-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (6b). Выход 0.38 г (83%), бесцветное твердое вещество, т. пл. $>300^\circ\text{C}$ (с разл., EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (6H, с, 2 CH_3); 1.65 (6H, с, 2 CH_3); 2.21 (2H, с, 5- CH_2); 2.66 (2H, с, 7- CH_2); 4.57 (2H, с, CH_2); 6.99 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.36 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.6 (2 CH_3); 28.7 (2 CH_3); 34.7; 35.8; 46.8; 53.0; 109.9; 111.8; 112.5; 114.5; 117.6; 129.0 (2C); 130.7; 132.1 (2C); 133.0; 144.5; 147.4; 170.1 (C=O); 192.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 425 $[\text{M}^{35}\text{Cl}]^+$ (100), 427 $[\text{M}^{37}\text{Cl}]^+$ (37), 369 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ (35), 371 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ (12). Найдено, %: C 64.86; H 5.65; N 9.99. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 64.86; H 5.68; N 9.87.

2-[3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-6,6-диметил-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (6c). Выход 0.27 г (60%), бесцветное твердое вещество, т. пл. $>300^\circ\text{C}$ (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (6H, с, 2 CH_3); 1.69 (6H, с, 2 CH_3); 2.20 (2H, с, 5- CH_2); 2.64 (2H, с, 7- CH_2); 3.70 (3H, с, OCH_3); 4.52 (2H, с, CH_2); 6.96 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.03 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4 (2 CH_3); 27.6 (2 CH_3); 34.4; 35.0; 45.8; 51.9; 54.5; 105.9; 113.4; 114.0; 114.3 (2C); 116.7; 117.0; 121.8; 131.0; 134.7 (2C); 143.4; 144.3; 169.3 (C=O); 192.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 421 $[\text{M}]^+$ (100), 365 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ (31). Найдено, %: C 68.38; H 6.48; N 9.97. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.39; H 6.46; N 9.97.

2-[3-(5,7-Диметил-2,3-дигидро-1H-1,4-дiazepин-6-ил)-2-(3,5-диметилфенил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-

тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (7a). Смесь 0.42 г (1.0 ммоль) тетрагидроиндол-4-она **4f** и 0.09 мл (1.5 ммоль) 95% водного раствора этилендиамина кипятят в 10 мл EtOH в течение 6 ч (контроль методом ТСХ). Образующийся при охлаждении осадок фильтруют, промывают горячим EtOH (2 × 4 мл). Выход 0.23 г (54%), бесцветное твердое вещество, т. пл. >300°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.01 (6H, с, 2CH₃); 1.78 (6H, с, 2CH₃); 2.17 (6H, с, 2CH₃); 2.22 (2H, с, 5-CH₂); 2.61 (2H, с, 7-CH₂); 3.42–3.48 (4H, м, 2CH₂); 4.51 (2H, с, CH₂); 6.68 (2H, с, H Ar); 6.91 (1H, с, H Ar); 9.50 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.7 (2CH₃); 24.0 (2CH₃); 27.9 (2CH₃); 35.1; 46.2; 49.8; 52.5; 95.2; 105.9; 111.0; 117.5; 122.0; 125.1; 127.5 (2C); 130.6; 134.7; 138.2 (2C); 145.1; 167.6; 169.9; 170.0 (C=O); 192.0 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 448 [M+1]⁺ (100). Найдено, %: C 72.45; H 7.45; N 9.37. C₂₇H₃₃N₃O₃. Вычислено, %: C 72.46; H 7.43; N 9.39.

2-[3-(2,4-Диметил-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил)-6,6-диметил-4-оксо-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (8a). Смесь 0.4 г (1.0 ммоль) тетрагидроиндол-4-она **4a** и 0.11 г (1.0 ммоль) о-фенилендиамина кипятят в течение 2 ч в 10 мл EtOH. Раствор оставляют на ночь в холодильнике при температуре –5°C. Образующийся осадок фильтруют и промывают горячим EtOH. Выход 0.21 г (45 %), фиолетовый порошок, т. пл. > 300°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.91 (6H, с, 2CH₃); 1.50 (6H, с, 2CH₃); 2.15 (2H, с, 5-CH₂); 2.64 (2H, с, 7-CH₂); 4.34 (2H, с, CH₂); 6.34–6.38 (3H, м, H Ar); 6.73 (2H, J = 8.0, H Ar); 7.03 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.42 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 9.63 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.5 (2CH₃); 27.0 (2CH₃); 34.5; 35.1; 45.5; 52.3; 90.2; 103.0; 106.5; 112.8; 115.2; 118.9; 121.0; 122.7; 123.5; 128.2 (2C); 128.7; 131.1 (2C); 131.4; 133.5; 135.2; 162.0; 168.9; 178.6 (C=O); 192.5 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 467 [M]⁺ (100), 426 [M–CH₃CN]⁺ (19), 335 [M–132]⁺ (40). Найдено, %: C 74.52; H 6.27; N 8.97. C₂₉H₂₉N₃O₃. Вычислено, %: C 74.50; H 6.25; N 8.99.

2-[2-(4-Бромфенил-3-(2,4-диметил-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (8b) получена аналогично методике получения соединения **8a** из тетрагидроиндол-4-она **4d**. Выход 0.26 г (49%), фиолетовый порошок, т. пл. >300°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.04 (6H, с, 2CH₃); 1.60 (6H, с, 2CH₃); 2.28 (2H, с, CH₂); 2.65 (2H, с, 5-CH₂); 4.56 (2H, с, 7-CH₂); 6.49–6.52 (2H, м, H Ar); 6.95 (2H, уш. с, H Ar); 7.21 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.64 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 9.99 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.9 (2CH₃); 27.5 (2CH₃); 34.8; 35.0; 45.8; 52.3; 89.6; 103.7; 105.8; 111.2; 112.5; 115.6; 117.9; 126.0; 128.5 (2C); 129.5; 130.3; 132.7 (2C); 135.5; 143.0; 144.8; 162.5; 169.2; 178.8 (C=O); 192.9 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 548 [M(⁸¹Br)]⁺ (98), 546 [M(⁷⁹Br)]⁺ (100), 416 [M–132]⁺ (39), 414 [M–132]⁺ (42). Найдено, %: C 63.76; H 5.15; N 7.70. C₂₉H₂₈BrN₃O₃. Вычислено, %: C 63.74; H 5.16; N 7.69.

Рентгеноструктурный анализ соединения 4b проведен при температуре 22°C на дифрактометре Xcalibur-3 с CCD-детектором по стандартной методике (CuKα-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование, 2θ_{max} 55.0°). Кристаллы соединения **4b** получены

медленным упариванием раствора EtOH. Структура расшифрована прямым методом с использованием программных пакетов OLEX2²⁰ с модулями SHELXS и SHELXL.²¹ Положения всех неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении независимо, положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник" с зависимыми тепловыми параметрами. Кристаллографические данные, координаты атомов, геометрические параметры структуры депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2108342).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Chen, X.-B.; Xiong, S.-L.; Xie, Z.-X.; Wang, Y.-C.; Liu, W. *ACS Omega* **2019**, *4*, 11832.
- Sharma, V.; Kumar, P.; Pathak, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 491.
- Bauvois, B.; Puiffe, M.-L.; Bongui, J.-B.; Paillat, S.; Monneret, C.; Dauzonne, D. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3900.
- Vojacek, S.; Schulig, L.; Wössner, N.; Geist, N.; Langel, W.; Jung, M.; Schade, D.; Link, A. *ChemMedChem* **2019**, *14*, 853.
- Shaffer, C. L.; Gunduz, M.; O'Connell, T. N.; Obach, R. S.; Yee, S. *Drug Metab. Dispos.* **2005**, *33*, 1688.
- Holenz, J.; Pauwels, P. J.; Diaz, J. L.; Merce, R.; Codony, X.; Buschmann, H. *Drug Discovery Today* **2006**, *11*, 283.
- Sun, L.; Tran, N.; Liang, C.; Hubbard, S.; Tang, F.; Lipson, K.; Schreck, R.; Zhou, Y.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2655.
- (a) Hutchison, D. R.; Nayyar, N. K.; Martinelli, M. J. *Tetrahedron* **1996**, *37*, 2887. (b) Nayyar, N. K.; Hutchison, D. R.; Martinelli, M. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 982.
- To, Q. H.; Lee, Y. R.; Kim, S. H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8108.
- Aoyagi, Y.; Mizusaki, T.; Shishikura, M.; Komine, T.; Yoshinaga, T.; Inaba, H.; Takeya, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8533.
- Bellur, E.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2151.
- (a) Maity, S.; Pathak, S.; Pramanik, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *12*, 2479. (b) Pramanik, S.; Maity, S.; Ghosh, P.; Mukhopadhyay, C. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 435. (c) Jiang, B.; Li, Y.; Tu, M.-S.; Wang, S.-L.; Tu, S.-J.; Li, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7497. (d) Jiang, B.; Li, Q.-Y.; Zang, H.; Tu, S.-J.; Pindi, S.; Li, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 700.
- Chechina, N. V.; Kolos, N. N.; Omelchenko, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1190. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 1190.]
- Andin, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 26. [Химия гетероцикл. соединений **2021**, *57*, 26.]
- Wang, H.-Y.; Shi, D.-Q. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 261.
- Dommaraju, Y.; Borthakur, S.; Rajesh, N.; Prajapati, D. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 24327.
- Заикин, В. Г.; Варламов, А. В.; Микая, А. И.; Простаков, Н. С. *Основы масс-спектрометрии органических соединений*; МАИК "Наука/Интерпериодика": Москва, 2001, с. 146.
- Burgi, H.-B.; Dunitz, J. D. *Structure Correlation*; VCH: Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
- Orlov, V. D.; Kolos, N. N.; Zolotarev, V. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 318. [Химия гетероцикл. соединений **1983**, *390*.]
- Dolomanov, O.; Bourhis, L.; Gildea, R.; Howard, A.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.
- Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.