

На правах рукописи



АКУЛОВА АЛЕСЯ СЕРГЕЕВНА

**СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ КЕТОНИТРИЛОВ АНАЛОГОВ
2-(1*H*-ИНДОЛ-3-ИЛ)АЦЕТАМИДОВ БЛИЗКИХ ПО
СТРУКТУРЕ АЛКАЛОИДАМ ИНДОЛЬНОГО РЯДА**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Ставрополь – 2026

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

**Научный
руководитель:**

Кандидат химических наук, доцент
Аксенов Дмитрий Александрович

**Официальные
оппоненты:**

Доктор химических наук, профессор РАН
Газизов Альмир Сабирович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», обособленное структурное подразделение «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова», ведущий научный сотрудник лаборатории ЭОС им. А.Н Пудовика

Кандидат химических наук, доцент

Рубцов Александр Евгеньевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», ведущий научно-исследовательской лабораторией органического синтеза

**Ведущая
организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Защита состоится «30» мая 2026 года в 14:00 на заседании диссертационного совета 24.2.398.05 при ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1, корп. 20, ауд. 312.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте СКФУ по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1:
https://ncfu.ru/upload/medialibrary/794/b3isk4xirz9h3kpi3zrqrcexqqzmnnoqk/Dissertatsiya_Akulova-A.S.pdf

С авторефератом можно ознакомиться на сайте СКФУ:

<https://ncfu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/obyavleniya-o-zashchite-dissertatsiy/34809/>

Автореферат разослан « » апреля 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.398.05,
кандидат химических наук



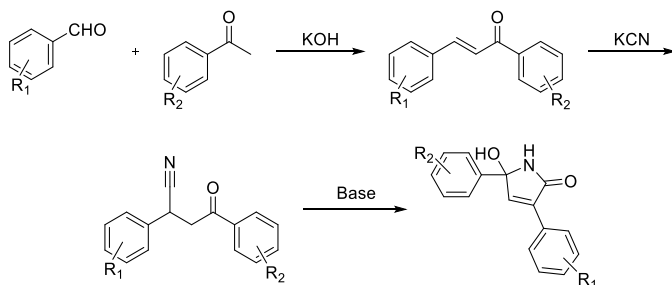
Е. В. Александрова

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Современная медицина добилась впечатляющих успехов в борьбе с раком, но это заболевание по-прежнему остаётся одним из самых сложных для лечения. Причина в том, что опухоли отличаются огромным биологическим разнообразием и сложностью и найти препарат, который бы точно поражал только раковые клетки пока не удаётся. Сегодня врачи делают ставку на таргетную терапию: лекарства нацелены на конкретные белки, ферменты или сигнальные пути в опухолевых клетках. Но проблема в том, что эти клетки умеют быстро адаптироваться к современным препаратам. К тому же они быстро мутируют, усиливают системы детоксикации и буквально «выталкивают» из себя лекарства. Таким образом, даже самые современные препараты со временем перестают действовать. Поэтому учёные активно ищут новые соединения, которые смогут либо предотвратить развитие устойчивости, либо преодолеть уже возникшую резистентность. Это одна из главных задач современной медицинской химии.

В составе самых перспективных препаратов от данного заболевания присутствуют алкалоиды индольного ряда как синтетического, так и природного происхождения. Также ранее на нашей кафедре была получена группа соединений 2-(индол-3-ил)ацетогидроксамовых кислот и 2-(1*H*-индол-3-ил)ацетамидов, которые показали высокую биологическую активность в отношении лечения глиомы и многим другим линиям рака.

Ранее на нашей кафедре был разработан селективный метод получения цианокетонов путем двухстадийного синтеза из коммерчески доступных альдегидов и кетонов посредством кротоновой конденсации и дальнейшим гидроцианированием. Изучая свойства данных структур, была проведена внутримолекулярная циклизация в щелочной среде до получения производных γ -лактама (схема 1).



Высокая реакционная способность этих соединений делает их перспективными для функционализации индолов с целью получения структур, структурно близких к выявленным нами саффолам.

Поэтому **целью этой работы** было синтез аналогов 2-(1*H*-индол-3-ил)ацетамидов близких по структуре алкалоидам индольного ряда, используя новые химические трансформации 2,4-диарилоксибутиронитрилов. Поиск среди полученных веществ соединений с высокой противораковой активностью.

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

1. Синтез 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов, 4-((1*H*-индол-4-ил)метил)-5-гидрокси-3,5-диарил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов и других исходных соединений;
2. Исследование реакции индолов с 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онами;
3. Разработка метода синтеза полициклических структур – аналогов лизергиновой кислоты;
4. Исследование перегруппировки 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны;
5. Разработка метода синтеза 5-гидрокси-4-(1*H*-индол-3-ил)-3,5-диарил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов;
6. Разработка метода синтеза пауллонов;
7. Исследование противоопухолевой активности полученных соединений.

Научная новизна и практическая значимость. В основе диссертации лежит развитие подхода, связанного с реакционной способностью 2,4-диарилоксибутиронитрилов (β -цианокетонов). Основное внимание уделялось методам получения, используя данные вещества, новых соединений, содержащих индольный фрагмент. Изучено применение реакции Фриделя-Крафтса с участием 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов с различными электронообогатенными аренами, включая индолы. Это исследование позволило разработать методы синтеза 5-(1*H*-индол-3-ил)-3,5-диарил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов и 9,9-дигидро-2*H*-индоло[7,6,5-*cd*]индол-8(6*H*)-онов - аналогов лизергиновой кислоты. Открыта новая реакция - перегруппировки 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны. Эта перегруппировка может быть реализована как по *one-pot* процесс, исходя из индолов и 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов. Найден способ окисления 4-индолил-3-пирролин-2-онов. Разработан новый подход к синтезу соединений ряда пауллона из *o*-аминоцианокетонов. Часть полученных соединений была изучена на предмет биологической активности по отношению к различным линиям раковых клеток, найдено несколько перспективных соединений. Именно это и определяет новизну, оригинальность и практическую значимость диссертационной работы.

Методология и методы. В работе применены стандартные подходы органического синтеза и современные физико-химические аналитические методы

анализа: ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия (^1H и ^{13}C), масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ. Условия реакций оптимизированы; для разделения и очистки продуктов использованы колоночная хроматография и перекристаллизация.

На защиту выносятся:

1. Реакции индолов с 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онами;
2. Новый подход к синтезу полициклических индольных структур путем конденсации Кневенагеля индол-4-карбальдегида и различных кетонитрилов;
3. Однореакторный синтез 4-индолил-3-пирролин-2-онов из 5-индолил-3-пирролин-2-онов путем новой арильной перегруппировки.
4. Способ окисления 4-индолил-3-пирролин-2-онов;
5. Новый подход к получению пауллонов из *o*-аминоцианокетонов;
6. Биологическая активность полученных соединений.

Достоверность полученных результатов. Все синтезированные гетероциклы, а также промежуточные вещества были охарактеризованы с помощью ^1H , ^{13}C ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад автора. Автор выполнял синтез 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов, 2,4-диарилоксибутиронитрилов, 5-гидрокси-4-(1*H*-индол-3-ил)-3,5-диарил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов, 5-(1*H*-индол-3-ил)-3,5-диарил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов, 7-фенил-7,12-дигидробензо[2,3]азепино[4,5-*b*]индол-6(5*H*)-онов, 7,9-диарил-2,6,9,9-тетрагидро-8*H*-индоло[7,6,5-*cd*]индол-8-онов, осуществлял сбор, систематизацию и анализ литературных данных, принимал участие в постановке целей и задач исследования, обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций.

Апробация работы. Материалы работы докладывались на научных конференциях: Всероссийская научная конференция Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (Сочи, 2022, Домбай, 2023, Красновидово, 2024), VII Северо-Кавказский симпозиум по органической химии (Ставрополь, 2024), Всероссийская конференция «Актуальные проблемы функциональных материалов» (Ставрополь, 2025).

Публикации¹. Основное содержание работы нашло отражение в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 8 тезисах докладов международных и всероссийских конференций.

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

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

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы. Работа изложена на 164 страницах, иллюстрирована 62 схемой, 5 таблицами и 7 рисунками.

В первой главе рассмотрены литературные данные по синтезу и некоторым реакциям 4-оксобутиронитрилов. Литературный обзор содержит 82 ссылок на литературу. Вторая глава – обсуждение результатов; третья – экспериментальная часть. В конце работы представлены выводы и библиографический список, содержащий 153 литературных ссылок.

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

Основное содержание работы

1. Применение реакции Фраделя-Крафтса в синтезе ранее неизвестных 5-индолил-3-пирролин-2-онов

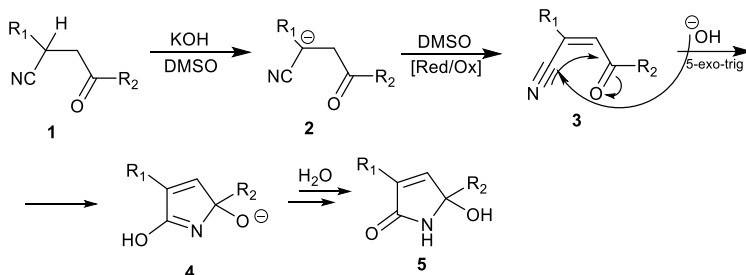
Широкий спектр производных индола, как встречающихся в природе, так и синтетических, уже давно является ценным источником потенциальных разработок для новых терапевтических средств, поскольку большинство индолов обладают биологической активностью против болезни Альцгеймера, а также обладают в противоопухолевым, противовирусным, противотуберкулезным, противомаларийным и антибактериальным свойствами.

Для сборки желаемых азотсодержащих гетероциклических структур нами решено было использовать синтетические эквиваленты *бис*-электрофильного 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-иум-4-илиевого синтона для быстрой сборки бициклических и трициклических гетероциклических каркасов.

Для синтеза желаемых 5-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов была выбрана стратегия внутримолекулярной циклизации 2,4-диарил-4-оксобутиронитрила **1** в условиях щелочного катализа.

Мы предполагаем, что описанная трансформация будет осуществляться в соответствии со следующим механизмом. Первоначальное расщепление кислотной α -СН-связи нитрила под действием основания приводит к образованию анионного фрагмента **2**, который далее подвергается окислению в присутствии ДМСО. Полученный акрилонитрил **3** затем подвергается нуклеофильной атаке гидроксид-иона, запускающей последующую циклизацию с образованием 5-гидрокси-2*H*-пиррол-2-ола **4**. Протонирование водой с последующей таутомеризацией имидиновой кислоты в лактам позволило получить продукт **5** (схема 2).

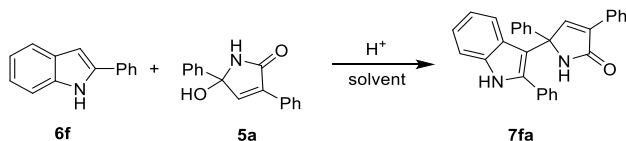
Схема 2



Мы предположили, что взаимодействие 5-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онов **5** с гетероцическими донорными аренами, такими как индол, приведет нас к образованию ранее неизвестных 4-(индол-3-ил)бутирамидов, которые в свою очередь могут быть интересны в медицинской химии в области борьбы с онкологией.

Для оптимизации и подбора условий реакции Фриделя-Крафтса для данной системы были выбраны 2-фенилиндол и 5-гидрокси-3,5-дифенил-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-он.

Таблица 1 - Оптимизация реакции 5-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пиррола **5a** с 2-фенилиндолом **6f**.

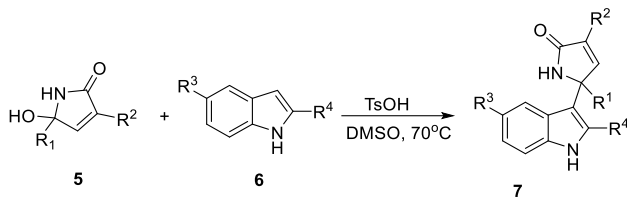


№	Кислота (экв)	Растворитель	Температура, °C	Выход, % ^a
1	-	Ксилол	MW, 100	11
2	H ₂ SO ₄	CH ₂ Cl ₂	Кипячение	0
3	CH ₃ COOH	-	70	0
4	H ₃ PO ₄	-	70	0
5	MsOH	-	70	0
6	TsOH	-	70-110	0
7	TsOH	EtOH	Кипячение	0
8	TsOH (4 экв.)	EtOH	MW, 100	17
9	TsOH (8 экв.)	DMSO	50	37
10	TsOH (6 экв.)	DMSO	80	38
11	TsOH (4 экв.)	DMSO	80	35
12	TsOH (2 экв.)	DMSO	70	45
13	TsOH (1 экв.)	DMSO	70	55
14	-	DMSO	80-120	-
15	-	Xylene	Кипячение	-

Первоначальные эксперименты, заключались в воспроизведении условий реакции ранее опубликованной сотрудниками нашей лаборатории работы, используя ксилол в качестве высококипящего растворителя в микроволновом реакторе, мы получили желаемый продукт, но с низким выходом в 11% (таблица 1, строка 1). Последующую оптимизацию проводили в различных кислотах Льюиса и Бренстеда как в растворителях, так и без них (строки 2-7), но такое изменение условий не дало никакого эффекта. Использование *n*-толуолсульфоновой кислоты (TsOH) в этаноле (EtOH) в микроволновом реакторе дало первый положительный результат, поскольку выход увеличился до 17% (строка 8). Переход на диметилсульфоксид (DMSO) и нагрев на масляной бане улучшил выход продукта до 37% (строка 9). Варьируя количество TsOH (строки 10-12), мы добились достойного результата, используя один эквивалент TsOH (строка 13). Выход составил 55%.

Имея в распоряжении оптимизированные условия протекания реакции, мы наработали библиотеку соединений с различными заместителями. Как видно из **схемы 3**, реакция, по-видимому, достаточно универсальна к различным заместителям как в индолах **6**, так и в 5-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пирролах **5**. Выход составил 37-62%.

Схема 3



5a: R¹=R²=Ph

5o: R¹=4-MeC₆H₄ R²=Ph

5p: R¹=4-MeC₆H₄ R²=4-EtC₆H₄

5q: R¹=Ph R²=4-ClC₆H₄

5r: R¹=Ph R²=4-Me₂NC₆H₄

5s: R¹=naph R²=Ph

5t: R¹=5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl R²=2-ClC₆H₄

6f: R³=H R⁴=Ph

6g: R³=H R⁴=4-MeC₆H₄

6h: R³=H R⁴=3,4-diMeC₆H₃

6i: R³=H R⁴=4-MeOC₆H₄

6b: R³=H R⁴=Me

6j: R³=H R⁴=naph

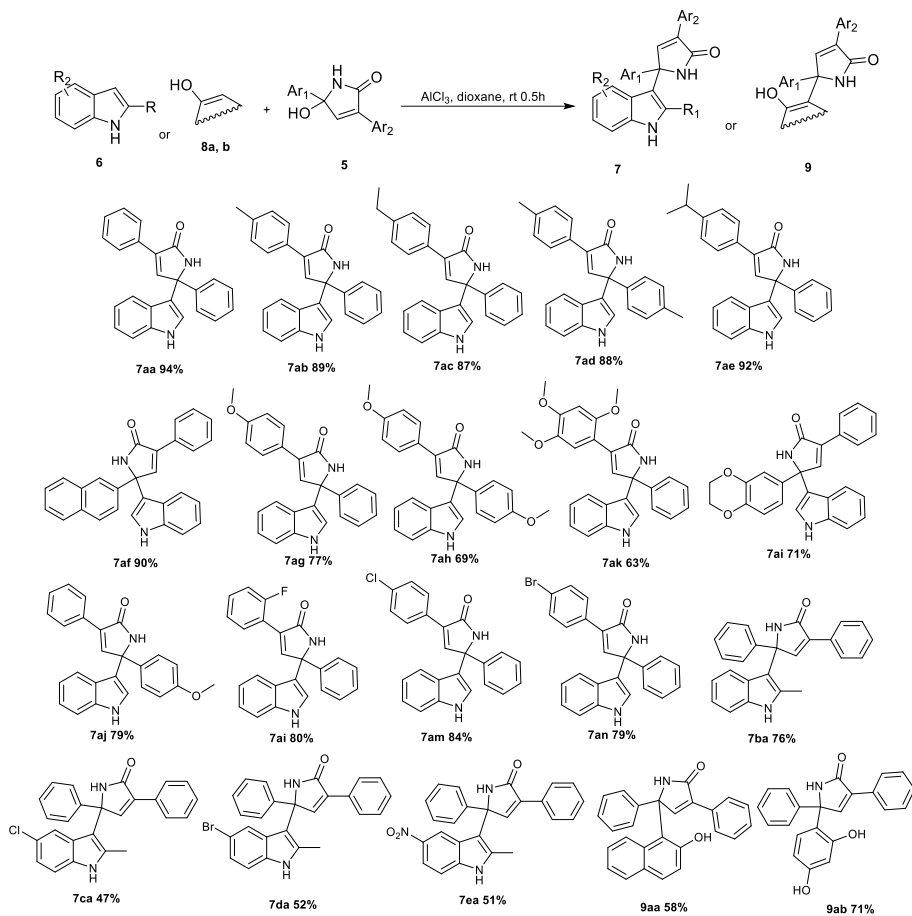
6k: R³=H R⁴=5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl

6l: R³=i-Pr R⁴=Ph

Для сравнения и наработки более обширной библиотеки соединений для исследования биологической активности, мы решили осуществить реакцию незамещенного индола **6a** с 5-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пирролами **5**. Здесь мы использовали новые условия на основе кислоты Льюиса (AlCl₃). Для синтеза незамещенных индолов этот катализатор оказался более эффективным по сравнению с катализом на основе *n*-толуолсульфоновой кислоты, как было описано ранее. Также мы обнаружили, что реакция протекает аналогично с неиндольными электронобогатыми

ароматическими соединениями, такими как β -нафтол **8a** и резорцин **8b**, хотя их выход был несколько ниже, чем в случае индолов (схема 4).

Схема 4



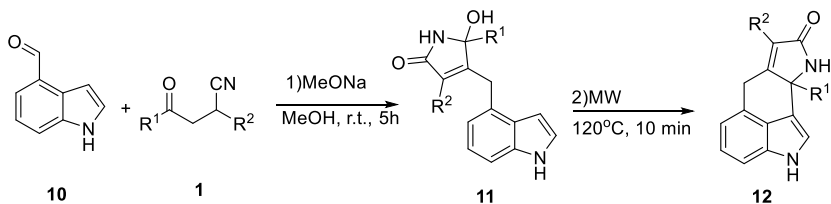
Таким образом, в результате выполнения данной части работы нами была показана возможность протекания реакции типа Фриделя-Крафтса с 5-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пирролами **5** и индолами **6** как незамещенными в положении 2, так и имеющими метильный или арильный заместитель в этом положении. Для индола **6a** и 2-метилиндолов **6b-e** катализ кислотами Льюиса оказался более эффективным, чем катализ кислотами Бренстеда.

2. Синтез структур подобных лизергиновой кислоте при помощи внутримолекулярной реакции по типу Фриделя-Крафтса

В ходе изучения реакции Фриделя-Крафтса с индолами и 5-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пирролами мы обратили внимание на структурное сходство с лизергиновой кислотой и алкалоидами спорыньи. Разработанный подход открывает возможности для синтеза новых полиядерных алкалоидоподобных соединений с индольным фрагментом.

Для сборки полициклических индольных алкалоидов мы использовали условия щелочного катализа в метаноле и метилате натрия, индол-4-карбальдегид **10** и 2,4-диарил-4-оксобутиронитрил **1**, который в процессе реакции преобразуется в пиррольный фрагмент в С-4 положении с дальнейшим термическим замыканием по индольному нуклеофильному центру в С-3 (**схема 5**). Желаемый полициклический индол **12** действительно был получен та с хорошими выходами используя *one-pot* стратегию и, что важно, без необходимости выделения промежуточного продукта **11**.

Схема 5

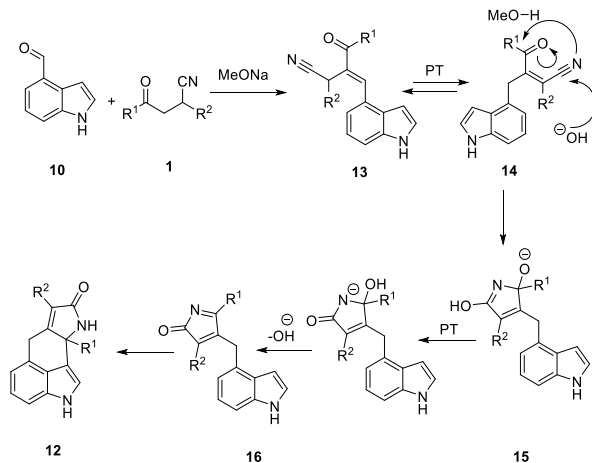


Реакция, вероятно, включает следующую последовательность стадий: конденсацию Кневенагеля индол-4-карбальдегида **10** с 2,4-диарил-4-оксобутиротрилами **1**, в результате чего образуются ожидаемые аддукты **13,14**, которые далее изомеризуются в более устойчивые акрилонитрилы **15** путем переноса протона и миграции двойной связи. Нуклеофильная атака гидроксид-анионом, выделяющимся при последующих стадиях, на нитрильную группу, за которой следует нуклеофильная атака атомом азота нитрила на карбонильную группу, приводит к образованию промежуточных анионов, которые при нагревании образуют реакционноспособные соединения **16**. Далее они атакуют по С-3-положению индола с образованием искомым многоядерных структур **12** (**схема 6**).

Также мы смогли выделить и охарактеризовать индолилгидроксипирролон **11a** ($R^1 = R^2 = \text{Ph}$) в соответствии с предложенным механизмом реакции. Оказалось, что метод довольно чувствителен к структурным особенностям исходного цианокетона **1**. Наши попытки использовать другие заместители R^1 и R^2 вместо ароматического, оказались безрезультатными. Таким образом, цианокетон, полученный из

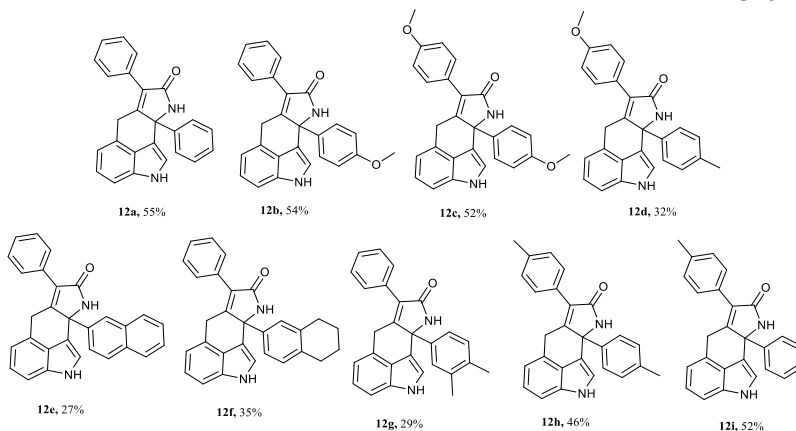
бензилиденацетона ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$), не смог образовать соответствующий γ -гидроксибутиролактam, так и промежуточный продукт **11** с индол-4-карбальдегидом.

Схема 6



Используя оптимизированные условия реакции, была наработана небольшая библиотека соединений с хорошими выходами (**схема 7**).

Схема 7



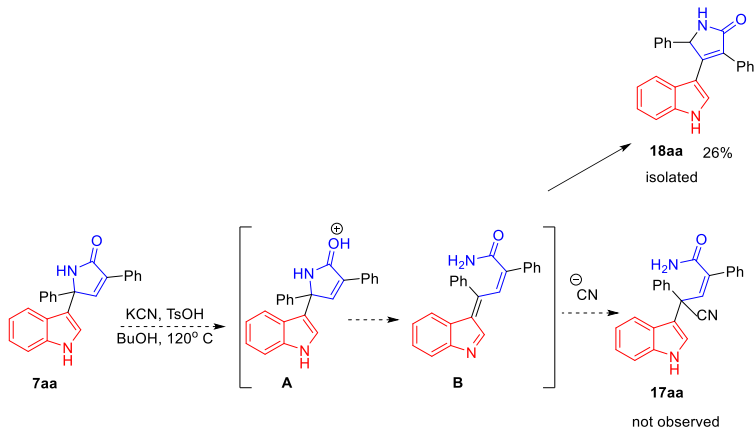
Таким образом, в результате выполнения данной части работы был разработан метод синтеза неизвестных ранее структурных аналогов лизергиновой кислоты - 7,9*a*-диарил-2,6,9,9*a*-тетрагидро-8*H*-индоло[7,6,5-*cd*]индол-8-онов **13**.

3. Открытие новой арильной перегруппировки с получением 4-индолил-3-пирролин-2-онов

Каркас индолилмалеимидов и 4-индолил-3-пирролин-2-онов часто используют в современной разработке лекарств для создания коллекций соединений с высокой вероятностью биологической активности. Такие соединения являются мощными ингибиторами VEGF-R2/3, блокирующий ангиогенез *in vivo*, Ca^{2+} / кальмодулин-зависимых протеинкиназ, а также антагонистами Mdm2. С точки зрения оргсинтеза подобные молекулы получают чаще всего многостадийными синтезами с помощью металлоорганических реакций кросс-сочетания, что значительно поднимает стоимость препаратов.

Ранее мы сообщали о С-3 алкилировании индолов **6** по Фриделю-Крафтсу с помощью 5-гидрокси-3-пирролин-2-она **5** с образованием 5-индолил-3-пирролин-2-она **7**. Исследуя реакционную способность соединений **7**, мы попытались осуществить превращение, включающее раскрытие цикла А→В и перехват открыто-цепного интермедиата цианид-ионом, ожидая получить соединение **17aa**. Однако, при обработке **7aa** KCN в горячем бутаноле в присутствии TsOH, к нашему удивлению, мы неожиданно получили перегруппированный продукт 4-индолил-3-пирролин-2-он **18aa**, где индольный фрагмент переместился из положения С-5 γ -лактамного кольца в положение С-4 (схема 8).

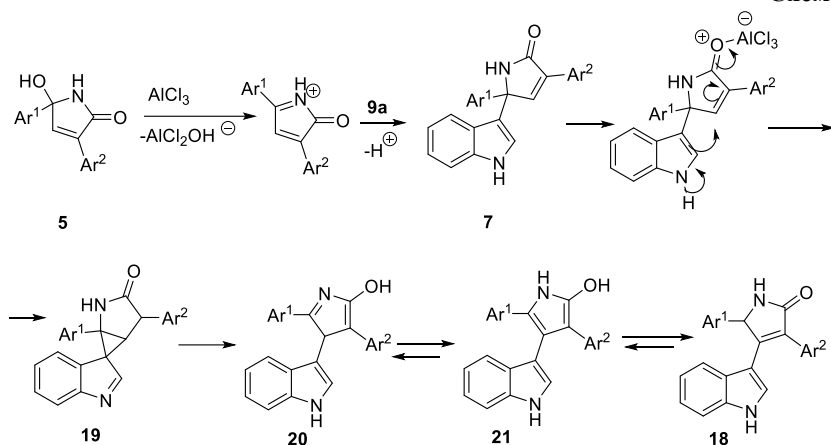
Схема 8



Мы предположили, что данная реакция осуществляется по следующему механизму (схема 9). Протонная кислота или кислота Льюиса активирует компонент 5-гидрокси-3-пирролин-2-она **5** в реакции Фриделя-Крафтса, превращая его в высокоэлектрофильный ион ацилимина. Электрофильное алкилирование индола происходит в положении С-3 с образованием

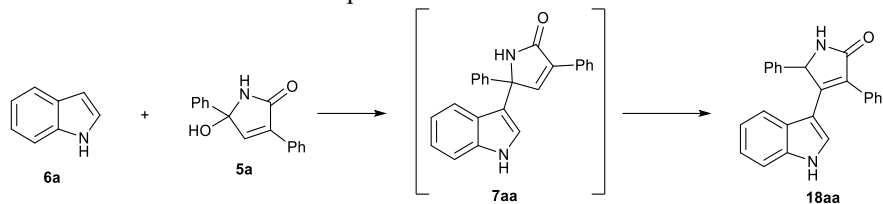
индолил-3-пирролин-2-она **7**. Последующая кислотная активация способствует внутримолекулярному присоединению Михаэля с образованием спироциклопропана **19**. Ранее были описаны соответствующие превращения индола при С-3, включающие внутримолекулярную реакцию Михаэля, приводящую к образованию спиро-аддуктов, включая реакции, приводящие к образованию спиро-циклопропанов. За раскрытием кольца спирциклопропана **19** с образованием ацилиминия следует процесс таутомеризации **20**→**21**→**18**. Хотя мы рассматриваем ароматическую форму **21** как вероятный таутомер на пути **20**→**18**, мы не наблюдаем ее ни с помощью ЯМР в растворе, ни с помощью рентгеновских лучей в кристаллической форме. 4-Индолил-3,5-диарил-3-пирролин-2-он, представляющий эти соединения, как показано структурой **18**, является наблюдаемой таутомерной формой для этих соединений.

Схема 9



Воодушевившись данным результатом, мы приступили к оптимизации реакции. Мы сразу обнаружили, что выход остается фактически тем же, если при реакции **6a** с **5a** не выделять промежуточный продукт алкилирования по Фриделю-Крафтсу **7aa**, а продолжить реакцию дальше, в режиме *one-pot* с тем, чтобы получить желаемый перегруппированный продукт **18aa**. Так мы приступили к подбору метода *one-pot* стратегий (таблица 2). Оптимизация этого процесса изначально была сосредоточена на использовании различных сильных протонных кислот, но самый высокий выход, которого нам удалось достичь, составил 44% (строка 6). Однако, применение кислоты Льюиса, такой как AlCl_3 , и микроволновый нагрев в 1,4-диоксане дали самый высокий выход - 66% (строка 9).

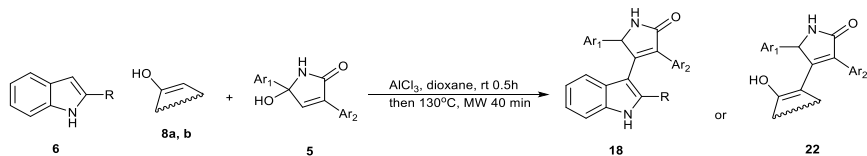
Таблица 2 - Оптимизация условий для синтеза 4-индолил-3,5-диарил-3-пирролин-2-она **28aa**

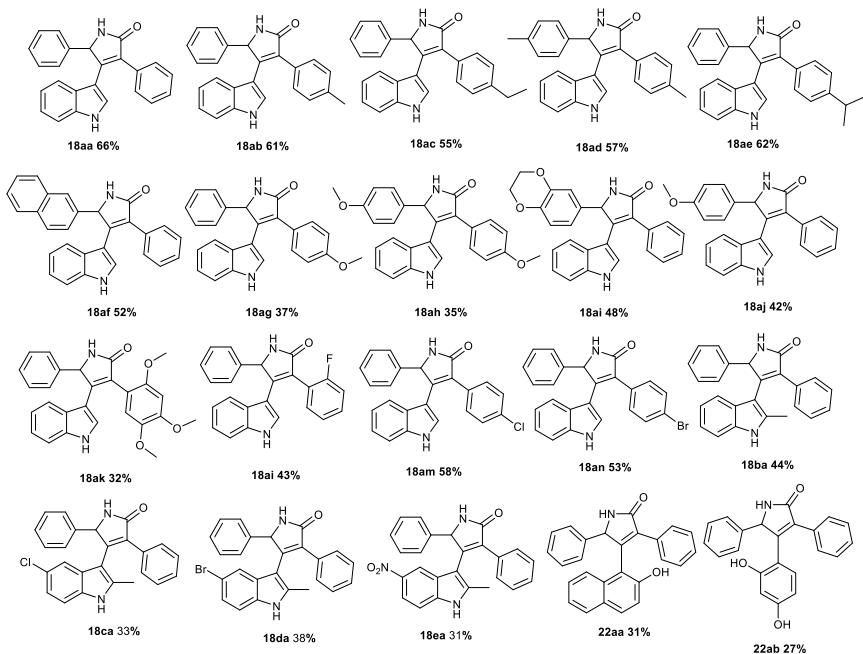


№	Катализатор	Растворитель	Условия	Выход
1	TsOH	1-бутанол	23°C 30 мин., затем кипячение 2 часа	25%
2	TsOH	2- бутанол	23°C 30 мин., затем кипячение 1,5 часа	37%
3	TsOH	1,2-дихлорэтан	23°C 1 час, затем кипячение 2 часа	42%
4	TsOH	MeCN	23°C 45 мин., затем кипячение 3 часа	22%
5	H ₃ PO ₃	HCOOH	23°C 30 мин., затем кипячение 1 час	0%
6	MsOH	AcOH	23°C 30 мин., затем кипячение 1 час	44%
7	AcOH	EtOH	23°C 30 мин., затем кипячение 1 час	0%
8	ZnCl ₂	2- бутанол	Кипячение 2 часа	0%
9	AlCl ₃	1,4-диоксан	23°C 30 мин., затем 130 °C MW 40 мин.	66%
10	AlCl ₃	2- бутанол	23°C 30 мин., затем кипячение 1 час	51%
11	AlCl ₃	2- бутанол	23°C 30 мин., затем 130 °C MW 40 мин.	57%

Мы обнаружили, что в оптимизированных условиях процесс позволяет получать 4-индолил-3,5-диарил-3-пирролин-2-оны, содержащие алкильные группы (**18ab-af**), алкоксигруппы (**18ag-ak**) и галогены (**18al-an**). Общий выход соединений **18** является умеренным и составляет от 30 до 66%. Также мы обнаружили, что миграционная способность не ограничивается исключительно индольной частью, а может быть распространена на другие электронобогатые ароматические кольца, такие как нафтол **8a** и резорцин **8b** (схема 10).

Схема 10





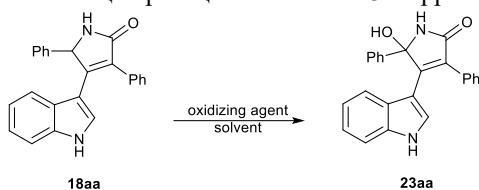
Таким образом, в результате выполнения данной части диссертационной работы открыта новая реакция получения 4-индолил-3-пирролин-2-онов **18** реакцией индолов **6** с 5-гидрокси-3-пирролин-2-онами **5**, в основе которой лежит миграция индол-3-ильного заместителя. Показано, что в эту перегруппировку могут вступать не только производные индола, но и нафтолы и фенолы.

4. Окисление 4-индолил-3-пирролин-2-онов до 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-онов

Изучая структуру 4-индолил-3-пирролин-2-онов **18**, мы обнаружили, что данные структуры со временем окисляются на воздухе с образованием 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-онов **23**. Ввиду их многообещающей биологической активности на основе литературных данных, мы решили расширить ассортимент нашей коллекции соединений для этого структурного типа, окислив выбранные перегруппированные молекулы **18**.

Чтобы добиться превращения **18aa** в **23aa**, мы проанализировали различные окисляющие реагенты и условия реакции, как показано в **таблице 3**.

Таблица 3 - Оптимизация реакции окисления 3-пирролин-2-она.

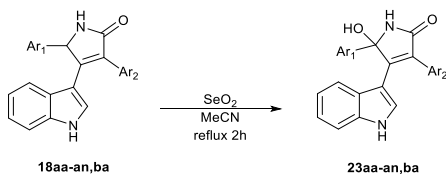


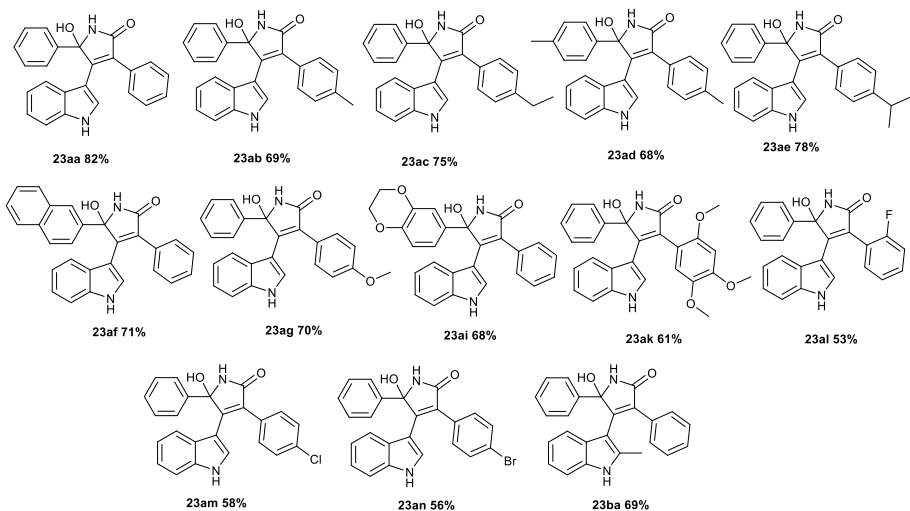
#	Катализатор	Растворитель	Температура	Выход
1	TsOH	DMSO	120 °С	58%
2	-	DMSO	160 °С	42%
3	H ₂ O ₂	PhH	23 °С	23%
4	H ₂ O ₂	CH ₂ Cl ₂	23 °С	12%
5	SiO ₂	HCOOH	кипчение	53%
6	SeO ₂	MeCN	кипчение	82%

Окисление на основе ДМСО (позиции 1 и 2, **таблица 3**) было умеренно успешным, в то время как окисление, под действием пероксида водорода (позиции 3 и 4), не дало ожидаемых результатов. Интересно, что окисление молекулярным кислородом на поверхности силикагеля (позиция 5) также показало умеренный выход, и этот метод, безусловно, следует дополнительно изучить для контролируемого окисления бензиловых и аллильных соединений из-за его “экологичности”. Однако, для целей данного исследования мы обнаружили, что диоксид селена при кипячении с обратным холодильником в ацетонитриле (позиция 6) дает самый высокий выход **23aa**, и мы выбрали эти условия для получения 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-онов.

Используя оптимизированные условия реакции, была наработана широкая библиотека соединений с хорошими выходами. Как можно заметить из **схемы 11**, метод универсален к различным заместителям в арильных фрагментах пиррол-2-она. Наилучший результат показали алкильные и циклические донорные заместители.

Схема 11





В результате выполнения данной части диссертационной работы разработан метод окисления 4-индолил-3-пирролин-2-онов в 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-оны диоксидом селена в ацетонитриле.

5. Результат первичного биологического испытания синтезированных 5-индолил-3-пирролин-2-онов, 4-индолил-3-пирролин-2-онов и 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-онов

В последней части нашей диссертационной работы мы провели испытания ряда синтезированных нами структур на биологическую активность. Таким образом, мы сгруппировали их в три основных класса, а именно 4-индолил-3-пирролин-2-оны **18**, 5-индолил-3-пирролин-2-оны **7** и 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-оны **23** и протестировали их в однократной концентрации 10 мкл против трижды негативных клеток рака молочной железы MDA-MB-231 (**рисунок 1**).

В каждой из этих групп были обнаружены умеренные уровни активности, хотя соотношение структура-активность в каждой серии было разным. Таким образом, наиболее эффективные соединения включали различные типы ароматических заместителей в каждой серии, например, среди соединений **18** незамещенное 3,5-дифенильное соединение **18aa** приводило к снижению жизнеспособности клеток примерно на 50% (**рисунок 1 (а)**); среди соединений **9** именно соединение **7ba**, содержащее незамещенные 3,5-дифенильные кольца, но включающее С2-метил в индол, приводило к снижению жизнеспособности клеток примерно на 50% (**рисунок 1 (b)**); наконец, среди 5-гидроксильных соединений **23** лучшим было соединение **23ae** с *n*-изопропильной группой в 3-фенильном кольце, которое приводило к

снижению жизнеспособности клеток примерно на 75% при 10 мкМ (**рисунок 1 (с)**). И что немаловажно, условия гипоксии, по-видимому, не влияли на активность соединений.

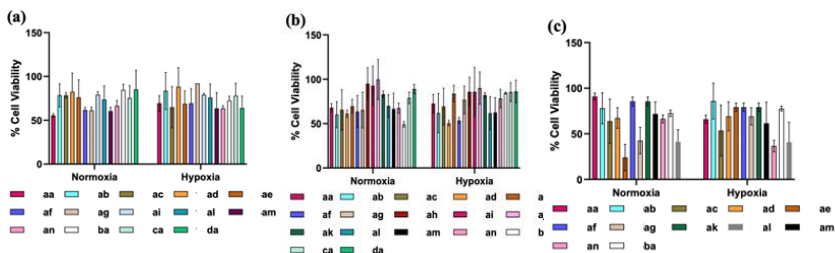


Рисунок 1. - Процент выживших клеток при обработке (а) 4-индолил-3-пирролин-2-онами **18**, (б) 5-индолил-3-пирролин-2-онами **7**, и (с) 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-онами **23**. трижды негативных клетках рака молочной железы MDA-MB-231 были обработаны 10 μM раствором в течении 72 ч. Процент выживших клеток в DMSO являлся контролем и составил 100%.

Поскольку соединения продемонстрировали способность преодолевать устойчивость раковых клеток к химиотерапии, мы дополнительно оценили несколько отобранных аналогов из каждой серии против раковых клеток яичников, A2780 и OVCAR-5, которые были выбраны из-за различий в их лекарственной чувствительности. Здесь, аналогично результатам тестирования на рак молочной железы (**рисунок 1**), соединения **18ac** и **23af** оказались наименее эффективными в обеих клеточных линиях, что потребовало повышения концентрации до 25-50 мкмоль/л для снижения жизнеспособности клеток на 70-80%. С другой стороны, соединения **18aa**, **7af**, **7af-a** и **23ae**, представляющие все три синтезированных структурных подтипа, продемонстрировали высокую цитотоксичность по отношению к обеим клеточным линиям даже при самой низкой тестируемой концентрации в 5 мкМ. Интересно, что эффективность этих соединений была сопоставима для обеих клеточных линий, при этом относительная жизнеспособность снизилась примерно на 75%, что подчеркивает их терапевтический потенциал как для чувствительного к лечению, так и для резистентного к лечению рака яичников.

Таким образом, в результате выполнения данной части работы найдено 3 класса производных индола обладающих высокой противоопухолевой активностью.

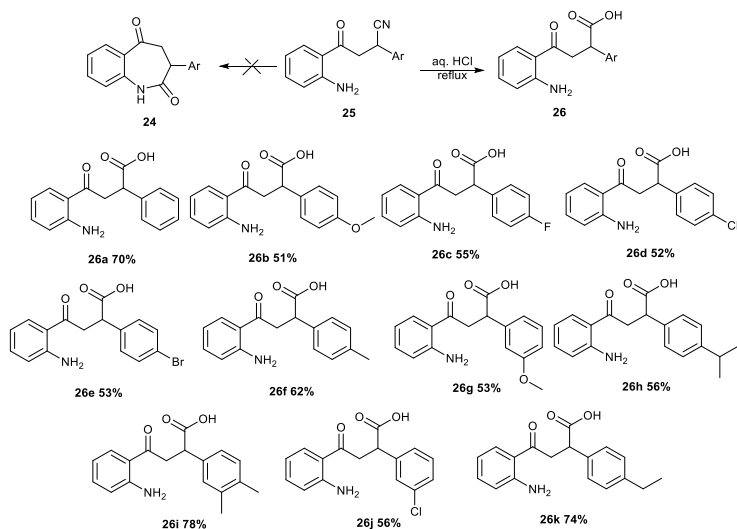
6. Многостадийный синтез соединений ряда пауллонов

Пауллоны представляют собой семейство молекул, которые были опубликованы более двадцати лет назад в качестве ингибиторов

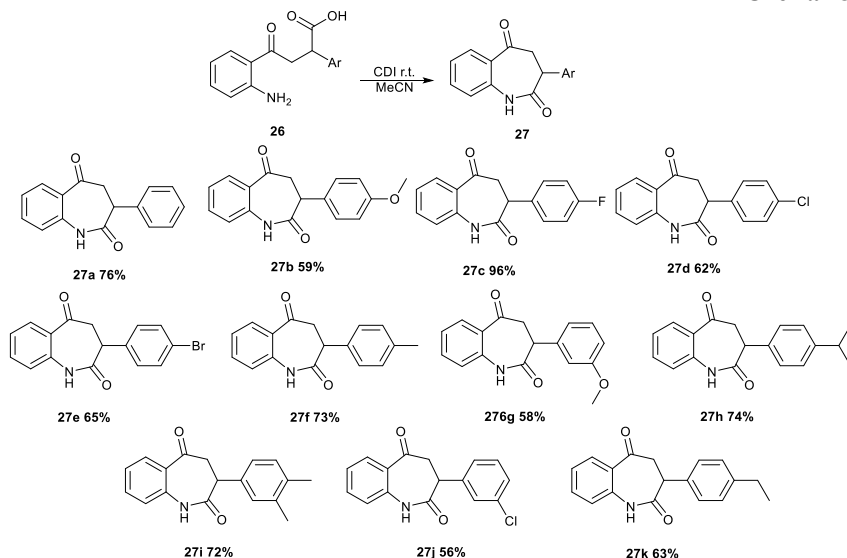
циклинзависимых киназ и гликогенсинтазной киназы-3 и появились в продаже вскоре после этих первоначальных сообщений. Также они проявляют многообещающие действия против висцерального лейшманиоза, различных раковых образований, а также является ингибитором GKS-3, регулятора роста и выживания β -клеток поджелудочной железы.

В продолжение работы, мы обратили внимание, что *o*-аминоцианокетоны могут стать начальной структурой для получения циклических аминов, которые наряду с алкалоидами индольного ряда проявляют биологическую активность. Они достаточно легкодоступны и реакционноспособны для выполнения желаемой циклизации в кето-лактамы. Однако, напрямую провести желаемую внутримолекулярную циклизацию не удалось, поэтому был применен двухстадийный синтез, включающий начальный кислотный гидролиз нитрильной функции (**схема 12**), для получения ожидаемых карбоновых кислот **26** с выходами в диапазоне от 51 до 78%.

Схема 12



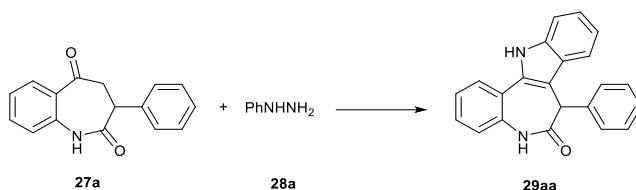
На следующем этапе проводили циклизацию полученной кислоты **26** до соответствующего кето-лактама **27** в присутствии 1,1'-карбонилдимидазола (CDI) в ацетонитриле (**схема 13**).



Имея доступ к разнообразным кето-лактамам **27**, мы были готовы провести реакцию Фишера, но, к сожалению, обнаружили, что эта реакция протекает не в общепринятых условиях. Поэтому была проведена оптимизация условий реакции между кето-лактамом **27a** и фенилгидразином **28a** в различных условиях (таблица 4).

Эта проблема была решена путем проведения реакции индолизации в две стадии (позиция 8). Сначала 3-фенил-3,4-дигидро-1H-бензо[*b*]азепин-2,5-дион **27a** и фенилгидразин **28a** реагировали в этаноле при комнатной температуре в течение 30 мин в присутствии уксусной кислоты (позиция 8.1) до образования соответствующего гидразона. Затем в реакционную смесь добавляли ПФК, содержащую 80% P₂O₅, которую затем нагревали в течение еще 30 мин при 70 °С (позиция 8.2). В этих условиях был получен желаемый продукт **29aa** с выходом 79%.

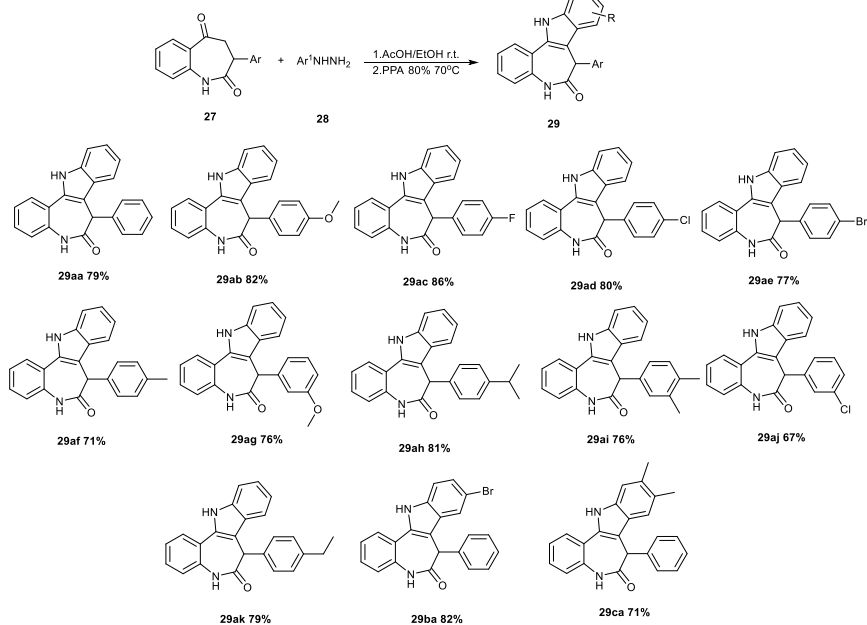
Таблица 4 - Оптимизация реакции Фишера



№	Кислота (1г/ммол)	Раствори- тель	Температура (°C)	Время (час)	Выход (%)
1	PPA 80%	-	100	0,5	3
2	PPA 80%	-	80	1	6
3	PPA 87%	-	80	1	-
4	PPA 87% (0.5г)/ H ₃ PO ₄ (0.5г)	-	80	1	-
5	MsOH	-	90	1	-
6	PPA 80%	EtOAc	70	1	29
7	PPA 80%	EtOH	70	1	24
8.1	EtOH/AcOH (1mmol)	EtOH	23	0,5	-
8.2	PPA 80%	EtOH	70	1	79

Используя оптимизированные условия, мы приступили к синтезу серии пауллонов **29** (схема 14). Как можно видеть, реакция довольно устойчива к природе арильного заместителя как в гидразине **28**, так и в кето-лактаме **27**, поскольку выход остается в диапазоне от 67 до 86%.

Схема 14



Таким образом, в результате выполнения этой части диссертационной работы был разработан новый подход к синтезу производных алкалоида пауллона.

Заключение (выводы)

1. Показана возможность реализации реакции типа Фриделя-Крафтса между 5-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пирролами и индолами как незамещенными в положении 2, так и имеющими метильный или арильный заместитель в этом положении. Для индола и 2-метилиндолов катализ кислотами Льюиса оказался более эффективным, чем катализ кислотами Бренстеда.
2. Разработан метод синтеза неизвестных ранее структурных аналогов лизергиновой кислоты - 7,9*a*-диарил-2,6,9,9*a*-тетрагидро-8*H*-индоло[7,6,5-*cd*]индол-8-онов.
3. Открыта новая реакция получения 4-индолил-3-пирролин-2-онов реакцией индолов с 5-гидрокси-3-пирролин-2-онами, в основе которой лежит миграция индол-3-ильного заместителя. Показано, что в эту перегруппировку могут вступать не только производные индола, но и нафтолы, и фенолы.
4. Разработан метод окисления 4-индолил-3-пирролин-2-онов в 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-оны диоксидом селена в ацетонитриле.
5. Разработан новый 4-х стадийный метод синтеза соединений ряда пауллонов из *o*-аминоцианокетонов.
6. Определена высокая противораковая активность ряда 4-индолил-3-пирролин-2-онов, 5-индолил-3-пирролин-2-онов и 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-онов.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:
Статьи в журналах перечня ВАК (Web of Science)**

1. Abaev, V.T. One-Pot Synthesis of Polynuclear Indole Derivatives by Friedel-Crafts Alkylation of γ -Hydroxybutyrolactams / V.T. Abaev, N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, E.V. Aleksandrova, **A.S. Akulova**, I.A. Kurenkov, A.V. Aksenov // *Molecules*. – 2023. – V. 28. – №. 7. – P. 3162.
2. Aksenov, D.A. Rearrangement of 5-Indolyl-3-pyrroline-2-ones into Privileged 4-Indolyl-3-pyrroline-2-ones Leads to Identification of Antiproliferative Compounds Active under Hypoxia / D.A. Aksenov, C. Edvall, S. Vytheswaran, A.V. Aksenov, P. Sathish, **A.S. Akulova**, A. Kornienko // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2026. – V. 91. – №. 4. – pp. 1571-1587.
3. Aksenov, D.A. An effective synthesis of previously unknown 7-aryl substituted

paullones / D.A. Aksenov, **A.S. Akulova**, E.A. Aleksandrova, N.A. Aksenov, A.V. Leontiev, A.V. Aksenov // *Molecules*. – 2023. – V. 28. – №. 5. – P. 2324.

Тезисы докладов и статьи в других изданиях

4. **Акулова, А.С.** Получение 3,5-дизамещенных-5-(1Н-индол-3-ил)-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-онов реакцией 2-замещенных индолов с 5-гидрокси-3,5-дизамещенными-1,5-дигидро 2Н-пиррол-2-онами / **А.С. Акулова**, Д.А. Аксенов, А.В. Аксенов, Н.А. Аксенов, С.Н. Овчаров // *Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней, школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность»: сборник тезисов 8-й всероссийской научной конференции.* – (Сочи, 16–21 сентября 2022 г.) – М: МГУ – 2022. – P.112.
5. **Акулова, А.С.** Получение полиядерных производных индола посредством реакции γ -гидроксibuтиролактамов и индол-4-карбальдегида / **А.С. Акулова**, Д.А. Аксенов, А.В. Аксенов, Н.А. Аксенов, Е.В. Александрова, И.А. Куренков, А.В. Леонтьев // *Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней, школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность»: сборник тезисов 9-й всероссийской научной конференции.* – (Домбай, 1–6 июня 2023 г.) – М: МГУ – 2023. – P.23.
6. Аксенов, Д.А. Получение ранее неизвестных 7-арил замещенных пауллонов из 4-(2аминофенил)-4-оксо-2-арилбутаннитрилов / Д.А. Аксенов, **А.С. Акулова**, А.В. Аксенов, Н.А. Аксенов, Е.В. Александрова, А.В. Леонтьев // *Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней, школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность»: сборник тезисов 9-й всероссийской научной конференции.* – (Домбай, 1–6 июня 2023 г.) – М: МГУ – 2023. – P.21.
7. Арестов, Р.А. Исследование реакции индола с 2,4-диарил-4-оксобутиронитрилами. / Р.А. Арестов, А.В. Аксенов, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, **А.С. Акулова** // *Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней, школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность»: сборник тезисов 10-й всероссийской научной конференции.* – (Красновидово, 19–22 января 2024 г.) – М: МГУ – 2024. – P.76.
8. Арестов, Р.А. Исследование реакций 5-гидрокси-3,5-дизамещенных-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-онов с производными индола / Р.А. Арестов, А.В. Аксенов, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, **А.С. Акулова** // *Сборник тезисов VII Северо-Кавказский Симпозиум по Органической химии.* Ставрополь. – 2024. – P. 65.
9. Куренков, И.А. Синтез и реакционная способность 5-гидрокси-3,5-дифенилпиррол-2-онов/ И.А. Куренков, Н.А. Аксенов, А.В. Аксенов, Д.А. Аксенов, Н.А. Арутюнов, **А.С. Акулова**, В.В. Малюга // *Сборник тезисов VII*

Северо-Кавказский Симпозиум по Органической химии. Ставрополь. – 2024. – Р. 95.

10. **Акулова, А.С.** Получение полиядерных структур посредством реакции производных индола с γ - гидроксипиридолактонами / **А.С. Акулова**, Д.А. Аксенов, А.В. Аксенов, Н.А. Аксенов, Е.В. Александрова // Сборник тезисов VII Северо-Кавказский Симпозиум по Органической химии. Ставрополь. – 2024. – Р. 63
11. **Акулова, А.С.** Исследование реакционной способности 5-гидрокси-3,5-арил-1,5-дигидро-2*H*-пирро-2-онов с индолом и его производными / **А.С. Акулова**, А.В. Аксенов, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, Т.С. Галушко //Сборник тезисов Международный симпозиум «Актуальные проблемы функциональных материалов». Ставрополь. – 2025. – Р.57