

ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ПОХІДНИХ ТЕТРАГІДРОІНДОЛ-4-ОНУ


Н.М. Колос^а, К.І. Марченко^б

V. N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody sq., Kharkiv, 61022, Ukraine

a) ✉ nadiia.kolos@karazin.ua

 <https://orcid.org/0000-0002-7520-656X>

b) ✉ katyamarchenko1997@gmail.com

 <https://orcid.org/0009-0005-6330-0232>

Описані доступні та ефективні методи трансформації похідних тетрагідроіндол-4-ону, які включають функціоналізацію атома нітрогену, карбонільної групи, бічних ланцюгів в положеннях 1,2,3,7 біциклу, а також ароматизацію циклогексенового фрагмента в присутності дегідруючих агентів. Розглянуто оригінальні препаративні підходи до синтезу [4,5]-конденсованих похідних індолу (піроли, тіофени, піразоли, ізооксазоли, тіазоли, 1,2,3-триазоли, піридазинони), що реалізуються шляхом введення функціональних груп в α -положення до карбонільної групи з наступними циклоконденсаціями (реакції Ганча, Пааля-Кнора, [4+2] та [3+2]-циклізації). Перегрупування Бекмана та Шмідта в хімії тетрагідроіндолонів супроводжуються розширенням циклу з формуванням лактамів або продуктів їх перетворень. Реакція Фішера дозволяє одержати полігетероцикли з новим індольним циклом, а перегрупування Дімота синтезувати піролохінолони. Серед шляхів модифікації бічних ланцюгів тетрагідроіндолону найбільш перспективною є трикомпонентна реакція Пасеріні, яка забезпечує швидкий доступ до похідних індолон-N-амінокислот.

Ключові слова: 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-они, ароматизація, функціоналізація атома нітрогену, модифікація карбонільної групи, металокомплексний каталіз, полігетероцикли.

Вступ

Індолі є найбільш розповсюдженими в природі гетероциклічними сполуками [1]. Синтезу похідних індолу та різноманітним модифікаціям біциклу присвячено цілий ряд оглядів [2-4]. Однак не залишилися осторонь уваги дослідників і 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-они – похідні індолів, які у своєму складі мають відновлене бензольне ядро. Ці сполуки приваблюють спеціалістів в галузі медичної хімії як міметики індолу з великою долею sp^3 -гібризованих атомів, адже заміна плоского каркасу ациклічними фрагментами є загальною стратегією, яка сприяє оптимальному зв'язуванню з активними центрами ферментів та забезпечує кращу розчинність субстанцій [5]. Серед похідних піролоциклогексанонів відомий антипсихотичний препарат моліндон [6], агоніст ГАМК рецепторів для лікування тривожних станів [7] та потужний інгібітор теплового шоку специфічного білка при лікуванні раку [8]. Саме реакційна здатність пірольного циклу та карбонільної групи циклогексенового фрагмента зумовлюють цінність 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-онів як потенційних будівельних блоків для синтезу важливих структур для потреб медичної хімії та спектроскопічних досліджень.

В цьому огляді розглянуто найбільш важливі типи модифікації тетрагідроіндол-4-онів: реакції ароматизації, функціоналізація атома нітрогену, модифікації карбонільної групи, трансформація бічних ланцюгів.

Ароматизація похідних тетрагідроіндол-4-онів

Ароматизація тетрагідроіндол-4-онів – це цінний та зручний спосіб отримання похідних індолу. Цей метод стає привабливим через те, що, починаючи з доступних метиленактивних сполук, енамініонів та арилглюксалів, можна синтезувати похідні тетрагідроіндол-4-ону з високою варіативністю замісників [9-12].

Звичайно, для ароматизації використовують такі дегідруючі агенти як DDQ (2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінон), Pd/C та інші. Як правило в положення 4 індольного циклу вводять атоми галогену, аміно-, ацетокси- та сульфонільну групи. Так, Ремерсу [13] вдалося отримати 1-бензил-4-хлор-2-форміліндол з тетрагідроіндол-4-ону за допомогою простих перетворень (схема 1). При дії оксихлориду фосфору (V) та ДМФА на сполуку **1** проходить формілювання по Вільсмайєру-Хааку з деоксихлоруванням (продукт **2**). Ароматизація спостерігається у при-

© Колос Н.М., Марченко К.І., 2022



[This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

сутності DDQ, тоді як обробка Pd/C веде до продукту дегідрогалогенування **4**. Реакцію ароматизації не вдається провести при нагріванні з DDQ, якщо в положеннях 6,7 біциклу присутні активні електроноакцепторні групи. Тетрагідроіндол-4-он **5**, отриманий з димедону, не може вступити у взаємодію з реагентом Вільсмейера-Хаака, скоріше за все, через стеричні напруження (наявність *gem*-диметильних груп).

Розроблена методика ароматизації [14] тетрагідроіндол-4-ону в 4-гідроксипохідне індолу **7** через стадію утворення єноляту в присутності LDA, йодування та наступного елімінування HI за відсутності розчинника та в присутності основи – DBU (схема 1).

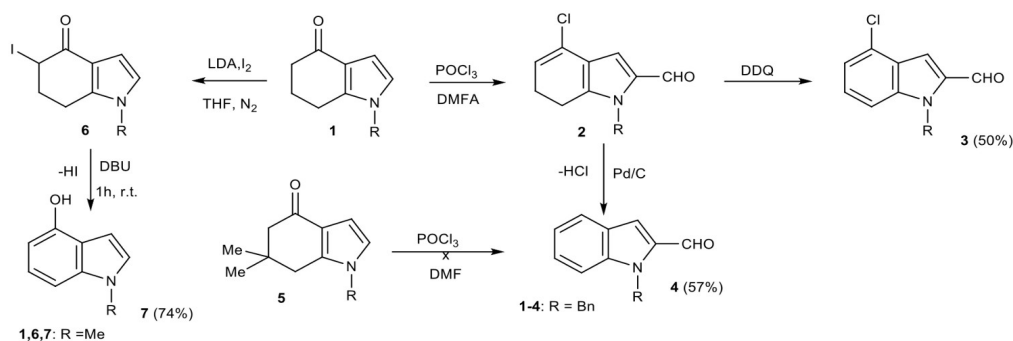


Схема 1 / Scheme 1

Показано [15], що ароматизацію можна також провести під дією оцтового ангідриду та кисню в кислому середовищі (сульфокамфорна кислота) з утворенням 4-ацетоксипохідного **8**. Механізм реакції, на думку авторів, передбачає утворення циклоадукту з молекулою кисню.

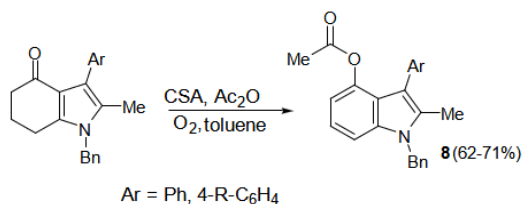


Схема 2 / Scheme 2

Кип'ятіння похідних тетрагідроіндол-4-ону **9** (одержані трикомпонентною конденсацією енамініонів циклогексан-1,3-діону, малонітрилу та арилглюксалів) в дифеніловому етері з додаванням Pd/C приводить до циклізації з ароматизацією – утворення карбазолів **10** [16]. Якщо сполуку **9** прокип'ятити в розчині HCl, то відбувається гідроліз амідної та нітрильної груп до *gem*-дикарбонової кислоти з подальшим декарбоксилюванням і утворенням тетрагідроіндол-4-он-3-оцтової кислоти **11**. Остання в присутності Pd/C трансформується в індол **12** (схема 2). Ароматизація естеру **13** проходить без особливостей.

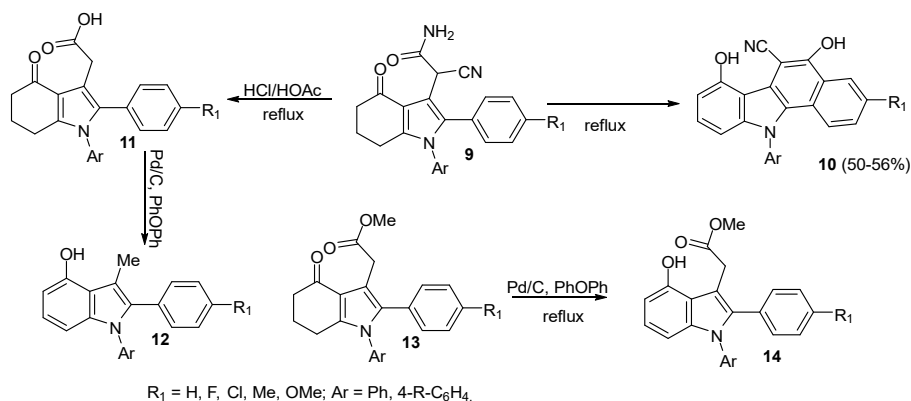


Схема 3 / Scheme 3

Цікавий синтетичний метод був розроблений групою індійських вчених [17], який дозволив синтезувати 4-аміноіндоли через ароматизацію Семлера-Вольфа (Semmler-Wolf). Першою стадією є одержання оксиму **15** з відповідного N-заміщеного тетрагідроіндол-4-ону **1**. Подальша обробка оцтовим ангідридом при нагріванні в ксилені веде до утворення 4-N,N'-діацетиліндолу **16** (схема 4).

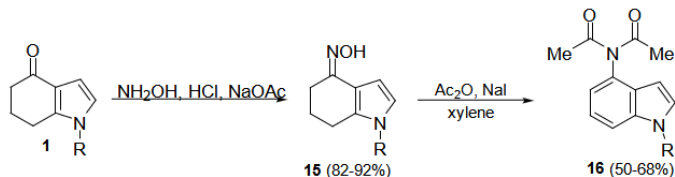


Схема 4 / Scheme 4

Нуклеофільне приєднання фенілметилсульфону за карбонільною групою в присутності бутиллітію веде до формування гідроксисульфону **17** [18], який під дією купрум (II) хлориду у розбавленій оцтовій кислоті зазнає дегідратації з наступною ароматизацією і утворенням 4-сульфонілпохідного індолу **18**. Аналогічне приєднання 1-метоксиіндолу **19** дозволило одержати спирт **20** [19]. Останній при нагріванні в системі DDQ (2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінон) : бензол трансформується в несиметричний 2',4'-біс-індол **21**, який забезпечує новий короткий синтетичний шлях до індольного пігменту слизової плісняви – арциріаціаніну А. Ця сполука продемонструвала унікальну інгібуючу активність щодо панелей клітинних ліній раку людини, інгібування протеїнкінази С та тирозинкінази.

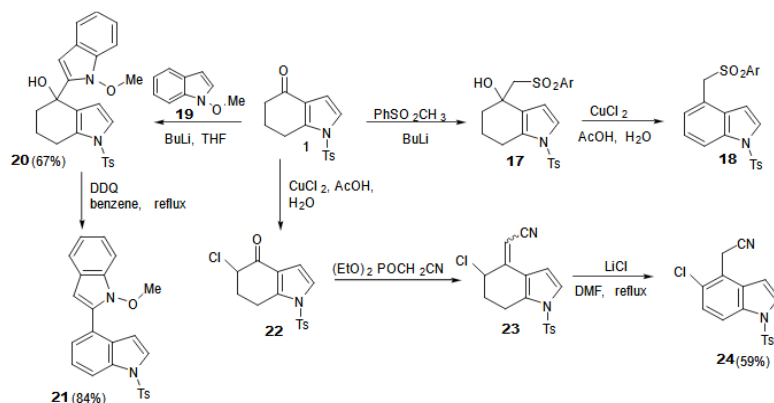


Схема 5 / Scheme 5

1,4,5-Тризаміщений індол **24** був синтезований із сполуки **1** в декілька стадій. Хлоруванням за участю CuCl_2 в оцтовій кислоті одержали 5-хлоропохідне **22**, яке ввели в реакцію Хорнера-Водсворта-Емонса з подальшою ароматизацією при нагріванні в ДМФА в присутності хлориду літію або в присутності каталізатора – Pd/C [20].

Функціоналізація атома нітрогену

Функціоналізація атому нітрогену для інсталяції sp^2 -гібридизованих замісників, можлива за наявності активованого до нуклеофільного ароматичного заміщення субстрату або використання метало-каталітичних реакцій, наприклад, амінування по Бухвальду-Гартвігу (крос-сполучення ароматичних галогенідів з нітрогеновмісними нуклеофілами в присутності комплексів палладію (0), нікелю (0) або купрум (I) та основ [21]) чи реакції Чена-Лема (сполучення боронових кислот, їх естерів або ж трифлуороборатів з N- та O- гетероатомними нуклеофілами в присутності ацетату купрум та порівняно слабких основ - піридину, триетиламіну) [22].

В 2012-ому році група американських вчених [23] синтезувала бібліотеку похідних тетрагідроіндол-4-онів **26** (схема 6), які вивчалися як потенційні інгібітори теплового шоку білка Hsp90. Атоми флуору в хіназоліні **25** проявляють високу активність до нуклеофільного

заміщення, тому утворення функціоналізованих похідних **26** проходить досить легко. Окрім того, наявні атоми флуору можуть бути нуклеофільно заміщені на залишки інших груп (-BuNH, -BuS, -BuO) при реакціях з відповідним аміном, тиолом або спиртом.

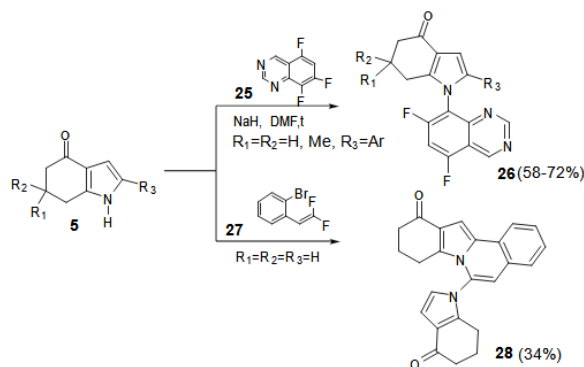


Схема 6 / Scheme 6

Подвійне нуклеофільне заміщення атомів флуору NH-групами в молекулі 2-(2,2-дифторовініл)-1-бромобензолу **27** супроводжується внутрішньомолекулярним СН-арилуванням, яке каталізується сполуками паладію і веде до похідного ізохіноліну **28** з невисоким виходом [24]. Ця сполука виявилася потужним інгібітором нуклеотидної фосфодіестерази людини. Виходи для електронозбагаченого пірольного фрагмента є суттєво вищими і варіюються в межах 71-84 %.

В роботі [25] досліджена реакція N-арилування тетрагідроіндолу **1** *o*-йодобензиловим спиртом **29** в присутності купрум(I)йодиду та діамінових лігандів L₁ або L₂. Гідроксильна група продукту **30** була нуклеофільно заміщена атомом хлору. Наступна Pd-каталізована циклізація привела до конденсованої індоло[1,2-а]індолонової структури **32** через тандемну активацію бензилгалогеніду та пірольного СН зв'язку.

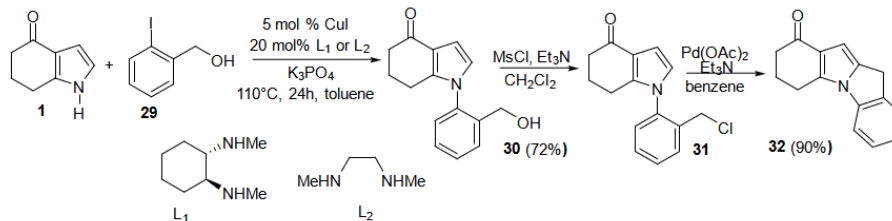


Схема 7 / Scheme 7

N-Алкілювання тетрагідроіндол-4-онів **1** акрилонітрилом проводилося як для незаміщеного пірольного ядра, так і для 2-заміщених похідних. В останньому випадку реакція проходить за участю сильної основи при нагріванні в толуені. Наявність карбоксилатної групи в цьому положенні супроводжується циклізацією з утворенням [1,2]-конденсованих п'ятичленних циклів (сполука **35**, схема 8) [26,27].

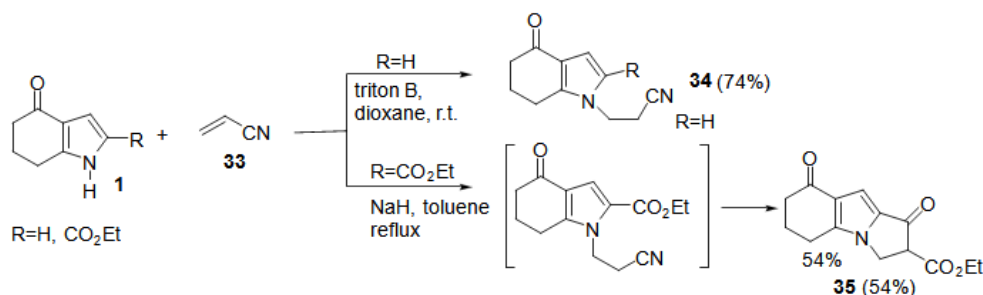


Схема 8 / Scheme 8

Модифікація карбонільної групи та синтез анельованих гетероциклів за її участю

Модифікація карбонільної групи в тетрагідроіндол-4-онах дозволяє вводити функціональні групи в положення 4 та/або 5 біциклу, проводити подальші циклізації і ароматизацію циклічного фрагмента. Повідомлялося про синтез 4-алкілсульфеніліндолу **38** при послідовному перетворенні кетону **1** на тіокетон **36**, його алкілюванні метиловим естером бромоецтової кислоти з подальшою ароматизацією [28].

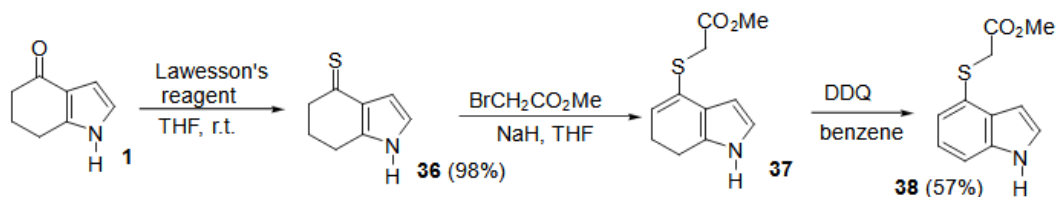


Схема 9 / Scheme 9

Бромування N-заміщених тетрагідроіндол-4-онів **1** за допомогою піридиній триброміду та подальша реакція з тиоєсечовинами **40** (синтез Ганча) дозволяє синтезувати тiazоли **41** [29]. Ароматизація циклогексадієнового фрагмента похідних **41** виявилася дуже ефективною в присутності фенілтриметиламоній триброміду, тоді як при дії DDQ виходи сполук **42** були низькими. Реакція Реформатського для продукту **1** ($\text{R} = \text{SO}_2\text{Ph}$) проходить практично з кількісним виходом, а через деякий час при стоянні на повітрі спирт **43** зазнає дегідратації з утворенням ненасиченого естеру **44**.

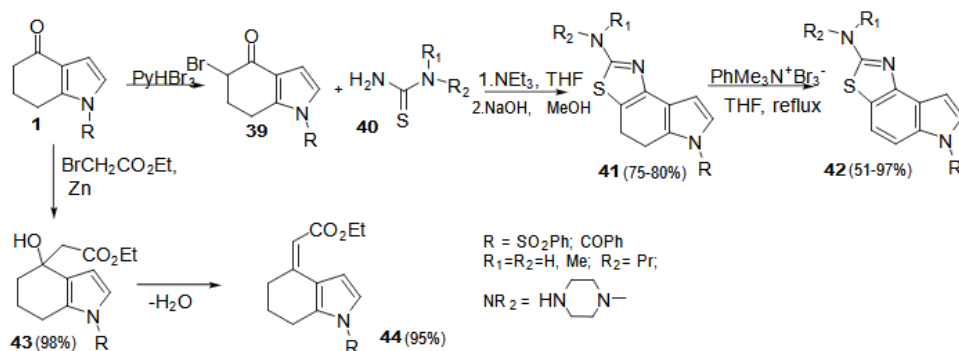


Схема 10 / Scheme 10

Введення карбонільовмісних груп в положення 5 тетрагідроіндолів веде до утворенню 1,4-дикарбонільного фрагмента у вихідній молекулі та відкриває можливості для синтезу [4,5]-конденсованих гетероциклічних сполук за реакцією Пааля-Кнора [30]. Так, нагрівання тетрагідроіндолу **45** з реагентом Лоусона в бензолі веде до утворення тієнопіролів **46**, а взаємодія з метиламіном та *n*-заміщеними анілінами дозволила синтезувати піролоіндоли **47**. Цікавим є факт ароматизації цільових продуктів без використання додаткових реагентів. Повідомлялося про цитотоксичні властивості отриманих сполук внаслідок інтеркаляції в молекули ДНК [31].

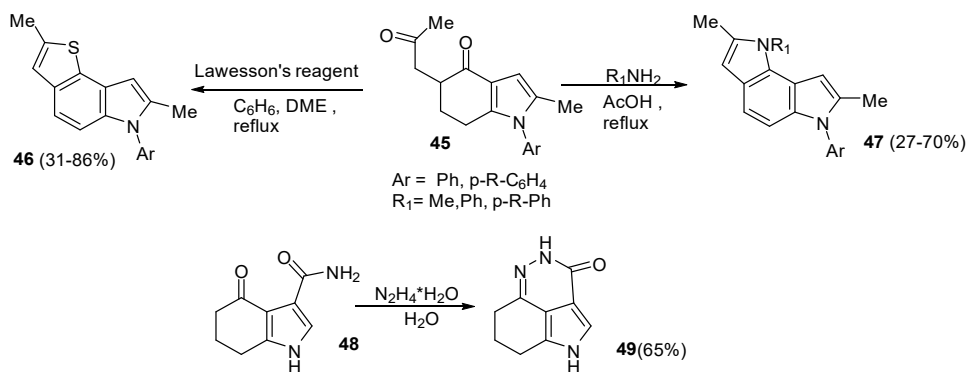


Схема 11 / Scheme 11

1,4-Дикарбонільні сполуки можуть реагувати з 1,2-нуклеофілами по типу [4+2]-циклізації з формуванням шестичленного циклу. Так, обробка 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-3-карбоксаміду **48** гідразингідратом веде до утворення тетрагідропіролоцинолін-3-онів **49** (схема 11) з задовільним виходом [32]. Вказана сполука та близькі за структурою продукти були протестовані на різних лініях пухлинних клітин, проте інгібуюча активність спостерігалася лише для клітин з дуже повільним ростом пухлин [33].

П'ятичленні гетероцикли були також синтезовані за участю 1,3-дикарбонільного фрагмента в положеннях 4,5 тетрагідроіндолів та 1,2-бінуклеофільних реагентів (похідні гідразину, гідроксиламін). Перевагою є проходження таких реакцій в м'яких умовах з високими та задовільними виходами [29,34]. Дещо незвичним фактом є більш високі виходи ізооксазолоіндолів **53** порівняно з піразолоіндолами **51**, адже нуклеофільність гідроксиламіну є значно нижчою. Зазначимо, що синтез ароматичних похідних **52** та **54**, відповідно потребує додаткового використання дегідруючих реагентів. Ізооксазолоіндоли **54** виявили високу інгібуючу активність *in vitro* проти розчинної гуанілатциклази [34].

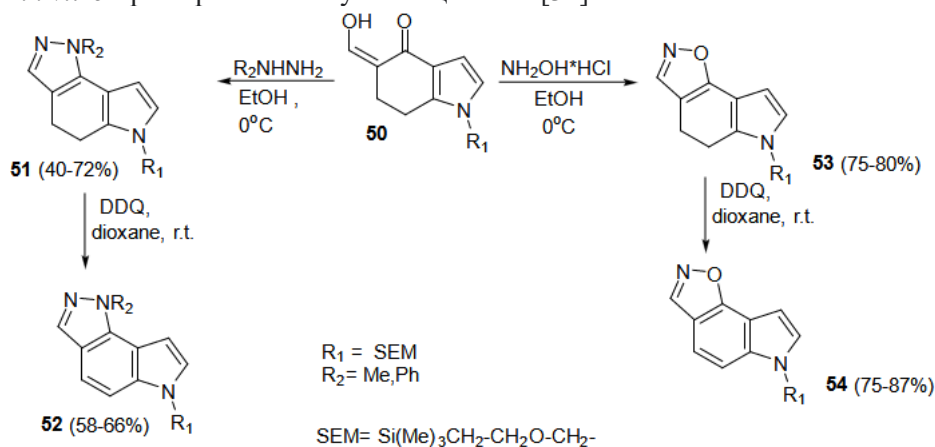


Схема 12 / Scheme 12

Хімію тетрагідроіндол-4-онів, функціоналізованих за карбонільною групою, неможливо уявити без різноманітних перегрупувань, які за своєю природою є 1,2- або 3,3-сигматропними зсувами. Так, оксими типу **56**, одержані із конденсованих похідних **55**, зазнають перегрупування Бекмана при нагріванні протягом 3 год в поліфосфатній кислоті, утворюючи при цьому конформаційно жорсткі лактами **57** [35]. Сполуки типу **57** були протестовані на різних лініях ракових клітин, однак їх антипроліферативна активність виявилася низькою. В роботі [36] показано, що наявність галогеналкільного фрагмента в положенні 5 тетрагідроіндолів (продукти **58**) в ході перегрупування може супроводжуватися внутрішньомолекулярним нуклеофільним заміщенням з формуванням трициклічних лактамів **60**.

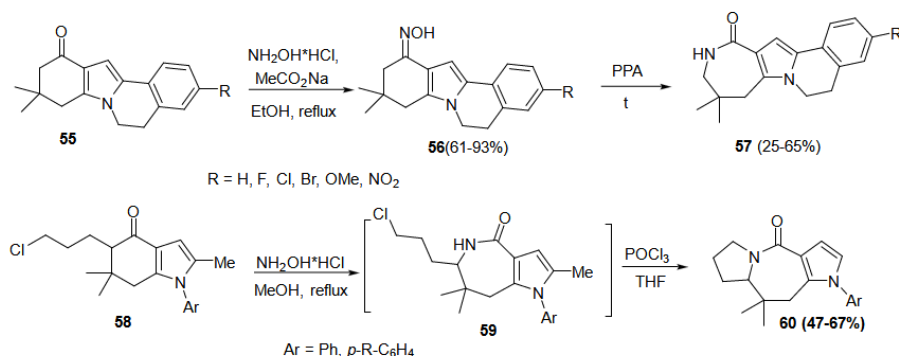


Схема 13 / Scheme 13

Відомо, що фенілгідрозони кетонів при нагріванні в присутності мінеральних кислот або кислот Льюїса зазнають перичклічного перегрупування (відомого як синтез індолів по Фішеру), яке є 3,3-сигматропним зсувом [37]. Нагрівання сполуки **1** ($R=H$) з гідрохлоридом фенілгідрозину в оцтовій кислоті веде до утворення піроло[3,2-*a*]карбазолу **62** з виходом 21% [38].

Проміжний інтермедіат **A** з *s-cis*-дієною структурою зазнавав окислення киснем повітря. Підвищення виходу спостерігається за наявності електродонорних замісників в ароматично-му ядрі в положенні 1. Перегрупування не вдалося провести за наявності метильних груп в положенні 6 тетрагідроіндолу, що можна пояснити стеричними ефектами цих груп.

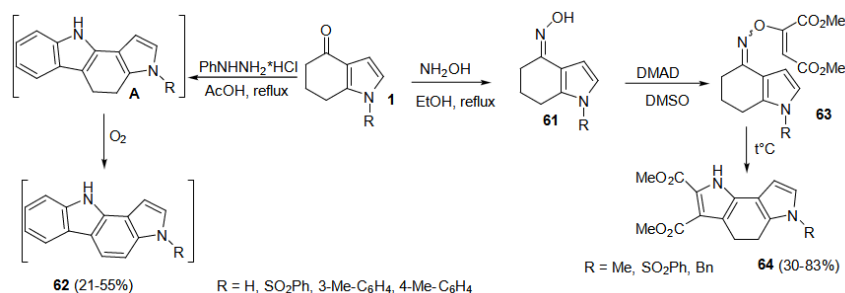


Схема 14 / Scheme 14

3,3-Сигматропне перегрупування спостерігається і для *O*-алкеноатів **63**, які були одержані в реакції тетрагідроіндолу **1** з гідроксиламіном та наступним алкілюванням оксиму **61** диметил-овим естером ацетилендикарбонової кислоти (DMAD). Виходи продуктів типу **64** варіюються від низьких до високих в залежності від характеру замісника біля атома нітрогену. Зазначимо, що навіть тривале нагрівання 1,4,5,6-тетрагідропіроло[2,3-*e*]індолів **64** при 120-140°C не веде до ароматизації 1,3-гексадієнового фрагмента трициклу [39].

Автори роботи [40] провели реакцію Фішера з метою синтезу індоло[3,2-*c*]хінолін-6,7-діонів **67** за участю циклогексан-1,3-діону **65** та похідних 4-гідразинохінолін-2-ону **66** в умовах мікрохвильової активації. Час реакції не перевищував 5 хв, а виходи сполук **67** склали 83-88%.

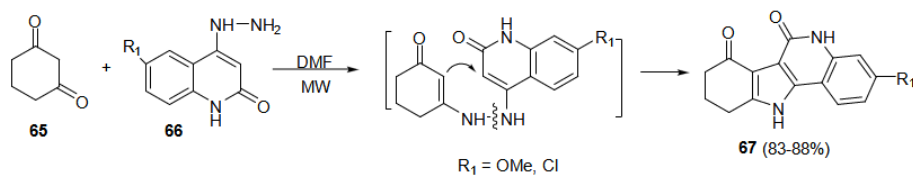


Схема 15 / Scheme 15

Бардакос і Сукров [41] повідомили про виділення тетразолу **69** з невисоким виходом при обробці тетрагідроіндолу **68** азидною кислотою в хлороформі. В ході реакції проходить перегрупування Шмідта (1,2-сигматропний зсув до атома нітрогену) з утворенням проміжного лактаму. Його взаємодія з надлишком азидної кислоти проходить як внутрішньомолекулярне 1,3-диполярне циклоприєднання азиду до сформованого в ході реакції N=C зв'язку. Спроби здійснити внутрішньомолекулярне перегрупування Шмідта [42] для тетрагідроіндолів **70** з алкілазидним залишком в положенні 5 молекули не мали успіху, однак вихідні азиди виявилися потенційними інгібіторами основної протеази вірусу SARS-CoV-2.

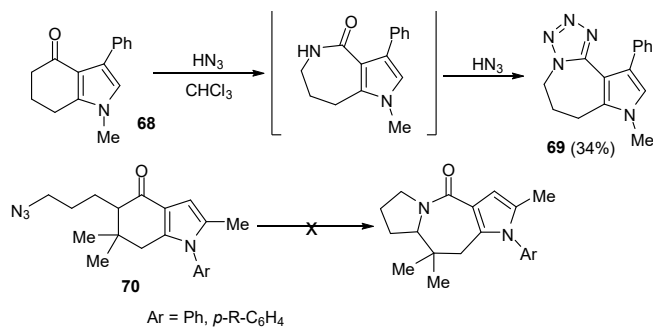


Схема 16 / Scheme 16

Досить цікаві результати були отримані двома незалежними дослідницькими групами при вивченні реакцій *N*-тозилпохідного **1** з аліфатичними первинними амінами та 4-нітрофенілази-

дом при нагріванні в толуені [43-46]. Продуктами взаємодії виявилися [1,2,3]триазоло[4,5-*e*]індоли **71**. Механізм "триазолізації", за даними авторів [44,45], включає утворення імінопохідного, його таутомеризацію, стадію 1,3-диполярного циклоприєднання азиду, розкриття дигідротриазольного циклу з елімуванням *p*-нітрофеніланіліну та наступну циклізацію (схема 17). Було показано, що без тозильного захисту формування триазольного циклу не відбувається [46]. Використовуючи вказану реакцію з подальшими модифікаціями, були синтезовані барвники **72** і їх солі **73** [47-49], які виявилися ефективними флуорофорами з високими квантовими виходами в розчинах та твердому стані.

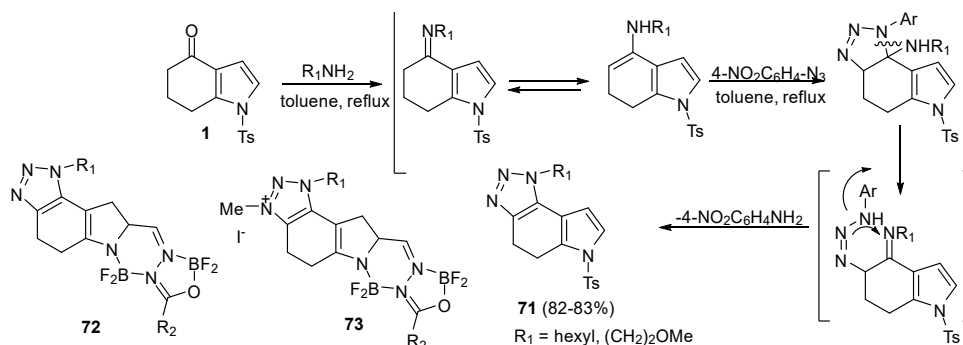


Схема 17 / Scheme 17

Єнамінкетони **74** можна одержати шляхом нуклеофільного заміщення єнольної гідроксильної групи формілпохідного **48** в реакції з вторинними амінами в бензолі. Сполуки виявилися зручними прекурсорами в синтезі трициклічних гетероциклів **76** та **78**. Описана дещо незвична реакція [4+2]-циклоприєднання вказаного єнаміну та дихлорокетену **75**, який було одержано *in situ* при взаємодії дихлорацетилхлориду та триетиламіну в бензолі [50]. Аналогічно проходить взаємодія і з метансульфонілхлоридом (в присутності основи генерується сульфен **77**) та проходить, за даними авторів, гетерореакція Дільса-Альдера. Наведені результати відносно синтезу конденсованих трициклів **76** та **78** потребують додаткових досліджень, адже відомо, що кетени та інші гетероанулени вступають виключно в реакції [2+2]-циклоприєднання [51].

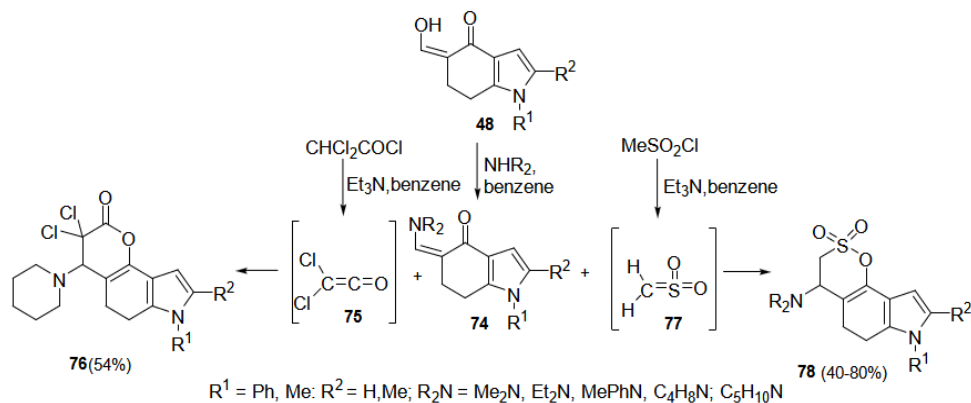


Схема 18 / Scheme 18

Описано циклізацію β -аміноєнонів **74** з метиленактивними сполуками **79**, що вміщують ціаногрупу. Реакції, які ведуть до циклізації, включають приєднання по Міхаєлю до активованого C=C зв'язку, елімуванням діетиламіну з утворенням проміжних імінопіранів **80**. Ці сполуки не були виділені, так як в ході реакції зазнавали перегрупування Діморота з формуванням трициклічної структури 5,6-дигідропіроло[2,3-*h*]хінолінонів **81** [52].

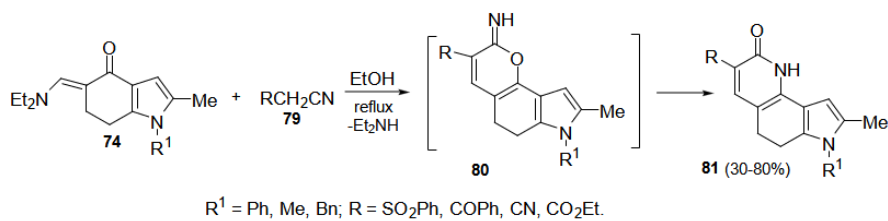


Схема 19 / Scheme 19

Конденсовані солі піролопірилію **84** були синтезовані за рахунок дегідратації 3-фенацільпохідного тетрагідроіндол-4-ону **83** (отриманого в реакції енамінону **82** з дибензоїлетиленом) в суміші 70% хлорної кислоти в оцтовому ангідриді. Пірилієві солі є зручними прекурсорами в синтезі піролоконденсованих піридинів шляхом розкриття пірилієвого циклу та наступною рециклізацією в присутності аміаку та його похідних [53].

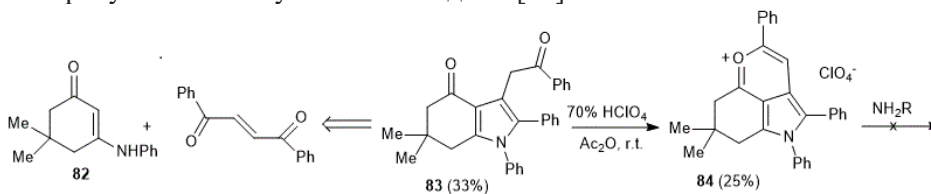


Схема 20 / Scheme 20

Однак спроби одержати конденсовані структури з піридиновим циклом в реакціях з аміаком та гідразиним не мали успіху, що вірогідно пов'язано з конформаційною жорсткістю молекули **84**.

Група італійських хіміків у межах програми пошуку нових агентів для фотохемотерапії, розробила чотиристадійний синтез ряду тіопірано[2,3-*e*]індол-2-онів [54], виходячи з тетрагідроіндол-4-онів **1**. Хлороформілювання реагентом Вільсмайера-Хаака було одержано нестабільний хлороальдегід **85**. При додаванні етилтіолу в присутності карбонату калію пройшло нуклеофільне заміщення атома хлору (сполука **86**). Реакція Хорнера-Віттига з подальшим гідролізом естеру привела до формування похідного акрилової кислоти **87**, яке циклізується під дією поліфосфорної кислоти, утворюючи цільові тіопіраноіндоли **88** з невисокими виходами.

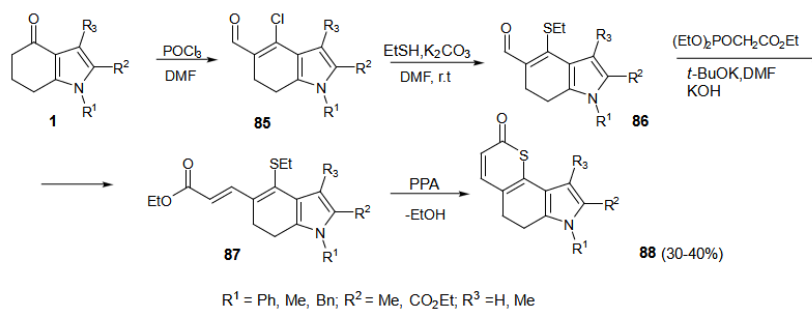


Схема 21 / Scheme 21

Модифікація бічних фрагментів в молекулах тетрагідроіндол-4-онів

Деякі реакції модифікації бічних фрагментів вже було розглянуто в попередньому розділі. Вони супроводжувалися синтезом анельованих трициклів за участю карбонільної групи індолонового фрагменту. Трансформації, наведені в цьому розділі, не зачіпають карбонільну групу.

Серія похідних індолон-N-амінокислот [55] була синтезована за допомогою трикомпонентної реакції Пассеріні з виходом 42-99%. Так, нагрівання суміші тетрагідроіндол-4-ону **89**, альдегідів та ізонітрилу у воді протягом 1 год веде до утворення продуктів **90** (схема 22). Цей вискоефективний та екологічно чистий метод забезпечує швидкий доступ до бібліотеки похідних індолон-N-амінокислот для подальшого скринінгу їх біоактивності.

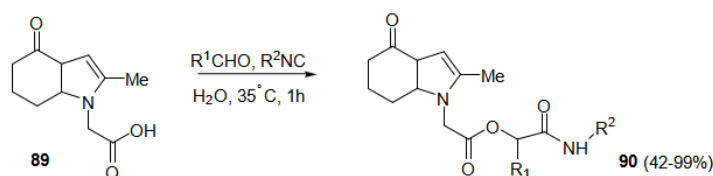


Схема 22 / Scheme 22

У 2008-ому році Пірас [56] продемонстрував можливість синтезу заміщених амідів за положенням 1 тетрагідроіндол-4-онів **90** виходячи з метилового естеру гліцину.

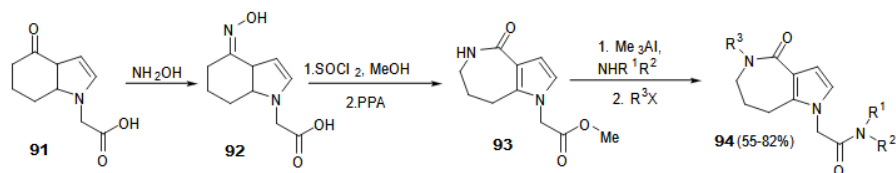


Схема 23 / Scheme 23

Лактам **93** було синтезовано в результаті перегрупування Бекмана оксиму **92** *Z*-конфігурації з урахуванням попередньої трансформації карбоксильної групи в естерну. В присутності триметилалюмінію вторинний амін депротонується та реагує з карбоксилатною групою. Алкілювання NH групи лактаму проводили з використанням різноманітних алкілгалогенідів. Таким чином, синтезували бібліотеку амідів **94**, яка включає 52 сполуки.

Групою китайських вчених [57] описана дериватизація 7-ацетокситетрагідроіндол-4-онів **95**. Взаємодія енамініонів **81** та арилглюксалів **95** у оцтовій кислоті в умовах мікрохвильової активації веде до синтезу 7-ацетоксипохідних **96**. Приєднання оцтової кислоти до *транс*-дієнової системи інтермедіата **A** проходить на стадії формування пірольного циклу.

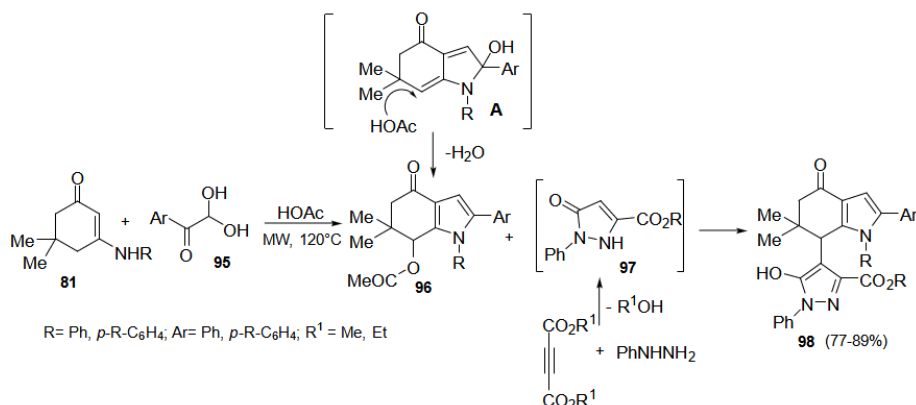


Схема 24 / Scheme 24

Взаємодія естерів ацетилендикарбонової кислоти та фенілгідазину – це шлях до синтезу 1-феніл-3-*R*-піразол-5-онів **97**. Останні таутомеризуються та вступають в реакцію нуклеофільного заміщення 7-ацетоксигрупи тетрагідроіндолів **96**. Таким чином, наведені перетворення відкривають можливості для синтезу сполук **98** з піразолоновим циклом у 7-му положенні молекули.

Була також розроблена нова цікава трикомпонентна доміно-реакція синтезу конденсованих похідних індолу [58]. Просте змішуванням *N*-енамініонів амінокислот **81** та арилглюксалів **95** в оцтовій кислоті при мікрохвильовій активації веде до синтезу трициклічних оксазино[5,4,3-*hi*]індол-1,7-діонів **99**, тоді як *N*-ариленамінони ($R=Ar$) в аналогічних експериментальних умовах утворюють 1,2-діарилдигідроіндолони **100** (схема 25). Тобто в ході реакції енонів **81** ($R=CH(R^1)COOH$) проходить внутрішньомолекулярна циклізація за *s-транс*-дієновою системою інтермедіата **B**.

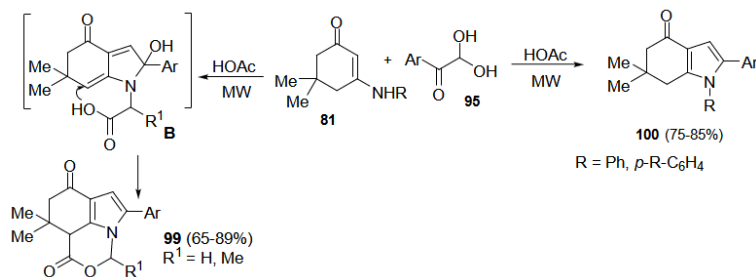


Схема 25 / Scheme 25

Відомо, що електрофільне заміщення в пірольному циклі проходить за α -положенням. В роботі [59] розроблено Rh (III)-каталізовану подвійну CН активацію α -СН зв'язку N-арилазолів на прикладі N-фенілтетрагідроіндол-4-ону **1**. Реакція проходить через стадію алкілювання пірольного ядра дифенілацетиленом та подальшої циклізації за участю *o*-положення N-фенільного радикалу (схема 26). Вихід індоло [1,2-*a*]хінолін-8-ону **102** склав 49%.

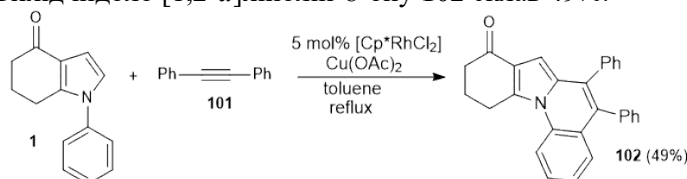


Схема 26 / Scheme 26

Піримідиновий цикл (Pym) в N_1 -положенні індолів **1** часто використовують для включення перехідного металу за зв'язком C₂-H з метою активації. Ванг [60] розробив безпрецедентне α -каталізоване 1,2-дигетероарилування аленів карбонілами марганцю (схема 27). Приєднання алену **103** за α -положенням індолу **1** веде до інтермедіата C. Висока нуклеофільність зв'язку C-Mn сприяє 1,4-міграції піримідинового циклу (перегрупування Смайлса, яке проходить стереоспецифічно) з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією за участю естерної групи бічного ланцюга.

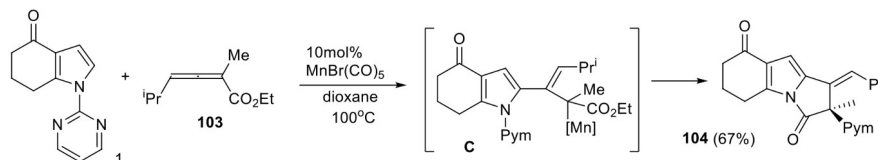


Схема 27 / Scheme 27

Таким чином можна синтезувати низку різноманітних трициклічних сполук типу **104**, що містять цінний екзоциклічний подвійний зв'язок.

Ряд функціоналізованих похідних 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-ону, з фрагментом β -дикарбонільної сполуки в положенні 3, було синтезовано реакцією циклічного енамінону **81**, гідратів арилглюксалів **95** та ацетилацетону **105**.

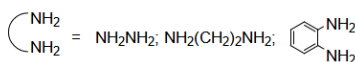
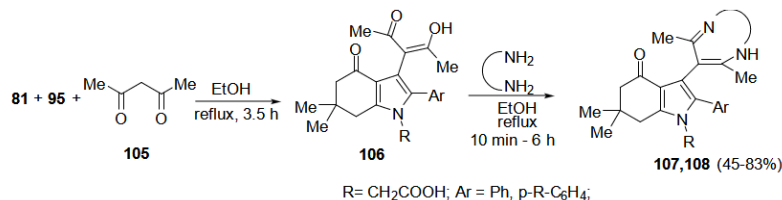


Схема 28 / Scheme 28

Здійснена модифікація ацетилацетонного фрагмента в положенні 3 тетрагідроіндолів шляхом конденсації з 1,2- та 1,4-бінуклеофилами (гідразингідрат, етилендіамін, *o*-

фенілендіамін). В результаті були синтезовані піразоли **107** та 1,5-діазепіни, **108**, які можуть бути цікавими для спеціалістів, що працюють в області медичної хімії [9].

Висновок

В роботі наведено короткий огляд стратегій щодо модифікацій 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-онів. Ароматизація циклогексенового ядра є дуже важливою для синтезу 1,2,3- або 1,2,7-тризаміщених індолів, так як відповідні функціональні групи можна ввести на стадії формування тетрагідроструктури. Функціоналізація атома нітрогену є менш популярним методом модифікації, адже в багатьох випадках доцільним є введення замісника в положення 1 на стадії циклізації з використанням циклічних енамініонів. Трансформації карбонільної групи, як правило, є багатоступінчатими процесами, які включають відомі реакції (Вільсмайєра-Хаака, Ганча, Пааля-Кнора, Фішера), перегрупування (Бекмана, Шмідта, Діпрота), реакції циклоприєднання і ведуть до синтезу різноманітних [4,5]-конденсованих індолів. Значна кількість таких сполук виявила потенційну біологічну активність. Тому слід очікувати, що нові шляхи синтезу [4,5]-конденсованих похідних тетрагідроіндолу будуть досліджені найближчим часом. Модифікація бічних ланцюгів – зручний шлях до змін в структурі молекули, які дозволять підвищити біодоступність та оптимальне зв'язування з активними центрами ферментів. Однак, на сьогоднішній день цей аспект хімії тетрагідроіндол-4-онів обмежений незначною кількістю публікацій і залишає широке поле для подальших досліджень.

Список літератури

1. Joule J. A., Mills K. Indoles: Reactions and Synthesis. In *Heterocyclic chemistry*. Blackwell Publishing Ltd.; 2010; pp. 402-421.
2. Neto J. S. S., Zeni G. Recent advances in the synthesis of indoles from alkynes and nitrogen sources. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 155-210. <https://doi.org/10.1039/C9QO01315F>
3. Taber D.F., Tirunahari P.K. Indole synthesis: a review and proposed classification. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195-7210. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.06.040>
4. Gribble G.W. Recent developments in indole ring synthesis – methodology and applications. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1045-1075. <https://doi.org/10.1039/A909834H>
5. Sharma V., Kumar P., Pathak D. Biological importance of the indole nucleus in recent years: a comprehensive review. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 491-502. <https://doi.org/10.1002/jhet.349>
6. Colasanti B.K. Chapter 25 Antipsychotic drugs. In *Principles of Medical Biology*; Bittar E., Bittar N., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, **2000**, 585-609.
7. Kamel A., Obach R.S., Tseng E., Sawant A. Metabolism, pharmacokinetics and excretion of the GABA-A receptor partial agonist [14C]CP-409,092 in rats. *Xenobiotica* **2010**, *40*, 400-414. <https://doi.org/10.3109/00498251003710269>
8. Zapf C.W., Bloom J.D., Li Z., Dushin R.G., Nittoli T., Otteng M., Nikitenko A., Golas J.M., Liu H., Lucas, J. Discovery of a stable macrocyclic o-aminobenzamide Hsp90 inhibitor which significantly decreases tumor volume in a mouse xenograft model. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4602-4607. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.05.102>
9. Kolos N. N., Marchenko E. I., Chechina N.V.; Buravov A.V., Omelchenko I.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021** *57*, 1181-1186. <http://hgs.osi.lv/index.php/hgs/article/view/6418>
10. Chechina N. V., Kolos N. N., Omelchenko I.V. One-pot three-component synthesis of polysubstituted tetrahydroindoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1190-1196. <http://hgs.osi.lv/index.php/hgs/article/view/4908>
11. Wang H.-Y., Shi D.-Q. Efficient synthesis of functionalized dihydro-1H-indol-4(5H)-ones via one-pot three-component reaction under catalyst-free Conditions. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 261-266. <https://doi.org/10.1021/co4000198>
12. Jiang B., Li, Q.-Y., Zhang, H., Tu S.-J., Pindi, S., Li, G. Efficient domino approaches to multifunctionalized fused pyrroles and dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ones. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 700-703. <https://doi.org/10.1021/ol203166c>
13. Remers W. A., Weiss M. J. Synthesis of indoles from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles. III. Introduction of substituents by electrophilic substitution. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1241-1247. <https://doi.org/10.1021/jo00808a017>

14. Montalban A. G., Baum S. M., Cowell J., McKillop A. Formation of N-substituted 4- and 7-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles revisited: a mechanistic interpretation and conversion into 4- and 7-oxoindoles. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4276–4279. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.090>
15. Ishikawa T., Saito S., Arai M., Miyauchi Y., Miyahara T. Synthesis of 4-acetoxyindoles and related derivatives by means of air oxidation of 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles obtained from nitroalkenes and cyclohexane-1,3-diones. *Synlett*, **2009**, *1*, 122-126. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1087386>
16. Maity S., Pathak S., Pramanik A. Substituted benzo[a]carbazoles and indoleacetic acids from arylglyoxals and enamines through domino condensation, thermal cyclization, and aromatization. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *21*, 4651-4662. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402085>
17. Manjunatha S. G., Bachu S., Gautam V., Kumari M., Nambiar S., Ramasubramanian S., Puranik R. Semmler-Wolff aromatisation: a concise route for the synthesis of 5-amino-quinazolines and 4-aminoindoles. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6441-6446. <https://doi.org/10.15407/bioorganica2022.01.056>
18. Hatanaka N., Ozaki O., Matsumoto M. A facile synthesis of 4-(sulfonylmethyl)indoles from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindole: formal total synthesis of 6,7-secoagroclavine. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3169-3172. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)84745-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)84745-0)
19. Murase M.; Watanabe K.; Yoshida T.; Tobinaga S. A new concise synthesis of arcyriacyanin A and its unique inhibitory activity against a panel of human cancer cell line. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 81-20. <https://doi.org/10.1248/cpb.48.81>
20. Rousseaux S., Davi M., Sofack-Kreutzer J., Pierre C., Kefalidis C. E., Clot E., Fagnou K., Baudoin O. Intramolecular Palladium-Catalyzed Alkane CH Arylation from Aryl Chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10706-10716. <https://doi.org/10.1021/ja1048847>
21. Surry D. S.; Buchwald S. L. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27-50. <https://doi.org/10.1039/C0SC00331J>
22. Chen J.-Q., Li, J.-H., Dong Z.-B. A review on the latest progress of Chan-Lam coupling reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3311-3331. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000495>
23. Huang K. H., Barta T. E., Rice J. W., Smith E. D., Ommen A. J., Ma W., Veal J. M., Fadden P.R., Barabasz A. F., Foley B. E., Hughes P. F., Hanson G.J., Markworth Ch. J., Silinski M., Partridge J. M., Steed P. M., Hall S. E. Discovery of novel aminoquinazolin-7-yl 6,7-dihydro-indol-4-ones as potent, selective inhibitors of heat shock protein 90. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2550-2554. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.137>
24. Ausekle E., Ejaz S.A., Khan S.U., Ehlers, P., Villinger A., Lecka J., Sévigny J., Iqbal J., Langer P. New one-pot synthesis of N-fused isoquinoline derivatives by palladium-catalyzed C–H arylation: Potent inhibitors of nucleotide pyrophosphatase-1 and -3. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11402-11414. <https://doi.org/10.1039/C6OB02236G>
25. Hwang S. J., Cho S.H., Chang S. Synthesis of condensed pyrroloindoles via Pd-catalyzed intramolecular CH bond functionalization of pyrroles. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16158-16159. <https://doi.org/10.1021/ja806897h>
26. Sechi M., Mura A., Sannia L., Orecchioni M., Paglietti G. Synthesis of pyrrol[1,2-a]indole-1,8(5H)-diones as new synthones for developing novel tricyclic compounds of pharmaceutical interest. *Arkivoc* **2004**, *2004*, 97-106. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0005.510>
27. Sechi M., Derudas M., Dallochio R., Dessi A., Cosseddu A., Paglietti G. DNA Binders: 1. Evaluation of DNA-Interactive Ability, Design, and Synthesis of Novel Intercalating Agents. *Lett. Drug Des. Discov.* **2009**, *6*, 56-62. <http://dx.doi.org/10.2174/157018009787158472>
28. Tobinaga S., Murase M., Hosaka T. An easy synthesis of 4-alkylthioindoles. *Heterocycles* **1990**, *30*, 905-910. <https://doi.org/10.3987/COM-89-S82>
29. Remers W. A., Roth R. H., Gibs G. J., Weiss M.J. Synthesis of indoles from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles. II. Introduction of substituents into the 4 and 5 positions. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1232-1240. <https://doi.org/10.1021/jo00808a016>
30. Martinez R., Oloarte J. S., Avila G. 1,3-cyclohexanedione as the precursor of C4X-C6-C4Y systems. Synthesis of pyrrolo[2,3-e]indoles and thieno[2,3-e]indoles. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 585-589. <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules26154596>
31. Chacon-Garcia L., Martinez R. Synthesis and in vitro cytotoxic activity of pyrrolo[2,3-e]indole derivatives and a dihydrobenzoindole analogue. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 261-266. [http://dx.doi.org/10.1016/S0223-5234\(01\)01328-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0223-5234(01)01328-9)

32. Remers W.A., Roth, R.H., Weiss M.J. Synthesis of indoles from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles. 4. Tricyclic heterocycles. **1971**, *14*, 860-862. <https://doi.org/10.1021/jm00291a021>
33. Mohareb R.M., Abdelaziz M.A. Substituted 4,5,6,7-tetrahydroindoles and their fused derivatives. Synthesis and cytotoxic activity towards tumor and normal human cell lines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1212-1223. <http://hgs.osi.lv/index.php/hgs/article/view/838>
34. Spyridonidou K., Foustieris M., Antonia M., Chatzianastasiou A., Papapetropoulos A., Nikolaropoulos S. Tricyclic indole and dihydroindole derivatives as new inhibitors of soluble guanylate cyclase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4810-4813. <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules26154596>
35. Meijer L., Leost M., Lozach O., Schmitt S., Kunick C. The Paullones: A Family of Pharmacological Inhibitors of Cyclin Dependent Kinases and Glycogen Synthase Kinase 3. In *Inhibitors of Protein Kinases and Protein Phosphates. Handbook of Experimental Pharmacology.* Springer **2005**, *167*, 47-64. https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-26670-4_3
36. Martinez R., Arzate M.M., Ramirez-Apan M.T. Synthesis and cytotoxic activity of new azepino[3',4':4,5]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-12-ones. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1849-1856. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.01.056>
37. Clayden J., Greeves N., Warren S. *Percyclic reaction 2: sigmatropic and electrocyclic reactions.* In *Organic chemistry.* Oxford University Press Inc.: 2012; pp. 913-916.
38. Dagher K., Terentev P.B., Kulikov N.S. Tetracyanoethylation and fischer rearrangement of some 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1986**, *22*, 172-175. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00519938>
39. Pinna G.A., Sechi M., Paglietti G., Pirisi M. A. Addition Reactions of Acetylenic Esters to 6,7-Dihydrobenzo[b]furan-4(5H)-one, 6,7-Dihydroindol-4(5H)-one, 5,6-Dihydrobenzo[b]furan-7(6H)-one and 5,6-Dihydroindol-7(6H)-one Ketoximes. Formation of Reduced Furo[g]- and Pyrrolo[g]-indoles. *J. Chem. Res.* **2003**, *2003*, 117-120. <https://doi.org/10.3184/030823403103173426>
40. Dandia A., Arya K., Dhaka N. Multistep microwave assisted solvent free green chemical synthesis of 2,7-dihydro-3H-pyridazino[3',4':4,5]indolo[3,2-c]quinoline-3,13(12H)-dione. *J. Chem. Res.* **2006**, 192-198. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.3184/030823406776330666>
41. Bardakos V., Sucrow, W. Enhydrazine, 22: Lactame aus 1,5,6,7-Tetrahydro-4H-indol-4-onen. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1780-1788. <https://doi.org/10.1002/CBER.19761090531>
42. Dominguez-Villa X. F., Avila-Zarraga G., Armenta-Salinas C. Synthesis of new fused dipyrroloazepinones via a two-step tandem reaction: Comparison of the Schmidt and Beckmann pathways. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151-151. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151751>
43. Jana S; Thomas J; Dehaen W. A One-Pot Procedure for the Synthesis of "Click-Ready" Triazoles from Ketones. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12426-12432. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02607>
44. Opsomer T., Thomas J., Dehaen W. Chemoselectivity in the Synthesis of 1,2,3-Triazoles from Enolizable Ketones, Primary Alkylamines, and 4-Nitrophenyl Azide. *Synthesis* **2017**, *49*, 4191-4198. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588856>
45. Prakash, R., Opsomer, T., Dehaen, W. Triazolization of Enolizable Ketones with Primary Amines: A General Strategy toward Multifunctional 1,2,3-Triazoles. *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 1-11. <http://dx.doi.org/10.1002/tcr.202000151>
46. Thomas J., Jana S., John J., Liekens S., Dehaen W. A general metal-free route towards the synthesis of 1,2,3-triazoles from readily available primary amines and ketones. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2885-2888. <https://doi.org/10.1039/C5CC08347H>
47. Pookkandam Parambil S., de Jong F., Veys K., Huang J., Veetil S. P., Verhaeghe D., Van Meervelt L., Escudero D., van der Auweraer M., Dehaen W. BOPAHY: A doubly chelated highly fluorescent pyrrole-acyl hydrazone -BF₂ chromophore. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5791-5794. <https://doi.org/10.1021/ja502477a>
48. Yu C., Jiao L., Zhang P., Feng Z., Cheng C., Wei Y., Mu X., Hao E. Highly Fluorescent BF₂ Complexes of Hydrazine-Schiff Base Linked Bispyrrole. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3048-3051. <https://doi.org/10.1021/ol501162f>
49. Horsten T., de Jong, F., Theunissen D., van der Auweraer M., Dehaen W. Synthesis and spectroscopic properties of 1,2,3-triazole BOPAHY dyes and their water-soluble triazolium salts. **2021**, *86*, 13774-13782. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.joc.1c01459>
50. Mosti L., Schenone P., Menozzi G. Reaction of sulfene and dichloroketene with N,N-disubstituted 5-aminomethylene-1,5,6,7-tetrahydro-2-methyl-1-phenylindol-4-ones. Synthesis of 1,2-

- oxathiino[6,5- E] indole and of pyrano[2,3- e]indole derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 913-915. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570160516>
51. Carey F. A., Sundberg R. J. Concerted Cycloadditions, Unimolecular Rearrangements, and Thermal Eliminations. In *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; Springer: 2008; part B, pp. 539-541.
 52. Alberola A., Calvo L. A., Ortega A.G., Sañudo Ruíz M.C., Yustos P., Granda S.G., Garcia-Rodríguez E. Regioselective Synthesis of 2(1 H)-Pyridinones from α -Aminoenones and Malononitrile. Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9493-9498. <https://doi.org/10.1021/jo991121o>
 53. Kharaneko O.I. New approach to the synthesis of pyrrolo[3,4-c]pyridines. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1593-1599. <https://doi.org/10.1134/S1070428016110075>
 54. Barraja P., Diana P., Montalbano A., Carbone A., Cirrincione G., Viola G., Salvador A., Velaldi D., Dall'Acqua, F. Thiopyrano[2,3-e]indol-2-ones: Angelicin heteroanalogues with potent photoantiproliferative activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9668-9683. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.002>
 55. Li R.-K., Yang Q.-L., Liu Y., Li D.-W., Huang N.-Y., Liu, M.-G. A novel and green synthesis of indolone-N-amino acid derivatives via the Passerini three-component reactions in water. *Chinese Chemical Letters*, **2016**, *27*, 345-348. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2015.11.008>
 56. Piras L., Genesisio E., Ghiron C., Taddei M. Scaffold Preparation and Parallel Synthesis of Arrays of 5,6,7,8-Tetrahydropyrrolo-azepinones in the Solution Phase. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *16*, 2789-2800. <https://doi.org/10.1021/jo991766o>
 57. Tu X.-C., Fan W., Jiang B., Wang S.-L., Tu S.-J. A novel allylic substitution strategy to four-component synthesis of pyrazole-substituted fused pyrroles. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6100-6107. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.05.063>
 58. Jiang B., Li Q.-Y., Zhang H., Tu S.-J., Pindi S., Li G. Efficient Domino Approaches to Multifunctionalized Fused Pyrroles and Dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ones. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 700-703. <https://doi.org/10.1021/ol203166c>
 59. Huang J.-R., Zhang Q.-R., Qu C.-H., Sun X.-H., Dong L., Chen Y.-C. Rhodium(III)-Catalyzed Direct Selective C(5)-H Oxidative Annulations of 2-Substituted Imidazoles and Alkynes by Double C-H Activation. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1878-1881. <https://doi.org/10.1021/ol400537b>
 60. Chen S., Han X., Wu J., Li Q., Chen Y., Wang, H. Manganese(I)-Catalyzed Regio- and Stereoselective 1,2-Diheteroarylation of Allenes: Combination of CH Activation and Smiles Rearrangement. *Angew. Chem.* **2017**, *56*, 9939-9943. <https://doi.org/10.1002/anie.201704952>

Надіслано до редакції 09.09.2022

Прийнято до друку 29.11.2022

N. Kolos, K. Marchenko. Functionalization of tetrahydroindol-4-one derivatives.

V. N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody sq., Kharkiv, 61022, Ukraine

Available and effective methods of tetrahydroindol-4-one derivatives transformation are described, which include functionalization of the nitrogen atom, carbonyl group, side chains in positions 1,2,3,7 of the bicycle, as well as aromatization of the cyclohexene fragment in the presence of dehydrogenating agents. Original preparative approaches to the synthesis of [4,5]-fused indole derivatives (pyrroles, thiophenes, pyrazoles, isoxazoles, thiazoles, 1,2,3-triazoles, pyridazinones), implemented by introducing functional groups in the α -position to the carbonyl group with subsequent cyclocondensations (Hanch, Paal-Knorr, [4+2] and [3+2]-cyclization reactions) are reviewed. Beckman and Schmidt rearrangements in the chemistry of tetrahydroindolones are accompanied by a cycle expansion with the formation of lactams or their transformation products. The Fischer reaction allows to obtain polyheterocycles with a new indole ring at the same time as the Dimrot rearrangement allows to synthesize pyrroloquinolones. Among the ways of modifying side chains of tetrahydroindolone, the three-component Passerini reaction is the most promising one, which provides quick access to indolone-N-amino acid derivatives.

Keywords: 4,5,6,7-tetrahydroindol-4-ones, aromatization, nitrogen atom functionalization, carbonyl group modification, metal complex catalysis, polyheterocycles.

Received 09.09.2022

Accepted 29.11.2022

Kharkiv University Bulletin. Chemical Series. Issue 39 (62), 2022