



**Арутюнов Николай Аразович**

**ЗАМЕЩЕННЫЕ НИТРООЛЕФИНЫ В СИНТЕЗЕ  
АНАЛОГОВ АЛКАЛОИДОВ ИНДОЛЬНОГО РЯДА**

**1.4.3. Органическая химия**

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Ставрополь – 2025**

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

**Научный  
руководитель:** доктор химических наук, профессор  
**Аксенов Александр Викторович**

**Официальные  
оппоненты:** **Новиков Михаил Сергеевич**  
Доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург), Институт химии, профессор кафедры органической химии.

**Сухоруков Алексей Юрьевич**

Доктор химических наук, профессор, ФГБУН «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН» (г. Москва), заведующий лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем.

**Ведущая  
организация:** ФГБОУ ВО «Московский государственный университет М.В.Ломоносова» (г. Москва)

Защита состоится «26» июня 2025 года в 16:30 на заседании диссертационного совета 24.2.398.05 при ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1, корп. 20, ауд. 312.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте СКФУ по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1: <https://ncfu.ru/upload/medialibrary/dd0/mdnix1gpmoln0s15qk15qclbjg035s3/Dissertatsiya-Arutyunov-N.A.-.pdf>

С авторефератом можно ознакомиться на сайте СКФУ: <https://ncfu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/obyavleniya-o-zashchite-dissertatsiy/31358/>

Автореферат разослан «    » мая 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.2.398.05,  
кандидат химических наук



***Е. В. Александрова***

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Несмотря на успехи последних лет, онкологические заболевания с каждым годом приобретают все большую общественную значимость, постепенно вытесняя сердечно-сосудистые. Это связано с высокой изменчивостью опухолей, которая позволяет не только значительно снизить иммунный ответ, но и приобретать устойчивость к большей части препаратов, основная часть которых имеет общий механизм действия. Преодоление множественной лекарственной устойчивости возможно путем поиска новых фармакофорных фрагментов, активных против ранее неизвестных мишеней. Само по себе лечение онкологии является индивидуальным, персонализированным. Те же задачи ставят и лекарственно устойчивые бактерии, число штаммов которых растет каждый год. Решение данной поисковой задачи невыполнимо без разработки новых, эффективных синтетических методов, позволяющих собирать оригинальные структуры с требуемым профилем замещения.

Одним из главных направлений работы нашей лаборатории в течение последних лет является применение эффективных каскадных превращений и оригинальных синтетических подходов для сборки и модификации гетероциклических систем с высокой биологической активностью. В то же время, одним из ключевых направлений поисковой работы нашего коллектива выступает химия индолов – уникального гетероциклического соединения, обладающего относительно высокой устойчивостью и, в то же время, являющегося циклическим енамином, что в сочетании делает его химию практически такой же богатой, как химия карбонильных соединений. Ранее в нашей лаборатории были обнаружены 2-(индол-3-ил)ацетогидроксамовые кислоты, проявляющие высокую эффективность против культур раковых клеток, обладающие достаточно высокой селективностью в сравнении с нормальными линиями, а также редкой дифференцирующей активностью по отношению к глиоме.

Опираясь на имеющийся у нас опыт, нами было решено продолжить активное изучение функционализации индолов и структурно близких им каркасов нитроалкенами, что может привести к получению веществ с потенциально высокой биологической активностью против различных линий раковых клеток. Новые химические трансформации индолов, приводящие к ранее труднодоступным или вовсе неизвестным соединениям, легли в основу этой диссертационной работы.

**Целью данной работы** является поиск новых химических трансформаций, основанных на нестандартной реакционной способности нитроолефинов для синтеза аналогов известных природных алкалоидов, разработка на этой основе методов синтеза  $\beta$ -карболинов, карбазолов и индолизинов. Поиск среди полученных веществ соединений с высокой противораковой активностью.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие основные задачи:

1. Исследование реакции гетеротриеновой циклизации 2-алкил-3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов в условиях нагревания в микроволновом реакторе.
2. Исследование одnoreакторных методов синтеза  $\beta$ -карболинов.
3. Разработка методов синтеза (*Z*)-3-(1-арил-2-нитровинил)индолов.
4. Исследование изменения направления реакции термической циклизации (*Z*)-3-(1-арил-2-нитровинил)индолов в зависимости от заместителя во 2-ом положении индола.
5. Исследование реакции (*Z*)-(1-хлоро-2-нитровинил)аренов в реакции с илидами пиридиния.

**Научная новизна и практическая значимость.** В основе диссертации лежит развитие подхода, связанного с нестандартной реакционной способностью функционализированных нитроалкенов в реакциях с нуклеофилами. Именно это и определяет ее новизну, оригинальность и практическую значимость. Наиболее важным научным достижением данной работы является новая трансформация — гетеротриеновая циклизация 2-алкил-3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов в 9*H*-пиридо[3,4-*b*]индолы ( $\beta$ -карболины). Был изучен механизм реакции, а также выделен промежуточный продукт данного превращения. Был разработан одnoreакторный синтез  $\beta$ -карболинов из 2-алкилиндолов и диалкиламинонитроэтиленов. Изучена новая перегруппировка 4'-*H*-спиро[индол-3,5'-изоказолов] в  $\beta$ -карболины. Показан новый метод синтеза ранее недоступных (*Z*)-3-(1-арил-2-нитровинил)индолов из коммерчески доступных индолов и  $\alpha$ -нитроацетофенов в уксусной кислоте с добавлением каталитического количества серной кислоты. Показана возможность получения 4-арил-2,9-дигидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-онов, бензо[*a*]карбазолов и нафто[2,1-*a*]карбазолов из (*Z*)-3-(1-арил-2-нитровинил)индолов путем термической циклизации в микроволновом реакторе. Также продемонстрирована реакция [3+2]-циклоприсоединения (*Z*)-(1-хлор-2-нитровинил)аренов в реакциях с илидами пиридиния и их аза-аналогами. Часть полученных соединений была изучена на предмет биологической активности по отношению к различным линиям раковых клеток. Найдено несколько перспективных соединений

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Неизвестная ранее необычная трансформация — гетеротриеновая циклизация 2-алкил-3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов в 9*H*-пиридо[3,4-*b*]индолы ( $\beta$ -карболины).
2. Одnoreакторный синтез  $\beta$ -карболинов из 2-алкилиндолов и диалкиламинонитроэтиленов.
3. Новая перегруппировка 4'-*H*-спиро[индол-3,5'-изоказолов] в  $\beta$ -карболины.
4. Новый метод синтеза (*Z*)-3-(1-арил-2-нитровинил)индолов.
5. Превращение 3-(2-нитро-1-арилвинил)-2-арил-1*H*-индолов в бензо[*a*]карбазолы и нафто[2,1-*a*]карбазолы.

6. Превращение 3-(2-нитро-1-арилвинил)-2-алкил-1*H*-индолов в 4-арил-2,9-дигидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-оны.

7. Новый метод синтеза пиразоло[1,5-*a*]пиридинов и 3-бензоил(ацетил)индолизинов.

**Методология и методы.** Для проведения исследований использовались классические методы и приемы органического синтеза, а также современные физико-химические, как-то ИК, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа. Все условия представленных превращений были тщательно оптимизированы. Для разделения реакционных смесей и очистки синтезированных соединений использовались методы колоночной хроматографии и перекристаллизации.

**Достоверность полученных результатов.** Все синтезированные гетероциклы, а также промежуточные вещества были охарактеризованы с помощью <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

**Апробация работы.** Результаты работы были доложены на 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2021), Всероссийских научных конференциях Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (Красновидово, 2021, Сочи, 2022, Домбай, 2023), VI-VII Северо-Кавказском симпозиуме по органической химии (Ставрополь, 2022, 2024).

**Публикации.** Основное содержание работы нашло отражение в 5 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, входящих в международные базы цитирования, 6 статьях и тезисах докладов международных и всероссийских конференций

**Личный вклад автора.** Все полученные в рамках этой диссертации результаты являются абсолютно оригинальными и не имеют прямых аналогов в ранее опубликованных работах – как наших собственных, так и других научных групп. Автор участвовал в определении целей, задач и направления научного исследований. Определял и разрабатывал методы их решения, участвовал в реализации экспериментов, проводил интерпретацию и описание полученных результатов, формулировал выводы.

**Объём и структура работы.** Диссертация построена традиционно; она состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 188 источников и приложения. Работа изложена на 164 страницах, иллюстрирована 101 схемами, 8 таблицами и 12 рисунком.

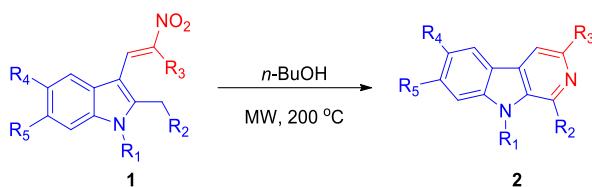
**Поддержка.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты №22-23-00159 и №21-73-20051), Министерства Науки и Высшего Образования (Гос. Задание №FSRN-2023-0005)

## Основное содержание работы

### 1. Нитровинилиндолы как гетеротриены: электроциклическая циклизация, приводящая к алкалоидам $\beta$ -карболинового ряда

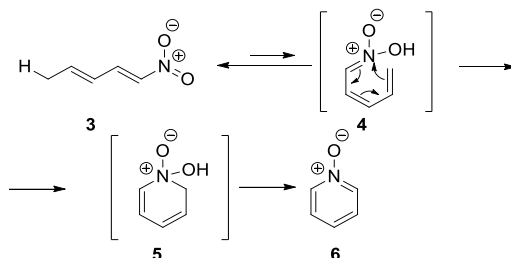
В данной работе мы хотели бы представить наши исследования по одностадийному синтезу  $\beta$ -карболинов **2** с использованием электроциклической циклизации нитровинилиндолов **1** в условиях нагревания в микроволновом реакторе (схема 1).

Схема 1



Нами было выдвинуто предположение, что нитродиен **3** фактически является синтетическим эквивалентом гетеротриена **4**, который может участвовать в реакциях  $6\pi$ -электроциклизации (схема 2).

Схема 2

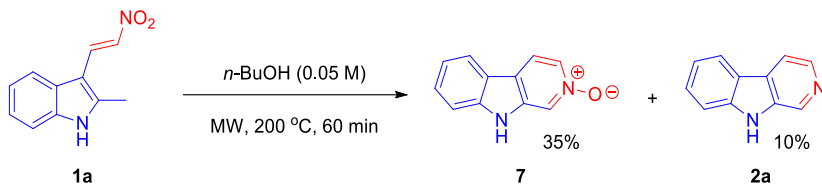


В этом случае, шестичленный циклический продукт **5** должен ароматизоваться в пиридиноксид **6**, что открывает новый оригинальный путь к синтезу производных пиридина. Более того, если одна из двойных связей в **3** является частью циклической системы, то данным методом могут быть получены более сложные конденсированные гетероциклические соединения, например алкалоиды индольного ряда. Подобная трансформация заметно упростит сборку сложных систем и будет являться незаменимым инструментом в руках исследователей органической и медицинской химии.

Для проверки этой идеи 0.05 М раствор (*E*)-2-метил-3-(2-нитровинил)-1*H*-индола **1a** в *n*-бутаноле был нагрет в микроволновом реакторе в герметичном сосуде до  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Спустя 60 минут, после полного израсходования исходного соединения **1a**, реакция была завершена. Анализ реакционной

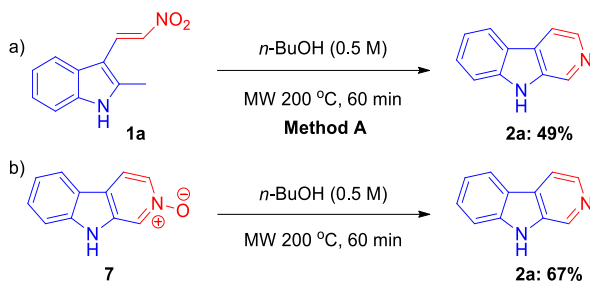
смеси показал содержание в ней ожидаемого  $\beta$ -карболин-*N*-оксида **7**. Примечательно, что в реакционной смеси также были обнаружены незначительные количества  $\beta$ -карболина **2a**, что позволяет предположить частичное восстановление или диспропорционирование *N*-оксида **7** (схема 3).

Схема 3

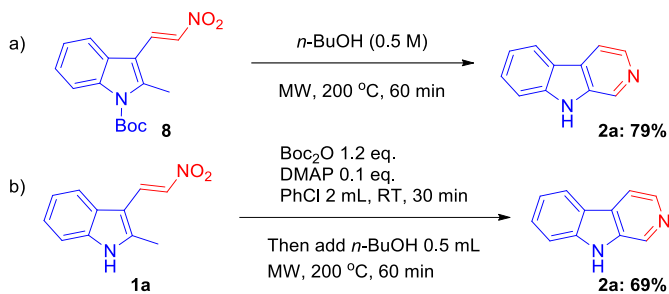


Нами были предприняты попытки оптимизации процесса для установления синтетической полезности данного метода. В конце концов, наилучший выход (49%) **5a** как единственного изолируемого продукта был достигнут в *n*-бутаноле при 0.5M концентрации (Метод А, схема 4a).

Схема 4



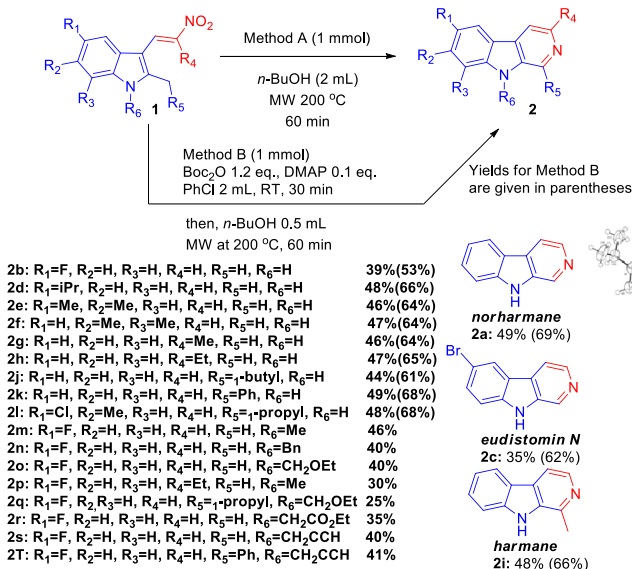
Мы предполагаем, что сам *n*-бутанол может играть роль мягкого восстановителя, поскольку небольшие количества *n*-бутанола были обнаружены с помощью анализа методом газовой хромато-масс-спектрометрии реакционных смесей. Возможность образования  $\beta$ -карболина **5a** из соответствующего *N*-оксида **7** в указанных условиях реакции была подтверждена в отдельном эксперименте (схема 4b). Другим правдоподобным объяснением низкого выхода **2a** может быть низкая стабильность *N*-незащищенного нитровинилиндола **1a** к термическому разложению. Взяв в качестве исходного вещества *N*-Вос-защищенное производное индола **8**, мы обнаружили заметное улучшение выхода до 79%. Стоит отметить, что Вос-защитная группа была полностью удалена в ходе этой реакции, что привело к образованию целевого продукта **1a** (схема 5a).



## Method B

Для того чтобы повысить эффективность процесса, была разработана одnoreакторная процедура, включающая предварительное введение Вос-защиты на атом азота исходного индола **1a** и последующую восстановительную циклизацию в микроволновом реакторе (Метод В, схема 5b). Используя оптимизированные условия реакции, мы провели несколько препаративных синтезов различных  $\beta$ -карболинов (схема 6).

## Схема 6



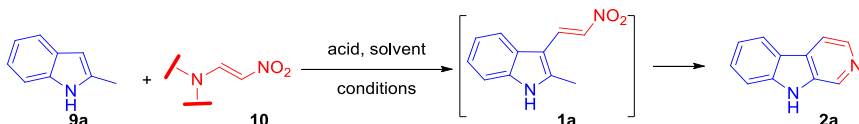
Универсальность представленной синтетической методологии была проиллюстрирована очень лаконичными полными синтезами природных алкалоидов **норгармана (2a)**, **гармана (2i)** и **эудистомина N (2c)** (схема 6). Таким образом, **норгарман (2a)** был получен за один шаг из коммерчески доступного **1a** с выходом 69%. **Эудистомин N (2c)** и **гарман (2i)** были получены

из коммерчески доступных прекурсоров с выходом 50% (две стадии) и 54% (три стадии) соответственно.

## 2. Однореакторный подход к синтезу $\beta$ -карболинов с помощью электроциклической циклизации 3-нитровинилиндолов

Дальнейшее исследование этого необычного превращения с целью синтеза целевой библиотеки аналогов алкалоидов было направлено на создание однореакторного процесса, в ходе которого будут синтезированы исходные нитровинилиндолы **8**. Так, например, мы исследовали процесс присоединения-элиминирования индолов с 1-амино-2-нитроэтиленами в присутствии кислот (схема 7).

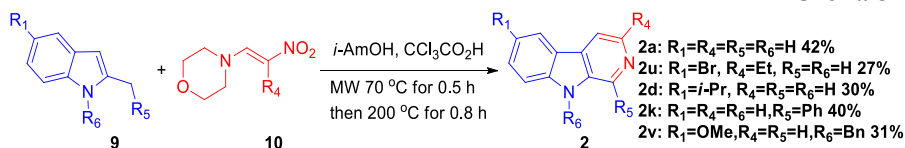
Схема 7



Подобного рода реакции введения нитровинильной группы описаны в литературе в ограниченном количестве, поэтому следующим нашим шагом стала оптимизация условий реакции присоединения-отщепления на примере реакции 2-метилиндола **9a** с 1-амино-2-нитроэтиленами **10**. Перепробовав различные условия, мы наконец подобрали наиболее подходящие. На первом этапе смесь нагрели до 70 °С и выдерживали 30 минут, что обеспечило мягкое протекание процесса нитровинилирования индола **9a** до **1a**. Затем увеличили температуру до 200 °С и выдерживали в течение еще 45 минут. Данный метод позволяет значительно упростить синтез  $\beta$ -карболинов, избавляя от необходимости предварительного формилирования индолов **9a** по Вильсмейеру-Хааку, с последующей нитроальдольной конденсации, приводящей к 3-нитровинилиндолам **1**.

Используя эти условия реакции, были синтезированы в препаративном масштабе различно замещенные  $\beta$ -карболины **2** с вариациями заместителей в каждом из трех колец скелета  $\beta$ -карболина (схема 8).

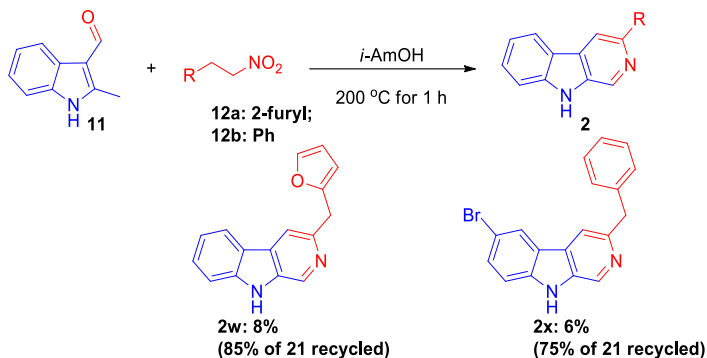
Схема 8



Мы также попытались провести это преобразование, используя реакцию Анри в качестве метода для *in situ* образования 3-нитровинилиндолов. Для этого 2-метилиндол-3-карбальдегид **11** был подвергнут реакции конденсации с нитросоединениями **12** в изоамиловом спирте (схема 9). Целевые  $\beta$ -карболины **2** были выделены, хотя и с низким выходом, при этом большая

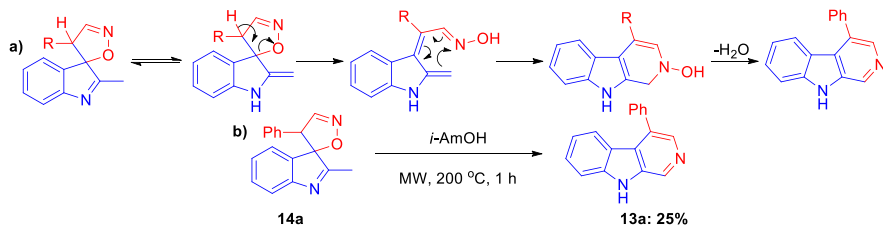
часть реакционной смеси содержала непрореагировавший исходный карбальдегид **11**. Возможно, при увеличении времени протекания реакции, могла быть увеличена конверсия исходного альдегида **11**, однако мы решили не останавливаться на этом.

### Схема 9



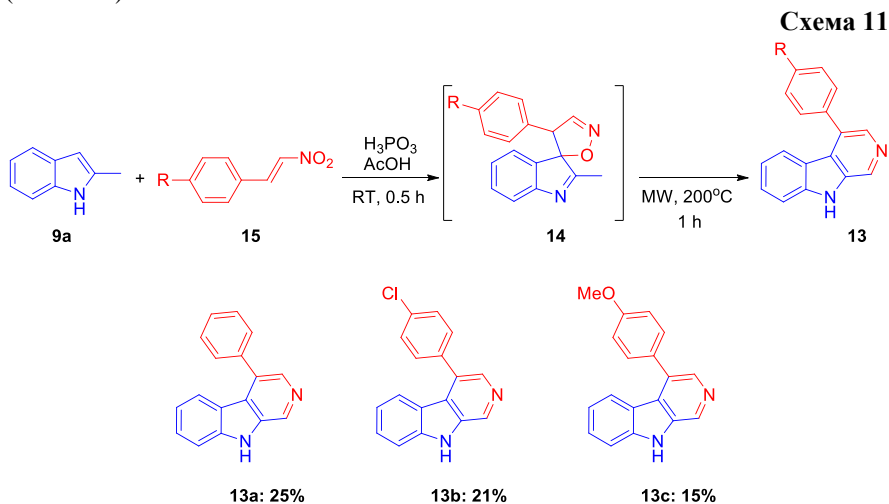
В недавней работе нашей научной группы мы обнаружили формальную [4+1]-спироциклизацию индолов с нитроалкенами, приводящую к спиро[3,5'-изооксазолу] с высокой диастереоселективностью. Мы предположили, что исходя из механистического обоснования, показанного на **схеме 10а**, эти соединения также могут трансформироваться в 4-арил- $\beta$ -карболины **13** через аналогичный процесс электроциклизации, но без необходимости восстановления *N*-оксида- $\beta$ -карболинов, образующегося в случае циклизации 3-нитровинилиндолов **1**. Действительно, в стандартных условиях реакции, включающих нагревание в микроволновой печи при 200 °C в течение 1 часа, мы смогли преобразовать спироизооксазол **14а** в 4-фенил- $\beta$ -карболин **13а** (**схема 10b**), хоть и с весьма скромным выходом.

### Схема 10



Низкий выход, по нашему мнению, объясняется конкурентным разрывом связи N-O спироизооксазолов **14**, протекающим во время нагревания реакционной смеси до необходимых для электроциклизации необходимых 200 °C. Нам удалось продемонстрировать, что эту методологию можно реализо-

вать одnoreакторным методом, начиная с индола **9a** и нитроалкенов **15** с образованием спироизоксазолов **14** *in situ*, хотя выход остается скромным (схема 11).

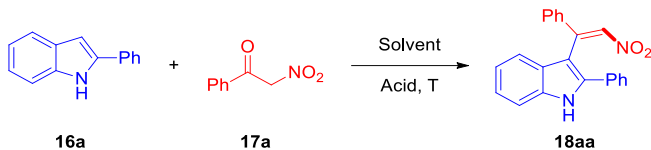


В ходе выполнения данной части работы нами был разработан метод получения  $\beta$ -карболинов **2**, основанный на присоединении по Михаэлю 2-алкилиндолов **9** к диалкиламинонитроэтиленам **10**. Реакция протекает достаточно легко, при этом соответствующие  $\beta$ -карболины **2** образуются с неплохим выходом. Продемонстрирована возможность совместного протекания нитроальдольной конденсации с реакцией электроциклизации между 2-метиллиндол-3-карбальдегидом **11** и нитроалканами **12**. Разработан метод перегруппировки спиро[индоло-3,5'-изоказолов] **14** в  $\beta$ -карболины **13**, имеющие арильный заместитель в 4-ом положении. Показано, что эта методология может быть реализована как *one-pot* процесс, начиная с индола **9a** и нитроалканов **15** с образованием спиро[индоле-3,5'-изоказолов] **14** *in situ*.

### 3. Удобный синтез (Z)-3-(1-арил-2-нитровинил)-индолов

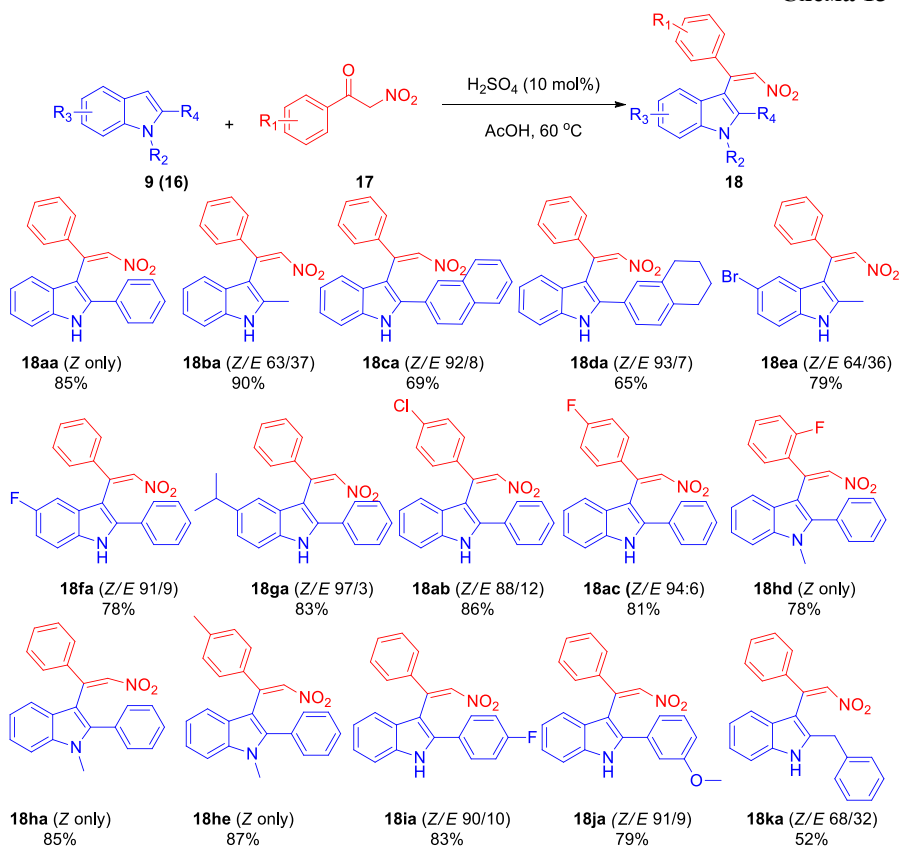
Во время выполнения предыдущих частей нашего исследования у нас возникла необходимость синтеза 3-(1-арил-2-нитровинил)индолов **18** для дальнейшего проведения вышеописанной реакции электроциклизации. Опираясь на предыдущий опыт функционализации индолов **9** 1-диалкиламино-2-нитроэтиленами **10**, мы предположили, что в данной стратегии хорошей уходящей группой может быть молекула воды. Для проверки данной идеи, в качестве модельной реакции нами было выбрано взаимодействие 2-фенилиндолола **16a** и  $\alpha$ -нитроацетофенона **17a** (схема 12).

## Схема 12



В поисках оптимальных условий нами были протестированы несколько комбинаций растворителей и кислотных катализаторов (таблица 1). Лучше всех себя показала комбинация уксусной кислоты в качестве растворителя и добавления 10 мольных процентов концентрированной кислоты в качестве катализатора. После этого, мы взялись за изучение влияния заместителей исходных веществ на выход целевого продукта (схема 13).

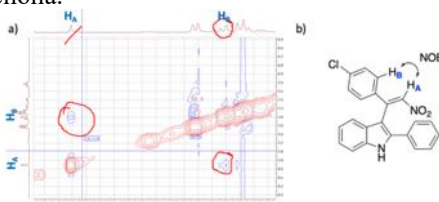
## Схема 13



**Таблица 1** – Оптимизация условий получения 3-(2-нитро-1-фенилвинил)-2-фенил-1*H*-индола **18aa**

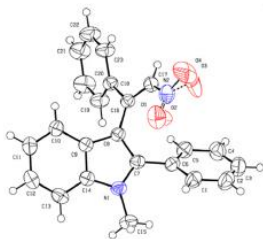
№	Растворитель	Кислота	T, °C	Выход, %
1	Этанол	AcOH (10 mol%)	Кипячение	Следы
2	Этанол	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (10 mol%)	Кипячение	25
3	ПЭГ-400	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (10 mol%)	80	56
4	HCOOH	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (10 mol%)	80	61
5	AcOH	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (10 mol%)	80	65
<b>6</b>	<b>AcOH</b>	<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mol%)</b>	<b>60</b>	<b>85</b>
7	AcOH	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (10 mol%)	80	60

Также стоит отметить, что данное превращение, в основном протекает с высокой степенью стереоселективности, причем преимущественно образуется *Z*-изомер. Исключением стали лишь примеры с алкильным и бензильным заместителем в C2 положении индола, как показано на примерах **18ba**, **18ea**, **18ka**. Используя ядерную магнитно-резонансную спектроскопию с эффектом Оверхаузера (NOESY) для соединения **18ab**, мы получили первое доказательство того, что образующиеся продукты **18** имеют в основном *Z*-конфигурацию. Как показано на **рисунке 1** существует четкая NOE корреляция, между олефиновым протоном H<sub>A</sub> и орто-протоном H<sub>B</sub> ароматического кольца  $\alpha$ -нитроацетофенона.



**Рисунок 1** – Эксперимент NOESY (a), демонстрирующий корреляцию между протонами H<sub>A</sub> и H<sub>B</sub> в структуре **18ab**, показанной на (b).

Дополнительные доказательства были получены путем выращивания кристалла соединения **18ha** и получения его структуры методом РСА (**рисунок 2**), которая показывает *Z*-характер двойной связи исключительно образованного в этом случае изомера. Структура установленная с помощью РСА также дает объяснение *Z*-селективности этой реакции на основе потенциального  $\pi$ -стэкинг-взаимодействия между  $\pi$ -облаками нитрогруппы и ароматическим фрагментом индола-C2. Расстояние от центра плоскости N2-O2-O4 до центра плоскости C1-C2-C3-C4-C5-C6 составляет 3,4 Å, что вполне соответствует диапазону для идеальных сообщаемых значений  $\pi$ -стекинга от центра к центру 3,3–3,5 Å.

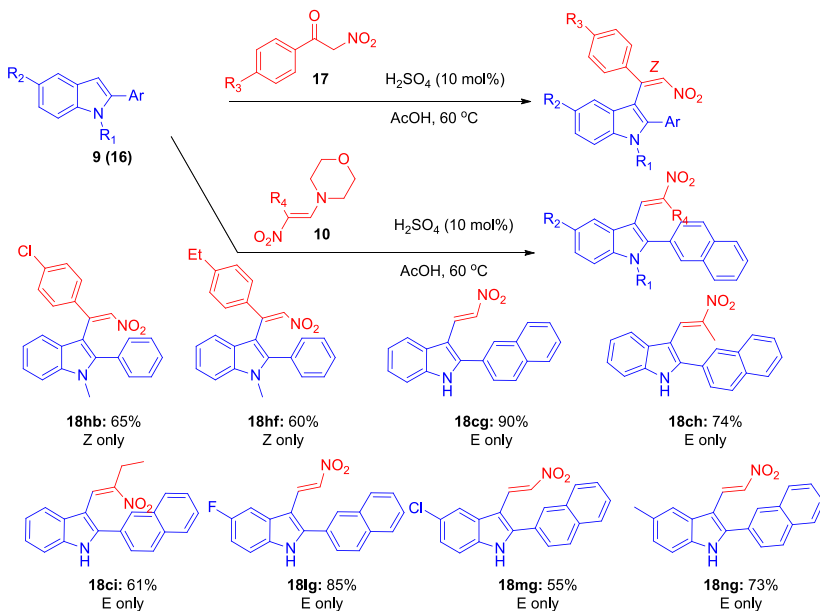


**Рисунок 2** – Структура (*Z*)-1-метил-3-(2-нитро-1-фенилвинил)-2-фенил-1H-индола (**18ha**) по данным PCA (CCDC № 2284795), в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

#### 4. Синтезы 3-(2-нитровинил)-индолов, бензо[а]карбазолов, нафто[2,1-*a*]карбазолов и 1-гидрокси- $\beta$ -карболинов. Исследование проти-вораковой активности в условиях гипоксии

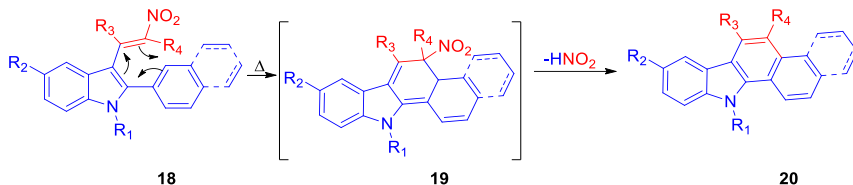
Разработанный в предыдущей части диссертационного исследования метод получения (*Z*)-3-(1-арил-2-нитровинил)индолов **18** дает нам возможность изучить поведение данных субстратов в реакциях электроциклизации. Однако, прежде чем приступить к проведению этих исследований, мы решили синтезировать дополнительный ряд 3-(2-нитровинил)-2-арил-1H-индолов **18**, используя ранее опробованную стратегию функционализации индолов 4-(2-нитровинил)морфолинами **10** (схема 14).

**Схема 14**



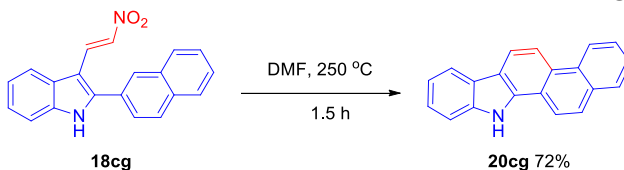
Исходя из их строения, мы задались вопросом, могут ли 6-электронные  $\pi$ -системы в 2-арил-3-(2-нитровинил)индолах **18** подвергаться электроциклизации с образованием конденсированных полициклических ароматических систем **20** при более жестких условиях реакции (схема 15).

Схема 15



В качестве пробного синтеза мы решили нагреть 2-(нафталин-2-ил)-3-(2-нитровинил)-1*H*-индол **18cg** в микроволновом реакторе в диметилформамиде при 250 °С. В качестве единственного продукта был выделен с выходом 72% 13*H*-нафто[2,1-*a*]карбазол **20cg** (схема 16).

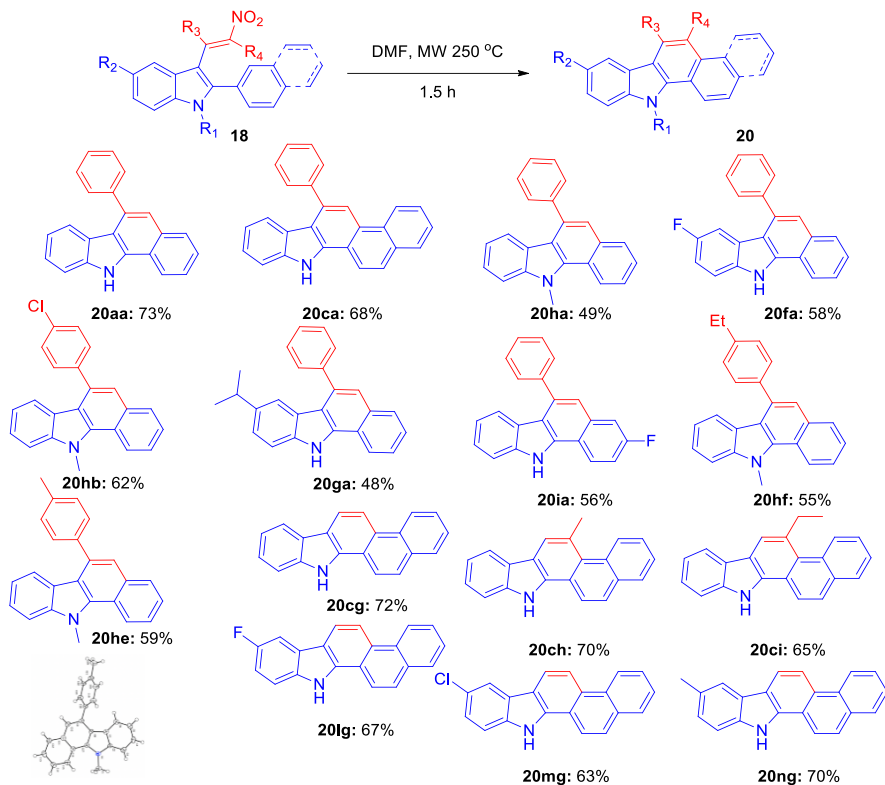
Схема 16



Затем мы приступили к изучению границ применимости данного метода и изучению влияния заместителей в исходных нитроалкенах **18** (схема 17). Было показано, что введение галогена в С5-положение индола не оказывает особого влияния на выход целевых продуктов **20fa**, **20mg** и **20lg**, однако введение изопропильной группы в соединении **20ga** привело к ухудшению выхода до 48%. Введение алкильного заместителя  $R_4$  возле нитрогруппы также не снизило выход целевых карбазолов **20ch**, **20ci**. Арильные заместители в положении  $R_3$ , несущие атомы хлора или алкильные фрагменты, также были успешно введены в целевые карбазолы.

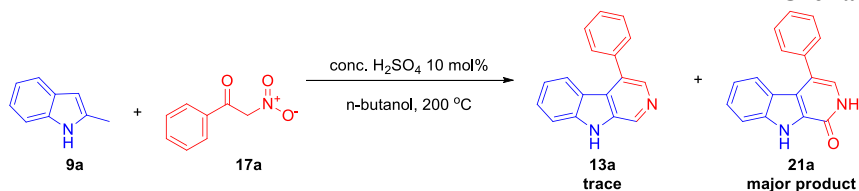
В реакционной смеси также присутствовали следы небольшого осмоления исходного вещества, однако попытки снизить температуру или сменить растворитель не привели к заметному изменению выхода. Вероятно, столь высокая температура действительно необходима для образования интермедиата **19**, нарушающего ароматичность нафталиновой системы. Несмотря на частичное осмоление, продукт реакции легко выделяется в чистом виде из реакционной массы путем экстракции с последующей колоночной хроматографией смесью этилацетат/гексан (1:6).

## Схема 17



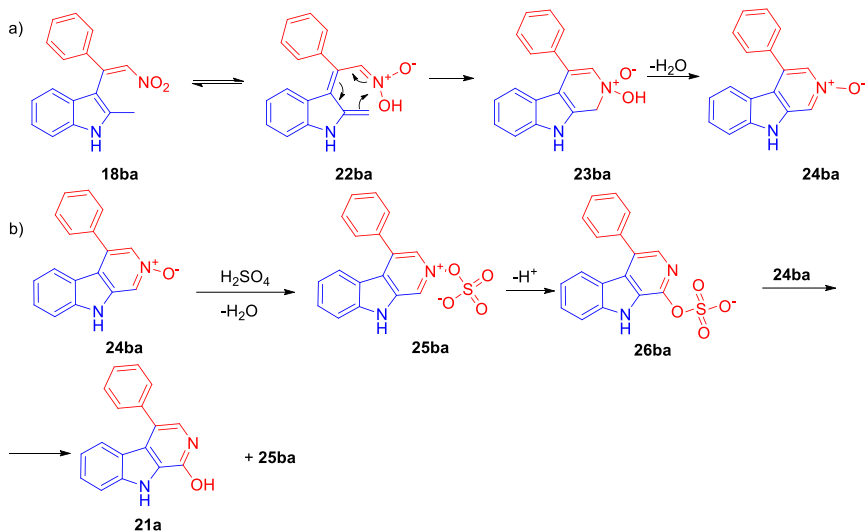
Затем, мы решили изучить поведения нитровинилиндолов **18**, содержащих метильную группу в положении С2 индола. По аналогии с подходом, представленным на **схеме 6**, мы решили осуществить одnoreакторный процесс электроциклизации в 4-арил-замещенные производные β-карболина. К нашему приятному удивлению, основным продуктом данной реакции был 1-гидрокси-4-фенил-β-карболин **21a**, который как покажет рентгеноструктурный анализ, существует в амидной форме (**схема 18**). Проведя небольшую оптимизацию, нам удалось получить продукт **21a** с выходом 65%.

## Схема 18



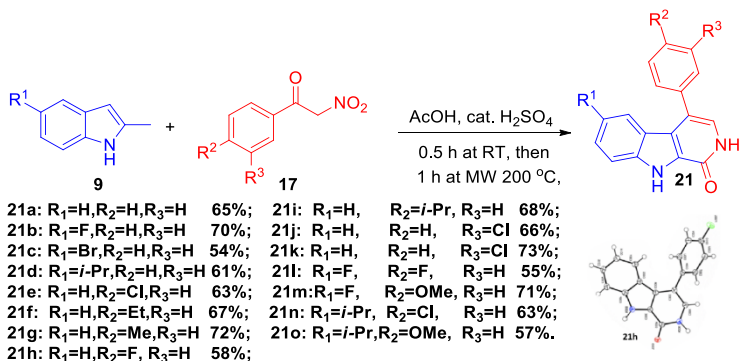
Образование продукта **21a** вместо 4-фенил- $\beta$ -карболина **13a**, по всей видимости, является последовательным процессом, первый этап которого протекает аналогично описанному превращению в первой части (схема **19a**). На второй стадии, вероятно, задействуется остаток серной кислоты, внедряющийся в C1 положение образующего *N*-оксида **24ba** (схема **19b**).

Схема 19



Выходы целевых продуктов находились в диапазоне от 54 до 73% (схема **20**), что является весьма неплохим результатов, учитывая сложность процесса и проведение реакции в одnoreакторных условиях.

Схема 20



Мы выбрали 10 структурно разнообразных представителей из каждого класса, а именно 3-(2-нитровинил)индолы **18**, бензо[*a*]карбазолы **20** и  $\beta$ -карболин-1-оны **21**, и протестировали их в концентрации 25 мкМ против

клеток рака молочной железы MDA-MB-231. Следует отметить, что эта клеточная линия обычно используется для моделирования метастатического рака молочной железы на поздней стадии.

Как можно видеть, антипролиферативное действие можно обнаружить в каждом из трех каркасов. В 3-(2-нитровинил)индолах **18** все соединения-лидеры содержали 2-нафтильный заместитель в индольном кольце и свободный индольный азот. Вполне вероятно, что соединения **18** являются электрофильными и реагируют с внутриклеточными нуклеофилами, такими как цистеиновая группа(ы) на целевом белке. С этой точки зрения интересно, что  $\beta$ -положение нитровинильного фрагмента содержит водород в **18ci** и **18ng**, но фенильную группу в **18ca**, что указывает на возможность того, что внутриклеточные мишени для них могут различаться. В полиароматическом каркасе **20** мы видим представительство как бензо[*a*]карбазолов (**20aa**), так и нафто[2,1-*a*]карбазолов (**20ch**). Наиболее активным каркасом с точки зрения выбранных представителей со значительным антипролиферативным действием является  $\beta$ -карболин-1-он **21**. Семь из десяти протестированных молекул ингибировали 90% пролиферации клеток при концентрации 25 мкМ (**таблица 2**).

**Таблица 2** – Клетки трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231 обработанные при концентрации 25 мкМ в течение 72 ч. Жизнеспособность клеток в контроле ДМСО составляла 100%. Определено с помощью анализа Alamar Blue

3-(2-нитровинил)индолы <b>18</b>			бензо[ <i>a</i> ]карбазолы <b>20</b>			$\beta$ -карболин-1-оны <b>21</b>		
Со-единение	Жизнеспособность	Стандартная ошибка	Со-единение	Жизнеспособность	Стандартная ошибка	Со-единение	Жизнеспособность	Стандартная ошибка
<b>18ng</b>	6.4	0.2	<b>20aa</b>	5.1	0.1	<b>21d</b>	5.9	0.2
<b>18ci</b>	7.0	0.1	<b>20ch</b>	7.7	0.5	<b>21o</b>	6.0	0.1
<b>18ca</b>	8.8	1.3	<b>20ga</b>	12.3	5.8	<b>21h</b>	6.0	0.3
<b>18ga</b>	15.4	2.3	<b>20ng</b>	27.9	1.8	<b>21l</b>	6.3	0.8
<b>18cg</b>	14.6	3.1	<b>20ca</b>	31.9	5.3	<b>21e</b>	6.4	0.1
<b>18aa</b>	33.7	1.1	<b>20hb</b>	81.5	2.7	<b>21c</b>	6.8	0.4
<b>18hb</b>	80.4	1.7	<b>20hf</b>	81.0	2.4	<b>21i</b>	7.0	0.2
<b>18lg</b>	63.1	7.5	<b>20ha</b>	87.0	1.4	<b>21j</b>	9.6	1.6
<b>18hf</b>	83.4	1.8	<b>20cg</b>	88.2	1.8	<b>21g</b>	13.8	1.7
<b>18ha</b>	86.9	2.0	<b>20lg</b>	88.4	1.6	<b>21a</b>	26.2	2.5

Двенадцать самых активных молекул были повторно протестированы в концентрации 10 мкМ против той же клеточной линии, но на этот раз в

условиях нормоксии (21% кислорода) и гипоксии (0,2% кислорода; **таблица 3**). Среди протестированных соединений лидерами оказались **18ci**, **18ng**, **21o**.

**Таблица 3** — Процент жизнеспособности клеток при обработке соединениями-лидерами клеток трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231 в концентрации 10 мкМ в течение 72ч. Жизнеспособность клеток в контроле ДМСО 100%. Определено с помощью анализа Alamar Blue

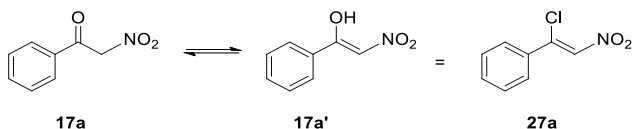
Соединение	Нормоксия (21% кислорода)			Гипоксия (0.2% кислорода)		
	Жизнеспособность	Стандартная ошибка	IC <sub>50</sub>	Жизнеспособность	Стандартная ошибка	IC <sub>50</sub>
<b>18ci</b>	27.7	2.8	13.22 μM	55.2	3.0	8.92 μM
<b>18ng</b>	33.6	5.8	19.85 μM	44.2	1.6	10.03 μM
<b>21o</b>	37.1	3.3	10.16 μM	65.2	6.5	6.25 μM
доксорибицин	-	-	0.53 μM	-	-	0.81 μM

Как видно из **таблицы 3**, в условиях нормоксии три соединения пересекли отметку жизнеспособности клеток 50%, и мы определили для них значения IC<sub>50</sub>, протестировав их в нескольких концентрациях. Мы также определили значения IC<sub>50</sub> для этих трех соединений в условиях гипоксии. Два из этих соединений относятся к серии 3-(2-нитровинил)-индола, а именно, **18ci** и **18ng**, а одно относится к β-карболин-1-ону, а именно, **21o**. Они показывают однозначные или близкие к однозначным значения антипролиферативного IC<sub>50</sub> в условиях нормоксии, и их активность не зависит от гипоксических условий. Они могут служить отправными точками для получения более активных соединений в будущем.

### 5. [3 + 2]-Циклоприсоединение илидов пиридиния с 1-хлор-2-нитростиролами. Исследование противораковой активности полученных соединений

Во время выполнения предыдущих частей диссертационного исследования, мы активно использовали α-нитроацетофеноны для функционализации индолов. Глядя на их строение, логично предположить, что их прямыми аналогами в реакциях алкилирования нуклеофильных агентов будут являться α-хлор-β-нитростирола **27** (схема 21).

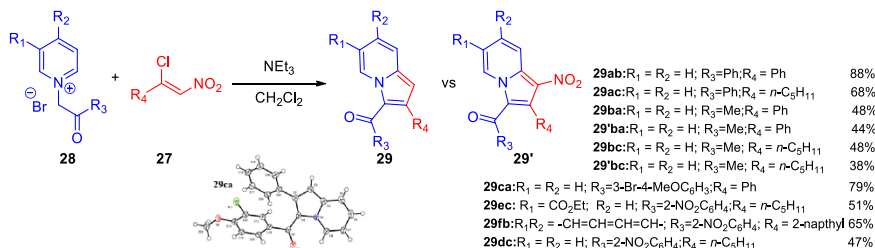
**Схема 21**



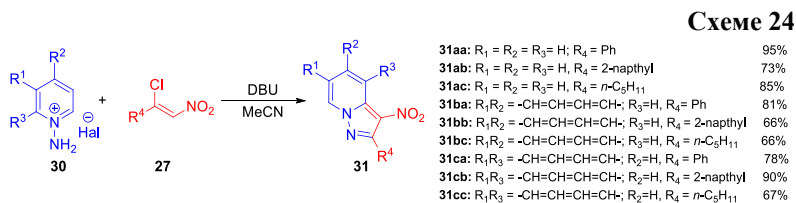
Высокая реакционная способность данных  $\alpha$ -хлор- $\beta$ -нитростиролов нас заинтересовала, и мы решили опробовать данные соединения для построения индолизиновых и пиазоло[1,5-*a*]пиридиновых каркасов методом [3 + 2]-циклоприсоединения с соответствующими илидами пиридиния.

Сначала мы исследовали реакцию между бромидом 1-фенацильпиридиния (**28a**) и 2-(1-хлор-2-нитровинил) нафталином (**27b**) в различных растворителях. Первоначальные испытания проводили в этаноле в присутствии триэтиламина в качестве основания, однако в данных условиях продукт образовывался с низким выходом. Проведя небольшую оптимизацию, нами была найдена комбинация дихлорметан/триэтиламин в качестве условий реакции, для медленного растворения соли пиридиния и медленной генерации цвиттер-ионного диполя. Имея оптимизированные условия реакции, мы приступили к наработке небольшой библиотеки данных каркасов. Результаты получения различных индолизинов показаны на **схеме 23**. Следует отметить, что помимо ароматических  $\alpha$ -хлор- $\beta$ -нитростиролов **27a** и **27b**, алифатический **27c** был успешно применен в синтезе соответствующих продуктов, хоть и с несколько более низкими выходами. Функциональные группы, такие как нитро- или сложноэфирные группы, были использованы как в фенацильной, так и в пиридиниевой части, что приводит к высоко функционализированным индолизинам **29ca**, **29ec**, **29dc** и **29fb** (**схеме 23**).

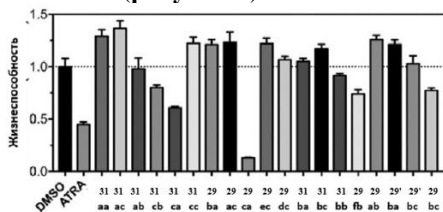
**Схема 23**



Небольшая библиотека производных пиазоло[1,5-*a*]пиридинов **31**, полученных реакцией солей 1-аминопиридиния **30** с нитроалкенами **27** показана на **схеме 24**.

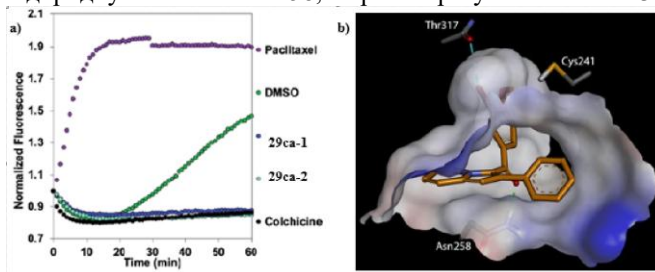


Ввиду большого объема данных в литературе о широком спектре их биологической активности, мы решили изучить полученные производные индолизинов **29** и пиразоло[1,5-*a*] пиридинов **31** на предмет активности в отношении линии клеток нейробластомы BE(2)-С. Соединения инкубировали с раковыми клетками при концентрации 25мкМ, и жизнеспособность клеток оценивали с помощью анализа МТТ (**рисунок 3**).



**Рисунок 3** – Влияние соединений **29** и **31** на жизнеспособность клеток нейробластомы BE(2)-С. Клетки обрабатывали при концентрации 25 мкМ в течение 4 дней, и жизнеспособность клеток оценивали с помощью анализа МТТ. Эксперименты были повторены 4 раза с устойчивыми результатами. ATRA = транс-ретиноевая кислота.

Наиболее сильное действие имеет индолизин **29ca**. Это соединение оказалось более мощным, чем транс-ретиноевая кислота (ATRA), противораковое лекарство, используемое для лечения острого промиелоцитарного лейкоза. На основании литературных данных был сделан вывод, что данное соединение разрушает микротрубочки и связывается с колхициновым сайтом  $\beta$ -тубулина. Чтобы проверить это предположение, было оценено влияние этого соединения на полимеризацию тубулина *in vitro* (**рисунок 4а**), а также осуществлен молекулярный докинг данного соединения к карману связывания колхицина, используя программное обеспечение Glide XP. На **рисунке 4b** показан возможный вариант связывания, в которой карбонильная группа кетона образует водородную связь с Asn258, а бром образует связь с Thr317.



**Рисунок 4** – а) Влияние **29ca** на полимеризацию тубулина *in vitro*. Паклитаксел (3 мкМ) способствует образованию микротрубочек по сравнению с контролем 1% ДМСО. Оба прогона индолизина **29ca** (25 мкМ) и колхицина (6 мкМ) полностью подавляют полимеризацию тубулина; б) Докинг Glide XP соединения **29ca** с использованием комплекса тубулина (PDB ID 3UTP) выявил возможный режим связывания внутри кармана связывания колхицина, расположенного на границе раздела мономеров между цепями А и В.

## Заключение (выводы)

1. Обнаружена неизвестная ранее необычная гетеротриеновая циклизация 2-алкил-3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов в 9*H*-пиридо[3,4-*b*]индолы ( $\beta$ -карболины).

2. Разработаны одnoreакторный синтез  $\beta$ -карболинов из 2-алкилиндолов и диалкиламинонитроэтиленов, а также перегруппировка 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоказолов] в  $\beta$ -карболины.

3. Разработан эффективный новый метод синтеза (*Z*)-3-(1-арил-2-нитровинил)индолов на основе взаимодействия 2-алкил(арил)-1*H*-индолов с  $\alpha$ -нитроацетофенонами в кислой среде. Показана *Z*-селективность полученных продуктов в случае 2-арил-1*H*-индолов, вероятно, из-за  $\pi$ -стэкинга нитрогруппы и ароматического кольца.

4. Показано, что 3-(1-арил-2-нитровинил)индолы могут вступать в реакции электроциклизации с образованием, в зависимости от природы заместителя в положении 2 индола, бензо[*a*]карбазолов и нафто[2,1-*a*]карбазолов (в случае арильного заместителя), а также в 2,9-дигидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-онов (в случае алкильного заместителя). Полученные соединения обладают биологической активностью по отношению к раку молочной железы MDA-MB-231.

5. Разработан новый метод синтеза пиразоло[1,5-*a*]пиридинов и 3-бензил(ацетил)индолизиннов на основе реакции [3+2]-циклоприсоединения между солями пиридиния и  $\alpha$ -хлор- $\beta$ -нитростиролами. Найдено соединение-лидер, проявляющую высокую эффективность по отношению к клеткам нейробластомы, а также замедляющий рост тубулиновых трубочек.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

### Статьи в журналах перечня ВАК (Web of Science, Scopus)

1. Aksenov, N.A. Nitrovinylindoles as Heterotrienes: Electrocyclic Cyclization En Route to  $\beta$ -Carbolines: Total Synthesis of Alkaloids Norharmane, Harmane, and Eudistomin N / N.A. Aksenov, **N.A. Arutiunov**, A.V. Aksenov, I.V. Aksenova, E.V. Aleksandrova, D.A. Aksenov, M. Rubin // Org. Lett. – 2022. – V. 24. – № 39. – P. 7062-7066.

2. Aksenov, N.A. Synthesis of  $\beta$ -Carbolines with Electrocyclic Cyclization of 3-Nitrovinylindoles / N.A. Aksenov, **N.A. Arutiunov**, A.V. Aksenov, N.K. Kirilov, I.V. Aksenova, D.A. Aksenov, E.V. Aleksandrova, M. Rubin, A. Kornienko // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – V. 24. – № 17. – P. 13107-13138.

3. **Arutiunov, N.A.** Convenient synthesis of (*Z*)-3-(1-aryl-2-nitrovinyl)-indoles / N.A. Arutiunov, A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, I.A. Kurenkov, I.V. Aksenova, A.M. Zatsepilina, N.A. Aksenov, A. Kornienko // Tetrahedron Lett. – 2023. – V. 129. – P. 154722-154726.

4. **Arutiunov, N.A.** Syntheses of 3-(2-Nitrovinyl)-indoles, Benzo[*a*]carbazoles, Naphtho[2,1-*a*]carbazoles, and 1-Hydroxy- $\beta$ -carboline Lead to Identification of Antiproliferative Compounds Active under Hypoxia / N.A. Arutiunov, C. Edvall, A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, I.A. Kurenkov, I.V. Aksenova, A.M. Zatsepilina, N.A. Aksenov, S. Mallik, A. Kornienko // J. Org. Chem. – 2024. – V. 89. – № 19. – P. 13923-13936.

5. Aksenov, A.V. [3 + 2]-Annulation of pyridinium ylides with 1-chloro-2-nitrostyrenes unveils a tubulin polymerization inhibitor / A.V. Aksenov, **N.A. Arutiunov**, N.K. Kirilov, D.A. Aksenov, I.Y. Grishin, N.A. Aksenov, H. Wang, L. Du, T. Betancourt, S.C. Pelly, A. Kornienko, M. Rubin // Org. Biomol. Chem. – 2021. – V. 19. – № 33. – P. 7234-7245.

### Тезисы докладов научных конференций

6. Аксенов А.В., **Арутюнов Н.А.**, Аксенов Н.А., Аксенов Д.А. 1-Хлор-2-нитроалкены как синтетический эквивалент нитроацетиленов в синтезе *n*-гетероциклов// Сборник тезисов Всероссийской научной конференции Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность». – Красновидово – 2020. – 207 с. – С. 103.

7. Аксенов Д.А., **Арутюнов Н.А.**, Аксенов Н.А., Аксенов А.В., Кирилов Н.К., Гришин И.Ю., Рубин М. Получение индолизинов и пирозоло[1,5-*a*]пиридинов [3 + 2] - аннелированием илидов пиридиния с 1-хлор-2-нитростиролами// Сборник тезисов 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием. Волгоград, 2021. – 564 с. – С. 40.

8. **Арутюнов Н.А.**, Аксенова И.В., Аксенов Н.А., Кирилов Н.К., Аксенов А.В., Аксенов Д.А. Двухступенчатая сборка карболиновых алкалоидов необычной реакцией нитроалкенов// Сборник тезисов VI Северо-Кавказский Симпозиум по Органической химии. Ставрополь– 2022. – 275 с. – С. 65

9. **Арутюнов Н.А.**, Аксенова И.В., Аксенов Н.А., Куренков И.А., Аксенов А.В., Аксенов Д.А. Гетеротриены в синтезе  $\beta$ -карболинов// Сборник тезисов Всероссийской научной конференции Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность». – Сочи – 2022. – 220 с. – С. 40.

10. Кирилов Н.К., **Арутюнов Н.А.**, Аксенов Д.А., Аксенова И.В., Аксенов А.В. Однореакторный микроволновой синтез  $\beta$ -карболинов из 2-замещенных индолов// Сборник тезисов Всероссийской научной конференции Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность». – Домбай – 2023. – 143 с. – С. 76.

11. **Арутюнов Н.А.**, Куренков И.А., Зацепилина А.М., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Аксенов А.В. [3,3]-сигматропные перегруппировки в реакциях 3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов // Сборник тезисов VII Северо-Кавказский Симпозиум по Органической химии. Ставрополь– 2024. – 216 с. – С. 66.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность своему научному руководителю, проф. Аксенову Александру Викторовичу, чуткое руководство в рамках работы, за пример безупречной работы, передачу бесценных теоретических знаний и синтетических навыков, открытие огромных возможностей, проф. Аксенову Николаю Александровичу за прекрасные советы в выполнении работы, Куренкову Игорю Алексеевичу, за плодотворную работу в тандеме при написании статей, а также всему коллективу кафедры органической химии химического факультета СКФУ.