

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр
Российской академии наук (УФИЦ РАН)
Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра
Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН)

На правах рукописи



Леонтьев Данил Вячеславович

**C(sp²)-Н-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА
ФОРМАЛЬДЕГИДОМ И S-НУКЛЕОФИЛАМИ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Ахмадиев Наиль Салаватович

Уфа–2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
1.1 Серосодержащие природные соединения	11
1.2 Серосодержащие алкалоиды индола	13
1.3 Синтетические гибридные серосодержащие молекулы индола с фармакофорными группами.....	16
1.4 Реакции замещения функциональных групп в составе индольного скаффолда	30
1.5 Реакции прямого тиометилирования индола	33
1.6 Выводы по первой главе.....	35
ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	36
2.1 Однореакторное тиометилирование индолов формальдегидом и меркаптанами	36
2.2 <i>One-pot</i> гетероциклизация индолов формальдегидом и аминотиолами	39
2.3 Трёхкомпонентная реакция индолов с формальдегидом и сульфидом натрия	42
2.4 Четырёхкомпонентная реакция 1 <i>H</i> -индола с формальдегидом, сероуглеродом и аминами	43
2.5 Синтез гибридных молекул индола и гидразин-содержащих циклов.....	48
2.6 Оценка биодоступности и противовоспалительной активности <i>in silico</i> полученных соединений.....	50
2.7 Антимикробная активность <i>in vitro</i> полученных соединений	53
2.8 Цитотоксическая активность <i>in vitro</i> полученных соединений	55
2.9 Антиоксидантная активность <i>in vitro</i> полученных соединений	55
2.10 Биологические испытания <i>in vivo</i> полученных соединений на противовоспалительную активность	56
2.11 Выводы по второй главе	58
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	60

3.1 Методика P_2O_5 -катализируемой реакции С-тиометилирования индола формальдегидом и меркаптанами	61
3.2 Методика реакции индолов с формальдегидом и меркаптанами в режиме <i>one-pot</i>	62
3.3 Методика реакции индола с формальдегидом, аминами и аминокэтантолом в режиме <i>one-pot</i>	67
3.4 Методика реакции индола с формальдегидом, 3,5-диметилпиразолом и аминокэтантолом в режиме <i>one-pot</i>	69
3.5 Методика реакции индолов с формальдегидом и сульфидом натрия	70
3.6 Методика таурин-катализируемой четырёхкомпонентной реакции индола с формальдегидом, сероуглеродом и аминами	71
3.7 Методика натрий-катализируемой четырёхкомпонентной реакции индола с формальдегидом, сероуглеродом и таурином	75
3.8 Методика $PuMeI$ -катализируемой четырёхкомпонентной реакции индола с формальдегидом, сероуглеродом и аминами	76
3.9 Методика получения 1-(3,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-(2- гидроксиэтил)-сульфанил]-метил} 1 <i>H</i> -индол-3-ил)этан-1-она (32)	77
3.10 Оценка ингибирования изоформ циклооксигеназ-1,2 <i>in silico</i>	79
3.11 Оценка противомикробной активности <i>in vitro</i>	80
3.12 Оценка цитотоксической активности <i>in vitro</i>	81
3.13 Оценка антиоксидантной активности <i>in vitro</i>	82
3.14 Изучение противовоспалительного действия <i>in vivo</i> при экспериментальном остеоартрите	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
ВЫВОДЫ	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	89

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В настоящее время в мире активно ведется поиск соединений, которые способны ингибировать ферменты, инициирующие патологические процессы. Перспективными лигандами молекулярных мишеней являются малые *N*-гетероароматические соединения, хемотипы которых представлены в ряде известных природных алкалоидов и синтетических лекарственных агентов. В современной органической и медицинской химии индольный каркас относится к наиболее востребованным структурным фрагментам и служит универсальной платформой для молекулярного дизайна. Благодаря своим физико-химическим свойствам, специфической реакционной способности и структурному сходству с эндогенными молекулами, индольное ядро обеспечивает высокую аффинность к различным рецепторам. В связи с этим химики-синтетики разрабатывают методы получения новых производных индола, в том числе содержащие гетероатомные заместители в боковой цепи. Варьирование боковых цепей позволяет целенаправленно изменять сродство молекул к различным клеточным рецепторам, а также их терапевтические и токсические эффекты, которые в совокупности играют ключевую роль в разработке мультифункциональных биорегуляторов. Ввиду π -избыточной природы индольного каркаса, функционализация $C(sp^2)$ -H связей в индолах преимущественно осуществляется с участием электрофильных реагентов и зачастую требует многостадийных подходов. В качестве рациональной альтернативы рассматриваются мультикомпонентные реакции (МКР) в одnoreакторном (*one-pot*) режиме, протекающие без выделения промежуточных продуктов. Гибридные молекулы, содержащие в своей структуре индольные, серо- и азотсодержащие фрагменты, рассматриваются как универсальные платформы для разработки новых высокоэффективных противовоспалительных, антимикробных и противоопухолевых средств. Следует отметить, что аминопроизводные индола (например, триптофан, брассинин) принимают участие во множестве базовых биологических процессах. В то же время, для

серосодержащих синтетических производных индола биоактивность остаётся малоизученной. Несмотря на очевидные преимущества МКР, к началу настоящего исследования в научной литературе отсутствовали сведения о систематическом тиометилировании $1H$ -индолов с формальдегидом и доступными S -нуклеофилами, а немногочисленные примеры носили эпизодический и несистематический характер. В связи с вышеизложенным, разработка эффективных методов получения новых серо- и азотсодержащих производных индола на основе мультикомпонентной реакции $C(sp^2)$ -H функционализации является актуальной задачей современной органической химии.

Степень разработанности исследуемой темы. В лаборатории гетероатомных соединений Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН с 2003 года ведутся исследования мультикомпонентных реакций тиометилирования аминов и дикарбонильных СН-кислот с целью получения биологически активных гетероциклов. Разработка одnoreакторных методов синтеза фармакологически значимых соединений проводится в соответствии с планом научно-исследовательских работ по теме «Конструирование насыщенных конденсированных и макрогетероциклических соединений на основе каталитических мультимолекулярных конденсаций, реакций рециклизации и кросс-замещения» (гос. задание FMRS-2025-0041). На момент начала исследований в научной литературе встречались примеры функционализации индолов посредством реакции кросс-сочетания с участием атомов C-2 и C-3 индольного каркаса. Однако, сообщения об одnoreакторном тиометилировании индолов с участием формалина и SH-кислот в условиях МКР и систематические исследования в этой области носят эпизодический характер. Между тем, именно такой подход позволяет эффективно вводить различные функциональные группы в структуру индола, а также формировать сложные молекулярные структуры и, таким образом, получать аналоги, представляющие интерес для медицины, сельского хозяйства и материаловедения.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности ВАК РФ 1.4.3.

Органическая химия по направлению исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Целью исследования является разработка одnoreакторных методов синтеза перспективных для практического применения N,O,S-содержащих ациклических и конденсированных систем на основе мультикомпонентной реакции C(sp²)-H-функционализации индола и его производных с формальдегидом и S- или N,S-нуклеофилами.

Задачи исследования.

1) Изучение трёх- и четырёхкомпонентных реакций индолов (1*H*-индол, гетероауксин, грамин) с формальдегидом и S-нуклеофилами (меркаптаны, аминотиолы, сульфид натрия, сероуглерод – амины) в присутствии кислотных и основных катализаторов.

2) Разработка одnoreакторных методов синтеза новых аннелированных трициклических систем на основе реакции индолов с формальдегидом и 1,2-аминотиолами (2-аминоэтантол, *L*-цистеин).

3) Исследование четырёхкомпонентных реакций 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом с различными аминами (первичными, вторичными) и поиск каталитической системы, обеспечивающей селективное образование 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамодитиоатов, а также осуществление направленного синтеза гибридной молекулы, сочетающей индольный, пиразольный и сульфанилметильный фрагменты.

4) Первичный скрининг биологической активности полученных соединений (антимикробной, антиоксидантной, цитотоксической, противовоспалительной) методами *in vitro*, *in vivo* и *in silico*.

Научная новизна. С использованием одnoreакторного способа C(sp²)-H-функционализации 1*H*-индолов формальдегидом и меркаптанами или сульфидом натрия получены новые 2,3-сульфанилметилиндолы.

Впервые осуществлена одnoreакторная гетероциклизация 1*H*-индолов с формальдегидом и 1,2-аминотиолами, приводящая к новому классу

аннелированных трициклических систем – тетрагидро-1*H*-1,4,6-тиадиазоцино[4,3- α]индолам. Разработана четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола, формальдегида, CS₂ и вторичных аминов, проходящая с образованием 1*H*-индол-3-ил-метилкарбаомидитиоатов.

Впервые синтезирован новый класс гибридных молекул, сочетающих индольный, пиразольный (пиразолоновый) и сульфанилметильный фрагменты.

Теоретическая значимость. На основании имеющихся литературных и экспериментальных данных (идентификация промежуточных структур методами ВЭЖХ и масс-спектрометрии высокого разрешения HRMS) предложена схема конкурентных превращений в системе «индол – формальдегид – тиол», объясняющая образование как целевых сульфанилметилиндолов, так и побочных продуктов (ди(1*H*-индол-3-ил)метана, 1,3-оксатиолана). Показано, что при наличии функционального заместителя в С-3 положении индольного ядра (метилкарбоксильная, метиламиновая группа) реакция тиометилирования проходит по атому С-2. Охарактеризована термическая лабильность новых аннелированных тиадиазоцианоиндолов. Предложены новые подходы к конструированию гибридных молекул индола с другими гетероциклическими фармакофорами, для которых проведён сравнительный анализ параметров связывания двух скоринговых функций циклооксигеназ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) с целью прогнозирования противовоспалительной активности.

Практическая значимость. Разработаны препаративные способы синтеза новых типов экзоциклических N,O,S-производных индола и конденсированных гетероциклических систем – 3-сульфанилметилиндолов, 2-сульфанилметилгетероауксинов, тетрагидро-1*H*-1,4,6-тиадиазоцино[4,3- α]-гетероауксинов, N-метил-2-сульфанилметилиндолов. Выявлены соединения-лидеры в результате первичного скрининга противомикробной, антиоксидантной и цитотоксической активности полученных соединений *in vitro*, исследования *in silico* противовоспалительной активности на связывание с изоформами ЦОГ-1,2, а также противовоспалительной активности *in vivo* на модели остеоартрита.

Методология и методы исследования. В работе использовались стратегии диверсифицированно-ориентированного синтеза (DOS), катализа, *one-pot* синтеза для разработки новых МКР с целью получения библиотеки сульфанилзамещенных индолов и их производных. Строение полученных соединений установлено с применением современных методов исследования структуры веществ: ИК, ^1H , ^{13}C , гомо- и гетеро-ядерной ЯМР (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) спектроскопии и масс-спектрометрии (ГХ-МС и HRMS). Биологические испытания проводились с использованием стандартных методик, включая эксперименты *in vitro* и *in vivo*.

Положения, выносимые на защиту.

- 1) Исследование трёхкомпонентных реакций *1H*-индолов с формальдегидом и S- или N,S-нуклеофилами.
- 2) Предложены четырёхкомпонентные реакции *1H*-индолов с формальдегидом, сероуглеродом и аминами.
- 3) Направленный синтез гибридных молекул сульфанилметилиндола с пиразольными ядрами.
- 4) Первичный скрининг противомикробной, цитотоксической, антиоксидантной и противовоспалительной активности синтезированных соединений. Результаты оценки молекулярного докинга для определения связывания с изоформами циклооксигеназ.

Публикации. По результатам научного исследования опубликовано 5 статей в журналах, в том числе рекомендованных ВАК и входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, 6 докладов на российских конференциях, 3 патента Российской Федерации.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов подтверждается экспериментальными данными, полученными с использованием современных физико-химических методов установления структур органических молекул: ЯМР ^1H , ^{13}C , DEPTQ, гомо- (^1H - ^1H COSY) и гетероядерных (^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) методов ЯМР, ИК-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии ГХ-МС и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS).

Апробация работы. Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на VI Молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2022), III Всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика Генриха Александровича Толстикова (Уфа, 2023), Всероссийской конференции, посвященной научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова (Санкт-Петербург, 2024), III Всероссийской школе-конференции по медицинской химии для молодых ученых «MedChemSchool-2025» (Уфа, 2025), два доклада на X Всероссийской молодежной конференции (Уфа, 2025).

Личный вклад автора. Определение темы диссертационной работы, целей и задач исследования проводилось автором совместно с научным руководителем. Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и систематизации литературных данных о последних достижениях в области функционализации индолов. Автором проведено изучение литературы и выполнена поисковая экспериментальная работы по получению 2(3)-сульфанилметилиндолов в присутствии различных катализаторов, а также выделение и очистка соединений, а также установление их структуры физико-химическими методами анализа. Осуществлена наработка библиотеки соединений для скрининга биологической активности с интерпретацией полученных данных, подготовка заявок на изобретения и написание статей.

Структура и объём диссертационной работы. Научно-квалификационная работа изложена на 105 страницах машинописного текста, включает 22 схемы, 20 рисунков, 5 таблиц. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и выводов, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы (127 наименований).

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность: д.х.н., проф. Ахметовой В.Р. и к.х.н. Ахмадиеву Н.С. за научное руководство, ценные рекомендации и помощь при выполнении работы; зав. лабораторией

гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН д.х.н. Махмудияровой Н.Н. за обсуждение результатов и методическую поддержку; сотрудникам и зав. лабораторией структурной химии ИНК УФИЦ РАН д.х.н., проф. Халилову Л.М. за проведение и обсуждение физико-химических исследований синтезированных соединений; д.х.н., проф. Хайруллиной В.Р. (УУНиТ) за выполнение вычислительной части по определению способности полученных соединений связываться с изоформами ЦОГ-1,2; к.б.н. Галимзяновой Н.Ф. и к.б.н. Рябовой А.С. (УИБ УФИЦ РАН) за проведение первичного скрининга антимикробной активности полученных соединений; к.м.н. Мочалову К.С. (БГМУ) за оценку антиоксидантной активности целевых соединений; м.н.с. Ишметовой Д.В. и член.-корр. РАН Вахитовой Ю.В. (ИБГ УФИЦ РАН) за проведение скрининга цитотоксической активности amino- и серосодержащих производных индола; д.б.н., проф. Перфиловой В.Н., д. фарм. н. Сиротенко В.С., к.м.н. Прокофьеву И.И. и Сагалаеву М.А. (ВолгГМУ) за организацию *in vivo* скрининга противовоспалительной активности N,S-производных индола.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Серосодержащие природные соединения

В организме человека кроме углерода, водорода и кислорода обнаружено более 80 элементов, среди которых важное место занимает сера [1]. Главная роль этого макроэлемента для биологических процессов заключается в образовании дисульфидных -S-S-связей и сульфгидрильных SH-групп, которые входят в состав таких аминокислот как *L*-метионин **1**, трипептидный глутатион **2**, *L*-цистеин **3**. Серосодержащие аминокислоты **1-3**, входящие в состав белков и пептидов, обеспечивают стабильность белковых структур за счёт формирования дисульфидных поперечных сшивок при формировании их третичной структуры. В то же время сульфгидрильные группы способны вступать в реакции алкилирования, ацилирования и тиолдисульфидного обмена. Например, в реакциях с ионами тяжелых металлов могут образовываться меркаптиды, а в реакциях с альдегидами и кетонами – меркаптали и меркаптолы, способствуя, таким образом, нейтрализации токсичных веществ в организме. Сульфгидрильные группы, являясь составной частью кофермента А **4** и липоевой кислоты **5** (Рисунок 1.1), участвуют в ферментативных реакциях образования и переноса ацильных фрагментов в процессах метаболизма липидов и углеводов. Установлено, что блокирование сульфгидрильных групп при помощи специфичных реагентов вызывает частичное или полное торможение активности многих ферментов. В литературе описывают антиоксидантные свойства атома серы, способной присоединять атом кислорода [2]. В результате, окисление серы в организме позволяет уменьшить продуцирование избыточных радикалов кислорода. В качестве антиоксидантов используют цистин **6** и таурин **7** (Рисунок 1.1), причем последний применяется в составе лекарственных препаратов в кардиологии и офтальмологии [3]. Высказывается мнение, что благодаря антиоксидантным свойствам, соединения серы замедляют процесс старения и увеличивают продолжительность жизни [4]. Аналогично сера взаимодействует и

со свободными радикалами, нейтрализуя их повреждающее действие в условиях оксидативного стресса [2]. Таким образом, исследование биологической активности новых соединений серы в организме и их метаболизма продолжается, открывая новые возможности использования в фармакологии.

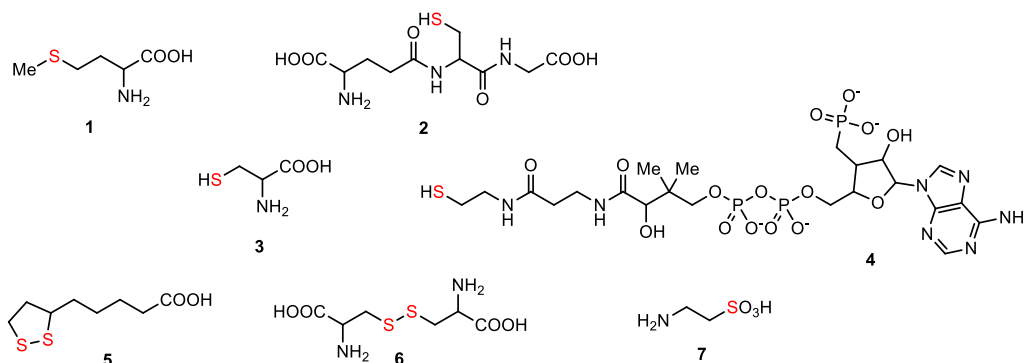


Рисунок 1.1 – Серосодержащие структурные единицы белков 1-7

Известны целые библиотеки одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) серосодержащих лекарственных препаратов, начиная от низкомолекулярных тиазидных соединений и заканчивая пептидами [5]. Многочисленные данные, имеющиеся в литературе, указывают также на широкое использование серосодержащих соединений в качестве активных ингредиентов в фунгицидах, гербицидах и ретардантах, демонстрирующих высокую агроэкологическую эффективность [6]. Среди множества S-содержащих соединений, имеющих практическое значение, особое внимание заслуживают молекулы с индольным скаффолдом. Данный класс соединений по-прежнему востребован в различных областях деятельности: от сельского хозяйства, например, по аналогии с фитоалексинами, до фармацевтически значимых противовирусных, противомигренозных, противовоспалительных, противоопухолевых препаратов [7-19].

1.2 Серосодержащие алкалоиды индола

Природными источниками серосодержащих производных индола являются растения, реже животные, грибы или микроорганизмы [20].

Наиболее значимым предшественником их биосинтеза в живых организмах является биогенная молекула триптофан **8a** (Рисунок 1.2) [21-24].

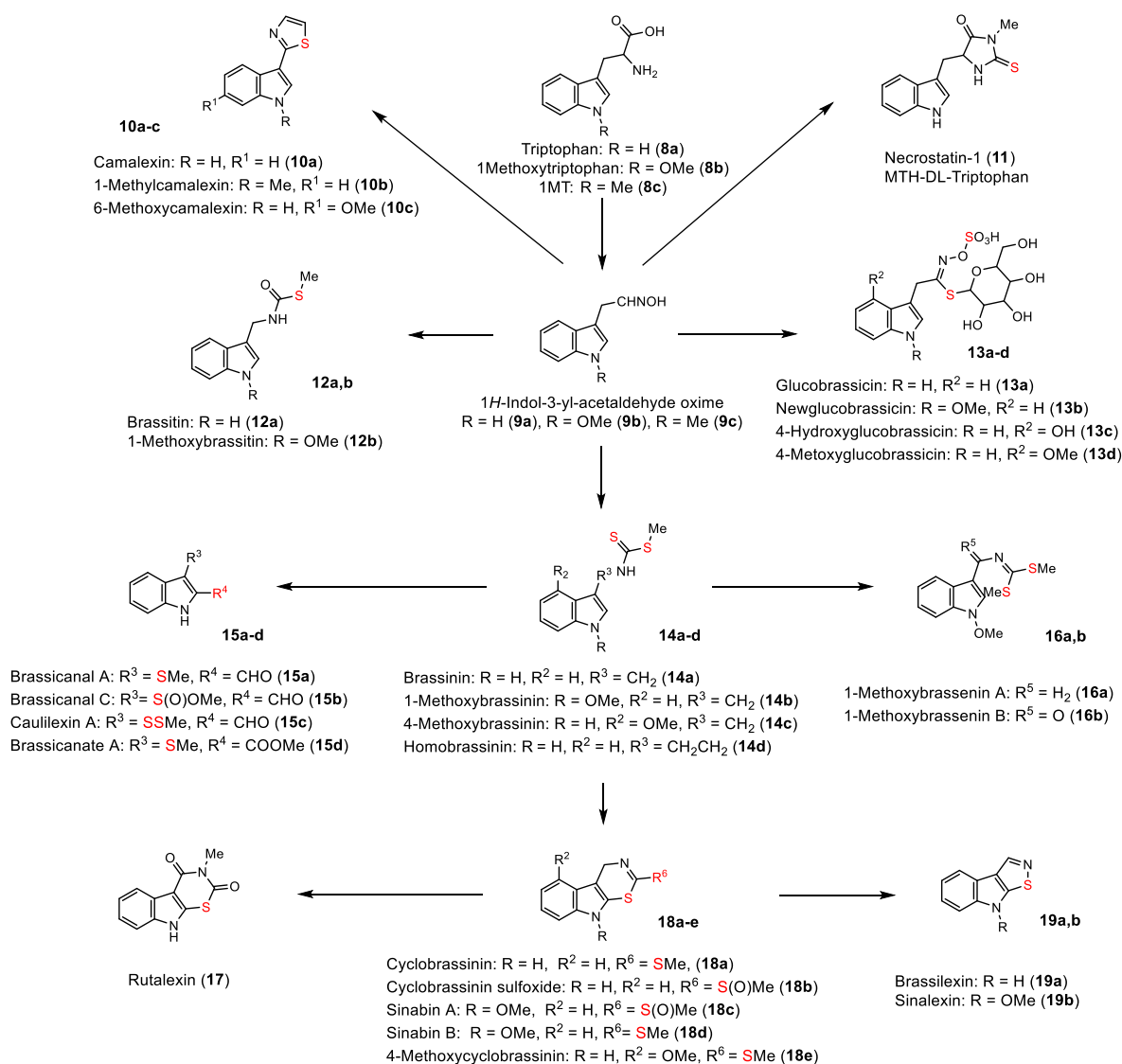


Рисунок 1.2 – Биосинтезируемые из триптофана **8a** природные индолы 9-19

Из триптофанов **8a-c** через промежуточное соединение 1H-индол-3-ил-ацетальдегид-оксим **9a** получают такие фитоалексины, как камалексины **10**

(цитостатики) [25], нектростатин-1 **11** (кардиопротектор) [26], брасситины **12a,b**, глюкобрассицины **13a-d** (ферменты синтеза изотиацианата) [27,28], брассинины **14a-d**. Соединения, содержащие брассининовый остов, обладают выраженными антиоксидантными, противомикробными, фунгицидными, цитотоксическими и ретардантными свойствами [29-31]. Являясь предшественниками многочисленного класса фитоалексинов, они содержатся в растениях семейства крестоцветных (*Brassicaceae*), а именно: брассиканалы **15a-d**, метоксибрассенины **16a,b**, руталексин **17**, циклобрассинины **18a-e** и брассилексины **19a,b**. Полная систематизация данного класса соединений и их биосинтез приведены в обзорной статье [32]. Все эти производные индола обладают цитотоксической активностью [33]. Также брассинин **14a** является предшественником синтеза природных и синтетических спироиндолов [34].

К другим природным серосодержащим соединениям индола можно отнести 3-диметиламино-1,2,4-тиадиазол-5-ил-1*H*-индол-3-илметанон **20** – животный алкалоид (*Dendrodoa grossularia*), N-аминометилтиазолкарбоксамид **21**, циклонастурлексин **22** – растительные алкалоиды [35], нозигептид **23** – полусинтетический антибиотик, продуцируемый бактерией *Streptomyces actuosus* (Рисунок 1.3) [5, 36].

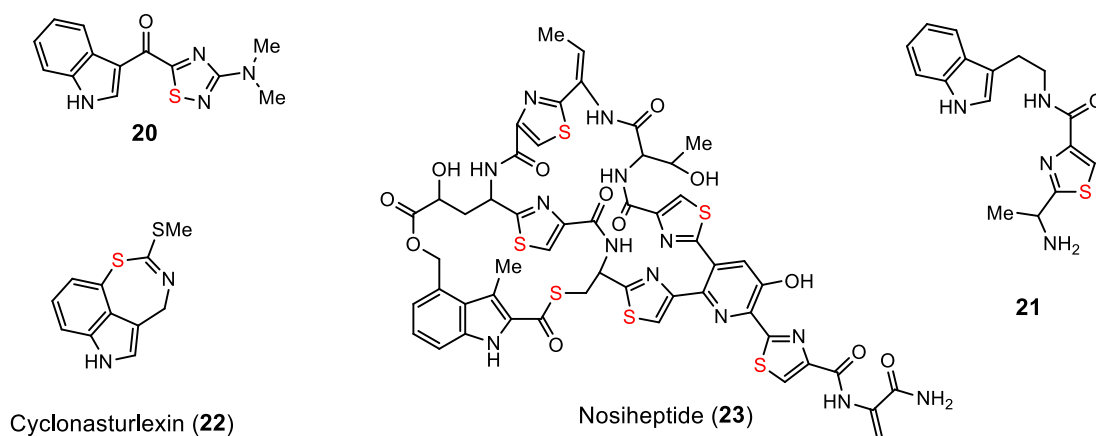


Рисунок 1.3 – Индольные алкалоиды **20-23**

Индольные алкалоиды, имеющие в составе дисульфидные связи, (к примеру, уротенсин **24**, окреотид **25**, интегрилин **26**, соматостатин **27** [38], коттамид Е **28** [39], циторелламин **29** [35]) обладают противовоспалительной, цитотоксической активностью, а также эффективность при лечении нейроэндокринного заболевания акромегалии (Рисунок 1.4). Синтетический ланреотид **30** используется в современной медицинской практике [5].

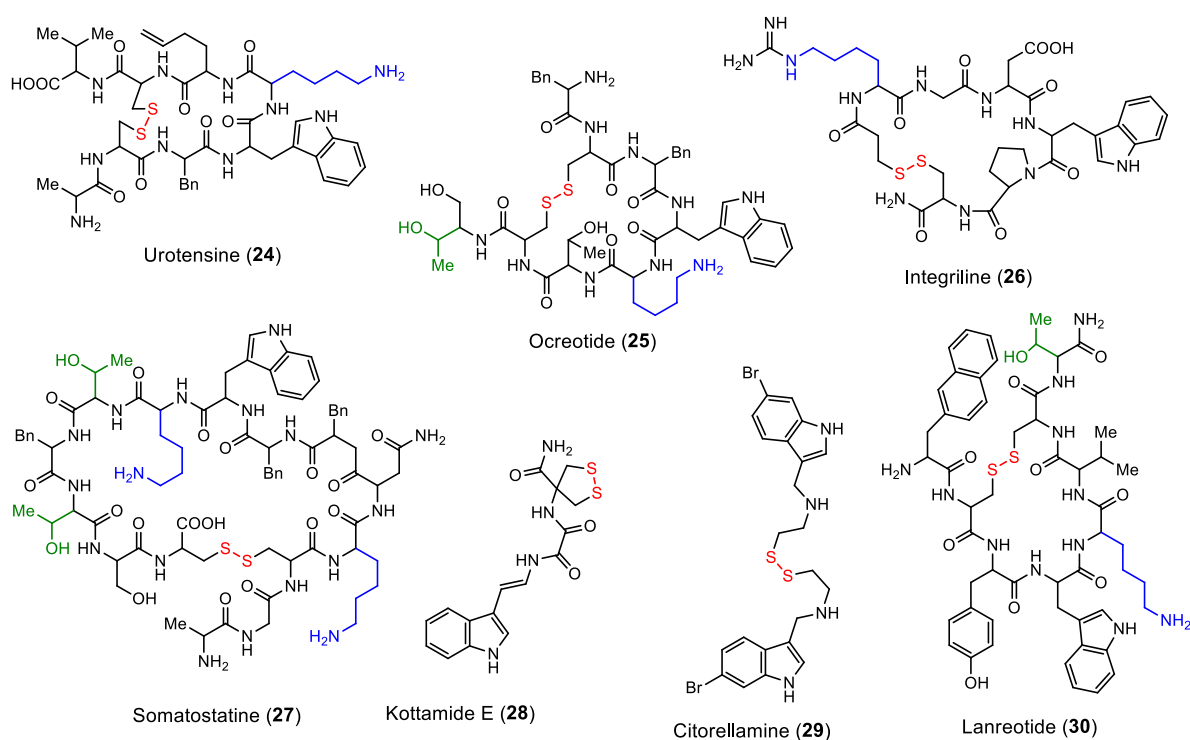
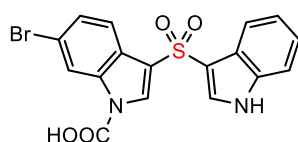


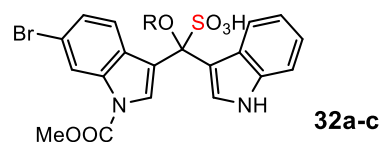
Рисунок 1.4 – Структуры соединений **24-30**, содержащие S-S связи

Другой тип серосодержащих алкалоидов индола – это соединения с сульфоны, например, эхиносальфон **31** и эхиносальфоновые кислоты **32a-c**, которые были выделены из морской губки *Echinodictyum sp.* и изучались на противомикробную активность (Рисунок 1.5) [40].

Гибридные молекулы, содержащие помимо индольного ядра пирролидиновые кольца и циклические лактамы, выделены в группу аматоксинов **33a-i** и фаллотоксинов **34a-g**, являющихся гепатотоксичными ядами, содержащимися в грибах рода *Amanita* (Рисунок 1.6) [37].



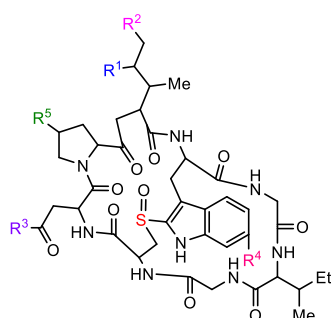
Echinosulfone (31)



32a-c

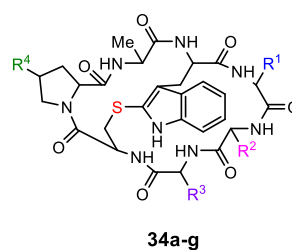
Echinosulfonic acid A: R = Et (32a)
 Echinosulfonic acid B: R = Me (32b)
 Echinosulfonic acid C: R = H (32c)

Рисунок 1.5 – Эхиносульфон **31** и эхиносульфоновые кислоты **32a-c** выделенные из морской губки *Echinodictyum sp.*



33a-i

Amatoxin (33)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
α-Amanitin (a)	OH	OH	NH ₂	OH	OH
β-Amanitin (b)	OH	OH	OH	OH	OH
γ-Amanitin (c)	OH	H	NH ₂	OH	OH
ε-Amanitin (d)	OH	H	OH	OH	OH
Amanin (e)	OH	OH	OH	H	OH
Amanullin (f)	H	H	NH ₂	OH	OH
Amaninamide (g)	OH	OH	NH ₂	H	OH
Amanullinic acid (h)	H	H	OH	OH	OH
Proamanulline (i)	H	H	NH ₂	OH	H



34a-g

Fallotoxin (34)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Phallacin (a)				—OH
Phallacidin (b)				—OH
Phalloidin (c)				—OH
Phallisacin (d)				—OH
Phallisin (e)				—OH
Phalloin (f)				—OH
Prophalloin (g)				—H

Рисунок 1.6 – Индол- и серосодержащие пептиды **33** и **34**

1.3 Синтетические гибридные серосодержащие молекулы индола с фармакофорными группами

Существует обширная группа синтетических серосодержащих индолов, которая применяется в фармацевтике [5,36] (Рисунок 1.7). К таким соединениям

можно отнести делавирдин **35** (анти-ВИЧ препарат), чуангсинмицин **36** (антибиотик), перголид **37** (лечение болезни Паркинсона), зафирлукаст **38** (за счёт ингибирования лейкотриеновых рецепторов противовоспалительное средство) [41]. Тандамин **39** (антидепрессант) прошёл клинические испытания, но не поступил в продажу, поскольку существует более эффективный аналог, не содержащий серы [42]. Соединения МК-886 **40**, фибофлапон **41**, кудетаксестат **42**, проходят клинические испытания как противоастматические препараты [43,44], а гибридные молекулы индолов и карбоксамидов **43a-e** – анти-ВИЧ [45].

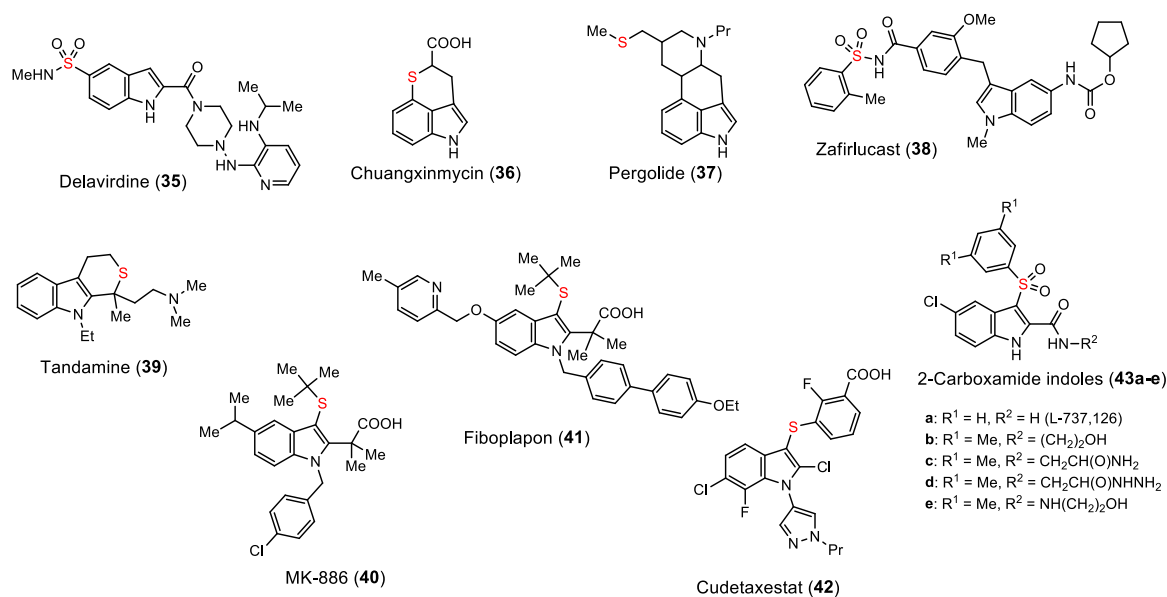


Рисунок 1.7 – Фармацевтические препараты на основе индола **35-43**

Известна группа противомигренозных препаратов на основе индола с атомом серы в боковой цепи в виде сульфонамидных или сульфонильных радикалов: алмотриптан **44**, элетриптан **45**, суматриптан **46**, авитриптан **47**, наратриптан **48**, CP-122288 **49** [46-48] (Рисунок 1.8).

Основным промышленным или лабораторным способом получения таких индолов является конденсация по Фишеру [36]. Так в суматриптане **46** индольное кольцо формируют из 4-гидразинилфенил-*N*-метил-метансульфонамида [49,50] (Схема 1.1). Реагент синтезируют в несколько стадий: из 4-нитробензилбромида

под действием сульфита натрия нуклеофильным замещением получают натриевую соль *пара*-нитрофенилметансульфоновой кислоты с выходом 81 %, которую трансформируют в хлорангидрид пентахлоридом фосфора в кипящем толуоле. Получение сульфонида проходит под действием метиламина в тетрагидрофуране при комнатной температуре, который восстанавливают водородом на катализаторе Pd/C с общим выходом 93 %.

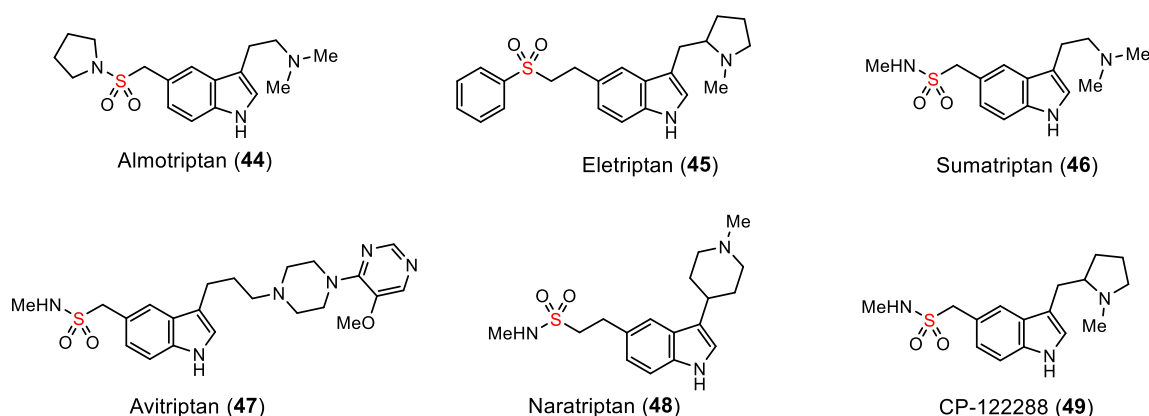


Рисунок 1.8 – Фармацевтические препараты на основе индола **44-49**

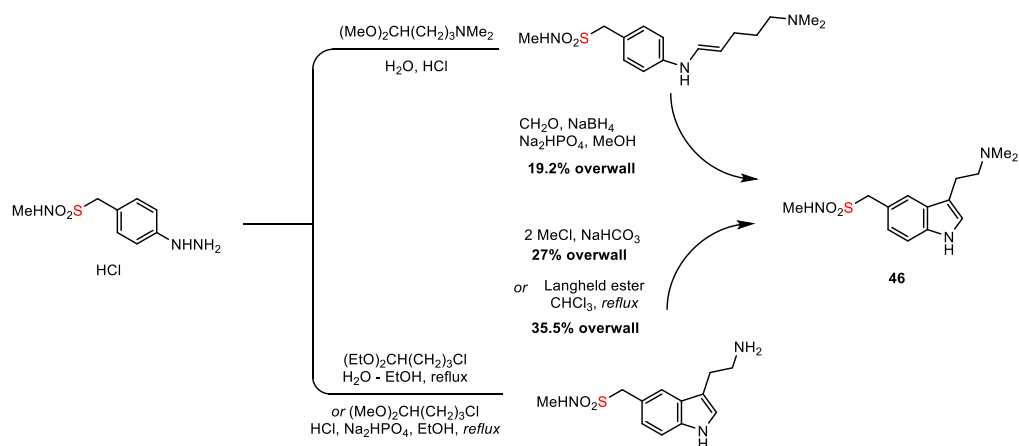


Схема 1.1 – Промышленное получение суматриптана **46**

Помимо конденсации Фишера могут использоваться уже готовые индолы. Например, индол-3-ил-карбоксальдегиды **50** (Схема 1.2) используются в синтезе брассинина **14a**, 1-метоксибрассинина **14b** [51], их синтетических аналогов (5-

бромобрассинины **14e,f** [52], *S*-алкилзамещённые брассинины **14g,k** [53,54]), которые, как и природные аналоги, проявляют антиоксидантную и цитотоксическую активность, в частности в отношении клеточной линии Jurkat. Промежуточным продуктом в синтезе являются 1*H*-индол-3-ил-формальдегид-оксимины **9a-f**, их обрабатывают тетрагидроборатом натрия на никелевом катализаторе, присоединяют сероуглерод в присутствии триэтиламина (TEA) и иодируют иодалканами. Гибридные соединения **51a-h**, содержащие индольные и диазолидиновые ядра как у некростатина-1 **11**, также были получены через индол-3-ил-карбоксальдегиды **50** реакцией Кнёвенагеля с гетероциклическими СН-кислотами – диазолидинами и тиазолидинами в этаноле в присутствии морфолина [55].

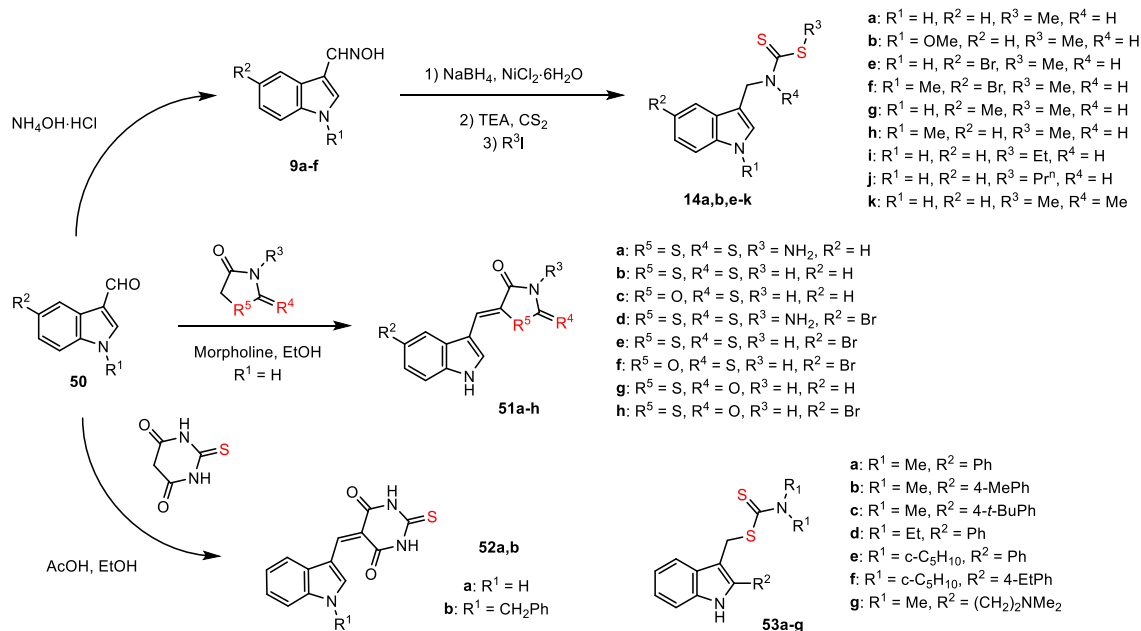


Схема 1.2 – Синтез серосодержащих индолов **14**, **51-53** из индол-3-ил-карбоксальдегидов **50**

Результаты показали, что соединение **51a** проявляет умеренную цитотоксическую активность в отношении клеточных линий HL-60 и K562 (лейкемические клетки). Похожим способом, но с применением уксусной кислоты

вместо морфолина были получены соединения на основе индола и тиобарбитуровой кислоты **52**, обладающие противопаразитарной активностью (объект исследования *Cryptosporidium oocyst*) [56]. Известны соединения индола, содержащие дитиокарбаматную группу **53**, которые были исследованы в качестве антиоксидантов полиэтиленов (**53a-f**) [57], а также в качестве седативного средства (**53g**) [58].

Гибридные молекулы индола и триазины **54** (Рисунок 1.9), представляют интерес в качестве потенциальных антидиабетических агентов [59]. Соединения на основе индола и хинолина были получены конвергентным синтезом в две стадии: реакцией индолов **55a-d** с эпоксиметилбромидом в ДМФА с помощью NaN на первой стадии и последующим смешением полученного продукта с 2-арил-4-меркаптохинолинами в ДМФА в присутствии карбоната калия. В результате были получены соединения **56**, для которых была продемонстрирована их фито-антивирусная активность *in vivo* на примере обычного табака (*Nicotiana tabacum*) [60].

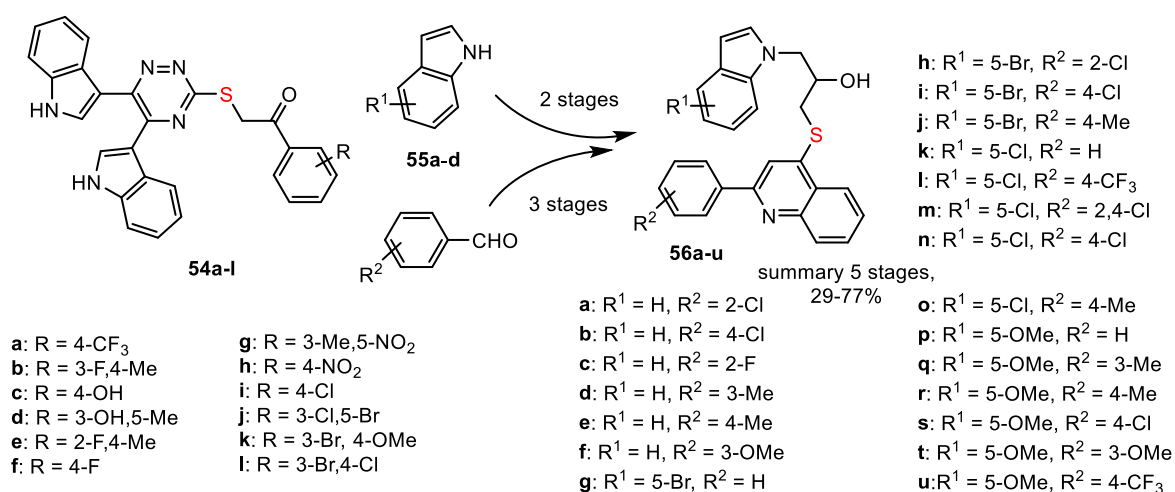


Рисунок 1.9 – Гибридные молекулы индола и азинов **54,56**

Известны серосодержащие аналоги нестероидного противовоспалительного препарата индометацина **57a**. Соединения **57b-g** были получены реакцией гидрохлоридов фенилгидразина с фенилбутаном в ледяной уксусной кислоте

при кипячении с последующим добавлением различных бензил- или бензоилхлоридов в присутствии гидрида натрия и растворителя ДМФА (Схема 1.3). Для полученных соединений **57b-g** была изучена противовоспалительная активность различными методами: *in silico* (молекулярный докинг, способность ингибировать ЦОГ), *in vitro* (калориметрический метод, селективность ингибирования ЦОГ-2), *in vivo* (способность снятия отёка задней лапы у крыс, источник воспаления – каррагинан). Результаты *in vitro* показали, что индекс селективности по отношению к ЦОГ-2 для всех полученных соединений **57b-g** был выше, чем у индометацина **57a**, но ниже, чем у целекоксиба. В целом результаты показали, что среди исследованных образцов молекула **57c** является наиболее перспективной в качестве противовоспалительного агента [61]. Продукты **57h-j** получены аналогично соединениям **57b-g**, но в качестве исходного сырья применялся фенилпропанон. Первичный скрининг целевых соединений на антифлогистическую активность с использованием ранее описанных методов показал, что молекулы **57h,i** являются лидерами по активности [62].

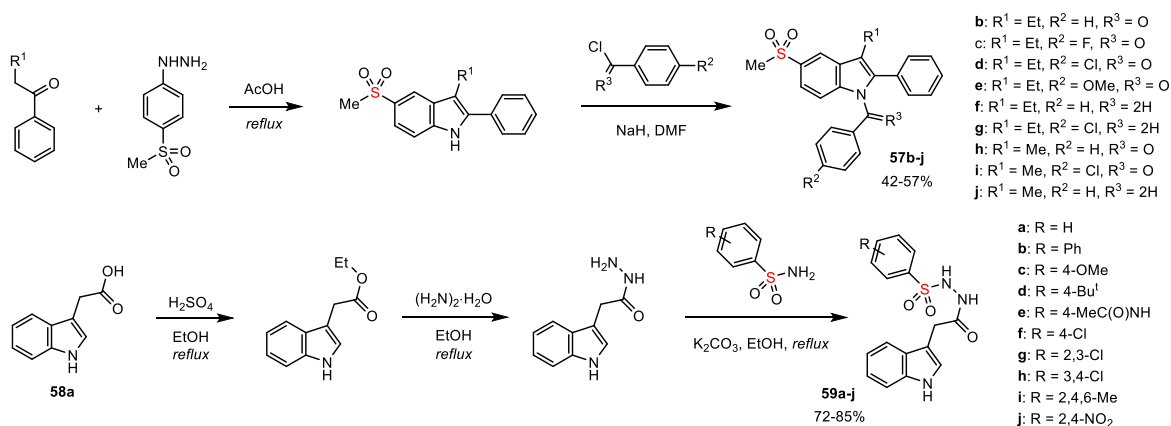


Схема 1.3 – Получение индолов с сульфонильными **57** и сульфонилгидразидными **59** группами

Для соединений **59**, содержащих сульфонилгидразидные группы, была показана противомикробная активность в отношении микроорганизмов *Salmonella*

typhi, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* [63]. Данные соединения получены путём многостадийного синтеза, последовательно из гетероауксина **58a** его этерификацией этанолом при кипячении с использованием серной кислоты, присоединением гидразингидрата и затем реакции сульфонида в присутствии катализатора карбоната натрия.

Продукты **60** были получены из производного индометацина **57k** присоединением замещённых сульфамидов в среде хлористого метилена под действием гексафторфосфата азабензотриазола тетраметилурония и диизопропилэтиламина и изучены на противоопухолевую активность с помощью теста на способность ингибировать белки семейства Bcl-2 [64].

Группой учёных из Бразилии [65] синтезирован ряд соединений на основе эхиноссульфона **31b-e** через реакции индолов с 4-толуолсульфонотионатом при микроволновом облучении и последующего окисления серы в сульфонильную группу. Полученные продукты проявили антиоксидантную активность в качестве ингибиторов процессов липопероксидации. Гибридные молекулы, содержащие фрагменты индольных, тозилных и тиомочевинных групп **61** были синтезированы реакцией индол-3-ил-карбоксальдегида **50** с тозилхлоридом в присутствии ТЕА и дальнейшим присоединением гидразид тиомочевины в среде кипящего этанола (Схема 1.4). Соединения **61** показали свою эффективность в плане ингибиторов тирозиназы, ответственной за меланогенез. В качестве тест-мишени использовалась койевая кислота, вырабатываемая патогенными микроорганизмами типа *Aspergillus* [66]. Так же были получены молекулы со структурой **62**, похожие на суматриптан и обладающие противомикробной активностью в отношении микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 33951 (MRSA), *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (MSSA) и *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228. Их синтез проводят последовательно. Сначала осуществляют реакцию 4-аминофенилсульфамида с нитритом натрия и последующей, нейтрализацией соляной кислотой. Полученный продукт смешивают с этил-2-бензил-3-оксобутаноатом при охлаждении в присутствии гидроксида калия, при этом образующийся гидразин кипятят в 37 % соляной кислоте. Далее к

полученному продукту присоединяют гидразингидрат при кипячении в этаноле. На последней стадии полученные гидразидиндолы вовлекают в реакцию с циклогексанонами или цикlopentanоном, меркаптоуксусной или 2-меркаптопропионовой кислотами в среде кипящего толуола [47].

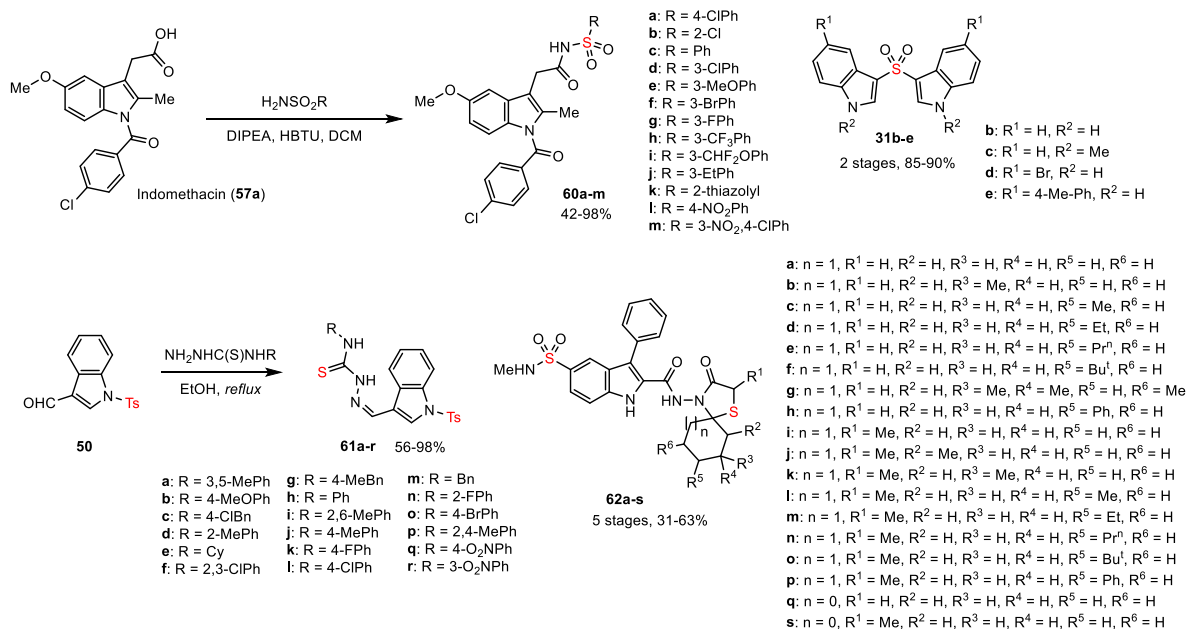


Схема 1.4 – Функционализированные индолы, содержащие -SO₂- фрагмент **31**, **60-62**

Интерес представляют гибридные молекулы на основе индола и тиазола (Рисунок 1.10). Их природный предшественник камалексин **10a** обладает цитотоксическими свойствами. При этом их синтетические аналоги изучены на предмет мультибиологических свойств. Например, для ближайших аналогов соединений **63** была изучена антимикробная активность в отношении грибов: *Aspergillus niger* (ATCC 6275), *Aspergillus fumigatus* (ATCC 1022), *Aspergillus versicolor* (ATCC 11730), *Penicillium funiculosum* (ATCC 36839), *Trichoderma viride* (IAM 5061), *Penicillium verrucosum* var. *cyclopium* (food isolate), грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli* (ATCC 35210), *Enterobacter cloacae* (clinical isolate), *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311), грамположительных бактерий: *Listeria monocytogenes* (NCTC 7973), *Bacillus cereus* (clinical isolate), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), проведён *in silico* анализ на способность

ингибировать циклооксигеназу, а также оценена цитотоксичность в отношении клеточной линии MRC-5 (нормальные фибробласты человека, полученные из лёгочной ткани). Все полученные соединения **63** проявили противомикробную активность [67]. Для групп соединений **64a-g**, содержащих пропаргильную группу, изучалась антидиабетическая активность [68]. Для аналогичных соединений **64h-k**, но содержащих изопреновую группу вместо пропаргильной, была показана их антиоксидантная активность на уровне аскорбиновой кислоты [69]. Несмотря на то, что соединения **64a-g** и **64h-k** получаются через одинаковые стадии, условия реакций проведения варьируются.

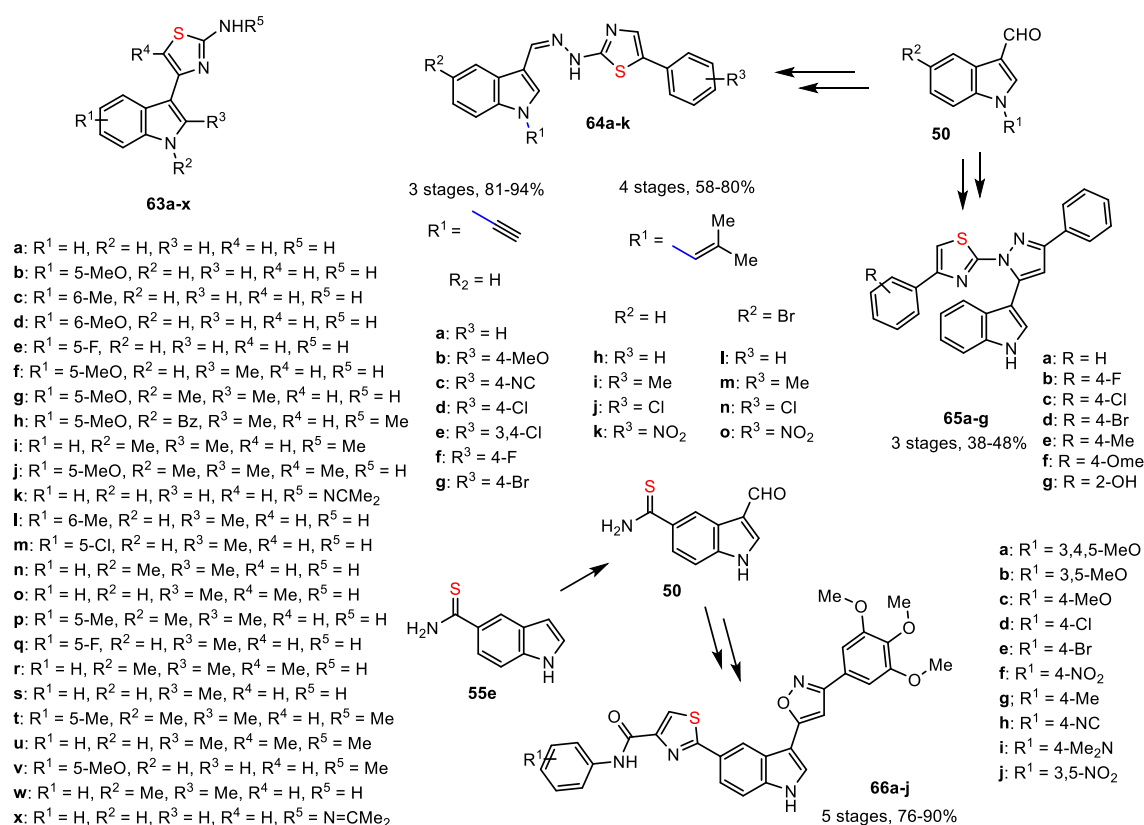


Рисунок 1.10 – Гибридные молекулы индола и тиазола **63-66**

Так, соединения **64a-g** синтезируют реакцией индол-3-ил-карбоксальдегида **50** по первому положению с пропаргилбромидом в среде сухого диметилформаида в присутствии карбоната калия при нагревании до 80 °С. Затем к полученному продукту присоединяют гидразидтиоамид, перемешивая

реакционную массу в кипящем метаноле с последующим добавлением 2-бром-фенилэтанонов. В случае продуктов **64h-k** к индол-3-ил-карбоксальдегидам **50** прикапывают бромметилизобутен в среде сухого ДМФА в присутствии гидрида натрия при охлаждении. Далее присоединяют гидразидтиоамид, перемешивая реакционную массу в этаноле в присутствии гидроксида калия. На заключительной стадии добавляют 2-бromo-фенилэтаноны и проводят реакцию в уксусной кислоте, в присутствии катализатора ацетата натрия. Соединения **65** проявляют антигипергликемическую активность [70]. Гибридные молекулы индола, тиазола и изоксазола **66** проявили цитотоксическую активность в отношении клеточных линий MCF-7, A549, PC3 и DU145 [71].

Известны гибридные серосодержащие соединения на основе индолов и 1,2,4-триазолов, полученные многостадийными реакциями. Данная серия соединений продемонстрировала выраженную цитотоксическую и антимикробную активность (Рисунок 1.11). К примеру, исследователем из Ирана была получена серия серосодержащих гибридных молекул **67**, содержащих ядра индола, триазолов и хинолинов [72], в шесть стадий, а также проведён первичный скрининг на противомикробную и противогрибковую активность. Соединения **67a-f** проявили выраженную активность в отношении бактерий: *Escherichia coli* ATCC 25,922, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43,288, *Staphylococcus aureus* ATCC 25,923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29,212 и *Bacillus cereus* 702 Roma. Однако данное вещество не оказало никакого воздействия на *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, *Candida albicans* ATCC 60,193 и *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251. Показано, что соединения, сочетающие в своей структуре индольный, триазоловый и хинолиновый фрагменты, потенциально обладают большей биологической активностью по сравнению с известным препаратом Ампициллин. Аналогичные серосодержащие индолы **68**, содержащие триазольный фрагмент, также могут быть получены исходя из индол-3-ил-этиламина. Полученные соединения проявили антимикробную активность в отношении микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Mycobacterium smegmatis* [73]. Соединения **69** и **70** были получены

в несколько стадий, где исходным сырьём является гетероауксин. Его подвергают этерификации под действием диметилкарбоната и карбоната калия, далее присоединяют гидразин гидрат в условиях кипящего этанола. Полученный гидразид затем реагирует с сероуглеродом, при этом в качестве промотора используется гидроксид калия, а в качестве растворителя этанол. Аналогично предыдущей стадии проводят реакцию присоединения гидразингидрата с образованием триазольного цикла.

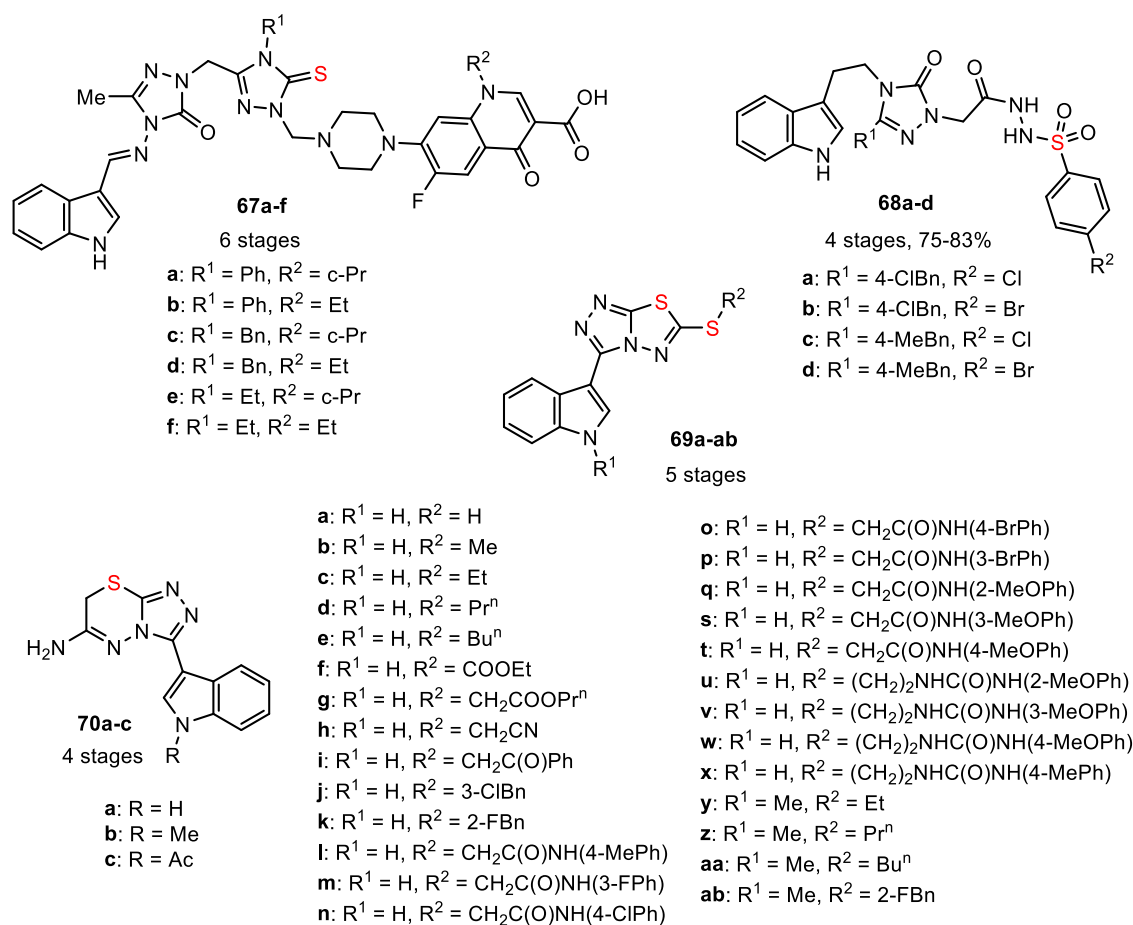


Рисунок 1.11 – Гибридные молекулы индола и 1,2,4-триазола **67-70**

Соединения **70** получают присоединением к триазолу хлорацетонитрила, растворитель – кипящая ледяная уксусная кислота, катализатор – серная кислота. Синтез производных триазола **69** осуществляют добавлением сероуглерода к триазолу в присутствии гидроксида калия в кипящем этаноле. Затем

осуществляют реакцию полученного соединения с хлоралкил(гетарил) производными в пиридине в присутствии ТЕА. В итоге синтезированные соединения **69**, **70** по результатам скрининга показали противомикробную активность в отношении *Xanthomonas oryzae*, *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* и *Pseudomonas aeruginosa* [74].

Замена фрагмента 1,2,4,-триазола на 1,3,4-оксадиазол оказало положительное влияние на биологическую активность в серосодержащих индолах (Рисунок 1.12). Например, соединения **71** [75] и **72** [76] проявили цитотоксическую активность в отношении линии клеток MCF-7 (клеточная линия, полученная из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека). Молекулы со структурой **71** могут быть получены взаимодействием индол-3-ил-метил-2-(1,3,4)-оксадиазол-5-ил-сульфанилметилпропаргилов с фенилазидами, растворитель – смесь воды и *трет*-бутанола, катализатор – сульфат меди с аскорбатом натрия, а продукты **72** – реакцией индол-2-ил-2-(1,3,4)-оксадиазол-5-ил-сульфоксиацетонитрила с гидроксиламином гидрохлоридом в хлористом метиле в присутствии ТЕА (*in situ*) с последующим присоединением реагента Вильсмейера и бензойных кислот. Соединения **73** проявили умеренную токсичность в отношении фитопатогенной бактерии *Xanthomonas oryzae* [77]. Их получали реакцией индолил-ацетата с гидразингидратом в кипящем этаноле, с последующим добавлением сероуглерода в смеси этанола и воды в присутствии гидроксида калия, который затем нейтрализуют соляной кислотой, доводя pH среды до 4-5. К полученному продукту добавляли 1,2-дибромэтан, растворитель – ацетон, катализатор – карбонат калия. В финальной стадии проводится реакция с производными 2-меркапто-1,3,4-оксадиазола в ацетонитриле, с применением карбоната калия. Продукты **74** показали способность ингибировать тирозиназу, отвечающую за выработку пигмента меланина [78]. Их синтез осуществляют последовательно в четыре этапа. Индол-3-ил-бутановую кислоту подвергают этерификации в кипящем этаноле, в присутствии серной кислоты. Затем замещают эфирную группу на гидразингидрат в среде кипящего метанола, далее в кипящем этаноле проводится реакция присоединения сероуглерода, где в качестве

катализатора используется гидроксид калия. И на заключительном этапе к промежуточному продукту присоединяют хлорметилфенилпроизводные в ДМФА в присутствии гидрида лития. Соединения **75** потенциально обладают антидиабетической активностью [79], их получают аналогично соединениям **74**. Назир и его соавторы получили класс серосодержащих соединений **76** на основе индола и 1,3,4-оксадиазола из гетероауксина, которые потенциально могут обладать противодиабетической активностью [80].

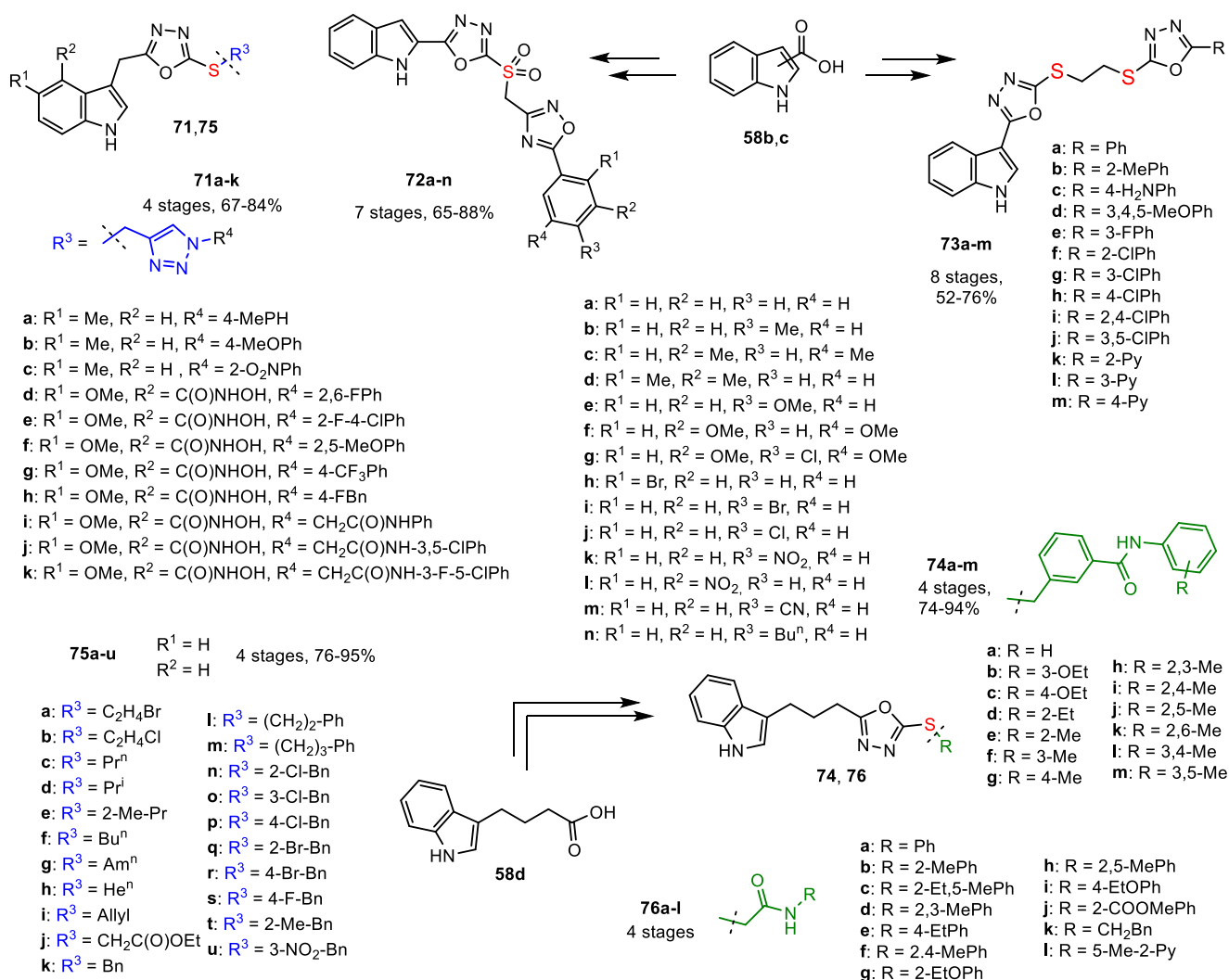


Рисунок 1.12 – Гибридные молекулы индола и 1,3,4-оксадиазола **71-76**

Умеренная токсичность в отношении патогенной бактерий *Xanthomonas oryzae*, *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* и *Pseudomonas aeruginosa* была показана для серосодержащих гибридных молекул индола и 1,3,4-тиадиазола **77**.

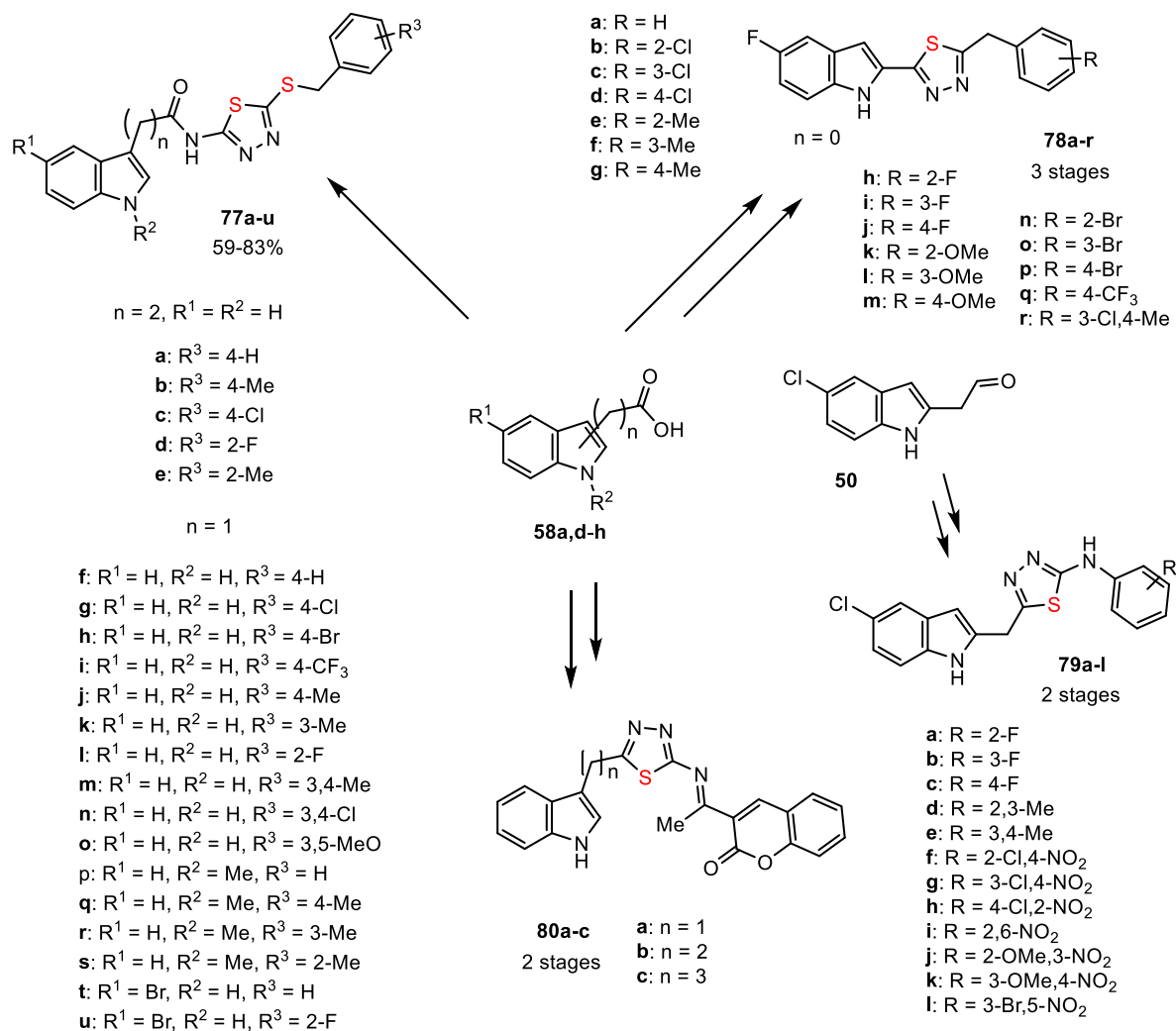


Рисунок 1.13 – Гибридные молекулы индола и 1,3,4-тиадиазола **77-80**

Эти соединения были получены реакцией индол-3-ил-карбоновых кислот с 2-амино-1,3,4-тиадиазолсульфанилметиларилами в хлористом метиле в присутствии 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и гидроксибензотриазола [81] (Рисунок 1.13). Похожие соединения **78-80** были исследованы на способность ингибирования ацетилхолинэстеразы [82], а также бутирилхолинэстеразы (*in silico*) [83, 84]. Соединения **78** были синтезированы реакцией этил-5-фториндол-2-ил-ацетата с гидразингидратом в среде кипящего

этанола с последующим присоединением производных тиацианидов в кипящем этаноле в присутствии ТЕА. Соединения **79** синтезировали реакцией 5-хлориндол-2-ил-этилальдегида с гидразин-фенилтиоамидами в уксусной кислоте с последующей циклизацией в 1,3,4-тиадиазол в среде кипящего 1,4-диоксана под действием окислительно-восстановительной системы «карбонат калия – йод». Продукты **80** получены реакцией индол-3-ил-карбоновых кислот с гидразидтиоамидом в присутствии трихлороксида фосфора, полученный продукт далее реагирует с 3-ацето-6-бром-кумарином в этаноле, катализатор – ледяная уксусная кислота.

1.4 Реакции замещения функциональных групп в составе индольного скаффолда

В настоящее время нуклеофильное замещение на сульфанильную группу является наиболее распространённым способом в синтезе S-производных индолов, связанных через R(H)CHN спейсеры. В этом плане особый интерес представляет грамин **81** (природный фитоалексин), поскольку он содержит хорошо уходящую диметиламиновую группу, которая отщепляется в результате кватернизации.

Известно несколько способов получения сульфанилметилиндов через грамины **81** (Схема 1.5). Это, прежде всего, реакции с тиолами в присутствии метилиодида, гидроксидом натрия [85-89], бутилата фосфора в ацетонитриле [90,91], соляной кислоты в метаноле [92]. Реакции с сульфидом натрия [89] или тиоацетатом калия [93] с образованием продуктов **82** и **83**. Для синтеза дитиокарбаматметилиндов **84** применяют дитиокарбамат натрия [94] или смесь сероуглерода с диметиламином [95]. Таким образом, грамин **81** является хорошим субстратом для синтеза сульфанилметилиндов, однако недостатком является его дороговизна.

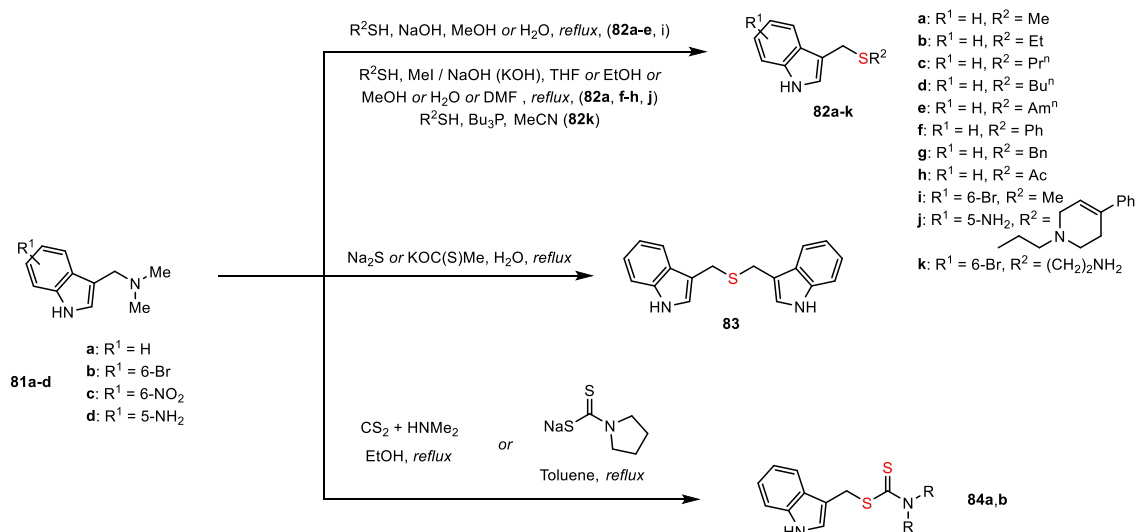


Схема 1.5 – Получение индолов **82-84** из грамина **81**

В синтезе сульфанилметилиндолов помимо грамина так же применяются и другие производные индолов (Схема 1.6).

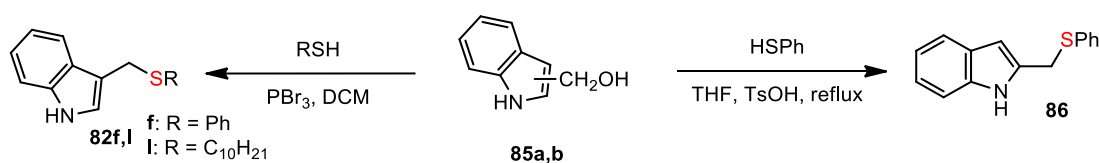


Схема 1.6 – Получение индолов **82** и **86** из индолилкарбинолов

Например, известна реакция конденсации индол-3-ил-карбинола **85a** или индол-3-ил-карбинола **85b** с замещением гидроксильной группы на сульфидную в поточном реакторе, проходящая с образованием соединений **82f,i** [96] или **86** [97]. В качестве катализатора применяют бромид фосфора, в результате чего в ходе реакции образуются промежуточные индол-2(3)-ил-метилбромиды, реагирующие с меркаптаном. Замену гидроксильной группы в соединении **85b** на сульфидную можно осуществить с помощью 4-толуолсульфоновой кислоты [98].

3-Фенилсульфанилметил-1*H*-индолы **82** и **89a** были получены замещением тозилатгидразиновой группы на тиоэфирный фрагмент [99] или же через индол,

замещённый фрагментом кислоты Мельдрума как хорошо уходящей группы [100]. Метилсульфанилметилиндол **82a** был синтезирован из скатола **55f** (Схема 1.7) [101].

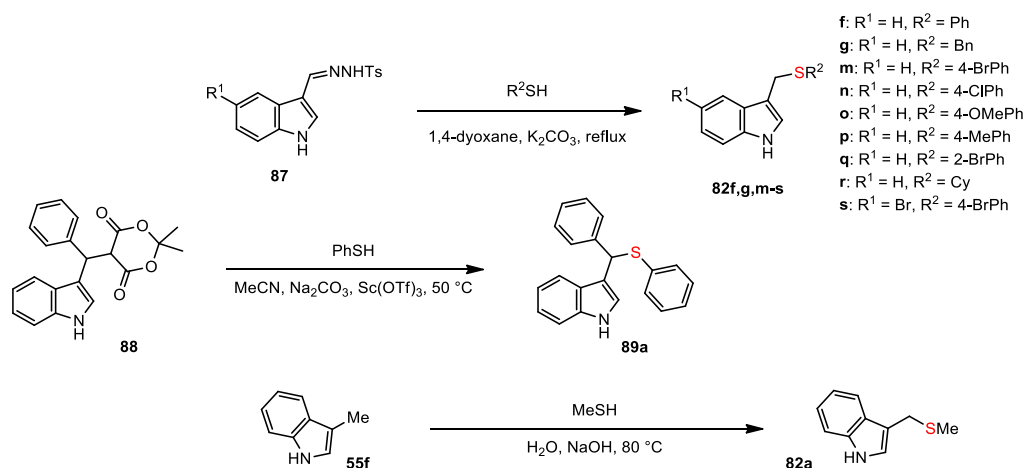


Схема 1.7 – Получение моносulfидов индола **82,89**

Индол-3-ил-метилметилкарбамодитиоат **53h** был получен реакцией индол-3-ил-метилмеркаптана **90** с метилтиацианатом в дихлорметане, катализатор – ТЕА [102]. Известна реакция получения моносulfидов индола путём замещения нитрогруппы в положении С-4 бензольного кольца индола **92** (Схема 1.8) [103].

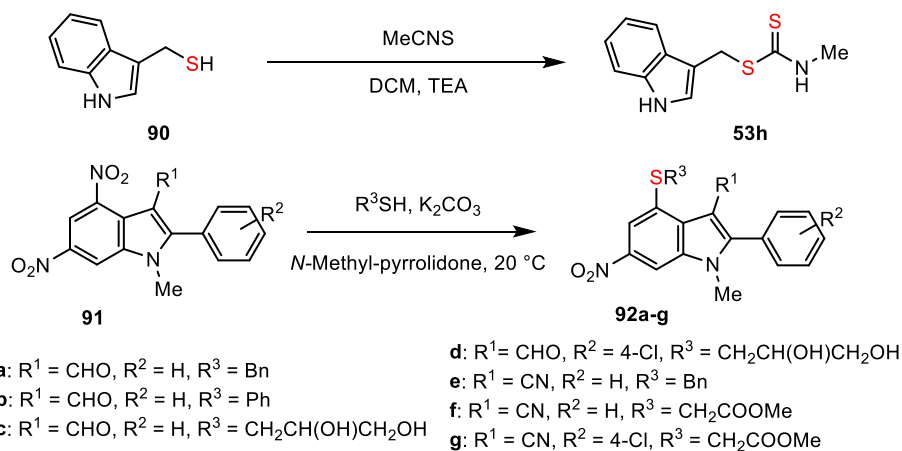


Схема 1.8 – Получение индолов **53h** и **92**

1.5 Реакции прямого тиометилирования индола

Основная проблема реакций, осуществляемых в несколько стадий – это потери при выделении промежуточных продуктов с дополнительными затратами растворителей. Для решения этой проблемы используются многокомпонентные реакции (МКР) или одnoreакторный синтез (*one-pot*) [104]. Кроме того, применение данной методологии, как правило, сокращает количество применяемых реагентов, что отвечает принципам зелёной химии [105]. В литературе встречается ограниченное количество примеров тиометилирования индолов альдегидами и S-нуклеофилами. Трёхкомпонентные реакции индола были осуществлены с участием ароматических альдегидов и тиолов в присутствии оксида цинка [106], трёхвалентного сульфата железа [107], твердокислого катализатора на основе наночастиц магнетита [108] и гомогенной реакции в присутствии хлороксида циркония (Схема 1.9) [109]. Кроме того, была осуществлена МКР индолов **55a,h** с тиолами, где в качестве спейсера использовались альдегиды, кетоны, эфиры, содержащие карбоксильную группу [110] или параформ [111]. В результате были получены соединения **93** и **94** (Схема 1.10).

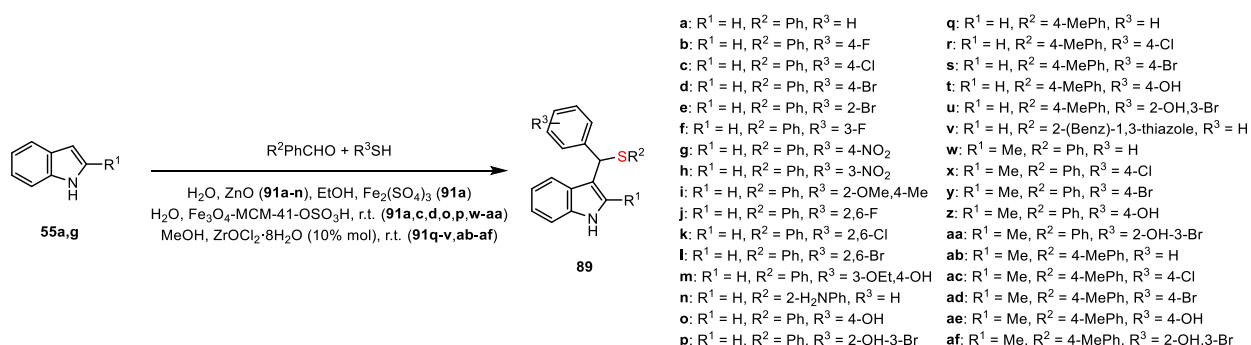


Схема 1.9 – Получение соединений **89** посредством реакций конденсации индола с альдегидами и тиолами

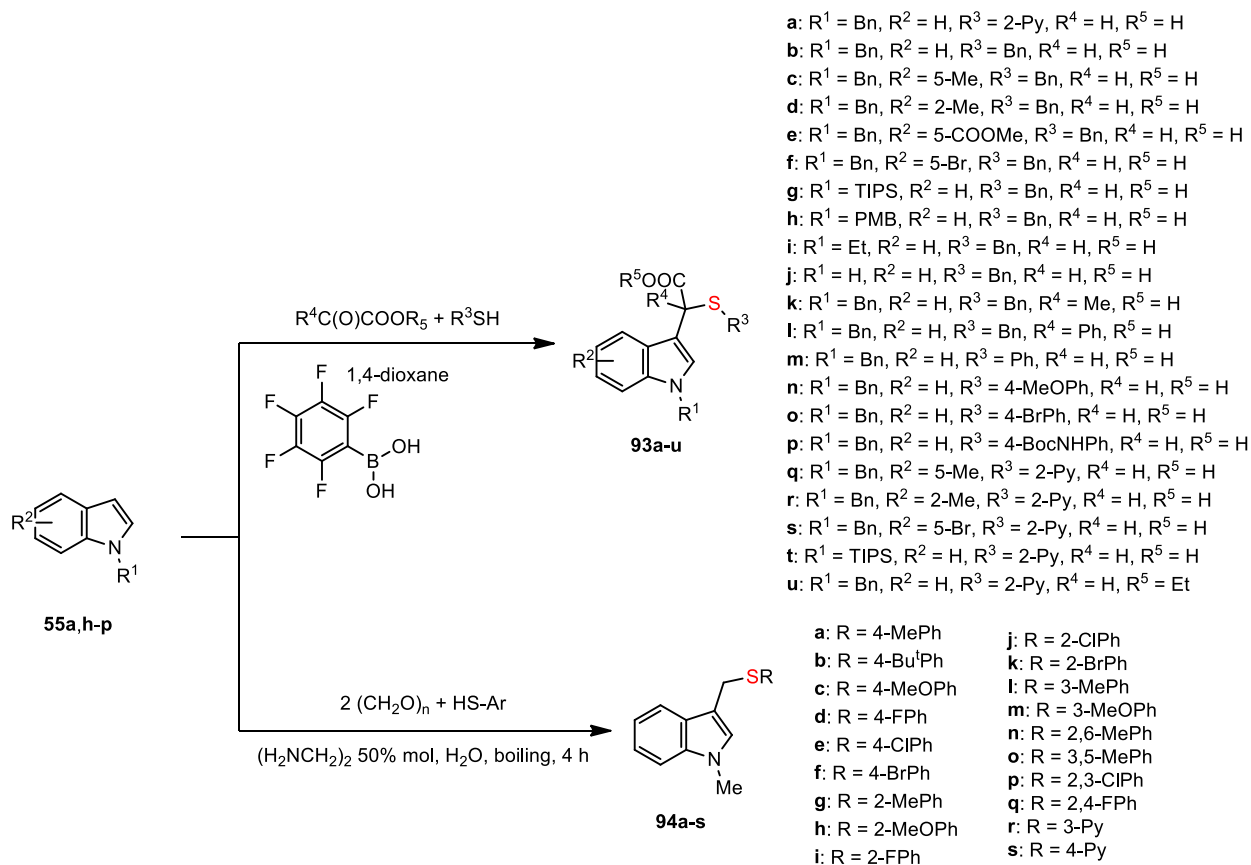


Схема 1.10 – МКР получения серосодержащих индолов **93**, **94**

Прямое тиометилирование индолов **95** было осуществлено с помощью индола, взятого вместо альдегидов в трифторуксусной кислоте (Схема 1.11) [112]. Реакция протекала с раскрытием пиррольного кольца индола и последующим взаимодействием олефина, образовавшегося *in-situ*, с SH-кислотой и получением анилина **96**.

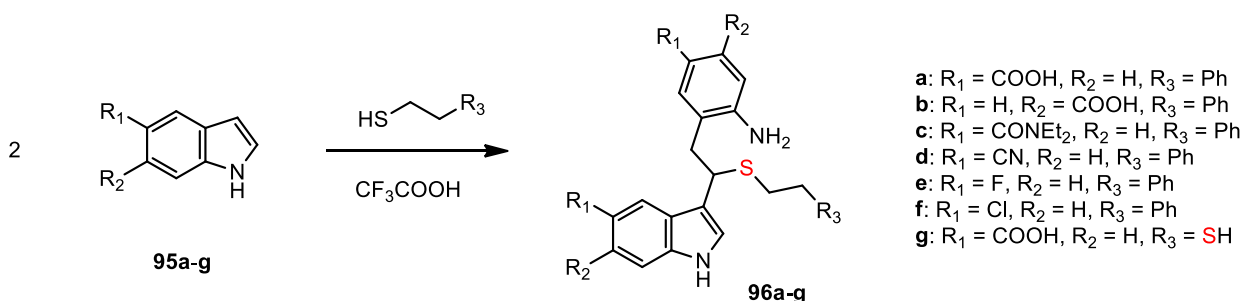


Схема 1.11 – Получение индолов **96**

1.6 Выводы по первой главе

Таким образом, серосодержащие индолы представляют собой перспективный класс фармакологически значимых соединений, синтез которых, как правило, является многостадийным, включая промышленные способы. Среди S-производных индола важное место занимают соединения с сульфидными, дисульфидными, дитиакарбаматными и сульфоновыми группами, а также гибридные молекулы, включающие биологически активные серосодержащие гетероциклы. С учётом того, что однореакторные синтезы являются рациональными с точки зрения «зелёной химии», исследования по разработке МКР индолов с S-содержащими реагентами являются актуальными. В настоящее время в литературе отсутствуют данные об эффективных МКР 1*H*-индолов с водными растворами формальдегида и тиолами. Кроме того, получение библиотеки новых соединений класса 1,2,3-замещённых сульфанилметилиндолов актуально в связи с проблемами развития резистентности организмов к применяемым лекарственным средствам.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном исследовании предложено четыре подхода к тиометилированию индолов: с участием систем «CH₂O – тиолы», «CH₂O – аминотиолы», «CH₂O – сульфид натрия» и «CH₂O – сероуглерод – амины». В качестве азотсодержащих объектов исследования использовались: 1*H*-индол **1a**, 2-(1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота (гетероауксин) **1b** и 1-(1*H*-индол-3-ил)-диметил-метанамин (грамин) **1c** (Рисунок 2.1).

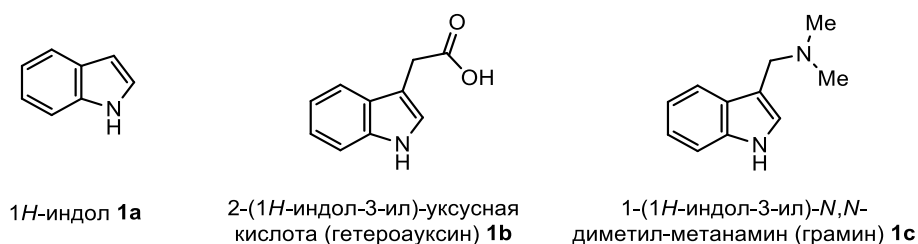


Рисунок 2.1 – Стартовые индолы

2.1 Однореакторное тиометилирование индолов формальдегидом и меркаптанами

В качестве исходной мультикомпонентной реакции (МКР) было изучено взаимодействие 1*H*-индола **1a** с CH₂O и 2-меркаптоэтанолом в присутствии кислот и оснований Льюиса, Бренстеда (Схема 2.1).

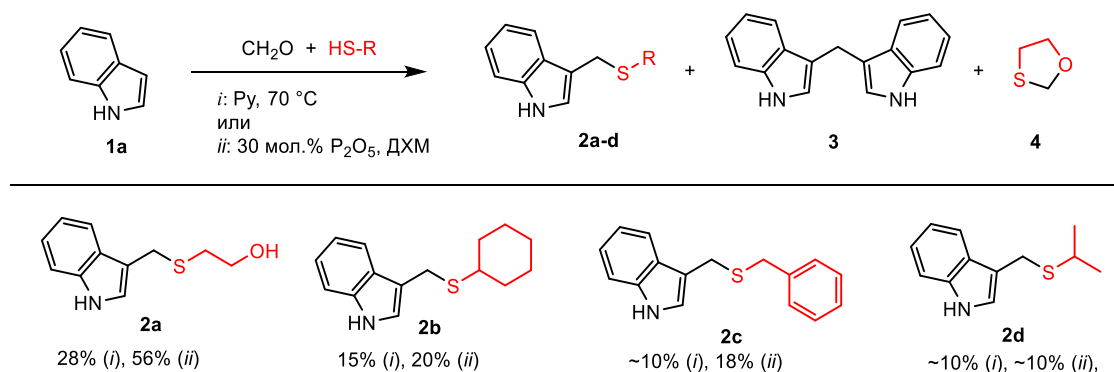


Схема 2.1 – МКР 1*H*-индола с формальдегидом и тиолами

Показано, что в присутствии фосфорного ангидрида (30 мол.%) в среде хлористого метилена образуется целевой продукт **2a** с выходом 56 % (данные ВЭЖХ), а также ди(1*H*-индол-3-ил)метан (арундин) **3** и 1,3-оксатиолан **4**. В присутствии 10 мол.% кислотных катализаторов Sm(NO₃)₃·6H₂O (13%), H₃PO₄ (24 %), PdCl₂ (16 %) селективность по соединению **2a** снижается. В присутствии основных катализаторов (Ру, NaHCO₃, ТЭА) конверсия индола снижается, выход **2a** составляет 28 %, 23 % и 12 % соответственно. Использование tandemного катализатора NaOH / I₂ приводит к образованию **2a** с выходом 31 %. При тиометилировании 1*H*-индола **1a** с формальдегидом и другими монотиолами в разработанных условиях (30 мол.% P₂O₅, ДХМ) выход **2b–d** варьировался от 5 до 20 %, в то время как выход побочного продукта **3** увеличивался.

На примере реакции индола **1a** с формальдегидом и 2-меркаптоэтанолом был представлен предполагаемый маршрут реакции. Установлено, что при использовании катализаторов данная реакция имеет несколько направлений (Схема 2.2). Так, в реакционной массе фиксировались в режиме ГХ-МС промежуточные соединения: индоксил **A**, (1*H*-индол-3-ил)метанол **C**, 3-метилен-3*H*-индол **D**, для которых проявлялись сигналы молекулярных ионов с *m/z* 133, 147 и 130, соответственно. Спиро(индол-3,2'-оксиран) **B** был детектирован методом масс-спектрометрии высокого разрешения ионизацией электрораспылением (ИЭС) в режиме отрицательно заряженных ионов с *m/z* 144.0425 [M–H][–]. В присутствии окислительного катализатора (йод или воздух) 1*H*-индол **1a** может трансформироваться в индоксил **A**. (1*H*-Индол-3-ил)-метанол **C** образуется из 1*H*-индола **1a** и формальдегида, и далее трансформируется в 3-метилен-3*H*-индол **D**. Последний подвергается нуклеофильной атаке со стороны 2-меркаптоэтанола и 1*H*-индола **1a** с образованием соединений **3** и **4**. Получение 3-индолкарбинола **C** также возможно из индоксила **A** через спиро(индол-3,2'-оксиран) **B** в окислительно-восстановительных условиях [113].

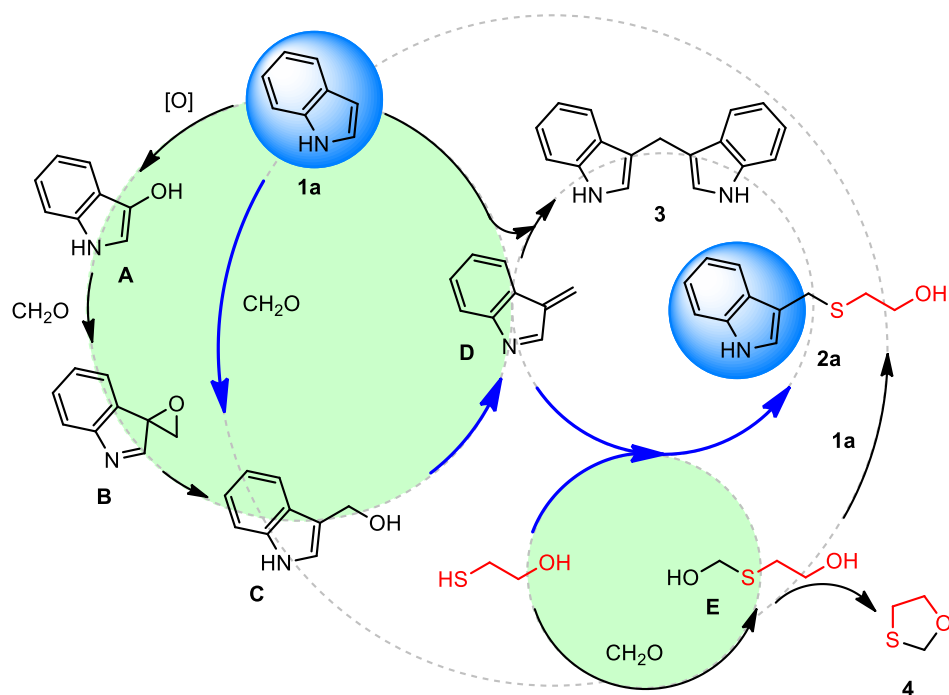


Схема 2.2 – Предполагаемый маршрут реакции 1*H*-индола с формальдегидом и 1,2-меркаптоэтанолом

Тиоацеталь формаля **E**, генерируемый *in-situ* из 2-меркаптоэтанола и формальдегида под действием кислотных катализаторов или высокой температуры, реагирует с **1a**, приводя к целевому продукту **2a** и 1,3-оксатиолану **4**. Отметим, что повышение температуры реакции тиометилирования способствовало увеличению выхода соединения **3** и **4**, тогда как по продукту **2a** изменений выхода не наблюдалось.

Реакционноспособным производным индола является индолил-3-уксусная кислота **1b**, известная своими природными функциями по регулированию роста растений в качестве гормона гетероауксина [114]. Реакция субстрата **1b** в режиме *one-pot* с формальдегидом и меркаптанами приводит к образованию 2-сульфанилметилзамещённых гетероауксинов **5a–f** с выходами 20–98 % (Схема 2.3). Промежуточный продукт **F** был зарегистрирован в масс-спектре HRMS в виде положительно заряженных ионов с m/z 228.0586 $[M+Na]^+$ и 250.0401 $[M+2Na-H]^+$.

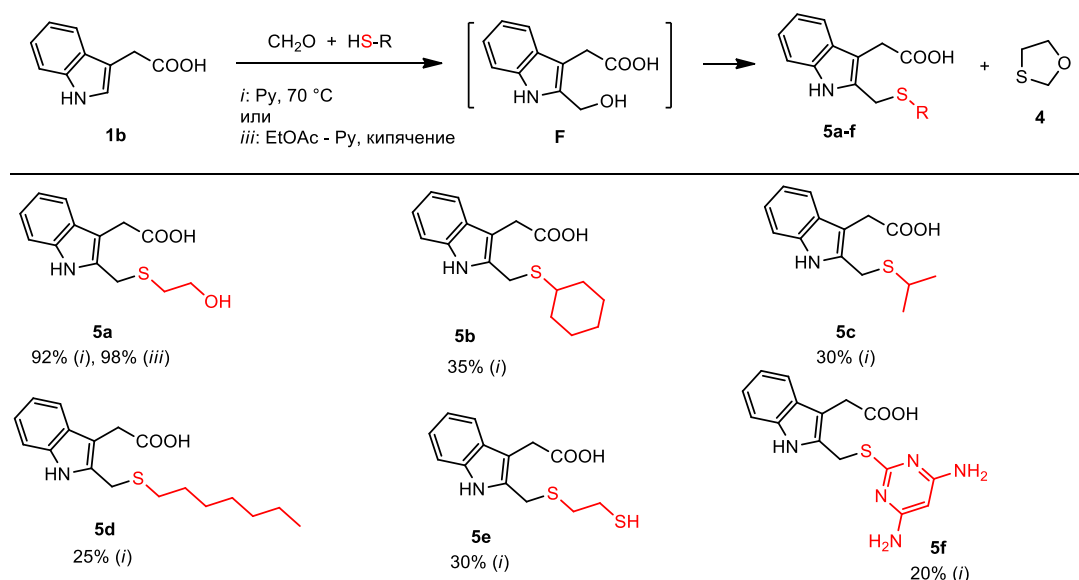


Схема 2.3 – Реакция тиометилирования гетероауксина с формальдегидом и меркаптанами с получением тиоэфиров **5a–f**

2.2 One-pot гетероциклизация индолов формальдегидом и аминотиолами

Четырёхкомпонентная реакция *1H*-индола **1a** с формальдегидом, 2-аминоэтанттиолом (в виде гидрохлорида) и вторичными аминами осуществляется в среде пиридина при нагревании. В результате формируются аннелированные гетероциклические структуры **7a–d** с выходом по массе 25–52 % (Схема 2.4). Побочным продуктом является *1H*-индол-3-илкарбинол **6** в виде сольвата с пиридином. Для молекул **7a–d** методом химической ионизации при атмосферном давлении (APCI HRMS) при температуре ~200 °C регистрируются пики сигналов, появляющиеся в результате термоиндуцированной фрагментации или соударения с газом-носителем азотом (CID) в tandemном масс-спектрометре (MS-MS). При повышении температуры источника ионизации (вапорайзер) свыше 200 °C пик сигнала, соответствующий материнскому иону $[\text{M}+\text{H}]^+$, исчезает из-за термолабильности продуктов **7a–d** (Рисунок 2.2) [115].

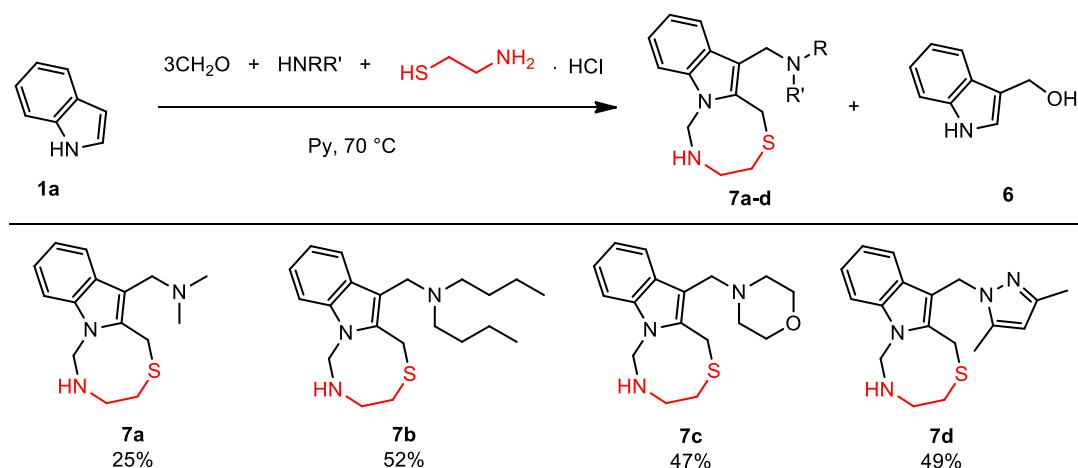


Схема 2.4 – Однореакторное получение соединений **7a–d**

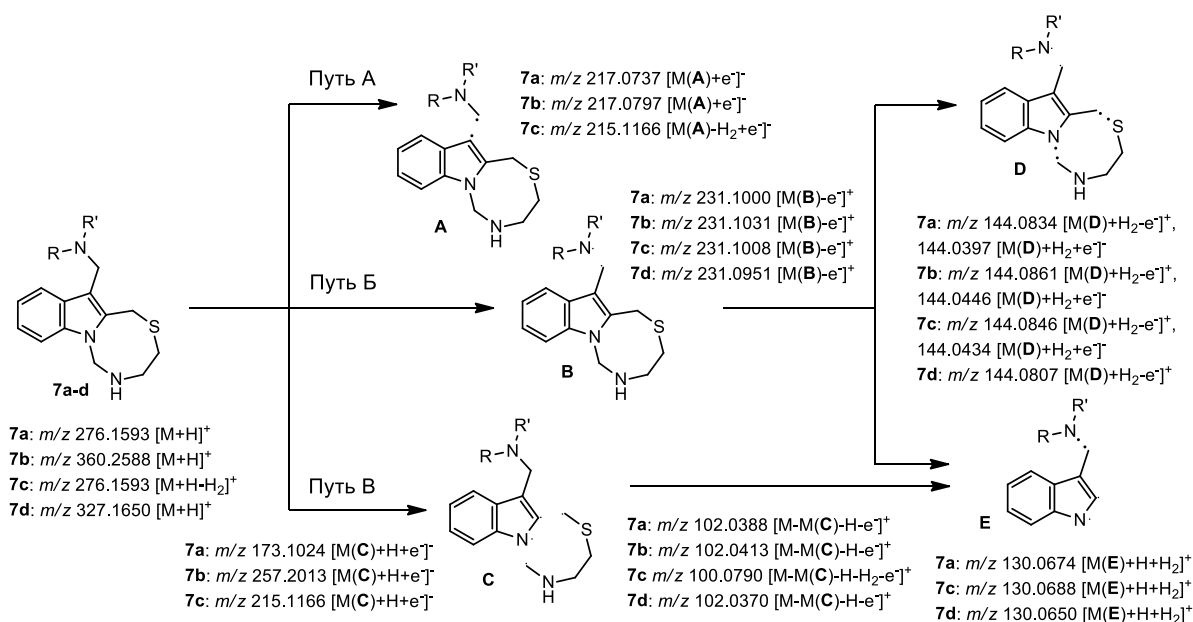


Рисунок 2.2 – Спекулятивные общие каналы распада для соединений **7a–d** по данным масс-спектрометрии (APCI MS и MS-MS)

Гетероауксин **1b** и грамин **1c** реагируют с формальдегидом и N,S-бинуклеофильными реагентами более селективно по сравнению с незамещённым 1*H*-индолом **1a** (Схема 2.5). Так, превращение гетероауксина **1b** в присутствии формальдегида и 1,2-аминотиолов приводит к образованию конденсированных трициклических структур – тетрагидро-1*H*-[1,4,6]-тия-диазоцино[4,3-

а]индолилуксусных кислот **7e,f**. Взаимодействие грамина **1c** с CH_2O и *L*-цистеином в разработанных условиях приводит к эффективной гетероциклизации с формированием конденсированного цикла **7g** с выходом 73 %. В этих случаях наблюдается тандемная реакция амина- и тиометилирования, с вовлечением 2- $\text{C}(\text{sp}^2)$ - и 1-NH-реакционных центров субстратов **1b** и **1c**. При использовании аминокислоты наряду с основными продуктами **7f,g** образуется побочное соединение – тиазолидин-4-карбоновая кислота **8** (~20 %), которая является результатом циклоконденсации *L*-цистеина с формальдегидом [114,115].

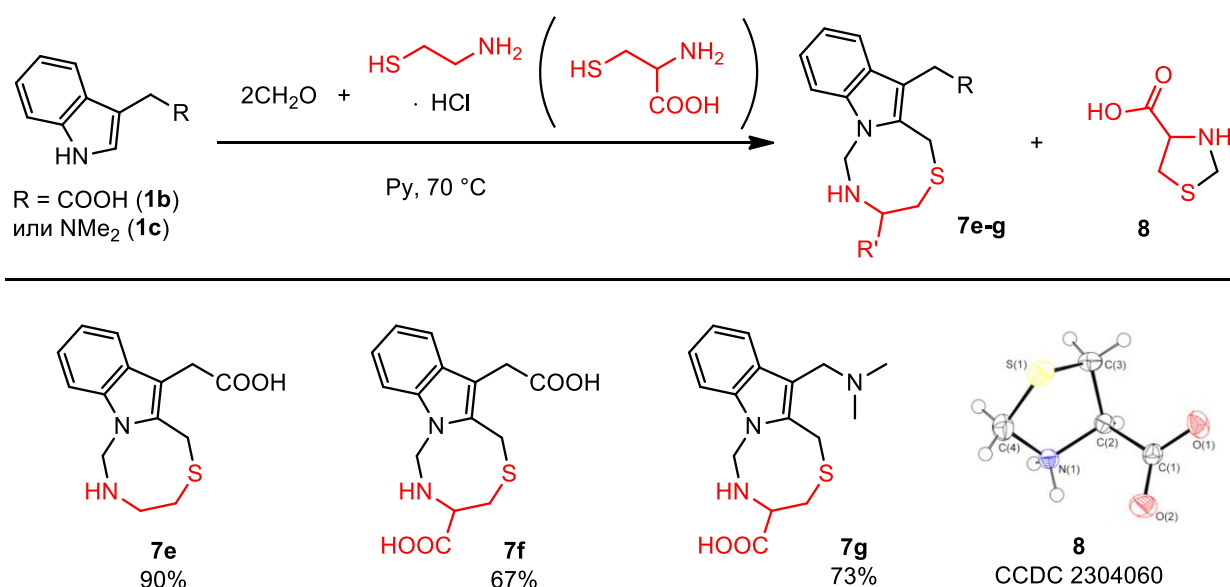


Схема 2.5 – Трёхкомпонентный синтез соединений **7e–g**

Для интерпретации сигналов в спектрах ЯМР трициклического соединения **7e** были выполнены двумерные корреляционные эксперименты: гомоядерная ^1H – ^1H COSY, гетероядерные ^1H – ^{13}C HSQC и ^1H – ^{13}C HMBC. Данные эксперимента HSQC позволили установить следующие корреляции между химическими сдвигами (δ_{H} : δ_{C} , м.д.): (2.92 : 29.48), (3.05 : 55.20), (3.66 : 31.09), (4.00 : 57.88) (Рисунок 2.3).

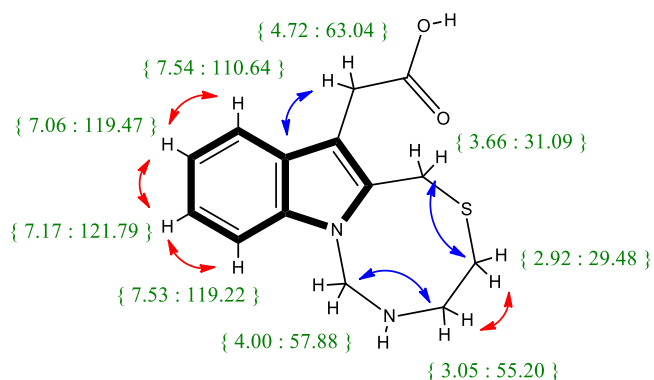


Рисунок 2.3 – Гетероядерные ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) эксперименты HSQC и NMBC (синие линии) корреляции сигналов для соединения **7e** и спин-спиновые взаимодействия между протонами в спектре COSY (красные линии)

2.3 Трёхкомпонентная реакция индолов с формальдегидом и сульфидом натрия

Ранее установлено [89,93], что реакция грамина **1c** с сульфидом натрия в кипящей воде селективно приводит к образованию бис[(1*H*-индол-3-ил)метил]сульфана **9**. Проведение трёхкомпонентной реакции 1*H*-индола **1a** с формальдегидом и $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в кипящей воде даёт исключительно ди(1*H*-индол-3-ил)метан **3** с количественным выходом. При проведении реакции в *n*-бутаноле целевой продукт **9** формируется наряду с побочными соединениями – 3-бутоксиметилиндолом **2e** и арундином **3**, в соотношении $\sim 1:1:0.7$. При замене индола на гетероауксин **1b** в данной реакции вместо ожидаемого сульфида образуется ранее не описанный продукт оксиметилирования **5g** с выходом 45 %. Грамин **1c** также реагирует с сульфидом натрия в среде *n*-бутанола с получением сульфида **9** с выходом 35 %. В этом эксперименте также наблюдается образование двухкомпонентного продукта конденсации бутанола с грамином **1c** – 3-(бутоксиметил)-1*H*-индола **2e** с выходом 47 %. Данная реакция, промотируемая $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, проходит с выделением газообразного диметиламина (Схема 2.6) [116].

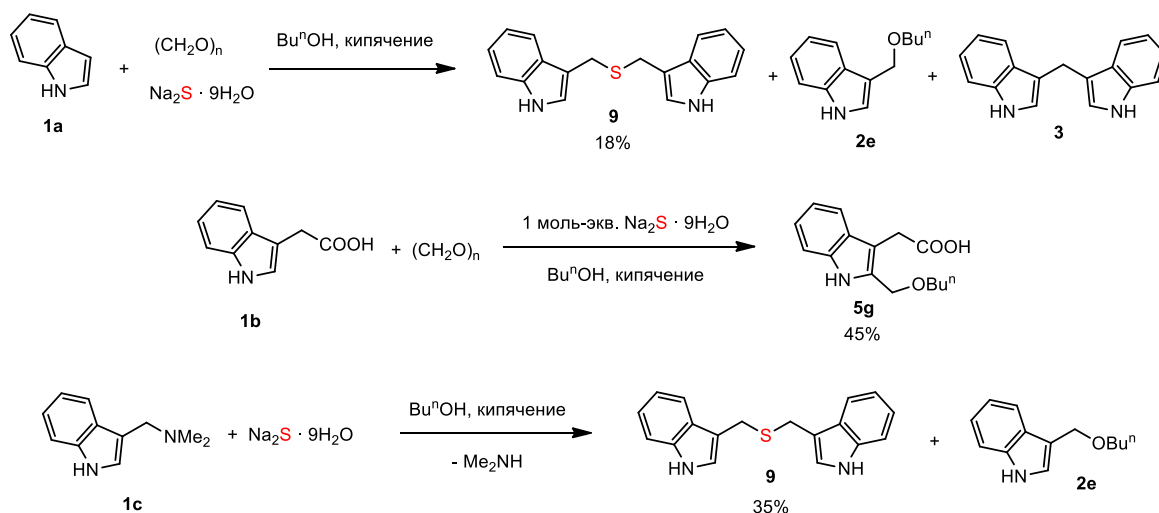


Схема 2.6 – Реакция сульфида натрия с CH_2O и индолами **1a–c**

2.4 Четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и аминами

Следующим этапом исследования было изучение четырёхкомпонентной реакции индола **1a** с формальдегидом, сероуглеродом и различными аминами. С целью синтеза 3-индол-3-ил-метил-дитиокарбаматов проведено систематическое изучение новых условий реакции с участием индола **1a** в присутствии различных растворителей и катализаторов (Схема 2.7). Так, 2-аминоэтансульфоновая кислота (таурин) участвует в мультикомпонентном взаимодействии с 1*H*-индолом **1a**, параформальдегидом и сероуглеродом в отсутствие катализатора с образованием смеси соединений **3** и **10** в соотношении $\sim 1:1$. При добавлении двух моль-эквивалентов NaOH формируются 2,2'-(2-тиоксо-1,3,5-тиадиазинан-3,5-диил)бисэтан-1-сульфонат натрия **11** и арундин **3**. Использование одного моль-эквивалента иодида *N*-метилпиридиния ($[\text{PyMe}]^+\text{I}^-$) позволило вовлечь сероуглерод в реакцию с формированием дитиокарбаматного фрагмента в продукте **12**. Наличие дитиокарбаматной группы ($-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{N}-$) в молекуле подтверждается сигналом в спектре ЯМР ^{13}C в области δ_{C} 207.1 м.д. С помощью метода диссоциативной ионизации (CID), помимо родительского иона m/z 329.0217 $[\text{M}-\text{H}]^-$ молекулы **12**, также зарегистрированы пики сигналов

фрагментации ионов: $\text{NH}\cdot(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ (m/z 124.0123), $\text{C}\cdot(\text{S})\text{N}\cdot(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ (m/z 165.9701), $\text{S}\cdot\text{C}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3^-$ (m/z 198.9515), что подтверждает структуру соединения **12**. Наряду с целевым продуктом **12**, образуются также соединение **3** и 1*H*-индол-3-илметиламиноэтансульфоновая кислота **10**.

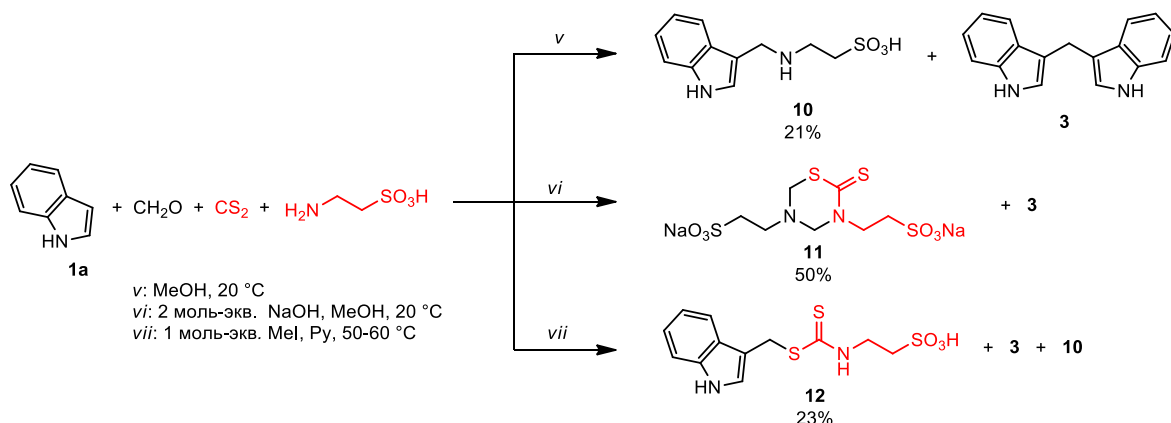


Схема 2.7 – Четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и таурином

Была изучена МКР 1*H*-индола **1a** с формальдегидом, сероуглеродом и анилином (Схема 2.8). Установлено, что исследуемая реакция в ранее разработанных условиях проходила с низкой селективностью, с образованием значительного набора нецелевых соединений (Таблица 2.1). Так, методами ВЭЖХ и HRMS реакционной массы было зафиксировано, что основным соединением в случае кислотного катализа ($\text{ZnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PhCOOH) является индол-3-илметил-*N*-анилин **13** (выход до 63 %), в среде полярных апротонных растворителей (ДМФА, пиридин, ДМСО) дифенилтиомочевина **14** (выход до 50 %). В среде пиридина в присутствии метилиодида основными продуктами являются индол-3-илметил-*N*-анилин **13** и индолин-3-илиден-анилин **16** с выходами 45 % и 33 %, соответственно. В минорных количествах также обнаружены соединения **3**, **9**, **15** и **17–23**, промежуточные продукты **A–D** и **G**. Продукты **3**, **13–16** и **21** были успешно разделены и выделены в чистом виде методом колоночной хроматографии с градиентным элюированием на силикагеле

(хлороформ → этилацетат → метанол). Целевой (1*H*-индол-3-ил)метилфенилкарбамотиоат **17** был детектирован методом HRMS в следовых количествах. Низкая селективность реакции, вероятно, обусловлена многообразием конкурирующих вариантов реакций кросс-сочетания анилина с субстратами и промежуточными соединениями [117].

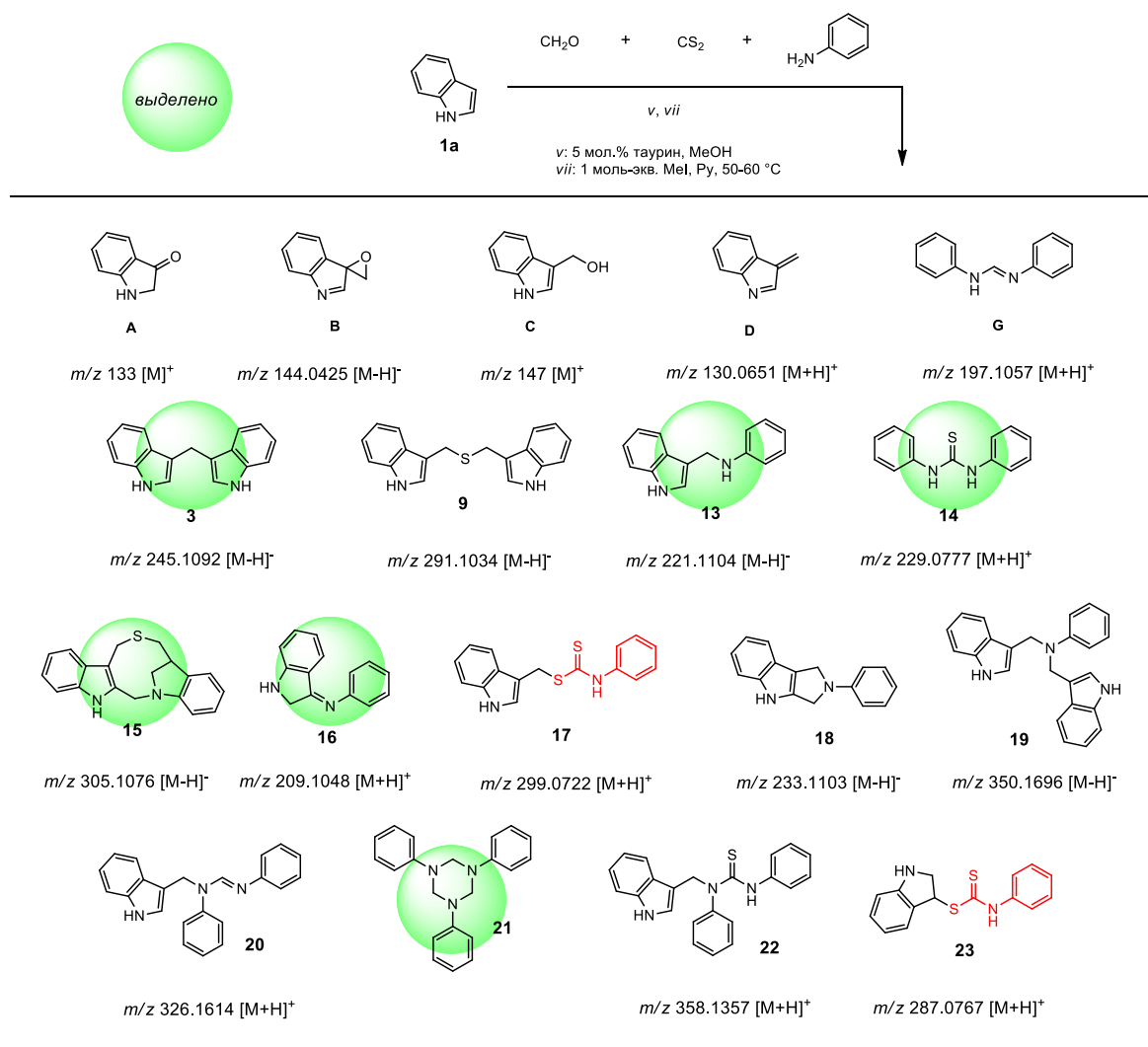


Схема 2.8 – Четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и анилином

Таблица 2.1 – Физико-химические свойства соединений **A–F**, **3**, **9** и **13–23**

Соединение	Время удержания, ±0.1 мин, MeCN – H ₂ O (4:1), λ 280 нм	Метод	Масс-спектр эксперимен- тальный, <i>m/z</i>	Масс-спектр теоретический, <i>m/z</i>
A	-	ГХ/МС	133 [M] ⁺	133.0528 [M] ⁺
B	2.8	APCI	144.0425 [M–H] [–]	144.0455 [M–H] [–]
C	2.6	ГХ/МС	147 [M] ⁺	147.0684 [M] ⁺
D	-	APCI	130.0651 [M+H] ⁺	130.0689 [M+H] ⁺
-/-	-/-	ГХ/МС	130 [M+H] ⁺	-/-
G	-	ESI	197.1057 [M+H] ⁺	197.1073 [M+H] ⁺
3	3.5	APCI	245.1092 [M–H] [–]	245.1084 [M–H] [–]
9	4.1	ESI	291.1034 [M–H] [–]	291.0961 [M–H] [–]
13	3.6	APCI	221.1104 [M–H] [–]	221.1084 [M–H] [–]
14	2.9	ESI	229.0777 [M+H] ⁺	229.0794 [M+H] ⁺
15	-	APCI	305.1076 [M–H] [–]	305.1118 [M–H] [–]
16	3.3	ESI	209.1048 [M+H] ⁺	209.1073 [M+H] ⁺
17	4.6	APCI	299.0722 [M+H] ⁺	299.0671 [M+H] ⁺
18	-	APCI	233.1103 [M–H] [–]	233.1084 [M–H] [–]
19	-	APCI	350.1696 [M–H] [–]	350.1663 [M–H] [–]
20	-	ESI	326.1614 [M+H] ⁺	326.1652 [M+H] ⁺
21	-	-	-	-
22	-	ESI	358.1357 [M+H] ⁺	358.1372 [M+H] ⁺
23	4.9	APCI	287.0767 [M+H] ⁺	287.0671 [M+H] ⁺

Каталитическая реакция 1*H*-индола **1a** с формальдегидом, сероуглеродом и вторичными насыщенными аминами (диметиламин, дибутиламин, морфолин) приводит к образованию целевых 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамоидитиоатов **24** с выходами 20–91 % при катализе таурином (дигидратом хлорида цинка) в метаноле или водно-диоксановом растворителях. В качестве побочных продуктов реакции образуются аминометилированные индолы **1c**, **25**, **26** и арундин **3** (Схема 2.9). Следует отметить, что в смеси было обнаружено соединение **9**, как и в случае

реакции с анилином, которое, вероятно, образуется в результате *in-situ* генерации сероводорода из CS₂.

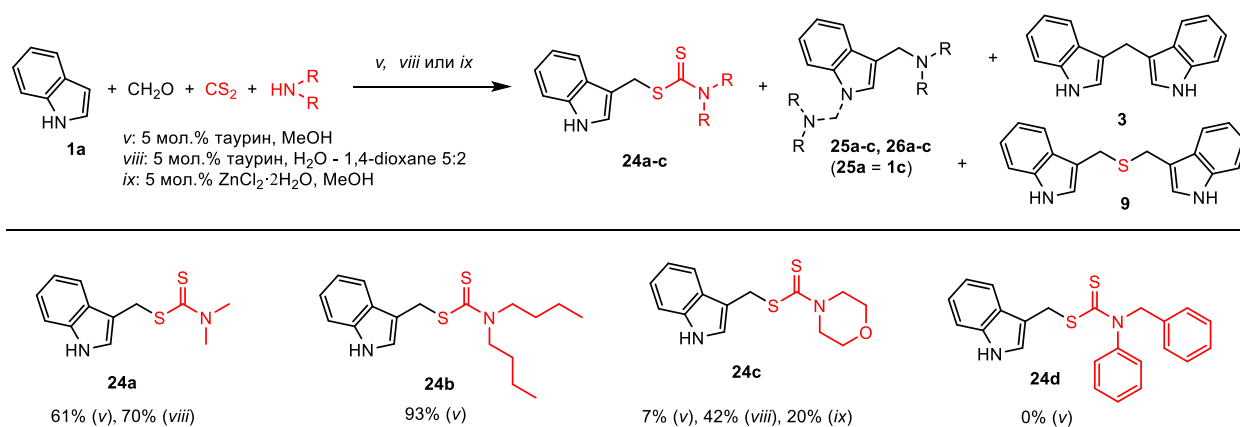


Схема 2.9 – Четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и вторичными аминами

Разработанные условия реакции были оценены на примере производных пиразол(он)ов (Схема 2.10). Однако, МКР с их участием не приводила к образованию целевых 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамодитиоатов. Например, в случае 4-аминоантипирина образуется 4-метилкарбамодитио-антипирин **27**, а с участием пиразола – 1-гидроксиметил-3,5-диметилпиразол **28** [118].

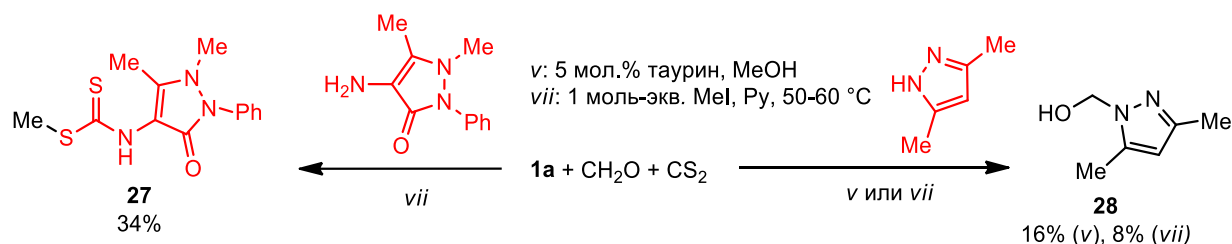


Схема 2.10 – Четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и пиразол(он)ами

2.5 Синтез гибридных молекул индола и гидразин-содержащих циклов

Обзор литературы показал, что гибридные молекулы индола с фармакофорными фрагментами зачастую проявляют множественную биологическую активность. Нами проведён направленный синтез гибридной молекулы, структурно сходной с нестероидным противовоспалительным препаратом (НВПС) индометацином, оказывающим неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт. Для уменьшения побочных эффектов сама модификация стартовой молекулы **1b** включала введение в положение С-2 метилсульфанилэтанольного фрагмента (комплементарность с биологическими мишенями) и замену карбоксильной группы на пиразольный гетероцикл (повышение селективности в отношении ЦОГ-2) (Схема 2.11).

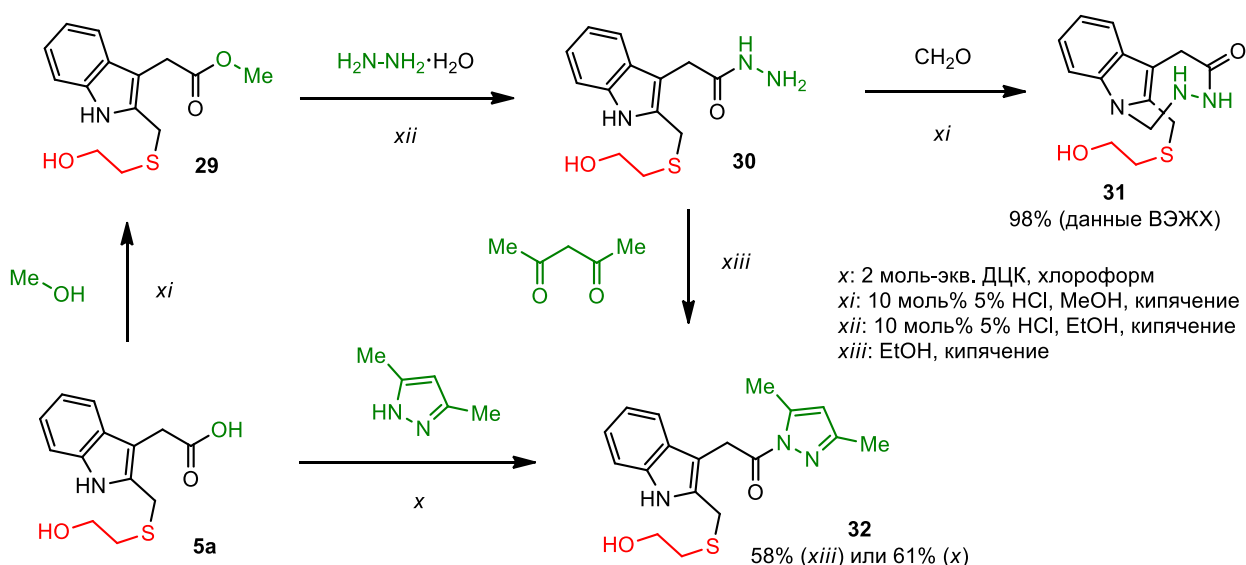


Схема 2.11 – Многостадийный синтез гибридных молекул **31** и **32** на основе 2-[(гидроксиэтил)сульфанилметил]-индол-3-ил уксусной кислоты **5a**

Первый этап многостадийного синтеза целевой молекулы **32** заключался в этерификации ранее полученного соединения **5a** в метаноле в присутствии каталитического количества соляной кислоты, проходивший с образованием эфира **29**. Гидразид **30** селективно синтезируют путём реакции **29** с

гидразингидратом в этаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты. Выход целевого продукта **30** составляет 70 %. Используя гидразид **30**, гетероциклизацией с ацетилацетоном в среде кипящего этанола получен замещённый пиразол **32**, с выходом 58 %. Если использовать формальдегид вместо ацетилацетона, то в среде метанола происходит гетероциклизация гидразида **30** в продукт **31**. Соединение **32** также можно получить реакцией продукта **5a** с 3,5-диметилпиразолом в среде хлороформа в присутствии 1,3-дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) с выходом 61 % (Схема 2.11). Целевое соединение **32** ограниченно растворимо в воде, но хорошо растворимо в хлороформе и полярных растворителях. В масс-спектре молекулы **32** наблюдаются пики сигналов положительно заряженного квазимолекулярного иона $[M+H]^+$ с m/z 344.1471, ($\Delta = 0.0044$ m/z , 344.1427 m/z теоретический) в воде или m/z 344.1417 ($\Delta = 0.0010$ m/z) в ДМСО. При этерификации карбоксильной группы в спектре ЯМР ^{13}C соединения **29** появляется реперный сигнал метокси-группы в районе δ_{C} 52.2 м.д и его исчезновение после трансформации **29** в гидразид **30**. Помимо этого, после присоединения к гетероауксину **1b** сульфанилметильного фрагмента сигнал метиленовой группы между фрагментами индола и карбоксила смещается в более сильное поле: для соединения **5a** это значение составило δ_{C} 47.7 м.д., для соединений **29**, **30** и **32** – δ_{C} 47.7 м.д., 47.5 м.д. и 41.2 м.д. соответственно.

На примере соединения **29** были рассмотрены спектры гомо- и гетероядерного взаимодействия ЯМР (Рисунок 2.4). Так, для эфира **29** в спектре HSQC эксперимента (зелёный цвет) найдены следующие кросс-пики $\delta_{\text{H}} : \delta_{\text{C}}$ – SCH_2CH_2 (2.61:33.6), HOCH_2CH_2 (3.54:61.3), OCH_3 (3.73:52.2), SCH_2CH (3.79:30.9), CHCH_2COOH (5.23:47.7). В спектре COSY типичные сигналы кросс-взаимодействия (красный цвет) проявляются для атомов водорода в бензольном фрагменте индольного кольца. Гетероядерные взаимодействия НМБС ($^{13}\text{C}-^1\text{H}$) (синий цвет) наблюдаются между индольным кольцом и заместителями во 2-м и 3-м положениях [119].

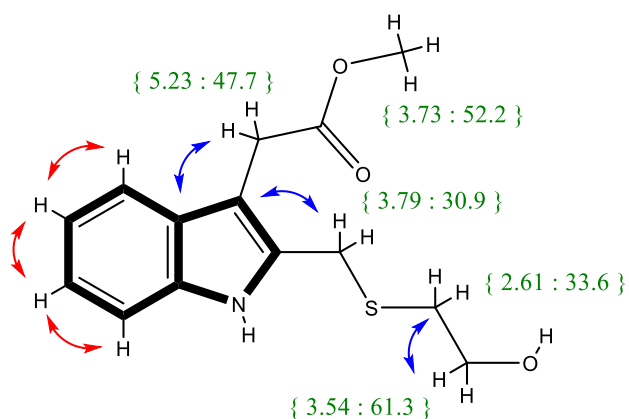


Рисунок 2.4 – Гетероядерные HSQC (^1H – ^{13}C) корреляции сигналов для соединения **29** и спин-спиновые взаимодействия COSY (красные линии), HMBC (синие линии).

2.6 Оценка биодоступности и противовоспалительной активности *in silico* полученных соединений

Для соединений **1b**, **5a**, **29**, **30** и **32** был проведён предикторный анализ критерия биодоступности, токсикологического эффекта. Анализ структур на соответствие правилу пяти Липински проведен с использованием программного сервера OSIRIS Property Explorer [120], а токсичности – с использованием программы GUSAR на web-платформе way2drug.com [121]. Согласно расчетам молекулярной массы (MW), логарифма липофильности ($\log(P)$), площади топологической полярной поверхности (TPSA) для всех соединений прогнозируется хорошая абсорбция и проницаемость в клетки. Показатели параметров показывают, что соединения **29** с $\log(P)$ 1.26 и TPSA 98.62, **32** с $\log(P)$ 2.11 и TPSA 96.21 соответствуют критериям пероральной биодоступности.

С целью оценки противовоспалительных свойств полученных соединений **1b**, **5a**, **29**, **30** и **32** был проведён расчёт методом молекулярного докинга их энергии связывания E_{bind} в активные центры изоформ ЦОГ с использованием двух скоринг-функций разного типа (в программах AutoDock 4.2 и AutoDock Vina) (Таблица 2.2) [122]. Как видно, численные значения E_{bind} для моделируемых

лигандов с активными центрами ЦОГ-1 и ЦОГ-2 находятся в диапазоне от -8.30 до -5.54 ккал/моль и от -8.00 до -5.70 ккал/моль соответственно. Оценочные функции AutoDock 4.2.6 и AutoDock Vina 1.2.0 дают близкие решения как при прогнозе аффинности, так и координат лигандов в активных центрах изоформ ЦОГ. Разница в численных значениях свободной энергии связывания E_{bind} , рассчитанных для каждого лиганда, находится в пределах погрешности вычислительного эксперимента и не превышает 2.5 ккал/моль.

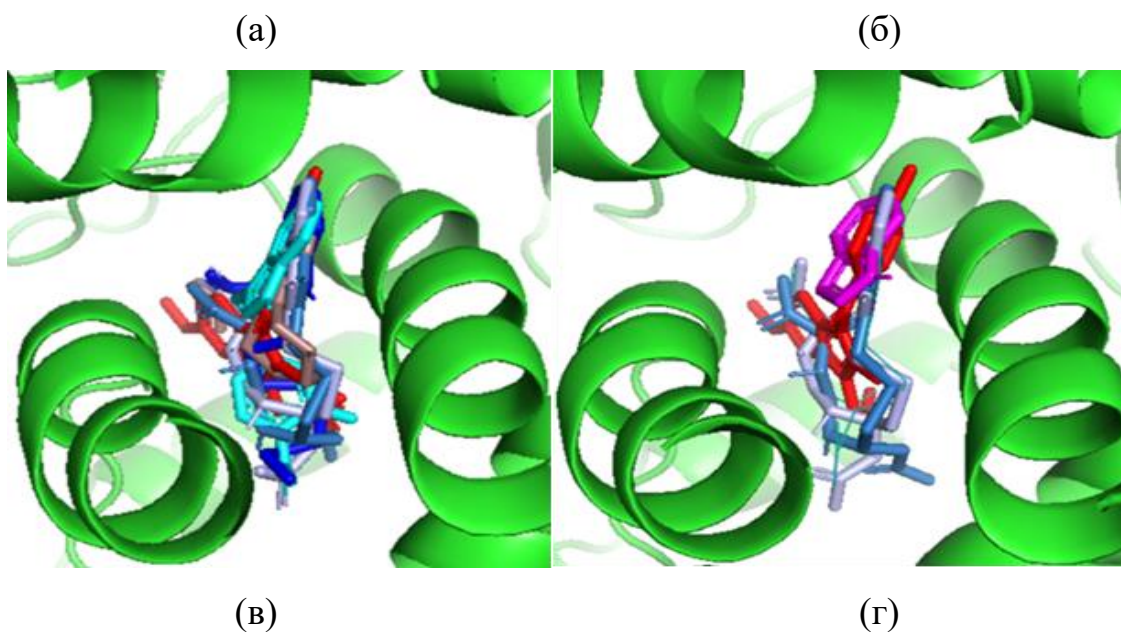
В целом, сравнительный анализ данных таблицы 2.2 показал, что практически все соединения сопоставимы по численным значениям свободной энергии связывания E_{bind} и константам ингибирования K_{inh} с арахидоновой кислотой в пределах погрешности выбранного метода (2.5 ккал/моль). Все лиганды, за исключением **32** на основании данных AutoDock 4.2.6 и AutoDock Vina 1.2.0, теоретически будут обладать довольно низким сродством с активным центром ЦОГ-1. Результаты молекулярного докинга соединений **1b**, **5a**, **29**, **30** и **32** в активный центр ЦОГ-2 менее однозначны. Так, в соответствии с оценочной функцией AutoDock 4.2.6, лиганды **1b**, **5a**, **29** и **30**, в отличие от лиганда **32**, демонстрируют относительно невысокую аффинность с активным центром ЦОГ-2. В то же время, на основании результатов докинга с использованием оценочной функции AutoDock Vina 1.2.0 практически все лиганды обладают сходной аффинностью, которая находится на условно принятом нами приемлемом уровне (выше 7 ккал/моль). Таким образом, результаты вычислительных экспериментов свидетельствуют о том, что в условиях *in vivo* все модельные соединения могут проявить противовоспалительный эффект. Однако, полученные в данном исследовании результаты не гарантируют избирательности действия этих соединений в отношении одной из изоформ ЦОГ.

Следует добавить, что во всех случаях наблюдалось удовлетворительное совпадение координат потенциально биоактивных конформаций лигандов **1b**, **5a**, **29**, **30** и **32**, рассчитанных с использованием оценочных функций AutoDock (AD) 4.2.6 и AutoDock Vina 1.2.0, в активных центрах изоформ ЦОГ. В частности, величина RMSD при сопоставлении решений, полученных с использованием

обеих оценочных функций, для всех лигандов не превышала 2.00 Å. Молекулы лигандов **1b**, **5a**, **29**, **30** и **32** при позиционировании в циклооксигеназных центрах каждой из изоформ образуют два совмещенных кластера, которые накладываются на координаты индометацина [119]. Это позволяет предположить сходство в механизме их противовоспалительного действия с данным препаратом (Рисунок 2.5).

Таблица 2.2 – Молекулярный докинг с активными центрами ЦОГ-1 и ЦОГ-2

№	Соединение	E _{bind} ЦОГ-1, ккал/моль		E _{bind} ЦОГ-2, ккал/моль	
		AD 4.2.6	AD Vina 1.2.0	AD 4.2.6	AD Vina 1.2.0
1	Диклофенак	-8.41	-7.50	-7.55	-8.60
2	Арахидная кислота	-5.8	-6.00	-6.45	-6.30
3	Индометацин	-10.73	-8.80	-8.42	-8.90
4	Гетероауксин (1b)	-6.3	-7.3	-5.7	-7.1
5	5a	-5.54	-6.4	-6	-7.1
6	29	-6.42	-6.42	-5.94	-7.1
7	30	-6.24	-6.8	-6.5	-7.2
8	32	-8.26	-8.3	-8	-7.1



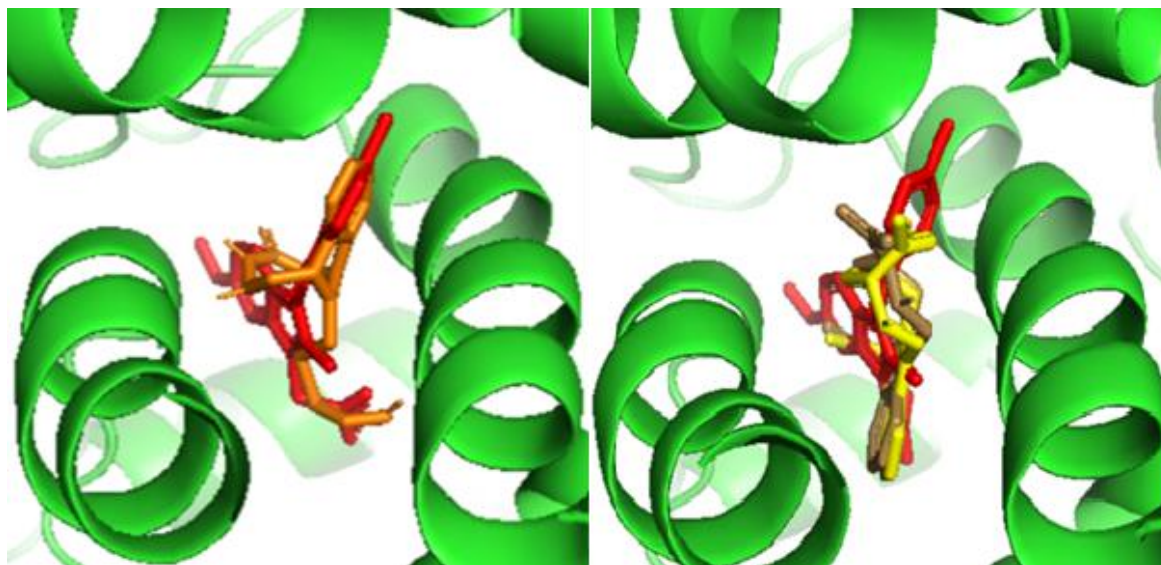


Рисунок 2.5 – Позиционирование индометацина и лигандов **1b**, **5a**, **29**, **30** и **32** в активных центрах ЦОГ-1 (а, в) и ЦОГ-2 (б, г), предсказанных с использованием программ AutoDock 4.2 и AutoDockVina 1.2.0.

2.7 Антимикробная активность *in vitro* полученных соединений

Известно, что алкалоиды брассинина в природе выполняют защитную функцию в растениях и обладают антимикробной активностью. Для соединений **5a-e**, **7f**, **24a,c** и **25c** был проведён первичный скрининг их фунгицидной активности. В качестве растворителя применялся ДМСО, препарата сравнения – флуконазол, **1b**, **1c**, **25c**. В качестве тест-культур использовались фитопатогенные грибы (*Bipolaris sorokiniana* – патоген злаковых культур, *Botrytis cinerea* – патоген винограда, земляники, *Fusarium oxysporum* – патоген злаковых культур – фузариоз, *Rhizoctonia solani* – патоген картофеля – ризоктониоз). Результаты показали, что только соединение **24a** проявило выраженную фунгицидную активность в отношении грибов *Botrytis cinerea* и *Rhizoctonia solani*, а также фунгистатическую активность в отношении грибов *Bipolaris sorokiniana* и *Fusarium oxysporum*. Соединения **24c** и **25c** проявили слабую фунгистатическую активность в отношении гриба *Botrytis cinerea*, а соединения **5a-e** и **7f** в

отношении гриба *Rhizoctonia solani* (Таблица 2.3). Таким образом, соединения, содержащие дитиокарбаматную группу (**24a,c**), перспективны для дальнейшего изучения их противомикробной активности. В качестве тест-культур использовались непатогенные в отношении человека бактерии (грамм-положительная *Bacillus Subtilis* IB-54 и грамм-отрицательная *Pseudomonas mandelii* IB-K14). По результатам исследования наибольшую антимикробную активность показало соединение **24a** [118].

Таблица 2.3 – Оценка антимикробной активности соединений **5a–e**, **7f**, **24a,c**

Соединение	<i>Bipolaris sorokiniana</i>	<i>Botrytis cinerea</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Pseudomonas mandelii</i>
Контроль	Спорообразование	Спорообразование	Спорообразование	Образование хламидоспор	Рост бактерий	Рост бактерий
ДМСО	*	*	*	*	*	9.6±0.8
Флуконазол	20.7 ± 1.2	*	*	25.8 ± 2.1	-	-
1b	*	*	*	*	*	10.6±1.1
1c	*	*	*	*	-	-
5a	*	*	*	**	-	-
5b	*	*	*	**	-	-
5c	*	*	*	**	-	-
5d	*	*	*	**	-	-
5e	*	*	*	**	-	-
7f	*	*	*	**	-	-
24a	13.6±2.0	Нет роста	8.8±1.9	Нет роста	Нет роста	13.4±2.0
24c	*	**	*	*	22.8±2.9	*
25c	*	**	*	*	25.9±3.7	*

Примечания:

* – нет зоны действия; ** – задержка роста

2.8 Цитотоксическая активность *in vitro* полученных соединений

Для прогноза перспективности S-производных индола в качестве противовоспалительных агентов с низкой токсичностью проведены исследования их цитотоксического действия. Для первичного скрининга на основе результатов предикторного анализа и молекулярного докинга были отобраны перспективные соединения **5a**, **7e–g**, **10** и **31**. В качестве препарата сравнения использовался противоопухолевый цитостатический препарат доксорубин [123]. Результаты исследования показали, что соединения не токсичны ($IC_{50} > 100$ мкМ) по отношению к условно-нормальной клеточной линии Hek293 (эмбриональные клетки почки человека) и к опухолевым линиям HTC-116 (колоректальная карцинома человека), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы человека), A549 (карцинома легкого человека), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека), Jurkat (Т-лимфобластная лейкемия), THP-1 (моноцитарная лейкемия) (Таблица 2.4) [115]:

Таблица 2.4 – Цитотоксическая активность соединений **5a**, **7e–g**, **10** и **31**

Соединение	IC_{50} , мкМ						
	Hek293	HTC-116	HepG2	MCF-7	A549	Jurkat	THP-1
5a, 7e–g, 10, 31	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Доксорубин	16.7±0.36	0.19±0.01	2.45±0.09	4.06±0.80	0.61±0.08	Нет данных	Нет данных

2.9 Антиоксидантная активность *in vitro* полученных соединений

Через перекисное окисление жирных кислот осуществляется биосинтез простагландинов и лейкотриенов, которые, как известно, запускают воспалительные процессы. Согласно методике оценки хемилюминесценции липопероксидации (ЛПО), чем ниже интегральная светимость, тем выше антиоксидантный потенциал [124]. В качестве препарата сравнения

использовались соединения гетероауксин **1b**, *L*-цистеин. Результаты оценки показали, что соединение **5f** проявило антиоксидантную активность на уровне природного *L*-цистеина (Рисунок 2.6) [125, 126].

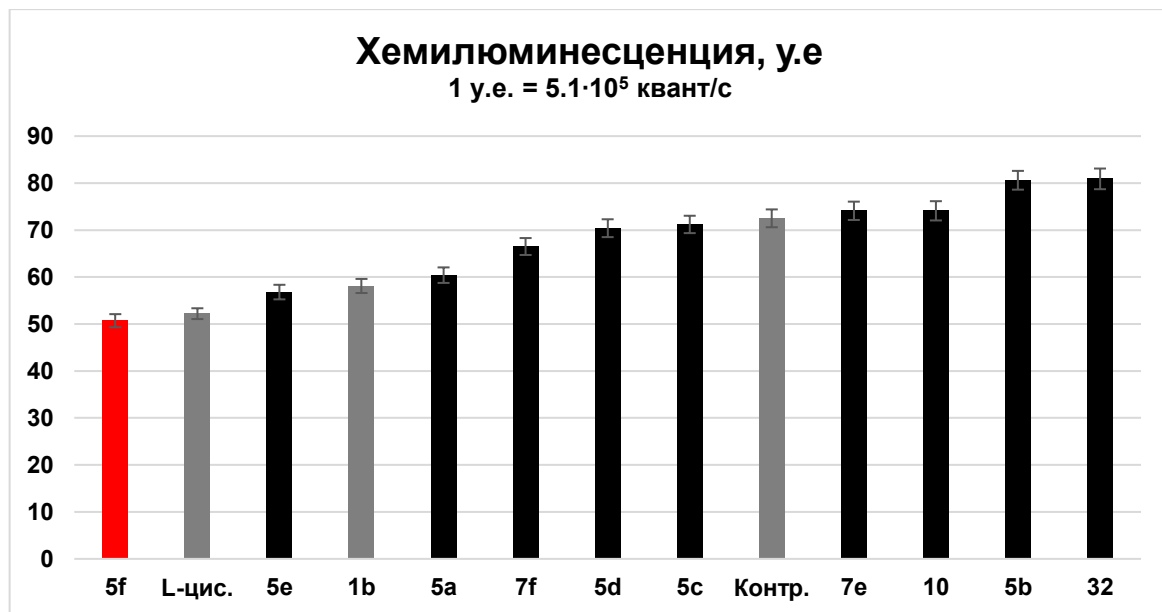
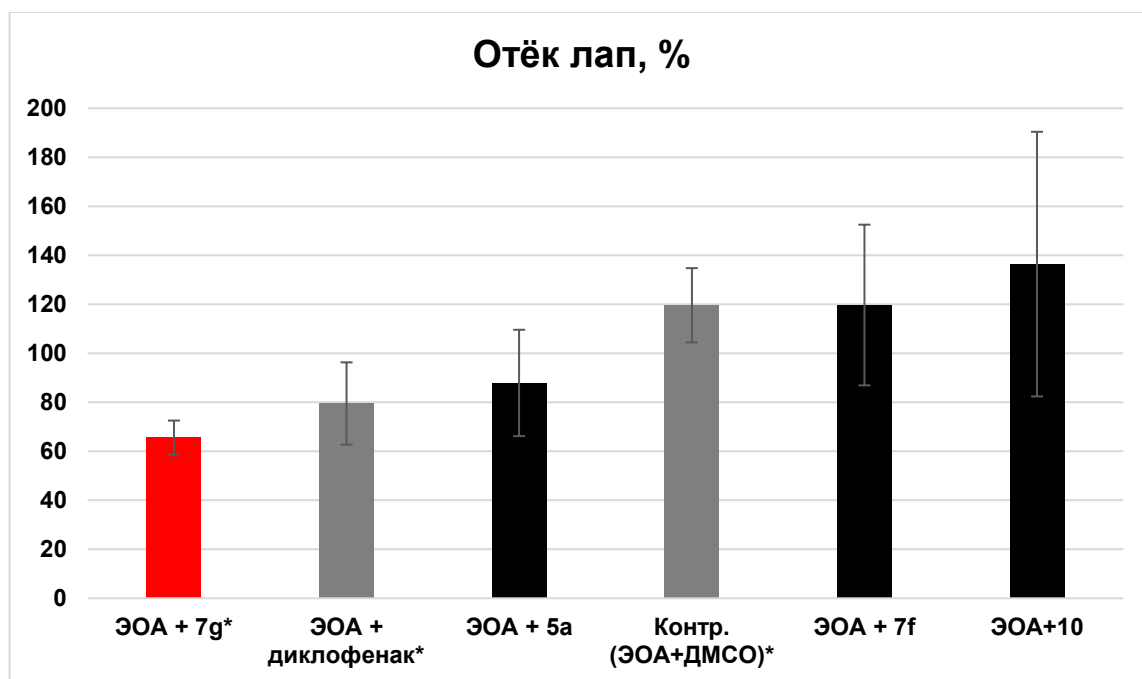


Рисунок 2.6 – Сравнительная диаграмма подавления хемилюминесценции окисления для соединений **5a–f**, **7e** и **7f**

2.10 Биологические испытания *in vivo* полученных соединений на противовоспалительную активность

Для соединений **5a**, **7f,g** и **10** было изучено их противовоспалительное действие при экспериментальном остеоартрите (ЭОА) на 42-х половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 350 – 370 г. Животные были получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных Рапполово» (Ленинградская область). Уход за ними осуществляли в соответствии с рекомендациями ГОСТ Р-33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986 г.) и директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в

научных целях. Протокол одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России от 23.10.2025. По результатам исследования соединение **7g** проявило противовоспалительную активность, о чём свидетельствует менее выраженный отёк лап с ЭОА у животных, получавших это вещество, и не уступает препарату диклофенак (Рисунок 2.7, Таблица 2.5) [115].



Примечания:

* – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой по t-критерию Стьюдента

Рисунок 2.7 – Влияние исследуемых соединений **5a**, **7f,g** и **10** на отёк лапы животного с экспериментальным коллаген-индуцированным остеоартритом

Таблица 2.5 – Влияние исследуемых соединений **5a**, **7f,g** и **10** на отёк лапы животных с экспериментальным коллаген-индуцированным остеоартритом

№ п/п	Группа животных	Объем лапы с ЭОА, мл	Объём интактной лапы, мл	Прирост отека, мл
1	Контрольная (ЭОА + ДМСО)	2.9±0.4	1.3±0.2	1.6±0.4

2	ЭОА + 5a	2.7±0.62	1.5±0.13	1.3±0.6*
3	ЭОА + 7g	2.5±0.2	1.5±0.2	1.0±0.2*
4	ЭОА + 10	2.8±0.4	1.3±0.3	1.5±0.6
5	ЭОА + 7f	2.6±0.4	1.2±0.2	1.4±0.5
6	ЭОА + диклофенак	2.1±0.2	1.2±0.3	0.9±0.1*

Примечания:

* – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой по t-критерию Стьюдента

2.11 Выводы по второй главе

Во второй главе были изучены МКР и однореакторные реакции индолов **1a-c** с формальдегидом и S- или N,S-нуклеофилами. Установлено, что индол **1a** вступает в реакцию с формальдегидом и меркаптанами с низкой конверсией и выходом целевых 3-сульфанилметилиндолов **2a-d** в ДХМ в присутствии фосфорного ангидрида, при нагреве в пиридине или в воде в присутствии нитрата самария. В качестве нецелевого продукта образуется ди(1*H*-индол-3-ил)-метан **3**. Сульфид натрия вступает в реакцию с индолом **1a** и формальдегидом в среде кипящего бутанола, однако реакция проходит не селективно. Четырёхкомпонентная конденсация индола **1a** с формалином, сероуглеродом и вторичными аминами проходит в присутствии катализатора таурина, в случае применения первичных аминов в разработанных условиях реакция протекает не селективно или не проходит вовсе. Гетероауксин **1b** вступает в реакцию с формальдегидом и меркаптанами с умеренными выходами (около 30 %), с аминотиолами выход составил до 90 %; с сульфидом натрия вместо целевой идёт реакция оксиметилирования. Грамин **1c** реагирует с формальдегидом и L-цистеином с образованием конденсированного цикла **7g**.

Наиболее перспективные соединения были оценены на предмет их связывания с ЦОГ-1,2 с использованием виртуального скрининга. Так, результаты

молекулярного докинга предсказывают, что соединения **32** связывается с ЦОГ-2 на том же уровне, что и препарата индометацина.

Некоторые из полученных соединений также были подвергнуты первичному скринингу на противомикробную, цитотоксическую, антиоксидантную, противовоспалительную активность. Результаты показали, что присутствие дитиокарбаматной группы в молекуле **24a** усиливает антимикробную активность, 2-сульфанилметилзамещённый гетероауксин **5f** продемонстрировал выраженную антиоксидантную активность, а соединение с конденсированной трициклической структурой **7g** – противовоспалительную активность в экспериментах *in vivo*.

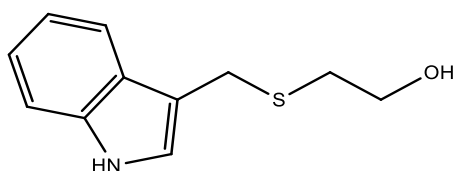
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные реагенты (поставщик «Acros Organic» и «Sigma Aldrich») и растворители (поставщик «Реахим») коммерчески доступны. ИК-спектры сняты на фурье-спектрометре Bruker Vertex-70V. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , DEPT, ЯМР ^1H – ^1H COSY, ЯМР ^1H – ^{13}C HSQC, ^1H – ^{13}C HMBC записаны на спектрометрах Bruker Avance III HD 400 (400 МГц для ^1H , 100 МГц для ^{13}C) и Bruker Avance III HD 500 (500 МГц для ^1H , 125 МГц для ^{13}C), растворитель CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт тетраметилсилан (ТМС). Химические сдвиги измерены относительно сигналов остаточных протонов или углеродных атомов CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Bruker Maxis impact, ионизация электро-распылением (ИЭС), напряжение на капилляре 3.5 кВ, или химическая ионизация при атмосферном давлении (ХИАД). Температура осушающего газа азота 200 °С, скорость потока при вводе растворенного образца – 3 мкл/мин, элюент: EtOAc, MeOH или MeCN. Или выполнены в режиме ГХ/МС на хроматографе Shimadzu GC2010 с масс-спектрометрическим детектором GCMSQP2010 Ultra в условиях химической ионизации при атмосферном давлении с капиллярной колонкой Supelco, газ-носитель гелий. Температура инжектора и интерфейса 260 °С, ионного источника 200 °С, элюент EtOAc или MeCN. Контроль над ходом реакции осуществлён с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе Shimadzu Corporation, колонка: Eclipse XDB-C18, размер пор 5 нм, диаметр/длина 4.6/250 мм, $\lambda_{\text{max}} = 280$ нм, элюент MeCN : H_2O (4:1). Температура плавления измерена на малогабаритном нагревательном столике Бюэциуса с наблюдательным устройством РНМК 05 (VEB MLW Analytik). Для колоночной хроматографии использован силикагель марки КСК-85. Соединения **2b-e** [6,96], **3** [7], **4**, **8** [99], **9** [89], **13**, **14** [127], **16**, **18**, **19**, **21** [99], **24a** [95], **25a-c**, **26a,c**, **27**, **28** [7] известны в литературе.

3.1 Методика P_2O_5 -катализируемой реакции С-тиометилирования индола формальдегидом и меркаптанами

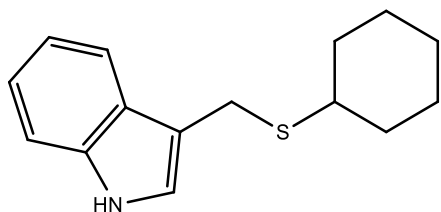
В стеклянный реактор загружают 0.1 г (0.85 ммоль) 1*H*-индола **1a**, 0.85 ммоль меркаптана, 2 мл ДХМ, 0.06 мл (0.85 ммоль) формальдегида в виде 37 % водного раствора, 36 мг (30 мол.%) фосфорного ангидрида, выдерживают при перемешивании в течение 12 ч. Реакционную смесь очищают от катализатора пропусканием через слой силикагеля с градиентным элюированием (ДХМ – ЭА). Соответствующие продукты **2a-d** получают в виде масел.

3-[(2-Гидроксиэтилсульфанил)метил]-1*H*-индол (**2a**)



Выход 0.1 г (56%), жёлтое масло, R_f (ЭА) 0.8. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 746 (CH_2S), 1420 (CN), 1647 (CH), 3369 (NH, OH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.83 т (2H, SCH_2 , J 7.5 Гц), 3.79 т (2H, OCH_2 , J 7.5 Гц), 4.72 с (2H, SCH_2), 6.58 уш. с (1H, CH), 7.16 м (3H, CH), 7.40 м (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.69 д (1H, CH, J 7.5 Гц), 8.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 36.0 (SCH_2), 62.3 (SCH_2), 67.0 (OCH_2), 102.2, 111.3, 120.0, 121.0, 122.0, 125.0, 128.0, 136.0 (CH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 230.0610 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NNaOS}^+$ 230.0610).

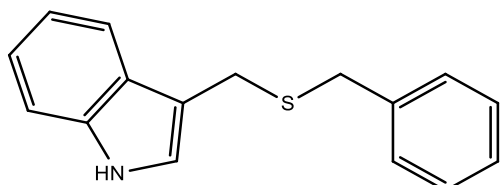
3-Циклогексилсульфанилметил-1*H*-индол (**2b**)



Выход 0.04 г (20%), коричневое масло, R_f (ЭА) 0.95. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 741 (CH_2S), 1449 (CN), 1619 (CH), 3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.42 м (6H, CH_2), 1.81 уш. с (2H, CH_2), 2.06 уш. с (2H, CH_2), 2.97 м (1H, CH), 4.80 с (2H, CH_2), 6.59 уш. с (1H, CH), 7.33 м (3H, CH), 7.40 д (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.67 д (1H, CH, J 7.5 Гц), 8.30 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 25.8, 26.1, 42.9 (CH_2), 34.1 (SCH), 64.6 (SCH_2), 102.4, 111.2, 119.2, 121.0,

122.4, 124.3, 127.6, 136.5 (CH). Масс-спектр (ГХ-МС), m/z 245 $[M]^+$ (ср. $C_{15}H_{19}NS^+$).

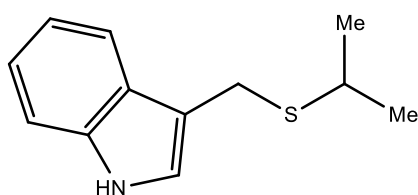
3-Бензилсульфанилметил-1H-индол (2с)



Выход 0.03 г (12 %), жёлтое масло, R_f (ЭА) 0.9.

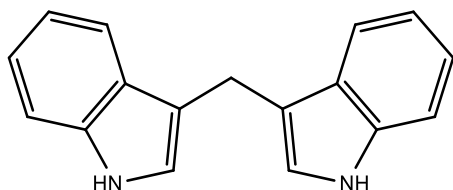
ИК спектр, ν/cm^{-1} : 757 (CH_2S), 1460 (CN), 1636 (CH), 3390 (NH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.84 с (2H, SCH_2), 4.14 с (2H, SCH_2), 4.55 д (1H, CH, J 7.5 Гц); 6.93 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.04 т (1H, CH, J 7.5 Гц); 7.14 с (1H, CH), 7.32 т (3H, CH, J 7.5 Гц), 7.54 д (2H, CH, J 7.5 Гц), 10.74 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_c , м.д.: 21.4, 31.4 (SCH_2), 101.4, 111.7, 114.6, 118.5, 119.1, 121.2, 123.2, 127.1, 127.6, 128.8, 129.4, 136.8 (CH). Масс-спектр (ГХ-МС), m/z 253 $[M]^+$ (ср. $C_{16}H_{15}NS^+$).

3-Изопропилсульфанилметил-1H-индол (2d)



Масс-спектр (ГХ-МС), m/z 205 $[M]^+$ (ср. $C_{12}H_{14}NS^+$).

Ди(1H-индол-3-ил)метан (3)



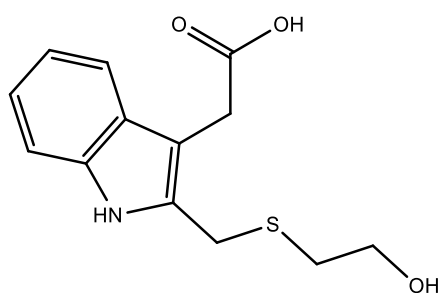
Масс-спектр (ГХ-МС), m/z 246 $[M]^+$ (ср. $C_{17}H_{12}N_2^+$).

3.2 Методика реакции индолов с формальдегидом и меркаптанами в режиме *one-pot*

В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, последовательно загружают при комнатной температуре 2 мл пиридина, 1 ммоль

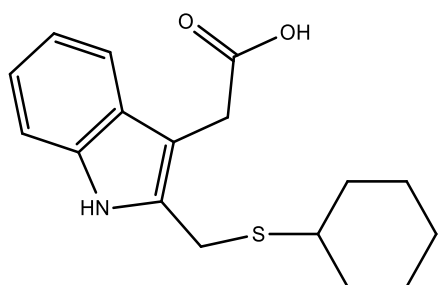
индола **1a-c**, избыток (1.5-2 ммоль) формальдегида в виде 37 % водного раствора, перемешивают при 30 °С. Через 10-15 минут смесь начинают нагревать и спустя полминуты добавляют 1 ммоль меркаптана. Реакционную смесь перемешивают при температуре 70 °С по времени в зависимости от субстрата и меркаптана. Реакционную массу отмывают от пиридина *n*-гексаном, оставляют сушить на воздухе и далее очищают колоночной хроматографией (элюенты: *n*-гексан, хлороформ, ЭА, этанол).

2-(Гидроксиэтилсульфанилметил-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота (**5a**)



Выход 0.24 г (92 %), бесцветный порошок, R_f (ЭА) 0.33. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.51 т (2H, SCH_2 , J 5.8 Гц), 3.45 (2H, OCH_2 , J 5.8 Гц), 3.75 с (2H, SCH_2), 4.15 м (2H, м, CH_2CO), 5.08 с (1H, NH), 5.08 с (2H, OH), 7.15 т (1H, CH, J 7.3 Гц), 7.24 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.36 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 7.58 д (1H, CH, J 7.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_c , м.д.: 30.9, 33.4 (SCH_2), 47.7 (CH_2CO), 61.3 (OCH_2), 108.1, 127.0, 128.4, 135.8, 110.2, 119.3, 120.1, 122.4 (CH), 176.2 (COOH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{OH}$ (4:1): 264.0602 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}^-$ 264.0700), 266.0759 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}^+$ 266.0845), 288.0572 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3\text{S}^+$ 288.0665), MeCN: 264.0775 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}^-$ 264.0700), 288.0825 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3\text{S}^+$ 288.0665), 304.0575 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NKO}_3\text{S}^+$ 304.0404).

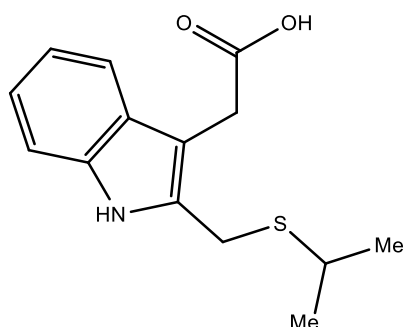
2-(Циклогексилсульфанилметил-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота (**5b**)



Выход 0.1 г (35 %), оранжевое масло, R_f (ЭА) 0.63. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.24–1.50 м (8H, CH_2), 1.89 д (1H, CH, J 13 Гц), 2.01–2.20 м (2H, CH_2), 2.93 с (1H, NH), 3.81 с (2H, SCH_2), 4.77 с (2H,

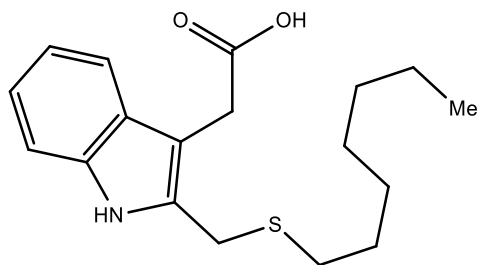
CH₂CO), 5.20 с (2H, NH₂⁺-COO⁻), 7.17 т (1H, CH, *J* = 7.5 Гц), 7.27 т (1H, CH, *J* 7.8 Гц), 7.43 д (1H, CH, *J* 8.0 Гц), 7.62 д (1H, CH, *J* 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_с, м.д.: 25.7, 26.1, 34.0 (CH₂), 33.4 (SCH), 42.8 (CH₂CO), 64.5 (SCH₂), 107.6, 126.6, 128.2, 136.1, 110.0, 119.2, 119.9, 122.2 (CH), 177.4 (COOH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), *m/z* (*I*_{отн}, %): 302.1534 [M-H]⁻ (вычислено для C₁₇H₂₀NO₂S⁻ 302.1220), 326.1194 [M+Na]⁺ (вычислено для C₁₇H₂₁NNaO₂S⁺ 326.1185).

2-(Изопропилсульфанилметил-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота (5с)



Выход 0.08 г (30 %), жёлтое масло, *R*_f (гексан – ЭА, 1:1) 0.33. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.30 д (6H, CH₃, *J* 4.5 Гц), 3.12–3.22 м (1H, CH), 3.69 с (2H, SCH₂), 3.76 т (2H, CH₂COOH, *J* 6.5 Гц), 4.83 с (1H, NH), 4.91 с (1H, NH₂⁺-COO⁻), 7.10 т (1H, CH, *J* 7.3 Гц), 7.16 т (1H, CH, *J* 7.3 Гц), 7.36 д (1H, CH, *J* 8.0 Гц), 7.56 д (1H, CH, *J* 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_с, м.д.: 23.6 (CH₃), 31.5 (SCH₂), 34.2 (SCH), 34.6 (CH₂CO), 108.7, 126.7, 128.5, 135.9, 109.9, 119.1, 119.9, 122.2 (CH), 176.3 (COOH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), *m/z* (*I*_{отн}, %): 262.0904 [M-H]⁻ (вычислено для C₁₄H₁₆NO₂S⁻ 262.0902), 264.0956 [M+H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₈NO₂S⁺ 264.1053), 286.0769 [M+Na]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₇NNaO₂S⁺ 286.0872).

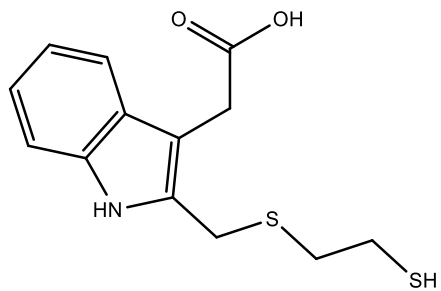
2-(Гептилсульфанилметил-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота (5d)



Выход 0.08 г (25 %), жёлтое масло, *R*_f (гексан – ЭА, 1:1) 0.5. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.91 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.22–1.40, 1.50–1.53, 1.62–1.69 м (12H, CH₂), 3.80 с (2H, SCH₂), 4.82 с (1H, NH), 4.95 с (1H, COOH), 5.17 с (2H, CH₂COOH), 7.17 т (1H, CH, *J* 7.5 Гц), 7.27 т (1H, CH, *J* 7.8 Гц), 7.42 (1H, CH, *J* = 8.0 Гц), 7.62 д (1H, CH, *J* 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_с, м.д.: 14.1 (CH₃), 22.6, 28.7, 28.9, 28.9, 29.9, 30.7 (CH₂), 31.8 (SCH₂), 47.6 (CH₂CO), 107.7, 126.7, 128.2, 136.2, 109.9, 119.2, 120.0, 122.3 (CH), 177.1

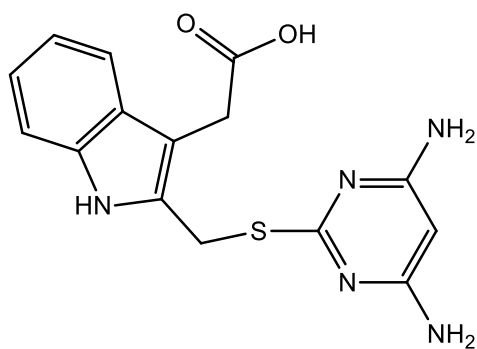
(COOH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 320.1656 $[M+H]^+$ (вычислено для $C_{18}H_{26}NO_2S^+$ 320.1679), 342.1473 $[M+Na]^+$ (вычислено для $C_{18}H_{25}NNaO_2S^+$ 342.1498).

2-(Меркаптоэтилсульфанилметил-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота (5e)



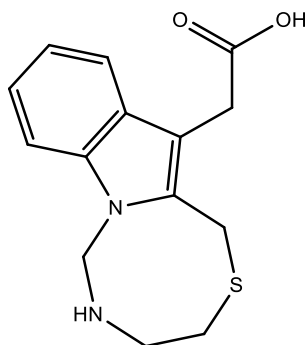
Выход 0.09 г (30 %), оранжевое масло, R_f (гексан – ЭА, 1:1) 0.11. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.72 с (1H, SH), 2.93 т (2H, SCH_2 , J 7.5 Гц), 3.02 т (2H, SCH_2 , J 6.3 Гц), 3.82 с (2H, SCH_2), 5.72 с (2H, CH_2COOH), 5.77 с (1H, COOH), 5.80 с (1H, NH), 7.18 т (1H, CH, J 7.3 Гц), 7.35 д (1H, CH, J 6.0 Гц), 7.65 д (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.77 т (1H, CH, J 7.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м.д.: 25.3 ($HSCH_2$), 30.7, 31.4 (SCH_2), 39.1 (CH_2CO), 108.4, 123.5, 127.3, 136.1, 111.4, 118.9, 119.6, 122.1 (CH), 176.3 (COOH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280.0692 $[M-H]^-$ (вычислено для $C_{13}H_{14}NO_2S_2^-$ 280.0471).

2-(4,6-диамино-1,3-пиримидин-сульфанилметил-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота (5f)



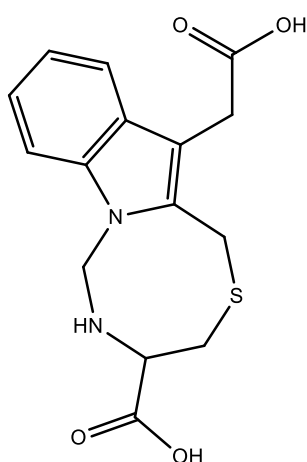
Выход 0.066 г (20 %), жёлтое масло. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 4.61 с (2H, SCH_2), 5.90 с (2H, CH_2COOH), 6.98 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.08 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.23 уш. с (1H, CH), 7.50 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 8.29 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ_C , м.д.: 31.4 (SCH_2), 40.7 (CH_2CO), 82.4, 108.1, 111.8, 118.9, 119.0, 121.5, 124.4, 127.6, 136.5, 150.2 (CH), 173.7 (COOH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 365.0896 $[M+CH+Na]^+$ (вычислено для $C_{16}H_{16}N_5NaO_2S^+$ 365.0917).

2-(3,4,5,6-Тетрагидро-1*H*-[1,4,6]тиадиазоцино[4,3- α]индол-12-ил)-уксусная кислота (7e)



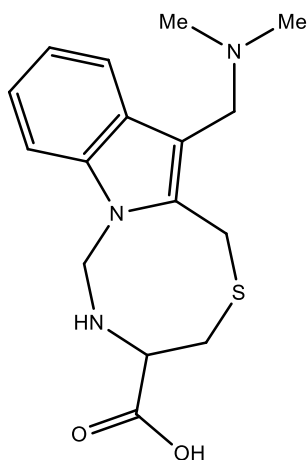
Выход 0.25 г (90 %), бесцветный порошок. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 2.91 д (2H, SCH_2 , J 5.0 Гц), 3.05 с (2H, NHCH_2), 3.68 с (3H, с, SCH_2 , NH), 4.00 с (2H, NHCH_2NH), 4.71 с (2H, CH_2COOH), 7.07 т (1H, CH, J 6.0 Гц), 7.17 т (1H, CH, J 6.0 Гц), 7.34 с (1H, COOH), 7.54 д (2H, CH, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м.д.: 29.6, 31.2 (SCH_2), 55.3 (CH_2CO), 58.0 (NHCH_2), 63.1 (NHCH_2N), 108.5, 128.2, 128.5, 136.8, 110.9, 119.4, 119.7, 122.0 (CH), 173.5 (COOH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 299.0845 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}^+$ 299.0825).

12-(Карбоксиметил-3,4,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4,6]тиадиазоцино[4,3- α]индол-12-ил)-уксусная кислота пиридин сольват (7f)



Выход 0.21 г (67 %), жёлтое масло, R_f (гексан – ЭА – Ру, 1:1:0.1) 0.5. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.17 д (2H, SCH_2 , J 5.0 Гц), 3.67 д (2H, SCH_2 , J 6.5 Гц), 4.03, 7.38 с (2H, COOH), 4.05 т (2H, NHCH_2 , J Гц), 4.36 т (1H, NHCH , J 5.0 Гц), 4.85 с (2H, CH_2COOH), 5.49 с (1H, NH), 7.07 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.17 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.53 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 7.59 д (1H, CH, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м.д.: 31.2, 32.9 (SCH_2), 56.7 (CH_2CO), 60.2 (NHCH), 64.0 (NHCH_2N), 108.7, 124.7, 128.0, 136.8, 110.9, 119.4, 119.7, 122.0 (CH), 172.3, 173.4 (COOH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319.0621 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^-$ 319.0758), 639.1311 $[2\text{M}-\text{H}]^-$ (вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2^-$ 639.1589), 321.0914 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$ 321.0904), 641.1751 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2^+$ 641.1734).

12-(Карбоксиметил-3,4,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4,6]тиадиазино[4,3- α]-индол-12-ил)-диметиламинометил пиридин сольват (7g)

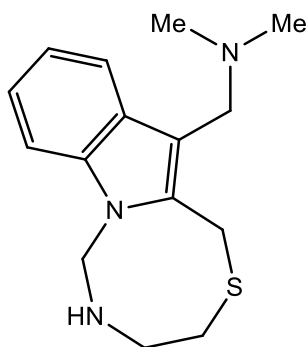


Выход 0.29 г (90 %), жёлтое масло. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.47 с (3H, CH_3), 2.86–2.96 м (1H, NHCH), 3.08 с (1H, NH), 3.15–3.20 м (2H, SCH_2), 4.14–4.26 м (2H, SCH_2), 4.64 с (2H, NHCH_2), 5.53 с (2H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$), 7.10 т (1H, CH , J 7.5 Гц), 7.19 т (1H, CH , J 7.5 Гц), 7.38 д (1H, CH , 3J 10.0 Гц), 7.57 д (1H, CH , J 10.0 Гц), Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м.д.: 32.5, 51.9 (S CH_2), 42.5 (CH_3), 57.7 (CH_2N), 69.2 (NHCH_2N), 69.4 (NHCH), 106.7, 111.0, 119.4, 120.2, 122.1, 128.9, 130.6, 136.7 (CH), 174.1 (COOH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318.1319 [M-H] $^-$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2^-$: 318.1282), 320.1453 [M+H] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2^+$: 320.1427).

**3.3 Методика реакции индола с формальдегидом, аминами и
аминоэтанттиолом в режиме *one-pot***

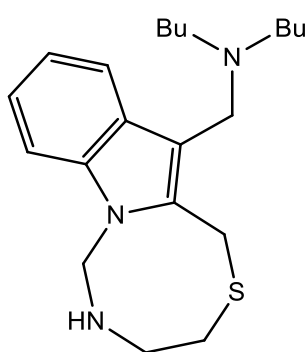
В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, загружают 0.2 г (1.7 ммоль) 1*H*-индола (**1a**), 1.7 ммоль вторичного амина, 0.15 мл (1.7 ммоль + изб.) формалина, перемешивают при 50 ± 10 °C 2 часа, далее добавляют 2 мл пиридина, 0.26 мл (3.4 ммоль) формалина, перемешивают при 30 ± 5 °C 10 минут, после добавляют 0.18 г (1.7 ммоль) аминоэтанттиол-гидрохлорида, перемешивают при 70 ± 10 °C 2 часа. Реакционную массу пропускают через слой силикагеля, растворяют в воде, органическую часть экстрагируют хлористым метиленом, пропускают через Syringe Filter, сушат на воздухе.

3,4,5,6-тетрагидро-1H-[1,4,6]тиадиазоцино[4,3- α]индол-12-ил)метил-N,N-диметиламин пиридин сольват (7a)



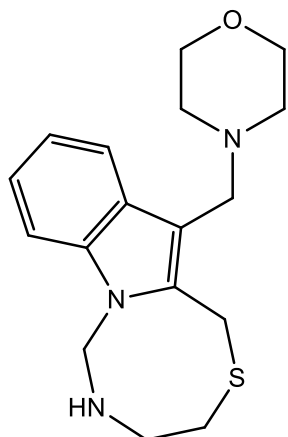
Выход 0.12 г (25 %), жёлтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.83–3.14 м (6H, CH_3), 3.72 с (2H, SCH_2), 4.03 с (2H, NHCH_2), 4.13 с (2H, SCH_2), 4.21 с (2H, NHCH_2), 4.69 с (2H, CH_2COOH), 5.30 с (1H, NH), 7.13–7.30 м (1H, CH), 7.47–7.50 м (1H, CH), 7.66–7.78 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 29.6, 29.9, 30.0, 47.5 (SCH_2), 55.2, 57.5 (CH_2N), 57.7, 60.2 (NHCH_2), 63.3, 71.3 (NCH_2NH), 55.9, 58.7 (CH_3), 110.0, 113.2, 119.7, 120.0, 122.4, 123.8, 127.5, 128.4, 136.1, 137.1, 149.7 (C Ar). Масс-спектр (HRMS APCI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276.1593 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{S}^+$ 276.1529).

3,4,5,6-тетрагидро-1H-[1,4,6]тиадиазоцино[4,3- α]индол-12-ил)метил-N,N-ди-*n*-бутиламин пиридин сольват (7b)



Выход 0.32 г (52 %), жёлтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.86–0.94 м (6H, CH_3), 1.25–1.32 м (2H, CH_2), 1.45–1.49 м (2H, CH_2), 1.72–1.74 м (2H, CH_2), 2.51–2.55 м (2H, CH_2), 2.76–2.84 м (2H, CH_2), 2.85–2.96 м (2H, CH_2), 2.97–3.18 м (2H, SCH_2), 3.74 с (2H, SCH_2), 4.04 – 4.22 м (4H, NHCH_2), 4.70–4.89 м (2H, CH_2COOH), 5.29 с (1H, NH), 7.12–7.30 м (2H, CH), 7.44–7.62 м (1H, CH), 7.66–7.80 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 13.7, 13.8, 14.0, 20.3, 20.4, 20.5 (CH_3), 26.2, 29.5, 29.6, 29.9, 47.5, 48.2, 51.5, 51.6, 52.0, 53.5, 55.2, 57.4, 57.5 (CH_2), 57.7, 58.6, 60.1, 63.3 (CH_2N), 65.0, 65.5 (NHCH_2), 69.4, 69.6 (NHCH_2N), 110.0, 110.1, 110.9, 112.1, 113.3, 117.9, 119.4, 119.6, 119.8, 120.0, 121.8, 122.2, 122.4, 122.5, 123.8, 127.3, 127.5, 127.9, 128.1, 128.4, 128.7, 130.9, 135.6, 136.1, 137.1, 137.4, 149.7 (C Ar). Масс-спектр (HRMS APCI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 360.2588 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{S}^+$ 360.2468).

3,4,5,6-тетрагидро-1H-[1,4,6]тиадиазоцино[4,3- α]индол-12-ил)метил-морфолин пиридин сольват (7с)

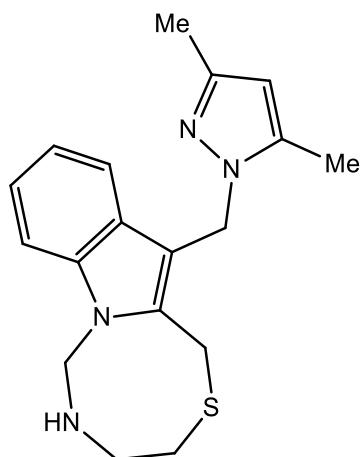


Выход 0.26 г (47 %), жёлтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.55 с (4H, OCH_2), 2.96–3.01 м (2H, NCH_2), 3.15–3.21 м (2H, NCH_2), 3.68–3.73 м (2H, SCH_2), 3.74 с (2H, SCH_2), 4.13 с (2H, NHCH_2), 4.23 с (2H, NHCH_2), 4.77 с (2H, NCH_2), 5.30 с (1H, NH), 7.14–7.31 м (2H, CH), 7.45–7.47 м (1H, CH), 7.71–7.80 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 29.6, 29.9, 30.1, 47.5 (SCH_2), 50.8, 53.5, 53.8, 55.2, 55.9, 57.5, 57.7 (CH_2N), 58.7, 60.2 (NHCH_2), 63.3, 66.7 (NHCH_2N), 66.9, 68.2 (OCH_2), 110.0, 110.1, 112.6, 113.3, 119.6, 119.8, 119.9, 120.0, 122.0, 122.2, 122.3, 122.4, 123.8, 127.5, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.6, 136.1, 137.3, 137.4, 149.8 (CH). Масс-спектр (HRMS APCI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316.2096 [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{S}^+$ 316.1478).

3.4 Методика реакции индола с формальдегидом, 3,5-диметилпиразолом и аминоктантиолом в режиме *one-pot*

В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, загружают 0.2 г (1.7 ммоль) 1H-индола (**1a**), 0.16 г (1.7 ммоль) 3,5-диметилпиразола, 2 мл пиридина, 0.15 мл (1.7 ммоль + изб.) формалина, перемешивают при 50 ± 10 °C 12 часов, далее добавляют 0.26 мл (3.4 ммоль) формалина, перемешивают при 30 ± 5 °C 10 минут, после добавляют 0.18 г (1.7 ммоль) аминоктантиол-гидрохлорида, перемешивают при 70 ± 10 °C 2 часа. Реакционную массу пропускают через слой силикагеля, растворяют в воде, органическую часть экстрагируют хлористым метиленом, пропускают через Syringe Filter, сушат на воздухе.

3,4,5,6-тетрагидро-1H-[1,4,6]тиадиазоцино[4,3- α]индол-12-ил)метил-N-1-3,5-диметилпиразол пиридин сольват (7d)

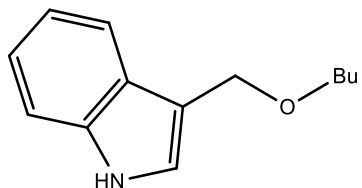


Выход 0.28 г (49 %), жёлтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.21 – 2.35 м (6H, CH_3), 2.91–3.34 м (4H, NHCH_2 , SCH_2), 3.39–4.15 м (2H, SCH_2), 4.58–4.70 м (2H, NHCH_2), 5.30–5.43 м (3H, NCH_2 , NH), 5.81–5.86 м (1H, CH), 6.95–7.31 м (3H, CH), 7.50–7.69 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 9.3, 9.9, 10.7, 11.1, 11.3, 11.7, 12.0, 13.1, 13.5 (CH_3), 29.6, 29.7, 29.9, 45.1, 45.3, 45.4, 45.5, 47.6 (SCH_2), 55.2, 57.2, 57.3, 57.4 (CH_2N), 57.7, 59.6, 59.7, 60.0 (NHCH_2), 63.3, 65.4, 70.3, 70.5 (NHCH_2N), 105.3, 106.1, 106.2, 110.0, 111.3, 118.8, 119.6, 120.1, 122.1, 122.4, 123.0, 123.8, 126.2, 127.7, 128.4, 136.1, 136.4, 139.0, 139.9, 147.0, 148.2, 148.4, 149.7 (CH). Масс-спектр (HRMS APCI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 327.1650 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{S}^+$ 327.1638).

3.5 Методика реакции индолов с формальдегидом и сульфидом натрия

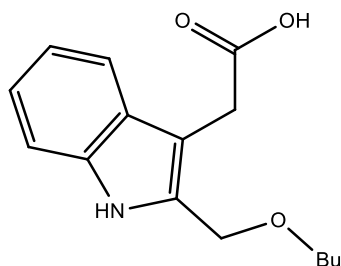
В стеклянный реактор загружают 0.2 г (1.7 ммоль) индола **1a,b**, 0.05 г (1.7 ммоль) параформа, 0.2 г (0.85 ммоль) сульфида натрия нонагидрата, 20 мл *n*-бутанола. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником 18 часов. В смесь добавляют 20 мл воды, экстрагируют, органическую часть пропускают через слой силикагеля, после сушат на воздухе.

3-Бутоксиметил-1H-индол (2e)



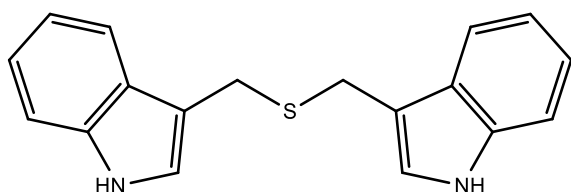
Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 202.1282 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}^-$: 202.1237).

2-(Бутоксиметил-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота (5g)



Выход 0.12 г (45 %), бледно-жёлтый порошок. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.87–0.90 м (3H, CH_3), 1.29–1.43 м (2H, CH_2), 3.39–3.46 м (4H, CH_2), 3.48 с (2H, OCH_2), 5.46 с (2H, CH_2COOH), 7.04 т (1H, CH , J 7.2 Гц), 7.11 т (1H, CH , J 7.3 Гц), 7.33 д (1H, CH , J 8.1 Гц), 7.49 д (1H, CH , J 8.2 Гц), 8.51 с (1H, NH), 10.89 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 14.3 (CH_3), 19.1, 34.2, 35.2 (CH_2), 60.9 (CH_2CO), 68.8 (OCH_2), 110.3, 111.6, 118.3, 119.4, 121.0, 127.0, 128.2, 136.5 (CH), 175.7 (COOH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284.1260 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3^+$ 284.1257).

Ди(1*H*-индол-3-ил-метил)сульфид (9)



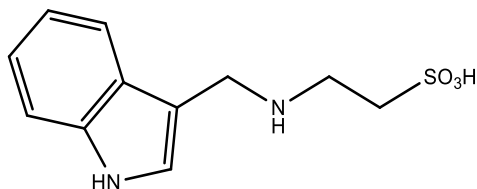
Выход 0.09 г (18 %), белый порошок, т. пл. 140–142 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.92 с (4H, CH_2); 7.12–7.27 м (6H, CH); 7.72 д (2H, CH , J 7.8 Гц); 7.72 д (2H, CH , J 7.8 Гц); 9.97 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) $\delta_{\text{с}}$, м.д.: 31.95 (SCH_2), 111.29, 113.51, 119.34, 119.81, 123.16, 123.68, 126.98, 136.51 (CH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291.1034 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}^-$: 291.0961).

3.6 Методика таурин-катализируемой четырёхкомпонентной реакции индола с формальдегидом, сероуглеродом и аминами

В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, загружают 0.2 г (1.7 ммоль) 1*H*-индола **1a**, 0.01 г (0.085 моль) таурина, 1.7 ммоль амина, 14 мл метанола, 0.3 мл (5.1 ммоль) сероуглерода, 0.12 мл (1.7 ммоль) формальдегида в виде 37% водного раствора, перемешивают в течение пяти суток. Реакционную смесь сушат на воздухе, затем очищают колоночной хроматографией (элюент: ДХМ (или хлороформ) → ДХМ (или хлороформ) – ЭА, 1:1), фракцию с ДХМ (хлороформом) сушат на воздухе, выпадают порошки белого цвета. В случае

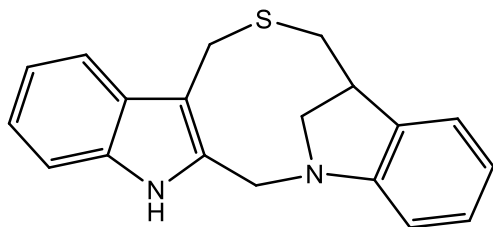
таурина из раствора выпадает белый осадок, который фильтруют и сушат на воздухе (соединение **10**).

1*H*-индол-3-ил-метиламиноэтилсульфовая кислота (**10**)

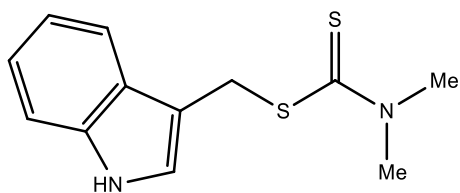


Выход 0.12 г (21 %), белый порошок, т. пл. 230–232 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 735 ($\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$), 1455 (C-N), 1618 (CH), 3178, 3495 (NH, OH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.06 т (2H, CH_2SO_3 , J 7.1 Гц), 3.41 уш. с (2H, NHCH_2), 4.52–4.62 м (2H, NHCH_2), 7.07 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.15 т (1H, CH, J 7.6 Гц), 7.47 д (1H, CH, J 8.1 Гц), 7.56 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 7.65 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 9.21 с (1H, NH), 11.51 с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м.д.: 45.6 (CH_2SO_3), 48.0, 48.1 (NHCH_2), 103.3, 112.4, 118.8, 120.1, 122.3, 127.7, 129.1, 136.5 (CH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 277.0619 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}^+$: 277.0617).

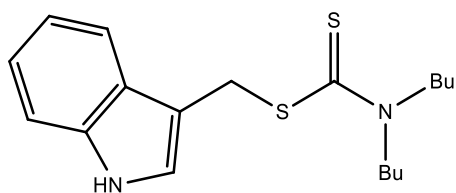
6,8,13,14-тетрагидро-5*H*-5,15-метанобензо[7,8][1,6]тиазецино[4,3-*b*]индол (**15**)



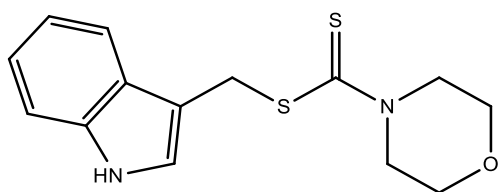
Выход 0.11 г (21 %), оранжевый порошок, т. пл. 122–126 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.75–3.86 м (4H, SCH_2), 4.06–4.16 м (2H, NCH_2), 4.36–4.39 м (1H, CH), 5.47 уш. с (2H, NCH_2), 6.57–6.63 м (1H, CH), 6.72–6.74 м (1H, CH), 6.85–6.86 м (1H, CH), 6.92–6.96 м (1H, CH), 7.03–7.13 м (2H, CH), 7.35–7.39 м (1H, CH), 7.67–7.71 м (1H, CH), 10.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м.д.: 30.4, 36.6 (SCH_2), 49.1, 54.8 (NCH_2), 48.1 (NCH), 110.8, 113.3, 117.5, 119.0, 119.2, 119.3, 121.5, 126.2, 128.3, 129.4, 136.4, 137.0, 147.1 (CH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 305.1076 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}^-$: 305.1118).

1*H*-индол-3-ил-метилдиметилкарбамодитиоат (24a)

Выход 0.1 г (24 %), белый порошок, R_f (ЭА) 0.62, т. пл. 106–110 °С. (108–110 °С [95]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 723 (CH_2S), 1251 ($\text{C}=\text{S}$), 1410 (C-N), 1650 (CH), 3321 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.29, 3.48 с (6H, CH_3), 4.67 с (2H, CH_2), 7.02 т (1H, CH , J 7.4 Гц), 7.11 т (1H, CH , J 7.5 Гц), 7.37 д (1H, CH , J 8.1 Гц), 7.42 д (1H, CH , J 2.4 Гц), 7.55 д (1H, CH , J 8.1 Гц), 11.06 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м.д.: 34.5 (SCH_2), 41.5, 45.1 (CH_3), 108.3, 112.1, 119.0, 119.3, 121.9, 125.6, 127.1, 136.7 (CH), 196.1 (CS). Масс-спектр (HRMS APCI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 249.1281 $[\text{M-H}]^-$ (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}_2^-$: 249.0526).

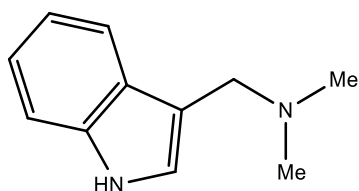
1*H*-индол-3-ил-метилдибутилкарбамодитиоат (24b)

Выход 0.52 г (91 %), белый порошок, R_f (ЭА) 0.33, т. пл. 70–74 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 742 (CH_2S), 1217 ($\text{C}=\text{S}$), 1485 (C-N), 1619 (CH), 3411 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.94–1.06 м (6H, CH_3), 1.32–1.47 м (4H, CH_2), 1.69–1.80 м (4H, CH_2), 3.67, т (2H, CH_2 , J 7.7 Гц), 4.06 т (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.84 д (2H, SCH_2 , J 2.8 Гц), 7.20–7.29 м (3H, CH), 7.36 д (1H, CH , J 7.9 Гц), 7.77 (д, 1H, CH , J 7.6 Гц), 8.22 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 13.8, 14 (CH_3), 20.2, 20.3, 28.6, 29.4, 52.6, 54.8 (CH_2), 34.1 (SCH_2), 109.5, 111.6, 119.2, 119.8, 122.4, 124.3, 127.1, 136.3 (CH), 196.4 (CS). Масс-спектр (HRMS APCI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335.1867 $[\text{M+H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{S}_2^+$ 335.1610), 130.0773 $[\text{M}]^+$ (вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}^+$ 130.0657, фрагментарный ион), 204.0870 $[\text{M}]^-$ (вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NS}_2^-$ 204.0881, фрагментарный ион).

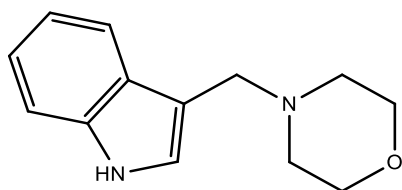
1*H*-индол-3-ил-метилморфолинокарбамодитиоат (24с)

Выход 0.02 г (4 %), белый порошок, R_f (ЭА) 0.38, т. пл. 96-100 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 746 (CH_2S), 1228 ($\text{C}=\text{S}$), 1493 ($\text{C}-\text{N}$), 1659 (CH), 3382 (NH).

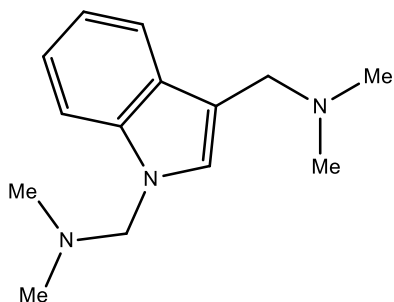
Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 2.49–2.53 м (4H, CH_2), 3.33 с (2H, CH_2), 3.53–3.57 м (2H, CH_2), 4.72 с (1H, NH), 4.89 с (2H, CH_2S), 7.07 т (1H, CH , J 7.4 Гц), 7.17 т (1H, CH , J 7.6 Гц), 7.47 с (1H, CH), 7.57 д (1H, CH , J 7.8 Гц), 7.60 д (1H, CH , J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м.д.: 33.4 (SCH_2), 50.6 (NCH_2), 66.5 (OCH_2), 107.8, 111.3, 119.1, 119.8, 122.2, 127.5, 129.8, 137.6 (CH), 196.3 (CS). Масс-спектр (HRMS APCI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 130.0754 $[\text{M}]^+$ (вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$: 130.0657. фрагментарный ион), 162.0022 $[\text{M}]^-$ (вычислено для $\text{C}_5\text{H}_8\text{NOS}_2$: 162.0047. фрагментарный ион).

Грамин (1с)

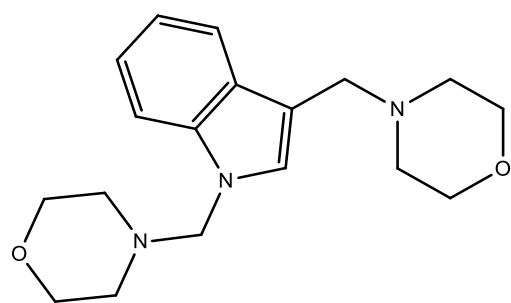
Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 175.1233 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2^+$: 175.1230).

3-(Морфолинометил)-1*H*-индол (25а)

Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 217.1380 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}^+$: 217.1335).

1,3-Бис(диметиламинометил)-1*H*-индол (26а)

Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 232.1816 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3^+$: 232.1808).

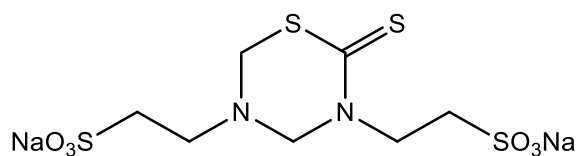
1,3-Бис(морфолинометил)-1*H*-индол (26b)

667.3739).

Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):
 316.2082 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{18}H_{26}N_3O_2^+$:
 316.2020), 338.1906 $[M+Na]^+$ (вычислено для
 $C_{18}H_{25}N_3NaO_2^+$: 338.1839), 667.3860
 $[2M+Cl+2H]^+$ (вычислено для $C_{36}H_{52}ClN_6O_4^+$:

3.7 Методика натрий-катализируемой четырёхкомпонентной реакции индола с формальдегидом, сероуглеродом и таурином

В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, при температуре 5-10 °С загружают 0.2 г (1.7 ммоль) 1*H*-индола **1a**, 0.07 г (1.7 ммоль) гидроксида натрия, 0.21 г (1.7 ммоль) таурина, 0.05 г (1.7 ммоль) параформа, 14 мл метанола, 0.16 мл (2.7 ммоль) сероуглерода, перемешивают в течение суток. Белый осадок отфильтровывают метанолом, сушат на воздухе, на фильтре остаётся порошок белого цвета, выход 0.16 г (50 %).



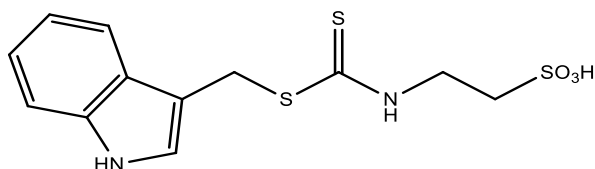
2,2'-(2-тиоксо-1,3,5-тиадиазинан-3,5-диил)бис-этан-1-сульфонат натрия (**11**).

Выход 0.16 г (50 %), белый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 738 (CH_2S), 1195 ($\text{C}=\text{S}$).

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 2.76 т (2H, CH_2SO_3 , J 7.5 Гц), 2.86 т (2H, CH_2SO_3 при CS, J 7.5 Гц), 2.98 т (2H, NCH_2 , J 7.5 Гц), 4.13 т (2H, NCH_2 при CS, J 7.5 Гц), 4.47 с (2H, SCH_2N), 4.52 с (2H, NCH_2N). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м.д.: 46.8 (CH_2SO_3), 50.1 (NCH_2), 58.1 (SCH_2N), 70.9 (NCH_2N), 48.3 (CH_2SO_3 при CS), 49.1 (NCH_2 при CS), 190.9 (CS).

3.8 Методика PyMeI-катализируемой четырёхкомпонентной реакции индола с формальдегидом, сероуглеродом и аминами

В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, загружают 0.2 г (1.7 ммоль) 1*H*-индола **1a**, 1.7 ммоль амина, 14 мл пиридина, 0.3 мл (5.1 ммоль) сероуглерода, 0.05 г (1.7 ммоль) параформа, 0.1 мл (1.7 ммоль) иодметана, перемешивают в течение суток при температуре 50-60 °С. В случае таурина реакционную массу фильтруют, осадок сушат на воздухе (соединение **10**). Раствор отмывают большим количеством ДХМ (хлороформа), затем сушат на воздухе.

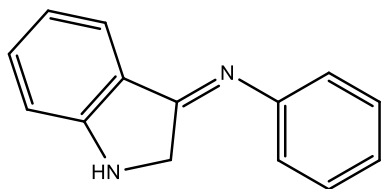


Индол-3-ил-метилтиокарбонотиоил-аминоэтансульфоновая кислота (**12**)

Выход 0.13 г (23%), белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 + PyMe $^+\text{I}^-$), δ , м.д.: 3.08 т (2H, CH $_2$ SO $_3$, J 7.2 Гц), 3.43 т (2H, NHCH $_2$, J 7.2 Гц), 4.60 д (2H, SCH $_2$, J 6.9 Гц), 6.08 с (1H, NH), 7.01 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.13 т (1H, CH, J 7.6 Гц), 7.44 д (1H, CH, J 8.2 Гц), 7.56–7.59 м (1H, CH), 7.65 д (1H, CH, J 7.6 Гц), 8.63 с (1H, NH), 11.45 с (1H, SO $_3\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 + PyMe $^+\text{I}^-$), δ_{C} , м.д.: 31.4 (SCH $_2$), 45.7 (CH $_2$ SO $_3$), 48.2 (NCH $_2$), 103.3, 107.3, 112.6, 118.8, 120.3, 126.2, 129.2, 136.4 (CH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 329.0217 [M–H] $^-$ (вычислено для C $_{12}$ H $_{13}$ N $_2$ O $_3$ S $_3^-$: 329.0029).

Фенил-1*H*-индолин-3-имин (**16**)



Выход 0.35 г (33 %), бурый порошок, т. пл. 134-136 °С.

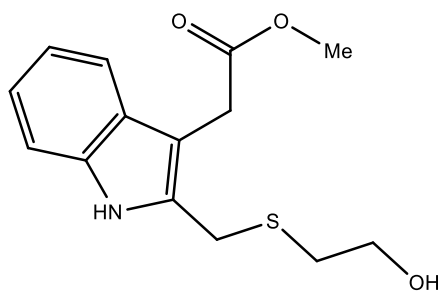
Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.08 с (2H, CH $_2$), 7.04 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.15 т (1H, CH, J 7.6 Гц), 7.44 д (1H, CH, J 8.2 Гц), 7.66 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 8.14 т (2H, CH, J 7.1 Гц), 8.57 т (1H, CH, J 7.8 Гц), 9.23 д (2H, CH, J 5.7 Гц), 11.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м.д.: 56.8 (CH $_2$), 107.3, 112.6, 118.5, 120.3, 122.6,

126.2, 128.3, 128.6, 136.8, 144.6, 146.0 (CH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 209.1048 $[M+H]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{13}N_2^+$: 209.1073).

3.9 Способ получения 1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-(2-{{(2-гидроксиэтил)-сульфанил]-метил}1*H*-индол-3-ил)этан-1-она (32)

Метил-2-(2-{{(2-гидроксиэтил)сульфанил]метил}-1*H*-индол-3-ил)-ацетат (29).

В установленный на магнитной мешалке стеклянный реактор загружают 0.2 г (0.75 ммоль) соединения **5a**, 10 мл метанола, 2 капли 5 % соляной кислоты. Реакцию проводят при перемешивании в кипящем метаноле с обратным холодильником в течение 4 ч. Полученную смесь нейтрализуют 5 % гидроксидом натрия, экстрагируют хлороформом, сушат прокаленным хлоридом кальция и упаривают на роторном испарителе, выделяют оранжевое масло с выходом 81 %.

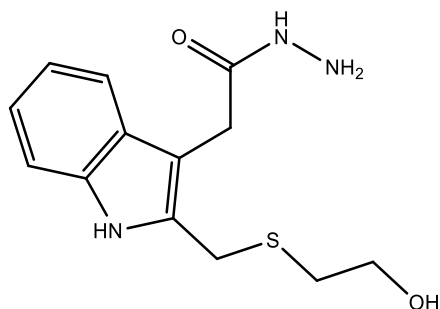


Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 2.61 т (2H, SCH₂, J 5.8 Гц), 2.81 уш. с (2H, NH, OH), 3.54 т (2H, OCH₂, J 5.8 Гц), 3.73 с (3H, OCH₃), 3.79 с (2H, SCH₂), 5.23 с (2H, CH₂CO), 7.19 т (1H, CH, J 7.3 Гц), 7.28 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.43 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 7.60 д (1H, CH, J 7.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_c , м. д.: 30.9, 33.6 (SCH₂), 47.7 (CH₂CO), 61.3 (OCH₂), 52.2 (CH₃), 108.4, 110.1, 119.3, 120.1, 122.4, 126.8, 128.4, 135.9 (CH), 172.7 (COOCH₃). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302.0911 $[M+Na]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{17}NNaO_3S^+$ 302.0821), 318.0653 $[M+K]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{17}NKO_3S^+$ 318.0561).

2-(2-{{(2-гидроксиэтил)сульфанил]метил}-1*H*-индол-3-ил)-ацето-гидрази-д (30).

В установленный на магнитной мешалке стеклянный реактор загружают 0.2 г (0.71 ммоль) соединения **29**, 10 мл 95 % этанола, 0.01 мл (2 ммоль) гидразингидрата, 2 капли 5 % соляной кислоты. Реакцию проводят при перемешивании в кипящем этаноле с обратным холодильником в течение 6 ч. Полученную реакционную массу наносят на силикагель и пропускают через

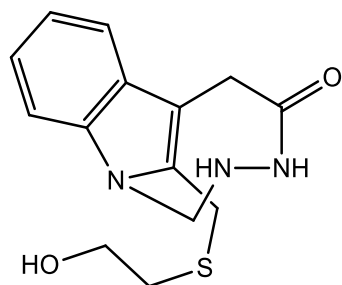
колонку с использованием градиентного элюента. Фракцию с этанолом упаривают на роторном испарителе с образованием ярко-жёлтого масла, выход 70 %.



Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 2.57 т (2H, SCH_2 , J 5.8 Гц), 3.47 с (2H, OCH_2), 3.49 т (2H, SCH_2 , J 5.8 Гц), 4.46 уш. с (3H, OH, NH_2), 5.41 с (2H, CH_2CO), 7.06 т (1H, CH, J 7.3 Гц), 7.16 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.52 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 7.61 д (1H, CH, J 7.5 Гц), 9.24 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 30.9, 33.7 (SCH_2), 47.5 (CH_2CO), 61.4 (OCH_2), 109.8, 110.8, 119.5, 119.7, 121.8, 127.6, 128.7, 136.1 (CH), 170.4 (CONHNH_2). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302.0911 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}^+$ 302.0934), 318.0649 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{KO}_2\text{S}^+$ 318.0673).

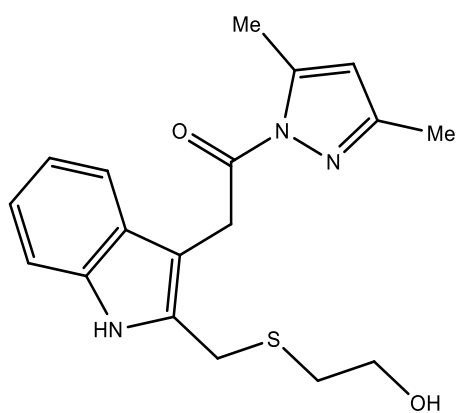
12-(2-гидроксиэтилтиометил)-3,4-дигидро-2Н-1,7-метенобензо[е][1,2,4]-

триазонин-5(6Н)-он (31). В установленный на магнитной мешалке стеклянный реактор последовательно загружают 0.04 г (0.1 ммоль) соединения **30**, 0.01 мл (0.1 ммоль) формальдегида в виде 37 % водного раствора, 10 мл метанола, 2 капли 5 % соляной кислоты. Реакцию проводят при перемешивании в кипящем этаноле с обратным холодильником в течение 12 ч. Полученную реакционную массу упаривают на роторном испарителе с образованием ярко-жёлтого масла, выход 98 %.



Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 2.55 уш. с (2H, SCH_2), 2.82 с (2H, OCH_2), 3.58 с (4H, SCH_2 , CH_2CO), 5.63 уш. с (2H, NH), 5.74 уш. с (2H, NCH_2), 7.07 уш. с. (1H, CH), 7.20 уш. с. (2H, CH), 7.36 уш. с. (1H, CH), 7.54 уш. с. (1H, CH), 10.88 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 27.2, 33.0 (SCH_2), 41.6 (CH_2CO), 60.0 (OCH_2), 63.7 (NHCH_2N), 109.7, 111.7, 118.6, 119.2, 121.2, 124.0, 128.0, 136.6 (CH), 175.0 (CONHNH). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 314.0958 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}^+$ 314.0934).

1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-(2-[(2-гидроксиэтил)-сульфанил]-метил}1*H*-индол-3-ил)этан-1-он (32). В установленный на магнитной мешалке стеклянный реактор последовательно загружают 0.04 г (0.1 ммоль) соединения **30**, 0.01 мл (0.1 ммоль) ацетилацетона, 10 мл этанола. Реакцию проводят при перемешивании в кипящем этаноле с обратным холодильником в течение 12 ч. Полученную реакционную массу очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиентного элюента ДХМ → ЭА → EtOH. Фракцию с ДХМ упаривают на роторном испарителе, выделяют 0.02 г (58 %) соединения **32** в виде жёлтого масла.



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.22, 2.26 с (6H, CH_3), 2.63 уш. с (2H, SCH_2), 2.79 с (2H, OCH_2), 3.81 с (4H, SCH_2 , CH_2CO), 7.12 м (2H, CH), 7.33 д (2H, CH, J 7.5 Гц), 7.64 д (1H, CH, J 7.5 Гц), 8.56 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 24.8 (CH_3), 29.4, 31.4 (SCH_2), 41.2 (CH_2CO), 60.3 (OCH_2), 108.3, 111.3, 118.8, 119.5, 122.1, 123.4, 127.3, 136.2, 104.7, 137.9, 143.9 (CH), 176.3 (CON). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344.1417 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$ 344.1427).

3.10 Оценка ингибирования изоформ циклооксигеназ-1,2 *in silico*

Молекулярный докинг лигандов **1b**, **5a**, **29**, **30**, **32** проводили в циклооксигеназные сайты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 с использованием программного обеспечения Autodock 4.2.6 и AutoDock Vina 1.2.0. В качестве моделей ЦОГ-1 и ЦОГ-2 были выбраны макромолекулы с кодами PDB ID 3n8x (цепь В) и 1рхх (цепь А) для ЦОГ-1 и ЦОГ-2, соответственно, из Protein Data Bank (PDB). В качестве лигандов сравнения в активных центрах ЦОГ-1 и ЦОГ-2 выбрали близкие по структуре друг к другу молекулы IM8 (индометацин-(R)-альфа-этилэтаноламид) и IMN (индометацин), которые характеризуются структурным сходством с соединениями **1b**, **5a**, **29**, **30**, **32**. Координаты лигандов IM8 и IMN в

макромолекулах с кодами PDB ID 3n8x и 1рхх получены в результате совмещения цепей В и А этих макромолекул с аналогичными цепями макромолекул с кодами PDB ID 2OYE и 4COX. После совмещения белков координаты IM8 и IMN были вырезаны из макромолекулы с кодами PDB ID 2OYE и 4COX и вставлены в активные центры цепей В и А макромолекул с кодами PDB ID 3n8x и 1рхх.

3.11 Оценка противомикробной активности *in vitro*

В чашки Петри диаметром 90 мм разливали по 25 мл картофельно-глюкозной среды. После застывания среды каждая чашка была засеяна 100 мкл суспензии соответствующий тест-культуры. В качестве тест-культур использовали микроскопические грибы из коллекции Уфимского Института Биологии УФИЦ РАН (*Bipolaris sorokiniana*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*) в лаборатории прикладной микробиологии. В каждой чашке сверлом диаметром 9 мм вырезали по 4 лунки. В каждую лунку наливали по 100 мкл испытываемого соединения (по принципу: одна чашка – одно соединение). Соединения растворены в ДМСО в концентрации 25 мг в 5 мл ДМСО. Подготовленные таким образом чашки инкубировали в термостате при 28 °С в течение 7 суток. Оценку развития тест-культур проводили визуально, измеряя диаметр зоны отсутствия роста грибов.

Оценку бактерицидной активности веществ в концентрации 5 мг/мл проводили методом диффузии в агар. Поверхность питательной среды (картофельный агар для бактерии рода *Bacillus*, Кинг Б – для рода *Pseudomonas*), разлитой по 20 мл в чашки Петри d 80 мм, засевали суспензией тест-культур бактерий с плотностью 10^6 КОЕ/мл. Затем в среде сверлом диаметром 9 мм вырезали лунку, в которую помещали 100 мкл испытываемых растворов. Бактерицидную активность оценивали по диаметру зоны подавления роста бактерий. Повторность трехкратная. Контролем служило развитие бактерий на питательной среде в присутствии растворителя ДМСО. Время инкубации 3 суток

при 26 °С. В качестве тест-культур использовали грамположительную бактерию *Bacillus subtilis* IB-54 и грамотрицательную – *Pseudomonas mandelii* IB-K14.

3.12 Оценка цитотоксической активности *in vitro*

Исследования проведены на материально-технической базе Института биохимии и генетики УФИЦ РАН в лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии. Все клеточные линии получены из Российской коллекции клеточных культур, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург. Цитотоксические свойства веществ определяли с помощью МТТ-метода *in vitro*. Для этого:

1) Нек293 высаживали по $18 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10 % FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 часа) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1 % ДМСО), инкубировали 48 часов при 37 °С, 5 % CO₂.

2) НСТ-116 высаживали по $8 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10 % FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 часа) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1 % ДМСО), инкубировали 48 часов при 37 °С, 5 % CO₂.

3) MCF-7 высаживали по $6 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10 % FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После инкубации 24 часа, вещества добавляли в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1 % ДМСО) инкубировали 48 часов при 37 °С, 5 % CO₂.

4) А-549 высаживали по $5 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 часа) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1 % ДМСО), инкубировали 48 часов при 37 °С, 5 % CO₂.

5) НерG2 высаживали по $18 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10 % FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 часа) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1 % ДМСО), инкубировали 48 часов при 37 °С, 5 % CO₂.

6) Jurkat высаживали по $50 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (RPMI, 10 % FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После ~24 часов добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1 % ДМСО), инкубировали 48 часов при 37 °C, 5 % CO₂.

7) THP-1 высаживали по $25 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (RPMI, 10 % FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После ~24 часов добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1 % ДМСО), инкубировали 48 часов при 37 °C, 5 % CO₂.

По окончании инкубации к клеткам добавляли коммерческий раствор PrestoBlue® в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Флуоресценцию красителя (степень редукции красителя) измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire® Multimode Plate Readers ("Perkin Elmer", США). Процент метаболической активности клеток рассчитывали по отношению к контролю, который принимали за 100 %, где клетки инкубировали в отсутствие соединений, но в присутствии растворителя ДМСО (0.1 %).

Вычисление значения IC₅₀, характеризующего параметры цитотоксичности (концентрация соединения, необходимая для 50 % ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*), построение графиков зависимости logC от % ингибирования и статистическую обработку данных проводили в программах Excel и GraphPad Prism v.5.0 (Miller, J.R., GraphPad Prism Version 4.0 Step-by-Step Examples, GraphPad Software Inc., San Diego CA, 2003).

3.13 Оценка антиоксидантной активности *in vitro*

Исследования проведены в Башкирском государственном медицинском университете на кафедре фундаментальной и прикладной микробиологии. Отбирают 0.1 мл и добавляют в тест-системы, в которых инициируется липопероксидация (ЛПО). Растворённые в ДМСО образцы (10 мг на 5 мл) добавляют к липидам, полученным из куриного желтка, содержащего

липопротеиновые комплексы, сходные с липидами крови. Желток смешивают с фосфатным буфером (20 мМ KH_2PO_4 , (2.72 г.), 105 мМ KCl (7.82 г.), приготовлен растворением в 1 литре воды с последующим титрованием насыщенным раствором KOH до pH 7.5 ед) в соотношении 1:5, гомогенизируют, доводят содержание белка до 1 мг на мл дальнейшим разведением (25 мл полученного гомогената на 1 л буфера). Отбирают 20 мл. Хемилюминесценцию инициируют добавлением 1 мл 50 мМ раствора сернокислого железа (1.39 г на 100 мл дистиллированной воды, подкисленной 0.1 мл 0,1 N HCl) при постоянном перемешивании, что приводит к окислению ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов, развивается хемилюминесценция, интегральный параметр свечения которой определён в условных единицах (1 у. е. = 5.1×10^5 квант/с). Время измерения 3 минуты.

3.14 Изучение противовоспалительного действия *in vivo* при экспериментальном остеоартрите

Протокол экспериментального исследования одобрен локальным этическим комитетом. После двухнедельного карантина в виварии НЦИЛС Волгоградского государственного медицинского университета животные случайным образом разделяют на группы по 7 животных в каждой: 1 – контрольная – с экспериментальным остеоартритом (ЭОА) коленного сустава, которая получала ДМСО в аналогичном опытным группам режиме, 2, 3, 4 и 5 – опытные – животные с экспериментальным остеоартритом коленного сустава, которым ежедневно перорально вводят производные индола **7g** в дозе 20 мг/кг, **10** – 20 мг/кг, **7f** – 16 мг/кг и препарат сравнения диклофенак – 18.5 мг/кг соответственно. Дозы веществ были эквимоларны диклофенаку. Коллаген-индуцированный остеоартрит коленного сустава воспроизводят поэтапно. Бычий коллаген II типа (СII) эмульгируют с равным объёмом неполного адъюванта Фрейнда. Затем эмульсию, содержащую СII (0.2 мл), вводят внутрикожно в корень хвоста крыс, чтобы вызвать воспаление (первичная иммунизация). На 7-й день после

первичной иммунизации такой же объем эмульсии вводят внутривенно в левую заднюю конечность крыс для усиления первичной иммунизации (вторая иммунизация). На следующий день после моделирования патологии животным один раз в день перорально в течение 5 дней вводят исследуемые производные индола. На следующий день после последнего введения у животных измеряют объем лап на плетизмометре (Ugo Basile, Италия). Лапу погружают в специальный резервуар с водой, после чего прибор фиксирует объем вытесненной жидкости в мл. Результаты отображаются на ЖК-экране. Рассчитывают разницу вытесненной из резервуара жидкости между здоровой и больной лапами в %. Результат сравнивают с таковым у контрольной группы. Статистическую обработку осуществляют с помощью пакета программ GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения проверяют по критерию Шапиро-Уилка. При сравнении показателей контрольной и опытных групп используют t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считают различия при $p < 0.05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе изучены мультикомпонентные реакции C(sp²)-Н-функционализации индолов и их производных (гетероауксина, грамина) формальдегидом и S-нуклеофилами или N,S-нуклеофилами (меркаптаны, сульфид натрия, сероуглерод, 1,2-аминотиолы) в трёх- и четырёхкомпонентных вариантах. В зависимости от строения субстрата и природы нуклеофила установлена возможность направленной функционализации индольного каркаса по положениям С-2 или С-3. Найдены эффективные каталитические системы (Р₂О₅ в ДХМ, пиридин, таурин, ZnCl₂·2Н₂О), обеспечивающие селективное образование целевых продуктов с выходами до 98 %. Впервые получен ряд новых тио- и аминометильных производных индола, включая 2- и 3-сульфанилметилиндола, дииндолилметилсульфиды, а также аннелированные трициклические системы – тетрагидро-1*H*-1,4,6-тиадиазоцино[4,3- α]индола. Разработаны четырёхкомпонентные реакции с участием сероуглерода и аминов, приводящие к 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамодитиоатам. На основе 2-сульфанилметилгетероауксина осуществлён направленный синтез гибридной молекулы, структурно близкой к нестероидному противовоспалительному препарату индометацину, содержащей индольный, пиразольный и сульфанилметильный фрагменты. Проведён первичный скрининг биологической активности синтезированных соединений. Выявлены соединения-лидеры с антимикробной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью, перспективные для дальнейшей разработки лекарственных агентов. Методами ВЭЖХ и HRMS идентифицированы промежуточные продукты и предложены вероятные механизмы изученных реакций. Таким образом, полученные в работе результаты вносят существенный вклад в развитие синтетической методологии C(sp²)-Н-функционализации N-гетероароматических соединений и имеют важное значение для органической и медицинской химии.

ВЫВОДЫ

1) Разработаны одnoreакторные методы синтеза новых N,O,S-содержащих ациклических и конденсированных систем на основе мультикомпонентной C(sp²)-H-функционализации индола и его производных (гетероауксин, грамин) формальдегидом и S- или N,S-нуклеофилами.

2) Предложен метод трёхкомпонентной C(sp²)-H-функционализации 1*H*-индола формальдегидом и меркаптанами в присутствии кислотного катализатора P₂O₅ в среде дихлорметана, позволяющий получать 3-сульфанилметилиндолы с выходами до 56 %. Показано, что в присутствии кислот Льюиса и Бренстеда (PdCl₂, H₃PO₄) преимущественно образуются ди(1*H*-индол-3-ил)метан и 1,3-оксатиолан. Также проработан метод тиометилирования гетероауксина формальдегидом и меркаптанами в среде пиридина, приводящий к 2-сульфанилметилгетероауксинам с выходами до 98 %.

3) Разработан метод получения ди(1*H*-индол-3-ил)метилсульфана взаимодействием 1*H*-индола с формальдегидом и сульфидом натрия или реакцией грамина с сульфидом натрия (выход 35 %) в кипящем *n*-бутаноле.

4) На основе реакции индола и его производных (гетероауксин, грамин) с формальдегидом и 1,2-аминотиолами (2-аминоэтантол, *L*-цистеин) разработан одnoreакторный способ синтеза аннелированных трициклических систем с выходами до 90 %, а также разработан метод получения 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамодитиоатов с выходами до 93 % на базе четырёхкомпонентной реакции 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и вторичными аминами (диметиламин, дибутиламин, морфолин) в присутствии катализаторов таурина или ZnCl₂·2H₂O в метаноле. Также предложен подход к синтезу индол-3-ил-метилкарбамодитиоаминоэтансульфоновой кислоты реакцией 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и таурином, промотируемой иодидом *N*-метилпиридиния.

5) Предложен многостадийный синтез гибридной молекулы на основе индола и пиразола через стадии этерификации, образования гидразидного

производного и последующей гетероциклизации, а также прямым взаимодействием 2-гидроксиэтилсульфанилметилгетероауксина с пиразолом в присутствии дициклогексилкарбодиимида (выходы 58–61 %).

б) По результатам первичного скрининга *in vitro* было установлено, что полученные соединения не проявляют цитотоксическую активность ($IC_{50} > 100$ мкМ). Соединением-лидером среди исследованных веществ антимикробной активности (фитопатогенные грибы и непатогенные бактерии) является 1*H*-индол-3-ил-метилдиметилкарбамодинитроат, антиоксидантной активности – 2-(4,6-диамино-1,3-пиримидин-сульфанилметил-гетероауксин (50.7 у.е.). Биологические испытания противовоспалительной активности *in vivo* показали, что трицикл гибридной молекулы грамина с *L*-цистеином проявляет активность на уровне препарата сравнения диклофенак.

Перспективными направлениями являются: создание на основе соединений-лидеров расширенных библиотек гибридных молекул с мультитаргетным действием; углублённое изучение молекулярных механизмов их противовоспалительной и антимикробной активности; распространение разработанных мультикомпонентных подходов на другие гетероциклические системы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

APCI (ХИАД) – Atmospheric Pressure Chemical Ionization (Химическая Ионизация при Атмосферном Давлении)

ESI (ИЭС) – Electrospray Ionization (Ионизация Электрораспылением)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

HRMS – High-Resolution Mass Spectrometry (Масс-спектрометрия высокого разрешения)

TEA (ТЭА) – triethylamine (триэтиламин)

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГХ-МС – тандем газожидкостной хроматографии и масс-спектрометрии

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

ДХМ – дихлорметан

ДЦК – 1,3-Дициклогексилкарбодиимид

ИК – инфракрасная спектроскопия

ЛПО – окисление липидов активными формами кислорода

МКР – многокомпонентная (мультикомпонентная) реакция

ТГФ – тетрагидрофуран

ЦОГ – циклооксигеназа

ЭА – этилацетат

ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ребров, В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 954 с.
2. Osipova, V.P. Organic sulfur derivatives and their metal complexes as promising pharmacologically active compounds / V.P. Osipova, N.T. Berberova. – DOI 10.1134/S1070328423600894 // Russian Journal of Coordination Chemistry. – 2023. – V. 49, № 2. – P. 196-232.
3. Ginguay, A. Indications and contraindications for infusing specific amino acids. (leucine, glutamine, arginine, citrulline and taurine) in critical illness / A. Ginguay, J.- P. De Bandt, L. Cynober. – DOI 10.1097/MCO.0000000000000255 // Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. – 2016. – V. 19. – P. 161-169.
4. Redox signaling regulated by electrophiles and reactive sulfur species / M. Nishida, Y. Kumagai, H. Ihara [et al.] – DOI 10.3164/jcbn.15-111 // Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. – 2016. – V. 58, № 2. – P. 91-98.
5. Scott, K.A. Analysis of US FDA-approved drugs containing sulfur atoms / K.A. Scott, J.T. Njardarson. – DOI 10.1007/s41061-018-0184-5 // Topics in Current Chemistry. – 2018. – V. 376, № 5. – P. 1-34.
6. Phytoalexins: implications in plant defense and human health / I. Sharma, A. Thakur, A. Sharma [et al.] – DOI 10.1007/978-981-16-4779-6 // Plant Secondary Metabolites. Physico-Chemical Properties and Therapeutic Applications / ed. by A.K. Sharma, A. Sharma. – Singapore: Springer Nature, 2022. – P. 329-353. – ISBN 978-981-16-4778-9.
7. The Molecular diversity of 1H-indole-3-carbaldehyde derivatives and their role in multicomponent reactions / G. Mohammadi Ziarani, S. Hasani, F. Mohajer, [et al.]. – DOI 10.1007/s41061-022-00379-5 // Topics in Current Chemistry. – 2022. – V. 380. – P. 24.

8. Zhang, M.Z. A review on recent developments of indole-containing antiviral agents / M.Z. Zhang, Q. Chen, G.F. Yang. – DOI 10.1016/j.ejmech.2014.10.065 // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – V. 89. – P. 421-441.
9. Padmapriya, M. Synthetic approaches, emerging applications, and challenges of indole-based five-membered heterocycles in medicinal chemistry / M. Padmapriya, S.S. Hakkimane, S.L. Gaonkar. – DOI 10.1007/s42452-025-06598-x // Discover Applied Sciences. – 2025. – V. 7. – P. 208.
10. Hydroxyalkylammonium salts of organylsulfanyl(sulfonyl)acetic acids – new stimulators of biological processes / A.N. Mirskova, G.G. Levkovskaya, R.G. Mirskov [et al.]. – DOI 10.1134/S1070428008100126 // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2008. – V. 44, № 10. – P. 1478-1485.
11. Seferoglu, Z. Synthesis and spectral properties of new hetarylazo indole dyes / Z. Seferoglu, N. Ertan. – DOI 10.1134/S1070428007070160 // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2007. – V. 43, № 7. – P. 1035-1041.
12. Nagornîi, D. C(sp³)–H sulfinylation of light hydrocarbons with sulfur dioxide via hydrogen atom transfer photocatalysis in flow / D. Nagornîi, F. Raymenants, N. Kaplaneris, T. Noël. – DOI 10.1038/s41467-024-49322-w // Nature Communications. – 2024. – V. 15. – P. 5246.
13. Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2,4-thiadiazole-1,2,4-triazole derivatives bearing amide functionality as anticancer agents / Y.J. Pragathi, R. Sreenivasulu, D. Veronica [et al.]. – DOI 10.1007/s13369-020-04626-z // Arabian Journal for Science and Engineering. – 2021. – V. 46. – P. 225-232.
14. Mageed, A.H. One-pot multicomponent synthesis, antibacterial and antiproliferative evaluation of indole derivatives / A.H. Mageed, M.I. Mohsin, S. Al-Sahaf. – DOI 10.1007/s11094-023-02875-4 // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2023. – V. 57, № 2. – P. 250-264.
15. Lignin-derived Brønsted acidic catalyst for the green synthesis of biologically relevant indole derivatives / B. Manikandan, B.I. Karikalan, P. Gopal [et al.]. – DOI 10.1007/s12039-024-02315-0 // Journal of Chemical Sciences. – 2024. – V. 136. – P. 78.

16. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of methyl indole-isoxazole carbohydrazide derivatives as multi-target anti-Alzheimer's agents / A. Iraj, P. Nikfar, M.N. Montazer [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-024-71729-0 // Scientific Reports. – 2024. – V. 14. – P. 21115.
17. Indoles and the advances in their biotechnological production for industrial applications / L. Ferrer, M. Mindt, V.F. Wendisch [et al.]. – DOI 10.1007/s43393-023-00223-x // Systems Microbiology and Biomanufacturing. – 2024. – V. 4. – P. 511-527.
18. Kumar, S. A brief review of the biological potential of indole derivatives / S. Kumar, S. Ritika. – DOI 10.1186/s43094-020-00141-y // Future Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2020. – V. 6, № 121. – P. 1-19.
19. Inhibitory effect of brassinin on TNF- α -induced vascular inflammation in human umbilical vein endothelial cells / B.H. Han, J.J. Yoon, E.S. Choi [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2017.7406 // Molecular Medicine Reports – 2017. – V. 16, № 5. – P. 6890-6895.
20. Алкалоиды гигантского злака *Arundo donax* L. Химия, структура, свойства, технология / С.Ф. Арипова, В.У. Хужаев, М.Г. Левкович [и др.]. – Ташкент: Fan va texnologiya, 2017. – 256 с.
21. Plant Hormones and Nutrient Deficiency Responses / F.J. Romera, C. Lucena, M.J. García [et al.] – DOI 10.1007/978-3-030-77477-6_2 // Hormones and Plant Response. Plant in Challenging Environments, vol. 2 / ed. by D.K. Gupta, F.J. Corpas. – Switzerland: Springer Nature, 2021. – P. 29-65. – ISBN 978-3-030-77476-9.
22. Enhancing celery's growth, production, quality, and nutritional status using tryptophan and glycine amino acids / A.M.M. El-Tanahy, S.H. Mahmoud, M.S.A.A. Elwahed [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-024-76421-x // Scientific Reports. – 2024. – V. 14. – P. 26571.
23. Assessment of cyanobacteria and tryptophan role in the alleviation of the toxic action of brominal herbicide on wheat plants / M.EA.H. Osman, A.M. Abo-

- Shady, R.M. Gaafar [et al.]. – DOI 10.1007/s10343-022-00785-1 // *Gesunde Pflanzen*. – 2023. – V. 75. – P. 785-799.
24. Improving productivity and chemical constituents of *Coriandrum sativum* L. under foliar application of tryptophan / H.M. Amer, M.S. Hussein, K.A. Khalid [et al.]. – DOI 10.1007/s42535-024-00875-7 // *Vegetos*. – 2024. – V. 37. – P. 1989-1996.
 25. The biosynthesis and genetic engineering of bioactive indole alkaloids in plants / Y. Huang, H. Tan, Z. Guo [et al.]. – DOI 10.1007/s12374-016-0032-5 // *Journal of Plant Biology*. – 2016. – V. 59. – P. 203-214.
 26. A key in vivo antitumor mechanism of action of natural product-based brassinins is inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase / T. Banerjee, J.B. Duhadaway, P. Gaspari [et al.]. – DOI 10.1038/sj.onc.1210939 // *Oncogene*. – 2008. – V. 27. – P. 2851-2857.
 27. Sulfur-Containing Compounds from Plants / V. Castro, M. Carpena, M. Fraga-Corral [et al.] – DOI 10.1007/978-3-031-18587-8 // *Natural Secondary Metabolites From Nature, Through Science, to Industry* / ed. by Carocho M., Heleno S.A., Barros L. – Switzerland: Springer Nature, 2023. – P. 363-402. – ISBN 978-3-031-18587-8.
 28. Glucosinolate-mediated inhibition of carbonic anhydrase IX: a study on turnip (*Brassica rapa*) and its potential in cancer prevention / E.M. Kamel, A.A. Allam, H.A. Rudayni [et al.]. – DOI 10.1007/s11483-025-09992-5 // *Food Biophysics*. – 2025. – V. 20, № 100. – P. 1-19.
 29. A novel dithiocarbamate derivative induces cell apoptosis through p53-dependent intrinsic pathway and suppresses the expression of the E6 oncogene of human papillomavirus 18 in HeLa cells / Y. Li, H. Qi, X. Li [et al.] – DOI 10.1007/s10495-015-1114-4 // *Apoptosis*. – 2015. – V. 20, № 6. – P. 787-795.
 30. Synthesis and investigation of antioxidant activity of the dithiocarbamate derivatives of 9,10-anthracenedione / V. Zvarych, M. Stasevysh, V. Lunin[et al.]. – DOI 10.1007/s00706-016-1839-y // *Monatshefte für Chemie*. – 2016. – V. 147. – P. 2093-2101.

31. Pedras, M.S.C. Synthetic inhibitors of the fungal. detoxifying enzyme brassinin oxidase based on the phytoalexins camalexin scaffold / M.S.C. Pedras, Z. Minic, V.K. Sarma-Mamillapalle. – DOI 10.1021/jf803666s // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2009. – V. 57, № 6. – P. 2429-2435.
32. Pedras, M.S.C. Pathogen inactivation of cruciferous phytoalexins: detoxification reactions, enzymes and inhibitors / M.S.C. Pedras, A. Abdoli. – DOI 10.1039/C7RA01574G // *RSC Advances*. – 2017. – V. 7. – P. 23633-23646.
33. Cytochromes P450 in the biosynthesis of glucosinolates and indole alkaloids / M. Nafisi, I.E. Sønderby, B.G. Hansen [et al.]. – DOI 10.1007/s11101-006-9004-6 // *Phytochemistry Reviews*. – 2006. – V. 5. – P. 331-346.
34. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 5-bromo derivatives of indole phytoalexins / M. Budovská, I. Selešová, V. Tischlerová [et al.] – DOI 10.1007/s00706-020-02693-4 // *Monatshefte für Chemie*. – 2020. – V. 151. – P. 1737-1758.
35. Antipredatory Defensive Roles of Natural Products from Marine Invertebrates / J.R. Pawlik. – DOI 10.1007/978-3-031-18587-8 // *Handbook of Marine Natural Products* / ed. by Fattorusso E., Gerwick W.H., Tagliatela-Scafati O. – London: Springer Nature, 2012. – P. 677-710. – ISBN 978-90-481-3833-3.
36. Humphrey, G.R. Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles / G.R. Humphrey, J.T. Kuethe. – DOI 10.1021/cr0505270 // *Chemical Reviews*. – 2006. – V. 106, № 7. – P. 2875-2911.
37. Phalloidin and DNase I-bound F-actin pointed end structures reveal principles of filament stabilization and disassembly / M.B. Sanders, P. Bieling, W. Oosterheert [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-024-52251-3 // *Nature Communications*. – 2024. – V. 15. – P. 7969.
38. Regulation of P450 TleB catalytic flow for the synthesis of sulfurcontaining indole alkaloids by substrate structure-directed strategy and protein engineering / X. Ge, Y. Long, J. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s11426-023-1755-4 // *Science China Chemistry*. – 2023. – V. 66. – P. 3232-3241.

39. Efficient preparation of unsymmetrical disulfides by nickel-catalyzed reductive coupling strategy / F. Wang, Y. Chen, W. Rao [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-022-30256-0 // Nature Communications. – 2022. – V. 13. – P. 2588.
40. (+)-Echinobetaine B: isolation, structure elucidation, synthesis and preliminary SAR studies on a new nematocidal betaine from a southern Australian marine sponge, *Echinodictyum* sp. / R.J. Capon, D. Vuong, M. McNally [et al.]. – DOI 10.1039/B414839H // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2005. – V. 3. – P. 118-122.
41. Cobalamin-dependent radical S-adenosyl-L-methionine protein functions with a partner to successively methylate tricyclic indole alkaloid for chuangxinmycin maturation and derivatization / S. Wang, J. Huang, Y. Du [et al.]. – DOI 10.1007/s11426-024-2188-x // Science China Chemistry. – 2025. – V. 68, № 1. – P. 308-316.
42. Липманн, В. Влияние тандамина, нового потенциального антидепрессанта, на механизмы поглощения биогенных аминов и связанную с ними активность / В. Липманн, Т.А. Пагсли. – DOI 10.1016/0006-2952(76)90366-X // Биохимическая Фармакология. – 1976. – Т. 25, № 10. – С. 1179-1186.
43. An improved synthetic process for ATX inhibitor Cudetaxestat (PAT-409) / X. Wei, H. Chen, S. Xing [et al.]. – DOI 10.1007/s11696-024-03862-z // Chemical Papers. – 2024. – V. 79, № 1. – P. 1407-1416.
44. Synthesis of 1,2-Disubstituted-3-thioindoles by the Madelung Reaction / G.K. Sterligov, M.A. Rasskazova, M.A. Topchiy [et al.]. – DOI 10.1134/S1070428025600779 // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2025. – V. 61, № 2. – P. 217-224.
45. Design, Molecular Modeling, Synthesis, and Anti-HIV-1 Activity of New Indolyl Aryl Sulfones. Novel Derivatives of the Indole-2-carboxamide / R. Ragno, A. Coluccia, G. La Regina [et al.]. – DOI 10.1021/JMO512490 // Journal of Medicinal Chemistry. – 2006. – V. 49, № 2. – P. 3172-3184.
46. Catalyst- and metal-free C(sp²)–H bond selenylation of (N-hetero)-arenes using diselenides and trichloroisocyanuric acid at room temperature / J.S. Neto, I.J.

- Granja, M.R. Scheide [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-023-41430-9 // Scientific Reports. – 2023. – V. 13. – P. 14251.
47. Synthesis and antibacterial activity of new hybrid derivatives of 5-sulfamoyl-1H-indole and 4-thiazolidinone groups / Ö. Güzel-Akdemir, M. Trawally, M. Özbek-Babuç [et al.]. – DOI 10.1007/s00706-020-02664-9 // Monatshefte für Chemie. – 2020. – V. 151. – P. 1443-1452.
 48. Three-Component Synthesis of Novel 5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indole Derivatives / D. Wan, J. Li, J. Liu [et al.]. – DOI 10.1134/S1070428024110174 // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2024. – V. 60, № 11. – P. 2290-2297.
 49. First total synthesis of 3a-hydroxy-1,1-dimethyl-5-((N-methylsulfamoyl)methyl)-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro pyrrolo[2,3-b]indol-1-ium 2,2,2-trifluoroacetate by mimicking the oxidative degradation pathway of sumatriptan / K. Sasmal, G. Ramachandran, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.rechem.2021.100173 // Results in Chemistry. – 2021. – V. 3. – P. 100173.
 50. Ramachanderan, R. Migraine drugs / R. Ramachanderan, S. Schramm, B. Schaefer. – DOI 10.1007/s40828-023-00178-5 // ChemTexts. – 2023. – V. 9, № 6. – P. 66.
 51. Novel 1-methoxyindole- and 2-alkoxyindole-based chalcones: design, synthesis, characterization, antiproliferative activity and DNA, BSA binding interactions / Z. Kudličková, P. Takáč, D. Sabolová [et al.]. – DOI 10.1007/s00044-020-02690-6 // Medicinal Chemistry Research. – 2021. – V. 30. – P. 897-912.
 52. Synthesis of new 5-bromo derivatives of indole and spiroindole phytoalexins / L. Očenášová, P. Kutschy, J. Gonda [et al.]. – DOI 10.1515/chempap-2015-0230 // Chemical Papers. – 2016. – V. 70, № 5. – P. 635-648.
 53. One-pot enantioselective synthesis of (S)-spirobrassinin and non-natural (S)-methylspirobrassinin from amino acids using a turnip enzyme / K. Ryu, S. Nakamura, S. Nakashima [et al.]. – DOI 10.1007/s11418-020-01468-9 // Journal of Natural Medicines. – 2021. – V. 75. – P. 308-318.
 54. Pedras, M.S.C. Toward the control of *Leptosphaeria maculans*: Design, synthesis, biological activity, and metabolism of potential detoxification inhibitors of the

- crucifer phytoalexin brassinin / M.S.C. Pedras, M. Jha. – DOI 10.1016/j.bmc.2006.03.014 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 14, № 14. – P. 4958-4979.
55. Synthesis of novel indole derivatives as promising DNA-binding agents and evaluation of antitumor and antitopoisomerase I activities / E.A. Lafayette, S.M. de Almeida, R.V. Santos [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejmech.2017.05.012 // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – V. 136. – P. 511-522.
 56. New formyl indole derivatives based on thiobarbituric acid and their nano-formulations; synthesis, characterization, parasitology and histopathology investigations / W.A. Abdelhalim, A.R. Rabee, S.M. Soliman [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-024-81683-6 // *Scientific Reports*. – 2025. – V. 15. – P. 299.
 57. Пат. DD129564A1 German Democratic Republic. Stabilisatoren fuer plaste, kohlenwasserstoffe und oele // Schlimper R.; заявитель и патентообладатель VEB Leuna-Werke «Walter Ulbricht»; заявл. 02.01.77; опубл. 25.01.78.
 58. Пат. US3931230A United States, МПК C07D209/14. 3-Substituted isotryptamine derivatives and process for their production // Zinnes H.; заявитель и патентообладатель Warner-Lambert Co.; заявл. 04.12.74; опубл. 01.06.76.
 59. Exploration of leads from bis-indole based triazine derivatives targeting human aldose reductase in diabetic type 2: in-silico approaches / M. Roney, A.R. Issahaku, N. Uddin [et al.]. – DOI 10.1007/s13205-024-04178-1 // *3 Biotech*. – 2025. – V. 15, № 5. – P. 16.
 60. Design, synthesis and antiviral activity of indole derivatives containing quinoline moiety / B. He, Y. Hu, Y. Qin [et al.]. – DOI 10.1007/s11030-024-10894-w // *Molecular Diversity*. – 2025. – V. 29. – P. 1091-1107.
 61. Anti-inflammatory indomethacin analogs endowed with preferential COX-2 inhibitory activity / N.H. Amin, M.T. El-Saadi, A.A. Hefny [et al.]. – DOI 10.4155/fmc-2018-0224 // *Future Medicinal Chemistry*. – 2018. – V. 10, № 21. – P. 2521-2535.
 62. Abdellatif, K.R. 3-Methyl-2-phenyl-1-substitutedindole derivatives as indomethacin analogs: design, synthesis and biological evaluation as potential

- anti-inflammatory and analgesic agents / K.R. Abdellatif, P.F. Lami, H.A. Omar. – DOI 10.3109/14756366.2015.1022174 // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2016. – V. 31, № 2. – P. 318-324.
63. Synthesis, pharmacological evaluation and molecular docking studies of n-[2-(1H-indol-3-yl)acetyl]arylsulfonohydrazides / K. Rubab, M.A. Abbasi, Aziz-ur-Rehman [et al.]. – DOI 10.1007/s11094-021-02476-z // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2021. – V. 55, № 7. – P. 318-324.
 64. Design, synthesis and anticancer activity studies of novel indole derivatives as Bcl-2/Mcl-1 dual inhibitors / Y. Liu, J. Li, G. Zhou [et al.]. – DOI 10.1007/s00044-022-02991-y // *Medicinal Chemistry Research*. – 2023. – V. 32. – P. 99-108.
 65. Synthesis and antioxidant activity of new C-3 sulfenyl indoles / C.C. Silveira, S.R. Mendes, J.R. Soares [et al.]. – DOI 10.1016/j.tetlet.2013.07.004 // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – V. 54. – P. 4926-4929.
 66. Design, synthesis, QSAR modelling and molecular dynamic simulations of N-tosyl-indole hybrid thiosemicarbazones as competitive tyrosinase inhibitors / Z. Batool, S. Ullah, A. Khan [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-024-75100-1 // *Scientific Reports*. – 2024. – V. 14. – P. 25754.
 67. 4-(Indol-3-yl) thiazole-2-amines and 4-(indol-3-yl)thiazole acylamines as novel antimicrobial agents: Synthesis, in silico and in vitro evaluation / S. Simakov, V. Kartsev, A. Petrou [et al.]. – DOI 10.3390/ph14111096 // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2021. – V. 14. – P. 1096.
 68. Jivani, A.J. Polar Solvent-Mediated Synthesis of Terminal Alkyne Derivatives of Thiazoles and Evaluation of Their Antidiabetic Activity / A.J. Jivani, K.M. Kapadiya, R.C. Khunt. – DOI 10.1134/S1070428021050067 // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – V. 57, № 5. – P. 801-808.
 69. Durgeswari, L.K. Synthesis, Characterization, and Antioxidant Properties of Novel 1-(4-Aryl-1,3-thiazol-2-yl)-2- {[1-(3-methylbut-2-en-1-yl) 1H-indol-3-yl]methylidene}hydrazines / L.K. Durgeswari, R.K. Ganta, Y.L. Murthy. – DOI

- 10.1134/S1070428021090232 // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – V. 57, № 9. – P. 1552-1558.
70. Jadeja, J.I. Synthesis, type II diabetes inhibitory activity and docking studies of novel thiazole molecules / J.I. Jadeja, M.M. Savant. – DOI 10.1007/s12039-023-02225-7 // Journal of Chemical Sciences. – 2023. – V. 135, № 106. – P. 11.
 71. Karuna, Ch. Design, synthesis and biological evaluation of amide derivatives of thiazole-indole-isoxazoles as anticancer agents / Ch. Karuna, Ch.V. Reddy, E. Laxminarayana. – DOI 10.1007/s11094-024-03073-6 // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2024. – V. 57, № 11. – P. 1732-1737.
 72. Cebeci, Y.U. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of indole-azole-fluoroquinolone hybrids with highly functionalized functional groups / Y.U., Cebeci. – DOI 10.1007/s13738-022-02734-1 // Journal of the Iranian Chemical Society. – 2023. – V. 20. – P. 1085-1094.
 73. Synthesis and biological activity studies of new hybrid molecules containing tryptamine moiety / H. Bektas, A. Demirbas, N. Demirbas [et al.]. – DOI 10.1007/s00044-010-9531-y // Medicinal Chemistry Research. – 2012. – V. 21. – P. 212-223.
 74. Synthesis and antibacterial activity of indole 3-substituted-[1,2,4] triazole derivatives / L. Zhu, S.Y. Tang, D.P. Chen [et al.]. – DOI 10.1007/s11696-022-02393-9 // Chemical Papers. – 2023. – V. 77. – P. 895-907.
 75. Synthesis, Anticancer Activity and Computational Docking Techniques of Some Novel Derivatives Based on Indole Bearing Oxadiazole–Triazole Moieties / G. Gogiseti, T.R. Allaka, U. Kanna [et al.]. – DOI 10.1134/S1068162023030111 // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2023. – V. 49, № 3. – P. 629-644.
 76. Dubba, A. Synthesis of Indole-1,3,4-oxadiazole Based Sulfonyl 1,2,4-Oxadiazole Derivatives as EGFR Targeting Anticancer Agents / A. Dubba, S.K. Koppula. – DOI 10.1134/S1070363223110178 // Russian Journal of General Chemistry. – 2023. – V. 93, № 11. – P. 2866-2873.
 77. Synthesis of novel indole derivatives containing double 1,3,4-oxadiazole moiety as efficient bactericides against phytopathogenic bacterium *Xanthomonas oryzae*

- / K. Tian, X.Q. Li, L. Zhang [et al.]. – DOI 10.1007/s11696-018-0555-y // Chemical Papers. – 2019. – V. 73. – P. 17-25.
78. Exploring the Mechanisms of Indole-Oxadiazole Benzamide Hybrids as Tyrosinase Inhibitors: Insights from Lineweaver-Burk Plot Analysis and Computational Studies / M. Nazir, U. Khan, M. Jahangir [et al.] – DOI 10.1134/S106816202406013X // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2024. – V. 50, № 6. – P. 2325-2343.
 79. S-Alkylated/aralkylated 2-(1H-indol-3-yl-methyl)-1,3,4-oxadiazole-5-thiol derivatives. 1. Synthesis and characterization / K. Rubab, M.A. Abbasi, Aziz-ur-Rehman [et al.]. – DOI 10.4314/tjpr.v15i7.23 // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2016. – V. 15, № 7. – P. 1515-1524.
 80. New indole based hybrid oxadiazole scaffolds with N-substituted acetamides: as potent anti-diabetic agents / M. Nazir, M.A. Abbasi, Aziz-ur-Rehman [et al.]. – DOI 10.1016/j.bioorg.2018.08.010 // Bioorganic Chemistry. – 2018. – V. 81. – P. 253-263.
 81. Discovery of indole-3-acetic acid derivatives containing 1,3,4-thiadiazole thioether and amide moieties as novel antibacterial agents / C. Tang, J. Shao, C. Si [et al.]. – DOI 10.1007/s10593-024-03298-z // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2024. – V. 60, № 1/2. – P. 92-98.
 82. Exploring indole-based thiadiazole derivatives as potent acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzyme inhibitors / M. Taha, F. Rahim, N. Uddin [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.065 // International Journal of Biological Macromolecules. – 2021. – V. 188. – P. 1025-1036.
 83. Synthesis, in vitro biological evaluation and in silico molecular docking studies of indole based thiadiazole derivatives as dual inhibitor of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase / S. Khan, S. Iqbal, M. Taha [et al.]. – DOI 10.3390/molecules27217368 // Molecules. – 2022. – V. 27. – P. 7368.
 84. Indole-coumarin-thiadiazole hybrids: An appraisal of their MCF-7 cell growth inhibition, apoptotic, antimetastatic and computational Bcl-2 binding potential / P.R. Kamath, Dh. Sunil, M.M. Joseph [et al.]. – DOI

- 10.1016/j.ejmech.2017.05.032 // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – V. 136. – P. 442-451.
85. Simple Synthetic Method for 1-Hydroxyindole and Its Application to 1-Hydroxytryptophan Derivatives / M. Somei, T. Kawasaki, M. Tabata [et al.]. – DOI 10.3987/COM-14-S(K)74 // Heterocycles. – 2015. – V. 90, № 2. – P. 1038-1071.
86. Poppelsdorf, F. Reactions of thiols and thioethers. Part I. An analogue of the Mannich reaction involving thiols, formaldehyde, and active methylene or methylidyne compounds / F. Poppelsdorf, S.J. Holt. – DOI 10.1039/JR9540001124 // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1954. – P. 1124.
87. β -Acylethylation with Ketonic Mannich Bases. The Synthesis of Some Diketones, Ketonic Sulfides, Nitroketones and Pyridines / N.S. Gill, K.B. James, F. Lions [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1952. – V. 74, № 19. – P. 4923.
88. Пат. DE3907974A1 Germany, МПК C07D401/06. Indolderivate // Boettcher H.; заявитель и патентообладатель MERCK PATENT GMBH; заявл. 03.11.89; опубл. 09.13.90.
89. Licari, J.J. Reactions of Gramine with Sulfur Compounds / J.J. Licari, G. Dougherty. – DOI 10.1021/ja01644a060 // Journal of the American Chemical Society. – 1954. – V. 76, № 15. – P. 4039-4040.
90. A revised structure for the marine bromoindole derivative citorellamine / R.M. Moriarty, D.M. Roll, Y.Y. Ku [et al.]. – DOI 10.1016/s0040-4039(01)80979-5 // Tetrahedron Letters. – 1987. – V. 28, № 7. – P. 749-752.
91. Roll, D.M. Citorellamine, a new bromoindole derivative from *Polycitorella mariae* / D.M. Roll, C.M. Ireland. – DOI 10.1016/s0040-4039(00)98719-7 // Tetrahedron Letters. – 1985. – V. 26, № 36. – P. 4303-4306.
92. Nucleophilic substitution reaction of 1-methoxy-6-nitroindole / K. Yamada, T. Kawasaki, T. Fujita [et al.]. – DOI 10.3987/COM-02-S(M)14 // Heterocycles. – 2001. – V. 55, № 6. – P. 1151-1159.

93. Benghiat, E. Synthesis of s-3-indolemethyl derivatives of 5'-deoxy-5'-thioadenosine / E. Benghiat, P.A. Crooks. – DOI 10.1002/jhet.5570200229 // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1983. – V. 20, № 2. – P. 423-425.
94. Synthesis, antioxidant and cytoprotective activity evaluation of C-3 substituted indole derivatives / B. Jasiewicz, W. Kozanecka-Okupnik, M. Przygodzki [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-021-94904-z // Scientific Reports. – 2021. – V. 11. – P. 15425.
95. Kreutzkamp, N. Über die Umsetzung von Schwefelkohlenstoff mit Mannich-Basen / N. Kreutzkamp, H.Y. Oei, H. Peschel. – DOI 10.1002/ardp.19713040903 // Archiv der Pharmazie. – 1971. – V. 304, № 71. – P. 649-654.
96. Masui, H. Verification of preparations of (1*H*-indol-3-yl)methyl electrophiles and development of their microflow rapid generation and substitution / H. Masui, S. Kanda, S. Fuse. – DOI 10.1038/s42004-023-00837-1 // Communications Chemistry. – 2023. – V. 6, № 47. – P. 1-9.
97. Fuse, S. Rapid and Mild Nucleophilic Substitution of a Highly Active (Indol-2-yl)methyl Electrophile in a Microflow Reactor / S. Fuse, Y. Matsuura, N. Yamasaki. – DOI 10.1055/s-0043-1775370 // Synthesis. – 2024. – V. 56, № 17. – P. 2663-2669.
98. Design, Synthesis and Biological Activity of Novel Substituted 2-Aryl Sulfonyl Methyl Tryptamines as Potential 5-HT₆ Receptor Ligands / R.V. Nirogi, T.R. Bandyala, J.B. Konda [et al.] // Der Pharma Chemica. – 2012. – V. 4. – P. 1567.
99. Base-Mediated Reductive Coupling of Indole-3-tosylhydrazone with Thiols/Boronic Acids: Facile Synthesis of 3-(phenylthio)methyl/benzyl Indole Derivatives / I. Khan, A. Sharma, P. Kamboj [et al.]. – DOI 10.1002/slct.201903863 // ChemistrySelect. – 2020. – V. 5. – P. 591-600.
100. Armstrong, E.L. Scandium Triflate-Catalyzed Nucleophilic Additions to Indolylmethyl Meldrum's Acid Derivatives via a Gramine-Type Fragmentation: Synthesis of Substituted Indolemethanes / E.L. Armstrong, H.K. Grover, M.A. Kerr. – DOI 10.1021/jo4017524 // Journal of Organic Chemistry. – 2013. – V. 78, № 20. – P. 10534-10540.

101. Пат. WO2021000935A1 WIPO (PCT), МПК C07F9/6561. Hpk1 inhibitors and uses thereof // Zhong W.; заявитель и патентообладатель World Intellectual Property Organization; заявл. 07.03.20; опубл. 01.07.21.
102. Pedras, M.S.C. The cruciferous phytoalexins rapalexin A, brussalexin A and erucalexin: Chemistry and metabolism in *Leptosphaeria maculans* / M.S.C. Pedras, V.K. Sarma-Mamillapalle. – DOI 10.1016/j.bmc.2012.05.020 // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2012. – V. 20. – P. 3991-3996.
103. Synthesis of 3R2aryl 4,6dinitroindoles and specific features of their reactions with anionic nucleophiles / M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, V.V. Kachala [et al.]. – DOI 10.1007/s11172-007-0250-6 // Russian Chemical Bulletin. – 2007. – V. 56, № 8. – P. 1603-1607.
104. Ma, X. Recent developments in one-pot stepwise synthesis (OPSS) of small molecules / X. Ma, W. Zhang. – DOI 10.1016/j.isci.2022.105005 // iScience. – 2022. – V. 25. – P. 105005.
105. MERCK. The 12 Principles of Green Chemistry: [сайт]. – URL: https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/technical-documents/technical-article/analytical-chemistry/green-chemistry-principles?srsId=AfmBOorN4pcCq2udJAQmsYDg1lC23_2NX_XZ9CQgkr6zlN5vXnu3w3W7A (дата обращения 12.07.2025)
106. Selective one pot multicomponent green synthesis of 3-[(aryl)(arylothio)methyl]-1H-indole derivatives utilizing enhanced Lewis acidic sites of Surfactant-assisted ZnO catalyst / V.B. Sangale, R.M. Jagtap, B.P. Mali [et al.]. – DOI 10.1002/slct.202300736 // ChemistrySelect. – 2023. – V. 8, № 19. – P. 1-14.
107. Indole derived “turn-on” fluorometric probe for dual detection of Hg²⁺ and Cu²⁺ ions at nanomolar level / A.A. Dar, A.K. Dwivedi, P.K. Iyer [et al.]. – DOI 10.22034/AJGC.2018.57071 // Asian Journal of Green Chemistry. – 2018. – V. 25. – P. 171-180.
108. Khorshidi, A. Sulfuric acid functionalized MCM-41 coated on magnetite nanoparticles as a recyclable core-shell solid acid catalyst for three-component

- condensation of indoles, aldehydes and thiols / A. Khorshidi, S. Shariati. – DOI 10.1039/c4ra05550k // RSC Advances. – 2014. – V. 4. – P. 41469-41475.
109. Nikoofar, K. Zirconium oxy dichloride octahydrate: a green Lewis acid catalyst for the synthesis of novel 3-[(alkyl/arylthio)(aryl)methyl]-1H-indoles / K. Nikoofar, S. Gorji. – DOI 10.1007/s11164-016-2521-z // Research on Chemical Intermediates – 2016. – V. 42. – P. 7111.
 110. Boronic Acid Accelerated Three-Component Reaction for the Synthesis of α -Sulfanyl-Substituted Indole-3-acetic Acids / A. Das, K. Watanabe, H. Morimoto [et al.]. – DOI 10.1021/acs.orglett.7b02727 // Organic Letters. – 2017. – V. 19. – P. 5794-5797.
 111. Base-Promoted Three-Component One-Pot Synthesis of 3- (Thiomethyl)indoles with Paraformaldehyde under Aqueous Conditions / F. Xiao, S. Yuan, H. Huang [et al.]. – DOI 10.1055/s-0037-1611023 // Synlett. – 2018. – V. 29. – P. 2693-2696.
 112. Oligomerization of indole derivatives with incorporation of thiols / F. Mutulis, A. Gogoll, I. Mutule [et al.]. – DOI 10.3390/molecules13081846 // Molecules. – 2008. – V. 13. – P. 1846-1863.
 113. Каталитическое тиометилирование индолов / В.Р. Ахметова, Д.В. Леонтьев, Н.С. Ахмадиев [и др.]. // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2024. – Т. 73, № 7. – С. 1962-1967.
 114. A one-pot thiomethylation of pyrrole and indoles / V.R. Akhmetova, D.V. Leont'ev, E.M. Galimova [et al.]. – DOI 10.1007/s10593-024-03278-3 // Chemistry of Heterocycles Compounds. – 2023. – V. 59. – P. 826.
 115. C(sp²)-Thio- and amino-methylated indole derivatives: *one-pot* synthesis, evaluation of cytotoxic and anti-inflammatory activity / V.R. Akhmetova, D.V. Leont'ev, N.S. Akhmadiev [et al.]. – DOI 10.1007/s00044-026-03582-x // Medicinal Chemistry Research. – 2026. – V. 35. – P. 1330-1334.
 116. Фролова, О.В. Мультикомпонентная реакция индола с формальдегидом и сульфидом натрия / О.В. Фролова, Д.В. Леонтьев, В.Р. Ахметова // Сборник

- тезисов X Всероссийской молодежной конференции: Уфа, 22–23 мая 2025 г. – Уфа: РИЦ УУНиТ, 2025. – С. 144.
117. Масс-спектральные методы и высокоэффективная жидкостная хроматография в изучении реакции индола с формальдегидом, сероуглеродом и анилином / Д.В. Леонтьев, Е.А. Парамонов, О.А. Трапезникова [et al.] – DOI 10.15643/swipс-2025-18 // Научные труды Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН. – 2025. – Т. 3, № 2. – С. 65-70.
 118. Multicomponent Reaction of Indole with Formaldehyde, Carbon Disulfide, and Amines / V.R. Akhmetova, D.V. Leont'ev, V.R. Nigmatullina [et al.]. – DOI 10.1134/S1070363225604260 // Russian Journal of General Chemistry. – 2025. – V. 95. – P. 2691-2698.
 119. 2-(Sulfanylmethyl)indol-3-yl Acetic Acid Derivatives: Synthesis and *In Silico* Prediction of Anti-Inflammatory Activity / V.R. Akhmetova, D.V. Leont'ev, N.S. Akhmadiev [et al.]. – DOI 10.1134/S1070363223140190 // Russian Journal of General Chemistry. – 2023. – V. 93. – P. 106-114.
 120. OSIRIS Property Explorer, Idorsia Pharmaceuticals Ltd: [сайт]. – URL: http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/Property_explorer/index.html (дата обращения 26.10.2025)
 121. GUSAR Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC): [сайт]. URL: <http://www.way2drug.com/gusar/references.html> (дата обращения 10.11.2025)
 122. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility / G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom [et al.]. – DOI 10.1002/jcc.21256 // Journal of Computational Chemistry. – 2009. – V. 30. – P. 2785-2791.
 123. In vitro cytotoxic and antioxidant activity of 1,2,3,4-tetrahydropyridine-3,5-dicarboxylic acid derivatives / N.N. Gibadullina, A.R. Mukhamedyarova, R.Yu. Khisamutdinova [et al.]. – DOI 10.1007/s11094-026-03499-0 // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2025. – V. 59, № 10. – P. 1113-1118.

124. Фархутдинов, Р.Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминомере ХЛ-003 / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдорадзе // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ: сборник докладов научно-практического семинара «Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения», Москва, 14-15 сентября 2004 г. // Москва: РУДН, 2005. – С. 123–132 / 147–155.
125. Пат. RU2024134109 РФ, МПК C07D209/18. Сульфанилметилзамещённые производные индол-3-ил-уксусной кислоты, обладающие антиоксидантной активностью // Ахметова В.Р.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр российской академии наук; заявл. 14.11.24; опубл. 01.12.25.
126. Леонтьев, Д.В. Синтез и антиоксидантные свойства серосодержащих производных индола / Д.В. Леонтьев, К.С. Мочалов, В.Р. Ахметова // «MedChemSchool-2025»: тезисы докладов III Всероссийской школы-конференции по медицинской химии для молодых ученых: Уфа, 23-27 июня 2025 г. – Уфа: РИЦ УУНиТ, 2025. – С. 107
127. An improved one-pot multicomponent strategy for the preparation of thiazoline, thiazolidinone and thiazolidinol scaffolds / K. Appalanaidu, T. Dadmal, J.N. Babu [et al.]. – DOI 10.1039/c5ra17278k // RSC Advances. – 2015. – V. 5. – P. 88063-88069.