Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»

На правах рукописи

Панов Алексей Александрович

Синтез и изучение биологической активности производных малеинимида и триарилметана

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель: д.х.н. Королёв А.М.

ОГЛАВЛЕНИЕ

введение	3
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1. Биологически активные вещества среди производных малеинимида	8
1.2. Методы синтеза производных малеинимида	13
1.2.1. Циклизация 2-замещенных ацетамидов и α-кетокислот (метод Фол)	13
1.2.2. Циклизация 2-замещенных ацетамидов и диметилоксалата	16
1.2.3. Синтез из внутренних алкинов	17
1.2.4. Прочие методы построения малеинимидного цикла	20
1.2.5. Методы введения заместителей в малеинимидный цикл	23
1.2.6. Синтез малеинимидов по реакции Дильса-Альдера	32
1.2.7. Синтез <i>N</i> -замещенных малеинимидов из малеиновых ангидридов	34
1.3 Производные триарилметана как антибактериальные и противогрибк	овые
препараты	36
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	38
2.1. Синтез производных 3-(арилтио)малеинимида	38
2.2. Синтез производных 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимида	45
2.3. Синтез производных триарилметилия	47
2.4. Синтез конъюгатов малеинимида с трииндолилметаном	53
3. ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ СТРУКТУРА - БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНО)СТЬ
НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МАЛЕИНИМИДА И ТРИИНДОЛИЛМЕТАНА	57
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Создание новых антимикробных препаратов не теряет своей актуальности. Развитие устойчивости патогенов к используемым лекарственным средствам (включая МЛУ - множественную лекарственную устойчивость) считается серьёзной проблемой в современном мире и требует непрерывного поиска новых соединений с антибактериальной и противогрибковой активностью, а также разработки новых подходов к лечению инфекционных заболеваний.

Несмотря на обилие работ в этой области, некоторые перспективные направления синтеза потенциальных биологически активных низкомолекулярных В соединений неизученными. остаются частности, производные трииндолилметилия (турбомицина А) обладают высокой антибактериальной активностью, однако токсичность ограничивает их практическое применение. Родственные им производные ди(индол-3-ил)фенилметилия (турбомицина В) мало представляют интерес соединений изучены И ДЛЯ поиска \mathbf{c} противомикробной активностью.

Производные малеинимида также чрезвычайно перспективны в этом плане, так как среди них были обнаружены вещества с самой различной биологической активностью: ингибиторы протеинкиназ, антибактериальные, противогрибковые, а также противоопухолевые и противотуберкулёзные препараты. Одним из направлений получения селективных противомикробных средств является создание гибридных соединений, содержащих как минимум два биологически активных фрагмента (фармакофора). Создание подобных гибридных молекул открывает новые перспективы в модификации известных лекарственных средств, а вследствие влияния некоторых производных малеинимида на бактериальные протеинкиназы, может оказать существенную помощь в борьбе с бактериальными возбудителями, обладающими МЛУ.

Степень разработанности научной тематики. Ранее были получены 3-(ариламино)малеинимида, производные которые проявили слабую противогрибковую активность. Было известно способности 3,4бис(арилтио)малеинимидов взаимодействовать с белками и об антибактериальной активности 3-(арилтио) малеинимидов, но их химические свойства, способы синтеза и связь структура-активность подробно не исследовались. Также ранее были получены производные трииндолилметилия, но изучены были только симметричные производные с *N*-алкильными заместителями.

Цель работы — синтез новых производных малеинимида и триарилметилия, обладающих антибактериальной или противогрибковой активностью.

Достижение поставленной цели планировалось за счет решения следующих задач:

- 1. Разработка методов получения и синтез серии новых производных 3,4-бис(арилтио)малеинимида, 3-(ариламино)малеинимида, 3-(индол-1-ил)малеинимида и (3-арилтио)малеинимида.
- 2. Синтез новых производных триарилметилия, содержащих индольное ядро.
- 3. Синтез новых гибридных соединений малеинимидов, конъюгированных с производными триарилметилия.
- 4. Изучение связи структура биологическая активность полученных соединений.

Научная новизна. Разработан метод синтеза новых 3-(ариламино)-4-3,4-бис(арилтио)малеинимидов, броммалеинимидов, 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов 3-(арилтио)-4-(индолин-1-ил)-малеинимидов. И Получены новые производные трииндолилметилия, в том числе содержащие в своей структуре фрагмент малеинимида. Получены новые гибридные соединения малеинимиды, конъюгированные c производными триарилметилия. Синтезировано свыше 90 новых соединений, из них для 40 проведен анализ связи структура - биологическая активность. Впервые выявлена антибактериальная и противогрибковая активность 3,4-бис(арилтио)малеинимидов (МПК 0.5 – 2 Staphylococcus). Выявлена слабая антибактериальная мкг/мл штаммах активность 3-(арилтио)-4-гидроксималеинимидов И 3-(арилтио)-4-4 16 $MK\Gamma/MЛ$). Для хлормалеинимидов (МПК производных (алкиламино)фенил)бис(1H-индол-3-ил)метилия и (1-алкилиндолин-5-ил)бис(1бутил-1*H*-индол-3-ил)метилия впервые установлена высокая антимикробная активность в отношении грам-положительных (МПК 0.13 - 1 мкг/мл на S. aureus), грам-отрицательных бактерий (МПК 2-4 мкг/мл на $E.\ coli$), а также грибов $A.\$ niger (МПК 0.25 - 0.5 мкг/мл). Изучено влияние малеинимидного заместителя на антибактериальные И противогрибковые свойства производных трииндолилметилия и цитотоксичность в отношении клеток фибробластов.

Теоретическая и практическая значимость заключается в разработке новых препаративных методов синтеза 3-(ариламино)малеинимидов, 3-(арилтио)малеинимидов и производных триарилметана, изучении способов их модификации и связи структура — биологическая активность. Соединения-лидеры, показавшие высокую антибактериальную и противогрибковую активность, перспективны для углубленного изучения *in vivo*.

Методология и методы диссертационного исследования. При выполнении работы использовались основные методы органического синтеза. Для полученных соединений разработаны новые методики синтеза. В диссертации также приведены основные физико-химические и спектральные характеристики всех синтезированных соединений. Выделение и очистка полученных продуктов была осуществлена методами экстракции, переосаждения, хроматографии и перекристаллизации. Чистота конечных продуктов определена методом ВЭЖХ. Строение всех полученных соединений доказано с помощью современных методов физико-химического анализа, такими как ЯМР-спектроскопией на ядрах ¹Н и ¹³С, и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS).

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1. При реакции 3,4-диброммалеинимида с тиофенолами образуются 3,4-бис(арилтио)малеинимиды, обладающие высокой антибактериальной активностью, зависящей от заместителей в бензольных циклах.
- 2. 3-(Арилтио)-4-гидроксималеииниды и 3-(арилтио)-4-хлормалеиинимиды реагируют с N-нуклеофилами с образованием 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов.
- 3. Конденсация пара-замещённых бензальдегидов с N-алкилиндолами приводит к арилбис(индол-3-ил)метанам, окисление которых даёт производные арилбис(индол-3-ил)метилия, обладающие высокой антибактериальной и противогрибковой активностью.
- 4. Введение малеинимидного фрагмента позволяет в несколько раз снизить цитоксичность производных трииндолилметилия для клеток фибробластов человека при сохранении высокой активности в отношении грамположительных бактерий.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов обеспечена тщательным подбором условий реализации экспериментов, разработанными воспроизводимыми методиками и применением общепринятых физико-химических методов определения строения органических соединений (¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрии высокого разрешения).

Апробация результатов. Результаты диссертационной работы представлены на пяти международных и всероссийских конференциях, включая международную конференцию по медицинской химии «МедХим» (2015 г., Новосибирск, Россия и 2017 г., Казань, Россия), «Современные аспекты химии» (Пермь, 2018 г.), «МОБИ-Химфарма» (2019 г., Судак и 2020 г., Нижний Новгород), «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (2018 г., Москва и 2019 г., Москва), «МОБИ-Химфарма» (2020 г., Нижний Новгород).

Личный вклад автора. Для достижения поставленной цели научного исследования автором проведены синтезы целевых химических соединений,

установлено их строение, выполнена интерпретация и описание полученных результатов, сформулированы выводы. Отдельные этапы работы были выполнены при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10300).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 статей в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК, из них 9 статей, индексируемых в международной базе данных Scopus. Также опубликовано 18 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы из 97 наименований. Диссертация состоит из 118 страниц, 11 таблиц и 57 рисунков.

Автор выражает глубокую признательность д.х.н., проф. РАН. Щекотихину А.Е., к.х.н. Симонову А.Ю., к.х.н. Лавренову С.Н., д.х.н. Королёву А.М., д.х.н. проф. Олсуфьевой Е.Н. за ценные советы и помощь в оформлении материала; д.б.н. Тренину А.С., к.б.н. Татарскому В.В. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина), д.м.н. Мирчинк Е.П., Исаковой Е.Б. - за исследование биологической активности; Малютиной Н.М. - за получение спектров ВЭЖХ; к.х.н. Иванову И. В. - за снятие спектров ЯМР.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Биологически активные вещества среди производных малеинимида

Производные малеинимида обладают разнообразной биологической активностью. Среди них были обнаружены высокоактивные ингибиторы различных ферментов, в том числе протеинкиназ, играющих ключевую роль в передаче внутриклеточных сигналов во всех живых организмах, включая человека [1]. Получены и исследованы соединения с антибактериальной, противоопухолевой [2] и противотуберкулезной [3] активностью, а также лекарственной соединения, препятствующие развитию множественной устойчивости у бактерий [4].

Основная функция протеинкиназ состоит в передаче фосфатной группы молекулы АТФ на сериновую, треониновую или тирозиновую гидроксильную группу белка-мишени [1]. Если белком-мишенью является фермент, то подобная передача может способствовать изменению активности фермента. Нередко в качестве мишени способна выступать другая киназа, принимающая участие в каскадной передаче сигнала от рецептора, расположенного на поверхности клетки, в глубь клетки – к ядру. Считается, что нарушения в каскадах передачи информации в клетках человека могут приводить к развитию тяжелых онкологических и сердечнососудистых заболеваний, диабета, шизофрении, а также нарушению работы иммунной системы [5]. Представление о том, что протеинкиназы можно рассматривать в качестве мишеней для разработки новых лекарственных средств, стало стимулом для бурного поиска ингибиторов [6]. В настоящее время созданы библиотеки протеинкиназ ингибиторов протеинкиназ, содержащие сотни препаратов различного типа. Наиболее активные из них нашли применение в клинике [7].

Родоначальником класса ингибиторов протеинкиназ стал антибиотик стауроспорин **1**, выделенный в 1977 г. из бактерий рода *Streptomyces* [8] (рисунок 1). Впоследствии из того же источника удалось выделить K-252c **2** – агликон стауроспорина [9]. Стауроспорин оказался высокоактивным ингибитором целого ряда протеинкиназ, включая протеинкиназу C, однако его действие не обладало достаточной селективностью. Тем не менее, это открытие послужило толчком к изучению соединений указанного класса.

Рисунок 1 — Природные ингибиторы протеинкиназы С и топоизомеразы I, содержащие в своей структуре индоло[2,3-a]пирроло[3,4-c]карбазол

Другой антибиотик ребеккамицин 3, выделенный из бактерии Nocardia aerocolonigenes,[10] наряду с активностью в отношении обладал киназ способностью ингибировать другой фермент – топоизомеразу І [11,12], и показал значительную активность в отношении некоторых линий опухолевых клеток [13]. Ребеккамицин, как и некоторые его аналоги, способствует образованию стабильного тройного комплекса ДНК – топоизомераза І – антибиотик, в котором ДНК остается в разомкнутом состоянии, что приводит к остановке репликации и гибели клеток. Благодаря тому, что интенсивность пролиферации опухолевых клеток значительно превышает скорость деления нормальных клеток, открылась новая возможность избирательного действия на опухолевые клетки при побочном действии минимальном отношении организма больного. Многочисленные исследования по модификации ребеккамицина и изучению

взаимосвязи структура—активность среди полученных производных позволили синтезировать значительное число новых соединений, по активности и токсикологическим характеристикам превосходящих исходный антибиотик. По своей химической структуре многие из этих соединений также относились к группе производных индолилмалеинимида.

Позднее из миксомицета Arcyria denudata были выделены структуры, содержащие индоло[2,3-a]карбазольный хромофор, – аркириафлавины A, B и C **4–6**, а также бис(индол-3-ил)малеинимиды – аркириарубины A, B и C **7–9**, родственные индоло[2,3-a]пирроло[3,4-c]карбазолам (рисунок 2). Аркириарубины и аркириафлавины оказались активными ингибиторами протеинкиназы C [14].

Рисунок 2 – Аркириафлавины 4–6 и аркириарубины 7–9

Представленные Рисунок 3 синтетическое производное на индолилмалеинимида 10 является активным ингибитором протоонкогенной серин/треонин-протеинкиназы PIM1 (IC50 0.2 нМ), способны блокировать рост и метастазирование раковых клеток [15], что позволяет рассматривать их и подобные им соединения в качестве потенциальных противораковых препаратов. Малеинимид эдотекарин **11**, являющийся ингибитором топоизомеразы I, проявил активность в отношении глиобластомы [16]. Среди замещенных производных были обнаружены ингибиторы малеинимида высокоактивные гликогенсинтазкиназы [17], нарушение активности которой связано с развитием сахарного диабета [18].

Рисунок 3 – Синтетические производные малеинимида: соединение **10** – ингибитор киназы PIM1; соединение **11** (эдотекарин) – ингибитор топоизомеразы I

Малеинимиды подобно применяемым в медицине и влияющим на активность протеинкиназ[19] солям лития, по-видимому, способны стать весьма ценными препаратами для лечения биполярных расстройств, таких как маниакально-депрессивный психоз [20].

Ранее было показано [21], что соединения **12** и **13** проявляют антимикробную активность в отношении *Bacillus Subtilis, Staphylococcus aureus*, а также *Aspergillus niger*. Монозамещённые 3-(арилтио)малеинимиды оказались также активны в отношении *B. Subtilis и S. Aureus* [22].

$$R^1$$
 R^2 R^2 R^3 R^4 R^2 R^2 R^3 R^4 R^2 R^3 R^4 R^2 R^3 R^4 R^4

Рисунок 4 – Производные 3-(арилтио)малеинимида, обладающие антимикробными свойствами

Обнаружение у некоторых из малеинимидов выраженной биологической активности свидетельствует о перспективности этих соединений для разработки новых эффективных лекарственных средств.

Помимо биологически активных соединений, среди производных диарилмалеинимида были обнаружены важные красители, обладающие фотохромными свойствами [23]. Другие производные диарилмалеинимида находят применение в качестве материалов для светоизлучающих устройств [24]. Также исследовалась флуоресценция производных диарилмалеинимида [25,26]. Спектры флуоресценции некоторых соединений оказались чувствительны к изменениям температуры и давления, а также наличию паров растворителей [27].

1.2. Методы синтеза производных малеинимида

1.2.1. Циклизация 2-замещенных ацетамидов и α-кетокислот (метод Фол)

Метод, открытый Маргарет Фол в 1998 г., заключается в конденсации α-кетокислот **15** и ацетамидов **14** [28,29] (рисунок 5). Помимо высокого выхода целевых малеинимидов **16**, к достоинствам указанного синтеза следует отнести доступность необходимых для его проведения исходных соединений. Реакцию проводят как при кипячении, так и при охлаждении до −5 °C (что, как утверждается, увеличивает выход) [30]. Кроме тетрагидрофурана, в качестве растворителя успешно применялся диметилформамид [31].

 R^1 , R^2 = индол-3-ил, фенил, тиен-2-ил, 1-нафтил

Рисунок 5 – Синтез малеинимидов 16 по реакции Фол

Метод Фол был успешно использован в синтезе различных 3-арил-4-(индол-3-ил)малеинимидов, 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимидов, а также 3,4-бис(индол-3-ил)малеинимидов. Например, из эфиров 17, 19 и производных ацетамида 18, 20 через интермедиат 21 была получена серия 3-арил-4-(индол-3-ил)малеинимидов 22 — аналогов ранее изученного ингибитора протеинкиназы С ВІМ-ІІІ (рисунок 6) [32–34].

Рисунок 6 – Синтез 3-арил-4-(индол-3-ил)малеинимидов 22

Этим же методом получены 3,4-ди(арил)малеинимиды **24–26** [35] — аналоги комбретастатина A-4 **23**, противоопухолевого агента с антитубулиновой активностью, выделяемого из коры южноафриканского дерева *Combretum caffrum* и способного ингибировать ангиогенез и подавлять пролиферацию в культурах некоторых линий опухолевых клеток человека [36]. Соединения **24–26** подавляли рост сосудов в опухолях в концентрации 1 µМ (рисунок 7).

Рисунок 7 – 3,4-Диарилмалеинимиды 24–26 – аналоги комбретастатина А-4

Синтезированные методом Фол 3-(индазол-3-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимиды [37], содержащие заместители в положении 1 индольного или

индазольного цикла, оказались активными ингибиторами протеинкиназы C, α , βI , βII , $\gamma [14]$ и гликогенсинтазкиназы 3β [38,39]. Исходными соединениями служили метил-2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксоацетаты **28**, получаемые из N-замещенного индола **27**, и 2-{1-[3-(диметиламино)пропил]-1*H*-индазол-3-ил}ацетамид **(29**) (рисунок 8).

R = фенил, тиенил, пиридин-3-ил, нафт-1-ил, нафт-2-ил

Рисунок 8 – Синтез малеинимидов 30

1.2.2. Циклизация 2-замещенных ацетамидов и диметилоксалата

Модификацией вышеописанного метода можно считать циклизацию (гет)арилпроизводных ацетамида **31** с диметилоксалатом **32** в условиях, аналогичных методу Фол. В получаемых таким образом соединениях **33** может быть осуществлена замена гидроксигруппы в положении 4 малеинимидного цикла на фрагмент ариламина (рисунок 9) [40].

Рисунок 9 – Синтез малеинимидов 33,34 реакцией с диметилоксалатом

1.2.3. Синтез из внутренних алкинов

Известно несколько различных синтезов производных малеинимида из внутренних (иногда также и терминальных) алкинов. Симметричные 3,4-дизамещенные малеинимиды **37** получены [2+2+1]-циклоприсоединением изоцианатов **35**, алкинов **36** и монооксида углерода [41]. Реакцию проводили в присутствии катализатора Ru₃(CO)₁₂ (3.3 моль. %) в мезитилене при 130 °C в течение 3–42 ч (рисунок 10). Метод характеризуется высокими выходами (82–98%).

$$R^{1}$$
-N=C=O + CO + R^{2} $Ru_{3}(CO)_{12}$ R^{1} R^{1} -N R^{2} R^{3} R^{3} R^{3} R^{3} R^{3} R^{4} R^{3} R^{4} R^{4} R^{5} R^{5}

 R^1 = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H4, 4-ClC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, бифенил, циклогексил, адамантил, трет-бутил R^2 , R^3 = n-Pr, TMS, Ph, 4-MeC₆H₄

Рисунок 10 – Синтез малеинимидов 37 реакцией [2+2+1]-циклоприсоединения

Также описан синтез несимметричных диарилсукцинимидов **39**, как незамещенных, так и замещенных по атому азота, катализируемым Fe₃(CO)₁₂ взаимодействием диарилацетиленов **38** с аминами (или аммиаком) и монооксидом углерода (рисунок 11). На примере соединения **40** была показана возможность получения малеинимида **41** дегидрированием промежуточного сукцинимида без его предварительного выделения [42].

 R^1 , $R^2 = H$, F, Me, OMe; $R^3 =$ индол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиримидинил, бензотиофен-3-ил, нафталенил; $R^4 = H$, циклогексил

Рисунок 11 — Синтез сукцинимидов **39** и малеинимидов **41** реакцией карбонилирования алкинов

Описано карбонилирование алкинов **43** в присутствии ароматических аминов **42**, приводящее сразу к тризамещенным малеинимидам **44** [43] (рисунок 12).

 R^1 = H, Me, n-Pr, F, Cl, PhCH₂O, Ac, CN; R^2 , R^3 = арил, алкил

Рисунок 12 — Синтез тризамещённых малеинимидов **44** карбонилированием алкинов **43** в присутствии ароматических аминов **42**

Сообщалось, что интернальные алкины **45** в присутствии солей палладия(II) также способны присоединять изонитрилы **46**, образуя после обработки водной кислотой 1,3,4-тризамещенные малеинимиды **47**. В оптимальных условиях

выходы целевых продуктов составляли 50–80% на очень широком спектре субстратов [44]. При использовании *трет*-бутилизонитрила возможно последующее элиминирование *трет*-бутильной группы под действием трифторуксусной кислоты с образованием 3,4-дифенилмалеинимида **48** (рисунок 13).

$$R^2$$
 $+$ C N R^3 $Pd(OAc)_{2,}$ KBr, H_2O R^2 $N-R^3$ R^3 R^4 R^2 R^3 R^4 R^4

Рисунок 13 – Синтез малеинимидов 47 из алкинов 45 и изонитрилов 46

1.2.4. Прочие методы построения малеинимидного цикла

Симметричные 3,4-бисарилмалеинимиды, в частности флуорофоры **51,52**, могут быть получены путем конденсации двух молекул соответствующего арилацетонитрила **49** в присутствии иода (рисунок 14) [45]. Реакция, как было показано впоследствии [46], протекает через образование промежуточного дицианостильбена **50**.

$$N_{\text{NaOMe}}$$
 N_{NaOMe} $N_{$

Рисунок 14 – Синтез бис(арил)малеинимидов 51 из арилацетонитрилов 49

Сообщалось, что нагревание смеси арилметилкетонов **53**, иода (1.5 экв.) и МеСN в ДМСО при 110 °С приводит к 3-арил-4-(метилтио)малеинимидам **54** (рисунок 15) [47]. Авторы считают, что реакция протекает через три параллельно происходящих домино-последовательности (рисунок 16). Арилметилкетон **53** иодируется и затем реагирует с ДМСО, окисляясь в арилглиоксаль **55**, который присоединяет ацетамид **57** (генерируемый *in situ* из ацетонитрила **56** и воды, образующейся в ходе реакции), что приводит к α-кетоимиду **58а**. ДМСО, в свою очередь, превращается в диметилсульфид и реагирует с иодопроизводным **58b**, образуя сульфониевое производное **59**. При его циклизации одна из метильных групп отщепляется в виде метилиодида, и после элиминирования гидроксигруппы образуется конечное соединение **54**. Для подтверждения этого механизма были проведены реакции с использованием промежуточных продуктов, а также дейтерированного диметилсульфоксида. Всего было использовано 19 различных субстратов – арилметилкетонов **53**.

$$R$$
 + CH₃CN $\frac{I_{2}$, ДМСО 110°C 24–82% SMe 54 19 примеров

Рисунок 15 — Реакция конденсации ацетофенонов **53**, ацетонитрила и иода с образованием 3-арил-4-(метилтио)малеинимидов **54**

Рисунок 16 – Предполагаемый механизм реакции образования малеинимидов 54

Стоит отметить, что известны и другие механизмы образования αкетоамидов из арилметилкетонов, в том числе в условиях, аналогичных указанным выше [48].

Реакция Бейлиса—Хиллмана, известная с 1972 г., нашла широкое применение в органической химии как метод формирования связи С–С [49]. Оказалось, что аддукты Бейлиса—Хиллмана **60**, содержащие электроноакцепторную нитрильную группу, могут при определенных условиях [50] трансформироваться в малеинимиды **61a**, которые затем могут быть превращены в производные 3-бензилмалеинимида **61b** при кипячении в бензоле в присутствии метансульфоновой кислоты (рисунок 17).

$$R^1$$
 О H_2 С CN О R^1 С CN E^2 О R^2 О

Рисунок 17 – Синтез малеинимидов по реакции Бейлиса–Хиллмана

1.2.5. Методы введения заместителей в малеинимидный цикл

Рассматриваемый в этом разделе подход основан на поэтапном введении в малеинимидный цикл различных заместителей. В качестве исходного соединения, как правило, выступает 3,4-дигалогенмалеинимид. Замещение галогена на фрагмент арил- и алкиламина протекает в присутствии основания, например триэтиламина (ТЭА) или диизопропилэтиламина (ДИЭА). При использовании LiHMDS, сильных оснований, таких как возможна конденсация дибромомалеинимида с производными индола и другими NH-гетероциклами. Также описаны реакции с реактивами Гриньяра, арилбороновыми кислотами, а также индий-И оловоорганическими соединениями, катализируемые комплексами палладия [51].

3,4-Дибромомалеинимиды [52] активно реагируют с первичными вторичными аминами. В частности, взаимодействие 3,4-дибромомалеинимидов 62 индолином присутствии ТЭА приводит 3-бром-4-(индолин-1c ил)малеинимидам 63 с выходами 75–80% (рисунок 18) [53]. В ходе реакции образуются только монозамещенные продукты: второй атом брома не удалось заместить действием действием НИ других аминов, НИ даже индолилмагнийбромида. Низкая брома положении 3 подвижность соединениях **63**. ПО мнению авторов, объясняется электронодонорными свойствами атома азота в положении 4, затрудняющими нуклеофильное замещение. Однако после дегидрирования индолина атом брома в 3-бром-4-(индол-1-ил)малеинимидах **64** замещается на индолин и другие амины (N-1)этиланилин, диэтиламин, бензиламин), образуя продукты 65 с выходами 70–80%. 3-(Индол-1-ил)-4-(индолин-1-ил)малеинимиды 65а, были дегидрированы соответствующие 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимиды **66а,b** при нагревании с DDQ в толуоле. Под действием трифторуксусной кислоты в СН₂Сl₂ 3,4-бис(индол-1ил)малеинимиды 66а, в образовывали 1,4-диазепины 67а, в аннелированные с индольным, индолиновым И малеинимидным циклами. Дегидрирование

соединений **67а,b** в присутствии DDQ приводило к полностью ароматическим продуктам **68а,b** [54,55].

a R^1 = H, R^2 = индолин-1-ил; **b** R^1 = CH_2Ph , R^2 = индолин-1-ил; **c** R^1 = CH_2Ph , R^2 = PhNHEt; **d** R^1 = R^2 =

Рисунок 18 — Синтез бис(индол-1-ил)малеинимидов **67а,b** и 1,4-диазепинов на их основе **68а,b**

4-Замещенные 3-(индол-1-ил)малеинимиды **69а**—**j** были получены нагреванием 3-бром-4-(индол-1-ил)малеинимида **64a** с аминами или NH-гетероциклами в присутствии диизопропилэтиламина в ДМФА. Взаимодействие соединения **64a** с аммиаком в метаноле при комнатной температуре приводит к образованию 3-амино-4-(индол-1-ил)малеинимида **69k** (рисунок 19) [54].

Рисунок 19 – Синтез 4-замещенных 3-(индол-1-ил)малеинимидов 69а-ј

Реакцией *N*-замещенных 3,4-диброммалеинимидов **70**, **72** с различными первичными и вторичными аминами получена библиотека производных малеинимида **71**, **74** (рисунок 20) [56]. В случае соединений **73** *п*-нитрофенильная группа была использована в качестве защитной и удалялась действием аммиака, что позволило получить незамещенные по имидному атому азота производные **74**. Сообщалось также о синтезе производных бензоксазина **77** конденсацией 3,4-дихлормалеинимидов **75** и 2-аминофенолов **76** (рисунок 21) [57].

МеО
$$R^1_{N}$$
 R^2 H R^2_{N} R^2_{N}

 R^{1} , R^{2} = H, Me, *n*-Bu, Ph, пиперидин, морфолин

 R^{1} , R^{2} = Me, Ph, 4-MeOC₆H₄, пиперидин, морфолин

Рисунок 20 — Синтез 3,4-диаминозамещённых малеинимидов **73,74** методом поэтапного введения аминных заместителей

$$CI$$
 $N-R^1$ + R^2 NH_2 9 10 4 $N-R^1$ $N-$

 R^1 = Bn, арил, нафтил; R^2 = H, Cl, *t*-Bu

Рисунок 21 – Синтез бензоксазинов 77

Взаимодействие 3,4-диброммалеинимидов **62a,d** с 2-замещенными индолами в присутствии LiHMDS в тетрагидрофуране при –20 °C протекает весьма необычно с образованием малеинимидов **78**, **79**, то есть генерируемый в ходе реакции индолильный анион проявляет свойства С-нуклеофила (рисунок 22) [58]. Выходы *N*-замещенных малеинимидов несколько выше, чем выходы незамещенных аналогов.

R = алкил, арил (8 примеров)

Рисунок 22 — Взаимодействие 3,4-диброммалеинимидов **62a,d** с 2-замещенными индолами

3,4-ди(гет)арилмалеинимидов Описан синтез кросс-сочетанием 1замещенных 3,4-диброммалеинимидов и (гет)арилбороновых кислот по реакции Сузуки [59]. 2-Метилбензо[b]тиофен-3-илбороновая кислота **80** реагирует с Nалкил-3,4-диброммалеинимидами 62b,f в присутствии $Pd(PPh_3)_4$ и CsF в диоксане с образованием малеинимидов 81а, в (рисунок 23). Наибольший выход (86%) продукта 81а был достигнут при использовании 4 моль. % Рd(PPh₃)₄ и 20 моль. % CsF. В условиях ЭТИХ же оказалось возможным проведение двух последовательных реакций Сузуки с двумя различными борными кислотами для синтеза несимметричных соединений. Описано также получение 3,4-ди(фуран-2ил)малеинимидов из 3,4-дииодмалеинимида [60].

Рисунок 23 — Синтез 3,4-ди(гет)арилмалеинимидов реакцией кросс-сочетания

Для синтеза симметричных и асимметричных 3,4-дизамещенных малеинимидов пригодна реакция кросс-сочетания 3,4-дигалогенмалеинимидов **62** с индийорганическими соединениями. Реакция проходит в две стадии, однако возможно проведение реакции без выделения промежуточного продукта (**62** \rightarrow **83**) (рисунок 24) [51]. Катализаторами служат комплексы палладия (Pd(PhCN)₂Cl₂, Pd(Ph₃P)₄, Pd(Ph₃P)₂Cl₂), реакция протекает с высоким выходом целевых продуктов **83**.

$$R^1$$
 (40 mol %) R^2 (5 мол %), R^2 (5 мол %), R^2 (5 мол %), R^2 (5 мол %), R^2 (8 h 80–91%)

1. R^2 (40 мол %), R^2 (40 мол %), R^2 (40 мол %), R^2 (50 мол %), R^2 (50 мол %), R^2 (70 мол %), R^2 (80 мол %), R^2 (81 мол %), R^2 (81 мол %), R^2 (82 мол %), R^2 (83 мол %), R^2 (83 мол %), R^2 (83 мол %), R^2 (84 мол %), R^2 (84 мол %), R^2 (85 мол %), R^2 (85 мол %), R^2 (85 мол %), R^2 (86 мол %), R^2 (87 мол %), R^2 (88 мол %), R^2 (89 мол %), R^2 (89 мол %), R^2 (80 мол %), R^2 (80 мол %), R^2 (81 мол %), R^2 (82 мол %), R^2 (83 мол %), R^2 (83 мол %), R^2 (83 мол %), R^2 (84 мол %), R^2 (84 мол %), R^2 (85 мол %), R^2 (86 мол %), R^2 (87 мол %), R^2 (87

Рисунок 24 — Синтез малеинимидов **82,83** реакцией кросс-сочетания 3,4дигалогенмалеинимидов с индийорганическими соединениями

Осуществлен стереоселективный камфоратаимидов синтез (90)[61] (камфоратаимидов C) веществ, обладающих высокой противоопухолевой активностью, а также активностью в отношении вируса иммунодефицита человека [62,63]. Синтез включает получение ключевого соединения 89 посредством поэтапного введения заместителей в положения 3 и 4 малеинимидного цикла (рисунок 25). Исходным соединением был N-бензил-3,4диброммалеинимид **62b**, который при обработке *i*-BuMgBr превращался в 1бензил-3-бром-4-изобутилмалеинимид **84**. Замена второго атома происходила в условиях реакции Стилле под действием трибутил[4-(3метилбутил-2-енилокси)фенил станнана **86** в присутствии Pd(PPh₃)₄ и приводила к малеинимиду 87. Последний подвергли серии рециклизаций. В частности, щелочной гидролиз малеинимида 87 и последующее подкисление позволили получить производное малеинового ангидрида 88. Обработка соединения 88 мочевиной дала продукт 89. Реакция малеинимида 89 с NH₂OH·HCl привела к 1гидроксипроизводному 90.

Рисунок 25 – Синтез камфоратаимидов 87-90 реакцией кросс-сочетания

1-Циклогексил-3-фенилмалеинимиды **93** были получены в реакции Хека между 1-циклогексилмалеинимидом **92** и производными иодбензола **91** с использованием ацетата или гидрокарбоната калия в этиленкарбонате (рисунок **26**) [64]. Использование других оснований и растворителей приводило к снижению выхода.

 $R = H, 2-Me, 2-MeO, 2-COMe, 2-CO_2Me, 4-Cl, 4-MeO, 4-CO_2Me,$

Рисунок 26 – Синтез малеинимидов реакцией Хека

С другой стороны, сообщалось [56] об успешном проведении реакции Хека между *N*-(*n*-метоксибензил)малеинимидом **94** и 4-иодтолуолом (**95**) с использованием фосфинового лиганда **97**. При этом, в зависимости от условий реакции, были получены в разных пропорциях продукты моно- и дизамещения – соединения **96а,b** – с хорошими выходами (рисунок 27).

$$MeO$$
 MeO MeO

Рисунок 27 – Введение заместителей реакцией Хека

Получение производных малеинимида посредством каталитических реакций кросс-сочетания было подробно описано в недавнем обзоре [65]. С тех пор, однако, появилось несколько новых примеров реакции Хека с участием производных малеинимида, в том числе в отсутствие лиганда [66].

Описан синтез 3,4-диалкилмалеинимидов 101 (рисунок 28) И соответствующих малеиновых ангидридов 102, выделенных ранее из природных источников [67]. Исходные *N*-арилмалеинимиды 98 конденсировали бензальдегидом или алифатическими альдегидами в присутствии Ph₃P, что 3-алкилиденсукцинимидов **99**. образованию Алкилированием соединений 99 алкил- и бензилгалогенидами в присутствии NaH в ТГФ получены 3-алкилиденсукцинимиды **100**. Последующая 4-замешенные изомеризация сукцинимидов **100** при нагревании с триэтиламином привела 3.4диалкилмалеинимидам 101. Щелочной гидролиз этих соединений и последующая обработка HCl позволили получить производные малеинового ангидрида 102.

$$Ph_3P, R^1CHO$$
 $T\Gamma\Phi,$ R^1 NaH, R^2X $Ar-N$ R^2 $Ar-N$ R^2 R^2 R^3 R^4 R^4 R^2 R^4 $R^$

Рисунок 28 — Синтез 3,4-диалкилмалеинимидов 101 и малеиновых ангидридов 102

1.2.6. Синтез малеинимидов по реакции Дильса-Альдера

В природных синтетических биологически некоторых И активных ребеккамицине **(3)** соединениях, например алкалоиде (рисунок 1), малеинимидный цикл конденсирован с бензольным. Синтез такого рода соединений может быть осуществлен посредством катализируемой трифлатом палладия циклоароматизации бис(индолил)малеинимида 103 [68] (рисунок 29), а также с помощью реакции Дильса-Альдера, в которой малеинимид 106 выступает в качестве диенофила, а диеном служит пиранон 105 [69] (рисунок 30). Приводится описание экспериментальной процедуры, в которой продукт присоединения 107, представляющий собой циклический диен, дегидрируется при участии катализатора – активированного угля (Darko KB), с образованием замещенных фталимидов с общей формулой 109. Выбранный катализатор образующегося 108, минимизировал количество побочного продукта представляющего собой продукт присоединения по Дильсу-Альдеру еще одной молекулы малеинимида к промежуточному циклическому диену. Реакция, по всей видимости, применима только для замещённых по атому азота малеинимидов.

Рисунок 29 – Циклоароматизация бис(индолил)малеинимида 103

Рисунок 30 – Синтез малеинимидов по реакции Дильса-Альдера

1.2.7. Синтез *N*-замещенных малеинимидов из малеиновых ангидридов

Малеиновые ангидриды могут служить полупродуктами в синтезе малеинимидных систем [70]. Ниже приведены примеры синтеза замещенных малеиновых ангидридов. Взаимодействием индолов **110** с оксалилхлоридом получают хлорангидриды (индол-3-ил)глиоксалевой кислоты. Их последующая конденсация с арилуксусными кислотами дает соответствующие малеиновые ангидриды **111** (рисунок 31).

 R^1 = H, 2-Me, 5-MeCO; R^2 = Me, Bn, 3-CNC $_6H_4$; Ar = 1-метилиндол-3-ил, 1-тозил-индол-3-ил, Ph, 4-MeOC $_6H_4$, 1-нафтил, 1-бензилиндол-3-ил, тиен-3-ил

Рисунок 31 – Синтез малеиновых ангидридов 111

Малеиновый ангидрид **114** получен конденсацией N-метил(индол-3-ил)уксусной кислоты **112** и n-нитрофенилглиоксалевой кислоты **113** (рисунок 32) [70].

Рисунок 32 – Синтез малеинового ангидрида 114

Полученные малеиновые ангидриды трансформируются в производные малеинимида под действием ацетата или карбоната аммония или гексаметилдисилазана [71]. Рециклизация малеинового ангидрида **115** в

присутствии первичного амина дает соответствующие *N*-замещенные малеинимиды **117** [72]. В некоторых случаях такая реакция приводит к образованию *N*-замещенных малеиновых кислот **116**, которые, в свою очередь, циклизуются в соединения **117** под действием уксусного ангидрида [73] (рисунок 33). Использование микроволнового излучения позволяет провести реакцию быстро и с хорошим выходом [74]. Альтернативный способ заключается в этерификации кислоты **116** под действием диметилсульфата [75] и последующей циклизации соединения **118** в малеинимид **117**.

О
$$H_2NR$$
 $O-5^{\circ}C$ CO_2H $O-5^{\circ}C$ O

Рисунок 33 — Синтез *N*-замещенных малеинимидов из малеиновых ангидридов

1.3 Производные триарилметана как антибактериальные и противогрибковые препараты

Два известных триарилметановых красителя — малахитовый синий **119** и бриллиантовый зелёный **120** (рисунок 34) — широко используются уже более 100 лет как антисептики [76]. Возможная канцерогенность малахитового зелёного и родственных соединений значительно ограничивает их применение [77]. В 2002 году был открыт турбомицин А **121a** — природное производное трииндолилметана [78], также обладающее антибактериальными свойствами.

Позднее были изучены симметричные соединения **121b-е**, являющиеся аналогами турбомицина А **121a** [79]. Они проявили высокую антибактериальную активность на широком спектре грамположительных и грамотрицательных бактерий, однако они проявили высокую токсичность в тестах *in vitro*.

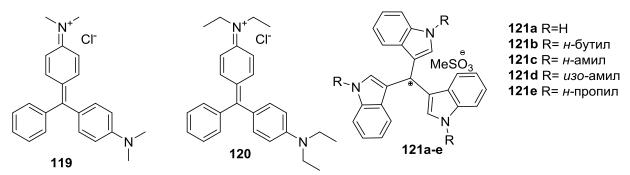


Рисунок 34 — Производные триарилметана, обладающие антибактериальной активностью

Производные трииндолилметана и арилбис(индол-3-ил)метана ранее изучались как антибактериальные [80], антипролиферативные [81] и противомикробные [82] препараты. Гораздо меньше изучены родственные им производные три(индол-3-ил)метилия и арилбис(индол-3-ил)метилия, которые образуются из соответствующих триарилметанов в кислой среде или в процессе метаболизма, обусловливая тем самым биологическую активность последних.

Резюмируя все вышесказанное и учитывая влияние некоторых производных малеинимида на бактериальные протеинкиназы, можно предположить, что на их основе могут быть созданы новые препараты для борьбы с микробными возбудителями, обладающими множественной лекарственной устойчивостью.

Важно отметить также, что несимметрично замещённые производные природного антибиотика турбомицина типа 121b-е, содержащие различные N-алкильные заместители, до сих пор мало изучены.

Очевидно, что получение гибридных антибиотиков является перспективным направлением [83]. В качестве примера можно привести некоторые гибридные соединения на основе малеинимида и ципрофлоксацина [84,85]. Создание гибридных молекул на основе малеинимидов и трииндолилметана открывает новые перспективы в модификации известных лекарственных препаратов. Входящий в состав гибридной молекулы фрагмент малеинимида может повлиять на всасывание такого препарата [86], а в силу способности связываться с тиольными группами – придать входящим в его состав известным соединениям новые биологические свойства. Важность приведенных выше методов (раздел 2.2.7, Рисунок 28) определяется тем, что с их помощью оказывается возможным проведение модификации аминогрупп, содержащихся в молекулах различных биологически активных соединений, и создание таким образом на их основе новых гибридных препаратов, несущих в себе малеинимидный фрагмент.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Синтез производных 3-(арилтио)малеинимида

Сообщалось, что производные 3-(фенилтио)малеинимида обладают антибактериальной активностью [22]. К тому же среди производных 3-(индол-1ил)-4-(арилтио)малеинимида известны ингибиторы протеинкиназ и соединения, МЛУ [87]. влияющие на развитие Новые симметричные 3,4бис(арилтио) малеинимиды 2а-т синтезированы в одну стадию взаимодействием 3,4-диброммалеинимида (1a) получение [52]) *N*-метил-3,4-(см. или диброммалеинимида (1b), получаемого в свою очередь метилированием 1a, с соответствующим тиофенолом в ТГФ в присутствии ТЭА (рисунок 1). Получить индивидуальные монозамещённые продукты (3-арилтио-4-броммалеинимиды) не удалось даже при использовании 1 экв. тиофенола и триэтиламина, что, возможно, объясняется более высокой реакционной способностью атома брома в промежуточных монобромпроизводных по сравнению с исходными дибромидами 1a,b.

Рисунок 1 – Синтез симметричных 3,4-бис(арилтио)малеинимидов 2а-т

Для исследования связи структура-активность аналогично был синтезирован 3,4-бис(n-хлорбензилтио)малеинимид (3a), и 3,4-бис(диклогексилтио)малеинимид (3b) (рисунок 2).

Рисунок 2 — Синтез 3,4-бис(п-хлорбензилтио)малеинимида (**3a**) и 3,4бис(циклогексилтио)малеинимида (**3b**)

Для синтеза монозамещённых 3-(арилтио)-4-галогенмалеинимидов **6а,b** разработана схема синтеза, основанная на циклизации арилтиоацетамидов и диэтилоксалата (метод Фол) [40]. Реакцией 2-(арилтио)ацетамидов **4а,b** с диэтилоксалатом в присутствии трет-бутилата калия получены 3-(арилтио)-4-гидроксималеинимиды **5а,b**, которые действием оксалилхлорида в ТГФ были превращены в 3-(арилтио)-4-хлормалеинимиды **6а,b** (рисунок 3). Другие реагенты, такие как SOCl₂ или POCl₃, не дали желаемого продукта. Продукт аналогичной реакции при использовании *N*-замещённых ацетамидов выделить не удалось. Метилирование гидроксималеинимидов **5а,b** метилиодидом также не дало ожидаемого продукта, возможно, из-за протекания *O*-метилирования и последующего гидролиза продукта при попытке выделения.

Рисунок 3 — Синтез 3-(арилтио)-4-гидроксималеинимидов **5а,b** и 3-(арилтио)-4-хлормалеинимидов **6а,b**

3-Гидрокси-малеинимиды **5а,b** существуют в трёх таутомерных формах — енольной, кетонной и иминольной (рисунок 4, слева направо). Был проведён расчёт потенциальной энергии молекул с помощью программы Avogadro (силовое поле UFF и MMFF94s), который показал, что в газовой фазе енольная форма имеет на 60 КДж/моль более низкую энергию, и поэтому предпочтительна. И в полярном растворителе, таком как ДМСО, такие соединения существуют преимущественно в енольной форме, что демонстрируется отсутствием сигнала от третичного атома углерода (имеющегося в кетонной и иминольной формах) в спектре HSQC и APT (рисунок 5).

Рисунок 4 — Таутомерные формы производных 3-гидроксималеинимида: енольная, кетонная, иминольная

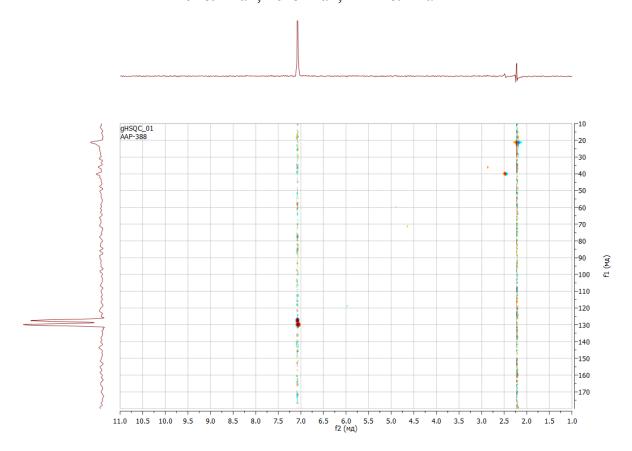


Рисунок 5 — HSQC-спектр 3-гидрокси-4-(n-толилтио)малеинимида (**5b**). Растворитель — ДМСО- d_6

Исследование свойств 3-гидрокси-4-(*п*-толилтио)малеинимида (**5b**), показало, что производные этого типа взаимодействуют с аминами, давая при нагревании с анилином или индолином продукты замещения гидроксильной группы **7a,b** (рисунок 6), аналогично описанной ранее реакции 3-амино-4-гидроксималеинимидов [40]. Реакцию вели при кипячении в уксусной кислоте в течение 1 часа.

Рисунок 6 – Реакция 3-гидрокси-4-(п-толилтио)малеинимида с нуклеофилами

Однако подобную конденсацию с тиофенолами провести не удалось. Взаимодействие 3-(*п*-толилтио)-4-хлормалеинимида (**6b**) с *п*-метокситиофенолом в ТГФ в присутствии основания (ТЭА) дает продукт, спектральные характеристики которого соответствуют симметричному малеинимиду **2e**, полученному из 3,4-диброммалеинимида (**1a**). Тот же самый продукт **2e** образуется и при нагревании **2a** с избытком 4-метокситиофенола в диоксане в присутствии ТЭА (рисунок 7).

Рисунок 7 — Взаимодействие 3-(*n*-толилтио)-4-хлормалеинимида (**6b**) с тиофенолами

Эксперимент был проведён и с незамещённым тиофенолом. При использовании 1 экв. тиофенола продукты реакции были изучены на массспектрометре (рисунок 8). Спектр показал наличие пиков *m/z* 328 (соединение **12a**), *m/z* 342 (соединение **12b**) и *m/z* 314 (соединение **12c**). Следовательно, производные 3,4-бис(арилтио)малеинимида достаточно реакционноспособны по отношению к нуклеофилам, из-за чего несимметричные соединения оказываются неустойчивыми.

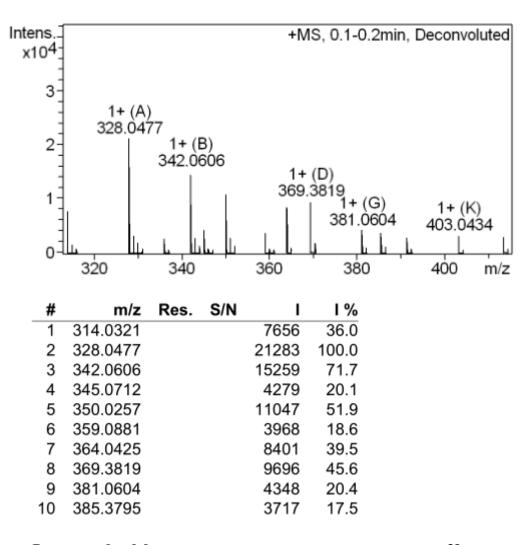


Рисунок 8 – Масс-спектр смеси продуктов реакции 2b,n,о

Тиоарильный остаток в 3,4-бис(арилтио)малеинимидах также замещается и при действии N-нуклеофилов. Нагревание **2b** или **2i** в napa-толуидине дает 3-((n-толил)амино)-4-((n-толил)тио)малеинимид (**8a**) и N-метил-3-((n-толил)амино)-4-((n-толил)тио)малеинимид (**8b**) соответственно (рисунок 9).

Рисунок 9 — Взаимодействие 3,4-бис(арилтио)малеинимидов с N-нуклеофилами

Таким образом, исследование химических свойств (арилтио)малеинимидов показало, что тиоарильный остаток в этих соединениях способен замещаться при действии *S*- и *N*-нуклеофилов, что может быть использовано в качестве метода получения новых производных малеинимида, например, 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов.

2.2. Синтез производных 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимида

Ранее было показано, что производные 3-ариламино-4-броммалеинимида обладают антифунгальной активностью [88]. Серия новых аналогов **9a-f** получена реакцией 3,4-диброммалеинимида (**1a**) с анилинами в ДМФА при 50 °C в присутствии основания (ТЭА). При этом образуются исключительно монозамещённые продукты (рисунок 10).

Рисунок 10 – Синтез 3-(ариламино)-4-броммалеинимидов

Известно, что некоторые N-замещённые 3,4-диброммалеинимиды в реакции с аминами способны давать продукты дизамещения, т.е. производные 3,4-диаминомалеинимида [52]. Однако варьирование условий реакции не позволило получить дизамещенные продукты для галогензамещённых анилинов, что может указывать на влияние заместителей при имидном атоме азота. При реакции с 4-метоксианилином был получен 3,4-Бис(*п*-метоксифениламино)малеинимид (10b), при этом из реакционной смеси был выделен побочный продукт 10c (рисунок 11), который указывает на сравнительно высокую нуклеофильность атома азота малеинимидного ядра соединения 10a в условиях реакции. Таким образом, показано, что реакционная способность 3-(ариламино)-4-броммалеинимидов зависит от заместителей в бензольном цикле.

Рисунок 11 – Продукты реакции 3,4-диброммалеинимида с 4-метоксианилином

Атом брома в производных 3-амино-4-броммалеинимида **9а-b** легко замещается на остатки тиофенола с образованием 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов **11a-d** (рисунок 12).

Рисунок 12 – Синтез 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов 11а-а

Соединения **11е-g,** содержащие фрагмент индолина, были выбраны как перспективные кандидаты для дальнейшей химической трансформации.

2.3. Синтез производных триарилметилия

Для поиска селективных антибактериальных агентов среди производных триарилметилия и анализа связи структура-активность синтезирована серия производных ди(индол-3-ил)фенилметилия 14а-d, являющихся гомологами розиндола – продукта взаимодействия *п*-диметиламинобензальдегида с индолом, образование которого используется как качественная реакция на производные индола (реагент Эрлиха) [90] Аналогично получению трииндолилметанов [83], конденсацией диалкиламинобензальдегидов c 1-алкилиндолами присутствии катализатора – трифлата диспрозия получены производные арилдииндолилметана 13а-d (рисунок 13). Их окисление действием FeCl₃ дает производные арилдииндолилметилия 14а-d.

Рисунок 13 — Синтез производных ди(индол-3-ил)фенилметилия **14a-d**

Соединения **14а-d** и родственные им имеют насыщенную окраску благодаря хиноидной структуре одной из таутомерных форм (рисунок 4) Соотношение таутомеров зависит от множества факторов (растворителя, температуры, заместителей и пр.). Вследствие большого времени релаксации информативный спектр ЯМР удаётся получить только при температуре выше 80 °С. Для простоты в дальнейшем структуры полученных соединений будут представлены в одной из таутомерных форм безотносительно того, какая из них является наиболее энергетически выгодной для каждого конкретного соединения.

$$R^{2} \cdot N^{+}$$

Рисунок 14 – Таутомерные формы производных арилбис(индол-3-ил)метилия

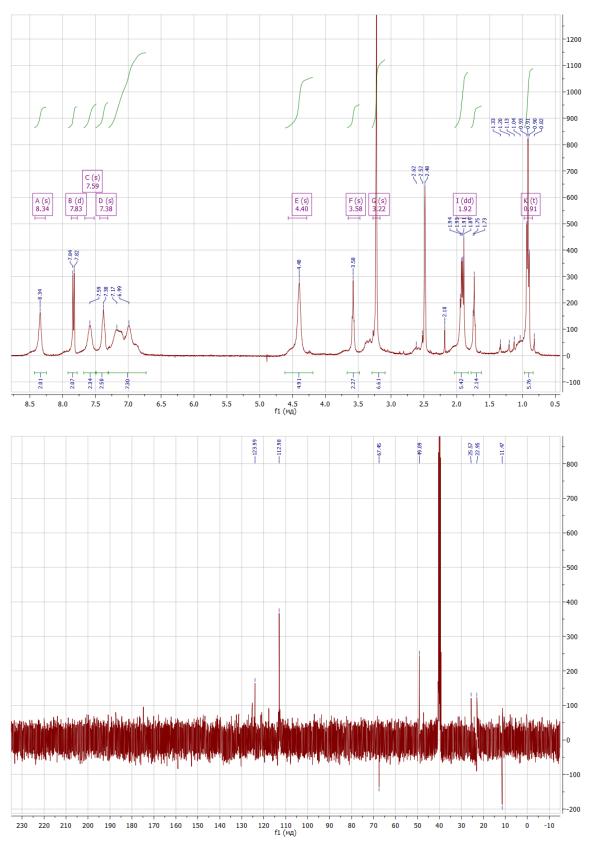


Рисунок 15 — 1 Н и 13 С ЯМР-спектры соединения **14а** при комнатной температуре в ДМСО- d_{6}

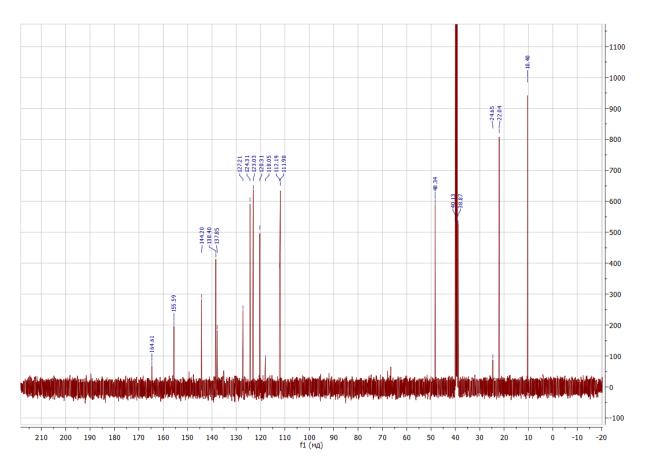


Рисунок $16 - {}^{1}$ Н и 13 С ЯМР-спектры соединения **14a** при 85 ${}^{\circ}$ С в ДМСО- d_6

Наличие диалкиламиногруппы в сравнениях **14a-d** по сравнению с турбомицином А способствует существованию дополнительной таутомерной формы, а также, возможно, повышает растворимость.

Близкими аналогами описанных выше соединений являются производные (индолин-5-ил)дииндолилметилия **17а-f**, исходным веществом для синтеза которых использовали 1-алкил-5-формилиндолины **15а-c**. В этом случае окисление промежуточного триарилметана **16a-f** хлоридом железа (III) даёт неудовлетворительные результаты. Наиболее удобным реагентом оказался дихлордицианобензохинон (DDQ) в кислой среде (рисунок 17).

Рисунок 17 — Синтез производных (индолин-5-ил)дииндолилметилия **17a-f**

Ранее было показано, что наличие *N*-алкильных заместителей необходимо для проявления антибактериальной активности производных трииндолилметилия [79]. Антибактериальная активность растёт при увеличении длины заместителей до C4-C5, а затем начинает падать.

До сих пор малоизученными являлись несимметричные производные, содержащие различные *N*-алкильные заместители. Для их синтеза был выбран 3-формилиндол (**18a**), конденсацией которого с *N*-пропил- и *N*-бутилиндолом были получены несимметричные трииндолилметаны **19a-b**, окисление которых приводит к производным трииндолилметилия **20a-b** (рисунок 18). Также был использован 1-(фенилэтил)-3-формилиндол (**18b**), из которого конденсацией с *N*-(фенилэтил)индолом (**12c**) получено симметричное соединение **23c**. Промежуточное соединение **19c** вследствие симметрии демонстрировало крайне низкую растворимость в метаноле, ДМСО и тетрагидрофуране.

12a-c
$$R^2$$
Dy(OTf)₃
 R^1
 R^1
 R^2
 R^2
DDQ, HCl
 R^2
 R^1
 R^2
 R^2
 R^2
 R^3
 R^4
 R^2
 R^3
 R^4
 R^2
 R^3
 R^4
 R^2
 R^3
 R^4
 R^2
 R^4
 R^2
 R^4
 R^2
 R^4
 R^2
 R^2
 R^4
 R^2
 R^2
 R^3
 R^4
 R^2
 R^3
 R^3
 R^4
 R^3
 R^3
 R^4
 R^3
 R^4
 R^3
 R^4
 R^4
 R^2
 R^3
 R^4
 $R^$

Рисунок 18 – Синтез новых производных трииндолилметилия 20а-с

Из 4-формилиндола (**21**) по аналогичной схеме синтезированы изомерные соединениям **19а-b** производные арилди(индол-3-ил)метана **22а-b** и арилди(индол-3-ил)метилия **23а-b** (рисунок 19).

Рисунок 19 – Синтез новых производных трииндолилметилия из 4-формилиндола

2.4. Синтез конъюгатов малеинимида с трииндолилметаном

дальнейшей модификации Для изучения возможности структуры несимметричных производных трииндолилметилия 20а-в и 23а-в В качестве доступный 3-бром-4-(индол-1-ил)малеинимид (24), исходного использован образующийся при дегидрировании 3-бром-4-(индолин-1-ил)малеинимида (9f) [87]. Последовательным замещением атома брома на остаток тиофенола, формилированием индольного фрагмента соединений 25а-d и конденсацией **26a-d** c 3-формилиндолов 1-пропилиндолом полученных синтезированы трииндолилметаны 27а-d, окисление которых позволило получить трииндолилметилия 28a-d. конъюгированных производных остатком малеинимида (рисунок 20). Введение малеинимидного фрагмента открывает возможности для варьирования заместителей в положении 1 и 3 малеинимида.

Рисунок 20 — Синтез производных трииндолилметилия, конъюгированных с остатком малеинимида

Наиболее перспективным оказались соединения 28c и 28d, но оба соединения показали низкую устойчивость при очистке и хранении в растворе. Исходя из предположения о возможном гидролизе имидной группы, было решено замещённые атому синтезировать производные, ПО имидному азота. Метилирование малеинимидного атома азота 3-(арилтио)-4-(индол-1ил)малеинимида **27b** привело к *N*-метилмалеинимиду **29** и производному трииндолилметилия на его основе 30 (рисунок 21).

Mel,
$$K_2CO_3$$
MeOH
81%

R = n-Pr

Рисунок 21 – Синтез производных N-метилмалеинимида **29,30**

Также синтезированы и изучены новые производные 3-амино-4-(индол-1ил)малеинимида. Метилированием соединения 24 был получен 3-бром-4-(индол-1-ил)-1-метилмалеинимид (31), который вводили в реакцию с диметиламином с 3-(диметиламино)-4-(индол-1-ил)-1-метилмалеинимида образованием **(32)**. Формилирование соединения 32 и конденсация полученного 1-замещённого-3-1-пропилиндолом формилиндола 33 позволила получить производное **34**. трииндолилметана ИЗ которого синтезировали производное трииндолилметилия 35 (рисунок 22).

Рисунок 22 – Синтез новых производных 3-амино-4-(индол-1-ил)малеинимида

По сравнению с производными 3-(арилтио)малеинимида **28a-d** и **30** соединение **35** является достаточно устойчивым при очистке и хранении в растворе. Также оно обладало лучшей растворимостью в воде.

3-(*пара*-Толилтио)-4-(индолин-1-ил)малеинимид **11g** также был формилирован действием POCl₃ и ДМФА с получением 5-формилиндолина **36**. Из него было получено соответствующие производные арилдииндолилметана **37** и арилдииндолилметилия **38** (рисунок 23).

Рисунок 23 — Синтез арилдииндолилметилия **38** из 3-(*пара*-толилтио)-4-(индолин-1-ил)малеинимида (**11g**)

Соединение 38 является аналогом соединений типа 17, в котором алкильная группа заменена на остаток малеинимида.

Строение всех полученных соединений было подтверждено данными спектров 1 Н и 13 С ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Чистота всех конечных соединений (>95%) подтверждена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а также получены данные о времени выхода.

3. ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ СТРУКТУРА - БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МАЛЕИНИМИДА И ТРИИНДОЛИЛМЕТАНА

Антибактериальная и противогрибковая активность определялась методом двукратных последовательных разведений. В качестве препаратов сравнения использовался краситель бриллиантовый зелёный, малахитовый зелёный, левофлоксацин и ранее исследовавшиеся производные турбомицина А: ЛХТА-1319 (*трис*(1-пропил-1H-индол-3-ил)метилия хлорид) и ЛХТА-1975 (*трис*(1-пентил-1H-индол-3-ил)метилия хлорид).

Эксперименты по определению антибактериальной активности проведены сотрудниками лаборатории фармакологии и химиотерапии Исаковой Е.Б. и Мирчинк Е.П.; противогрибковой активности — сотрудниками лаборатории разработки методов поиска биологически активных соединений Трениным А.С. и Бычковой О.П.; цитотоксической активности — сотрудником НИИ канцерогенеза Татарским В.В.

Определение антимикробной активности *in vitro* производили путем определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) изучаемых препаратов в жидкой питательной среде методом двукратных серийных разведений с использованием 96—луночных стерильных планшетов. За минимальную подавляющую концентрацию (МПК) принималось разведение в наименьшей концентрации, в которой визуально отсутствовал рост культуры.

Для исследования антибактериальной активности использовались штаммы бактерий: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (чувствительный к существующим антибиотикам), *S. aureus* 3798 (проявляет резистентность не только к пенициллинам и цефалоспоринам, но также к целому ряду других антибиотиков, а также демонстрирующий промежуточную чувствительность к гликопептидным

антибиотикам (группа GISA)), *S. aureus* 100КС, *S. aureus* ATCC 700699 (устойчив к фторхинолоновому антибиотику ципрофлоксацину, так же как и штамм *S. aureus* 3798), *S. aureus* 10 и *S. aureus* 5 (не обладающие резистентностью), *S. epidermidis* 533 (резистентный только к гентамицину), *S. haemoliticus* 585, *Acinetobacter baumannii* 5696, *Enterococcus faecium* 569, *Proteus vulgaris* ATCC 13315.

S. aureus ATCC 43300 обладает устойчивостью к пенициллинам и цефалоспоринам и является, таким образом, метициллин-резистентным штаммом золотистого стафилококка (MRSA). Полирезистентные штаммы энтерококков E. faecalis 560 и E. faecium 569 обладают устойчивостью к цефалоспоринам, гентамицину, а также к ванкомицину, т.е. являются гликопептид-резистентными энтерококками (GRE).

Кроме того, в качестве тест-культур были использованы полирезистентные штаммы грамотрицательных бактерий *Escherichia coli ATCC 25922*, *Klebsiella pneumoniae ATCC 13883*, *Salmonella Cholerasuis ATCC 14028*, *Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853*. Большинство использованных в исследовании бактериальных культур обладали устойчивостью, в том числе множественной лекарственной устойчивостью (MDR) к применяемым в настоящее время лекарственным препаратам. *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* входят в группу ESKAPE – высоковирулентных и резистентных бактериальных патогенов.

Для определения антифунгальной активности использовались грибы Candida albicans ATCC 14053, Cryptococcus humicolus ATCC 9949, Aspergillus niger ATCC 16404, Fusarium oxysporum VKM F-140, Saccharomyces cerevisiae INA S-1. Также изучалось подавление архей Halobacterium salinarum.

Полученные 3,4-бис(арилтио)малеинимиды **2а-т** проявили высокую антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий (МПК 1-4,0 мкг/мл в отношении *S. aureus*) и некоторых видов грибов (МПК 2,0 мкг/мл для **2h** в отношении *A. niger*). В частности, они оказались активными в отношении

грамположительных бактерий и Aspergillus niger, но не Escherichia coli и Candida albicans. Антибактериальное и противогрибковое действие, таким образом, специфично (таблица 1). Антибактериальная активность зависела от заместителей в бензольном ядре: наиболее активным в отношении бактерий оказалось соединение 2d, содержащее атомы хлора в положении 4 тиофенольных остатков. На примере соединений 2f и 2l обнаружено, что введение метильной группы в положение 1 малеинимидного ядра увеличивает антибактериальную и противогрибковую активность.

Микробные штаммы	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	2j	2k	21
S. aureus ATCC 21027	2	4	12	4	2	5	1	4	4	2	4	3
B. subtilis ATCC 6633	2	-	12	4	2	5	-	-	-	-	-	3
E. coli ATCC 25922	32	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	-	>64	-	>64
C. albicans ATCC 14053	64	>64	48	32	64	>64	16	64	64	4	64	>64
A. niger ATCC 16404	16	4	12	64	4	>64	4	2	64	4	16	16
Fusarium oxysporum VKM F-140	>64	32	64	>64	48	16	32	32	>64	>64	32	4
Saccharomyces cerevisiae INA S-1	-	>64	-	-	-	8	>64	>64	>64	>64	>64	2
H. salinarum	10	20	2,5	2,5	5	5	10	40	40	5	10	10

Таблица 1 – Антибактериальная и противогрибковая активность производных бис(арилтио)малеинимида (МПК, мкг/мл)

Противогрибковая активность соединений **2a-l** была в основном слабой. МПК в отношении грибов *A. niger* значительно вариьировалась для различных соединений (МПК 2 мкг/мл для **2h** и >64 мкг/мл для **2f**) (таблица 3). Следует отметить, что высокая антибактериальная активность соединения не всегда коррелировала с высокой противогрибковой активностью. Отдельно стоит отметить соединение **2l**, подавляющее *Fusarium oxysporum* и *Saccharomyces cerevisiae* в концентрации 4 мкг/мл и 2 мкг/мл соответственно.

Некоторые из исследовавшихся соединений проявили активность в отношении только *Halobacterium salinarum*: например, **2c** заметно подавляло рост в концентрации 2,5 мкг/мл и не подавляло рост других культур при этой концентрации.

Антибактериальная и противогрибковая активность соединения 2а, b, h, i изучалась дополнительно (таблица 2).

2a R²=H, R¹=2-CH₃ **2b** R²=H, R¹=4-CH₃ **2i** R²=CH₃, R¹=2-CH₃ **2i** R²=CH₃, R¹=4-CH₃

Микробные штаммы	2a	2b	2h	2i
S. aureus ATCC 25923	0.5	2	1	2
S. aureus 3798	1	2	2	2
S. aureus 100KC	1	2	1	2
S. aureus ATCC 700699	2	4	2	2
S. aureus 10	2	2	2	2
S. aureus 5	2	2	1	2
S. epidermidis 533	1	2	1	1
S. haemoliticus 585	1	2	1	2
A. baumannii 5696	>64	16	16	16
E. faecium 569	16	4	2	4
E. coli ATCC 25922	-	16	16	16
K. pneumoniae ATCC 13883	>64	16	16	16
P. vulgaris ATCC 13315	64	16	16	16
S. cholerasuis ATCC 14028	>64	16	16	16
P. aeruginosa ATCC 27853	>64	16	16	16

Таблица 2 – Антибактериальная активность 3,4-бис(арилтио)малеинимидов (МПК, мкг/мл)

Производные 3,4-бис(фенилтио)малеинимида **2а,b,h,i** проявили антибактериальную активность в отношении грам-положительных бактерий и проявили очень слабую активность в отношении грам-отрицательных бактерий. Наиболее активны оказались соединения **2a** и **2h**, содержащие *орто*-метильные заместители.

Также изучалась антибактериальная активность 3-(арилтио)-4-гидроксималеинимидов **5а,b** и 3-(арилтио)-4-хлормалеинимидов **6а,b**. Все исследованные вещества обладали слабой антибактериальной активностью (таблица 3).

Микробные штаммы	5a	5 b	6a	6b
S. aureus ATCC 25923	16	16	16	16
S. aureus 3798	16	32	16	16
S. aureus 100KC	16	16	16	8
S. aureus ATCC 700699	32	32	16	16
S. aureus 10	32	16	16	16
S. aureus 5	16	32	16	16
S. epidermidis 533	16	16	16	4
S. haemoliticus 585	16	16	16	8
A. baumannii 5696	4	16	64	8
E. faecium 569	8	16	64	8
E. coli ATCC 25922	16	16	64	16
K. pneumoniae ATCC 13883	16	16	64	16
P. vulgaris ATCC 13315	16	16	64	16
S. cholerasuis ATCC 14028	32	16	64	16
P. aeruginosa ATCC 27853	32	16	64	16

Таблица 3 – Антибактериальная активность производных 3-гидрокси и 3-хлормалеинимида **5а,b** и **6а,b** (МПК, мкг/мл)

В основном 3-хлормалеинимиды **6а,b** проявили более высокую активность в отношении бактерий, чем 3-гидроксималеинимиды **5а,b.** Введение метильной группы в 4 положение также повышает антибактериальную активность: в

отношении *S. epidermidis* 533 МПК снизилась с 16 мкг/мл для **6a** до 4 мкг/мл для **6b.** По сравнению с 3,4-бис(арилтио)малеинимидами **2a-l** несимметричные производные проявили более слабую активность. Соединения **5a** и **6b** подавляли рост *A. baumannii* 5696 — высоковирулентной бактерии, обладающей множественной лекарственной устойчивостью, причём МПК оказалась даже ниже, чем для симметричного дизамещённого соединения **2b.**

3,4-Бис(*n*-хлорбензилтио)малеинимид (**3a**) проявил противогрибковую активность, а 3,4-бис(циклогексилтио)малеинимид (**3b**) оказался её практически лишён (таблица 4). Таким образом, показана необходимость наличия арильного фрагмента в заместителе.

Микробные штаммы	3b	5a	6a	6b
C. albicans ATCC 14053	16	>64	2	1
Cryptococcus humicolus ATCC 9949	8	>64	1	0.5
A. niger ATCC 16404	16	>64	1	1
Fusarium oxysporum VKM F-140	16	>64	2	1
Saccharomyces cerevisiae INA S-1	8	>64	1	1
H. salinarum	10	>40	5	5

Таблица 4 — Противогрибковая активность 3,4-бис(циклогексилтио)-малеинимида (**3b**) и 3-(арилтио)малеинимидов **5a-b**, **6b** (МПК, мкг/мл)

3-(Ариламино)-4-(арилтио)малеинимиды и 3-(ариламино)-4- броммалеинимиды проявляли очень слабую антибактериальную (МПК **9а,b** - 8 мкг/мл в отношении *S. aureus* ATCC 21027) и противогрибковую активность (МПК **9а,b** - 16 мкг/мл в отношении *A. niger* ATCC 16404) (таблица 5).

Соединения **11а-с,g** не проявили антибактериальной и противогрибковой активности, но подавляли культуру архей *Halobacterium salinarum*. Это указывает на возможную противоопухолевую активность [89].

Микробные штаммы	9a	9b	11a	11b	11c	11g
S. aureus ATCC 21027	8	8	>64	32	>64	64
E. coli ATCC 25922	>64	>64	>64	64	>64	>64
C. albicans ATCC 14053	>64	16	>64	>64	>64	>64
A. niger ATCC 16404	16	16	>64	>64	>64	>64
Fusarium oxysporum VKM F-140	64	32	>64	>64	>64	>64
Saccharomyces cerevisiae INA S-1	>64	>64	>64	-	-	>64
Halobacterium salinarum	5	2,5	40	2,5	5	10

Таблица 5 – Антибактериальная и противогрибковая активность 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов **11** и 3-(ариламино)-4-броммалеинимидов **9** (МПК, мкг/мл)

Новые триарилметилия розиндола 14a-d производные ГОМОЛОГИ проявляли высокую антибактериальную и противогрибковую активность (таблица 6). Было обнаружено, что длина алкильных заместителей влияет антибактериальную противогрибковую В И активность. отношении грамположительных бактерий наиболее активным были соединения 14а и 14с, содержащие *н*-пропильные заместители. В отношении *S. haemoliticus* 585

соединение **14b** оказалось в 32 раза более активно, чем препарат сравнения – бриллиантовый зелёный.

Сравнивая активность в отношении грамотрицательных бактерий, можно заметить значительный рост активности при переходе от пропильного к бутильному заместителю в индольных ядрах. Соединения **14b-d** оказались активны в отношении грамотрицательных *А. baumannii* 5696 (МПК = 0.5-2 мкг/мл) и *Е. faecium* 569 (МПК 0.25-1 мкг/мл). В отношении грибов *С. Albicans, Cryptococcus humicolus* и *А. niger* увеличение длины алкильной цепи привело к снижению активности.

Токсическая концентрация в отношении клеток НЕК293 оказалась равной или даже более низкой, чем подавляющая концентрация в отношении бактерий и грибов, однако большей, чем для препарата сравнения – бриллиантового зелёного.

14a-d

Тест-культуры	14a $R^2 = Me$ $R^1 = n-Pr$	14b $R^2 = Me$ $R^1 = n-Bu$	$ \mathbf{14c} \\ R^2 = Et \\ R^1 = n-Pr $	14d $R^2 = Et$ $R^1 = n-Bu$	Бриллиан- товый зеленый
НЕК293*/ ПФЧ-hTERT**, IC50	0.154*	0.053*	н.д.	-	0.03**
S. aureus ATCC 25923	0.125	0.125	0.125	0.5	-
S. aureus 3798	0.125	0.125	0.125	0.5	0.06
S. aureus 100KC	1	0.125	0.25	0.5	0.06
S. aureus ATCC 700699	0.25	0.25	0.125	1	0.06
S. aureus 10	0.25	0.25	0.25	1	0.125
S. aureus 5	0.25	0.25	0.125	1	0.06
S. epidermidis 533	0.125	0.125	0.125	0.5	-
S. haemoliticus 585	1	0.25	0.25	0.5	8
A. baumannii 5696	32	0.5	2	0.5	-
E. faecium 569	1	0.25	0.5	1	-
E. coli ATCC 25922	16	2	8	4	4
K. pneumoniae ATCC 13883	64	4	8	4	-
P. vulgaris ATCC 13315	2	1	2	1	-
S. cholerasuis ATCC 14028	64	8	16	16	-
P. aeruginosa ATCC 27853	16	1	8	4	-
C. albicans ATCC 14053	0.5	4	0.25	-	1
Cryptococcus humicolus ATCC 9949	0.5	4	0.25	-	-
A. niger ATCC 16404	0.25	4	0.5	-	0.25
Fusarium oxysporum VKM F-140	1	4	4	-	-
Saccharomyces cerevisiae INA S-1	1	8	4	-	-

Таблица 6 – Активность производных триарилметилия в сравнении с бриллиантовым зелёным (МПК, мкг/мл). ПФЧ – первичные фибробласты человека

Соединения 14а-а оказались достаточно хорошо растворимы в воде для проведения испытаний *in vitro* (>2 мг/мл). Арилди(индол-3-ил)метановые прекурсоры 13a-d нерастворимы в воде, но могут быть растворены в присутствии Kolliphor EL (3x по массе), что позволило провести испытание антибактериальной активности и этих производных. Чтобы исключить ложноположительные результаты вследствие окисления соединений 13а-а в водном растворе, было антибактериальной проведено испытание активности присутствии антиоксиданта - аскорбиновой кислоты (3х по массе). При этом величина МПК в некоторых случаях становилась выше, что говорит о влиянии процессов окисления на кажущуюся антибактериальную активность соединений 13a-d. Окисление также было заметно по появлению окраски водного раствора при стоянии в течение нескольких дней, но добавка аскорбиновой кислоты значительно замедляла этот процесс.

Производные 17а-f, содержащие в структуре индолиновый цикл, оказались активны В отношении грамположительных бактерий, менее однако грамотрицательных бактериях и грибках их активность снизилась значительно **17е-f,** содержащие N-бутилиндолиновый меньше. Соединения фрагмент, оказались менее активны, чем производные N-пропилиндолина 17c-d, что показывает, что оптимальная длина алкильных цепей составляет 3 атома углерода. Стоит дополнительно отметить резкое падение активности в отношении штаммов S. aureus при переходе от соединения 17d (один пропильный и два бутильных заместителя) к соединению 17е (один бутильный и два пропильных заместителя).

$$R^1$$
 $CI^ R^2 \cdot N$ R^2

17a R^1 = Et, R^2 = n-Pr; **17b** R^1 = Et, R^2 = n-Bu; **17c** R^1 = n-Pr, R^2 = n-Pr; **17d** R^1 = n-Pr, R^2 = n-Bu; **17e** R^1 = n-Bu, R^2 = n-Pr; **17f** R^1 = n-Bu, R^2 = n-Bu

Тест-культуры	17a	17b	17c	17d	17e	17f
НЕК293*/ ПФЧ- hTERT**, IC50 (мкг/мл)	0.16**	0.17**	-	-	3.26**	-
S. aureus ATCC 25923	0.5	1	0.5	0.25	-	-
S. aureus 3798	0.5	1	0.5	0.125	2	0.5
S. aureus 100KC	1	1	0.5	0.25	2	0.5
S. aureus ATCC 700699	1	2	1	0.125	2	0.5
S. aureus 10	1	1	1	0.25	2	1
S. aureus 5	0.5	1	1	0.25	2	1
S. epidermidis 533	0.5	1	0.5	0.125	2	1
S. haemoliticus 585	1	1	0.5	1	1	0.5
A. baumannii 5696	0.125	0.125	0.5	1	2	0.5
E. faecium 569	2	1	1	0.5	8	0.5
E. coli ATCC 25922	32	8	8	4	2	1
K. pneumoniae ATCC 13883	32	8	4	8	>64	8
P. vulgaris ATCC 13315	8	2	2	2	>64	4
S. cholerasuis ATCC 14028	32	16	16	16	8	2
P. aeruginosa ATCC 27853	32	16	4	8	>64	16

Таблица 7 – Антибактериальная активность производных триарилметилия **17а-f** (МПК, мкг/мл)

Изучение активности производных трииндолилметилия приведено в следующей таблице.

Тест-культуры	20a	20b	23a	20c	LCTA- 1975	LCTA- 1319
НЕК293*/ ПФЧ-hTERT**, IC50 (мкг/мл)	-	-	-	-	0.08**	-
S. aureus ATCC 25923	1	4	0.5	2	0.25	-
S. aureus 3798	2	2	0.125	2	0.25	0.5
S. aureus 100KC	2	2	2	2	-	-
S. aureus ATCC 700699	2	2	0.125	2	0.5	-
S. aureus 10	2	4	0.125	1	0.25	-
S. aureus 5	2	2	0.125	2	0.06	-
S. epidermidis 533	2	2	0.125	1	0.125	0.25
S. haemoliticus 585	2	2	0.5	2	-	-
A. baumannii 5696	0.5	>64	16	>64	-	-
E. faecium 569	4	64	0.5	>64	0.125	1
E. coli ATCC 25922	>64	>64	8	>64	-	-
K. pneumoniae ATCC 13883	>64	32	16	>64	-	-
P. vulgaris ATCC 13315	>64	>64	2	>64	-	-
S. cholerasuis ATCC 14028	>64	>64	64	>64	-	-
P. aeruginosa ATCC 27853	>64	>64	16	>64		

Таблица 8 – Антибактериальная активность производных трииндолилметилия (МПК, мкг/мл) в сравнении с симметричными производными ЛХТА-1319 и ЛХТА-1975

Соединения 20а-в проявляли высокую антибактериальную активность (МПК 0.125 - 4 мкг/мл на *Staphylococcus aureus* 10), что позволяет в дальнейшем исследовать их производные, в том числе модифицируя трииндолилметановые 19a-b. Следует значительную антибактериальную прекурсоры отметить активность соединения 20а и в отношении А. baumannii – высоковирулентного развивающий множественную лекарственную патогена. устойчивость. Соединение 23а также обладало антибактериальной активностью в отношении штаммов Staphylococcus, несмотря на структурное отличие от ранее изучавшихся производных трииндолилметилия.

Введение столь объёмного заместителя, как 2-фенилэтил (соединение **23c**) не привело к полной потере активности. Соединения **20a,b** были менее активны, чем симметричные производные трииндолилметилия, и менее активны, чем изомерные им **23a,b**. Относительно высокая активность соединений **20a,b** и **23a.b** позволяет считать перспективным направлением получение их аналогов при дальнейшей модификации их структуры.

Химерные соединения, содержащие фрагменты трииндолилметилия и малеинимида в своей структуре, также обладали антибактериальной активностью, при этом активность зависела от заместителей в положении 3 малеинимида (таблица 9).

Тест-культуры	28a	28b	28c	28d	38	35
НЕК293*/ ПФЧ-hTERT** , IC50 (мкг/мл)	-	2.622**	2.52**	3.3**	0.33**	0.0587*/ 0.183**
S. aureus ATCC 25923	4	2	2	1	0.25	0.06
S. aureus 3798	1	2	2	1	0.25	0.125
S. aureus 100KC	1	2	2	1	2	0.06
S. aureus ATCC 700699	2	2	2	2	0.25	0.125
S. aureus 10	2	4	2	2	0.125	0.125
S. aureus 5	2	4	2	2	0.125	0.25
S. epidermidis 533	1	4	2	1	0.25	0.06
S. haemoliticus 585	2	2	2	1	2	0.5
A. baumannii 5696	64	16	2	8	32	0.5
E. faecium 569	16	0.5	2	1	1	0.5
E. coli ATCC 25922	>64	16	>64	16	8	16
K. pneumoniae ATCC 13883	32	16	>64	16	4	>64
P. vulgaris ATCC 13315	>64	16	32	16	32	16
S. cholerasuis ATCC 14028	>64	16	>64	16	>64	>64
P. aeruginosa ATCC 27853	>64	2	2	8	8	16

Таблица 9 — Антибактериальная и противогрибковая активность гибридных производных 3-(индолин-1-ил)-малеинимида и 3-(индол-1-ил)-малеинимида, содержащих фрагмент триарилметилия (МПК, мкг/мл)

Введение малеинимидного фрагмента приводит потере не К антибактериальной активности, но значительно снижает цитотоксичность (соединения 28b-d). Соединение 35 оказалось даже более активно в отношении некоторых бактерий (МПК 0.06 мкг/мл на S. epidermidis 533), чем препарат сравнения – ЛХТА-1319 (трис(1-пропил-1Н-индол-3-ил)метилия хлорид) (МПК 0.125 мкг/мл). По сравнению с **28b-d** сниженние токсичности в тесте на фибробластах человека не так значительно, но возможным преимуществом является более высокая растворимость в воде. По сравнению с производными 3-(арилтио)малеинимида 28а-d и 30а-d соединение 35 является достаточно устойчивым при очистке и хранении в растворе. Химерное производное на основе 3-(индолин-1-ил) малеинимида **38** несколько более активно (МПК 0.125 - 2 мкг/мл в отношении штаммов Staphylococcus), но не обладает при этом преимуществом в селективности действия.

Антибактериальная активность соединений **28а**, **35** и **38** в отношении некоторых штаммов бактерий отличалась в 8 раз, таким образом, заместители в положении 4 малеинимидного фрагмента оказывают значительное влияние на биологическую активность соединений (таблица 9).

Полученные данные о токсичности в отношении ПФЧ показывают, что соединения **28b-d**, в силу своей низкой токсичности являются наиболее перспективными кандидатами для изучения биологической активности *in vivo*.

Данные об антибактериальной и противогрибковой активности N-метильного производного **30** представлены далее (таблица 10).

Тест-культуры	30
IC50, мкг/мл (HEK293*/ ПФЧhTERT**)	2.0
S. aureus ATCC 25923	2
S. epidermidis 533	2
S. aureus 100KC	2
S. aureus 3798	2
S. aureus 5 (MRSA)	2
S. aureus 10	2
K. pneumoniae ATCC 13883	2
E. faecium 569	2
P. vulgaris ATCC 13315	2
E. coli ATCC 25922	>64
S. cholerasuis ATCC 14028	>64
P. aeruginosa ATCC 27853	32
C. albicans ATCC 14053	>64
Cryptococcus humicolus ATCC 9949	2

Таблица 10 – Антибактериальная и противогрибковая активность соединения **30** (МПК, мкг/мл)

Отдельно была изучена противогрибковая активность соединений, содержащих фрагмент трииндолилметана. Среди исследованных соединений обнаружены как соединения, подавляющие рост грибов, так и неактивные в этом отношении (таблица 11).

Тест-культуры	17f	17c	17a	17b	20b	20a	28a	28b	28d
C. albicans ATCC 14053	0.5	0.25	2	0.125	1	1	8	16	16
Cryptococcus humicolus ATCC 9949	-	-	1	0.125	-	-	-	8	8
A. niger ATCC 16404	2	0.5	2	0.125	4	4	8	4	16
Fusarium oxysporum VKM F-140	2	2	8	0.125	8	8	16	16	32
Saccharomyces cerevisiae INA S-1	2	2	4	0.125	-	-	-	8	16
Halobacterium salinarum $M\Pi K_{100}$	20	20	-	2.5	>40	>40	>40	-	-

Таблица 11 – Противогрибковая активность производных 3-(индол-1-ил)-4- (арилтио)малеинимида, содержащих фрагмент триарилметилия (МПК, мкг/мл)

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измеряли на приборе Buchi SMP-20 и приводятся неисправленными. ЯМР спектры регистрировали на приборе Varian VXR-400 при частоте 400 MHz (¹H-ЯМР) и при 100 MHz (¹³C-ЯМР), используя сигнал ТМЅ в качестве стандарта. Эксперименты проведены сотрудниками ФГБНУ «НИИНА» Ивановым И.В. и Лузиковым Ю.Н. Значения химических сдвигов приводятся в миллионных долях (м.д.), а константы спин-спинового взаимодействия в герцах (Гц). Масс-спектры высокого разрешения ESI регистрировали на приборе «MicrOTOF-Q II» («Bruker Daltonics GmbH», Германия). Эксперименты проведены сотрудником ФГБНУ «НИИНА» Королёвым А.М. Растворы образцов (0.1 мг/мл в MeOH или MeCN) прямо вводили в ESI-источник с помощью шприцевого насоса со скоростью потока 3 µl мин⁻¹. Положительно и отрицательно заряженные ионы анализировали при следующих условиях: напряжении на капилляре -4.5 kV и +4 kV соответственно, давлении азота в небулайзере (распылителе) 0.4 бар (5.8 psi), скорости потока осущающего газа 4.0 л/мин и температуре источника 180 °C. Инструмент калибровали с помощью 1% калибровочного раствора для ESI (Sigma-Aldrich, Швейцария) в 95% водном MeCN. Точность измерений составляла 0.43 ppm в интервале масс между 118 и 2721. Для измерений использовали растворители с чистотой более 98%, предназначенные для LCMS. Аналитическая TCX выполнялась на пластинках Silica Gel F254 (Merck), колоночная хроматография на силикагеле Silica Gel Merck 60. Экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Индивидуальность полученных веществ подтверждена данными ВЭЖХ. Аналитическую ВЭЖХ проводили с использованием хроматографа Shimadzu LC10 на колонке Gemini 110A-C18 размером 4.6x250 мм с зернением 5 мкм (Phenomenex, США). Детектирование проводили на спектрофотометре

Shimadzu UV-VIS 10A при длинах волн, соответствующих максимумам поглощения. Подвижная фаза состояла из 0.2% HCOONH₄ pH=4.5 и ацетонитрила. Реагенты и растворители были получены из коммерческих источников.

3-(Индолин-1-ил)-4-бром-1H-пиррол-2,5-дион (8) и **3-(индол-1-ил)-4-бром-1H-пиррол-2,5-дион (9)** получали, как описано ранее [55].

Общая методика получения дизамещённых соединений 2a-h (Методика А): К раствору 3,4-диброммалеинимида в 20 мл ТГФ был прилит раствор соответствующего тиофенола (2.2 экв.) и ТЭА (2.2 экв.) в 20 мл ТГФ. Смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 1-2 часов до полного протекания реакции (контроль по ТСХ). Реакционную смесь упарили и перерастворили в смеси вода/этилацетат. Органический слой отделили, промыли водным раствором NaHCO₃, сушили Na₂SO₄ и упарили в вакууме.

- **3,4-Бис((4-метилфенил)тио)-1H-пиррол-2,5-дион** (**2b).** Получен по методике A из 4-метилтиофенола. Выход 85% в виде порошка желтого цвета. Т. пл. 97-102 °C. ТСХ: Rf = 0.5 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (ДМСО- 1 Н об а) 1 Н (ДМСО- 1 Н об а) 1 Н об а) 1 С (ДМСО- 1 Н об а) 1 Н об а)
- **3,4-Бис((4-фторфенил)тио)-1H-пиррол-2,5-дион (2c).** Получен по методике A из 4-фтортиофенола. Выход 64% в виде порошка красного цвета. Т. пл. 145-146 °C. ВЭЖХ: Rt = 14,3 мин, 99.7%. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (ДМСО- 1 Н об 1 Н

- 116.18, 124.68, 133.25, 133.33, 135.71, 160.77, 163.21, 167.57. ESI-HRMS: вычислено для $C_{16}H_9F_2NO_2S_2$ [M+H]⁺ 350.0116. Найдено: m/z 350.0107.
- **3,4-Бис((4-хлорфенил)тио)-1H-пиррол-2,5-дион (2d).** Получен по методике A из 4-хлортиофенола. Выход 77% в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 165-166 °C. Rt = 20.3 мин, 99.7%. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (ДМСО- 1 Н об 1
- **3,4-Бис((4-метоксифенил)тио)-1H-пиррол-2,5-дион** (**2e**). Получен по методике A из 4-метокситиофенола. Выход 70% в виде густого красного масла. ТСХ: Rf = 0.4 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (ЗТР) (ДМСО- 1 Н (ЗТР) (ЗТР
- **3,4-Бис((3,4-диметоксифенил)тио)-1H-пиррол-2,5-дион (2f).** Получен по методике A из 3,4-диметокситиофенола. Выход 65% в виде красного масла. ТСХ: Rf = 0.5 (ПЭ:ЭА 1:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (ДМСО- 1 Н (ЗНСО- $^$
- **1-Метил-3,4-бис(фенилтио)-1H-пиррол-2,5-дион** (**2g**). Получен по методике A из тиофенола. Выход 80% в виде порошка желтого цвета. Т. пл. 105-106 °C. ТСХ: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ: 2.90 (3H, c, CH₃), 7.21-7.31 (10H, м). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6) δ: 24.99, 128.36, 129.46, 129.76, 131.14, 136.22, 166.97. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{21}H_{21}NO_6S_2$ [M+H]⁺ 328.0460. Найдено: m/z 328.0486.
- **1-Метил-3,4-бис((2-метилфенил)тио)-1H-пиррол-2,5-дион (2h).** Получен по методике A из 2-метилтиофенола и N-метилдиброммалеинимида. Выход 77%. Жёлтые кристаллы. Т. пл. 92-93 °C. TCX: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н

(ДМСО- d_6) δ : 2.10 (6H, c), 2.87 (3H, c), 7.05 - 7.25 (8H, м). ЯМР 13 С (ДМСО- d_6) δ : 20.53, 24.99, 126.88, 128.85, 128.98, 130.73, 132.54, 135.75, 139.36, 167.03. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{19}H_{17}NO_2S_2$: $[M+H]^+$ 356.0773. Найдено: m/z 356.0781.

1-Метил-3,4-бис((4-метилфенил)тио)-1H-пиррол-2,5-дион (2i). Получен по методике A из 4-метилтиофенола и *N*-метилдибромомалеинимида. Выход 273 мг (77 %), кристаллы желтого цвета. Т. пл. 114-115 °C. TCX: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (ДМСО-

1-Метил-3,4-бис((4-хлорфенил)тио)-1H-пиррол-2,5-дион (2j). Получен по методике A из 4-хлортиофенола и *N*-метилдибромомалеинимида. Выход 77%, кристаллы желтого цвета. Т. пл. 120-121 °C. TCX: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (ДМС

1-Метил-3,4-бис((4-метоксифенил)тио)-1H-пиррол-2,5-дион (**2k**). Был получен по методике A из 3,4-диметокситиофенола и *N*-метилдибромомалеинимида в виде красного масла. Выход 82%. ТСХ: Rf = 0.5 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1

1-Метил-3,4-бис((3,4-диметоксифенил)тио)-1H-пиррол-2,5-дион (21). Получен по методике A из 3,4-диметокситиофенола и N-метилдибромомалеинимида. Выход 73% в виде красного масла. ТСХ: Rf = 0.6 (ПЭ:ЭА 1:1). Спектр ЯМР 1 H (ДМСО- 1 H (ДМСО- 1 H (ЗНСО- 1 H

 (NCH_3) , 55.46, 55.53 (OCH_3) , 111.83, 114.53, 119.15, 134.39, 148.71, 149.11, 167.04. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{21}H_{21}NO_6S_2[M+H]^+$ 448.0883. Найдено: m/z 448.0838.

1-Метил-3,4-бис(хинолин-2-ил)тио)-1H-пиррол-2,5-дион (2m). Получен по методике A из 2-меркаптохинолина и N-метилдибромомалеинимида. Выход 69% в виде порошка жёлтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ : 3.00 (3H, c), 7.60 – 7.52 (4H, м), 7.69 (2H, т, J=7.0), 7.75 (2H, д, J=8.1), 7.93 (2H, д, J=8.0), 8.24 (2H, д, J=8.6). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6) δ : 24.88, 121.99, 126.28, 126.75, 127.78, 127.99, 130.41, 137.23, 138.81, 147.25, 154.44, 166.19. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{23}H_{15}N_3O_2S_2$ [M+H] ⁺ 430.0678. Найдено: m/z 430.0659.

3,4-Бис(*п*-хлорбензилтио)малеинимид (**3a**). Получен по методике A из *п*-хлорбензилмеркаптана. Выход 77% в виде порошка жёлтого цвета. Т. пл. 129-132 °C. ТСХ: Rf = 0.6 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н, 1 0, 1 1, 1 1, 1 2, 1 3, 1 4, 1 4, 1 5, 1 6, 1 7, 1 7, 1 7, 1 8, 1 9,

- **3,4-Бис(циклогексилтио)малеинимид (3b).** Получен по методике A из циклогексилмеркаптана. Выход 70% в виде порошка жёлтого цвета. Т. пл. 106-109 °C. ТСХ: Rf = 0.8 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 4 6), 6 6, м.д.: 1.13 6 1.40 (10H, м), 1.53 (2H, д, 6 7 6 8 (4H, уш. с), 1.89 (4H, уш. с), 3.97 (2H, уш. с), 11.14 (1H, с). ЯМР 13 С (ДМСО- 6 6), 6 6, м.д.: 25.37, 25.64, 33.9, 43.93, 136.9, 168.03. ESI-HRMS: Вычислено для 6 16 6 16 6 17 (ДМСО- 6 18 6 18 6 19 (ДМСО- 6 19 6 19 6 19 (ДМСО- 6 19 6 19 6 19 (ДМСО- 6 9), 6 9 (ДМСО- 6 9), 6 9
- **3-Гидрокси-4-фенилтио-1H-пиррол-2,5-дион (5а).** 2-(фенилтио)ацетамида, 9.51 г (5.7 ммоль) растворили в 25 мл сухого ДМФА, добавили 0.83 г (5.6 ммоль) диэтилоксалата и присыпали 2.5 г (22.3 ммоль, 3.9 экв.) *тет*-бутилата калия одной порцией. Смесь желтела и разогревалась. Спустя сутки в колбу влили 50 мл 25 % соляной кислоты, выдержали 10 мин и продукт экстрагировали этилацетатом (2х20 мл). Органические экстракты упарили, и остаток очищали колоночной хроматографией (этилацетат этанол, 10:1). Выход 857 мг (68%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 179-181 °C. ТСХ: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹Н

(ДМСО- d_6) δ : 3.53 (1H, уш. c), 6.90-7.25 (5H, м), 9.70 (1H, c). ЯМР 13 С (ДМСО- d_6) δ : 124.04, 124.92, 128.8, 141.81, 169.72, 174.59, 175.66, 227.23. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{10}H_7NO_3S$ [М-H] $^-$. 220.0074. Найдено: m/z 220.0140.

3-Гидрокси-4-(*n*-толилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (5b). Синтезировали аналогично **5a** из 2-(толилтио)ацетамида. Выход 67 %. Жёлтые кристаллы. Т.пл. 175-180 °C. ТСХ: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.18 (3H, c, CH₃), 6.89 (2H, д, J = 8.1), 6.97 (2H, д, J = 8.1), 9.66 (1H, c, NH). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.87, 80.48, 125.17, 129.43, 133.09, 138.26, 169.84, 174.65, 175.62. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{11}H_9NO_3S$: [М-H]⁻ 234.0230. Найдено: m/z 234.0168.

3-Хлор-4-фенилтио-1H-пиррол-2,5-дион (6а). 3-гидрокси-4- (фенилтио)малеинимид **(7)**, 82 мг (0.37 ммоль) растворили в 5 мл ДМФА и при перемешивании по каплям прилили 0.1 мл (1.16 ммоль) оксалилхлорида. Спустя 2 ч ТСХ показала полную конверсию. Раствор вылили в воду (15 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделили и упарили. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир – этилацетат, 5:1). Выход 66 мг (75 %). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 130-131 °C. ТСХ: Rf = 0.5 (ПЭ:ЭА 5:1). Спектр ЯМР 1Н (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 7.37-7.42 (3H, м), 7.52-7.60 (2H, м), 11.52 (1H, с). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 127.47, 129.63, 129.73, 131.65, 133.42, 136.94, 165.64, 167.04, 226.98. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{10}H_6CINO_2S$ [М-H] ² 237.9735. Найдено 237.9780.

3-Хлор-4-(*п***-толилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (6b).** Синтезирован аналогично **6a** из 3-гидрокси-4-(п-толилтио)-1H-пиррол-2,5-диона (**5b**). Выход 81 %. Т. пл. 169-171 °C. ТСХ: Rf = 0.6 (ПЭ:ЭА 5:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 2.30 (3H, c, CH₃), 7.21 (2H, д, J = 7.8), 7.44 (2H, д, J = 7.8), 11.50 (1H, c, NH). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 21.21, 123.48, 130.35, 130.53, 133.83, 137.42, 139.70, 165.73, 167.10. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{11}H_8CINO_2S$: [М-H] 251.9892. Найдено: m/z 251.9931.

3-((4-Хлорфенил)амино)-4-(*п***-толилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (7а).** Растворили 117 мг (0.5 ммоль) 3-гидрокси-4-(арилтио)малеинимида (**5b**) в 10 мл уксусной кислоты, добавили 70 мг (0.55 ммоль) 4-хлоранилина и раствор кипятили при перемешивании в течение 3 ч. Затем раствор упарили под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир – этилацетат, 3:1). Выход 46 мг (26 %). Т.пл. 224-225 °C (этилацетат). ТСХ: Rf = 0.5 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 H (ДМСО- 4 G, 6 S, м.д.: 2.18 (3H, c, CH₃), 6.73 (2H, д, 6 J = 8.0), 6.90–6.97 (4H, м), 7.16 (2H, д, 6 J = 8.6), 9.86 (1H, c, NH), 10.93 (1H, c, NH). ЯМР 13 C (ДМСО- 4 G), 6 S, м.д.: 20.89, 91.30, 125.93, 126.95, 127.79, 129.47, 129.77, 132.12, 135.19, 135.61, 145.45, 167.84, 171.81. ESI-HRMS: Вычислено для 6 C (6 H₁GIN₂O₂S: [M+H] 4 345.0459. Найдено: 6 M/z 345.0440.

3-(Индолин-1-ил)-4-(*п***-толилтио)-1***Н***-пиррол-2,5-дион (7b).** Растворяли 150 мг (0.64 ммоль) 3-гидрокси-4-(толилтио)малеинимида **5b** в 10 мл уксусной кислоты, добавляли 100 мг (0.84 ммоль) индолина и раствор кипятили при перемешивании в течение 1 ч. Затем раствор упаривали под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир — этилацетат, 5:1). Выход 73 мг (34 %). Светло-бежевые кристаллы. Т. пл. 163-164 °C. TCX: Rf = 0.4 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 2.15 (3H, c, CH₃), 2.82 (2H, т, CH₂), 4.20 (2H, т, CH₂), 6.84-6.93 (6H, м, Ar), 7.04 (2H, т, Ar), 11.01 (1H, уш. c, NH). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 20.87, 29.20, 53.91, 100.91, 116.12, 123.30, 124.52, 126.24, 127.39 (2C), 129.70 (2C), 131.33, 133.13, 135.43, 141.91, 144.12, 167.70, 170.61. ESI-HRMS: Вычислено для С₁₉Н₁₆N₂O₂S: [М+H]⁺ 337.1005. Найдено: *m/z* 337.1008.

3-((4-Метилфенил)амино)-4-((4-метилфенил)тио)-1Н-пиррол-2,5-дион (8а). Соединение **3а,** 341 мг (1 ммоль) растворили при нагревании в 3 мл *п*-толуидина и нагревали при перемешивании до 100 °C в течение 2 часов. Затем раствор вылили в воду (20 мл), подкислили соляной кислотой до кислой реакции и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделили и упарили в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:ЭА

3:1). Получено 150 мг (46%) продукта. Т. пл. 200-204 °C. ТСХ: Rf = 0.5 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 4 Н (ДМСО- 4 Н (ЗНСО- $^{$

N-Метил-3-((4-метилфенил)амино)-4-((4-метилфенил)тио)-1H-пиррол-2,5-дион (8b). Получен аналогично 8a с выходом 38%. TCX: Rf = 0.6 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (ДМСО- 1 Н (3) (3H, c), 2.22 (3H, c), 2.93 (3H, c), 6.82 (2H, д, J = 7.0), 6.95 (6H, м), 9.98 (1H, c, NH). ЯМР 13 С (ДМСО- 1 Н (ДМСО- 1 Н (3) (20.45, 20.55, 24.09, 87.19, 124.31, 126.27, 128.09, 129.35, 132.85, 133.77, 134.45, 134.72, 146.56, 166.26, 170.66. ESI-HRMS: Вычислено для 1 Н С 1 Н (325.1005. Найдено: 1 Н (325.1037.

3-Бром-4-((4-фторфенил)амино)-1H-пиррол-2,5-дион (9а). Диброммалеинимид, 2.0 г (7.84 ммоль) растворили в 15 мл сухого ДМФА и прилили 0.9 мл (9.51 ммоль) 4-фторанилина и 2 мл (11.5 ммоль) ДИПЭА. Смесь перемешивалась сутки при 50 °C, затем была вылита в смесь воды и этилацетата. Органический слой отделили, промыли разбавленной соляной кислотой, упарили под вакуумом и остаток хроматографировали в системе петролейный эфирэтилацетат 5:1, получив 500 мг (22%) целевого продукта в виде бледно-жёлтого порошка. Т. пл. 209-211 °C. (разл.) УФ спектр (МеСN) λ, (нм): 225, 386. ВЭЖХ: Rt = 11.09 мин, 96%. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆) δ: 7.15-7.23 (5H, м), 9.60 (1H, c, Ar-NH), 10.96 (1H, c, NH). ЯМР ¹ЗС (ДМСО-d₆) δ: 80.39, 114.78, 115.00, 126.64, 126.72, 132.91, 141.77, 158.48, 160.88, 167.13, 168.51. ESI-HRMS: Вычислено для С₁₀H₆BrFN₂O₂ [M+H]⁺ 284.9669. Найдено: *m/z* 284.9703.

3-Бром-4-((4-хлорфенил)амино)-1H-пиррол-2,5-дион (**9b).** Получен аналогично **9a** из 2.0 г (7.84 ммоль) диброммалеинимида и 1.1 г (8.66 ммоль) 4-хлоранилина в 20 мл ДМФА. Получено 1.16 г продукта (3.86 ммоль, 44.5% на анилин) в виде бледно-жёлтого порошка. Т. пл. 230-235 °C (разл.) (этилацетат).

ТСХ: Rf = 0.3 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) δ : 7.17 (2H, д, J = 8.5), 7.38 (2H, д, J = 8.5), 9.68 (1H, c, Ar-NH), 11.01 (1H, c, NH). ЯМР 13 С (ДМСО- d_{6}) δ : 125.81, 128.07, 128.96, 135.68, 141.30, 167.16, 168.38. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{10}H_{6}BrClN_{2}O_{2}$ 300.9374 [М+Н] $^{+}$. Найдено: m/z 300.9296.

3-Бром-4-((3-метилфенил)амино)-1H-пиррол-2,5-дион (**9c**). Получен аналогично **9a** из 3-метиланилина с выходом 64% в виде бледно-жёлтых кристаллов. Т. пл. 183-184 °C. ТСХ: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 2.28 (3H, c), 6.90 - 7.04 (3H, м), 7.20 (1H, т, J = 8.0), 9.54 (1H, c), 10.92 (1H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆), δ , м.д.: δ = 21.49, 81.16, 121.86, 125.32, 126.19, 128.35, 136.78, 137.79, 141.86, 167.63, 168.9. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{11}H_9BrN_2O_2$ 278.9775 [М-H]⁻. Найдено 278.9816.

3-Бром-4-((**3-фторфенил**)амино)-**1H-пиррол-2,5-дион** (**9d**). Получен аналогично **9a** из 3-фторанилина с выходом 45% в виде бледно-жёлтых кристаллов. Т. пл. 234-236 °C (разл.) ТСХ: Rf = 0.4 (толуол:ЭА 5:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н, б, б, м.д.: 5.72 (1H, c), 7.18 (1H, д, J = 8.1), 7.34 (1H, д, J = 10.8), 7.58 (1H, т, J = 8.0), 9.67 (1H, c), 10.63 (1H, c). ЯМР 13 С (ДМСО- 1 Н, б, м.д.: 91.23, 92.11, 107.39 (d, J = 26.3), 114.92, 116.48, 133.7, 140.99 (d, J = 9.9), 142.74, 158.43 (d, J = 243.2), 171.30 (d, J = 447.8). ESI-HRMS: Вычислено для C_{10} Н $_{6}$ Вг $_{7}$ Р $_{2}$ С [М- $_{7}$ Н $_{7}$ 282.9524. Найдено: m/z 282.9701.

3-Бром-4-((2-метилфенил)амино)-1H-пиррол-2,5-дион (**9e**). Получен аналогично **9a** из *о*-толуидина с выходом 57% в виде бледно-жёлтых кристаллов. Т. пл. 146-148 ° С. ТСХ: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.17 (3H, c), 7.00 – 7.36 (4H, м), 9.36 (1H, c), 10.89 (1H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 18.19, 78.21, 126.19, 127.59, 128.32, 130.43, 135.53, 135.65, 143.21, 167.28, 168.97. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{11}H_9BrN_2O_2$ 278.9775 [М-H]⁻. Найдено: m/z 278.9816.

3,4-Бис((4-метоксифенил)амино)-1H-пиррол-2,5-дион (10b). Раствор 1.8 г (7.1 ммоль) 3,4-диброммалеинимида в 20 мл ДМФА был прилит к раствору 1.8 г 4-метоксианилина (14.6 ммоль) и 3 мл ТЭА (21 ммоль) в 20 мл ДМФА. Раствор

перемешивался при 50 °C в течение 30 минут, затем был вылит в воду (100 мл) и экстрагирован этилацетатом (100 мл). Органический слой отделили, промыли разбавленной соляной кислотой, упарили под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией в системе петролейный эфир-этилацетат 5:1, получили 500 мг (22%) целевого продукта в виде бледно-жёлтых кристаллов. Т. пл. 137-140 °C. TCX: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 1:1). Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- 1 46, 1 50, 1 51, Спектр ЯМР 1 51, Спектр ЯМР 1 61, Спектр ЯМР 1 71, Спектр ЯМР 1 72, Спектр ЯМР 1 338, 1146. Найдено, 1 72; 338, 1216.

3-Бром-4,4'-бис((4-метоксифенил)амино)-1'H-[1,3'-бипиррол]-2,2',5,5'-тетраон (10c). К раствору 1.23 г (10 ммоль) 4-метоксианилина и 2 мл (14 ммоль) ТЭА в 25 мл ДМФА по каплям приливали раствор 2.55 г (10 ммоль) диброммалеинимида в 20 мл ДМФА, поддерживая температуру равной 55-60 °C в течение 30 минут, затем реакционную массу упарили под вакуумом и остаток перерастворили в смеси вода-этилацетат. Органический слой отделили, сушили Na₂SO₄ и упарили. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир:ЭА 3:1). Получено 100 мг (2%) продукта, Т. пл. 250-252 °C. TCX: Rf = 0.4 (ПЭ:ЭА 1:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 3.68 (3H, c), 3.73 (3H, c), 6.69 – 7.15 (8H, м), 9.57 (1H, уш. с), 9.86 (1H, уш. с), 10.84 (1H, уш. с). Спектр ЯМР ¹³С, (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 55.75, 55.79, 113.83, 114.02, 125.98, 126.97, 129.27, 129.75, 142.03, 142.69, 157.88, 157.95, 164.8, 166.04, 166.53, 169.67. ESI-HRMS: Найдено, m/z: 513.0411. Вычислено для $C_{22}H_{17}BrN_4O_6[M+H]^+$ 513.0404.

3-(Фенилтио)-4-((4-хлорфенил)амино)-1Н-пиррол-2,5-дион (11а). Соединение **9b,** 150 мг (0.528 ммоль) растворили в 5 мл ДМФА, прилили 200 мкл (0.714 ммоль) 4-метокситиофенола и 300 мкл (1.72 ммоль) ДИПЭА. Раствор перемешивали при нагревании до 50 °C в течение ночи, затем вылили в смесь вода-этилацетат, органический слой отделили, а водный слой дополнительно экстрагировали 20 мл этилацетата. Экстракты упарили и соупарили с толуолом.

Остаток хроматографировали в системе петролейный эфир-этилацетат. Получено 60 мг (18%) продукта. Т. пл. 205-210 °C. УФ спектр (MeCN) λ , (нм): 224, 243, 376. ВЭЖХ: Rt = 10.9 мин, 96.5%. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{16}H_{11}ClN_2O_2S$ [M-H] 329.0157. Найдено: m/z 329.0364. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_6) δ : 6.81 – 6.87 (м, 2H), 6.95 (2H, д, J = 8.7), 7.12 (5H, м), 9.94 (1H, c), 10.97 (1H, c). ЯМР 13 С (ДМСО- d_6) δ : 89.98, 125.25, 125.57, 126.13, 127.35, 128.71, 129.13, 135.07, 135.33, 145.33, 162.32, 167.38, 171.41, 226.58.

3-((**4-**Хлорфенил)амино)-**4-**((**3,4-**диметоксифенил)тио)-**1H-**пиррол-**2,5-** дион (**11b**). Получен аналогично **11a** с выходом 30%. Жёлтый порошок. Т.пл. 176-181 °C (этилацетат). УФ спектр (MeCN) λ , (нм): 362. ТСХ: Rf = 0.1 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 3.60 (3H, c), 3.65 (3H, c), 6.28 (1H, c), 6.36 (1H, д, J = 8.2), 6.69 (1H, д, J = 8.4), 6.91 (2H, д, J = 8.7), 7.19 (1H, д, J = 8.7), 10.55 (1H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆) δ : 55.71, 55.73, 56.13, 111.68, 112.79, 120.43, 125.39, 125.7, 127.76, 128.95, 135.58, 135.61, 143.75, 147.86, 149.13, 168.08, 171.95. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{18}H_{15}ClN_2O_4S$ [M+H]⁺ 391.0514. Найдено 391.0577.

3-(Фенилтио)-4-((4-фторфенил)амино)-1H-пиррол-2,5-дион (11c). Получен аналогично **11a** с выходом 30%. Жёлтый порошок. Т. пл. 203-204 °C (этилацетат). УФ спектр (MeCN) λ , (нм): 232, 383. ВЭЖХ: Rt = 8.4 мин, 96,6%. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (ДМСО- 1 Н (9H, м), 9.88 (1H, с), 10.92 (1H, с). ЯМР 1 ЗС (ДМСО- 1 Н (14.73, 125.53, 126.32, 126.78, 129.13, 132.85, 136.34, 146.66, 158.9, 161.31, 167.73, 171.96. ESI-HRMS: Вычислено для 1 С (1 Н 1 Н 1 З 313.0453. Найдено: 1 Н 1 З 313.0616.

3-(3-(Трифторметил)фенилтио)-4-((4-фторфенил)амино)-1H-пиррол-2,5- дион (11d). Получен аналогично 11a с выходом 37%. Жёлтые кристаллы. Т. пл. 175-179 °C. ТСХ: Rf = 0.2 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 d₆), 1 8, м.д.: 6.95 – 6.82 (1H, м), 7.01 (1H, c), 7.15 (1H, д, J = 7.1), 7.40 – 7.26 (1H, м, J = 7.7), 10.02 (1H, c), 10.99 (1H, c). ЯМР 13 С (ДМСО- 1 d₆), 1 8, м.д.: 87.32, 113.93, 114.15, 121.74, 121.78, 122.18, 122.22, 122.4, 125.11, 126.16, 126.25, 129.22, 129.55, 129.98, 130.77,

131.83, 131.85, 137.43, 145.69, 158.52, 160.93, 167.19, 171.46. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{10}H_6BrFN_2O_2\left[M-H\right]^2$ 282.9524. Найдено 282.9701.

3-(Индолин-1-ил)-4-(фенилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (**11e).** Получен аналогично **11a** с выходом 70%. Светло-бежевый порошок. Т. пл. 158-160 °C. ТСХ: Rf = 0.4 (толуол:ЭА 5:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (ДМСО- 1 4, 1 1 (2H, 1 4, 1 5 7.8, CH₂), 4.24 (2H, 1 5, 1 7 7.8, CH₂), 6.87 (1H, 1 7 1 7 7.3), 6.92 (1H, 1 7 1 7 7.8), 6.99-7.07 (6H, 1 9, 7.12 (2H, 1 7 1 7 7.4), 11.01 (1H, 1 7 1 8 7.6), 126.66, 128.70, 132.85, 134.53, 141.36, 144.02, 167.23, 170.18. ESI-HRMS: Вычислено для 1 8 1 9 8.51.0703. Найдено: 1 9 321.0665.

3-(Индолин-1-ил)-4-(*n***-толилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (11f).** Получен аналогично **11a** с выходом 90%. Светло-бежевый порошок. Т. пл. 163-164 °C. ТСХ: Rf = 0.4 (ПЭ:ЭА 3:1) Спектр ЯМР 1 H (ДМСО- 1 H (ДМСО- 1 H (ЗНСО- 1 H (ЗНСО-

3-(Индолин-1-ил)-4-(п-метоксифенилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (11g). Получен аналогично 11a с выходом 87%. Светло-бежевый порошок. Т. пл. 150-154 °C (этилацетат). ТСХ: Rf = 0.2 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (ДМСО- 1 Н обектор (2H, т, 1 = 7.7), 3.63 (3H, c), 4.19 (2H, т, 1 = 7.8), 6.66 (2H, д, 1 = 8.7), 6.80 – 6.93 (4H, м), 7.05 (2H, м), 10.93 (ушир, 1H). ЯМР 13 С (ДМСО- 1 Н обектор (2H, т), 55.63, 102.76, 114.76, 115.76, 123.09, 124.51, 124.82, 126.27, 129.82, 132.99, 142.07, 142.88, 158.23, 167.90, 170.63. ESI-HRMS: Вычислено для 1 С (19H 1 Н обектор (19H 1 Н обектор

Методика получения производных триарилметана: (методика Б)

4-(Бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил)-N,N-диметиланилин (13a). n- (Диметиламино)бензальдегид, 1.33 г (8.92 ммоль) и 2.45 n-пропилиндола (15.4

ммоль) растворили в 50 мл метанола, добавили 0.1 г Dy(OTf)₃ и перемешивали при комнатной температуре 3 суток. Выпавший осадок отфильтровали, получив 3.25 г (94%) продукта. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 136-138 °C. TCX: Rf = 0.5 (ПЭ:ЭА 5:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 4 Н (ДМСО

4-(Бис(1-бутил-1H-индол-3-ил)метил)-N,N-диметиланилин (13b). Получен аналогично **13a** с выходом 43% в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 115-117 °C. TCX: Rf = 0.6 (ПЭ:ЭА 5:1) Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ 0.81 (6H, т, J = 7.1), 1.05 – 1.26 (4H, м), 1.49 – 1.70 (4H, м), 2.80 (6H, с, N(CH₃)₂), 4.02 (4H, т, J = 6.5), 5.68 (1H, c), 6.61 (2H, т, J = 8.2), 6.77 (2H, c), 6.84 (2H, т, J = 7.3), 7.04 (2H, т, J = 7.4), 7.13 (2H, д, J = 8.2), 7.26 (2H, д, J = 7.8), 7.36 (2H, д, J = 8.1). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6) δ 14.03, 19.98, 32.41, 45.43, 110.12, 112.79, 118.44, 120.0, 121.26, 127.2, 127.51, 129.14, 132.81, 136.72, 149.09. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{33}H_{39}N_3$ [М-H] 476.3071. Найдено: m/z 476.3044.

4-(Бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил)-N,N-диэтиланилин (13c). Получен аналогично **13a** с выходом 82%. Бесцветные кристаллы. $T_{пл}$ 126-127 °C. TCX: Rf = 0.6 (ПЭ:ЭА 5:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ 0.75 (6H, т, J = 7.4), 1.02 (6H, т, J = 7.0), 1.64 (4H, кв, J = 7.1), 3.23 (4H, кв, J = 6.9), 3.97 (4H, т, J = 6.9), 5.66 (1H, c), 6.53 (2H, д, J = 8.8), 6.78 (2H, c), 6.84 (2H, т, J = 7.5), 7.04 (2H, т, J = 7.6), 7.10 (2H, д, J = 8.7), 7.28 (2H, д, J = 7.9), 7.36 (2H, д, J = 8.3). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6) δ 11.57, 11.60, 12.96, 12.98, 23.62, 38.97, 43.93, 43.97, 47.23, 47.28, 110.08, 111.64, 118.45, 118.50, 119.99, 121.23, 127.26, 127.56, 129.40, 131.51, 136.73, 136.74, 146.08, 146.10. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{33}H_{39}N_3$ [M+H]⁺ 478.3217. Найдено: m/z 478.3172.

4-(Бис(1-бутил-1H-индол-3-ил)метил)-N,N-диэтиланилин (13d). Получен аналогично **13a** с выходом 68%. Бесцветные кристаллы. $T_{пл}$ 124-125 °C. TCX: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 5:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ 0.81 (6H, τ , J = 7.3), 1.02 (6H, τ , J = 6.8), 1.08 – 1.25 (4H, M), 1.51 – 1.70 (4H, M), 3.23 (4H, KB, J = 6.7), 4.02 (4H, T, J = 6.8), 5.65 (1H, c), 6.53 (2H, T, T = 8.4), 6.78 (2H, c), 6.83 (2H, T, T = 7.4), 7.04 (2H, T, T = 7.6), 7.10 (2H, T, T = 8.5), 7.27 (2H, T, T = 7.9), 7.36 (2H, T, T = 8.2). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6) δ 12.95, 13.98, 19.90, 32.41, 43.98, 45.42, 110.04, 111.67, 118.49, 120.00, 121.23, 127.16, 127.54, 129.38, 131.52, 136.70, 146.10. ESI-HRMS: Найдено: M/Z 506.3560. Вычислено для $C_{35}H_{43}N_3$ [M+H] ⁺ 506.3530.

Методика окисления производных триарилметана (методика В) Бис(1пропил-1Н-индол-3-ил)(4-(диметиламино)фенил)метилия хлорид (14a).Соединение 13а, 250 мг (0.55 ммоль) растворили в 30 мл тетрагидрофурана и к раствору прилили раствор 100 мг (0.44 ммоль) DDQ в 10 мл ТГФ и затем 0.3 мл (3.6 ммоль) концентрированной соляной кислоты. Раствор упарили под вакуумом, остаток хроматографировали в системе ДХМ:метанол 20:1, получив 160 мг продукта (60%) в виде аморфного порошка фиолетового цвета. Т_{пл} > 180 °C (разл.). TCX: Rf = 0.2 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО-d₆) δ 0.97 (6H, т, J = 7.3), 1.97 (4H, кв, J = 7.2), 3.24 (с, 6H), 4.41 (4H, т, J = 7.0), 7.00 (2H, д, J =9.0), 7.05 (2H, π , J = 7.9), 7.15 (2H, π , J = 7.5), 7.38 (2H, π , J = 7.5), 7.59 (2H, π , J = 7.5) 9.0), 7.80 (2H, π , J = 8.2), 8.25 (2H, c). MMP^{13}C (Π MCO-d₆) δ 10.4, 22.04, 24.65, 48.34, 111.9, 112.19, 118.05, 120.31, 123.03, 124.31, 127.21, 137.85, 138.4, 144.2, 155.59, 164.61. ESI-HRMS: Найдено: m/z 448.2787. Вычислено для $C_{31}H_{34}N_3^+$ 448.2747.

Бис(1-бутил-1H-индол-3-ил)(4-(диметиламино)фенил)метилия хлорид (**14b).** Получен аналогично **14a** с выходом 62%. Фиолетовый аморфный порошок. $T_{пл} > 180$ °C (разл.). УФ спектр (MeCN) λ , (нм): 286, 479, 541. TCX: Rf = 0.2 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ 0.95 (6H, т, J = 7.4), 1.31-1.45 (4H, м), 1.85-1.99 (4H, м), 3.24 (6H, c), 4.43 (4H, т, J = 7.1), 6.99 (2H, д, J = 9.1), 7.05 (2H, д, J = 7.9), 7.15 (2H, т, J = 7.5), 7.34 – 7.43 (2H, м), 7.59 (2H, д, J = 9.1),

7.79 (2H, д, J = 8.3), 8.25 (2H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆) δ 12.87, 18.9, 24.66, 30.75, 46.6, 111.89, 112.18, 118.13, 120.3, 123.03, 124.33, 127.25, 137.82, 138.39, 144.15, 155.58, 164.6. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{33}H_{38}N_3^+$ 476.3060. Найдено m/z 476.3083.

Бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)(4-(диэтиламино)фенил)метилия хлорид (**14c).** Получен аналогично **14a** с выходом 79%. Аморфный порошок фиолетового цвета. $T_{пл} > 180$ °C (разл.). TCX: Rf = 0.2 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆) δ 0.95 (6H, т, J = 6.9), 1.25 (6H, т, J = 6.6), 1.95 (4H, кв, J = 7.0), 3.62 (4H, т, J = 8.1), 4.42 (4H, кв, J = 5.1), 6.97 – 7.06 (4H, м), 7.12 (2H, т, J = 6.8), 7.37 (2H, т, J = 7.2), 7.58 (2H, дд, J = 8.9, 4.0), 7.76 – 7.83 (2H, м), 8.27 (2H, с). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆) δ 10.5, 12.14, 22.17, 44.37, 48.34, 111.96, 112.23, 117.8, 120.36, 122.99, 124.29, 127.2, 127.48, 138.38, 143.99, 153.96, 164.03. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{33}H_{38}N_3^+$ 476.3060. Найдено m/z 476.3043.

Бис(1-бутил-1H-индол-3-ил)(4-(диэтиламино)фенил)метилия хлорид (14d). Получен аналогично 14a с выходом 88%. Аморфный порошок фиолетового цвета. $T_{пл} > 180$ °C (разл.). УФ спектр (MeCN) λ , (нм): 286, 475, 547. TCX: Rf = 0.2 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ 0.94 (6H, т, J = 7.3), 1.25 (6H, т, J = 7.0), 1.33-1.45 (4H, м), 1.91 (4H, кв, J = 7.5), 3.62 (4H, т, J = 7.2), 4.44 (4H, т, J = 7.1), 6.96 – 7.06 (4H, м), 7.13 (2H, д, J = 7.5), 7.38 (2H, т, J = 7.7), 7.58 (2H, д, J = 8.8), 7.80 (2H, д, J = 8.3), 8.28 (2H, с). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆) δ 12.16, 13.01, 18.98, 30.86, 44.36, 46.59, 111.95, 112.16, 117.83, 120.36, 123.0, 124.29, 127.2, 138.32, 144.03, 153.9, 163.98. ESI-HRMS: Найдено m/z 504.3354. Вычислено для $C_{35}H_{42}N_3^+$ 504.3373.

3,3'-((1-Этилиндолин-5-ил)метилен)бис(1-пропил-1Н-индол) (16а). Получен аналогично **13a** с выходом 87%. Бесцветные кристаллы, темнеющие на воздухе. $T_{\pi\pi}$ 160-161 °C. TCX: Rf = 0.6 (ПЭ:ЭА 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ 0.76 (6H, т, J = 7.3), 1.06 (3H, т), 1.66 (4H, кв, J = 7.0), 2.75 (2H, т, J = 7.9), 2.92 - 3.05 (3H, м), 3.19 (2H, т, J = 8.2), 4.01 (4H, т, J = 6.7), 5.65 (1H, c), 6.37 (1H, д, J = 8.0), 6.80 (2H, c), 6.84 (2H, т, J = 7.1), 6.91 - 7.09 (4H, м), 7.27 (2H, д, J = 7.9), 7.37

(2H, д, J=8.2). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆) δ : 11.11, 11.89, 23.13, 27.96, 37.57, 42.72, 46.81, 51.97, 106.52, 109.63, 117.99, 118.05, 119.49, 120.77, 124.19, 126.74, 126.8, 127.07, 129.58, 133.68, 136.24, 150.41. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{33}H_{37}N_3^+$ 476.3060. Найдено: m/z 476.3041.

3,3'-((1-Этилиндолин-5-ил)метилен)бис(1-бутил-1H-индол) (16b) Получен аналогично **13a** с выходом 77%. Бесцветные кристаллы, темнеющие на воздухе. $T_{пл}$ 112-114 °C. TCX: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ : 0.81 (6H, τ , J = 7.3), 1.05 (3H, τ , J = 7.0), 1.52 - 1.66 (4H, τ), 2.75 (2H, τ , J = 8.1), 2.92 - 3.04 (2H, τ), 3.18 (2H, τ , J = 8.1), 4.03 (4H, τ , J = 6.9), 4.13 (1H, τ , J = 7.0), 5.65 (1H, τ), 6.37 (1H, τ), J = 8.0), 6.79 (2H, τ), 6.84 (2H, τ), J = 7.5), 6.92 - 7.00 (2H, τ), 7.04 (2H, τ), J = 7.6), 7.27 (2H, τ), J = 7.9), 7.36 (2H, τ), J = 8.2). ЯМР ¹³С (ДМСО- τ) τ 06 (3b) 11.87, 13.5, 19.42, 27.97, 31.91, 37.57, 42.71, 44.94, 53.44, 106.51, 109.59, 117.97, 118.12, 119.5, 120.77, 124.2, 126.72, 127.06, 128.51, 129.57, 133.65, 136.2, 150.41. ESI-HRMS: Вычислено для τ 18 (M+H) 504.3373. Найдено: τ 18 504.3344.

3,3'-((1-Пропилиндолин-5-ил)метилен)бис(1-пропил-1Н-индол) (16c) Получен аналогично **13a** с выходом 69%. Бесцветные кристаллы, темнеющие на воздухе. $T_{\text{пл}}$ 122-123 °C. TCX: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ 0.75 (6H, τ , J = 7.5), 0.88 (3H, τ , J = 7.7), 1.50 (2H, κ B, J = 7.5), 1.64 (4H, κ B, J = 7.4), 2.75 (2H, τ , J = 8.4), 2.89 (2H, τ , J = 7.4), 3.18 (2H, τ , J = 8.4), 3.98 (4H, τ , J = 7.1), 5.65 (1H, c), 6.35 (1H, τ , J = 8.1), 6.78 (2H, c), 6.84 (2H, τ , J = 7.6), 6.95 (1H, τ , J = 8.2), 6.98 (1H, c), 7.04 (2H, τ , J = 7.9), 7.27 (2H, τ , J = 8.3), 7.36 (2H, τ , J = 8.5). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6) δ 11.12, 11.58, 20.24, 23.16, 28.06, 38.94, 46.82, 50.78, 52.73, 106.28, 109.64, 118.0, 118.08, 119.52, 120.79, 124.19, 126.83, 127.08, 129.31, 133.53, 136.26, 150.88. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{34}H_{39}N_3$ 490.3217 [М+Н]⁺. Найдено: m/z 490.3239.

3,3'-((1-Пропилиндолин-5-ил)метилен)бис(1-бутил-1H-индол) (16d). 1-Пропил-5-формилиндолин, 0.7 г (3.7 ммоль) и 1.58 г (9.13 ммоль) *н*-бутилиндола растворили в 20 мл метанола, прилили 2 мл уксусной кислоты и 0.1 г $Dy(OTf)_3$.

Раствор перемешивали сутки при комнатной температуре, затем выпавший осадок отфильтровали, промыли метанолом и сушили на воздухе. Выход 1.0 г. (52%). Бесцветные кристаллы, темнеющие на воздухе. $T_{\text{пл}}$ 139-141 °C. TCX: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ 0.81 (6H, т, J = 7.3), 0.88 (3H, т, J = 7.3), 1.15 (4H, кв, J = 7.3), 1.50 (2H, д, J = 7.3), 1.56 - 1.64 (4H, м), 2.76 (2H, д, J = 8.1), 2.89 (2H, т, J = 7.3), 3.18 (2H, т, J = 8.2), 4.01 (4H, т, J = 7.0), 5.65 (1H, c), 6.35 (1H, д, J = 8.0), 6.78 (2H, c), 6.84 (2H, т, J = 7.5), 6.95 (1H, д, J = 8.0), 6.98 (1H, c), 7.04 (2H, т, J = 7.6), 7.27 (2H, д, J = 7.9), 7.35 (2H, д, J = 8.2). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6) δ 11.57, 13.54, 19.46, 20.24, 28.07, 31.95, 38.94, 44.97, 50.78, 52.73, 106.28, 109.61, 117.99, 118.14, 119.53, 120.79, 124.2, 126.75, 127.08, 129.32, 133.52, 136.22, 150.88. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{36}H_{43}N_3$ 518.3530 [М+H]⁺. Найдено: m/z 518.3511.

3,3'-((1-Бутилиндолин-5-ил)метилен)бис(1-пропил-1Н-индол) (16e) Получен аналогично 16d с выходом 81%. Бесцветные кристаллы, темнеющие на воздухе. Т_{пл} 115-118°C. УФ спектр (MeCN) λ , (нм): 219, 352. TCX: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ 0.90 (6H, т, J = 8.0), 0.97 (3H, т, J = 7.9), 1.46 – 1.31 (2H, м), 1.83 – 1.60 (7H, м), 2.94 (2H, т, J = 7.1), 3.29 (2H, т, J = 7.1), 3.56 (2H, т, J = 7.1), 4.03 – 3.84 (4H, м), 5.45 (1H, т, J = 0.8), 6.97 – 6.89 (2H, м), 7.04 (1H, д, J = 7.5), 7.13 (2H, т, J = 7.5), 7.33 – 7.21 (3H, м), 7.58 (2H, д, J = 7.6), 7.70 (2H, д, J = 7.3).

3,3'-((1-Бутилиндолин-5-ил)метилен)бис(1-бутил-1H-индол) (16f) Получен аналогично 16d с выходом 52%. $T_{пл}$ 120-123 °C. TCX: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 10:1). Бесцветные кристаллы, темнеющие на воздухе. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 1.01 – 0.87 (9H, м), 1.47 – 1.24 (6H, м), 1.85 – 1.61 (6H, м), 2.98 – 2.89 (2H, м), 3.29 (2H, т, J = 7.1), 3.56 (2H, т, J = 7.1), 4.05 – 3.94 (2H, м), 4.17 – 4.06 (2H, м), 5.45 (1H, c), 6.98 – 6.90 (2H, м), 7.18 – 7.07 (3H, м), 7.23 (2H, с), 7.30 (2H, т, J = 7.5), 7.58 (2H, д, J = 7.4), 7.70 (2H, д, J = 7.6). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆) δ : 13.99, 19.89, 28.51, 32.39, 39.35, 39.54, 39.75, 39.95, 40.16, 40.37, 40.58, 45.41, 49.01, 53.17, 106.71, 110.07, 118.44, 118.58, 119.96, 121.24, 124.63, 127.18, 127.51, 129.79, 133.97, 136.66, 151.29.

Бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)(1-этилиндолин-5-ил)метилия хлорид (17а). Получен аналогично 14а с выходом 67%. Аморфный фиолетовый порошок. $T_{пл} > 180$ °C (разл.). TCX: Rf = 0.3 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ: 0.95 (6H, т, J = 7.4), 1.26 (6H, дт, J = 7.1, 3.4), 1.95 (4H, кв, J = 7.2), 3.10 (2H, т, J = 8.1), 3.56 (2H, кв, J = 7.2), 3.89 (3H, т, J = 8.2), 4.38 (4H, т, J = 7.0), 6.78 (1H, д, J = 8.8), 7.05 (2H, д, J = 7.9), 7.12 (2H, т, J = 7.5), 7.28 - 7.45 (3H, м), 7.54 (1H, дд, J = 8.7, 1.6), 7.76 (2H, д, J = 8.3), 8.15 (2H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆) δ: 10.41, 11.42, 22.09, 25.55, 28.44, 29.58, 30.69, 40.39, 48.15, 51.04, 106.13, 111.65, 117.53, 120.16, 122.59, 123.92, 127.28, 131.23, 131.84, 138.08, 140.62, 142.73, 158.7, 162.36. ESI-HRMS: Найдено: m/z 474.2916. Вычислено для $C_{33}H_{36}N_3^+$ 474.2904.

Бис(1-бутил-1H-индол-3-ил)(1-этилиндолин-5-ил)метилия хлорид (17b). Получен аналогично 17a с выходом 68%. Аморфный фиолетовый порошок. $T_{\text{пл}} > 180 \,^{\circ}\text{C}$ (разл.). TCX: Rf = 0.3 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d₆) δ : 0.46 – 0.55 (9H, м), 0.86 (3H, c), 0.97 (6H, кв, J = 7.5), 1.04 (4H, т, J = 7.2), 1.41 – 1.56 (7H, м), 2.03 (7H, дт, J = 3.7, 1.8), 3.91 (2H, д, J = 7.2), 3.96 (2H, c), 4.03 (4H, т, J = 7.2), 7.17 (1H, д, J = 3.2), 7.27 – 7.34 (2H, м), 7.40 (2H, д, J = 8.3), 7.51 (1H, д, J = 1.4), 7.70 (1H, c), 8.02 (2H, c). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d₆) δ : 12.87, 14.77, 18.89, 28.44, 29.59, 30.8, 40.44, 46.38, 46.96, 103.09, 110.21, 111.66, 112.34, 119.99, 120.15, 120.69, 122.59, 123.82, 123.94, 125.03, 130.33, 138.98, 146.99. ESI-HRMS: Найдено: m/z 502.3202. Вычислено для $C_{35}\text{H}_{40}\text{N}_{3}^{+}$ 502.3217.

Бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)(1-пропилиндолин-5-ил)метилия хлорид (17с). Получен аналогично 17а с выходом 64%. Аморфный фиолетовый порошок. $T_{пл} > 180$ °C (разл.). TCX: Rf = 0.3 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ : 0.89 – 1.02 (9H, м), 1.64 – 1.77 (2H, м), 1.83 - 2.05 (6H, м), 3.10 (2H, т, J = 7.7), 3.47 (2H, т, J = 6.9), 3.89 (2H, т, J = 7.9), 4.39 (4H, т, J = 6.6), 6.79 (1H, д, J = 8.6), 6.96-7.18 (4H, м), 7.30 – 7.39 (3H, м), 7.53 (1H, д, J = 8.6), 7.76 (2H, д, J = 8.1), 8.17 (2H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6) δ : 10.47, 19.76, 22.01, 22.16, 25.65, 47.53, 48.17, 51.77, 106.29, 111.69, 112.4, 120.17, 122.58, 123.81, 123.91, 125.02, 127.28, 131.28,

131.73, 138.07, 140.64, 142.74, 159.21. ESI-HRMS: Вычислено для $C_{34}H_{38}N_3^+$ 488.3060. Найдено: m/z 488.3076.

Бис(1-бутил-1H-индол-3-ил)(1-пропилиндолин-5-ил)метилия хлорид (17d). Получен аналогично 17a с выходом 55%. Фиолетовый порошок. $T_{пл} > 180$ °C (разл.). TCX: Rf = 0.3 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ: 0.84 – 1.02 (9H, м), 1.30 – 1.44 (4H, м), 1.70 (2H, д, J = 7.1), 1.83 – 1.99 (4H, м), 3.10 (2H, т, J = 8.1), 3.46 (2H, т, J = 7.1), 3.89 (2H, т, J = 8.1), 4.41 (4H, т, J = 7.0), 6.79 (1H, д, J = 8.6), 7.00 – 7.15 (4H, м), 7.29 – 7.39 (3H, м), 7.52 (1H, д, J = 8.8), 7.76 (2H, д, J = 8.3), 8.17 (2H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆) δ: 13.01, 18.99, 19.8, 25.66, 30.89, 46.43, 47.53, 51.77, 106.31, 111.74, 115.25, 117.55, 120.21, 122.63, 123.97, 127.32, 129.94, 131.33, 131.73, 138.07, 140.69, 142.79. ESI-HRMS: Найдено: m/z 516.3383. Вычислено для $C_{36}H_{42}N_3^+$ 516.3373.

Бис(1-пропил-1Н-индол-3-ил)(1-бутилиндолин-5-ил)метилия хлорид (17е). Получен аналогично 17а с выходом 74%. Аморфный фиолетовый порошок. Т. пл > 180 °C (разл.). ТСХ: Rf = 0.3 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆, 80 °C) δ : 0.99 – 0.87 (9H, м), 1.46 – 1.32 (2H, м), 1.64 (2H, т, J = 7.4), 2.01 – 1.86 (4H, м), 3.09 (2H, т, J = 8.0), 3.48 (2H, т, J = 7.2), 3.88 (2H, т, J = 8.2), 4.38 (4H, т, J = 6.9), 6.78 (1H, д, J = 8.8), 7.04 (1H, c), 7.10 (3H, т, J = 7.2), 7.43 – 7.29 (4H, м), 7.52 (1H, дд, J = 8.8, 1.8), 7.77 (2H, д, J = 8.3), 8.22 – 8.16 (2H, м). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆) δ : 11.37, 14.02, 20.07, 23.02, 26.44, 29.31, 46.42, 48.98, 52.53, 107.08, 112.59, 121.03, 123.46, 124.78, 128.09, 131.32, 138.87, 143.69, 226.98. ESI-HRMS: Найдено: m/z 444.2455. Вычислено для $C_{31}H_{30}N_3^+$ 444.2434.

Бис(1-бутил-1H-индол-3-ил)(1-бутилиндолин-5-ил)метилия хлорид (17f). Получен аналогично 17a с выходом 60%. Аморфный фиолетовый порошок. ТСХ: Rf = 0.3 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО-d₆, 80 $^{\circ}$ С) δ : 1.03 – 0.87 (9H, м), 1.48 – 1.31 (6H, м), 1.72 – 1.59 (2H, м), 2.00 – 1.80 (6H, м), 3.10 (2H, т, J = 8.1), 3.50 (2H, т, J = 7.2), 3.89 (2H, т, J = 8.2), 4.41 (4H, т, J = 7.0), 6.78 (1H, д, J = 8.8), 7.19 – 6.97 (4H, м), 7.35 (3H, т, J = 7.6), 7.53 (1H, д, J = 8.7), 7.76 (2H, д, J = 8.3), 8.16 (2H, c). ЯМР 13 С (ДМСО-d₆) δ : 13.03, 19.01, 31.05, 46.46, 111.74, 114.41,

120.37, 120.48, 122.62, 123.99, 124.36, 126.87, 138.21, 142.64, 144.86, 156.24, 226.17. ESI-HRMS: Найдено: m/z 472.2766. Вычислено для $C_{33}H_{34}N_3^+$ 472.2747.

3,3'-((1Н-Индол-3-ил)метилен)бис(1-пропил-1Н-индол) (**19a).** Получен аналогично **13a** с выходом 53%. Бесцветные кристаллы. T_{nn} 175-178 °C. TCX: Rf = 0.6 (ПЭ:ЭА 5:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ 0.87 (6H, т, J = 7.3), 1.79 (4H, кв, J = 7.1), 3.97 (4H, т, J = 6.8), 6.19 (1H, c), 6.74 (2H, д, J = 6.9), 7.01 (3H, кв, J = 7.5), 7.28 – 7.11 (3H, м), 7.34 (3H, т, J = 7.4), 7.65 – 7.45 (3H, м), 7.76 (1H, c). ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ : 11.45, 23.49, 31.29, 47.83, 109.25, 109.27, 110.92, 117.66, 118.27, 118.91, 119.76, 120.23, 120.35, 120.98, 121.59, 123.38, 127.25, 127.73, 136.77. ESI-HRMS: Найдено: m/z 444.2427. Вычислено для $C_{31}H_{31}N_3$ [M-H]⁺ 444.2434.

3,3'-((1Н-Индол-3-ил)метилен)бис(1-бутил-1Н-индол) (19b). Получен аналогично **13a** с выходом 45%. Бесцветные кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 125-128 °C TCX: Rf = 0.7 (ПЭ:ЭА 5:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ : 0.93 (6H, т, J = 6.8), 1.30 (4H, д, J = 7.0), 1.66 – 1.90 (4H, м), 4.02 (4H, уш. с), 6.21 (1H, с), 6.74 (3H, с), 7.04 (3H, д, J = 7.2), 7.30 – 7.15 (4H, м), 7.36 (4H, кв, J = 8.0), 7.55 (3H, д, J = 6.7), 7.73 (1H, с). ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ : 13.79, 20.18, 31.3, 32.36, 45.93, 45.96, 76.81, 77.12, 77.44, 109.32, 111.0, 117.64, 118.29, 118.92, 119.68, 120.3, 120.41, 121.02, 121.62, 123.45, 127.21, 127.26, 127.29, 127.7, 136.71, 136.73. ESI-HRMS Найдено: m/z 472.2757. Вычислено для $C_{33}H_{34}N_3^+$ 472.2747.

Трис(1-фенэтил-1H-индол-3-ил)метан (19с). Получен аналогично 13а с выходом 85%. Бесцветные кристаллы. $T_{\rm пл}$ 193-195 °C. TCX: Rf = 0.9 (CH₂Cl₂:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹Н получить невозможно в силу крайне малой растворимости в ДМСО, хлороформе и метаноле. ESI-HRMS: Найдено: m/z 672.3387. Вычислено для $C_{49}H_{42}N_3^+$ 672.3373.

(1H-Индол-3-ил)бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метилия хлорид (20a). Получен аналогично 14a с выходом 74%. Красный аморфный порошок. $T_{пл} > 180$ °C (разл.). TCX: Rf = 0.5 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 0.91 (6H, т, J = 7.2), 1.92 (4H, кв, J = 7.1), 4.39 (5H, т, J = 6.8), 7.05 – 6.98 (1H, м), 7.07 (2H, т, J = 7.6), 7.33 – 7.26 (1H, м), 7.36 (2H, т, J = 7.7), 7.67 (1H, д, J = 8.0), 7.82

(2H, д, J = 8.2), 8.35 (1H, c), 8.42 (2H, c). ЯМР 13 С (ДМСО- d_6) δ : 11.42, 23.11, 49.0, 112.83, 114.71, 117.67, 121.05, 123.5, 123.74, 125.01, 127.2, 131.37, 139.04, 144.45, 158.11. ESI-HRMS: Найдено: m/z 444.2455. Вычислено для $C_{31}H_{30}N_3^+$ 444.2434.

(1H-Индол-3-ил)бис(1-бутил-1H-индол-3-ил)метилия хлорид (20b). Получен аналогично 14a с выходом 75%. Красный аморфный порошок. $T_{пл} > 180$ °C (разл.). TCX: Rf = 0.5 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 0.94 (4H, т, J = 7.4), 1.28 – 1.21 (2H, м), 1.28 – 1.44 (6H, м), 1.91 (4H, кв, J = 7.2), 4.42 (4H, т, J = 7.0), 6.96 (4H, м), 7.07 (2H, т, J = 7.5), 7.40 – 7.27 (2H, м), 7.68 (1H, д, J = 8.1), 7.79 (2H, д, J = 8.3), 8.28 (1H, c), 8.31 (2H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆) δ : 13.03, 19.01, 31.05, 46.46, 111.74, 114.41, 120.37, 120.48, 122.62, 123.99, 124.36, 126.87, 138.21, 142.64, 144.86, 156.24, 226.17. ESI-HRMS Найдено: m/z 472.2766. Вычислено для $C_{33}H_{34}N_3^+$ 472.2747.

Трис(1-фенэтил-1H-индол-3-ил)метилия хлорид (20с). Получен аналогично 14а с выходом 77%. Тёмно красный аморфный порошок. $T_{пл} > 180$ °C (разл.). УФ спектр (MeCN) λ , (нм): 286, 479, 541. TCX: Rf = 0.3 (CH₂Cl₂:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 3.24 (6H, уш. c), 4.70 (6H, уш. c), 6.50 – 7.60 (27H, м), 7.88 (3H, уш. c). ESI-HRMS: Найдено: m/z 672.3387. Вычислено для $C_{do}H_{d2}N_3^+$ 672.3373.

3,3'-((1H-Индол-4-ил)метилен)бис(1-пропил-1H-индол) (22a). В 50 мл круглодонную колбу поместили 1.35 г 4-формилиндола, 3.9 г *N*-пропилиндола, 20 мл метанола и 0.1 г Dy(OTf)₃. Образовавшийся раствор перемешивали при кипячении в течение 3 часов, при этом выпал белый осадок. Осадок отфильтровали и промыли дважды холодным метанолом. Получено 3,18 г продукта в виде белых кристаллов. $T_{пл}$ 135-141 °C. TCX: Rf = 0.3 (ПЭ:ЭА 5:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 0.63 – 0.90 (6H, м), 1.80 – 1.49 (4H, м), 4.21 – 3.81 (4H, м), 6.20 (1H, с), 7.07 – 6.78 (7H, м), 7.22 (1H, д, J = 6.3), 7.29 (1H, д, J = 7.8), 7.37 (2H, д, J = 8.2), 11.02 (1H, c).

3,3'-((1H-Индол-4-ил)метилен)бис(1-бутил-1H-индол) (**22b).** Получен аналогично **22a** с выходом 36%. Белые кристаллы. T_{nn} 85-87 °C. TCX: Rf = 0.4

(ПЭ:ЭА 5:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) δ : 0.80 (6H, т, J=7.3), 1.15 (4H, кв, J=7.3), 1.70 – 1.49 (4H, м), 4.02 (4H, т, J=6.6), 6.19 (1H, c), 6.52 (1H, c), 6.91 – 6.75 (5H, м), 6.94 (1H, т, J=7.6), 7.03 (2H, т, J=7.5), 7.21 (1H, д, J=8.0), 7.29 (2H, д, J=7.9), 7.36 (2H, д, J=8.2), 11.03 (1H, c).

(1H-Индол-4-ил)бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метилия хлорид (23a). К раствору 250 мг 22a в 20 мл ТГФ прилили раствор 150 мг DDQ в 5 мл ТГФ. Через 5 минут к раствору прилили 0.3 мл конц. HCl, упарили раствор в вакууме и соупарили с изопропанолом. Остаток очищали методом колоночной хроматографии в системе $CH_2Cl_2:CH_3OH$ (20:1), получили 180 мг целевого продукта. Аморфный порошок тёмно-красного цвета. TCX: Rf = 0.4 ($CH_2Cl_2:CH_3OH$ 10:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_6) δ : 0.74 (6H, c), 1.66 (4H, д, J = 6.3), 4.02 (4H, c), 5.94 (1H, c), 6.71 (2H, д, J = 7.2),6.80 – 7.16 (13H, м), 7.18 – 7.54 (7H, м), 11.35 (1H, c). ESI-HRMS: Найдено: m/z 444.2475. Вычислено для $C_{31}H_{30}N_3^+$ 444.2434.

(1H-Индол-4-ил)бис(1-бутил-1H-индол-3-ил)метилия хлорид (23b). Получен аналогично 23a с выходом 66%. Аморфный порошок тёмно-красного цвета. ТСХ: Rf = 0.5 (CH₂Cl₂:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР 1 H (ДМСО-d₆) δ : 0.93 (6H, т, J = 6.8), 1.38 (4H, д, J = 5.3), 1.93 (4H, c), 3.34 (5H, c), 3.57 (2H, c), 4.49 (4H, c), 5.71 (1H, c), 6.42 (1H, c), 7.05 (2H, c), 7.29 – 7.45 (5H, м), 7.88 (3H, кв, J = 7.4), 8.77 (2H, c), 11.84 (1H, c). ЯМР 13 С (ДМСО-d₆) δ : 14.06, 19.86, 31.45, 47.91, 101.34, 113.39, 118.19, 121.6, 121.77, 124.87, 126.0, 127.79, 129.14, 136.99, 139.87, 148.53, 167.25. ESI-HRMS: Найдено: m/z 472.2778. Вычислено для $C_{33}H_{34}N_{3}^{+}$ 472.2747.

3-(1Н-Индол-1-ил)-4-(фенилтио)-1Н-пиррол-2,5-дион (25а). Получен аналогично **25с** из **11е** с выходом 86%. Оранжевые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 168-171 °C. TCX: Rf = 0.5 (толуол:ЭА 5:1). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6) δ : 6.48 (1H, д, J = 3.4), 6.86 (2H, т, J = 7.3), 6.92 (1H, д, J = 6.9), 7.07 – 6.99 (3H, м), 7.14 (1H, т, J = 7.7), 7.29 (2H, т, J = 6.5), 7.36 (1H, д, J = 7.8), 11.47 (1H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6) δ : 106.07, 113.13, 120.83, 121.58, 122.61, 125.57, 127.87, 128.26, 128.48, 128.66,

128.81, 129.84, 134.91, 134.96, 167.82, 168.79. ESI-HRMS: Рассчитано для $C_{18}H_{12}N_2O_2S\left[M+H\right]^+$ 321.0692. Найдено 321.0690.

3-(1Н-Индол-1-ил)-4-(*о***-толилтио)-1Н-пиррол-2,5-дион (25b).** Получен аналогично **25с** с выходом 91%. Оранжевые кристаллы. Т. пл 143-144 °C. TCX: Rf = 0.5 (толуол:ЭА 5:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 4 Н (ДМСО- 4 Н (ЗНСО- 4 Н

3-(1Н-Индол-1-ил)-4-(*п***-толилтио)-1Н-пиррол-2,5-дион (25c).** В 80 мл толуола растворили 1.08 г (3.2 ммоль) 3-(индолин-1-ил)-4-(*п*-толилтио)-1Н-пиррол-2,5-диона (**11f**), добавили 0.98 г (4.3 ммоль) DDQ и кипятили 12 часов. Затем добавили 1 г $Na_2S_2O_5$ и 1 мл AcOH и перемешивали 15 минут. Выпавший осадок отфильтровали. Фильтрат упарили и остаток очищали колоночной хроматографией в системе толуол:ЭА 10:1. Получено 1.00 г (93%) целевого продукта в виде жёлтых кристаллов. $T_{пл}$ 131-132 °C. TCX: Rf = 0.5 (толуол:ЭА 5:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 2.04 (3H, c), 6.47 (1H, т, J = 4.5), 6.66 (2H, д, J = 8.0), 6.92 (2H, т, J = 6.8), 7.03 (1H, т, J = 7.4), 7.13 (1H, т, J = 7.6), 7.21 – 7.29 (2H, м), 7.38 (1H, д, J = 7.7), 11.46 (1H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆) δ : 20.92, 105.82, 113.04, 120.66, 121.5, 122.56, 124.63, 126.82, 128.41, 128.83, 129.25, 130.17, 134.47, 135.12, 137.66, 167.82, 168.69. ESI-HRMS: Рассчитано для $C_{19}H_{14}N_2O_2S$ [M+H]⁺ 335.0849. Найдено 335.0862.

3-(1Н-Индол-1-ил)-4-(*n***-метоксифенилтио**)**-1Н-пиррол-2,5-дион** (**25d**)**.** Получен аналогично **25c** из **11g** с выходом 45%. Красное густое масло. ТСХ: Rf = 0.4 (PhCH₃:ЭА 5:1). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО-d₆) δ : 3.53 (3H, c), 6.35 (2H, д, J = 8.9), 6.47 – 6.41 (1H, м), 6.93 (2H, д, J = 8.8), 7.02 (1H, c), 7.14 (1H, т, J = 7.2), 7.18 (1H, д, J = 3.4), 7.23 (1H, c), 7.36 (1H, c), 11.44 (1H, c). ЯМР 13 С (ДМСО-d₆) δ : 55.58, 105.51, 112.79, 114.23, 117.37, 120.65, 121.33, 122.51, 128.45, 128.64, 128.71,

132.46, 132.87, 135.35, 159.52, 168.0, 168.8. ESI-HRMS Рассчитано для $C_{19}H_{14}N_2O_3S\left[M+H\right]^+$ 351.0798. Найдено: 351.0787.

1-(2,5-Диоксо-4-(фенилтио)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-карбальдегид (**26а**). К раствору 550 мг 3-(1H-индол-1-ил)-4-(фенилтио)-1H-пиррол-2,5-диона (**25а**) в 40 мл ДМФА прилито 800 мг POCl₃ порциями в течение часа. Смесь перемешивалась 8 часов при 80 °C, затем остужена и вылита в воду с добавкой Na₂CO₃, перемешана 15 минут и экстрагирована этилацетатом. Органические экстракты упарили и остаток хроматографировали в системе петролейный эфир:ЭА 5:1, получив 308 мг продукта в виде красного густого масла. TCX: Rf = 0.3 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 6.75 (2H, т, J = 7.7), 6.88 (1H, т, J = 7.4), 7.05 (2H, д, J = 7.4), 7.18 (1H, т, J = 7.4), 7.26 (1H, т, J = 7.3), 7.37 (1H, д, J = 8.2), 7.85 (1H, д, J = 7.8), 8.00 (1H, c), 9.83 (1H, c), 11.66 (1H, c). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆) δ : 113.16, 120.24, 121.23, 123.68, 124.25, 124.53, 125.96, 128.55, 128.76, 130.97, 131.23, 133.22, 136.59, 140.03, 167.61, 168.32, 185.94. ESI-HRMS: Рассчитано для $C_{19}H_{12}N_2O_3S$ [M+H] ⁺ 349.0641. Найдено: 349.0637.

1-(2,5-Диоксо-4-(о-толилтио)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-карбальдегид (26b). Получен аналогично **26a** с выходом 57%. Красное густое масло. ТСХ: Rf = 0.4 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 H (ДМСО- 4 H): 2.15 (3H, c), 6.52 (1H, т, J = 7.4), 6.72 (1H, д, J = 7.3), 6.85 – 6.75 (1H, м), 7.05 (1H, д, J = 7.7), 7.14-7.20 (1H, м), 7.24 (1H, т, J = 7.6), 7.36 (1H, д, J = 8.2), 7.84 (1H, д, J = 7.7), 7.96 (1H, c), 9.79 (1H, c), 11.56 (1H, уш. с.). ЯМР 13 C (ДМСО- 4 G) δ : 20.66, 112.88, 119.96, 121.13, 123.59, 124.12, 124.41, 124.9, 126.06, 129.3, 130.25, 130.33, 132.55, 134.48, 137.0, 139.56, 140.18, 167.97, 168.52, 185.78. ESI-HRMS: Рассчитано для $C_{20}H_{14}N_{2}O_{3}S$ [М+H] $^{+}$ 363.0798. Найдено 363.0828.

1-(2,5-Диоксо-4-(*n***-толилтио)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-карбальдегид (26c).** Получен аналогично **26a** с выходом 64%. Красное густое масло. ТСХ: Rf = 0.4 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 H (ДМСО- 1 H (ДМСО- 1 H (ЗН, с), 6.48 (2H, д, J = 8.1), 6.87 (2H, д, J = 8.1), 7.35 – 7.16 (4H, м), 7.88 (1H, c), 9.80 (1H, c), 11.62 (1H, c). ЯМР 13 C (ДМСО- 1 G (ДМСО- 1 H (ЗНСО- 1 H

123.12, 123.84, 124.02, 128.62, 129.59, 131.16, 134.63, 134.64, 136.4, 138.54, 138.55, 139.63, 139.66, 167.21, 167.8, 185.24. ESI-HRMS: Рассчитано для $C_{20}H_{14}N_2O_3S$ [M+H]⁺ 363.0798. Найдено 363.0829.

1-(**2,5-Диоксо-4-**(*п*-метоксифенилтио)-**2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил**)-**1H-индол-3-карбальдегид (26d).** Получен аналогично **26a** с выходом 50%. Красное густое масло. ТСХ: Rf = 0.3 (ПЭ:ЭА 3:1).Спектр ЯМР 1 H (ДМСО- 4 H (ДМСО- 4 H об.) 6: 3.46 (4H, с), 6.21 (2H, д, J = 8.8), 6.91 (2H, д, J = 8.8), 7.21 – 7.15 (1H, м), 7.21 – 7.28 (1H, м), 7.31 (1H, д, J = 8.0), 7.80 – 7.90 (2H, м), 7.93 (1H, с), 9.80 (1H, с). ЯМР 13 С (ДМСО- 4 H об.) 6: 55.07, 112.46, 113.78, 114.32, 119.52, 120.62, 123.15, 123.82, 124.1, 128.82, 133.21, 135.88, 136.72, 139.89, 159.78, 162.35, 167.54, 168.06, 185.38. ESI-HRMS: Рассчитано для 2 C об. 2 C (М+H) 4 379.0747, найдено 379.0748.

3-(3-(Бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил)-1H-индол-1-ил)-4-(фенилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (27а). К раствору 110 мг (0,316 ммоль) 1-(2,5-Диоксо-4-(фенилтио)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-карбальдегида (**26а**) в 10 мл метанола добавили 140 мг (0.88 ммоль, 2.8 экв.) *N*-пропилиндола. Раствор перемешивали при 60 °C в течение 12 часов, затем упарили и продукт выделяли хроматографией на силикагеле в системе ПЭ:ЭА 1:1. Получено 130 мг (0,2 ммоль, 63%) продукта в виде оранжевых кристаллов. $T_{nл}$ 155-160 °C. TCX: Rf = 0.5 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 1.07 – 1.02 (м, 6H), 1.71 – 1.66 (м, 3H), 4.06 – 3.98 (м, 4H), 5.34 (с, 1H), 7.29 – 7.03 (м, 13H), 7.46 – 7.36 (м, 3H), 7.55 – 7.50 (м, 2H), 7.84 (с, 1H), 7.92 (1H, с), 11.13 (1H, с). ESI-HRMS: Рассчитано для $C_{41}H_{36}N_4O_2S$ [М-H+Nа]+ 671,2446, найдено 671.2421.

3-(3-(Бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил)-1H-индол-1-ил)-4-(*о*-**толилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (27b).** Получен аналогично **27a** с выходом 56% в виде оранжевых кристаллов. Т_{пл} 143-145 °C. ТСХ: Rf = 0.5 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 0.74 (6H, т, J = 7.3), 1.66 (4H, кв, J = 7.0), 2.14 (3H, c), 4.02 (4H, т, J = 6.7), 5.93 (1H, c), 6.67 (1H, c), 6.97 – 6.82 (7H, м), 7.14 – 6.97 (5H, м), 7.17 (1H, д, J = 7.9), 7.36 (3H, т, J = 8.9), 7.45 (2H, д, J = 7.9), 11.36 (1H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆) δ : 11.12, 19.94, 23.14, 30.74, 46.88, 109.75, 112.99, 115.93, 118.1,

119.6, 119.76, 120.67, 120.84, 122.11, 122.73, 123.01, 125.7, 125.83, 126.85, 126.93, 127.33, 127.93, 128.36, 129.79, 129.93, 135.5, 136.22, 137.13, 167.33, 168.42. ESI-HRMS Рассчитано для $C_{42}H_{38}N_4O_2S$ [M-H] $^{-}$ 661,2643, найдено 661.2625.

3-(3-(Бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил)-1H-индол-1-ил)-4-(*п*-**толилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (27с).** Получен аналогично **27а** с выходом 56% в виде оранжевых кристаллов. $T_{\text{пл}}$ 115-117 °C. TCX: Rf = 0.5 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ: 0.74 (6H, т, J = 7.3), 1.66 (4H, кв, J = 7.1), 2.08 (3H, c), 4.02 (4H, т, J = 6.7), 5.94 (1H, c), 6.70 (2H, д, J = 8.0), 6.90 (5H, кв, J = 7.7), 6.98 (2H, c), 7.06 (4H, кв, J = 9.2), 7.23 (1H, д, J = 7.8), 7.32 (1H, д, J = 8.2), 7.38 (2H, д, J = 8.3), 7.45 (2H, д, J = 7.9), 11.31 (1H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6) δ: 11.53, 11.57, 20.91, 23.54, 31.13, 47.31, 110.19, 116.45, 118.53, 119.99, 121.29, 123.24, 123.63, 126.13, 127.23, 127.36, 128.51, 129.1, 129.46, 129.84, 131.61, 135.85, 136.24, 136.67, 137.2, 167.69, 168.78. ESI-HRMS: Рассчитано для $C_{42}H_{38}N_4O_2S$ [M-H]⁺ 661.2632, найдено 661.2656.

3-(3-(Бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил)-1H-индол-1-ил)-4-(*п*-метоксифенилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (27d). Получен аналогично 27a с выходом 56% в виде оранжевых кристаллов. Т. пл. 140-145 °C. TCX: Rf = 0.5 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР 1 H (ДМСО- $_{0}$) δ : 0.74 (6H, c), 1.66 (4H, д), 3.59 (3H, c), 4.03 (4H, c), 5.92 (1H, c), 6.49 (2H, c), 6.72 – 7.7 (17H, м), 11.32 (1H, c). ЯМР 13 С (ДМСО- $_{0}$) δ : 11.53, 23.54, 47.24, 55.57, 55.75, 110.21, 114.47, 115.45, 116.36, 118.52, 120.03, 121.27, 127.28, 127.37, 132.41, 132.53, 136.65, 159.3, 160.14, 167.86, 168.88.

(1-(2,5-Диоксо-4-(фенилтио)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метилия хлорид (28а). К раствору 200 мг (0,3 ммоль) 3-(3-(бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил)-1H-индол-1-ил)-4-(фенилтио)-1H-пиррол-2,5-диона (27а) в 10 мл ТГФ прилили раствор 67 мг (0,3 ммоль) DDQ, перемешивали при комнатной температуре 15 минут, затем добавили 100 мкл 12М HCl (1,2 ммоль) и упарили на роторном испарителе досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле в системе CH₂Cl₂:CH₃OH 20:1,

получив 140 мг (66%) продукта в виде аморфного красного порошка. Т. пл > 200 °C (разл.). УФ спектр (MeCN) λ , (нм): 286, 493. ТСХ: Rf = 0.6 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 0.95 (6H, c), 1.95 (4H, c), 4.42 (4H, c), 7.74 – 6.71 (15H, м), 7.89 (2H, c), 8.80 – 8.04 (3H, м), 11.86 (1H, c).

(1-(2,5-Диоксо-4-(*о*-толилтио)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метилия хлорид (28b). Получен аналогично 28a с выходом 60% в виде аморфного красного порошка. $T_{пл} > 180$ °C (разл.). ТСХ: Rf = 0.6 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 0.95 (6H, уш. c), 2.25 (3H, уш. c), 3.40 (4H, уш. c), 4.43 (4H, уш. c), 7.52 – 6.44 (14H, м), 7.90 (2H, c), 12.00 (1H, уш. c). ESI-HRMS: Рассчитано для $C_{42}H_{38}N_4O_2S$ [M–H]⁺ 661.2632, найдено 661.2597.

(1-(2,5-Диоксо-4-(n-толилтио)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метилия хлорид (28с). Получен аналогично 28а с выходом 60% в виде аморфного красного порошка. Т. пл > 200 °C (разл.). ТСХ: Rf = 0.4 (СНСl₃:СH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 0.95 (6H, уш. c), 2.25 (3H, c), 3.42 (4H, уш. c), 4.43 (4H, уш. c), 7.52 – 6.44 (14H, м), 7.90 (2H, c), 12.00 (1H, уш. c). ESI-HRMS: Рассчитано для $C_{42}H_{37}N_4O_2S^+$ 661.2632, найдено 661.2656.

(1-(2,5-Диоксо-4-(n-метоксифенилтио)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метилия хлорид (28d). Получен аналогично 28a с выходом 60% в виде аморфного красного порошка. $T_{пл} > 180$ °C (разл.) ТСХ: Rf = 0.4 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 0.94 (6H, уш. c), 1.95 (4H, уш. c), 3.51 (3H, уш. c), 4.42 (4H, уш. c), 7.76 – 6.46 (14H, м), 7.90 (2H, уш. c), 8.68 – 8.03 (3H, м), 11.83 (1H, уш. с).

3-(3-(Бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил)-1-метил-1H-индол-1-ил)-4-(о-толилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (29). К раствору 250 мг (0,38 ммоль) 3-(3-(бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил)-1H-индол-1-ил)-4-(o-толилтио)-1H-пиррол-2,5-диона (**27b**) в 10 мл ТГФ добавили 400 мг K_2CO_3 и 100 мкл (1,6 ммоль) CH_3I . Rm перемешивали при 50 °C в течение 1 часа, затем профильтровали и упарили

досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получив 217 мг (86%) продукта в виде красных кристаллов. $T_{\pi\pi}$ 160-165 °C. TCX: Rf = 0.6 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ : 1.02 – 1.07 (6H, м), 1.69 – 1.74 (3H, м), 2.29 – 2.34 (3H, м), 2.90 – 2.95 (3H, м), 3.98 - 4.06 (4H, м), 5.34 (1H, c), 7.06 – 7.23 (11H, м), 7.23 – 7.32 (4H, м), 7.36 (1H, c), 7.57 – 7.62 (2H, м), 7.94 (1H, c), 8.15 (1H, c). ESI-HRMS: Рассчитано для $C_{43}H_{40}N_4O_2S$ [M-H] ⁺ 675.2788, найдено 675.2793.

(1-(2,5-Диоксо-4-(*о*-толилтио)-2,5-дигидро-1-метил-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метилий хлорид (30). Получен аналогично **28a** с выходом 77% в виде аморфного красного порошка. $T_{пл} > 200$ °C (разл.) ТСХ: Rf = 0.3 (CHCl₃:CH₃OH 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 0.95 (6H, уш. с), 2.25 (3H, уш. с), 2.7 (3H, с), 3.4 (4H, уш. с), 4.43 (4H, уш. с), 6.44 – 7.52 (14H, м), 7.90 (2H, с). ESI-HRMS: Рассчитано для $C_{43}H_{40}N_4O_2S$ [M-H]⁺ 675,2788, найдено 675.2793.

3-(Диметиламино)-4-(1H-индол-1-ил)-1-метил-1H-пиррол-2,5-дион (32). К раствору 3-бром-4-(индол-1-ил)-1-метилмалеинимида (31) (3.1 г, 10.3 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавили водный раствор HNMe₂ (40%, 2.3 мл, 21 ммоль). Реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Вылили в воду (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3х50 мл). Экстракт промыли насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и упарили в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир — этилацетат 3:1). Получили продукт в виде кристаллического порошка желтого цвета с выходом 1,7 г (62%). T_{nn} 224-227 °C. TCX: Rf = 0.6 (ПЭ:ЭА 3:1) Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 2.85 (6H, c, N(CH₃)₂), 2.98 (3H, c, NCH₃), 6.57 (1H, д, J = 3.6), 7.10 (1H, τ , J = 7.5), 7.15 (1H, τ , J = 8.9), 7.30 (1H, д, J = 6.9), 7.31 (1H, д, J = 3.8), 7.59 (1H, д, J = 7.9). ESI-HRMS: рассчитано для $C_{14}H_{13}N_3O_2$ [M+H]⁺: 256.1081, найдено 256.1101.

1-(4-(Диметиламино)-1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)- 1H-индол-3-карбальдегид (33). Получали аналогично **26a** из **32**, порошок желтого цвета, выход 83%. $T_{\text{пл}}$ 205-207 °C. TCX: Rf = 0.2 (элюент: петролейный

эфир — этилацетат 3:1) Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) δ : 2.87 (6H, c, N(CH₃)₂), 2.97 (3H, c, NCH₃), 7.30 (1H, т, J = 7.1), 7.34 (1H, т, J = 7.3), 7.49 (1H, д, J = 7.5), 8.12 (1H, д, J = 7.7), 8.20 (1H, c), 10.6 (1H, c). ESI-HRMS: рассчитано для $C_{15}H_{13}N_{3}O_{3}$ [M+H] $^{+}$: 284.1030, найдено 284.1106.

3-(3-(Бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил)-1H-индол-1-ил)-4- (диметиламино)-1-метил-1H-пиррол-2,5-дион (34). Получен аналогично 27а из 33 с выходом 74% в виде жёлтых кристаллов и был использован для следующей стадии без дополнительной очистки.

(1-(4-(Диметиламино)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метилия хлорид (35). К раствору 34 (0.5 г, 0,84 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли FeCl₃*6H₂O (1.35 г, 5 ммоль). Реакционную массу нагревали при перемешивании с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали и выливали в воду (300 мл). Экстрагировали бутанолом-1 (2х30 мл). Экстракт промывали водой (2х50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл), упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент: хлористый метилен — метанол 25:1). Получили 35 в виде аморфного порошка красного цвета (0.43 г, 0.74 ммоль, 89%). $T_{пл} > 200$ °C (разл.). ВЭЖХ: Rt = 6.75 мин, 95.7%. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 1.00 (6H, т, J = 6.4, NCH₂CH₂CH₃), 1.99-2.03 (4H, м, NCH₂CH₂CH₃), 3.12 (6H, с, N(CH₃)₂), 4.45 (4H, т, J = 7.0, NCH₂CH₂CH₃), 7.02-7.06 (2H, м), 7.15 (3H, т, J = 7.0), 7.43 (3H, т, J = 7.3), 7.67 (1H, д, J = 7.3), 7.86 (2H, д, J = 7.3), 8.32 (1H, c), 8.47 (2H, c), 10.71 (1H, c, NH). ESI-HRMS: рассчитано для $C_{37}H_{36}N_5O_2^+$ 582.2864, найдено 582.2915.

1-(2,5-диоксо-4-(*n***-толилтио)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)индолин-5-карбальдегид (36b).** К формилирующему агенту, полученному из 7 мл N-метилформанилида и 600 мкл POCl₃, прибавили 700 мг (2.08 ммоль) 3-(индолин-1-ил)-4-(*n*-толилтио)-1H-пиррол-2,5-диона (**11f**). Образующийся раствор перемешивали 20 минут при комнатной температуре, затем вылили в воду с NaHCO₃ и продукт экстрагировали этилацетатом. Огранический слой отделили,

высушили безводным Na_2SO_4 и упарили. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле в системе ПЭ:ЭА 3:1, получив 640 мг (84%) продукта в виде оранжевого масла. ТСХ: Rf = 0.3 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ: 2.13 (3H, c), 2.79 (2H, т, J = 8.1), 4.20 (2H, т, J = 8.2), 6.75 – 6.93 (5H, м), 7.42 (1H, c), 7.62 (1H, д, J = 8.2), 9.75 (1H, c), 11.11 (1H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6) δ: 20.45, 27.71, 52.72, 85.06, 109.3, 113.67, 123.92, 128.24, 128.32, 129.14, 130.55, 130.65, 132.85, 135.97, 140.31, 147.44, 167.53, 169.61, 191.03.

3-(5-(Бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил)индолин-1-ил)-4-(*п***-толилтио)-1H-пиррол-2,5-дион (37).** Получен аналогично **27а** с выходом 82%. Красные кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 145-150 °C. TCX: Rf = 0.5 (ПЭ:ЭА 3:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) δ: 0.78 (6H, т, J = 7.3), 1.68 (4H, кв, J = 7.1), 2.06 (2H, c), 2.70 (2H, т, J = 7.6), 4.03 (4H, т, J = 6.9), 4.17 (2H, т, J = 7.8), 5.75 (1H, c), 6.70 (2H, д, J = 8.1), 6.79 (дд, J = 8.1, 4.8, 3H), 6.83 – 6.93 (5H, м), 7.06 (5H, кв, J = 7.7), 7.32 (2H, д, J = 7.9), 7.40 (2H, д, J = 8.3), 10.90 (1H, c). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6) δ: 11.12, 20.32, 23.15, 28.72, 46.88, 53.61, 85.0, 85.01, 109.71, 117.35, 118.11, 119.41, 120.91, 125.61, 126.83, 126.97, 127.13, 129.1, 130.86, 132.64, 134.92, 136.24, 139.38, 139.9, 167.27, 170.19, 171.78. ESI-HRMS: рассчитано для $C_{42}H_{40}N_4O_2S$ [M-H]⁺ 663.2788. Найдено: 663.2797.

(1-(2,5-диоксо-4-(*n*-толилтио)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)индолин-5-ил)бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метилий хлорид (38). Получен аналогично 28а из 37 с выходом 63%. Красный аморфный порошок. $T_{пл} > 170$ °C (разл.). ТСХ: Rf = 0.3 (СНСl₃:СH₃OH 10:1).Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ : 0.95 (6H, уш. с), 2.25 (3H, уш. с), 3.42 (4H, уш. с), 4.43 (4H, уш. с), 7.52 – 6.44 (14H, м), 7.90 (2H, с), 12.00 (1H, уш. с). ESI-HRMS: рассчитано для $C_{42}H_{39}N_4O_2S^+$ 663.2788. Найдено: 663.2769.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы можно сделать следующие выводы:

- 1. Установлено, что в реакции 3,4-диброммалеинимида с тиофенолами образуются 3,4-бис(арилтио)малеинимиды, обладающие высокой антибактериальной активностью, зависящей от заместителей в бензольных циклах.
- 2. Показано, что 3,4-бис(арилтио)малеинимиды обладают высокой реакционной способностью по отношению к N- и S-нуклеофилам. 3-(Арилтио)-4-гидроксималеииниды и 3-(арилтио)-4-хлормалеиинимиды реагируют с N-нуклеофилами с образованием 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов.
- 3. Обнаружено, что конденсация пара-(диалкиламино)бензальдегидов с *N*-алкилиндолами приводит к арилбис(индол-3-ил)метанам, окисление которых даёт производные арилбис(индол-3-ил)метилия (гомологи розиндола), обладающие высокой антибактериальной и противогрибковой активностью; в аналогичной реакции получены также несимметричные производные трииндолилметилия, трииндолилметана демонстрирующие высокую И антибактериальную и противогрибковую активность.
- 4. Установлено, что введение малеинимидного фрагмента позволяет в несколько раз снизить цитоксичность производных трииндолилметилия для клеток фибробластов человека при сохранении высокой активности в отношении грамположительных бактерий, что позволяет отобрать три перспективных соединения-кандидата для дальнейшего изучения.
- 5. Показано, что гибридные соединения производные трииндолилметилия и малеинимида предоставляют широкие возможности для химической модификации с сохранением антимикробной активности.

Данную диссертационную работу можно рекомендовать как для изучения и использования в разработке соединений с антимикробной активностью, так и в других областях науки: химия красителей, биоконъюгация и разработка ингибиторов протеинкиназ.

Научные перспективы развития темы исследования включают получение новых гибридных соединений с фрагментом трииндолилметана, а также испытания лидерных соединений *in vivo*. Вопрос влияния заместителей на реакционную способность 3-(ариламино)малеинимидов и 3,4-бис(арилтио)малеинимидов до сих пор остаётся открытым и требует как теоретического, так и экспериментального изучения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

DDQ – дихлордицианобензохинон

Dy(OTf)₃ – диспрозия (III) трифторметансульфонат

ESI-HRMS – масс-спектрометрия высокого разрешения с электроспрейионизацией

GRE – гликопептид-резистентные энтерококки

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования

MW – микроволновое излучение

MDR – множественная лекарственная устойчивость

LCMS – жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

LiHDMS - бис(триметилсилил)амид лития

TMS - тетраметилсилан

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

ДХМ – дихлорметан

ДИПЭА – диизопропилэтиламин

КТ – комнатная температура

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МПК – минимальная подавляющая концентрация

ПЭ – петролейный эфир

ТГФ – тетрагидрофуран

ТСХ – тонкослойная хроматография

ТФУК – трифторуксусная кислота

ТЭА – триэтиламин

ПФЧ – постнатальные фибробласты человека

ЭА – этилацетат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Grant S.K. Therapeutic protein kinase inhibitors. // Cell. Mol. Life Sci. 2009 V. 66 P. 1163–1177.
- 2. Fabbro D., Cowan-Jacob S.W., Möbitz H., Martiny-Baron G. Targeting cancer with small-molecular-weight kinase inhibitors // Methods Mol. Biol. 2012 V. 795 P. 1–34.
- 3. Kumar M.M.K., Naik J.D., Satyavathi K., Ramana H., Varma P.R., Nagasree K.P., Smitha, D., Rao, D.V. Denigrins A–C: new antitubercular 3,4-diarylpyrrole alkaloids from Dendrilla nigra // Nat. Prod. Res. 2014 V. 28 P. 888–894.
- 4. Yang K., Chen Y., Kin K., To K.K.W., Wang F., Li D., Chen L., Fu L. Alectinib (CH5424802) antagonizes ABCB1- and ABCG2-mediated multidrug resistance in vitro, in vivo and ex vivo // Exp. Mol. Med. 2017 V. 49 e303.
- 5. Roskoski R. A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors // Pharm. Res. 2015 V. 100 P. 1–107.
- 6. Cohen P. Protein kinases--the major drug targets of the twenty-first century? // Nat. Rev. Drug Discovery 2002 V. 1 P. 309–315.
- 7. Zhang J., Yang, P.L., Gray, N.S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors // Nat. Rev. Cancer 2009 V. 9 P. 28–39.
- 8. Omura S., Iwai Y., Hirano A., Nakagawa A., Awaya J., Tsuchya H., Takahashi Y., Masuma R.// J. Antibiot. 1977 V. 30 P. 275–282.
- 9. Nakanishi S., Matsuda Y., Iwahashi K., Kase H. K-252b, c and d, potent inhibitors of protein kinase C from microbial origin. // J. Antibiot. 1986 V. 39 P. 1066–1071.
- 10. Nettleton D.E., Doyle T.W., Krishnan, B. Matsumoto G.K. Clardy, J. Isolation and structure of rebeccamycin a new antitumor antibiotic from Nocardia aerocoligenes // Tetrahedron Lett. 1985 V. 26 P. 4011–4014.

- 11. Bush J.A., Long B.H., Catino J.J., Bradner W.T., Tomita, K. Production and biological activity of rebeccamycin, a novel antitumor agent // J. Antibiot. 1987 V. 40 P. 668-678.
- 12. Yamashita Y., Fujii N., Murakata C., Ashizawa T., Okabe M., Nakano H. Induction of mammalian DNA topoisomerase I mediated DNA cleavage by antitumor indolocarbazole derivatives // Biochemistry 1992 V. 31 P. 12069–12075.
- 13. Anizon F., Golsteyn R.M., Léonce S., Pfeiffer B., Prudhomme, M. A three-step synthesis from rebeccamycin of an efficient checkpoint kinase 1 inhibitor // Eur. J. Med. Chem. 2009 V. 44 P. 2234–2238.
- 14. Goekjian P.G., Jirousek M.R. Protein kinase C in the treatment of desease: sygnal transduction pathways, inhibitors, and agents in development // Curr. Med. Chem. 1999 V. 6 P. 877–903.
- 15. Merkel A.L., Meggers E., Ocker M. PIM1 kinase as a target for cancer therapy // Expert Opin. Invest. Drugs 2012 V. 21 P. 425–436.
- 16. Gani S.M., Engh R.A. Protein kinase inhibition of clinically important staurosporine analogues // Nat. Prod. Rep. -2010 V. 27 P. 489.
- 17. Smith D.G., Buffet M., Fenwick A.E., Haigh D., Ife R.J., Saunders M., Slingsby B.P., Stacey R., Ward R.W. 3-Anilino-4-arylmaleimides: potent and selective inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001 V. 11 P. 635–639.
- 18. Arfeen M., Bharatam P.V. Design of Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitors: An Overview on Recent Advancements // Curr. Pharm. Des. 2013 V.19 P. 4755–4775.
- 19. Phiel C.J., Klein P.S. Molecular targets of lithium action. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. -2001 V. 41 P. 789-813.
- 20. Wada A. Lithium and neuropsychiatric therapeutics: neuroplasticity via glycogen synthase kinase-3beta, beta-catenin, and neurotrophin cascades. // J. Pharmacol. Sci. -2009 V. 110 P. 14-28.

- 21. Тренин А.С., Лавренов С.Н., Мирчинк Е.П., Исакова Е.Б., Бычкова О.П., Симонов А.Ю., Лакатош С.А., Цвигун Е.А. Новые биологически активные соединения в ряду производных 3-(индол-1-ил)-, 3-(N-аминоарил)- и 3-(S-тиоарил)малеинимида // Антибиот. Химиотер. 2017 Т. 62. № 1-2. С. 3-9.
- 22. Igarashi Y. & Watanabe S. // J. Ind. Microbiol. 1992 V.9 P. 91. https://doi.org/10.1007/BF01569738
- 23. Belikov M.Yu., Ievlev M.Yu., Fedoseev S.V., Ershov O.V. Synthesis of Photochromic Maleimides Containing Dithienylethene and Azobenzene Fragments // Russ. J. Org. Chem. 2017 V. 53 P. 141.
- 24. Zhao Y., Lin Z., Zhou Z., Yao H., Lv W., Zhen H., Ling Q. White light-emitting devices based on star-shape like polymers with diarylmaleimde fluorophores on the side chain of polyfluorene arms // Org. Electron. 2016 V. 31 P. 183.
- 25. Shepelenko E.N., Makarova N.I., Karamov O.G., Dubonosov A.D., Podshibakin V.A., Metelitsa A.V., Bren' V.A., Minkin V.I. Синтез и фотохромные свойства несимметричных дигетарилэтенов на основе 1,2-диметил-5-метоксииндола и 5-(4-бромфенил)-2-метилтиофена // $X\Gamma C 2014 V$. 50 P. 1013.
- 26. Xie H.-D., Ho L.A., Truelove M.S., Corry B., Stewart S.G. Fluorescent Triphenyl Substituted Maleimide Derivatives: Synthesis, Spectroscopy and Quantum Chemical Calculations // J. Fluoresc. 2010 V. 20 P. 1077-1085.
- 27. Mei X., Wei K., Wen G., Liu Z., Lin Z., Zhou Z., Huang L., Yang E, Ling Q. Carbazole-based diphenyl maleimides: Multi-functional smart fluorescent materials // Dyes Pigm. 2016 V. 133 P. 345–353.
- 28. Faul M.M., Winneroski L.L., Krumrich C.A. A new, efficient method for the synthesis of bisindolylmaleimides // J. Org. Chem. 1998 V. 63 P. 6053–6058.
- 29. Faul M.M., Winneroski L.L., Krumrich C.A. A new one Step Synthesis of maleimides. // Tetrahedron Lett. 1999 V. 40 P. 1109–1112,
- 30. Ye Q., Li M., Zhou Y.-B., Cao J.-Y., Xu L., Li Y.-J., Han L., Gao J.-R., Hu Y.-Z., Li J. Design, Synthesis, and Evaluation of 3-Aryl-4-pyrrolyl-maleimides as Glycogen Synthase Kinase-3b Inhibitors // Arch. Pharm. 2013 V. 346 P. 349–358.

- 31. Piers E, Britton R, Andersen R.J. Improved Synthesis of Isogranulatimide, a G2 Checkpoint Inhibitor. Syntheses of Didemnimide C, Isodidemnimide A, Neodidemnimide A, 17-Methylgranulatimide, and Isogranulatimides A-C // J. Org. Chem. 2000 V. 65 P. 530–535.
- 32. Levy D.E., Wang D.-X., Lu Q., Chen Z., Perumattam J., Xu Y.-J., Liclican A., Higaki J., Dong H., Laney M., Mavunkel B., Dugar S. Aryl-indolyl maleimides as inhibitors of CaMKIId. Part 1: SAR of the aryl region // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008 V. 18 P. 2390–2394.
- 33. Levy D.E., Wang D.-X., Lu Q., Chen Z., Perumattam J., Xu Y.-J., Higaki J., Dong H., Liclican A., Laney M., Mavunkel B., Dugar S. Aryl-indolyl maleimides as inhibitors of CaMKIId. Part 2: SAR of the amine tether // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008 V. 18 P. 2395–2398.
- 34. Lu Q., Chen Z., Perumattam J., Wang D.-X., Liang W., Xu Y.-J., Do S., Bonaga L., Higaki J., Dong H., Liclican A., Sideris S., Laney M., Dugar S., Mavunkel B., Levy D. E. Aryl-indolyl maleimides as inhibitors of CaMKIId.Part 3: Importance of the indole orientation // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008 V. 18 P. 2399–2403.
- 35. Peifer C., Stoiber T., Unger E., Totzke F., Schächtele C., Marmé D., Brenk R., Klebe G., Schollmeyer D., Dannhardt G. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 3,4-Diarylmaleimides as Angiogenesis Inhibitors. // J. Med. Chem. 2006 V. 49 P. 1271–1281.
- 36. Wang L., Woods K.W., Li Q., Barr K.J., McCroskey R.W., Hannick S.M., Gherke L., Credo R.B., Hui Y.-H., Marsh K., Warner R., Lee J.Y., Zielinski-Mozng N., Frost D., Rosenberg S. H., Sham H. L. Potent, Orally Active Heterocycle-Based Combretastatin A-4 Analogues: Synthesis, Structure-Activity Relationship, Pharmacokinetics, and In Vivo Antitumor Activity Evaluation // J. Med. Chem. 2002 V. 45 P. 1697–1711.
- 37. Zhang H.-C., Derian C.K., McComsey D.F., White K.B., Ye H., Hecker L. R., Li J., Addo M.F., Croll D., Eckardt A.J., Smith C.E., Li Q., Cheung W.-M., Conway B.R., Emanuel S., Demarest K.T., Andrade-Gordon P., Damiano B.P., Maryanoff B.E. Novel

- Indolylindazolylmaleimides as Inhibitors of Protein Kinase C- α : Synthesis, Biological Activity, and Cardiovascular Safety. // J. Med. Chem. 2005 V.48 P. 1725–1728.
- 38. Embi N., Rylatt D.B., Cohen P. Glycogen synthase kinase-3 from rabbit skeletal muscle. Separation from cyclic-AMP-dependent protein kinase and phosphorylase kinase // Eur. J. Biochem. 1980 V.107 P. 519–523.
- 39. Woodgett J.R. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. // EMBO J. 1990 V.9 P. 2431-2438.
- 40. Tanaka M., Sagawa S., Hoshi J.-I., Shimoma F., Yasue K., Ubukata M., Ikemoto T., Hase Y., Takahashi M., Sasase T., Ueda N., Matsushita M., Inaba T. Synthesis, SAR studies, and pharmacological evaluation of 3-anilino-4-(3-indolyl) maleimides with conformationally restricted structure as orally bioavailable PKCb-selective inhibitors. // Bioorg. Med. Chem. 2006 V.14 P. 5781–5794.
- 41. Teruyuki K., Masato N., Yasuyuki U., Kenji W., Take-aki M. Ruthenium-catalyzed [2 + 2 + 1] Cocyclization of Isocyanates, Alkynes, and CO Enables the Rapid Synthesis of Polysubstituted Maleimides // J. Am. Chem. Soc. 2006 V.128 P. 14816–14817.
- 42. Prateeptongkum S., Driller K.M., Jackstell R., Spannenberg A., Beller M. Efficient Synthesis of Biologically Interesting 3,4-Diaryl-Substituted Succinimides and Maleimides: Application of Iron-Catalyzed Carbonylations // Chem.–Eur. J. 2010 V.16 P. 9606–9615.
- 43. Wu X.-F., Zhu F., Li Y., Wang Z., An Efficient Rhodium-Catalyzed Carbonylative Annulation of Internal Alkynes and Anilines to Produce Maleimides // ChemCatChem 2016 V.8 P. 3710–3714.
- 44. Hu W., Zheng J., Li J., Liu B., Wu W., Liu H., Jiang H. Assembly of Polysubstituted Maleimides via Palladium-Catalyzed Cyclization Reaction of Alkynes with Isocyanides // J. Org. Chem. 2016 V.81 P. 12451.
- 45. Yeh H.-C., Wu W.-C., Chen C.-T. The colourful fluorescence from ready synthesized 3,4-diaryl-substituted maleimide fluorophores // Chem. Commun. 2003 P. 404–405.

- 46. Yeh H.-C., Wu W.-C., Wen Y.-S., Dai D.-C., Wang J.-K., Chen C.-T. Derivative of α ,β-Dicyanostilbene: Convenient Precursor for the Synthesis of Diphenylmaleimide Compounds, E-Z Isomerization, Crystal Structure, and Solid-State Fluorescence // J. Org. Chem. 2004 V. 69 P. 6455–6462.
- 47. Gao Q., Liu S., Wu X., Wu A. Convergent integration of three self-sorting domino sequences: three-component direct synthesis of 3-methylthio-4-aryl-maleimides from methyl ketones with acetonitrile and DMSO // Tetrahedron Lett. 2014 V.55 P. 6403–6406.
- 48. De Risi C., Pollini G.P., Zanirato V. Recent Developments in General Methodologies for the Synthesis of α -Ketoamides // Chem. Rev. 2016– V. 116– P. 3241–3305.
- 49. Basavaiah D., Reddy B.S., Badsara S.S. Recent Contributions from the Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry // Chem. Rev. 2010– V.110– P. 5447–5674.
- 50. Basavaiah D., Lenin D.V., Veeraraghavaiah G. Synthesis of substituted maleimide derivatives using the Baylis–Hillman adducts // Curr. Sci. 2011 V.101 P. 888–893.
- 51. Bouissane L., Sestelo J.P. Sarandeses L.A. Synthesis of 3,4-Disubstituted Maleimides by Selective Cross-Coupling Reactions Using Indium Organometallics // Org. Lett. 2009 V.11 P. 1285–1288.
- 52. Ciamician G.L., Silber P. Ueber einige Derivate des Succinimids.// Chem. Ber. 1884. V. 17. P. 553–557.
- 53. Scharf H.D., Korte F. Cycloaddition von Athylen an photoangeregte cyclische dihalogenmaleinsaure-Derivate // Chem. Ber. 1965 V.98 P. 764–765.
- 54. Lakatosh S.A., Bykov E.E., Preobrazhenskaya M.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2011 V.46 P. 1224.
- 55. Lakatosh S.A., Luzikov Y.N., Preobrazhenskaya M.N. Synthesis of 4-substituted 3-(indol-3-yl)maleimides and azepines with annelated indole and maleimide nuclei // Tetrahedron 2005 61 P. 8241.

- 56. Awuah E., Capretta A. Development of Methods for the Synthesis of Libraries of Substituted Maleimides and α,β -Unsaturated- γ -butyrolactams // J. Org. Chem. 2011 V.76 P. 3122–3130.
- 57. Wu P., Hu Y. Synthesis of Novel 1,4-Benzoxazine-2,3-Dicarboximides from Maleic Anhydride and Substituted Aromatic Amines // Synth. Commun. 2008 V.39 P. 70–84.
- 58. Mahboobi S., Eichhorn E., Popp A., Sellmer A., Elz S., Möllmann U. 3-Bromo-4-(1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-2,5-pyrroledione derivatives as new lead compounds for antibacterially active substances. // Eur. J. Med. Chem. 2006 V.41 P. 176–191.
- 59. Шорунов С.В., Краюшкин М.М., Стоянович Ф.М., Масахиро И. Удобный метод синтеза 3,4-диарил(гетероарил)малеинимидов и малеиновых ангидридов.// ЖОрХ 2006 Т.42 С. 1504.
- 60. Kaur A. D. M. Sci. Thesis, Thapar University: Patiala, 2013. http://hdl.handle.net/10266/2427.
- 61. Baag Md.M., Argade N.P. Synthesis of Natural Cytotoxic Camphorataimides B and C // Synthesis 2006 P. 1005–1009.
- 62. Cheng C.-F., Lai Z.-C., Lee Y.-J. Total synthesis of (\pm) -camphorataimides and (\pm) -himanimides by NaBH4/Ni(OAc)2 or Zn/AcOH stereoselective reduction. // Tetrahedron 2008 V.64 P. 4347–4353.
- 63. Stewart S.G., Polomska M.E., Lim R.W. A concise synthesis of maleic anhydride and maleimide natural products found in Antrodia camphorata // Tetrahedron Lett. 2007 V.48 P. 2241.
- 64. Lim L.H., Zhou J. A challenging Heck reaction of maleimides // Org. Chem. Front. 2015 V.2 P. 775–777.
- 65. Deore P.S., Argade N.P. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Halomaleic Anhydrides and Halomaleimides: Synthesis of Structurally Interesting and Biologically Important Natural and Unnatural Products // Synthesis 2014 P. 281.

- 66. Jafarpour F., Shamsianpour M. Palladium-catalyzed direct arylation of maleimides: A simple route to bisaryl-substituted maleimides // RSC Adv. -2016 V.6 P. 103567.
- 67. Haval K.P., Argade N.P. General Strategy for the Synthesis of Natural and Unnatural Dialkylmaleic Anhydrides. // J. Org. Chem. 2008 V.73 P.6936–6938.
- 68. Faul M.M., Winneroski L.L., Krumrich C.A. // J. Org. Chem. 1999 V.64 P. 2465.
- 69. Krivec M., Gazvoda M., Kranjc K., Polanc S., Kočevar M. A Way to Avoid Using Precious Metals: The Application of High-Surface Activated Carbon for the Synthesis of Isoindoles via the Diels-Alder Reaction of 2H-Pyran-2-ones // J. Org. Chem. 2012 V.77 P. 2857–2864.
- 70. Davis P.D., Bit R.A., Hurst S.A. A convenient synthesis of bisindolyl- and indolylaryl maleic anhydrides // Tetrahedron Lett. 1990 V.31 P. 2353–2356.
- 71. Davis P.D., Bit R.A. // Tetrahedron Lett. 1990 V.31 P. 5201.
- 72. Ondruš V., Fišera L., Bradac V. On the use of water as a solvent simple and short one- step synthesis of maleimides // ARKIVOC 2001 V P. 60.
- 73. Hamad A.S., Abed F.S. Synthesis of some new maleimide derivatives // J. Appl. Chem. -2014 V.3 P.56-63.
- 74. Borah H.N., Boruah R.C., Sandhu J.S. Microwave-induced One-pot Synthesis of N-carboxyalkyl Maleimides and Phthalimides // J. Chem. Res., Synop. 1998 P. 272–273.
- 75. Deshpande S.R., Maybhate S.P., Likhite A.P., Chaudhary P.M. A Facile Synthesis of N-Substituted Maleimides // Ind. J. Chem. 2010– V.49B P. 487–488.
- 76. Susarla S.M., Mulliken J.B., Kaban L.B., Manson P.N., Dodson T.B. et al. The colourful history of malachite green: from ancient Egypt to modern surgery // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2017 V.46 P. 401–403.
- 77. Toxicology and carcinogenesis studies of malachite green chloride and leucomalachite green. // Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser. 2005 V.527 P. 1–312.

- 78. Gillespie, D.E., Brady S.F., Bettermann A.D., Cianciotto N.P., Liles M.R., Rondon M.R., Handelsman J. Isolation of Antibiotics Turbomycin A and B from a Metagenomic Library of Soil Microbial DNA. // Applied and Environmental Microbiology 2002 V.68 P. 4301–4306.
- 79. Lavrenov S.N., Luzikov Y.N., Bykov E.E., Reznikova M.I., Stepanova E.V., Glazunova V.A., Volodina Y.L., Tatarsky V.V., Shtil' A.A., Preobrazhenskaya M.N. Synthesis and cytotoxic potency of novel tris(1-alkylindol-3-yl)methylium salts: Role of N-alkyl substituents. // Bioorg. Med. Chem. 2010 V.18 P. 6905-13.
- 80. Praveen C., DheenKumar P., Muralidharan D., Perumal P.T., Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation of quinolines and bis(indolyl)methanes // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010 20 P. 7292-7296. ISSN 0960-894X, https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.075.
- 81. El Sayed M.T., Ahmed K.M., Mahmoud K., Hilgeroth A. Synthesis, cytostatic evaluation and structure activity relationships of novel bis-indolylmethanes and their corresponding tetrahydroindolocarbazoles. // Eur J Med Chem. 2015 90 P.845-859. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.12.008.
- 82. El-Sayed M.T., Hilgeroth A., Suzen S., Lalk M. (2013). Development of novel indolyl-derived biologically active compounds. Halle (Saale), Universitäts- und Landesbibliothek Sachsen-Anhalt, Diss., 2013. https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:gbv:3:4-10458.
- 83. Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Preobrazhenskaya M.N. Design of dual action antibiotics as an approach to search for new promising drugs // Russ. Chem. Rev. -2015 V.84 P.61-97.
- 84. Karoli T., Mamidyala S.K., Zuegg J., Fry S.R., Tee E.H.L., Bradford T.A., Madala P.K., Huang J.X., Ramu S., Butler M.S., Cooper M.A. Structure aided design of chimeric antibiotics // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012 V.22 P. 2428–2433.
- 85. Firke S.D., Bari S.B. Synthesis, biological evaluation and docking study of maleimide derivatives bearing benzenesulfonamide as selective COX-2 inhibitors and anti-inflammatory agents // Bioorg. Med. Chem. 2015 V.23 P. 5273–5281.

- 86. Li T., Takeoka S. A novel application of maleimide for advanced drug delivery: in vitro and in vivo evaluation of maleimide-modified pH-sensitive liposomes // Int. J. Nanomed. 2013 V.8 P. 3855–3866.
- 87. Симонов А.Ю., Лакатош С.А., Лузиков Ю.Н., Резникова М.И., Сусова О.Ю., Штиль А.А., Елизаров С.М., Даниленко В.Н., Преображенская М.Н. Синтез 4замещенных 3-[3-(диалкиламинометил)индол-1-ил]малеинимидов и изучение их способности ингибировать протеинкиназу с-а, предотвращать развитие множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток И цитотоксичности // Изв. АН. Сер. хим. – 2008 – № 9. – С. 1977-1985.
- 88. Тренин А.С., Бычкова О.П., Симонов А.Ю., Лакатош С.А. Новый класс химических соединений с антифунгальной активностью на основе производных 3-(N-аминоарил) малеинимида // Усп. мед. микол. 2015. Т. 14. № 14. С. 374.
- 89. Тренин А.С., Цвигун Е.А., Бычкова О.П., Лавренов С.Н. Микробная модель Halobacterium Salinarum в отборе синтетических аналогов антибиотика турбомицина а, обладающих противоопухолевым действием. // Антибиот. химиотер. -2013 Т. 58. \mathbb{N}° 9-10. С. 3-7.
- 90. Maria P. MacWilliams. Indole test protocol. // American Society for Microbiology, 2009.

http://www.asmscience.org/content/education/protocol/protocol.3202

- 91. Тренин А.С., Лавренов С.Н., Мирчинк Е.П. и др. Разработка препаратов на основе трис(1-алкилиндол-3-ил)метана с целью преодоления лекарственной устойчивости возбудителей. // Антибиот. Химиотер. 2017. Т.62. № 1-2. С. 3-9.
- 92. Durandin N.A., Tsvetkov V.B., Bykov E.E. et al. Quantitative parameters of complexes of tris(1-alkylindol-3-yl)methylium salts with serum albumin: relevance for the design of drug candidates. // J. Photochem. Photobiol. B. 2016. V.162. P. 570-576.
- 93. Лавренов С.Н., Симонов А.Ю., Панов А.А. и др. Новые антимикробные вещества гибридные производные малеинимидов и трииндолилметанов: синтез

- и биологическая активность. // Антибиот. Химиотер. -2018 Т.63 № 7-8 С. 3-9.
- 94. NCCLS Reference Method for Broth Dilution Antibacterial Susceptibility Testing; Clinical and Laboratory Standards Institute: Pittsburgh, PA, USA, 2000.
- 95. CLSI M38-A2; Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi, 2nd ed.; Approved Standart. Clinical and Laboratory Standards Institute: Pittsburgh, PA, USA, 2008.
- 96. CLSI M27-S3; Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Clinical and Laboratory Standards Institute: Pittsburgh, PA, USA, 2013.
- 97. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. 944 с.