

## Синтез 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо- [g]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионов и 2-(3-гидрокси- 4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов, их строение и антипролиферативная активность

Леонид М. Горностаев<sup>1\*</sup>, Ольга И. Фоминых<sup>1</sup>, Татьяна А. Руковец<sup>1,2</sup>,  
Татьяна И. Лаврикова<sup>1</sup>, Юлия Г. Халявина<sup>1</sup>, Александр А. Штиль<sup>3</sup>, Алексей В. Шунаев<sup>3</sup>,  
Сергей Ф. Дунаев<sup>4</sup>, Елена В. Мурашова<sup>4</sup>, Владимир В. Чернышев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный педагогический университет им. В. П. Астафьева,  
ул. Ады Лебедевой, 89, Красноярск 660049, Россия; e-mail: gornostaev@kspu.ru

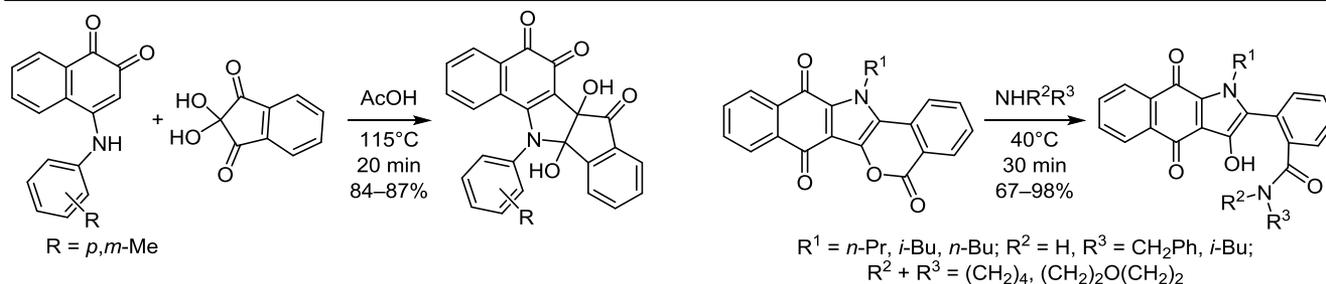
<sup>2</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого,  
ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск 660022, Россия; e-mail: tatyana\_xim@mail.ru

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Каширское шоссе, 23, Москва 115478, Россия; e-mail: shtilaa@yahoo.com

<sup>4</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия  
e-mail: vladimir@struct.chem.msu.ru

Поступило 16.08.2019

Принято после доработки 23.10.2019



Предложены методы синтеза 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионов и 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов. Установлено, что 6b,11b-дигидрокси-12-(3-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трион существует в виде двух стереоизомеров. Изучена антипролиферативная активность 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионов и 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов в отношении опухолевых и неопухолевых клеток человека и установлены особенности их структур, важные для проявления этой активности.

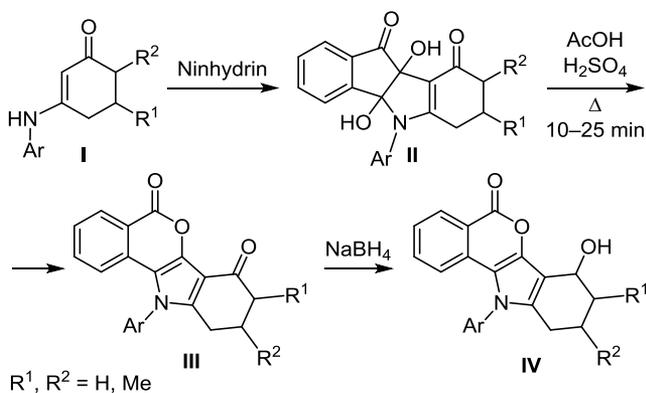
**Ключевые слова:** 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны, 4-ариламино-1,2-нафтохиноны, 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды, 2,2-дигидрокси-1,3-индандион, 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионы.

Природные и синтетические аминафтохиноны и их некоторые азотистые гетероциклические производные проявляют высокую противоопухолевую активность.<sup>1–5</sup> Известно,<sup>6–8</sup> что получаемые при взаимодействии енаминов **I** с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином) индено[1,2-*b*]индолы (**II**), а также изохромены **III**, **IV** проявляют флуоресцентные, антиоксидантные, противоопухолевые свойства (схема 1). Из-за проявляемой биологической активности пред-

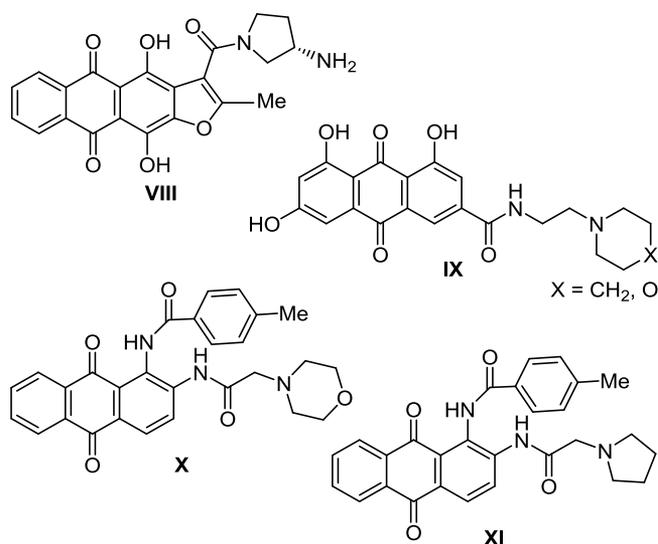
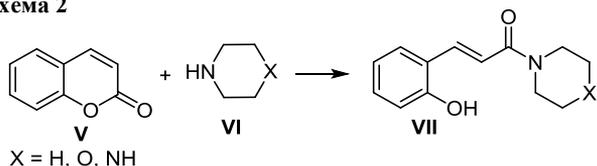
ставляют интерес и соединения **VII**, синтезированные на основе кумаринов **V** и аминов **VI**, поскольку в их молекулах содержатся фрагменты, которые могут вызывать их антиоксидантные свойства (схема 2).<sup>9,10</sup>

Показано,<sup>11</sup> что полициклические производные хинизарина **VIII**, содержащие фурановый и карбоксимидный фрагменты, проявляют противораковую активность (рис. 1). На основе эмодина были получены соединения **IX**, также содержащие амидный фрагмент

## Схема 1



## Схема 2

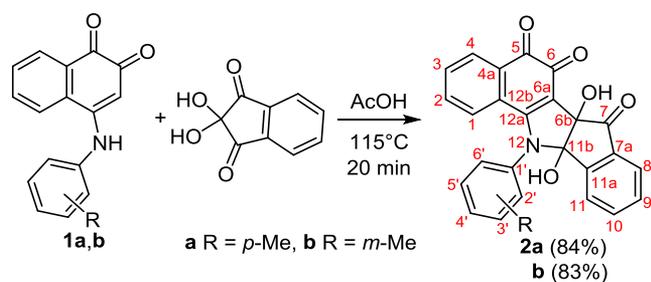


**Рисунок 1.** Полициклические производные антрацен-9,10-диона VIII–XI, обладающие различной биологической активностью.

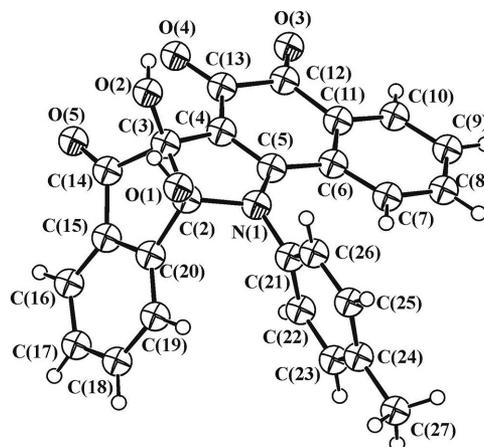
и обладающие антипролиферативной активностью.<sup>12</sup> Производные 9,10-антрахинона **X**, **XI**, содержащие в положениях C-1,2 ациламинофрагменты, включающие остатки биогенных аминов, также обладают высокой антипролиферативной активностью.<sup>13,14</sup>

В настоящей работе нами изучены синтетические подходы к 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионам **2a,b** (схема 3) и 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидам **6a–e** (схемы 4, 5). Молекулы этих соединений содержат пирролидиновый и карбоксамидный фрагменты в циклах 1,2- и 1,4-нафтохинонов, что позволяет рассматривать их в качестве интересных объектов для изучения биологической активности.

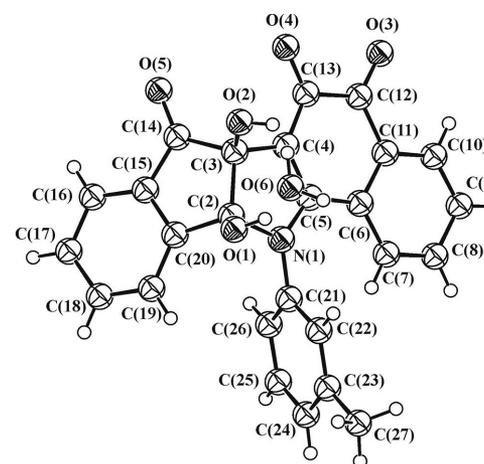
## Схема 3



Структуры соединений **2a,b** подтверждены РСА (рис. 2, 3) и двумерной спектроскопией ЯМР. Значения длин связей и валентных углов в нафтохиноновом, гидроксипирролидиновом и бензоидном фрагментах молекул **2a,b** близки к приведенным в Кембриджском банке структурных данных для аналогичных соединений. Среднеквадратичные плоскости пиррольного и метилфенильного фрагментов образуют диэдральные углы  $80(1)^\circ$  (структура **2a**) и  $74(1)^\circ$  (структура **2b**).



**Рисунок 2.** Молекулярная структура соединения **2a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.



**Рисунок 3.** Молекулярная структура, включая кристаллизационную  $H_2O$  (O(6)), соединения **2b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Различие структур соединений **6b**, **11b**-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионов **2a**, **b** подтверждается также данными термического анализа. Соединение **2a**, не содержащее кристаллизационной воды, в токе гелия в дериватографе преобразуется в продукты термолиты лишь при 247.7 °С. В то же время соединение **2b** при нагревании в интервале температур 70–110 °С в результате эндотермического процесса теряет примерно 3.5% массы. Причем энтальпия этого процесса составляет ~30 кДж. Следовательно, кристаллизационная вода фиксируется в кристаллах соединения **2b** за счет достаточно прочных водородных связей.

В ИК спектрах твердых образцов соединений **2a**, **b** имеются заметные различия. В спектре триона **2a** в области 3220–3420 см<sup>-1</sup> присутствует широкая интенсивная полоса валентных колебаний гидроксильных групп, ассоциированных за счет образования межмолекулярных водородных связей с карбонильными группами соседних молекул. В ИК спектре диола **2b** при 3534 см<sup>-1</sup> имеется достаточно интенсивная и узкая полоса, которая, по-видимому, соответствует валентным колебаниям гидроксильной группы кристаллизационной молекулы воды.<sup>15,16</sup>

Спектры ЯМР соединений **2a**, **b** также имеют ряд особенностей. Так, в спектре ЯМР <sup>13</sup>C диола **2a** обнаруживаются 25 сигналов атомов углерода. Очевидно, это объясняется магнитной неэквивалентностью ядер атомов углерода, находящихся в положениях С-2', 6' *пара*-толильного фрагмента. При этом атомы углерода, находящиеся в положениях С-3', 5', дают один сигнал (130.2 м. д.) с удвоенной интегральной интенсивностью.

При 70 °С спектры ЯМР соединения **2a** существенно изменяются. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C обнаруживаются 29 сигналов, причем значения их химических сдвигов отличаются от данных предыдущего опыта. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H также имеются характерные изменения: синглетные сигналы протонов гидроксильных групп (6.46 и 7.63 м. д.) значительно уширяются, сигналы протонов, связанных с атомами углерода, также являются уширенными и хуже разрешенными. Очевидно, молекулы соединения **2a**, существующие, согласно данным РСА, в виде димеров, при нагревании мономеризуются, что приводит к наблюдаемым изменениям. При охлаждении анализируемого раствора до исходной температуры (24 °С) спектры ЯМР соединения **2a** принимают первоначальный вид.

В спектре ЯМР <sup>13</sup>C диола **2b** отмечаются 42 сигнала атомов углерода. При этом отношение интегральных интенсивностей 12 пар сигналов с близкими значениями химических сдвигов составляет примерно 1:1.25. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H, записанном также при 24 °С, имеются сигналы протонов метильных групп при 2.46 и 2.48 м. д. в соотношении 1:1.25, что, как и по данным спектроскопии ЯМР <sup>13</sup>C, свидетельствует о существовании диола **2b** в виде двух пространственных изомеров (ротамеров).

В спектре ЯМР <sup>13</sup>C диола **2b**, записанном при 70 °С, число сигналов атомов углерода сокращается до 34. По-видимому, сигналы отдельных пар атомов углерода сливаются. В то же время соотношение интегральных интенсивностей атомов углерода составляет 1:1.25, что свидетельствует о существовании двух ротамеров в близком соотношении при 25 и 70 °С. Записанные спектры ЯМР после охлаждения раствора диола **2b** практически не отличаются от начальных спектров.

Согласно данным РСА и термического анализа, диол **2b** существует в виде кристаллогидрата, причем за счет кристаллизационной воды отдельные молекулы образуют цепочки, а гидроксильные группы в каждом звене участвуют в образовании внутримолекулярных водородных связей. Очевидно, при нагревании до 70 °С кристаллизационная вода из соединения **2b** не исчезает.

Нами обнаружено, что бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы **5a–c**, полученные при нагревании до 140–150 °С 2-амино-1,4-нафтохинонов в ДМСО с метансульфокислотой,<sup>17</sup> взаимодействуют с первичными и вторичными аминами с образованием 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов **6a–e** (схема 4). Мы нашли, что превращение 2-амино-1,4-нафтохинонов **3b**, **d** в целевые амиды **6b**, **d** удобно проводить в одноконтурном режиме. При этом все стадии **3b**, **d** → **4b**, **d** → **5b**, **c** → **6b**, **d** проводили в ДМСО (схема 5).

Анализ спектров ЯМР соединений **6a–e**, являющихся продуктами взаимодействия изохроменов **5a–c** с циклическими аминами, свидетельствует о существенной двоевязанности атомов азота и углерода в амидном фрагменте. Например, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **6a**, **e** сигналы протонов метиленовых групп, связанных непосредственно с атомом азота, смещены в слабое поле и представлены двумя мультиплетами. Кроме того, в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **6a**, **e**

Схема 4

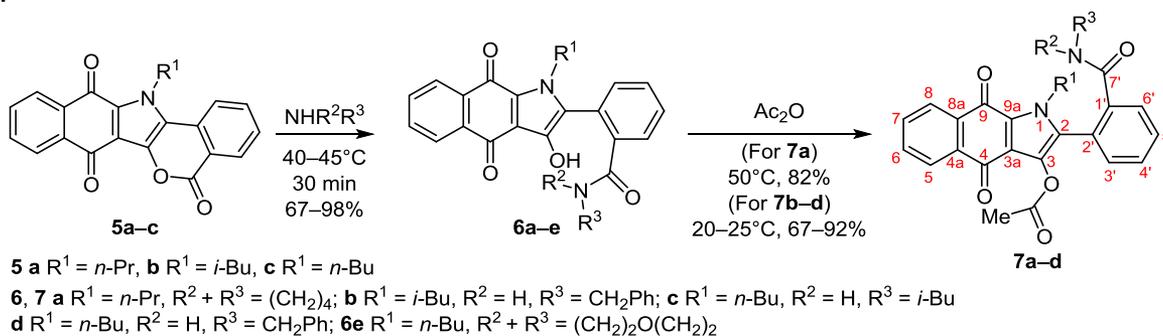
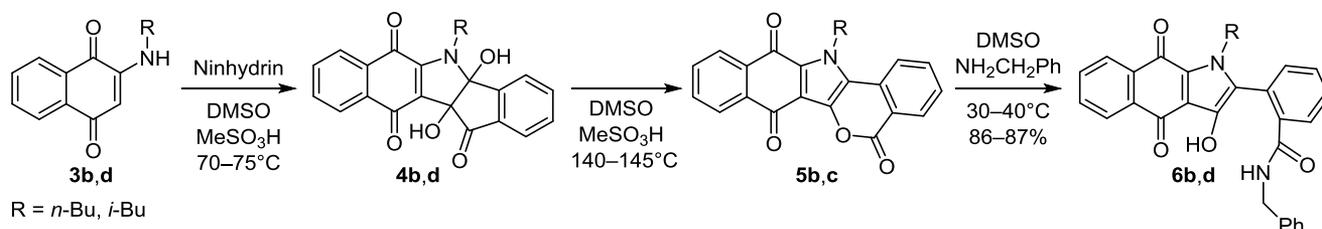


Схема 5



сигналы атомов углерода метиленовых групп также различаются.

Ацетилирование амидов **6b–d** в пиридине происходило по гидроксильной, а не по амидной группе. Структуры ацетоксипроизводных **7a–d** подтверждены физико-химическими методами. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **7a–d** имеется по 4 сигнала карбонильных атомов углерода (хиноидных, амидных и сложноэфирных). В их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается расщепление сигналов протонов алкильных групп, находящиеся в положении 1, что свидетельствует об их диастереотопности.

Антипролиферативная активность синтезированных соединений исследована на линиях опухолевых клеток человека НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки) и К562 (хронический миелоидный лейкоз), а также на неопухолевых фибробластах (линия ПФЧ). Первоначальный скрининг антипролиферативной активности проведен на линии НСТ116 (табл. 1).

Наиболее активными оказались соединения **6b–d** и **7b–d**: значения их  $\text{IC}_{50}$  находились в низком микромолярном и субмикромолярном диапазонах. Заметим, что вторичные амиды **6b–d**, **7b–d** активнее третичных **6a,e**, **7a** примерно на порядок, хотя в молекулах третичных амидов присутствуют фрагменты пирролидина или морфолина. Эта особенность связи структура–активность важна для установления молекулярной мишени производных аминафтохинонов в клетках.

Возможно, низкая активность диолов **2a–b** и **4b** объясняется тем, что нафтохинонпиррольные фрагменты в молекулах этих соединений образуют с бензоильным остатком жесткую полициклическую структуру, в то время как в амидах **6a–e** и **7a–d** нафтохинонпиррольный и фениленамидный фрагменты не конденсированы. То есть, в соединениях **6a–e** и **7a–d** фармакофорный амидный фрагмент находится не

внутри, а на периферии молекулы, что напоминает известные противоопухолевые агенты (доксорубин, карминоцин, рубомицин).

Антипролиферативная активность синтезированных соединений в отношении клеток линии К562 схожа с таковой для линии НСТ116: соединения **6b–d** и **7b–d** оказались наиболее активными. Мы не отметили предпочтительности для опухолевых клеток в сопоставлении с неопухолевыми: амиды **6b–d** и **7b–d** вызывали гибель нетрансформированных фибробластов ПФЧ в субмикромолярных и микромолярных концентрациях. Возможно, отсутствие "терапевтического окна" для новой серии производных обусловлено тем, что ПФЧ – линия условно нормальная: из признаков трансформированного фенотипа эти клетки обладают лишь способностью к неограниченной пролиферации. Поскольку новые производные аминафтохинонов одинаково токсичны для пролиферирующих клеток, в дальнейшем требуется установить токсичность этого хемотипа для покоящихся клеток.

Таким образом, на основе реакций 2-амино-1,4-нафтохинонов и 4-метилфениламино-1,2-нафтохинонов с нингидрином нами получены 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионы, 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды и ацетоксипроизводные последних. Структуры синтезированных соединений подтверждены данными двумерной спектроскопии ЯМР и РСА. Установлено, что 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды с высоким выходами образуются из 2-амино-1,4-нафтохинонов в результате реализации одnoreакторного метода синтеза. Найдено, что некоторые 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды и продукты их ацетилирования обладают высокой антипролиферативной активностью, причем их активность зависит от структуры амидного фрагмента.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрофотометре Nicolet iN10. УФ спектры зарегистрированы на приборе Evolution 300 (кюветы 10 мм) в EtOH при концентрации образцов  $1 \cdot 10^{-4}$  моль·л $^{-1}$ . Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker DRX (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Finnigan MAT 8200 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Масс-спектр высокого разрешения соединения **6e** записан на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электрораспылением (напряжение на капилляре 4500 В). Элемент-

**Таблица 1.** Антипролиферативная активность новых производных аминафтохинонов **2a,b**, **4b**, **6a–e**, **7a–d** для линии аденокарциномы толстой кишки НСТ116

Соединение	$\text{IC}_{50}^*$ , мкМ	Соединение	$\text{IC}_{50}^*$ , мкМ
<b>2a</b>	6.2	<b>6d</b>	0.7
<b>2b</b>	9.9	<b>6e</b>	6.2
<b>4b</b>	>12.5	<b>7a</b>	>12.5
<b>6a</b>	>12.5	<b>7b</b>	1.2
<b>6b</b>	0.2	<b>7c</b>	0.6
<b>6c</b>	0.6	<b>7d</b>	0.6

\* Средние значения трех независимых измерений (МТТ-тест после 72-часовой инкубации). Разброс значений не превышал 10%.

ный анализ выполнен на приборе EURO EA 3000. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент PhMe–Me<sub>2</sub>CO, 10:1. Данные термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии получены на дериватографе NETZSCH STA 409 со скоростью нагрева 10 °С/мин при потоке гелия 30 мл/мин. Калибровка температуры и теплового потока проведена в соответствии со стандартом ISO 11357-1. Полученные данные обработаны с использованием программного обеспечения NETZSCH Proteus Thermal Analysis.

Исходные бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы **5a–c** синтезированы по известной методике,<sup>17</sup> коммерческие амины (морфолин, пирролидин, бензил-амин, изобутиламин) фирмы Agros, 2,2-дигидрокси-1*H*-инден-1,3(2*H*)-дион (нингидрин) фирмы "БЕКТОН" использованы без дополнительной очистки.

**Получение 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионов 2a–b** (общая методика). Смесь 1.32 г (5.0 ммоль) соответствующего 4-(метилфениламино)нафталин-1,2-диона и 0.89 г (5.0 ммоль) нингидрина в 25 мл ледяной АсОН кипятят в течение 20 мин. Затем реакционную смесь охлаждают до 80 °С и добавляют 15 мл теплой H<sub>2</sub>O. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H<sub>2</sub>O, высушивают на воздухе при температуре 20–25 °С.

**6b,11b-Дигидрокси-12-(4-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трион (2a)**. Выход 1.78 г (84%), красный порошок, т. пл. 257 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1690 (C=O), 1732 (C=O), 3220–3420 (ОН). УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 278 (4.07), 473 (3.56). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.47 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 6.46 (1H, с, C(6b)–ОН); 6.68 и 6.70 (2H, д, *J* = 8.1, H-2',6'); 6.84 и 6.86 (2H, д, *J* = 7.5, H-3',5'); 7.27 (1H, д, *J* = 8.1, H-11); 7.36 (1H, т, *J* = 7.8, H-2); 7.52 (1H, д, *J* = 8.0, H-1); 7.54 (1H, д, *J* = 7.5, H-10); 7.60 (1H, т, *J* = 7.2, H-3); 7.62 (1H, с, C(11b)–ОН); 7.64 (1H, т, *J* = 7.0, H-9); 7.79 (1H, д, *J* = 7.0, H-8); 7.92 (1H, д, *J* = 7.6, H-4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 20.9 (CH<sub>3</sub>); 83.0 (C-6b); 98.4 (C-11b); 111.4 (C-6a); 123.3 (C-8); 125.6, 126.4 (127.1) (C-2',6'); 128.7 (C-4); 129.1, 129.6 (C-11); 130.2 (C-3',5'); 130.7 (C-10); 131.7 (C-1); 132.7, 133.3 (C-2); 134.7 (C-9,11a); 134.9 (C-3); 138.8 (C-4'); 146.9 (C-7a); 155.2 (C-1'); 171.4 (C-6); 182.1 (C-5); 196.3 (C-7). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 423 [M]<sup>+</sup> (100), 378 (18), 350 (18), 263 (18), 104 (20). Найдено, %: C 74.00; H 4.11; N 3.31. C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 73.75; H 4.05; N 3.31.

**6b,11b-Дигидрокси-12-(3-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трион (2b)**. Выход 1.84 г (83%), красный порошок, т. пл. 198 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1685 (C=O), 1723 (C=O), 3120–3320 (ОН), 3534 (ОН). УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 279 (4.03), 474 (3.55). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.26 и 2.48 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 6.45 (1H, с, C(6b)–ОН); 6.69 (1H, т, *J* = 7.7, H-5'); 6.75 (1H, д, *J* = 8.0, H-4'); 6.79 (1H, с, H-2'); 6.89 (1H, д, *J* = 7.4, H-6'); 7.37 (1H, т, *J* = 8.1, H-2); 7.54 (1H, т, *J* = 7.5, H-3); 7.55 (1H, д, *J* = 7.7, H-1); 7.63 (1H, с,

C(11b)–ОН); 7.46–7.80 (4H, м, H-8,9,10,11); 7.92 (1H, д, *J* = 7.6, H-4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д. (в скобках указаны значения химических сдвигов сигналов минорного изомера): 20.7 (21.1) (CH<sub>3</sub>); 83.2 (83.2) (C-6b); 98.6 (98.5) (C-11b); 111.7 (111.9) (C-6a); 123.4 (123.4) (C-8); 125.7 (125.8) (C-2',6'); 126.5 (126.6) (C-4'); 127.2 (127.6); 128.8 (128.9) (C-4); 129.5, 129.8, 129.9 (C-2); 130.7, 130.8 (C-3',5'); 132.8 (C-3); 133.4 (C-1); 134.8, 134.9 (135.0) (C-11); 137.4 (137.5); 138.7, 139.3, 147.0 (C-11a); 155.3 (155.4) (C-1'); 171.5 (C-6); 182.09 (182.12) (C-5); 196.35 (196.39) (C-7). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 423 [M]<sup>+</sup> (100), 378 (21), 350 (24), 334 (18), 263 (13). Найдено, %: C 70.94; H 4.77; N 3.17. C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 70.81; H 4.31; N 3.17.

**Получение 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов 6a–e** взаимодействием бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов **5a–c** с аминами (общая методика). При температуре 40–45 °С 2.5 ммоль бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-триона **5a–c** перемешивают в 10 мл амина в течение 30 мин. После охлаждения до 20 °С реакционную смесь выливают в смесь, состоящую из 50 г льда, 150 мл H<sub>2</sub>O и 30 мл концентрированной HCl. Выпавший осадок оранжевого цвета отфильтровывают, промывают H<sub>2</sub>O, высушивают на воздухе при температуре 20–25 °С.

**3-Гидрокси-1-пропил-2-[2-(пирролидин-1-ил-карбонил)фенил]-1*H*-бензо[*f*]индол-4,9-дион (6a)**. Выход 0.97 г (91%), т. пл. 198–200 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1509, 1593, 1623, 1733 (C=O), 3288, 3437 (ОН). УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 285 (4.35), 451 (3.87). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.71 (3H, т, *J* = 7.4, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.70–1.85 (4H, м, H пирролидин); 1.55 (1H, секстет, *J* = 6.9, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.65 (1H, секстет, *J* = 7.4, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.19–3.23 (2H, м, H пирролидин); 3.23–3.28 (2H, м, H пирролидин); 4.12–4.20 (1H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.23–4.31 (1H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.47–7.60 (4H, м, H-3',4',5',6' Ar); 7.79 (1H, д, *J* = 7.4, *J* = 1.7, H-6 Ar); 7.81 (1H, д, *J* = 7.4, *J* = 1.8, H-7 Ar); 8.05 (1H, д, *J* = 6.9, *J* = 2.1, H-8 Ar); 8.09 (1H, д, *J* = 6.9, *J* = 2.0, H-5 Ar); 9.30 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 10.9 (CH<sub>3</sub>); 23.2 (C пирролидин); 24.0 (C пирролидин); 25.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 45.3 (C пирролидин); 47.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 48.4 (C пирролидин); 114.2 (C-3a); 124.2 (C-2); 125.6 (C-9a); 126.1 (C-8); 126.9 (C-5); 128.2 (C-2'); 129.1 (C-5'); 129.4 (C-4'); 132.1 (C-3'); 133.1 (C-6'); 133.2 (C-4a); 133.4 (C-6); 134.2 (C-8a); 139.5 (C-1'); 142.0 (C-3); 167.6 (C-7); 173.4 (C-4); 180.0 (C-9). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 428 [M]<sup>+</sup> (26), 315 (51), 70 (41), 43 (78), 41 (100), 40 (35). Найдено, %: C 72.68; H 5.65; N 6.49. C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 72.88; H 5.65; N 6.54.

**N-Бензил-2-[3-гидрокси-1-(2-метилпропил)-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил]бензамид (6b)**. Выход 1.02 г (85%), т. пл. 203–206 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1521, 1540, 1589, 1638, 3252 (ОН), 3382 (NH). УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 287 (4.24), 369 (3.44), 456 (3.74). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.56 (3H, д, *J* = 6.6, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.68 (3H, д, *J* = 6.6, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.79 (1H, кв, *J* = 6.9, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.77–3.83 (1H, м, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4.25–4.40 (1H, м, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4.25–4.40 (2H, м, PhCH<sub>2</sub>);

7.09 (1H, уш. т,  $J = 6.2$ , H Ph); 7.14–7.20 (4H, м, H Ph); 7.47 (1H, д,  $J = 6.8$ , H-6' Ar); 7.61 (1H, т,  $J = 7.3$ , H-5' Ar); 7.63 (1H, т,  $J = 7.0$ , H-4' Ar); 7.72 (1H, д,  $J = 6.8$ , H-3' Ar); 7.79 (1H, т,  $^1J = 7.3$ ,  $^2J = 1.6$ , H-7 Ar); 7.81 (1H, т,  $^1J = 7.3$ ,  $^2J = 1.8$ , H-6 Ar); 8.07 (1H, д,  $^1J = 10.2$ ,  $^2J = 1.7$ , H-8 Ar); 8.10 (1H, д, д,  $^1J = 9.6$ ,  $^2J = 1.8$ , H-5 Ar); 8.81 (1H, т,  $J = 6.0$ , NH); 9.16 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.9, 19.8 (2C,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 29.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 42.9 (PhCH<sub>2</sub>); 53.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 114.8 (C-3a); 124.6 (C-2); 125.9 (C-9a); 126.5 (C-2'); 126.8 (C-8); 127.0 (C-5); 127.5 (C PhCH<sub>2</sub>); 128.4 (2C PhCH<sub>2</sub>); 128.5 (2C PhCH<sub>2</sub>); 129.5 (C-5'); 129.8 (C-4'); 130.4 (C-3'); 133.2 (C-7); 133.4 (C-6'); 133.6 (C-4a); 133.8 (C-6); 134.7 (C-8a); 138.1 (C-1'); 139.5 (C PhCH<sub>2</sub>); 142.3 (C-3); 168.1 (C-7'); 173.8 (C-4); 180.4 (C-9). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 478 [ $\text{M}]^+$  (100), 371 (22), 91 (32), 41 (54), 29 (35). Найдено, %: C 75.43; H 5.12; N 5.88.  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 75.30; H 5.48; N 5.85.

**2-(1-Бутил-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*l*]индол-2-ил)-N-(2-метилпропил)бензамид (6c).** Выход 1.00 г (90%), т. пл. 78–80 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1528, 1591, 1642, 3065 (ОН), 3309 (NH). УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 277 (4.44), 365 (3.63), 456 (3.93). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.64 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 0.71 (6H, д,  $J = 6.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.05 (2H, кв,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.39–1.44 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.48–1.57 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.60–1.65 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.84–2.88 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.92–2.97 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 4.07–4.09 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.22–4.25 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.36 (1H, д,  $J = 6.5$ , H-6' Ar); 7.51–7.59 (2H, м, H-6,7 Ar); 7.60–7.65 (1H, м, H-5' Ar); 7.67–7.76 (2H, м, H-3',4' Ar); 7.96–8.05 (2H, м, H-5,8 Ar); 8.09 (1H, уш. с, NH); 8.98 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.2; 19.1; 19.9; 27.9; 31.8; 45.7; 46.5; 114.3 (C-3a); 123.8 (C-2); 125.4 (C-9a); 126.0 (C-2'); 127.9 (C-5); 128.1 (C-8); 128.8 (C-5'); 129.3 (C-4'); 129.7 (C-3'); 132.3 (C-7); 132.9 (C-6'); 133.2 (C-4a); 133.7 (C-6); 134.1 (C-8a); 138.4 (C-1'); 141.8 (C-3); 167.7 (C-7'); 173.2 (C-4); 179.8 (C-9). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 444 [ $\text{M}]^+$  (3), 371 (16), 315 (15), 57 (52), 43 (100), 41 (99), 30 (45), 29 (98), 27 (46). Найдено, %: C 72.94; H 6.15; N 6.28. Вычислено, %: C 72.95; H 6.35; N 6.30.

**N-Бензил-2-(1-бутил-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*l*]индол-2-ил)бензамид (6d).** Выход 1.00 г (83%), т. пл. 200–202 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1501, 1519, 1589, 1641, 3266 (ОН), 3388 (NH). УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 277 (4.31), 365 (3.51), 452 (3.78). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.67 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.08 (2H, секстет,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.44–1.62 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.94–4.02 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.24–4.40 (3H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , PhCH<sub>2</sub>); 7.04–7.09 (1H, м, PhCH<sub>2</sub>); 7.12–7.18 (4H, м, PhCH<sub>2</sub>); 7.46 (1H, д,  $J = 6.8$ , H-6' Ar); 7.62 (1H, т,  $J = 7.3$ , H-5' Ar); 7.64 (1H, т,  $J = 7.3$ , H-4' Ar); 7.72 (1H, д,  $J = 6.8$ , H-3' Ar); 7.79 (1H, д, д,  $^1J = 7.4$ ,  $^2J = 1.8$ , H-6 Ar); 7.83 (1H, д, д,  $^1J = 7.4$ ,  $^2J = 1.7$ , H-7 Ar); 8.09 (1H, д, д,  $^1J = 6.8$ ,  $^2J = 2.1$ , H-8 Ar); 8.10 (1H, д, д,  $^1J = 6.9$ ,  $^2J = 2.1$ , H-5 Ar); 8.78 (1H, т,  $J = 6.2$ , NH); 9.14 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 19.2

( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 31.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 42.5 (PhCH<sub>2</sub>); 45.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 114.3 (C-3a); 123.8 (C-2); 125.6 (C-9a); 126.1 (C-2'); 126.3 (C-8); 126.6 (C-5); 127.0 (2C PhCH<sub>2</sub>); 128.1 (2C PhCH<sub>2</sub>); 128.8 (C-5'); 129.6 (C-4'); 130.1 (C-3'); 132.6 (C-6'); 133.0 (C-7); 133.3 (C-6); 133.4 (C-4a); 134.3 (C-8a); 138.2 (C-1'); 139.2 (C PhCH<sub>2</sub>); 141.9 (C-3); 167.8 (C-7); 173.3 (C-4); 180.0 (C-9). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 478 [ $\text{M}]^+$  (5), 106 (27), 91 (100), 77 (28), 65 (27), 43 (100). Найдено, %: C 75.04; H 5.05; N 5.98.  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 75.30; H 5.48; N 5.85.

**1-Бутил-3-гидрокси-2-(2-(морфолин-4-илкарбонил)-фенил)-1H-бензо[*l*]индол-4,9-дион (6e).** Выход 1.01 г (88%), т. пл. 269–279 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1504, 1591, 1661, 1653, 3426 (ОН). УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 283 (4.34), 359 (3.51), 452 (3.87). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.70 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.13 (2H, секстет,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.42–1.51 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.57–1.66 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.10–3.60 (8H, м, H морфолин); 4.05–4.20 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.30–4.45 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.48–7.50 (2H, м, H-3',6' Ar); 7.57–7.63 (2H, м, H-4',5' Ar); 7.79 (1H, т,  $J = 8.7$ , H-7 Ar); 7.81 (1H, т,  $J = 8.7$ , H-6 Ar); 8.06 (1H, д, д,  $^1J = 8.9$ ,  $^2J = 2.3$ , H-8 Ar); 8.09 (1H, д, д,  $^1J = 8.9$ ,  $^2J = 2.3$ , H-5 Ar); 9.30 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.3; 19.2; 31.9; 46.0; 47.2; 65.9; 66.0; 114.3; 124.2; 125.6; 125.9; 126.2; 127.2; 127.6; 129.3; 129.5; 132.3; 133.1; 133.2; 133.4; 134.2; 137.6; 141.9; 167.9 (C=O); 173.5 (C=O); 180.0 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 458 [ $\text{M}]^+$  (26), 371 (100), 316 (57), 315 (71), 203 (20), 105 (33), 86 (25), 41 (36), 29 (37). Найдено,  $m/z$ : 481.1734 [ $\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 481.1738. Найдено, %: C 70.77; H 5.78; N 6.14.  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 70.73; H 5.72; N 6.11.

**Получение 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*l*]индол-2-ил)бензамидов 6b,d однореакторным методом** (общая методика). При температуре 70–75 °С 5.0 ммоль соответствующего 2-амино-1,4-нафтохинона **3b,d** и 5.0 ммоль нингидрина перемешивают в растворе, состоящем из 10 мл ДМСО и 0.25 г метансульфокислоты, в течение 50–60 мин. Затем в реакционную смесь вносят еще 0.75 г метансульфокислоты и выдерживают в течение 30 мин при 145 °С, реакционную смесь охлаждают до 30 °С, добавляют 6.50 г (60 ммоль) бензиламина и перемешивают в течение 30 мин. Затем реакционную смесь вносят в смесь, состоящую из 100 г льда, 50 мл H<sub>2</sub>O и 10 мл концентрированной HCl. Выпавший осадок оранжевого цвета отфильтровывают, промывают H<sub>2</sub>O, высушивают на воздухе при температуре 20–25 °С. Спектральные характеристики выделенных соединений **6b,d** идентичны приведенным выше.

**N-Бензил-2-(3-гидрокси-1-изобутил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*l*]индол-2-ил)бензамид (6b).** Выход 2.07 г (86%), т. пл. 203–206 °С.

**N-Бензил-2-(1-бутил-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*l*]индол-2-ил)бензамид (6d).** Выход 2.10 г (87%), т. пл. 200–202 °С.

**Получение соединений 7a–d ацетилированием 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*l*]индол-2-ил)бензамидов 6a–d** (общая методика). В 10 мл

пиридина растворяют 1.0 ммоль 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамида **6a–d**. Затем в полученную смесь вносят 1.00 г (10.0 ммоль)  $\text{As}_2\text{O}$ . Реакционную смесь выдерживают при перемешивании в течение 30–40 мин при 50 °С (в случае соединения **6a**) и при 20–25 °С (в случае соединений **6b–d**). Затем реакционную смесь вносят в смесь, состоящую из 60 г льда и 150 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок желтого цвета отфильтровывают, промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , высушивают на воздухе при температуре 20–25 °С.

**{4,9-Диоксо-1-пропил-2-[2-(пирролидин-1-ил-карбонил)фенил]-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-3-ил}-ацетат (7a)**. Выход 0.38 г (82%), т. пл. 217–219 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1508, 1594, 1631, 1657, 1775, 3057. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 261 (4.44), 336 (3.73), 404 (3.59). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.75 (3H, т, *J* = 7.4,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.55–1.57 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.70–1.80 (4H, м, Н пирролидин); 2.50 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ); 3.07–3.23 (2H, м, Н пирролидин); 3.28–3.44 (2H, м, Н пирролидин); 3.97–4.03 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.26–4.30 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.46 (1H, д, *J* = 6.5, Н-6' Ar); 7.60 (1H, д, *J* = 6.5, Н-3' Ar); 7.62 (1H, т, *J* = 6.3, Н-4' Ar); 7.63 (1H, т, *J* = 7.7, Н-5' Ar); 7.81 (1H, т, *J* = 7.3, Н-7 Ar); 7.85 (1H, т, *J* = 7.4, Н-6 Ar); 8.01 (1H, д, *J* = 7.1, Н-8 Ar); 8.12 (1H, д, *J* = 7.5, Н-5 Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 10.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 23.2 (С пирролидин); 25.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 23.9 (С пирролидин); 45.4 (С пирролидин); 48.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 48.4 (С пирролидин); 117.4 (С-3a); 124.1 (С-2); 125.7 (С-8); 126.2 (С-9a); 126.4 (С-5); 127.1 (С-3'); 129.4 (С-4'); 130.3 (С-5'); 131.9 (С-6'); 132.3 (С-4a); 132.4 (С-3); 132.7 (С-8a); 133.4 (С-1'); 133.7 (С-7); 133.9 (С-6); 139.1 (С-2'); 166.5 (С-7'); 168.2 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ); 174.7 (С-4); 179.0 (С-9). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 470 [ $\text{M}]^+$  (5), 429 (49), 428 (48), 359 (49), 315 (41), 43 (100). Найдено, %: С 71.44; Н 5.35; N 6.12.  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 71.48; Н 5.53; N 5.95.

**{2-[2-(Бензилкарбамоил)фенил]-1-(2-метилпропил)-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-3-ил}ацетат (7b)**. Выход 0.47 г (90%) т. пл. 157–160 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1509, 1556, 1593, 1664, 1776, 3302, 3538. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 272 (4.49), 335 (3.73), 405 (3.54). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.56 (3H, д, *J* = 6.1,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 0.72 (3H, д, *J* = 6.1,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.72–1.88 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.20 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ); 3.74–3.84 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 4.26–4.40 (3H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , Ph $\text{CH}_2$ ); 7.08 (1H, т, *J* = 7.2, Н Ph); 7.16 (2H, т, *J* = 6.8, Н Ph); 7.20 (2H, д, *J* = 6.3, Н Ph); 7.37–7.41 (1H, м, Н-6' Ar); 7.64–7.67 (2H, м, Н-4',5' Ar); 7.75–7.78 (1H, м, Н-3' Ar); 7.83 (2H, т, *J* = 6.0, Н-6,7 Ar); 8.03 (1H, д, *J* = 6.5, Н-8 Ar); 8.12 (1H, д, *J* = 6.6, Н-5 Ar); 8.72 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.5 (2C,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 20.2 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ); 29.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 42.7 (Ph $\text{CH}_2$ ); 52.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 117.8 (С-3a); 125.0 (С-2); 125.7 (С-9a); 126.4 (С-8); 126.8 (С-5); 127.3 (С Ph); 128.2 (2С Ph); 128.5 (С Ph); 130.2 (С-4'); 130.4 (С-5'); 131.9 (С-3'); 132.3 (С-4a); 132.7 (С-6'); 133.5 (С-3,2'); 133.6 (С-7); 133.7 (С-8a); 133.9 (С-6); 139.1 (С-7'); 167.1 (С=O); 168.8 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ); 174.7 (С-4); 179.1 (С-9). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 520 [ $\text{M}]^+$  (1), 478 (48), 371 (26), 316 (23), 315 (42), 91 (51), 43 (100). Найдено, %: С 72.98; Н 5.75;

N 5.35.  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 73.83; Н 5.42; N 5.38.

**(1-Бутил-2-{2-[(2-метилпропил)карбамоил]фенил}-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-3-ил)ацетат (7c)**. Выход 0.40 г (82%), т. пл. 112–115 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1508, 1593, 1640, 1771, 3303, 3540, 3603. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 272 (4.49), 335 (3.81), 406 (3.64). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.65 (3H, д, *J* = 7.4,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 0.70 (6H, д, *J* = 6.6,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.00–1.30 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.42–1.60 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.60–1.80 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.20 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ); 2.80–3.10 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.95–4.15 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.31–4.51 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.38 (1H, д, *J* = 6.8, С-6' Ar); 7.55–7.90 (5H, м, С-3',4',5',6,7 Ar); 8.00 (1H, д, *J* = 10.2, *J* = 1.7, С-8 Ar); 8.12 (1H, д, *J* = 9.7, *J* = 1.9, С-5 Ar); 8.20–8.40 (1H, м, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 19.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 19.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 19.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 19.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 20.2 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ); 31.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 46.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 49.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 117.5; 123.7; 125.6; 126.3 (2С); 128.0; 129.3; 131.6; 132.6; 133.5; 133.6; 133.7; 133.8; 136.7; 137.8; 138.2; 168.1 (С=O); 168.5 (С=O); 174.6 (С=O); 178.8 (С=O). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 444 (27), 371 (23), 43 (100). Найдено, %: С 71.14; Н 6.23; N 5.76.  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 71.59; Н 6.17; N 5.76.

**{2-[2-(Бензилкарбамоил)фенил]-1-бутил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-3-ил}ацетат (7d)**. Выход 0.35 г (67%), т. пл. 118–121 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1507, 1594, 1663, 1773, 3305, 3536. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 272 (4.44), 334 (3.74), 404 (3.55). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.68 (3H, т, *J* = 7.4,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.05–1.20 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.45–1.70 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.20 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ); 3.95–4.06 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.26–4.40 (3H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , Ph $\text{CH}_2$ ); 7.11 (1H, т, *J* = 6.0, Н Ph); 7.13–7.27 (4H, м, Н Ph); 7.40–7.48 (1H, м, Н-6' Ar); 7.64–7.72 (2H, м, Н-4',5' Ar); 7.75–7.80 (1H, м, Н-3' Ar); 7.85 (2H, т, *J* = 6.0, Н-6,7 Ar); 8.05 (1H, д, *J* = 6.6, Н-8 Ar); 8.14 (1H, д, *J* = 6.6, Н-5 Ar); 8.78 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 19.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 20.2 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ); 31.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 42.6 (Ph $\text{CH}_2$ ); 46.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 117.5 (С-3a); 124.8 (С-2); 125.6 (С-9a); 126.1 (С-8); 126.8 (С-5); 127.2 (2С Ph); 127.7 (2С Ph); 128.6 (С Ph); 128.7 (С-3'); 130.8 (С-4'); 130.7 (С-5'); 132.1 (С-4a) 132.2 (С-6'); 132.7 (С-1'); 133.0 (С-8a); 133.5 (С-3); 134.1 (С-7); 134.3 (С-6); 137.9 (С-2'); 139.1 (С Ph); 167.1 (С=O); 168.5 (С=O); 174.6 (С-4); 179.0 (С-9). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 520 [ $\text{M}]^+$  (1), 478 (48), 371 (28), 315 (17), 91 (56), 43 (100). Найдено, %: С 73.19; Н 5.49; N 5.44.  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 73.83; Н 5.42; N 5.38.

**Исследование цитотоксичности синтезированных соединений 2a,b, 4b, 6a–e, 7a–d.** Реактивы приобретены в компании "ПанЭко" (Россия) кроме особо оговоренных случаев. Клетки линий НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки) и К562 (хронический миелоидный лейкоз) получены из American Type Culture Collection (США). Клетки линии фибробластов ПФЧ получены трансдукцией лентивирусного вектора,

несущего полноразмерный ген *TERT* под цитомегаловирусным промотором (предоставлены Е. Дашинимавым, Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН). Такая модификация обуславливает способность ПФЧ к пролиферации (псевдонормальный фенотип). Клетки линий НСТ116 и ПФЧ культивируют в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США), 2 мМ L-глутамин, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub> в увлажненной атмосфере. Клетки линии K562 культивируют в среде RPMI-1640 с теми же добавками. Соединения растворяют в ДМСО до концентрации 10 мМ; растворы в водных средах приготавливают непосредственно перед внесением в культуру клеток. Цитотоксичность определяют в МТТ-тесте после 72-часовой инкубации.<sup>3</sup> Каждую концентрацию соединения тестируют три раза.

**Рентгеноструктурное исследование соединений 2a,b** выполнено методом порошкового рентгеноструктурного анализа<sup>18–20</sup> на дифрактометрах Stoe Stadi-P с изогнутым германиевым монохроматором (CuK $\alpha$ -излучение, соединение **2a**) и EMPYREAN с никелевым фильтром (CuK $\alpha$ -излучение, соединение **2b**). Индексирование проводят по положениям первых 30 дифракционных пиков с помощью программ TREOR90,<sup>21</sup> ITO<sup>22</sup> и AUTOX.<sup>23,24</sup> По результатам анализа систематических погасаний установлены пространственные группы: *P2<sub>1</sub>/c* (соединение **2a**) и *C2/c* (соединение **2b**). Кристаллические структуры рашифрованы методом симулированного отжига<sup>25</sup> и уточнены методом Ритвельда программой MR1A,<sup>26</sup> следуя методике, описанной нами ранее.<sup>17,18</sup> Рисунки структур подготовлены программой PLATON.<sup>27</sup> Кристаллографические данные для структур **2a,b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных<sup>28</sup> (депоненты CCDC 1937441 и CCDC 1937442 соответственно).

Файл сопроводительных материалов, содержащий данные рентгеноструктурного исследования соединений **2a,b**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-00663).

### Список литературы

1. Laatsch, H.; Fotso, S. In *Topics in Current Chemistry*; Krohn, K., Ed.; Springer: Heidelberg, 2008, vol. 282, p. 4.
2. O'Brien, P. J. *Chem. Biol. Interact.* **1991**, *80*, 1.
3. Gornostaev, L. M.; Tsvetkov, V. B.; Markova, A. A.; Lavrikova, T. I.; Khalyavina, Y. G.; Kuznetsova, A. S.; Kaluzhny, D. N.; Shunayev, A. V.; Tsvetkova, M. V.;

4. Glazunova, V. A.; Chernyshev, V. V.; Shtil, A. A. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2017**, *17*, 1814.
5. Shchekotikhin, A. E.; Glazunova, V. A.; Dezhenkova, L. G.; Shevtsova, E. K.; Traven, V. F.; Balzarini, J.; Huang, H.-S.; Shtil, A. A.; Preobrazhenskaya, M. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 423.
6. Reddy, H. R.; Reddy, C. V. S.; Subashini, R.; Roopan, S. M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 29999.
7. Lobo, G.; Monasterios, M.; Rodrigues, J.; Gamboa, N.; Capparelli, M. V.; Martínez-Cuevas, J.; Lein, M.; Jung, K.; Abramjuk, K.; Charris, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 281.
8. Pathak, S.; Das, D.; Kundu, A.; Maity, S.; Guchhait, N.; Pramanik, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 17308.
9. El-Kholy, I. El-S.; Mishrikey, M. M.; Feid-Allah, H. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 105.
10. Muthuraman, S.; Sinha, S.; Vasavi, C. S.; Waidha, K. M.; Basu, B.; Munussami, P.; Balamurali, M. M.; Doble, M.; Kumar, R. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 604.
11. Treshchalina, I. D.; Treshchalina, E. M.; Shtil, A. A.; Preobrazhenskaya, M. N.; Shchekotikhin, A. E. RU Patent 2554939, 2015.
12. Narender, T.; Sukanya, P.; Sharma, K.; Bathula, S. R. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6123.
13. Lee, C.-C.; Huang, K.-F.; Lin, P.-Y.; Huang, F.-C.; Chen, C.-L.; Chen, T.-C.; Guh, J.-H.; Lin, J.-J.; Huang, H.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 323.
14. Tikhomirov, A. S.; Shtil, A. A.; Shchekotikhin, A. E. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discovery* **2018**, *13*, 159.
15. Беллами, Л. *Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул*; Мир: Москва, 1971, с. 280.
16. Наканиси, К. *Инфракрасные спектры и строение органических соединений*; Мир: Москва, 1965, с. 36.
17. Gornostaev, L. M.; Khalyavina, Y. G.; Kuznetsova, A. S.; Fominykh, O. I.; Tropina, D. A.; Murashova, E. V.; Zamilatskov, I. A. Chernyshev, V. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 80. [*Журн. орган химии* **2016**, *52*, 87.]
18. Chernyshev, V. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, *50*, 2273. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2001**, 2171.]
19. David, W. I. F.; Shankland, K. *Acta Crystallogr., Sect. A* **2008**, *A64*, 52.
20. Harris, K. D. M. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *315*, 133.
21. Werner, P.-E.; Eriksson, L.; Westdahl, M. *J. Appl. Crystallogr.* **1985**, *18*, 367.
22. Visser, J. W. *J. Appl. Crystallogr.* **1969**, *2*, 89.
23. Zlokazov, V. B. *J. Appl. Crystallogr.* **1992**, *25*, 69.
24. Zlokazov, V. B. *Comput. Phys. Commun.* **1995**, *85*, 415.
25. Zhukov, S. G.; Chernyshev, V. V.; Babaev, E. V.; Sonneveld, E. J.; Schenk, H. Z. *Kristallogr.* **2001**, *216*, 5.
26. Zlokazov, V. B.; Chernyshev, V. V. *J. Appl. Crystallogr.* **1992**, *25*, 447.
27. Spek, A. L. *Acta Crystallogr., Sect. D* **2009**, *D65*, 148.
28. Groom, C. R.; Allen, F. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 662.