

На правах рукописи



МОМОТОВА ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА

ПОВЕДЕНИЕ 2-(3-ОКСОИНДОЛИН-2-ИЛ)АЦЕТОНИТРИЛОВ В РЕАКЦИЯХ С АЗОТИСТЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ И 1,3-ДИПОЛЯМИ

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Ставрополь – 2026

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»
на кафедре органической химии

**Научный
руководитель:** кандидат химических наук, доцент
Аксенов Дмитрий Александрович

**Официальные
оппоненты:** Доктор химических наук, доцент
Зубков Федор Иванович
(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», профессор кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук.)

Доктор химических наук
Постников Павел Сергеевич
(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», профессор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий.)

**Ведущая
организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук»

Защита состоится «21» апреля 2026 года в 15:30 на заседании диссертационного совета 24.2.398.05 при ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1, корп. 20, ауд. 312.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте СКФУ по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1:
<https://ncfu.ru/upload/medialibrary/96d/10isdsnb1fk7kj2xbjj4pi0y5ta5mdlV/Momotova-Dissertatsiya.pdf>

С авторефератом можно ознакомиться на сайте СКФУ:
<https://ncfu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/obyavleniya-o-zashchite-dissertatsiy/34461/>

Автореферат разослан « » марта 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.398.05,
кандидат химических наук



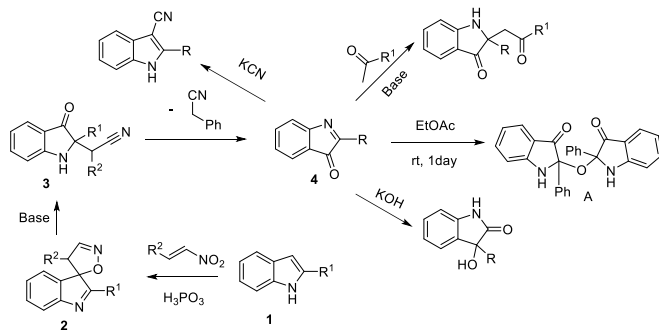
Е. В. Александрова

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Прогресс в области современного тонкого органического синтеза, в первую очередь, обусловлен постоянным совершенствованием его методологии и возникновением новых методов создания связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. Несмотря на это, проблема разработки эффективных синтетических методов, приводящих к усложнению углеродного скелета молекулы и увеличению количества функциональных групп в минимальное число стадий, не потеряла своей актуальности. Постоянное усложнение синтетических задач, которые ставятся фармацевтической химией, требует создания новых подходов к конструированию полифункционализированных органических молекул. При этом возникновение концептуально новых методов практически всегда является следствием фундаментальных исследований реакционной способности, которые, таким образом, оказываются движущей силой прогресса в органическом синтезе и смежных с ним областях (например, медицинской химии).

Важную роль при разработке новых синтетических методов играет методология, включающая развитие химии новых классов органических соединений. К таким классам относятся 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] (**2**) - соединения, образующиеся ходе недавно открытой в нашей лаборатории реакции замыкания изоксазольного цикла, а также продукты их перегруппировки - 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы (**3**) (Схема 1).

Схема 1



Круг превращений, в которые вступают данные вещества, является весьма обширным. В первую очередь, это превращения, которые могут протекать в результате отщепления фенилацетонитрила от 2-(3-оксоиндолин-2-ил)фенилацетонитрилов, и такой процесс вполне возможен, как показали предыдущие эксперименты (Схема 1). Такое направление реакции позволяет получить целый набор интересных соединений и реализовать целую гамму превращений при введении в реакционную смесь дополнительных реагентов. Альтернативное направление диверсификации – реакции с участием карбонильной

группы. Тут могут быть использованы совершенно разные подходы: восстановление, конденсации и другие превращения. Также перспективными выглядят стратегические подходы, использующие реакции рециклизации.

Поэтому **целью этой работы** было исследование реакций 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, их предшественников 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] с азотистыми нуклеофилами и 1,3-диполями и разработка на их основе методов синтеза малодоступных или неизвестных ранее гетероциклических соединений.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **основные задачи**:

1. Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)фенилацетонитрилов с о-фенилендиаминами;
2. Исследование реакции 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] с о-фенилендиаминами;
3. Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)фенилацетонитрилов с гидразинами.
4. Исследование реакции 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] с гидразинами.
5. Исследование реакций 2-арил-3*H*-индол-3-онов, получаемых из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)фенилацетонитрилов или 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] с 1,3-диполями;

Научная новизна и практическая значимость. Разработан способ генерирования 3*H*-индол-3-онов **4**, основанный на синтетической последовательности, которая включает превращение индолов **1** в 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] **2** их реакцией с нитростиролом с последующей перегруппировкой в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы **3** и отщеплением молекулы бензилцианида. Получение 3*H*-индол-3-онов **4**, начиная с 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] **2**, и их последующие превращения можно осуществить *one pot*. Достоинством метода является то, что формальное окисление индола происходит в отсутствие окислителей. Используя этот подход, разработан эффективный метод синтеза 2-(хиноксалин-2-ил)анилинов в двух модификациях, исходя из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов или их синтетических предшественников 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] и о-фенилендиаминов в условиях микроволновой активации. Установлено, что реакция с различными гидразинами неожиданно приводит к 2-замещенным-3-аминоиндолам. Аналогичный результат был получен с алифатическими аминами, включая диамины. Показано, что для синтеза 3-аминоиндолов вместо 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов могут быть использованы их синтетические предшественники 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы]. Проведена оптимизация, которая позволила достичь выхода 90%. На сегодняшний день это наиболее эффективный способ получения 3-аминоиндолов. Установлено, что реакция 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с гидразином в присутствии уксусной

кислоты приводит к 3-ацетамининдолам. Исследованы реакции (3+2)-циклоприсоединения между генерируемыми *in situ* из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов или 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] 3*H*-индол-3-онами и тремя типами 1,3-диполей. Показано, что направление реакции определяется структурой диполя. Используя эти подходы, было синтезировано 29 новых производных 3*H*-индол-3-она, аннелированных с гетероциклическим фрагментом, включая 4 спироциклические системы на основе изатина.

Методология и методы. Для проведения исследований были использованы классические методы синтетической органической химии и современные физико-химические. Последние, а именно ИК, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа, использовались для определения структуры и индивидуальности полученных веществ. Все условия представленных превращений были тщательно оптимизированы. Для разделения реакционных смесей использовались хроматографические методы.

На защиту выносятся:

1. Способ генерирования 3*H*-индол-3-онов **4**, основанный на синтетической последовательности, которая включает превращение индолов **1** в 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] **2** их реакцией с нитростиролом с последующей перегруппировкой в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы **3** и отщеплением молекулы бензилцианида;
2. Неизвестные ранее перегруппировки 2-фенил-2-[2-(арил-2-ил)-3-оксоиндолин-2-ил]ацетонитрилов и 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] в 2-(хиноксалин-2-ил)анилины под действием о-фенилендиаминов;
3. Новые методы синтеза 3-аминоиндолов, основанные на реакциях 2-фенил-2-[2-(арил-2-ил)-3-оксоиндолин-2-ил]ацетонитрилов и 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] с гидразинами;
4. Метод синтеза 1,3,9а-триарил-1*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]индол-9(9а*H*)-онов;
5. Метод синтеза 3,9а-диарил-[1,2,4]оксадиазоло[4,5-*a*]индол-9(9а*H*)-онов;
6. Метод синтеза 2-метил-9а-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,5-*a*]индол-9(9а*H*)-онов и 1',2',3',3а'-тетрагидроспиро[индолин-3,10'-пирроло[2',1':2,3]имидазо[1,5-*a*]индол]-2,9'(9а'*H*)-дионов;
7. Способ вывода бензилцианида из равновесия путем его связывания с формальдегидом в ходе реакции.

Достоверность полученных результатов. Все синтезированные соединения были охарактеризованы с помощью ¹H, ¹³C ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад автора. Все полученные в рамках этой диссертации результаты являются оригинальными и не имеют прямых аналогов в ранее опубликованных работах – как наших собственных, так и других научных групп.

Автор участвовал в определении целей, задач и направления научного исследования. Определял и разрабатывал методы их решения, участвовал в реализации экспериментов, проводил интерпретацию и описание полученных результатов, формулировал выводы.

Апробация работы. Материалы работы докладывались на научных конференциях: Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней, школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность» (Домбай, 2023), «Байкальские чтения-2023» (Иркутск 2023), VIII Международной конференции "Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов" (MOSM 2024) (Екатеринбург, 2024), «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2024), VII North Caucasus Organic Chemistry Symposium 2024 (NCOCS 2024) (Ставрополь, 2024), Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии», посвященной 100-летию со дня рождения члена-корреспондента Академии наук СССР Владимира Петровича Мамаева (Новосибирск, 2025), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2025» (Владикавказ, 2025).

Публикации¹. Основное содержание работы нашло отражение в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 7 статьях и тезисах докладов международных и всероссийских конференций.

Поддержка. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты №№ 21-73-20051 и 25-73-20003) и Министерства Науки и Высшего Образования (Гос. Задание #FSRN-2026-0004).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы. Работа изложена на 130 страницах, иллюстрирована 71 схемой, 2 таблицами и 6 рисунками.

В первой главе рассмотрены литературные данные по синтезу и реакциям 2-замещенных-3*H*-индол-3-онов. Литературный обзор содержит 70 ссылок на литературу. Вторая глава – обсуждение результатов; третья – экспериментальная часть. В конце работы представлены выводы и библиографический список, содержащий 173 литературных ссылки.

Изложенный материал и полученные в работе результаты полностью соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.

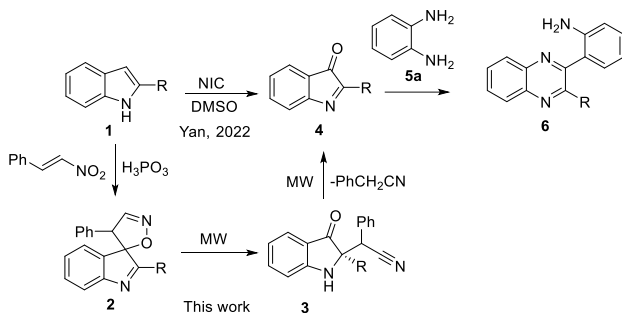
¹ Автор выражает благодарность проф. Аксену А.В. за помощь при выполнении и написании работы.

Основное содержание работы

1. Новые методы синтеза 2-(хиноксалин-2-ил)анилинов

В настоящее время трудно переоценить важность хиноксалинов в медицинской химии для разработки лекарств. Так многие природные соединения, содержащие хиноксалиновый фрагмент, демонстрируют широкий спектр биологической активности, поэтому этот гетероциклический фрагмент считается одним из привилегированных фармакофорных скаффолдов. Также имеются работы по успешному применению этих соединений в качестве эффективных флуоресцентных зондов в молекулярной электронике, аналитической химии и разработке фотоактивируемых лекарств. Хиноксалины **6**, содержащие *орто*-анилиновый фрагмент в положении С-2 и родственные им производные, привлекли большое внимание как лиганды для селективных интеркаляторов ДНК. В настоящее время разработано множество синтетических подходов к этим структурам, однако, большинство из них основаны на многостадийных синтетических последовательностях. Насколько нам известно, существует только один прямой подход к структуре **6**, о котором недавно сообщили Ян и др. Этот подход представляет собой последовательность стадий, включающую первоначальное окисление индолов с помощью NIS в ДМСО с образованием 3*H*-индол-3-онов **4**, которые затем подвергаются каскаду ANRORC с *бис*-нуклеофильным диамином **5a** (Схема 2).

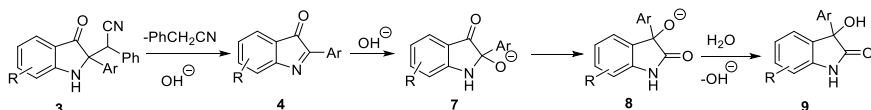
Схема 2



В свою очередь, как отмечалось во введении, мы недавно нашли, что нитроолефины могут действовать как диполи 1,4-CCNO в реакции с индолами в присутствии фосфорной кислоты; это необычное превращение эффективно приводит к образованию только одного диастереомера спироциклических структур **2**, причем во многих случаях с количественным выходом. Эти соединения являются универсальными и доступными синтетическими эквивалентами высокофункционализированных индолов. Было показано, что при обработке основаниями при комнатной температуре, а также в нейтральных условиях при нагревании (Схема 2) спираны **2** могут быть диастереоселективно

превращены в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилы **3**. Дальнейшее разложение этого соединения с образованием предполагаемого промежуточного соединения **4** было использовано нами для разработки каскадной синтетической последовательности, сопровождающейся 1,2-арильным сдвигом, приводящей к 3-гидроксииндолин-2-онам **9** (Схема 3).

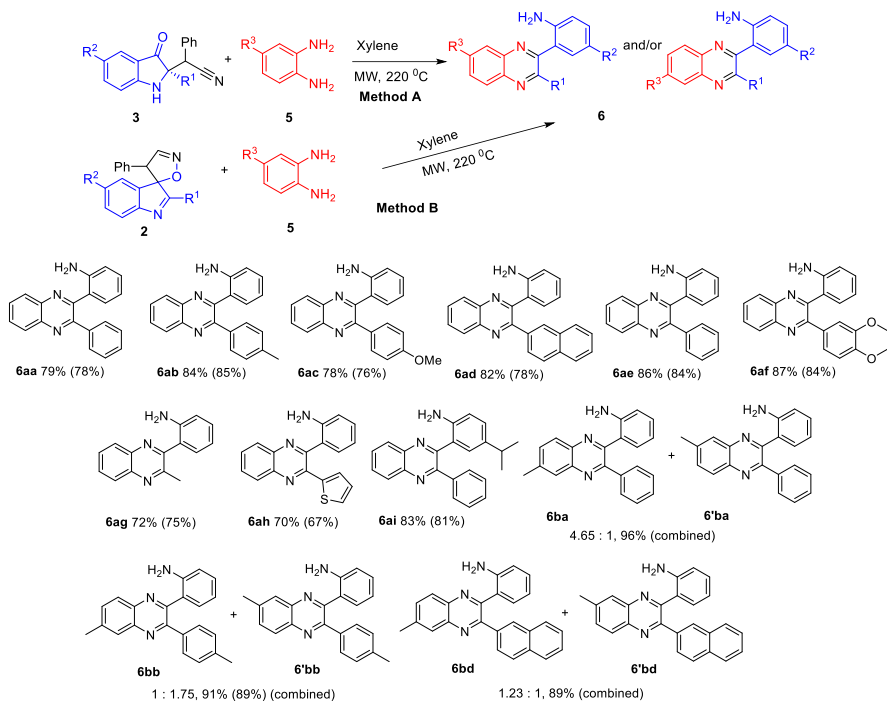
Схема 3



Мы предположили, что такой способ генерирования *in situ* 3*H*-индол-3-онов **4** в присутствии 1,2-диаминоаренов **5** можно использовать для создания альтернативного окислительно-восстановительно-нейтрального метода получения хиноксалинов **6** (схема 2). В этой части диссертационной работы представлено развитие такой идеи.

Ранее в нашей лаборатории был предложен правдоподобный механизм образования 3-гидроксииндолин-2-онов **9** под действием щелочи из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилов **3**. Отщепление молекулы фенилацетонитрила приводит к образованию промежуточных соединений 3*H*-индол-3-онов **4**, которые, в свою очередь, при нуклеофильной атаке гидроксид-иона по связи C=N циклического имина дают 3-оксоиндолин-2-олаты **7** (Схема 3). Далее, происходит 1,2-арильный сдвиг, приводящий к образованию изомерных 2-оксоиндолин-3-олатов **8**, которые, в конечном итоге, после протонирования дают продукты **9** в качестве единственных выделяемых. Продолжая эти исследования, мы решили изучить возможность образования промежуточного соединения **4** в нейтральных или слабощелочных условиях в присутствии 1,2-диаминоаренов **5** как единственного доступного нуклеофила. Мы предположили, что это превращение должно привести к замыканию искомого хиноксалинового ядра и, следовательно, это позволит разработать новый, общий метод синтеза производных хиноксалина. Для проверки идеи мы осуществили реакцию 2-(3-оксо-2-фенилиндол-2-ил)-2-фенилацетонитрила (**3a**, 1,00 ммоль) с 1,2-фенилендиамином (**5a**, 2,00 ммоль) (Метод А, Схема 4). Реагенты растворяли в ксилоле (2 мл), и раствор нагревали в микроволновой печи в герметичной пробирке при 220 °С в течение 1 часа. Реакция протекала гладко, давая целевой хиноксалин **6aa** с высоким выходом (Схема 4). Мы также оценили возможность прямой конверсии спиранов **2** в хиноксалины и обнаружили, что в тех же условиях реакции 2,4'-дифенил-4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазол] (**2a**, 1,00 ммоль) и диамин **5a** (2,00 ммоль) дают тот же продукт **6aa** с выходом 78% (Метод В, Схема 4).

Схема 4

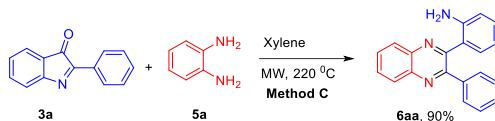


Далее была проведена оценка применимости и ограничений метода. Для этого в реакцию с диамином **5a** в типичных условиях метода А был введен ряд 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилов **3**, содержащих различные заместители R^1 (включая метил, фенил, замещенные арильные группы и тиенил). Как видно (Схема 3), все эти субстраты реагировали гладко, образуя соответствующие продукты **6aa–6ag** с высоким выходом. Присутствие изопропильного заместителя при С-5 не влияло на эффективность реакции, поскольку целевой хиноксалин **6ai**, содержащий изопропилзамещенную группу в бензольном фрагменте индола, также был получен с высоким выходом (Схема 4). В большинстве случаев прямое превращение спиранов **2** в хиноксалины **6** (метод В) дает выходы, сопоставимые с выходами, полученными методом А (Схема 4). И, как и ожидалось, реакции с несимметричным диамином **5b** давали смеси региоизомерных продуктов **6** и **6'** с суммарно хорошим выходом, но посредственной селективностью (Схема 4).

Как и ожидалось, в обоих случаях в аликвотах неочищенных реакционных смесей методом ГХ/МС был обнаружен 2-фенилацетонитрил, что подтвер-

ждает протекание реакции путем выделения этой молекулы. Аналогично, синтезированный известным методом 2-фенил-3*H*-индол-3-он (**4a**) дает тот же продукт **6aa** с выходом 90% (Схема 5) (или 74% при проведении реакции в масштабе 5,00 ммоль).

Схема 5



Образование хиноксалинового ядра в рассматриваемой трансформации, а также строение одного из региомерных продуктов, полученных в реакции с несимметричным диамином **5b**, были однозначно подтверждены методом рентгеноструктурного анализа соединений **6aa** (CCDC #2195374) и **6'bb** (CCDC #2195382) соответственно (рисунок 1). Интересно, что обе молекулы стабилизируются внутримолекулярными водородными связями между *орто*-аминогруппами и ближайшими атомами азота в гетероциклических кольцах, а также межмолекулярными. Таким образом, молекулы в кристаллах образуют непрерывные сети, связанные водородными связями, что, безусловно, повышает стабильность этих кристаллических форм и должно влиять на их физико-химические свойства. Арильные заместители вывернуты из плоскости на 27–55 градусов, что является оптимальным компромиссом между сопряжением и стерическим отталкиванием.

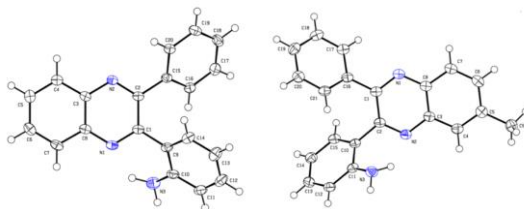


Рисунок 1 – Структуры 2-(3-фенилхиноксалин-2-ил)анилина **6aa** (слева, CCDC #2195374) и 2-(7-метил-3-фенилхиноксалин-2-ил)анилина **6'bb** (справа, CCDC #2195382) по данным РСА, в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью

Таким образом, в результате выполнения этой части работы найден окислительно-восстановительно-нейтральный способ генерирования 3*H*-индол-3-онов **4**, включающий образование спиросоединений **2** реакцией индола **1** с нитростиролом с последующей перегруппировкой в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы **3** и отщеплением бензилцианида. Основываясь на этой методологии, разработаны методы синтеза 2-(хиноксалин-2-ил)анилинов исходя из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилов **3** и 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов].

2. Новый метод синтеза 3-аминоиндолов

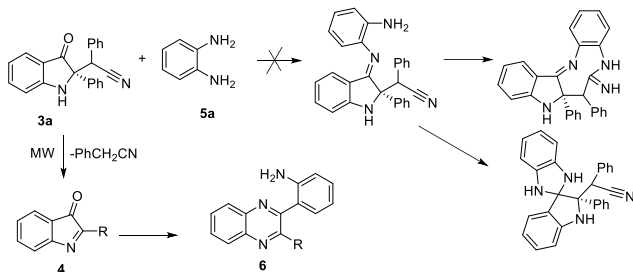
Аминоиндольный фрагмент часто встречается во многих природных и синтетических соединениях, проявляющих широкий спектр биологической активности. Поэтому, для синтеза молекул, содержащих такой фрагмент, необходимо разработать удобный, общий метод получения 3-аминоиндолов в качестве синтетических предшественников или строительных блоков. Однако, обогащенные электронами незащищенные 3-аминоиндолы достаточно нестабильны. Они чувствительны к свету и воздуху и склонны к окислительной димеризации и/или другим типам реакций разложения, что является основной причиной, по которой такой метод до сих пор не найден. До начала наших работ большинство описанных синтезов 3-аминоиндолов обычно реализовывались, используя относительно стабильные производные с более низкой электронной плотностью, или которые были основаны на защите генерируемой аминогруппы *in situ* подходящими защитными группами. На сегодняшний день опубликовано лишь несколько методов, в которых были выделены и охарактеризованы незащищенные 3-аминоиндолы.

С другой стороны, распространенные подходы к производным 3-аминоиндола можно условно разделить на два вида: неиндольные методы, которые строят аминоиндольный скелет с нуля с помощью реакций Фишера или аналогичных многокомпонентных реакций, и методики последующей функционализации, основанные на соответствующих 3-замещенных индолах. Что касается последнего, то основными стратегиями введения аминогруппы в положение С-3 индольного кольца остаются реакции нитрования или азосочетания с последующим восстановлением до свободного амина. В литературе имеются примеры синтезов исходя из соответствующих индол-3-карбоновых кислот, которые включают перегруппировку Курциуса, палладий-катализируемое аминирование галогенидов индола, а также ряд недавно описанных методов прямого С-Н аминирования. Однако эти превращения, в основном, представляют собой многостадийные процессы, требующие последующих стадий защиты и снятия защиты или взаимопревращения функциональных групп, и часто имеют ограниченную область применения и эффективность. В свою очередь, в этой части диссертационной работы мы хотели бы представить новый двухстадийный метод получения незащищенных 2-арил-3-аминоиндолов **10** непосредственно из соответствующих 2-арилиндолов **1** и нитростирола через промежуточные спироциклические изоксазолы **2** или индолиноны **4**. Этот подход обеспечивает простой синтетический путь к труднодоступным 3-аминоиндолам.

В предыдущей части работы мы осуществили реакции 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] **2** и 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилов **3**. Эти превращения сопровождается отщеплением молекулы бензилцианида, а образованием дополнительного цикла. Вероятно, это происходит в след-

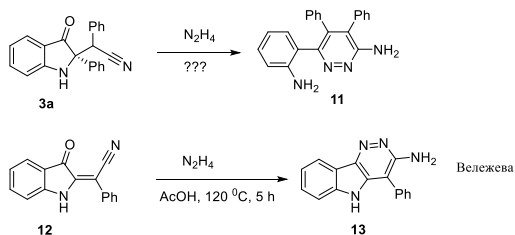
ствии трудности замыкания восьмичленного цикла и обратимости замыкания пятичленного.

Схема 6

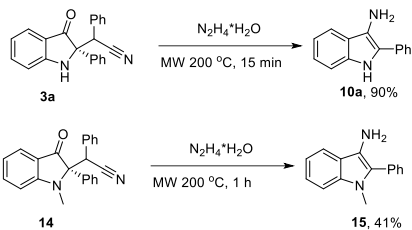


Поэтому мы предположили, что, используя гидразингидрат вместо *o*-фенилендиамина, можно избежать реализации подобного превращения. В этом случае, начиная, например, с индолинона **3a**, можно было бы ожидать образования аминопиридазина **11** в качестве продукта реакции по аналогии с результатами ранее опубликованной работы Вележевой (Схема 7). Авторы этой работы использовали структурно подобный субстрат **12** для получения пиридиноиндола **13** путем циклоконденсации с гидразингидратом в кипящей уксусной кислоте.

Схема 7



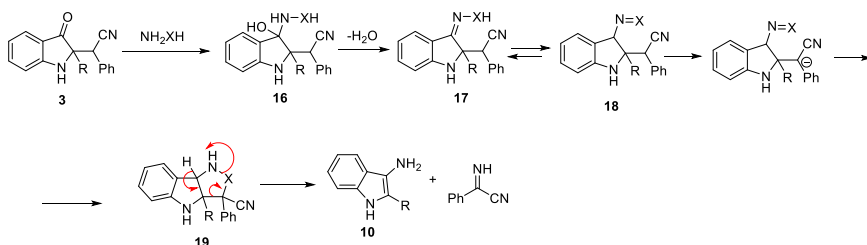
Для проверки этой идеи 2-(3-оксо-2-фенилиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрил **3a** был пушен в реакцию с кипящим гидразингидратом, однако был получен исходный материал в неизменном виде. Пытаясь ускорить реакцию, мы применили микроволновое нагревание при 200 °С в течение 15 минут, и на этот раз превращение **3a** действительно произошло, в результате чего, к нашему удивлению, единственным выделяемым продуктом с выходом 90% был 3-амино-2-фенилиндол **10a** (Схема 8). В свою очередь, *N*-метилированный индолинон **14** в тех же условиях дал соответствующий 1-метил-2-фенил-3-аминоиндол **15**, хотя и с довольно скромным выходом в 41%.

Таблица 1. – Реакция **3a** с аминобинуклеофилами.

№	Бинуклеофил, RXHNH_2	условия	Выход 10a , %
1	Этилендиамин	BuOH, MW 200 $^\circ\text{C}$, 0,5 ч	37
2	1,2-диаминопропан	BuOH, MW 200 $^\circ\text{C}$, 0,5 ч	41
3	Формаидин ацетат	BuOH, MW 185 $^\circ\text{C}$, 1 ч	разложение
4	Тиосемикарбазид	Ксилол, MW 180 $^\circ\text{C}$, 0,5 ч	15
5	2-гидрозилилпиридин	Ксилол, MW 160 $^\circ\text{C}$, 0,5 ч	20
6	Фенилгидразин	Ксилол, MW 200 $^\circ\text{C}$, 0,5 ч	35
7	Тозилгидразин	Ксилол, MW 200 $^\circ\text{C}$, 0,5 ч	39
8	Бензоилгидразин	Ксилол, MW 200 $^\circ\text{C}$, 0,5 ч	26
9	Гидразин гидрат	MW 200 $^\circ\text{C}$, 15 мин	90
10	Гидроксиламин	Ксилол, MW 200 $^\circ\text{C}$, 0,5 ч	0

По-видимому, вопреки нашей первоначальной гипотезе, использование гидразингидрата (запись 9) с **3a** не приводит к образованию целевого аминопиридазина **11**. Аналогично ведут себя другие гидразины (записи 3–8), а также азотсодержащие бинуклеофилы (записи 1, 2, 4–9) каждый раз приводит к образованию 3-аминоиндола **10a** (таблица 1).

Схема 9

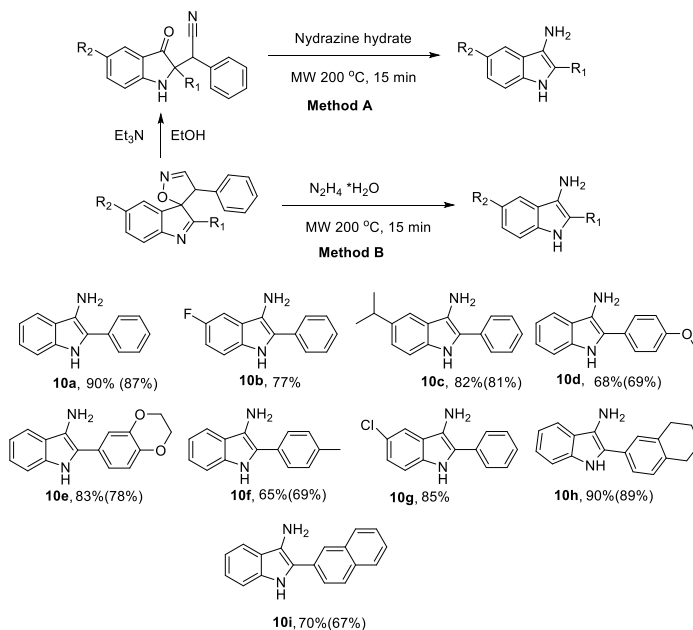


Для того чтобы предложить правдоподобный механизм, необходимо было учесть все вышеперечисленные наблюдения, а именно образование 3-аминоиндола **10a** как с производными $\text{R}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (записи 1, 2), так и с производными гидразина (записи 3–9), при отсутствии каких-либо ожидаемых продуктов в случае гидроксиламина (запись 10). Мы предполагаем (Схема

9), что для соединений, содержащих ХН группу, связанную с аминогруппой (например, этилена или 1,2-пропилендиаминов, гидразинов и т.д.), конденсация с исходным индолином **3** приводит к соответствующему имину **17** через стадию образования **16**. Далее, в результате прототропии образуется соединение **18**, которое конденсируется с фрагментом бензилцианида, образуя циклический продукт **19**, который раскрывается с образованием целого аминоксалина **10** и продукта конденсации бензилцианида и фрагмента молекулы исходного реагента. В пользу этого механизма, ключевой особенностью которого является присутствие протонов -ХН, говорит описанное в предыдущей главе превращение, в котором реакция (3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3** с 1,2-фенилендиаминами заканчивается образованием хиноксалинов **6** (Схема 4). Если бы что-то подобное произошло в случае 1,2-диаминов (записи 1, 2), то ожидалось бы образование соответствующих дигидрохинаксолинов, но этого не произошло. Это говорит, что превращения, приведенные на схеме 9, протекают легче, чем отщепление бензилцианида от соединений **3**.

Наконец, в реакции с гидросиламином (запись 10) значимых продуктов выделено не было. Однако *N*-метилпроизводное **14** в тех же условиях неожиданно дало 1-метил-2-фенилиндол, хотя и с низким выходом 15%.

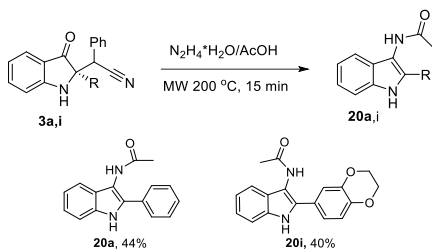
Схема 10



Далее мы оценили возможности и ограничения описанной методики. Для этого в реакцию с гидразингидратом в выбранных условиях (Метод А) был введен ряд индолинонов **3**, содержащих различные арильные заместители R¹. Как видно на Схеме 10, все эти субстраты реагировали нормально, образуя соответствующие продукты **10a–10g** с хорошим и высоким выходом. Присутствие алкильных или фторсодержащих заместителей в положении С-5 в индолиновом ядре не влияло на эффективность реакции, и целевые 5-замещенные 3-аминоиндолы **10b**, **10c** и **10d** также были получены с высоким выходом (Схема 10). Примечательно, что прямая конверсия спиранов **2** в аминокиндолы **10** (метод В) также оказалось возможна, давая выходы, сопоставимые с выходами, полученными методом А (Схема 10).

Наконец, мы проверили возможность последующей защиты вновь образованной аминогруппы, проведя реакцию в смеси гидразингидрата и уксусной кислоты. Как и ожидалось, были получены соответствующие *N*-ацильные производные **20a,i**, хотя и с несколько более низким выходом (Схема 11).

Схема 11



В заключение мы хотели бы поделиться некоторыми нашими мыслями и наблюдениями относительно стабильности описанных здесь незащищенных 3-аминоиндолов при хранении. По-видимому, существует общее мнение о чувствительности этих веществ к воздуху и свету как в растворе, так и в твердом состоянии, и, как следствие, о невозможности их очистки методом колоночной хроматографии. В то же время, мы смогли довольно комфортно работать с большинством из них, включая очистку колоночной хроматографией на силикагеле. Свежеприготовленные образцы, обычно светло-серые или бежевые, действительно со временем становились темно-синими, но даже тогда их спектры протонного ЯМР не показывали признаков значительного разложения, возможно, что общепринятое мнение о склонности 3-аминоиндолов к окислительному разложению несколько преувеличена.

Таким образом, в результате выполнения этой части работы был разработан удобный метод синтеза 3-аминоиндолов в двух модификациях.

3. Синтез конденсированных производных индола посредством (3 + 2)-циклоприсоединения 3*H*-индол-3-она, генерируемого *in situ*, к нитрилиминам, нитрилоксидам и азометининовым илидам

Азотсодержащие полиядерные гетероциклические соединения относятся к числу наиболее важных структурных фрагментов огромного количества природных соединений, лекарственных средств и материалов. В последние годы реакции (3+2)-циклоприсоединения стали общепризнанным методом синтеза пятичленных гетероциклов, широко используемым благодаря высокой эффективности и универсальности. Большая гибкость этого подхода открыла доступ к значительному числу гетероциклов, получение которых ранее было затруднительно. Например, использование азидов, азометинилидов, нитрилоксидов и нитрилиминов в качестве трехатомных компонентов (ТАК) применялось в синтезах *N*-содержащих пятичленных гетероциклов с высокой эффективностью. Типичным диполярофилом в этих реакциях является двойная или тройная связь углерод-углерод из-за легкой доступности и высокой активности этих соединений. Напротив, случаи использования ненасыщенной связи углерод-гетероатом в качестве диполярофила встречаются гораздо реже по разным причинам. Самым известным примером является азид-нитрильное циклоприсоединение, которое ведет к эффективному синтезу тетразолов. Исследования по использованию связей C=S, C=O и C=N в качестве диполярофилов нашли лишь ограниченное применение.

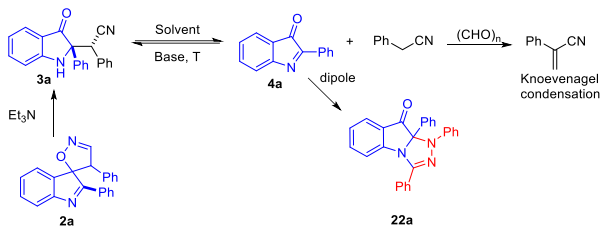
Как отмечалось в первом разделе диссертационной работы нам удалось разработать способ генерирования 3*H*-индол-3-онов **4**, основанный на синтетической последовательности, которая включает превращение индолов в 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] **2** их реакцией с нитростиролом с последующей перегруппировкой в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы **3** и отщеплением молекулы бензилцианида. В данной части работы было изучение применимости реакций (3+2)-циклоприсоединения с участием 2-арил-3*H*-индол-3-онов **4** и различных 1,3-диполей. До настоящего времени сообщалось лишь о нескольких примерах (3+2)-циклоприсоединения к 3*H*-индол-3-онам **4**. Они представлены в литературном обзоре.

Наше исследование началось с реакции между легкодоступным *N*-фенилбензогидразоноилхлоридом **21a** и 2-(2-фенил-3-оксоиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрилом **3a** в качестве модельных субстратов для проверки потенциала разработанной реакции (3+2)-циклоприсоединения. Исходная идея заключалась в том, что генерация нитрилимина из соответствующего *N*-фенилбензогидразоноилхлорида осуществляется в основных условиях, что хорошо подходит для нашего метода генерации *in situ* 3*H*-индол-3-онов.

Реакцию проводили в ДМФА (DMF) с использованием триэтиламина (TEA, 2 экв.) в качестве основания при комнатной температуре в течение 10 часов, что дало желаемый продукт с очень незначительным выходом. Была

проведена оптимизация. Учитывая, что 2-фенил-3*H*-индол-3-он **4a** генерируется путем отщепления бензилцианида от исходного, мы предположили, что, связывая это метиленактивное соединение с карбонильным фрагментом, можно увеличить концентрацию 2-фенил-3*H*-индол-3-онов **4**, что благоприятно скажется на выходе целевого продукта. С этой целью мы решили использовать параформальдегид в качестве карбонильной «ловушки», что привело к образованию целевого продукта с выходом 64% (Схема 12).

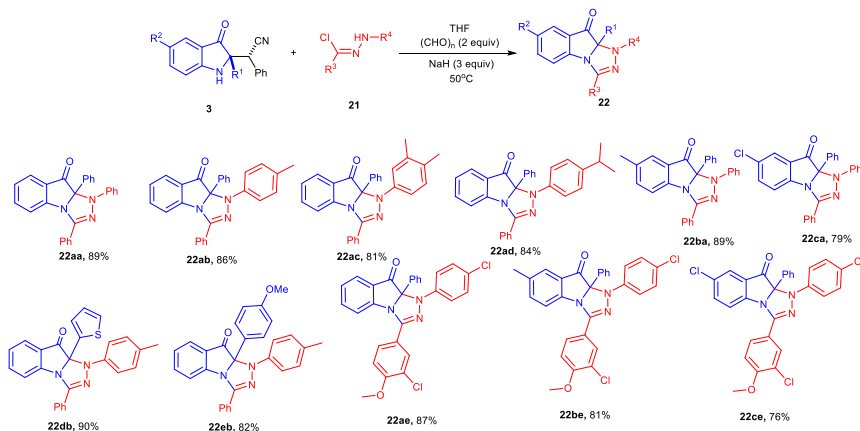
Схема 12



Нагревание реакционной смеси до 50 °С привело к значительному улучшению выхода до 89% и сокращению времени реакции до 2 часов. Вероятно, при этой температуре происходит более полная деполимеризация параформальдегида, и связывание бензилцианида протекает более эффективно.

Используя оптимизированные условия реакции, была получена серия 1*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]индол-9(9*aH*)-онов **22**. Всего было синтезировано одиннадцать соединений с выходом в диапазоне 76-90% (Схема 13).

Схема 13



В следующей части наших исследований мы решили изучить реакцию с *in situ* генерируемыми нитрилоксидами, полученным из *N*-гидроксibenзимидоилхлоридов в основных условиях (Схема 14). Имея на руках оптимальные

условия реакции из предыдущей части, мы протестировали реакцию между исходным и *N*-гидросибензимидаилхлоридом. Продукт (3+2)-циклоприсоединения образовался с хорошим выходом (76%), хотя и несколько меньшим, чем при взаимодействии с нитрилимидиновым диполем. В результате было синтезировано девять таких 3,9а-диарил-[1,2,4]оксадиазоло[4,5-а]индол-9(9аН)-онов **24** с хорошими выходами (65-77%) и заместителями в обоих фрагментах. Структура полученных веществ подтверждена рентгеноструктурным анализом.

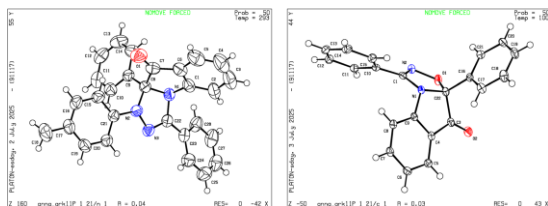
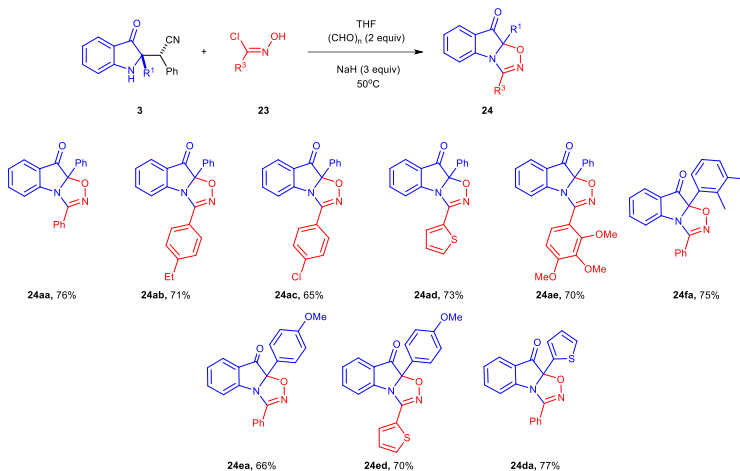


Рисунок 2 – Структуры соединения **22ab** (CCDC #2470466) и **24aa** (CCDC #2470465) по данным РСА, в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

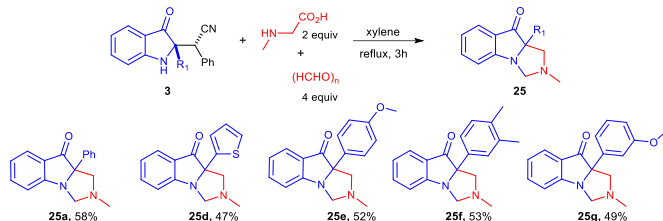
Схема 14



Изучая реакции с 1,3-диполями, мы не могли пройти мимо азометинилидов в качестве дипольных частиц. Учитывая, что основным методом синтеза этих соединений является взаимодействие *N*-моноалкилированных α -аминокислот с альдегидами, мы определили, что этот тип реакции будет хорош для нашего исследования. Чтобы проверить эту идею, 2-(2-фенил-3-оксоиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрил **3a**, саркозин (4 экв.) и параформальдегид (4 экв.) кипятили в ксилоле (140 °С). При высокой температуре происходит элимини-

рование бензилцианида без оснований, и азометинилид генерируется эффективно. После 3 часов нагревания целевой 2-метил-9а-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,5-а]индол-9(9а*H*)-он **25a** был получен с выходом 58%. Всего мы синтезировали пять таких соединений, содержащих алкильные (**25f**), алкокси (**25e**, **25g**) и гетероарильные (**25d**) заместители (Схема 15).

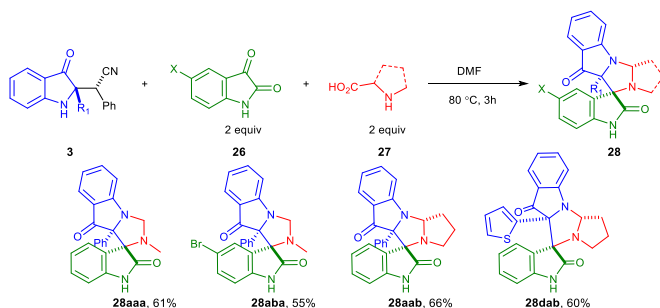
Схема 15



Мы также заинтересовались использованием изатина в качестве карбонильного компонента для синтеза азометинилида. Образование спироциклических структур посредством этой реакции очевидна, и эти соединения могут проявлять значительную биологическую активность.

Чтобы проверить эту идею, мы провели реакцию с **3a**, изатином (2 экв.) и пропином (2 экв.) в ДМФА (растворитель был изменен для увеличения растворимости изатина) при 80 °С. В этих условиях мы получили целевой продукт **28aab**, но спектральные данные этого продукта были неоднозначны. Данные ЯМР при стандартных условиях (293 К) показали отсутствие двух протонов и нескольких атомов углерода в спектрах, однако данные HRMS (масс-спектрометрии высокого разрешения) согласовывались с предполагаемой структурой. Чтобы однозначно подтвердить структуру этого соединения, мы вырастили монокристалл и провели его рентгеноструктурный анализ (Рисунок 3). Кристаллическая структура совпала с ожидаемой, но направление (3+2)-циклоприсоединения было иным (Схема 16).

Схема 16



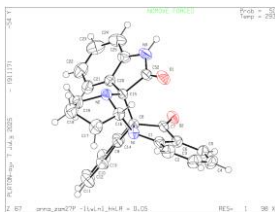
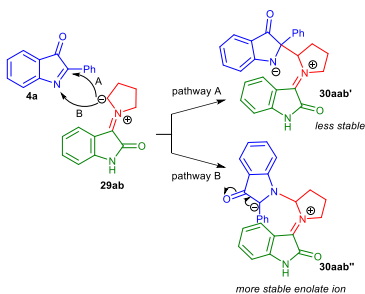


Рисунок 3 – Структуры соединения **28aab** (CCDC №2470464) по данным PCA, в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью

Отрицательно заряженный атом углерода азометинилида атаковал атом азота N1 промежуточного соединения **4a** вместо более электрофильного атома C2, как это было в случае нитрилимона и нитрилоксида. Вероятно, это связано с бóльшим размером частицы азометинилида по сравнению с нитрилиминами и оксидами или с термодинамическим контролем реакции при более высокой температуре (образование более стабильного енолят-иона **30aab''**) (Схема 17).

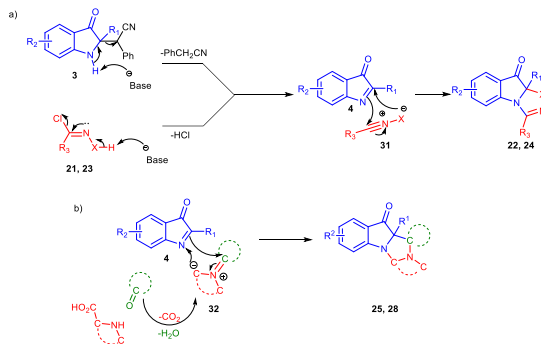
Схема 17



Всего мы синтезировали четыре таких спироциклических продукта: два с использованием саркозина для генерации азометинилида (**28aaa**, **28aba**) и два с использованием L-пролина (**28aab**, **28dab**) (Схема 16). Возможный механизм этих превращений показан на схеме 18. Диполь **31** образуется путем дегидрохлорирования соответствующего **21** (**23**) в основных условиях (Схема 18a). Также происходило элиминирование бензилцианида под действием основания. После этого (3+2)-циклоприсоединение между 3*H*-индол-3-оном **4** и диполем **31** приводило к образованию соответствующего продукта **22** (**24**). Во втором случае (Схема 18b) частицы азометинилида образуются посредством декарбоксилирующей конденсации между *N*-моноалкилированной α -аминокислотой и карбонильным соединением. В результате (3+2)-циклоприсоединение протекало с атакой отрицательно заряженного атома углерода по N1-положению 3*H*-индол-3-она **4**, что подтверждено рентгеноструктурным анализом. Точное направление циклоприсоединения для продуктов **25a-25g** не может быть окончательно определено из-за симметричной структуры азометинилида. Однако, учитывая малый размер этого диполя, вероятно, что атака

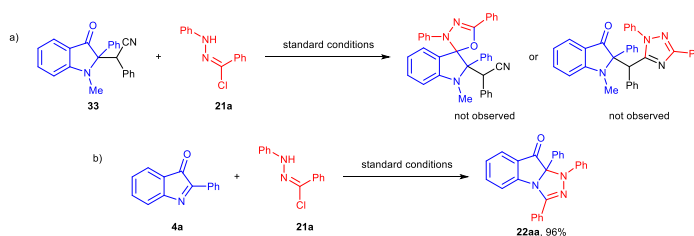
происходит в положении C2, аналогично поведению, наблюдаемому с нитрилами и нитрилоксидами.

Схема 18



Мы провели несколько контрольных экспериментов для подтверждения наших выводов. Например, мы попытались провести реакцию (3+2)-циклоприсоединения с использованием *N*-алкилированного исходного соединения **33**, но не наблюдали ни продукта циклоприсоединения по связи C=O, ни по связи C≡N (Схема 19а). Исходное соединение **33** осталось непрореагировавшим, и было обнаружено только разложение гидразоилхлорида **21а**. Дополнительно мы провели реакцию между 2-фенил-3*H*-индол-3-оном **4а**, синтезированным альтернативным методом, и *N*'-фенилбензогидразоилхлоридом **21а**. Эта реакция дала продукт **22аа** с выходом 96% (Схема 19б).

Схема 19



Таким образом, в результате выполнения этой части диссертационной работы были разработаны реакции (3+2)-циклоприсоединения между генерируемыми *in situ* 3*H*-индол-3-онами и тремя типами 1,3-диполей. Результаты показали, что на путь реакции влияет структура диполя. Используя эти подходы, было синтезировано 29 новых производных 3*H*-индол-3-она, ан-

нелированных с гетероциклическим фрагментом, включая 4 спироциклические системы на основе изатина.

Заключение (выводы)

1. Разработан способ генерирования 3*H*-индол-3-онов, основанный на синтетической последовательности, которая включает превращение индолов в 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] их реакцией с нитростиролом с последующей перегруппировкой в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы и отщеплением молекулы бензилцианида. Достоинством метода является то, что формальное окисление индола происходит в отсутствие окислителей.
2. Разработан эффективный метод синтеза 2-(хиноксалин-2-ил)анилинов в двух модификациях, исходя из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов или их синтетических предшественников 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] и о-фенилендиаминов в условиях микроволновой активации.
3. Установлено, что реакция 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов с различными гидразинами приводит к образованию 2-замещенных-3-аминоиндолов. Аналогично гидразинам ведут себя алифатические амины, что объясняется внутримолекулярной окислительно-восстановительной реакцией с участием фрагмента бензилцианида. Показано, что для синтеза 3-аминоиндолов вместо 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов могут быть использованы их синтетические предшественники 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы].
4. Установлено, что реакция 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов с гидразином в присутствии уксусной кислоты приводит к 3-ацетамининдолам.
5. Показано, что направление реакции (3+2)-циклоприсоединения между генерируемыми *in situ* из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов и тремя типами 1,3-диполей определяется структурой диполя. На основании чего были разработаны методы синтеза 1,3,9а-триарил-1*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]индол-9(9а*H*)-онов, 3,9а-диарил-[1,2,4]оксадиазоло[4,5-*a*]индол-9(9а*H*)-онов, 2-метил-9а-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,5-*a*]индол-9(9а*H*)-онов и 1',2',3',3а'-тетрагидроспиро[индолин-3,10'-пирроло [2',1':2,3]имидазо[1,5-*a*]индол]-2,9'(9а'*H*)-диононов. В перечисленных реакциях удалось сместить равновесие связыванием бензилцианида формальдегидом в ходе реакции.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах перечня ВАК (Web of Science)

1. Aksenov, A.V. A Convenient Way to Quinoxaline Derivatives through the Reaction of 2-(3-Oxoindolin-2-yl)-2-phenylacetonitriles with Benzene-1,2-diamines / A.V. Aksenov, N.A. Arutiunov, D.A. Aksenov, A.V. Samovolov, I.A. Kurenkov, N.A. Aksenov, E.A. Aleksandrova, **D.S. Momotova**, M. Rubin // J. Int. J. Mol. Sci. – 2022. – V. 23. – № 19. – Paper. 11120.

2. Aksenov, N.A. A Two-Step Synthesis of Unprotected 3-Aminoindoles via Post Functionalization with Nitrostyrene / N.A. Aksenov, N.A. Arutiunov, I.A. Kurenkov, V.V. Malyuga, D.A. Aksenov, **D.S. Momotova**, A.M. Zatsepilina, E.A. Chukanova, A.V. Leontiev, A.V. Aksenov // *Molecules* – 2023. – V. 28. – № 9. – Paper 3657.
 3. Arutiunov, N.A. Synthesis of fused indolin-3-one derivatives via (3 + 2)-cycloaddition of in situ generated 3*H*-indol-3-one with nitrilimines, nitrile oxides and azomethine ylides / N.A. Arutiunov, A.M. Zatsepilina, K.V. Tolstov, D.A. Shtal, **D.S. Momotova**, D.A. Aksenov, N.A. Aksenov, A.V. Aksenov // *Org. Biomol. Chem.* – 2025. – V. 23. –pp. 9198–9210.
- Тезисы докладов и статьи в других изданиях**
4. Арутюнов, Н.А. Взаимодействие 2-(3-оксо-2-фенилиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрилов с азануклеофилами / Н.А. Арутюнов, Д.А. Аксенов, **Д.С. Момотова**, А.М. Зацепилина, Н.А. Аксенов, А.В. Аксенов // *Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней, школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность»: сборник тезисов 9-й всероссийской научной конференции.* – (Домбай, 1–6 июня 2023 г.) – М: МГУ – 2023. – P.55.
 5. Аксенов, А.В. Дизайн новых химических трансформаций с использованием β-цианокетонов / А.В. Аксенов, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, **Д.С. Момотова**, А.А. Аксенова // *Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023»:* Сборник тезисов докладов г. Иркутск, (4-8 сентября 2023 г.). – Иркутск: Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, – 2023 – P. 22.
 6. Аксенов, А.В. Синтез β-цианокетонов и трансформации на их основе. / А.В. Аксенов, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, **Д.С. Момотова**, А.А. Аксенова // *Сборник тезисов VIII Международной конференции "Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов" (MOSM 2024),* – Екатеринбург: УрФУ – 2024. – С. PL3.
 7. **Момотова, Д.С.** 2-(3-Оксо-2-фенилиндолин-2-ил)-2 фенилацетонитрилы в реакциях 3+2 циклоприсоединения с азометин-идами. / **Д.С. Момотова**, Н.А. Арутюнов, А.М. Зацепилина, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, А.В. Аксенов // VII Северо-Кавказский симпозиум по органической химии (NCOCS-2024). Материалы конференции (Ставрополь, 12-17 мая 2024 г.) – Ставрополь: СКФУ – 2024. – С.100.
 8. Аксенов, А.В. Новые химические трансформации на основе β-цианокетонов. / А.В. Аксенов, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, **Д.С. Момотова**, А.А. Аксенова // *Всероссийская молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии»:* Сборник тезисов, (Шерегеш, март 2024 г), – Новосибирск: Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, – 2024. – С. 28.

9. Аксенов, А.В. 1,2-Бисэлектрофилы как реагенты для сборки спироциклических и полиядерных гетероциклических систем. / А.В. Аксенов, А.А. Аксенова, С.Н. Овчаров, Н.А. Арутюнов, **Д.С. Момотова**, Д.А. Аксенов // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии», посвященная 100-летию со дня рождения члена-корреспондента Академии наук СССР Владимира Петровича Мамаева: Сборник тезисов, 2025 (Новосибирск, август 2025 г.) – Новосибирск: Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН – 2025. – С. 35.
10. Зацепилина, А.М. 2-(3-Оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилы как источник 2-арил-3*H*-индол-3-онов: синтетические исследования в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с различными 1,3-диполями. / А.М. Зацепилина, Н.А. Арутюнов, К.В. Толстов, Д.А. Шталь, **Д.С. Момотова**, А.В. Аксенов // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений КОСТ-2025. Материалы конференции (г. Владикавказ, Северная Осетия, 15-19 сентября 2025 г.) – Владикавказ: СОГУ – 2025. – С. 80.