

УДК 547.384:547.751:004.942

СИНТЕЗ НОВЫХ ИНДОЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ
3-АЦЕТИЛ-2H-ХРОМЕН-2-ОНОВ ПРИ КАТАЛИЗЕ ИОДОМ
И АНАЛИЗ *in silico* БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙИ. В. МИНЕЕВА^{1), 2)}¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь²⁾Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ,
ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь

Аннотация. Разработан эффективный метод синтеза 2-(1,1-ди-1*H*-индол-3-илэтил)-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-она и 3-[1-(1*H*-индол-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этил]-6-нитро-2*H*-хромен-2-она на основе раствора соответствующих 3-ацетил-2*H*-хромен-2-онов и индола в дихлорметане при катализе иодом. Наличие стерического препятствия возле карбонильной группы привело к получению смеси продуктов неидентифицированного состава. Расчеты *in silico* на электронной платформе *PASS Online* показали, что 2-(1,1-ди-1*H*-индол-3-илэтил)-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-он и 3-[1-(1*H*-индол-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этил]-6-нитро-2*H*-хромен-2-он могут обладать высоким структурным сходством с известными соединениями, которые проявляют антиартритную активность, а также выступают в роли субстратов цитохрома CYP2F1 – фермента, участвующего в метаболизме ксенобиотиков и некоторых лекарств.

Ключевые слова: катализ; индол; 3-ацетил-2*H*-хромен-2-оны; 7-азаиндол; электронная платформа *PASS Online*; анализ *in silico*.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (№ гос. регистрации 20250778).

SYNTHESIS OF NEW INDOLE-CONTAINING DERIVATIVES
OF 3-ACETYL-2H-CHROMEN-2-ONES UNDER IODINE CATALYSIS
AND *in silico* ANALYSIS OF THE BIOLOGICAL PROPERTIES
OF THE OBTAINED COMPOUNDSI. V. MINEYEVA^{a, b}^aBelarusian State University, 4 Niezaliezhnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus^bResearch Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University,
14 Leningradskaja Street, Minsk 220006, Belarus

Abstract. An efficient method for the preparation of 2-(1,1-di-1*H*-indol-3-ylethyl)-3*H*-benzo[*f*]chromen-3-one and 3-[1-(1*H*-indol-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-6-nitro-2*H*-chromen-2-one from the corresponding 3-acetyl-2*H*-chromen-2-ones

Образец цитирования:

Минева ИВ. Синтез новых индолсодержащих производных 3-ацетил-2*H*-хромен-2-онов при катализе иодом и анализ *in silico* биологических свойств полученных соединений. Журнал Белорусского государственного университета. Химия. 2026;1:35–44.
EDN: BSCSMD

For citation:

Mineyeva IV. Synthesis of new indole-containing derivatives of 3-acetyl-2*H*-chromen-2-ones under iodine catalysis and *in silico* analysis of the biological properties of the obtained compounds. Journal of the Belarusian State University. Chemistry. 2026;1: 35–44. Russian.
EDN: BSCSMD

Автор:

Ирина Владимировна Минева – доктор химических наук, профессор; профессор кафедры органической химии химического факультета¹⁾, заведующий сектором тонкого органического синтеза²⁾.

Author:

Iryna V. Mineyeva, doctor of science (chemistry), full professor; professor at the department of organic chemistry, faculty of chemistry^a, and head of the fine organic synthesis sector^b.
i.mineyeva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6422-1967>



and indole in dichloromethane under iodine catalysis was developed. The presence of steric hindrance near the carbonyl group resulted in a mixture of products of unidentified composition. *In silico* calculations on the *PASS Online* electronic platform showed that 2-(1,1-di-1*H*-indol-3-ylethyl)-3*H*-benzo[*f*]chromen-3-one and 3-[1-(1*H*-indol-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-6-nitro-2*H*-chromen-2-one may have high structural similarity to known compounds exhibiting antiarthritic activity, and also acting as substrates of cytochrome CYP2F1, an enzyme involved in the metabolism of xenobiotics and some drugs.

Keywords: catalysis; indole; 3-acetyl-2*H*-chromen-2-ones; 7-azaindole; *PASS Online* electronic platform; *in silico* analysis.

Acknowledgements. This work was carried out with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (state registration No. 20250778).

Введение

Индол и его производные составляют класс соединений, обладающих широким спектром биологической активности. Появилось множество синтетических производных индола, которые демонстрируют различные биологические эффекты, включая мощное противораковое, противовирусное, антигипертензивное, противоастматическое и противотуберкулезное действие [1; 2]. Ряд этих соединений обладают противовоспалительными и обезболивающими свойствами [1; 2].

Указанные физиологические эффекты производных индола обусловили проведение обширных исследований их использования в качестве лекарственных средств в области фармацевтической химии [1; 2]. В частности, объектом изучения являются бис(индолил)метаны (рис. 1) и их производные – перспективные азотсодержащие соединения, присутствующие в различных природных продуктах и синтетических соединениях, которые применяются в создании фармацевтических препаратов [1; 2]. Установлено, что бис(индолил)метаны проявляют противораковую активность: они подавляют пролиферацию раковых клеток, в том числе клеток рака легких, поджелудочной железы, толстой кишки, предстательной железы, шейки матки, молочной железы (см. рис. 1) [3].

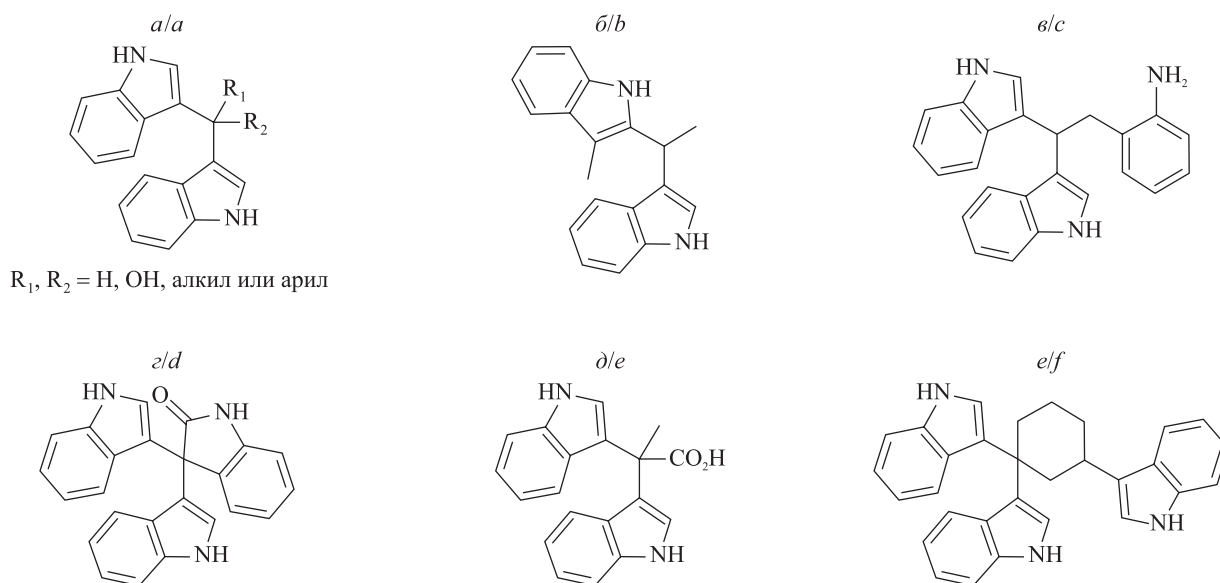


Рис. 1. Примеры биоактивных бис(индолил)метанов: а – общая структурная формула; б – соединение, проявляющее цитотоксическую активность против клеток MCF-7; в – ингибитор взаимодействия MDM2-p53; г – цитотоксический агент; д, е – противораковые агенты

Fig. 1. Examples of bioactive bis(indolyl)methanes: а – general structural formula; б – compound exhibiting cytotoxic activity against MCF-7 cells; в – inhibitor of MDM2-p53 interaction; д – cytotoxic agent; е, ф – anticancer agents

Замещенные хромен-2-оны являются структурными компонентами многих натуральных продуктов и биологически активных соединений, демонстрирующих разнообразные биологические и фармакологические эффекты [4]. Уникальная структура способствует их взаимодействию с широким кругом ферментов и рецепторов благодаря слабым взаимодействиям, поэтому хромен-2-оны представляют значительный интерес для исследования в качестве медицинских препаратов [1–4].

3-Ацетил- или 3-алкил-2*H*-хромен-2-оны (рис. 2) являются универсальными строительными блоками, которые из-за наличия нескольких реактивных центров требуют контроля региоселективности при их модификации. Реакционные центры в основном сосредоточены на двойной углерод-углеродной связи замещенных хромен-2-онов (см. рис. 2). К наиболее изученным и востребованным трансформациям относятся реакции циклоприсоединения и присоединения по Михаэлю, а реакция селективного 1,2-присоединения по карбонильной группе является редкой [5–7].

Синтез новых гибридных производных 3-алкил-2*H*-хромен-2-онов и индолов (бис(индолил)метанов) представляет существенный научный и практический интерес для исследований в области биомедицины, биохимии и фармацевтики с точки зрения получения соединений, объединяющих разные фармакофоры в одну молекулу.

По данным литературы [5–7], взаимодействие 3-алкил-2*H*-хромен-2-онов с индолами ранее реализовывалось только по двум основным направлениям – А и Б (см. рис. 2).

Следует отметить, что 1,2-присоединение индолов было достигнуто в присутствии подходящей кислоты Льюиса с последующим замещением, дающим сильно затрудненные тетразамещенные бис(индолил)метаны (см. рис. 2, направление Б) [7]. При этом преобразовании необходимо решить две неотъемлемые проблемы, такие как региоконтроль 1,2-присоединения по сравнению с 1,4-присоединением и преодоление стерического препятствия при создании затрудненных тетразамещенных бис(индолил)метанов.

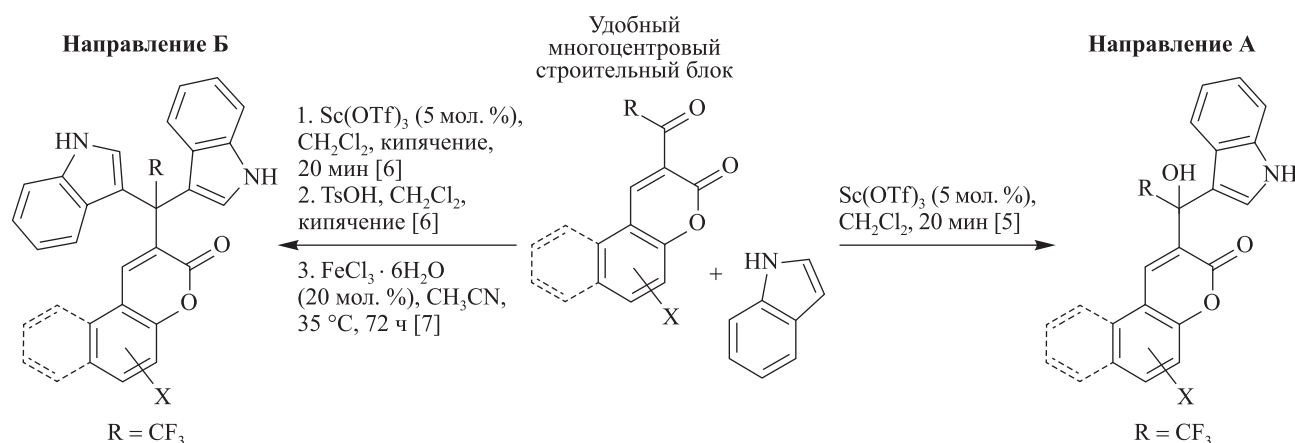


Рис. 2. Основные направления взаимодействия 3-алкил-2*H*-хромен-2-онов с индолом

Fig. 2. The main directions of interaction of 3-alkyl-2*H*-chromen-2-ones with indole

Цель данной работы заключалась в том, чтобы изучить возможность реализации практически не исследованного селективного 1,2-присоединения двух молекул индола (**1**) к кумаринам (**2** и **3**) (рис. 3) при действии иода как легкодоступного и дешевого катализатора в выбранном растворителе, выполнить подбор оптимальных условий реакции и осуществить прогнозирование биологических свойств полученных соединений методом *in silico* с применением электронной платформы *PASS Online* (way2drug.com/passonline/predict.php).

Задача исследования состояла также в оценке роли иода как катализатора в проведении малоизученного селективного 1,2-присоединения индола к 3-ацетил-2*H*-хромен-2-онам для обеспечения мягких селективных условий реакции, высокого выхода продуктов, короткого времени протекания реакции, простоты экспериментальной эксплуатации, совместимости катализатора с кислоточувствительными субстратами и легкого выделения целевого продукта, что сделает этот метод эффективным и востребованным способом синтеза алкилированных производных индола.

Материалы и методы исследования

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «ч.» и «ч. д. а.». Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil (ООО «ИМИД», Россия). В качестве элюента использовали смеси растворителей – петролейного эфира и этилацетата – в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле дисперсностью 70–230 меш (*Merck*, Германия) с применением смесей тех же растворителей в качестве элюентов.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C 5 % растворов исследуемых соединений в CDCl_3 или $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ получали на приборе Avance-500 (Bruker, США) при рабочих частотах 500 и 125 МГц соответственно. Химические сдвиги измеряли по шкале δ , в качестве репера использовали сигналы остаточных протонов $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ($\delta = 2,50$ м. д. для ^1H и $\delta = 39,4$ м. д. для ^{13}C). ИК-спектры исследуемых веществ записывали в пленке на ИК-фурье-спектрофотометрах Vertex-70 и Alpha (Bruker) (в статье приведены основные характеристические полосы поглощения). Температуру плавления определяли на приборе Stuart SMP50 (Cole-Parmer, Великобритания). Массу веществ измеряли на электронных весах AS 220/C/2/N (Radwag, Польша) с точностью до 0,1 мг.

Общая методика синтеза кумаринов (2, 3, 6 и 7). Кумарины получали по методике, описанной в работе [8]. Синтезированные вещества анализировали методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. Для подтверждения чистоты продуктов использовали данные газовой хроматографии с последующей масс-спектрометрией.

2-(1,1-Ди-1H-индол-3-илэтил)-3H-бензо[f]хромен-3-он (4). К раствору 119,0 мг (0,5 ммоль) бензокумарина (2), 117,0 мг (1,0 ммоль) индола (1) в 4 мл растворителя (CH_2Cl_2 , 1,2-дихлорэтан) прибавляли 12,5 мг (0,05 ммоль) иода и перемешивали при комнатной температуре на протяжении 12 ч до полной конверсии субстрата. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этанола, выпавший желтый осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход продукта составил 228 мг (99 %) (и в CH_2Cl_2 , и в 1,2-дихлорэтаноле). Температура плавления равна 145–146 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3455 (ш, N—H); 3365 (ш, N—H); 1709 (о. с, C=O); 1131 (с, C—O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,39 (с, 3H, CH_3); 6,79 (т, 2H, $J = 7,3$ Гц, $=\text{CH}_{\text{аром. индол}}$); 6,95 (уш. с, 2H, $-\text{CHNH}$); 7,04 (т, 2H, $J = 7,3$ Гц, $=\text{CH}_{\text{аром. индол}}$); 7,29 (д, 2H, $J = 8,1$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{аром. индол}}$); 7,38 (д, 1H, $J = 8,2$ Гц, $=\text{CH}_{\text{аром. кумарин}}$); 7,43 (д, 2H, $J = 8,1$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{аром. индол}}$); 7,46–7,59 (м, 3H, $=\text{CH}_{\text{аром. кумарин}}$); 8,03 (д, 1H, $J = 7,7$ Гц, $=\text{CH}_{\text{аром. кумарин}}$); 8,13 (д, 1H, $J = 9,0$ Гц, $=\text{CH}_{\text{аром. кумарин}}$); 8,45 (с, 1H, $\text{CH}=\text{CC}=\text{O}$); 10,96 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25,59; 43,15; 111,88 (2 C); 112,19; 116,30; 118,29 (2 C); 119,57; 120,44; 120,56 (4 C); 124,20 (2 C); 125,65 (2 C); 125,74; 128,22; 128,66; 129,04; 129,80; 132,05; 132,20; 135,50 (2 C); 136,99 (2 C); 152,50; 158,85. Найдено, %: C – 82,15; H – 4,80. Брутто-формула: $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C – 81,92; H – 4,88.

3-[1-(1H-Индол-2-ил)-1-(1H-индол-3-ил)этил]-6-нитро-2H-хромен-2-он (5). К раствору 117,0 мг (0,5 ммоль) бензокумарина (3), 117,0 мг (1,0 ммоль) индола (1) в 4 мл растворителя (CH_2Cl_2 , 1,4-диоксан) прибавляли 12,5 мг (0,05 ммоль) иода и перемешивали при комнатной температуре на протяжении 12 ч до полной конверсии субстрата. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этанола, выпавший желтый осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход продукта составил 202 мг (90 %) (в CH_2Cl_2) и 117 мг (52 %) (в 1,4-диоксане). Температура плавления равна 158–159 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3450 (ш, N—H); 3370 (ш, N—H); 1710 (о. с, C=O); 1120 (с, C—O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3,86 (с, 3H, CH_3); 6,79 (т, 2H, $J = 7,4$ Гц, $=\text{CH}_{\text{аром. индол}}$); 6,87 (с, 2H, $-\text{CHNH}$); 7,00 (т, 2H, $J = 7,4$ Гц, $=\text{CH}_{\text{аром. индол}}$); 7,29 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{аром. индол}}$); 7,36 (д, 2H, $J = 8,1$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{аром. индол}}$); 7,52 (д, 1H, $J = 9,1$ Гц, $=\text{CH}_{\text{аром. кумарин}}$); 7,87 (с, 1H, $=\text{CH}_{\text{аром. кумарин}}$); 8,29 (д, 1H, $J = 9,1$ Гц, $=\text{CH}_{\text{аром. кумарин}}$); 8,49 (с, 1H, $J = 2,6$ Гц, $\text{CH}=\text{CC}=\text{O}$); 10,91 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26,19; 43,53; 45,61; 112,32 (2 C); 117,43; 118,84 (2 C); 119,60; 119,73; 121,04 (2 C); 121,16 (2 C); 124,72 (2 C); 124,94; 126,00 (2 C); 126,16; 135,19; 137,51 (2 C); 139,85; 143,88; 157,18; 158,34. Найдено, %: C – 72,19; H – 4,21. Брутто-формула: $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C – 72,15; H – 4,26.

Результаты и их обсуждение

Ранее было описано только присоединение двух молекул индола к карбонильной группе кетон с образованием тетразамещенных бис(индолил)метанов, которое согласно данным литературы может осуществляться при действии иода в этаноле [9], ацетонитриле [10] или без растворителя [11; 12].

Иод как катализатор использовался и для 1,4-присоединения индолов к халконам разного структурного типа в различных растворителях, таких как EtOH [13], MeOH [13], CH_2Cl_2 [14], CH_3CN [15], Et_2O [16], толуол [17] и 1,2-дихлорэтан [18], а также в отсутствие растворителя [16; 19].

Кроме того, описаны возможности одновременного 1,2- и 1,4-присоединения индола к кетонам с получением молекул, содержащих три фрагмента индола [20].

Для оценки влияния растворителя на взаимодействие хромен-2-онов с индолом при катализе иодом была выбрана модельная реакция (см. рис. 2). Основные результаты данного эксперимента приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты экспериментов по подбору оптимальных условий реакции
между индолом (1) и кумаринами (2 и 3)

Table 1

Results of experiments to select optimal reaction conditions
between indole (1) and coumarins (2 and 3)

Номер эксперимента	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход продуктов, %	
				4	5
1	Et ₂ O	20	12	7	—
2	Тетрагидрофуран	20	12	40	14
3	1,4-Диоксан	20	12	20	52
4	CH ₃ CN	20	12	20	31
5	1,2-Дихлорэтан	20*	12	99	47
6	CH ₂ Cl ₂	20	12	99	90
7	MeOH	20*	12	26	10
8	EtOH	20*	12	—	—
9	<i>i</i> -PrOH	20*	12	3	—
10	Толуол	20*	12	10	—
11	ДМСО	20	24	0	0
12	ДМФА	20	24	0	0
13	H ₂ O	20	24	—	—
14	CH ₃ COOH	20*	24	0	0

Примечания: 1. Во всех экспериментах использовали 0,5 ммоль кумарина, 1,0 ммоль индола, 0,05 ммоль иода и 2 мл выбранного растворителя. 2. Прочерк означает, что эксперимент не проводили вследствие нерастворимости веществ в предложенном растворителе при комнатной температуре. 3. Знаком * отмечены случаи, когда повышение температуры приводило к получению хроматографически трудноразделимых смесей продуктов, в том числе к олигомеризации индола.

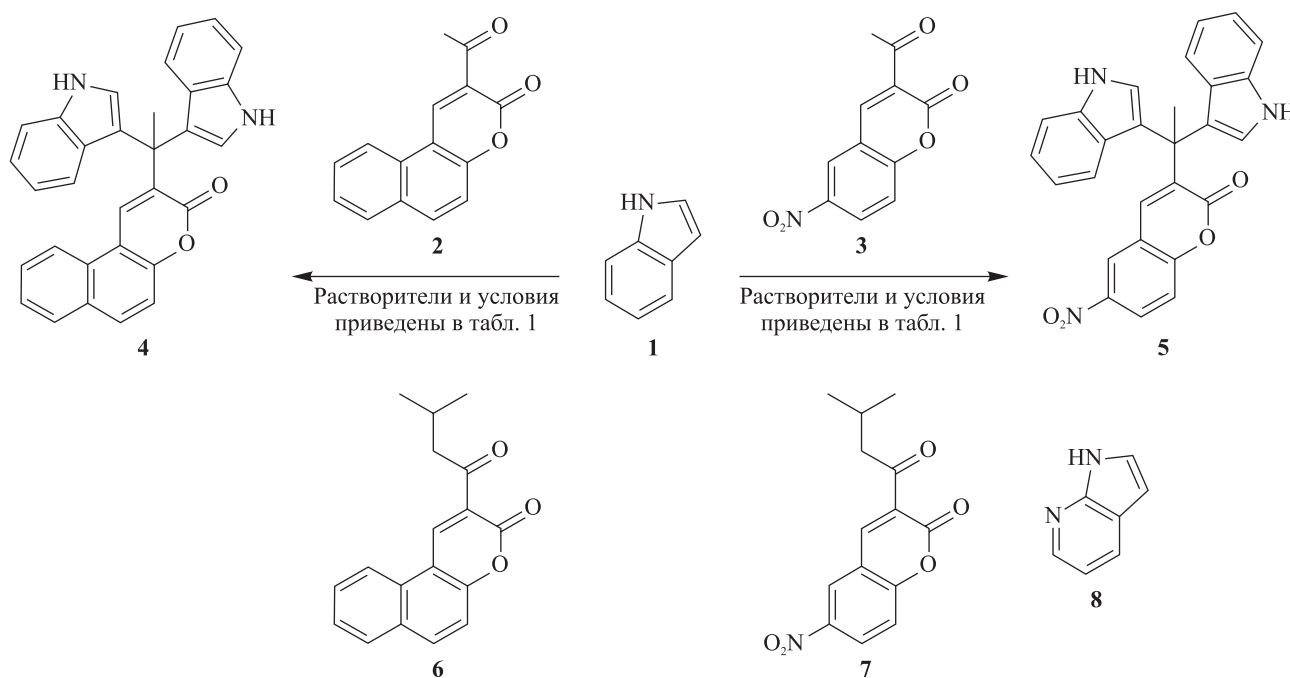


Рис. 3. Исследуемые реакции 1,2-присоединения индола (1) к кумаринам (2 и 3)

Fig. 3. The studied reactions of 1,2-addition of indole (1) to coumarins (2 and 3)

Кумарин 2, как специфическое α,β -ненасыщенное карбонильное соединение с дополнительной акцепторной группой в сопряжении с карбонильной группой, иллюстрирует тип субстратов, которые подвергаются не присоединению индола по Михаэлю, а двойному 1,2-присоединению.

Лучший выход продукта **4** был достигнут при использовании CH_2Cl_2 или 1,2-дихлорэтана в качестве растворителя (см. табл. 1). Введение дополнительной акцепторной группы (нитро) в aromaticкую часть привело к падению растворимости субстрата **3** практически во всех исследуемых растворителях. Лучший выход продукта **5** был отмечен при действии иода в CH_2Cl_2 и 1,4-диоксане (см. табл. 1). При использовании стерически затрудненных кумаринов **6** и **7** во всех случаях получали трудноразделимые смеси продуктов, которые не имели препаративной значимости. Замена индола (**1**) на 7-азаиндол (**8**) не привела к образованию каких-либо продуктов присоединения или замещения исследуемых кумаринов.

Механизм катализа иодом зависит от выбранного растворителя [15]. В апротонном растворителе образуются весьма прочные водородные связи с иодом, способствующие эффективной активации фрагмента халкона к присоединению индола. В протонных растворителях протекает равновесное взаимодействие с растворителем, приводящее к низкой концентрации протона как катализатора (рис. 4).

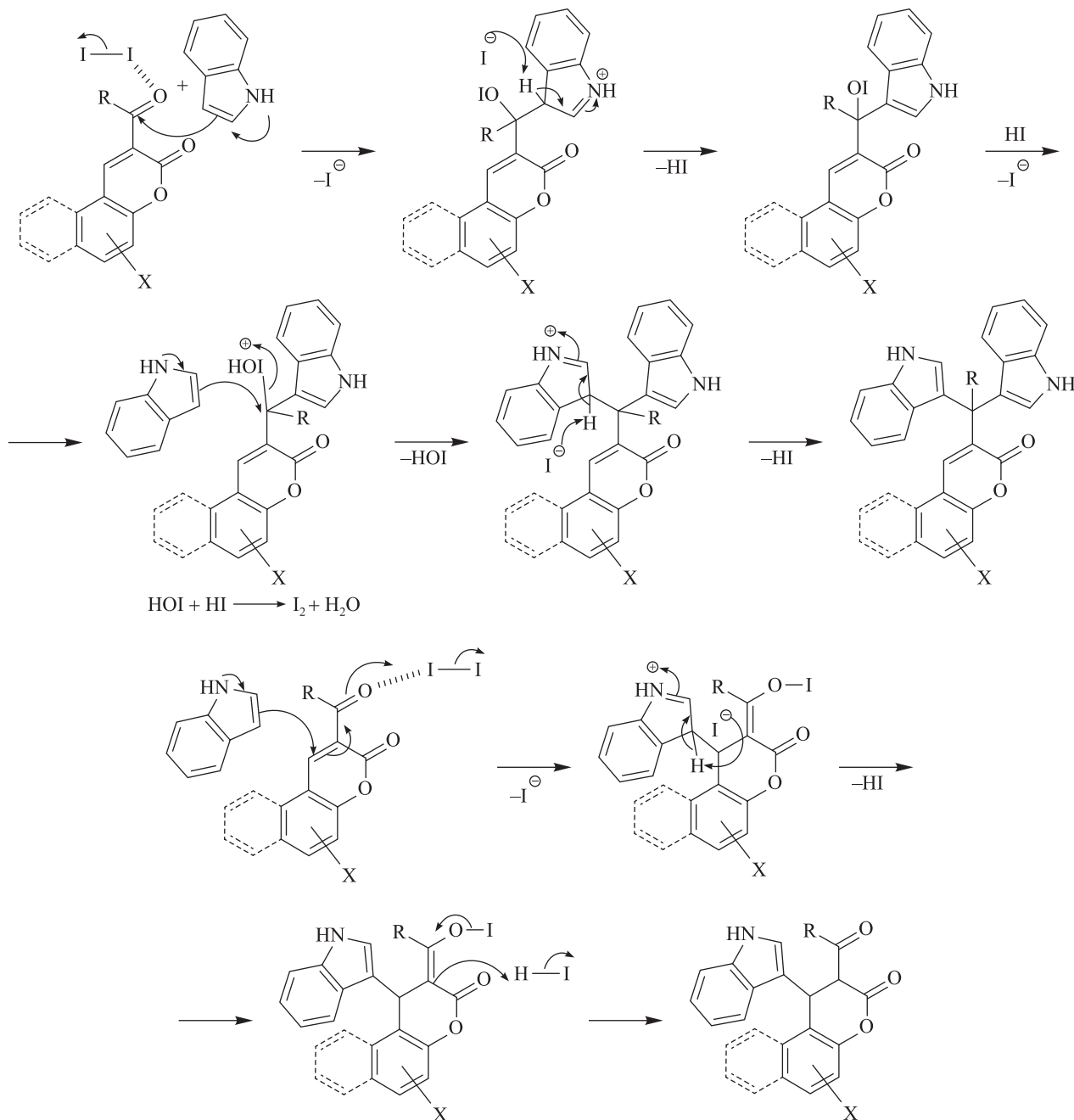


Рис. 4. Катализ иодом в апротонных растворителях при образовании продукта 1,2- и 1,4-присоединения индола (**1**) к кумаринам (**2** и **3**)

Fig. 4. Catalysis with iodine in aprotic solvents in the formation of the product of 1,2- and 1,4-addition of indole (**1**) to coumarins (**2** and **3**)

Для оценки потенциальной биологической активности полученных новых соединений (**4** и **5**) был проведен комплексный анализ их свойств с использованием электронной платформы *PASS Online* (табл. 2).

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) – это программный продукт, разработанный как инструмент для оценки общего биологического потенциала органической молекулы, подобной лекарственному препарату. Он обеспечивает одновременное прогнозирование многих типов биологической активности на основе структуры органических соединений.

Спектр биологической активности химического соединения представляет собой набор разных типов эффектов, отражающих результаты взаимодействия соединения с различными биологическими объектами. В рамках указанной программы биологическая активность определяется качественно («да» или «нет»), исходя из предположения, что она является «внутренним» свойством вещества, зависящим только от его структуры и физико-химических характеристик. Хотя это предположение может быть обобщением, оно дает возможность объединять информацию из множества различных источников в одном обучающем наборе, что необходимо, поскольку ни одна конкретная публикация не охватывает все аспекты биологического действия соединения.

Параметр P_a (вероятность вещества быть активным) отражает вероятность того, что изучаемое соединение принадлежит к подклассу активных соединений (напоминает структуры молекул, наиболее типичные для подмножества активных веществ в обучающем наборе электронной платформы *PASS Online*).

Параметр P_i (вероятность вещества быть неактивным) показывает вероятность того, что изучаемое соединение принадлежит к подклассу неактивных соединений (напоминает структуры молекул, наиболее типичные для подмножества неактивных веществ в обучающем наборе электронной платформы *PASS Online*).

Программа *PASS* оценивает вероятные профили биологической активности изучаемых соединений на основе их структурных формул, представленных в формате MOLfile или SDfile. Общий список прогнозируемых типов биологических активностей включает более 4 тыс. терминов, в том числе фармакотерапевтические эффекты (например, антиаритмическое действие), биохимические механизмы (например, ингибитор циклооксигеназы 1), токсичность (например, канцерогенность), метаболизм (например, ингибирование CYP3A4), регуляцию экспрессии генов (например, ингибирование экспрессии VEGF), активность, связанную с транспортерами (например, субстрат Р-гликопротеина).

Таблица 2

Результаты комплексного прогнозирования *in silico*
биологической активности соединений **4** и **5**

Table 2

Results of a comprehensive *in silico* prediction
of the biological activity of compounds **4** and **5**

Номер соединения	P_a	P_i	Прогнозируемый тип биологической активности или возможное фармакологическое применение
4	0,869	0,005	Антиартритная активность
	0,824	0,003	Субстрат CYP2F1
	0,718	0,004	Лечение сердечной недостаточности
	0,687	0,003	Индуктор CYP1A2
	0,654	0,006	Антипсориатическая активность
	0,658	0,013	Общий ингибитор помпы
	0,662	0,019	Ингибитор нитратредуктазы (цитохрома)
	0,647	0,013	Ингибитор 4-нитрофенол-2-монооксигеназы
5	0,765	0,004	Субстрат CYP2F1
	0,767	0,010	Антиартритная активность
	0,721	0,020	Ингибитор лиазы
	0,615	0,009	Антипсориатическая активность
	0,608	0,004	Лечение сердечной недостаточности
	0,613	0,021	Лечение предопухолевых состояний

Прогнозирование в данной программе основано на базе знаний о взаимосвязи структуры и активности для более чем 1 млн соединений с известной биологической активностью. Средняя точность прогнозирования, оцененная в ходе перекрестной проверки с исключением одного образца для всего обучающего набора электронной платформы *PASS Online*, составляет около 96 %.

Расчет с применением подмодуля *PASS Targets* позволил установить, что соединения **4** и **5** имеют низкое структурное сходство с известными фармакофорами, для которых предложены активные молекулярные белковые мишени (табл. 3).

Таблица 3

Результаты анализа *in silico* возможного взаимодействия соединений **4** и **5** с прямыми и предполагаемыми белковыми мишенями

Table 3

Results of *in silico* analysis of possible interactions of compounds **4** and **5** with direct and putative protein targets

Номер соединения	Прямые белковые мишени		Предполагаемые белковые мишени	
	Тип протеина	P_a	Тип протеина	P_a
4	МАР-киназа ERK1	0,398 7	Рецептор серотонина 1e (5-HT1e)	0,567 7
	Цитохром P450 изоформы 2B6 (CYP2B6)	0,383 9	Ядерный рецептор (подсемейство 0, группа В, член 1)	0,493 7
	Плектин	0,358 2	Арильный углеводородный рецептор	0,485 6
	Киназа 7 митогенаактивируемой протеинкиназы двойной специфичности	0,353 0	Субъединица рецептора глицина альфа-1	0,444 0
			Цитохром P450 изоформы 1A2 (CYP1A2)	0,442 9
			Цитохром P450 изоформы 2C9 (CYP2C9)	0,350 4
5	Цитохром P450 изоформы 2J2 (CYP2J2)	0,562 3	Рецептор серотонина 1e (5-HT1e)	0,807 7
	МАР-киназа ERK1	0,540 3	Арильный углеводородный рецептор	0,689 2
	Протеинтирозинкиназа 2 бета	0,431 7	Коактиватор ядерных рецепторов 1	0,561 2
	Протеин, активированный МАР-киназой (киназа 5)	0,321 9	Коактиватор ядерных рецепторов 3	0,476 6
	Серин- и треонинпротеинкиназа PRKX	0,313 5	Преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3	0,393 3

Результаты расчета *in silico* с применением подмодуля *CLC Pred* свидетельствуют о том, что соединения **4** и **5** имеют невысокое структурное сходство с описанными веществами, обладающими цитотоксическими свойствами и входящими в обучающий набор электронной платформы *PASS Online* (табл. 4).

Таблица 4

Результаты прогнозирования *in silico* цитотоксической активности соединений **4** и **5** в отношении раковых и нерасовых клеток

Table 4

Results of *in silico* prediction of cytotoxic activity of compounds **4** and **5** against cancer and non-cancerous cells

Номер соединения	P_a	P_i	Линия клеток	Предполагаемый результат	Ткань или орган, тип опухоли
4	0,431	0,012	NALM-6	Острый лимфобластный лейкоз В у взрослых	Кровотворная и лимфоидная ткань, лейкемия
	0,455	0,081	Hs-683	Олигодендроглиома	Мозг, глиома
	0,359	0,044	PA-1	Рак яичников	Яичник, карцинома
	0,390	0,088	MCF-7	Рак молочной железы	Молочная железа, карцинома

Окончание табл. 4
Ending of the table 4

Номер соединения	P_a	P_i	Линия клеток	Предполагаемый результат	Ткань или орган, тип опухоли
5	0,422	0,016	NALM-6	Острый лимфобластный лейкоз В у взрослых	Кровотворная и лимфоидная ткань, лейкемия
	0,442	0,039	YAPC	Рак поджелудочной железы	Поджелудочная железа, карцинома
	0,341	0,067	PA-1	Рак яичников	Яичник, карцинома
	0,323	0,067	T98G	Глиобластома	Мозг, карцинома

Заключение

Впервые синтезированы и охарактеризованы с применением современных физико-химических методов новые производные индола и 3-ацетил-2*H*-хромен-2-онов – 2-(1,1-ди-1*H*-индол-3-илэтил)-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-он (**4**) и 3-[1-(1*H*-индол-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этил]-6-нитро-2*H*-хромен-2-он (**5**).

В качестве катализатора использован иод в подходящем растворителе. Для получения соединения **4** лучший результат продемонстрировали дихлорметан и 1,2-дихлорэтан, а для получения соединения **5** – дихлорметан и 1,4-диоксан. Наличие стерического препятствия возле карбонильной группы кумаринов **6** и **7** привело к получению смеси продуктов неидентифицированного состава. 7-Азаиндол в предложенных условиях не взаимодействовал с кумаринами **2**, **3**, **6** и **7**, что, вероятно, связано с его сниженной активностью в реакции Фриделя – Крафта.

На основании расчетов *in silico* с применением электронной платформы *PASS Online* сделан вывод, что соединения **4** и **5** могут обладать высоким структурным сходством с известными соединениями, проявляющими антиартритную активность, а также выступающими в роли субстратов цитохрома CYP2F1 – фермента, который локализуется в эндоплазматическом ретикулеуме, преимущественно в клетках легких человека, и участвует в метаболизме ксенобиотиков и некоторых лекарств. Вместе с тем цитохром CYP2F1 может способствовать образованию токсичных метаболитов, вызывающих гибель клеток в легких, при низких концентрациях 3-метилиндола.

Библиографические ссылки

- Husain A, Alasmari AF, Azmi SNH, Ali N, Sarker MMR, Alharbi M, et al. Rational drug design, synthesis, and *in vivo* biological activity of new indolyl-imidazolone hybrids as potential and safer non-steroidal anti-inflammatory agents. *Journal of King Saud University – Science*. 2022;34(4):102023. DOI: 10.1016/j.jksus.2022.102023.
- Gribble GW, editor. *Heterocyclic scaffolds II: reactions and applications of indoles*. Berlin: Springer; 2010. XIII, 488 p. (Maes BUW, editor. Topics in heterocyclic chemistry; volume 26). DOI: 10.1007/978-3-642-15733-2.
- Praveen C, Dheenkumar P, Muralidharan D, Perumal PT. Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation of quinolines and bis(indolyl)methanes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010;20(24):7292–7296. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.10.075.
- Keri RS, Sasidhar BS, Nagaraja BM, Santos MA. Recent progress in the drug development of coumarin derivatives as potent antituberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;100:257–269. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.06.017.
- Shi L, Liu Y, Wang C, Yuan X, Liu X, Wu L, et al. Synthesis of 1-(β-coumarinyl)-1-(β-indolyl)trifluoroethanols through regio-selective Friedel – Crafts alkylation of indoles with β-(trifluoroacetyl)coumarins catalyzed by Sc(OTf)₃. *RSC Advances*. 2020;10(24):13929–13935. DOI: 10.1039/d0ra01237h.
- Yuan X, Wu L, Xu C, Pan Z, Shi L, Yang G, et al. A consecutive one-pot two-step approach to novel trifluoromethyl-substituted bis(indolyl)methane derivatives promoted by Sc(OTf)₃ and *p*-TSA. *Tetrahedron Letters*. 2019;60(52):151329. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.151329.
- Wang W-B, Zhu Y-S, Guo S-Q, Wang Q-L, Bu Z-W. A FeCl₃-catalyzed highly regioselective 1,2-addition/substitution sequence for the construction of coumarin-substituted bis(indolyl)methanes. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2016;14(19):4420–4425. DOI: 10.1039/C6OB00515B.
- Минеева ИВ. 2-Замещенные аллилбромиды как электрофильные и нуклеофильные структурные блоки для создания фрагментов 1,3-дикарбонильных соединений. Применение в синтезе гетероциклических соединений. *Журнал органической химии*. 2022;58(9):936–950. DOI: 10.31857/S0514749222090038.
- Zhou X-Y, Chen X. Halogen bond-catalyzed Friedel – Crafts alkylation of indole with ketones and aldehydes for the synthesis of symmetrical 3,3'-diindolylmethanes using simple halogen donor catalyst. *Letters in Organic Chemistry*. 2021;18(8):604–610. DOI: 10.2174/1570178617999201012181016.
- Bandgar BP, Shaikh KA. Molecular iodine-catalyzed efficient and highly rapid synthesis of bis(indolyl)methanes under mild conditions. *Tetrahedron Letters*. 2003;44(9):1959–1961. DOI: 10.1016/S0040-4039(03)00032-7.

11. Singh N, Singh KN. Iodine-catalyzed highly efficient synthesis of 3-alkylated/3-alkenylated indoles from 1,3-dicarbonyl compounds. *Synlett*. 2012;23(14):2116–2120. DOI: 10.1055/s-0032-1316684.
12. Yadav RN, Banik I, Banik BK. A novel method for the synthesis of *bis*-indole under microwave irradiation. *Journal of the Indian Chemical Society*. 2018;95(11):1397–1399.
13. Wang S-Y, Ji S-J, Loh T-P. The Michael addition of indole to α,β -unsaturated ketones catalyzed by iodine at room temperature. *Synlett*. 2003;14(15):2377–2379. DOI: 10.1055/s-2003-42105.
14. Pal R, Das Gupta A, Mallik AK. Facile iodine-catalyzed Michael addition of indoles to α,α' -bis(arylmethylene)cyclopentanones: an efficient synthesis of *E*-2-(3-indolylphenylmethyl)-5-phenylmethylenecyclopentanones. *ISRN Organic Chemistry*. 2012;2012:674629. DOI: 10.5402/2012/674629.
15. von der Heiden D, Bozkus S, Klusmann M, Breugst M. Reaction mechanism of iodine-catalyzed Michael additions. *The Journal of Organic Chemistry*. 2017;82(8):4037–4043. DOI: 10.1021/acs.joc.7b00445.
16. Ko S, Lin C, Tu Z, Wang Y-F, Wang C-C, Yao C-F. CAN and iodine-catalyzed reaction of indole or 1-methylindole with α,β -unsaturated ketone or aldehyde. *Tetrahedron Letters*. 2006;47(4):487–492. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.11.058.
17. Yin G, Fan L, Ren T, Zheng C, Tao Q, Wu A, et al. Synthesis of functionalized 2-aryl-4-(indol-3-yl)-4*H*-chromenes via iodine-catalyzed domino Michael addition – intramolecular cyclization reaction. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2012;10(44):8877–8883. DOI: 10.1039/C2OB26642C.
18. Rao VR, Muthenna P, Shankaraiah G, Akileshwari C, Babu KH, Suresh G, et al. Synthesis and biological evaluation of new piplartine analogues as potent aldose reductase inhibitors (ARIs). *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;57:344–361. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.09.014.
19. Banik BK, Fernandez M, Alvarez C. Iodine-catalyzed highly efficient Michael reaction of indoles under solvent-free condition. *Tetrahedron Letters*. 2005;46(14):2479–2482. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.02.044.
20. Feofanov MN, Anokhin MV, Averin AD, Beletskaya IP. The Friedel – Crafts reaction of indoles with Michael acceptors catalyzed by magnesium and calcium salts. *Synthesis*. 2017;49(22):5045–5058. DOI: 10.1055/s-0036-1589068.

Получена 01.02.2026 / принята 13.02.2026.
Received 01.02.2026 / accepted 13.02.2026.