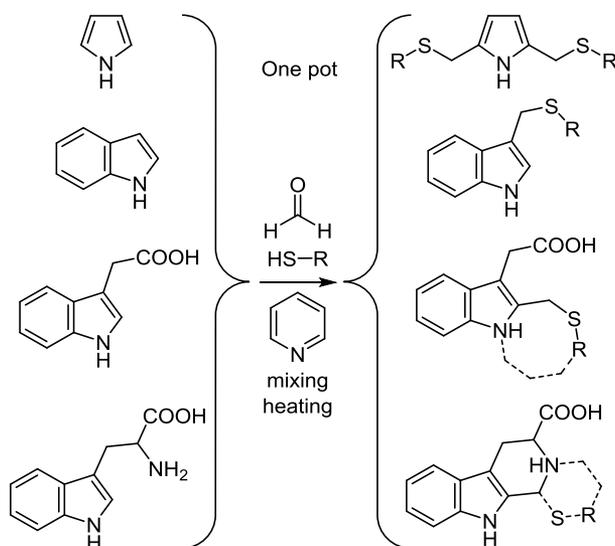


Однореакторное тиометилирование пиррола и индолов

Внира Р. Ахметова^{1*}, Данил В. Леонтьев¹,
Эльмира М. Галимова¹, Екатерина С. Мещерякова¹

¹ Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение
Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
пр. Октября, 141, Уфа 450075, Россия; e-mail: vnirara@mail.ru

Поступило 15.06.2023
Принято после доработки 15.09.2023



Осуществлена $C(sp^2)H$ -функционализация пиррола, индола, индолил-3-уксусной кислоты (гетероауксина) и 2-амино-3-(индол-3-ил)пропионовой кислоты (триптофана) однореакторной реакцией C -тиометилирования формальдегидом и меркаптанами в пиридине, одновременно играющем роль катализатора и растворителя. Показан синтез структурно разнообразных сульфанилметилиндолов в зависимости от природы реагентов.

Ключевые слова: гетероауксин, индол, пиррол, триптофан, формальдегид, S -нуклеофил, однореакторный синтез, тиометилирование.

Интерес к индольным биологически активным субстанциям^{1–9} – триптофану, гетероауксину, мелатонину, серотонину, индометацину – связан с их фармакологическими и антиоксидантными свойствами, а также свойствами регуляторов роста растений и агентов их стрессоустойчивости. Известны серосодержащие соединения на основе пирролов и индолов как природного происхождения (например, брассинин, фаллоидин), которые в основном являются биологически активными алкалоидами, так и синтетического происхождения (умифеновир, ТМС647055),¹⁰ которые проявляют свойства антибиотиков, антисептиков, антиоксидантов, сорбентов, фунгицидов и т. п.

Использование однореакторного синтеза серосодержащих производных пиррола и индолов открывает

удобный путь к получению соединений с полифункциональными свойствами. Известно, что подобные молекулы перспективны как полидентатные лиганды для металлокомплексов.¹¹ В литературе имеются данные о синтезах серосодержащих пирролов и индолов C -тиолированием,^{12–14} функционализацией серосодержащими аминами и альдегидами с последующей гетероциклизацией,^{15–17} а также трансформацией в тиометильные продукты в два этапа через хлорметильные,¹⁸ аминотильные,^{19,20} метилольные²¹ или альдегидные²² производные субстратов реакциями с S -нуклеофильными реагентами. Однако однореакторное C -тиометилирование пиррола и индолов не описано в литературе, хотя известно однореакторное $C(sp^2)H$ -тиометилирование карбонильных CH -кислот в

енольной форме смесью формальдегид–H₂S или альдегид–тиола²³ по α-положению. С учетом этого целью настоящего исследования было разработать условия одnoreакторного C-тиометилирования ароматических N-гетероциклов, таких как пиррол и индолы.

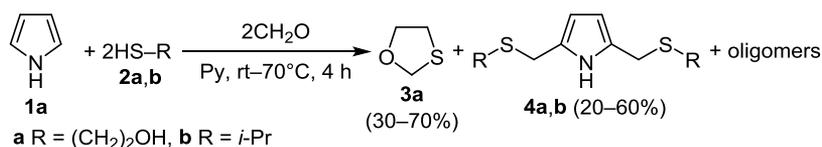
На примере пиррола (**1a**) изучена реакция в одно-реакторном режиме с формальдегидом и тиолами – 2-меркаптоэтанолом (**2a**) и пропан-2-тиолом (**2b**) (схема 1). Показано, что на реакцию C(sp²)-функционализации пиррола **1a** по положениям 2 и 5 влияют такие факторы, как порядок смешения, температура, растворитель, катализатор (табл. 1). Пиррол **1a** в присутствии сильных оснований подвергается тиометилированию с образованием трудноразделимой смеси 1,2(2,5)-дисульфанилметил- и 1,2,5-трисульфанилметил-замещенных пирролов (табл. 1, опыты 2, 4, 5, 8, 12, 15, 22), тогда как под действием кислот Льюиса подвергается осмолению (опыты 1, 3, 7, 11, 18, 19, 20). Селективная C(sp²)-функционализация пиррола проходит в присутствии пиридина (опыты 6, 9, 10, 13, 14, 16, 17,

23), возможно, это связано с тем, что, по сравнению с другими основаниями, константа кислотности пиридина pK_{aBH^+} 5.21²⁴ значительно выше чем, например, у триэтиламина – 11.01. Функционализация пиррола (**1a**) проходит также в эмульсии C₆H₁₄–H₂O с выходом целевого продукта **4a** 35–50% (опыты 10, 14, 16, 17). Реакция реализуется при смешении пиррола (**1a**) сначала с формальдегидом, а затем с меркаптаном (опыты 13, 14, 16, 17, 23) и несколько хуже в условиях многокомпонентной реакции (опыты 6, 9, 10, 21). В качестве побочного продукта наряду с целевыми продуктами во всех опытах образуется 1,3-оксатиолан (**3a**) (>30%) (схемы 1–4).

Для установления границ применимости метода изучено C-тиометилирование индола (**1b**) и его производных: гетероауксина (**1c**) и триптофана (**1d**).

Реакция прямого C(sp²)-тиометилирования индола (**1b**) протекает по положению 3 с низкой конверсией и низкой селективностью (<20%), основным продуктом в данных условиях является метиленбисиндол **3b**. В режиме ГХ/МС был обнаружен промежуточный

Схема 1

Таблица 1. Условия синтеза и выходы соединений **4a,b**

Опыт	Тиол	Порядок смешения	Растворитель	Катализатор	Продукт (выход, %)
1	2a	2a + CH ₂ O + 1a	H ₂ O	NaOH	Смола
2	2a	2a + CH ₂ O + 1a	H ₂ O	Et ₃ N	Смесь
3	2a	2a + CH ₂ O + 1a	H ₂ O	InCl ₃	Смола
4	2a	2a + CH ₂ O + 1a	MeOH	Et ₃ N	Смесь
5	2a	МКР*	H ₂ O	NaOBu	Смесь
6	2a	МКР	H ₂ O	Пиридин	4a (20)
7	2a	МКР	H ₂ O	Пиридин – AlCl ₃	Смола
8	2a	МКР	MeOH	Et ₃ N	Смесь
9	2a	МКР	Пиридин	–	4a (20)
10	2a	МКР	C ₆ H ₁₄ , H ₂ O	Пиридин	4a (45)
11	2a	МКР	C ₆ H ₁₄ , H ₂ O	Zn(OAc) ₂	Смола
12	2a	1a + CH ₂ O + 2a	H ₂ O	Et ₃ N	Смесь
13	2a	1a + CH ₂ O + 2a	Пиридин	–	4a (60)
14	2a	1a + CH ₂ O + 2a	C ₆ H ₁₄ , CHCl ₃ , EtOAc, H ₂ O	Пиридин	4a (35)
15	2a	1a + CH ₂ O + 2a	C ₆ H ₁₄ , CHCl ₃ , H ₂ O	Морфолин	Смесь
16	2a	1a + CH ₂ O + 2a	C ₆ H ₁₄ , CHCl ₃ , H ₂ O	Пиридин	4a (45)
17	2a	1a + CH ₂ O + 2a	C ₆ H ₁₄ , H ₂ O	Пиридин	4a (50)
18	2a	1a + CH ₂ O + 2a	C ₆ H ₁₄ , H ₂ O	Zn(OAc) ₂	Смола
19	2b	2b + CH ₂ O + 1a	H ₂ O	Zn(OAc) ₂	Смола
20	2b	МКР	H ₂ O	Zn(OAc) ₂	Смола
21	2b	МКР	C ₆ H ₁₄ , H ₂ O	Пиридин	Смесь
22	2b	1a + CH ₂ O + 2b	H ₂ O	Et ₃ N	Смесь
23	2b	1a + CH ₂ O + 2b	Пиридин	–	4b (35)
24	2b	1a + CH ₂ O + 2b	C ₆ H ₁₄ , CHCl ₃ , H ₂ O	Пиридин	Смесь

* МКР – многокомпонентная реакция.

Схема 2

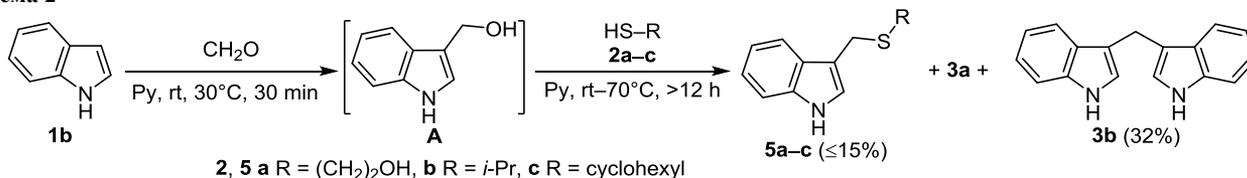
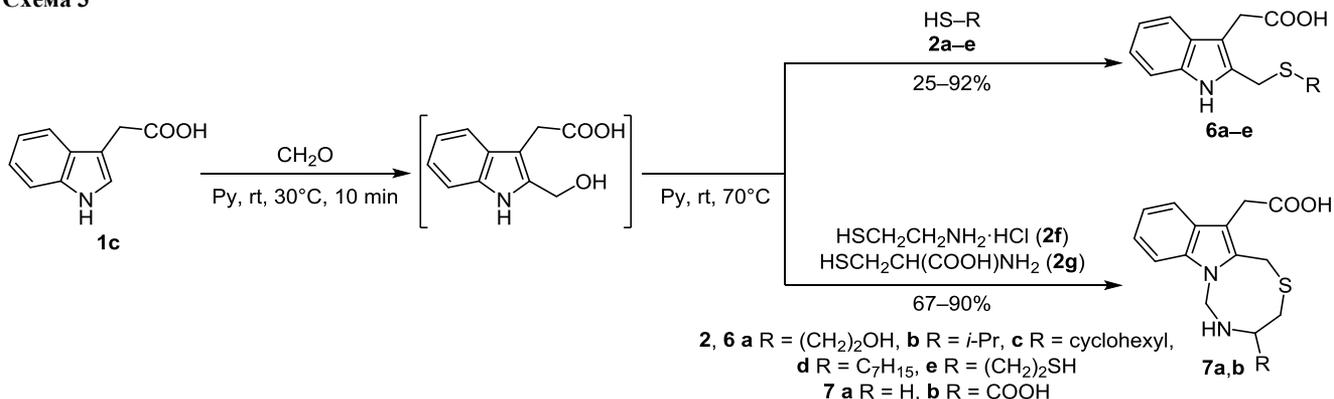


Схема 3



продукт **A** (m/z 147), который далее, очевидно, предпочтительней взаимодействует с индолом (**1b**), чем с меркаптаном, с образованием нецелевого метиленибисиндола **3b** с выходом 32% (схема 2). Продукт **5c** получен с выходом 15%, а соединения **5a,b** – в следовых количествах (3–5%). Параллельно 2-меркаптоэтанол (**2a**) при взаимодействии с формальдегидом образует 1,3-оксатиолан (**3a**).

В масс-спектрах соединений **5a,b** проявляются молекулярные массы: для соединения **5a** в масс-спектре высокого разрешения – m/z 206.0664 [M–H][–] (теоретическое значение m/z 206.0645), для соединения **5b** в спектре ГХ/МС – m/z 205 [M]⁺ (рис. S11, S12, файл сопроводительных материалов).

Реакционноспособным производным индола оказалась индолил-3-уксусная кислота (**1c**) (схема 3), известная своими природными рострегулирующими функциями растений как гормон гетероауксин.²⁵

При использовании 1,2-меркаптоэтанола (**2a**) многокомпонентная реакция гетероауксина (**1c**) реализуется в различных условиях (табл. 2). Оказалось, что реакция проходит в EtOAc в присутствии кислот Льюиса или SiO₂, однако наибольший выход целевого продукта **6a** достигается в смеси EtOAc–пиридин, 4:1 или в пиридине.

Таблица 2. Условия синтеза и выходы соединения **6a**

Порядок смешения	Растворитель	Катализатор	Выход, %
–	PhH	ZnCl ₂ ·2H ₂ O	20
МКР*	EtOAc	MgSO ₄	45
МКР	EtOAc	SiO ₂	75
МКР	Пиридин	–	50
1c + CH ₂ O + 2a	EtOAc–пиридин	–	98
1c + CH ₂ O + 2a	Пиридин	–	92

* МКР – многокомпонентная реакция.

При взаимодействии гетероауксина (**1c**) с формальдегидом и меркаптанами **2a–e** образуются соединения **6a–e** (табл. 3). Трансформация гетероауксина **1c** при взаимодействии с 1,2-меркаптоэтиламинами **2f,g** в конденсированные трициклические системы – тетрагидро-1*H*-1,4,6-тиадиозино[4,3-*a*]индолилуксусные кислоты **7a,b** – проходит в пиридине по пути амина- и тиометилирования с участием реакционных центров 2-C(sp²) и 1-NH субстрата.

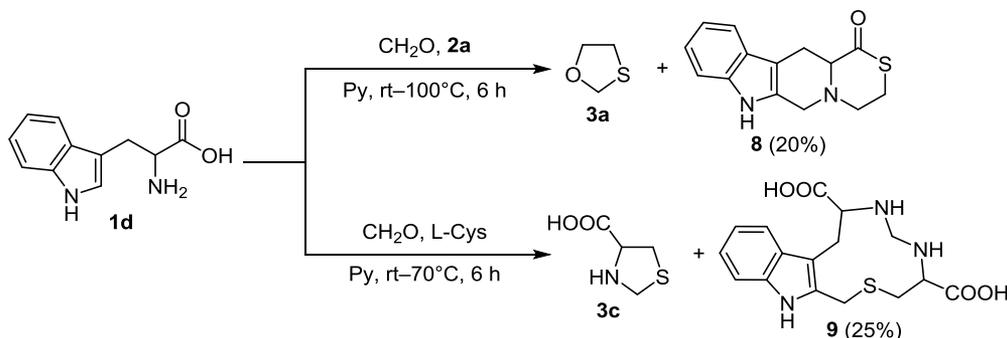
Реакция рацемического триптофана (**1d**) в однократных условиях при последовательном смешении реагентов приводит к гетероциклизации субстрата через образование дигидро-β-карболина, что характерно для молекул **1d** в реакциях с карбонильными соединениями.²⁶ Монотиолы не взаимодействуют с триптофаном в разработанных условиях вследствие их низкой реакционной способности, тогда как 2-меркаптоэтанол (**2a**) вступает в реакцию гетероциклизации с образованием тетрациклической конденсированной системы **8** с формированием дегидропиперидинового и 1,4-тиазианового циклов (схема 4).

Однако L-цистеин вступает в реакцию с триптофаном (**1d**) с образованием конденсированной макро-

Таблица 3. Время реакций получения и выходы соединений **6a–e** и **7a,b**

Тиол	Время, ч	Продукт	Выход, %
2a	4	6a	92
2b	12	6b	30
2c	12	6c	35
2d	6	6d	25
2e	6	6e	30
2f	2	7a	90
2g	2	7b	67

Схема 4



гетероциклической структуры **9**. Вероятно, реакция триптофана **1d** с формальдегидом проходит аналогично с образованием дигидро- β -карболина, который под действием аминокислоты подвергается рециклизации–внедрению по механизму, сходному для конденсированных пирролозагетероциклов.²⁷

Для всех полученных соединений **3a–c**, **4a,b**, **5c**, **6a–e**, **7a,b**, **8** в масс-спектрах высокого разрешения проявляется соответствующий квазимолекулярный ион. В спектрах ЯМР общим характеристическим сигналом для тиометилированных производных **4a,b**, **6a–e**, **7a,b**, **9** является метиленовая группа между атомом серы и N-гетероциклическим фрагментом, проявляющаяся в спектрах ЯМР ^1H в интервале 3.67–3.89 м. д., а в спектре ЯМР ^{13}C в области 31.22–34.39 м. д. в зависимости от заместителя. В случае гетероауксина (**1c**) характерный сигнал для метиленовой группы между индолом и карбоксильной группой у серосодержащих производных смещен в более сильное поле на $\Delta\delta$ 1–2 м. д. в спектрах ЯМР ^1H и на $\Delta\delta$ 10–30 м. д. в спектрах ЯМР ^{13}C . С целью отнесения сигналов ЯМР в спектре трициклического соединения **7a** были проведены гомо- и гетерокорреляционные эксперименты COSY, ^1H – ^{13}C HSQC, ^1H – ^{13}C HMBC. Согласно эксперименту ^1H – ^{13}C HSQC, найдены следующие корреляции ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$): 2.92/29.5, 3.05/55.2, 3.66/31.1, 4.00/57.9 и т. д. (рис. 1a). Отнесения сигналов с учетом спин-спиновых взаимодействий в спектрах COSY и ^1H – ^{13}C HMBC представлены на рис 1b. Гетероядерные взаимодействия в спектре ^1H – ^{13}C HMBC метиленовых атомов углерода при карбоксильной группе CH_2COOH с метиленовыми атомами водорода группы CH_2N , а также карбонильного атома углерода с метиленовыми атомами водорода группы CH_2S наблюдаются, вероятно, как резуль-

тат образования ассоциатов из молекул **7a** (рис. 1c). Очевидно, в растворе ДМСО- d_6 происходит образование цвиттер-иона взаимодействием аминогруппы одной молекулы с карбоксильной группой другой молекулы, что приводит к сближению в пространстве метиленовых групп соседних молекул. Как результат, вследствие образования цвиттер-иона $-\text{NH}_2/\text{COO}^-$ в спектре ЯМР ^1H кислотный протон при карбоксильной группе смещен в более сильное поле.

Кристаллы соединения **3c**, полученные выращиванием из ДМСО- d_6 (рис. S3, S4, файл сопроводительных материалов), отличаются от ранее описанных кристаллов (*R*)-1,3-тиаколидин-3-иум-4-карбоксилата (NELSEC), выращенных из H_2O . Молекула **3c**, как и ранее описанная молекула, кристаллизуется в форме цвиттер-иона, однако значения геометрических параметров в структуре отличаются от литературных данных.²⁸ Так, N,S-содержащий гетероцикл принимает конформацию "конверт", отклонение атома серы от средней плос-

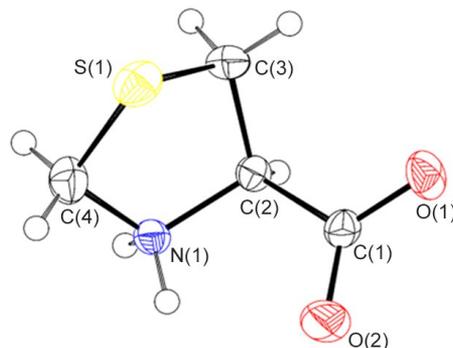


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **3c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

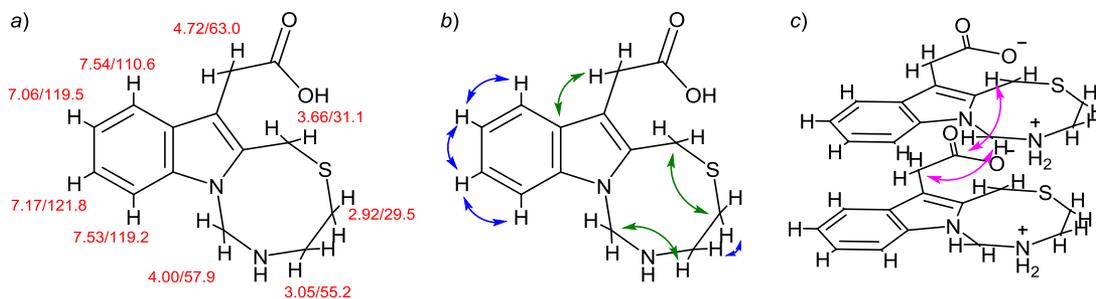


Рисунок 1. a) Гетероядерные корреляции сигналов в спектре ^1H – ^{13}C HSQC, b) спин-спиновые взаимодействия в спектрах COSY (синие стрелки) и ^1H – ^{13}C HMBC (зеленые стрелки), c) межмолекулярные взаимодействия в спектре ^1H – ^{13}C HMBC (розовые стрелки) соединения **7a**.

кости N(1)–C(2)–C(3)–C(4) составляет 0.861(2) Å. В кристаллах описанного (*R*)-тиопролина между молекулами формируются водородные связи N–H···O, которые в молекуле **3c** меньше, по сравнению с литературными данными,²⁸ и составляют соответственно 2.06(2) и 1.78(3) Å для связей N(1)–H(1b)···O(2) и N(1)–H(1a)···O(1). Кроме того, описанный в статье²⁸ короткий контакт S···S имеет большую длину по сравнению с аналогичным контактом в кристаллах **3c**.

Таким образом, разработаны условия прямого *S*-тиометилирования пиррола и индолов в пиридине. Показано, что, в зависимости от природы индолов и тиолов, реакция проходит либо как C(sp²)N-функционализация (пиррола, индола, гетероауксина), либо как гетероциклизация с участием одновременно групп C(sp²)N и NH или групп C(sp²)N и OH субстратов (гетероауксина, триптофана).

Экспериментальная часть

Одномерные спектры ЯМР ¹H, ¹³C (400 и 500, 100 и 125 МГц соответственно), двумерные спектры COSY и ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBSC зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance 400 и Bruker Avance 500 в CDCl₃, DMSO-*d*₆ и D₂O, внутренний стандарт TMC. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Bruker Maxis impact ионизации электро-распылением, напряжение на капилляре 3.5 кВ, температура 200°C, скорость потока при вводе растворенного образца – 3 мкл/мин, элюенты: MeCN (по умолчанию, если не указан другой элюент), H₂O, 20% водный метанол или DMSO. В режиме детектирования положительно заряженных ионов зафиксированы квазимолекулярные массы [M+H]⁺, [M+Na]⁺, [M+K]⁺ или [2M+H]⁺. В режиме детектирования отрицательно заряженных ионов зафиксированы квазимолекулярные массы [M–H][–] или [2M–H][–]. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-А), элюент гексан–EtOAc, 1:2, проявление парами иода. Соединения **7a**, **8**, **9** получены в чистом виде без очистки. Для колоночной хроматографии использован силикагель КСК (100–200 мкм). Контроль за чистотой полученных соединений осуществлен с помощью ТСХ, ГХ/МС и масс-спектрометрии высокого разрешения. Масс-спектры соединений **4b**, **5b,c** выполнены в режиме ГХ/МС на хроматографе Shimadzu GC2010 с масс-спектрометрическим детектором GCMS-QP2010 Ultra в условиях химической ионизации при атмосферном давлении с капиллярной колонкой Supelco, газ-носитель гелий. Температура инжектора и интерфейса 260°C, ионного источника 200°C, элюент MeCN или EtOAc.

Получение *S*-тиометилированных *N*-гетероциклов **4a,b, **5c**, **6a–e**, **7a,b**, **8**, **9** (общая методика).** В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, при комнатной температуре последовательно загружают 2 мл пиридина, 1 ммоль *N*-гетероцикла, избыток (1.5–2 ммоль) 37% формальдегида, перемешивают при 30°C. Через 10–15 мин смесь начинают нагревать и спустя полминуты добавляют 1 ммоль (2 ммоль для

пиррола (**1a**)) тиола **2a–g**. Реакционную смесь перемешивают при температуре 70°C в течение 4–12 ч. Реакционную смесь отмывают от пиридина C₆H₁₄, оставляют сушить на воздухе и далее очищают колоночной хроматографией (элюенты гексан, CHCl₃, EtOAc, EtOH).

1,3-Оксатиолан (3a**).**²⁹ Выход 30–70%. Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 33.6 (SCH₂CH₂); 61.6 (OCH₂CH₂); 65.6 (OCH₂S).

Ди(1*H*-индол-3-ил)метан (3b**).**^{10,30} Выход 32%. Масс-спектр (ГХ/МС), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 246 [M]⁺.

Тиазолиндин-4-карбоксилат (3c**).**^{28,31} Оранжевые кристаллы (высаждение из DMSO-*d*₆). Т. пл. 204–206°C.

2,2'-{[(1*H*-Пиррол-2,5-диил)бис(метилен)]бис(сульфандиил)}бис(этан-1-ол) (4a**).** Выход 150 мг (60%), коричневое масло. *R*_f 0.18. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.67 (4H, т, ³*J* = 5.8, HOCH₂CH₂); 3.66 (4H, т, ³*J* = 5.8, SCH₂CH₂); 3.75 (4H, с, SCH₂Ar); 3.83 (2H, с, OH); 5.93 (2H, д, ³*J* = 2.4, H Ar); 8.77 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 28.7 (SCH₂CH₂); 34.4 (SCH₂Ar); 60.7 (HOCH₂CH₂); 108.1 (CH Ar); 128.1 (C Ar). Найдено, *m/z*: 270.0593 [M+Na]⁺. C₁₀H₁₇NNaO₂S₂. Вычислено, *m/z*: 270.0593.

2,5-Бис(изопропил)сульфанилметил-1*H*-пиррол (4b**).** Выход 80 мг (35%), коричневое масло. *R*_f 0.78. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.23 (12H, д, ³*J* = 6.5, CH₃); 2.76 (2H, м, CH); 3.75 (4H, с, SCH₂Ar); 5.89 (2H, д, ³*J* = 2.5, H Ar); 8.49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 23.1 (CH₃); 27.7 (CH); 34.3 (SCH₂Ar); 107.3 (CH Ar); 124.1 (C Ar). Масс-спектр (ГХ/МС), *m/z*: 243 [M]⁺.

3-[(Циклогексилсульфанил)метил]-1*H*-индол (5c**).** Выход 30 мг (15%), красное масло. *R*_f 0.95 (EtOAc). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃ + EtOAc), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.29 (4H, т, ³*J* = 7.3, CH₂); 2.06 (3H, с, CH, CH₂); 3.27 (1H, с, NH); 4.12–4.16 (2H, м, SCH₂Ar); 5.29–5.51 (4H, м, CH₂); 7.05–7.25 (3H, м, H Ar); 7.37–7.46 (1H, м, H Ar); 7.59–7.65 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃ + EtOAc), δ, м. д.: 25.9; 26.1; 69.6 (CH₂); 33.4 (SCH₂Ar); 69.2 (CH); 102.7; 125.6; 127.5; 136.1 (C Ar); 109.6; 119.4; 119.8; 122.2 (CH Ar). Масс-спектр (ГХ/МС), *m/z*: 245 [M]⁺.

2-(2-[(2-Гидроксиэтил)сульфанил]метил)-1*H*-индол-3-ил)уксусная кислота (6a**).** Выход 240 мг (92%), бесцветный порошок. *R*_f 0.33. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.51 (2H, т, ³*J* = 5.8, HOCH₂CH₂); 3.45 (2H, т, ³*J* = 5.8, SCH₂CH₂); 3.75 (2H, с, SCH₂Ar); 4.15 (2H, м, ArCH₂COOH); 5.08 (1H, с, NH); 5.08 (2H, с, OH); 7.15 (1H, т, ³*J* = 7.3, H Ar); 7.24 (1H, т, ³*J* = 7.5, H Ar); 7.36 (1H, д, ³*J* = 8.0, H Ar); 7.58 (1H, д, ³*J* = 7.5, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 30.9 (SCH₂CH₂); 33.4 (SCH₂Ar); 47.7 (ArCH₂COOH); 61.3 (HOCH₂CH₂); 108.1; 127.0; 128.4; 135.8 (C Ar); 110.2; 119.3; 120.1; 122.4 (CH Ar); 176.2 (COOH). Найдено, *m/z*: 266.0759 [M+H]⁺. C₁₃H₁₆NO₃S. Вычислено, *m/z*: 266.0845.

2-{2-[(Изопропилсульфанил)метил]-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота (6b**).** Выход 80 мг (30%), желтое масло. *R*_f 0.33 (гексан–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.30 (6H, д, ³*J* = 4.5, CH₃); 3.12–

3.22 (1H, м, CH); 3.69 (2H, с, SCH₂Ar); 3.76 (2H, т, ³J = 6.5, ArCH₂COOH); 4.83 (1H, с, NH); 4.91 (1H, с, NH₂⁺/COO⁻); 7.10 (1H, т, ³J = 7.3, H Ar); 7.16 (1H, т, ³J = 7.3, H Ar); 7.36 (1H, д, ³J = 8.0, H Ar); 7.56 (1H, д, ³J = 7.5, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 23.6 (CH₃); 31.5 (SCH₂Ar); 34.2 (CH); 34.6 (ArCH₂COOH); 108.7; 126.7; 128.5; 135.9 (C Ar); 109.9; 119.1; 119.9; 122.2 (CH Ar); 176.3 (COOH). Найдено, *m/z*: 264.0956 [M+H]⁺. C₁₄H₁₈NO₂S. Вычислено, *m/z*: 264.1053.

2-{2-[(Циклогексилсульфанил)метил]-1H-индол-3-ил}уксусная кислота (6с). Выход 100 мг (35%), оранжевое масло. *R_f* 0.63 (EtOAc). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.24–1.50 (8H, м, CH₂); 1.89 (1H, д, ³J = 13, CH); 2.01–2.20 (2H, м, CH₂); 2.93 (1H, с, NH); 3.81 (2H, с, SCH₂Ar); 4.77 (2H, с, ArCH₂COOH); 5.20 (1H, с, NH₂⁺/COO⁻); 7.17 (1H, т, ³J = 7.5, H Ar); 7.27 (1H, т, ³J = 7.8, H Ar); 7.43 (1H, д, ³J = 8.0, H Ar); 7.62 (1H, д, ³J = 7.5, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 25.7; 26.1; 42.8 (CH₂); 33.4 (SCH); 34.0 (SCH₂Ar); 64.5 (ArCH₂COOH); 107.6; 126.6; 128.2; 136.1 (C Ar); 110.0; 119.2; 119.9; 122.2 (CH Ar); 177.4 (COOH). Найдено, *m/z*: 326.1194 [M+Na]⁺. C₁₇H₂₁NNaO₂S. Вычислено, *m/z*: 326.1185.

2-{2-[(Гептилсульфанил)метил]-1H-индол-3-ил}уксусная кислота (6д). Выход 80 мг (25%), желтое масло. *R_f* 0.5. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.91 (3H, т, ³J = 7.0, CH₃); 1.22–1.40 (6H, м, CH₂); 1.50–1.53 (2H, м, CH₂); 1.62–1.69 (4H, м, CH₂); 3.80 (2H, с, SCH₂Ar); 4.82 (1H, с, NH); 4.95 (1H, с, COOH); 5.17 (2H, с, ArCH₂COOH); 7.17 (1H, т, ³J = 7.5, H Ar); 7.27 (1H, т, ³J = 7.8, H Ar); 7.42 (1H, д, ³J = 8.0, H Ar); 7.62 (1H, д, ³J = 7.5, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 14.1 (CH₃); 22.6; 28.7; 28.9; 28.9; 29.9 (CH₂); 30.7 (SCH₂CH₂); 31.8 (SCH₂Ar); 47.6 (ArCH₂COOH); 107.7; 126.7; 128.2; 136.2 (C Ar); 109.9; 119.2; 120.0; 122.3 (CH Ar); 177.1 (COOH). Найдено, *m/z*: 320.1656 [M+H]⁺. C₁₈H₂₆NO₂S. Вычислено, *m/z*: 320.1679.

(2-[(2-Сульфанилэтил)сульфанил]метил)-1H-индол-3-ил}уксусная кислота (6е). Выход 52 мг (30%), оранжевое масло. *R_f* 0.11 (гексан–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.72 (1H, с, SH); 2.93 (2H, т, ³J = 7.5, HSC₂H₂CH₂); 3.02 (2H, т, ³J = 6.3, SCH₂CH₂); 3.82 (2H, с, SCH₂Ar); 5.72 (2H, с, ArCH₂COOH); 5.77 (1H, с, COOH); 5.80 (1H, с, NH); 7.18 (1H, т, ³J = 7.3, H Ar); 7.35 (1H, д, ³J = 6.0, H Ar); 7.65 (1H, д, ³J = 7.5, H Ar); 7.77 (1H, т, ³J = 7.5, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 25.3 (HSC₂H₂CH₂); 30.7 (SCH₂CH₂); 31.4 (SCH₂Ar); 39.1 (ArCH₂COOH); 108.4; 123.5; 127.3; 136.1 (C Ar); 111.4; 118.9; 119.6; 122.1 (CH Ar); 176.3 (COOH). Найдено, *m/z*: 280.0692 [M–H]⁻. C₁₃H₁₄NO₂S₂. Вычислено, *m/z*: 280.0471.

(3,4,5,6-Тетрагидро-1H-[1,4,6]тиадиазоцино[4,3-*a*]-индол-12-ил)уксусная кислота (7а). Выход 250 мг (90%), бесцветный порошок. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.91 (2H, д, ³J = 5.0, SCH₂CH₂); 3.05 (2H, с, NHCH₂CH₂); 3.62–3.72 (3H, м, SCH₂Ar, NH); 4.00 (2H, с, NCH₂NH); 4.71 (2H, с, ArCH₂COOH); 7.07 (1H, т, ³J = 6.0, H Ar); 7.17 (1H, т, ³J = 6.0, H Ar); 7.34 (1H, с, COOH); 7.54 (2H, д, ³J = 8.0,

H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 29.6 (SCH₂CH₂); 31.2 (SCH₂Ar); 55.3 (NHCH₂CH₂); 58.0 (NCH₂NH); 63.1 (ArCH₂COOH); 108.5; 128.2; 128.5; 136.8 (C Ar); 110.9; 119.4; 119.7; 122.0 (CH Ar); 173.5 (COOH). Найдено, *m/z*: 299.0845 [M+Na]⁺. C₁₄H₁₆N₂NaO₂S. Вычислено, *m/z*: 299.0825.

12-(Карбоксиметил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-[1,4,6]-тиадиазоцино[4,3-*a*]-индол-4-илуксусная кислота (7б). Выход 210 мг (67%), желтое масло. *R_f* 0.5 (гексан–EtOAc–пиридин, 1:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆ + EtOAc + Py), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.17 (2H, д, ³J = 5.0, SCH₂CH); 3.67 (2H, д, ³J = 6.5, SCH₂Ar); 4.03 (2H, с, COOH); 4.05 (2H, т, ³J = 3.8, NCH₂NH); 4.36 (1H, т, ³J = 5.0, CH₂CH(NH)COOH); 4.85 (2H, с, ArCH₂COOH); 5.49 (1H, с, NH); 7.07 (1H, т, ³J = 7.5, H Ar); 7.17 (1H, т, ³J = 7.5, H Ar); 7.53 (1H, д, ³J = 8.0, H Ar); 7.59 (1H, д, ³J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆ + EtOAc + Py), δ, м. д.: 31.2 (SCH₂CH); 32.9 (SCH₂Ar); 56.7 (ArCH₂COOH); 60.2 (CH₂CH(NH)COOH); 64.0 (NCH₂NH); 108.7; 124.7; 128.0; 136.8 (C Ar); 110.9; 119.4; 119.7; 122.0 (CH Ar); 172.3; 173.4 (COOH). Найдено, *m/z*: 321.0914 [M+H]⁺. C₁₅H₁₇N₂O₄S. Вычислено, *m/z*: 321.0904.

3,4,6,7,12,12а-Гексагидро-1H-[1,4]тиазино[4',3':1,6]-пиридо[3,4-*b*]-индол-1-он (8). Продукт экстрагируют от смол EtOH и упаривают. Выход 50 мг (20%), оранжевое масло. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆ + EtOH), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.61–2.69 (2H, м, CH₂); 3.51–3.60 (3H, м, CH, CH₂); 4.01–4.12 (2H, м, CH₂); 4.21–4.28 (2H, м, CH₂); 6.95 (1H, т, ³J = 7.5, H Ar); 7.02 (1H, т, ³J = 7.3, H Ar); 7.28 (1H, д, ³J = 7.5, H Ar); 7.38 (1H, д, ³J = 8.0, H Ar); 10.82 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆ + EtOH), δ, м. д.: 33.7 (CH₂CH₂S); 41.6 (ArCH₂CH); 44.9 (ArCH₂N); 60.0 (NCH₂CH₂); 61.8 (CH); 105.2; 127.1; 132.5; 136.4 (C Ar); 111.3; 117.8; 118.8; 120.9 (CH Ar); 174.7 (CH(O)S). Найдено, *m/z*: 259.0798 [M+H]⁺. C₁₄H₁₅N₂O₂S. Вычислено, *m/z*: 259.0900.

3,4,5,6,7,8,9,14-Октагидро-1H-[1]тиа[4,6]диазациклоундецино[10,9-*b*]-индол-4,8-дикарбоксильная кислота (9). Продукт экстрагируют от смол EtOH и упаривают. Выход 10 мг (25%), оранжевое масло. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, D₂O + ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.90 (2H, с, NH); 2.14–2.21 (3H, м, CH₂CH(NH)COOH, SCH₂CH); 3.12 (2H, д, ³J = 6.5, ArCH₂CH(NH)COOH); 3.89 (3H, с, SCH₂Ar, CH₂CH(NH)COOH); 4.19 (2H, д, ³J = 6.5, HNCH₂NH); 6.99 (1H, м, H Ar); 7.12 (1H, м, H Ar); 7.37 (1H, м, H Ar); 7.40–7.44 (1H, м, H Ar); 7.93 (1H, с, NH); 8.00 (1H, с, COOH); 8.09 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, D₂O + ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 33.3 (SCH₂CH); 33.8 (SCH₂Ar); 45.3 (ArCH₂CH(NH)COOH); 49.7; 60.9 (CH₂CH(NH)COOH); 64.3 (HNCH₂NH); 107.8; 131.5; 132.7; 133.1 (C Ar); 111.7; 121.2; 125.8; 130.9 (CH Ar); 162.5; 163.5 (COOH). Найдено, *m/z*: 349.0902 [M]⁺. C₁₆H₁₉N₃O₄S. Вычислено, *m/z*: 349.1096.

Рентгеноструктурный анализ соединения 3с выполнен на дифрактометре Agilent XCalibur (Gemini, Eos). Кристаллы выращены из ДМСО-*d*₆. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2304060).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, а также масс-спектры соединений **3a,b**, **4a,b**, **5a-c**, **6a-e**, **7a,b**, **8**, **9** и данные рентгеноструктурного анализа соединения **3c**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена в рамках государственного задания FMRS-2022-0079.

Структурные исследования соединений **3a,b**, **4a,b**, **5a-c**, **6a-e**, **7a,b**, **8**, **9** проведены в Центре коллективного пользования "Агидель" при Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Список литературы

- Fatemeh, G.; Sajjad, M.; Niloufar, R.; Neda, S.; Leila, S.; Khadijeh, M. *J. Neurology* **2022**, 269, 205.
- Wang, L.; Pan, Y.; Ye, C.; Guo, L.; Luo, S.; Dai, S.; Chen, N.; Wang, E. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2021**, 131, 489.
- Johnson, H. E.; Crosby, D. G. *Org. Synth.* **1964**, 44, 64.
- Шибаяева, Т. Г.; Марковская, Е. Ф.; Мамаев, А. В. *Журн. общ. биологии* **2017**, 78, 46.
- Князькин, И. В. *Успехи геронтол.* **2007**, 21, 74.
- Lucas, S. *Headache* **2016**, 56, 436. DOI: 10.1111/head.12769 PMID 26865183
- Tabet, N.; Naji, T.; Feldman, H. *Cochrane Database Systematic Review* **2002**, 2, CD003673.
- Azmitia, E. C. *Handbook Behavioral-Neurosciences*; 2020, vol. 31, p. 3.
- Dürk, T.; Panther, E.; Müller, T.; Sorichter, S.; Ferrari, D.; Pizzirani, C.; Di Virgilio, F.; Myrtek, D.; Norgauer, J.; Idzko, M. *Int. Immunol.* **2005**, 17, 599.
- Zhang, M.-Z.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 89, 421.
- Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 1200.
- Ananikov, V. P.; Khemchyan, L. L.; Ivanova, Yu. V.; Bukhtivarov, V. I.; Sorokin, A. M.; Prosvirin, A. M.; Vatsadze, S. Z.; Medved'ko, A. V.; Nuriev, V. N.; Dilman, A. D.; Levin, V. V.; Koptyug, I. V.; Kovtunov, K. V.; Zhivonitko, V. V.; Likholobov, V. A.; Romanenko, A. V.; Simonov, P. A.; Nenajdenko, V. G.; Shmatova, O. I.; Muzalevskiy, V. M.; Nechaev, M. S.; Asachenko, A. F.; Morozov, O. S.; Dzhevakov, P. B.; Osipov, S. N.; Vorobyeva, D. V.; Topchiy, M. A.; Zotova, M. A.; Ponomarenko, S. A.; Borshchev, O. V.; Luponosov, Yu. N.; Rempel, A. A.; Valeeva, A. A.; Stakheev, A. Yu.; Turova, O. V.; Mashkovsky, I. S.; Sysolyatin, S. V.; Malykhin, V. V.; Bukhtivarova, G. G.; Terent'ev, A. O.; Krylov, I. B. *Russ. Chem. Rev.* **2014**, 83, 885.
- Rakitin, O. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 837.
- Sharipov, M. Yu.; Krylov, I. B.; Karpov, I. D.; Vasilkova, O. V.; Oleksienko, A. M. V.; Terent'ev, A. O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 531.
- Kuzu, E.; Kuzu, B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, 59, 80.
- Kiamehr, M.; Khademi, F.; Jafari, B.; Langer, P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 392.
- Grozav, A. N.; Fedoriv, M. Z.; Chornous, V. A.; Palamar, A. A.; Bratenko, M. K.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 435.
- De Lucchi, O.; Miotti, U.; Modena, G. *ChemInform* **1992**, 23, 03-294.
- Kim, I. T.; Elsenbaumer, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1087.
- Kreutzkamp, N.; Oei, H. Y.; Peschel, H. *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1971**, 304, 649.
- Nirogi, R.; Reddy, T.; Konda, J.; Reballi, V.; Gudla, P.; Kambhampati, R.; Khagga, M. *Pharma Chem.* **2012**, 4, 1567.
- Thielmann, T.; Güntert, M.; Köpsel, M.; Werkhoff, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4507.
- Akhmetova, V. R.; Akhmadiev, N. S.; Starikova, Z. A.; Tulyabaev, A. R.; Mescheryakova, E. S.; Ibragimov, A. G. *Tetrahedron* **2015**, 71, 7722.
- Гордон, А.; Форд, Р. *Спутник химика*; Мир: Москва, 1976, с. 73.
- Unger, T. A. *Pesticide Synthesis Handbook*; 1996, p. 458.
- Almeida, M. C.; Resende, D. I. S. P.; da Costa, P. M.; Pinto, M. M. M.; Sousa, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 209, 112945.
- Voskressensky, L. G.; Borisova, T. N.; Babakhanova, M. L.; Chervyakova, T. M.; Titov, A. A.; Novikov, R. A.; Toze, F.; Dang, T. A.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 639.
- Grant, N.; Ward, M. F.; Jaspars, M.; Harrison, W. T. A. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2001**, E57, o697.
- Conde-Caprace, G.; Collin, J. E. *Org. Mass Spectrom.* **1972**, 6, 415.
- Maciejewska, D.; Szpakowska, I.; Wolska, I.; Niemyjska, M.; Mascini, M.; Maj-Zurawska, M. *Bioelectrochemistry* **2006**, 69, 1.
- Jagtap, R. M.; Thorat, S. H.; Gonnade, R. G.; Khan, A. A.; Pardeshi, S. K. *New J. Chem.* **2018**, 42, 1078.