

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*На правах рукописи*



**Аксенова Анна Андреевна**

**НОВЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ НА  
ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ 2-(3-ОКСОИНДОЛИН-2-ИЛ)-  
АЦЕТОНИТРИЛОВ В ПРИСУТСТВИИ ОСНОВАНИЙ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

кандидат химических наук

**Арутюнов**

**Николай Аразович**

Ставрополь – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| Введение.....  | 3   |
| Глава 1. Синтез, модификация и использование производных<br>4-хинолонов для получения аналогов природных<br>алкалоидов (литературный обзор)..... | 10  |
| 1.1 Реакции расширения пиррольного цикла индолов..   | 11  |
| 1.2 Аннелирование пиридинового цикла к<br>анилинам.....  | 21  |
| 1.3 Методы сборки 4-пиридинового цикла на основе<br>ациланилидов.....  | 30  |
| 1.4 Синтез 4-хинолонов на основе производных<br>нитробензола.....  | 33  |
| 1.5 Синтез 4-хинолонов на основе производных<br>ацетилена.....   | 36  |
| Глава 2. Обсуждение результатов.....   | 46  |
| 2.1 Реакция 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов со<br>щелочью.....   | 46  |
| 2.2 Новый метод синтеза <i>N</i> -алкил-2,3-диарил-4-<br>хинолонов.....  | 53  |
| 2.3 Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-<br>ил)ацетонитрилов с карбонильными соединениями в<br>условиях основного катализа.....              | 59  |
| 2.4 Новый метод синтеза 2-арилхинолин-4(1 <i>H</i> )-онов...   | 67  |
| Глава 3. Экспериментальная часть.....  | 71  |
| Заключение (выводы).....   | 107 |
| Список литературы.....   | 109 |

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования.**

Прогресс в области современной медицинской химии в значительной степени зависит от прогресса в области тонкого органического синтеза, который, в первую очередь, обусловлен постоянным совершенствованием методологии последнего путем расширения набора методов создания связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. Постоянное усложнение синтетических задач, которые ставятся фармацевтической промышленностью и медицинской химией, требует создания новых подходов к конструированию органических молекул, содержащих значительное количество функциональных групп с определенным взаимным расположением. Учитывая это, проблема разработки эффективных синтетических методов, приводящих к усложнению углеродного скелета молекулы и увеличению количества функциональных групп и циклов в минимальное число стадий, не потеряла своей актуальности. При этом возникновение концептуально новых методов практически всегда является следствием фундаментальных исследований реакционной способности, которые, таким образом, оказываются движущей силой развития органического синтеза и смежных с ним областях, таких как медицинская химия.

На протяжении долгого времени в нашей лаборатории основным является развитие подхода, связанного с нестандартной реакционной способностью алифатических нитросоединений, который реализуется в этой работе. Важным является исследование синтетического потенциала соединений, полученных, используя нестандартную реакционную способность, в том числе, нитросоединений. Поэтому данная работа направлена на создание новых, оригинальных синтетических подходов на основе реакции непредельных нитросоединений с индолами и исследования синтетических возможностей образующихся в ходе нее 3*H*-индол-3-онов в реакциях формального [4+2] и [3+2] циклоприсоединения с последующим [1,2] сдвигом арильной группы. Это позволяет создавать большие библиотеки соединений различного строения,

содержащих фрагменты, которые интересны с позиции медицинской химии, включая близкие к природным соединениям. Прикладной составляющей является синтез соединений интересных как с точки зрения биологической активности, так и в качестве билдинг-блоков для создания более сложных структур.

**Целью данной работы** является поиск новых химических трансформаций 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] и 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с различными основаниями в присутствии или отсутствии дополнительных нуклеофильных реагентов.

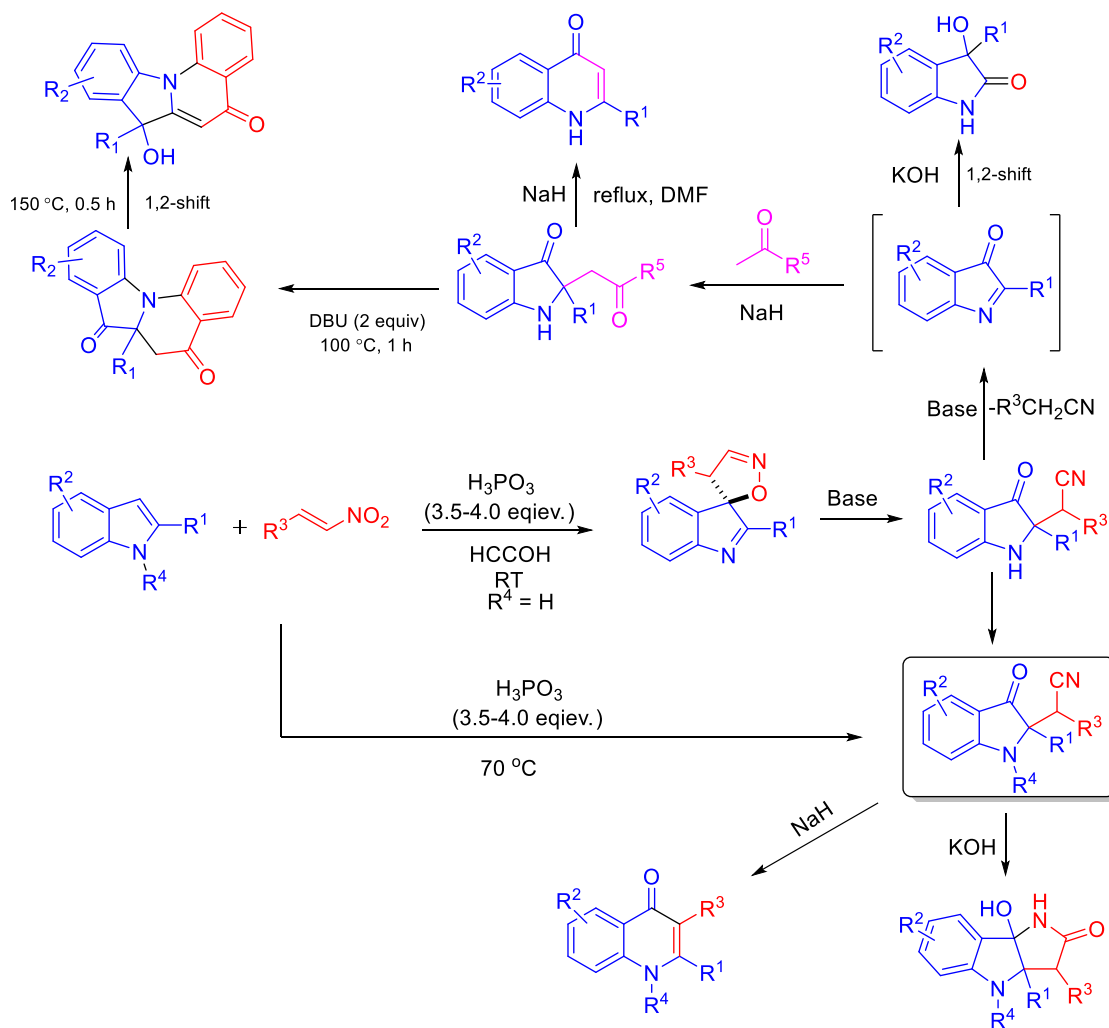
Для достижения указанной цели исследования были сформулированы следующие **задачи**:

- 1 Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, не содержащих заместителей на атоме азота, их синтетических предшественников - 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] со щелочью.
- 2 Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, содержащих заместителей на атоме азота, со щелочью.
- 3 Исследование перегруппировки 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в 4-хинолоны под действием сильных оснований.
- 4 Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с карбонильными соединениями в условиях основного катализа.
- 5 Разработка метода превращения 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в 4-хинолоны, используя их реакцию с карбонильными соединениями в присутствии основания.
- 6 Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с *o*-нитроацетофенонами в присутствии основания.

**Научная новизна, теоретическая и практическая значимость.** Диссертация посвящена исследованию синтетического потенциала 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] - соединений, образующихся в ходе недавно открытой в нашей лаборатории реакции замыкания изоксазольного цикла [1-3], а также продуктов их перегруппировки - 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов [4-

5]. А именно, исследованию их трансформаций под действием оснований. Этим обстоятельством и определяется ее новизна и оригинальность. Было показано, что направление таких реакций зависит от наличия (отсутствия) заместителя на атоме азота 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов (схема 1).

Схема 1



При отсутствии заместителя происходит элиминирование бензилцианидного заместителя и образующиеся промежуточные 2-замещенные-3*H*-индол-3-оны вступают в последующие реакции с имеющимся в реакционной смеси нуклеофилом. При наличии заместителя на атоме N-1, учитывая, что бензильный протон является наиболее кислым в молекуле, протекает его отрыв, если сила основания достаточна, или нуклеофильная атака, что в любом случае приводит к внутримолекулярной реакции.

Создан новый синтетический подход к 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло [3,2-*b*]индолам, основанный на внутримолекулярной циклизации легкодоступных 2-(3-

оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием щелочи. Показано, что реакция протекает гладко только при наличии на атоме азота индолинового фрагмента алкильного заместителя. Исходные соединения, не содержащие такой заместитель, подвергались другой трансформации, включающей экструзию молекулы фенилацетонитрила с последующим 1,2-арильным сдвигом и образованием 3-гидроксииндолин-2-онов.

Разработана удобная, легко масштабируемая синтетическая последовательность, которая позволяет получить различные неизвестные ранее *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолоны путем расширения цикла в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилах. Разработана общая методика прямого *N*-алкилирования 2,2-дизамещенных-3-индолинонов в условиях синтеза 4-хинолонов, что увеличивает синтетическую значимость метода.

Найдена эффективная стратегия получения 2-(2-оксо-(арил/алкил)этил)-2-(арил/алкил)индолин-3-онов. Основываясь на этом методе, разработана синтетическая последовательность для получения в одну стадию ранее неизвестных тетрациклических *N*-конденсированных индолохинолонов, объединяющих в своем скелете два весьма перспективных для поиска противоопухолевых препаратов фармакофорных фрагмента.

Разработан новый метод синтеза 2-арил-4-(1*H*)-хинолонов, основанный на оригинальной перегруппировке фенацилзамещенных индоксолов, генерируемых *in situ* из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов. Данный метод расширяет методологию функционализации циклических ацилиминов на примере 3*H*-индол-3-онов, позволяя осуществить расширение 3-индолонового цикла до 4-пиридонового, что приводит к образованию структур, интересных для дальнейших исследований биологической активности.

### **Методология и методы диссертационного исследования.**

В данной работе использовались классические методы синтетической органической химии, а для установления строения полученных веществ современные физико-химические: как-то, методы ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии и

масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа. В основе диссертации лежит исследование синтетического потенциала 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] - соединений, образующихся в ходе недавно открытой в нашей лаборатории реакции замыкания изоксазольного цикла, а также продуктов их перегруппировки - 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов. Все условия представленных превращений были тщательно оптимизированы. Для разделения реакционных смесей и очистки синтезированных соединений использовались методы колоночной хроматографии и перекристаллизации.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Метод синтеза 3-арил-3-гидроксииндолин-2-онов расщеплением 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов и 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] под действием щелочи.
2. Метод синтеза 1,2,3,3а,4,8b-гексагидропирроло[3,2-*b*]индолов, исходя из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов.
3. Новая перегруппировка 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолоны под действием оснований.
4. Новая эффективная стратегия получения 2-(2-оксо-(арил/алкил)этил)-2-(арил/алкил)индолин-3-онов.
5. Синтетическая последовательность для одностадийного синтеза ранее неизвестных тетрациклических *N*-конденсированных индолохинолонов.
6. Новый метод синтеза 2-арил-4-(1*H*)-хинолонов, основанный на оригинальной перегруппировке фенацилзамещенных индоксолов, генерируемых *in situ* из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов.

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

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

**Апробация работы.** Материалы работы докладывались на научных конференциях: «New Emerging Trends in Chemistry» (NewTrendsChem-2023) (Yerevan, Armenia, 2023), 9-й Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней», школе-конференции молодых ученых (WSOC 2023) (Домбай, 2023), Международной конференции по химии «Байкальские чтения-2023» (Иркутск, 2023), II Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2024), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 300-летию Российской академии наук (Пермь, 2024), Всероссийской молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2024), VIII Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2024) (Екатеринбург, 2024), VII Северо-Кавказском симпозиуме по органической химии (NCOCS 2024) (Ставрополь, 2024), 6-й Всероссийской конференции по медицинской химии, приуроченной к празднованию 300-летия Российской академии наук (Нижний Новгород, 2024), 11-й Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней», школе-конференции молодых ученых (WSOC 2025) (Владикавказ, 2025).

**Публикации.** Основное содержание работы нашло отражение в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 10 статьях и тезисах докладов международных и всероссийских конференций.

**Поддержка.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-20051) и Министерства Науки и Высшего Образования (Гос. Задание #FSRN-2026-0004).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературных данных (*Глава 1*), обсуждения результатов (*Глава 2*), экспериментальной части (*Глава 3*), выводов и списка литературы. Работа изложена на 124 страницах машинописного текста и содержит 100 схем, 5 таблиц, 9 рисунков. Список литературы включает 129 ссылок на литературные источники.

В первой главе (литературный обзор) рассмотрены литературные данные по синтезу производных 4-хинолонов. Литературный обзор содержит 79 ссылок на литературу. Вторая глава – обсуждение результатов; третья – экспериментальная часть. В конце работы представлены выводы и библиографический список, содержащий 129 литературных ссылок.

Всю дополнительную информацию (рисунки  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров, некоторые иллюстрации рентгеноструктурных данных) можно найти в приложениях статей, опубликованных по теме диссертации [6-9].

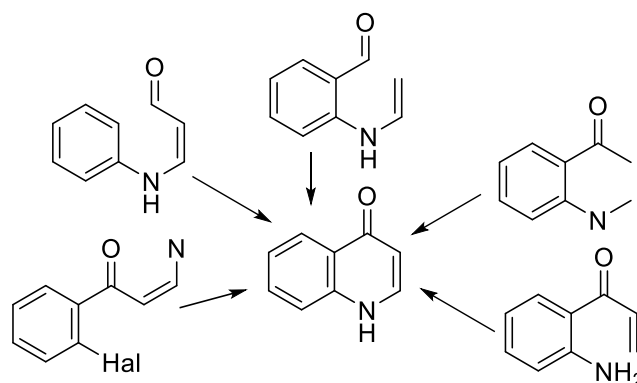
Изложенный материал и полученные в работе результаты полностью соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность своему научному руководителю, Арутюнову Николаю Аразовичу, за чуткое руководство в рамках диссертационной работы, передачу бесценных теоретических знаний и синтетических навыков, проф. Аксенову Александру Викторовичу, проф. Аксенову Николаю Александровичу за прекрасные советы в выполнении работы, доц. Аксенову Дмитрию Александровичу за помощь в написании работы.

## ГЛАВА 1. Синтез, модификация и использование производных 4-хинолонов для получения аналогов природных алкалоидов (литературный обзор)

В настоящее время известно множество методов получения 4-хинолонов. Все реакции можно условно разделить на пять групп в зависимости от того, какая связь приводит к замыканию кольца [10-15]. Это определяется тем фактом, что отнесение к определенной группе в данном случае для многостадийных процессов основано на исследовании структуры соединения, образующегося до 4-хинолона (схема 2).

**Схема 2**



4-Хинолоновый каркас часто встречается в природных, а также в синтетических соединениях, которые демонстрируют широкий спектр биологической активности. Существует множество работ, посвященных исследованию их биологической активности, модификации хинолонового каркаса, а также изучению закономерности структура-свойство [16-17]. К сожалению, множество из этих методов являются трудоемкими и не позволяют сразу получать полизамещенные производные 4-хинолона. Методика модификации в той или иной позиции зависит от структуры исходной молекулы. Долгое время считалось, что для синтеза 4-хинолонов с биологической активностью необходимо сохранить группу  $\text{CO}_2\text{H}$  в положении 3 и атом фтора в положении 6, и большинство работ было посвящено именно таким хинолонам, то есть изучение химии 4-хинолонов носило относительно односторонний характер.

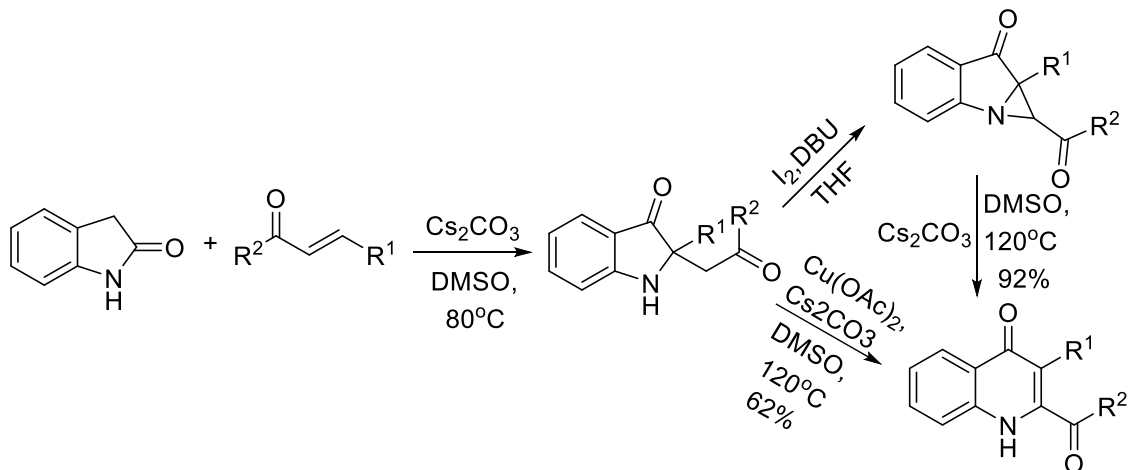
В данном литературном обзоре нами были собраны некоторые современные методы синтеза полизамещенных производных 4-хинолонов, а также сведения об их биологической активности.

### 1.1 Реакции расширения пиррольного цикла индолов

В настоящее время известные методы синтеза производных 4-хинолонов можно в основном разделить на три типа. Первый тип — это классические реакции циклоконденсации, такие как циклизации Ниментовского, Конрада-Лимпах и Кампса, которые обычно считаются наиболее распространенными методами синтеза 4-хинолонов. Однако, эти процессы в большей или меньшей степени ограничены жесткими условиями реакции, низкими выходами и ограниченным спектром субстратов.

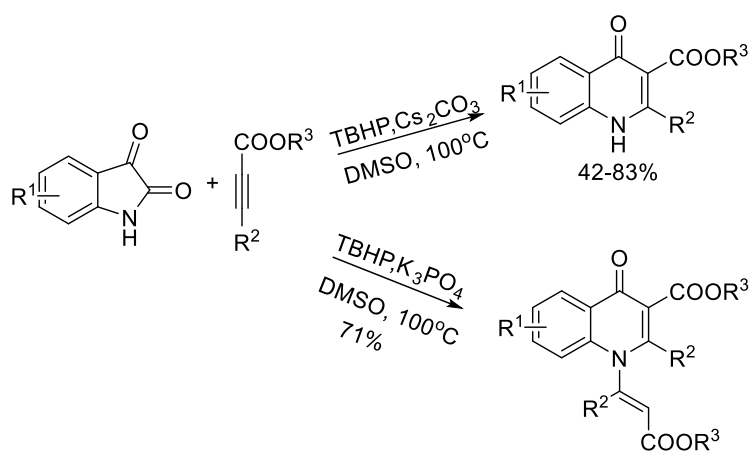
Реакция 2-оксиндолов с енонами, катализируемая  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , приводит к образованию 2,2-дизамещенных индолин-3-онов посредством домино-процесса «присоединение по Михаэлю/окисление/расщепление кольца/C-N-связывание».  $\text{O}_2$  выступает в качестве единственного окислителя для осуществления окислительного процесса. Индолин-3-оны могут быть легко превращены в пиридазин, азиридинсодержащие 3-оксиндолы и производные 4-хинолона [18] (схема 3).

Схема 3



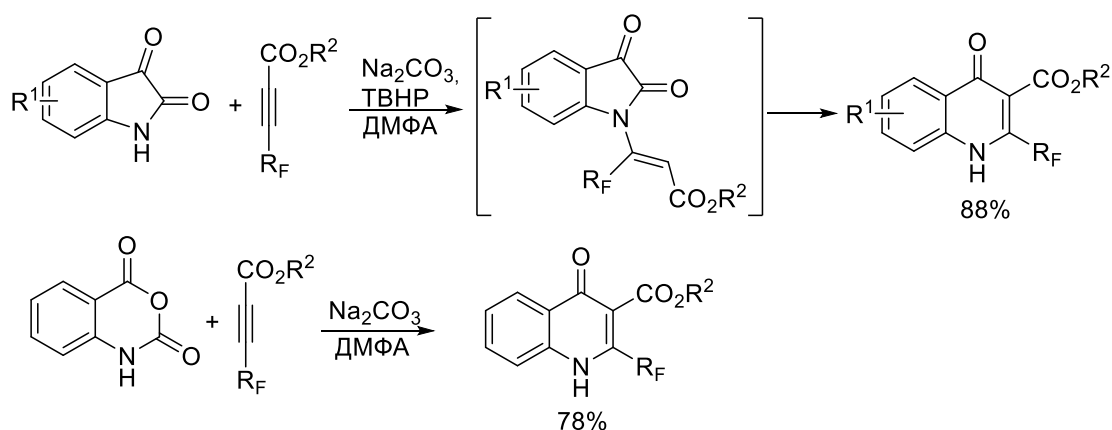
Также существует эффективный метод синтеза структурно разнообразных 4-хинолонов, включающий окислительную циклизацию изатинов и алкинов без использования переходных металлов. Примечательно, что возможность получения замещенных 3-карбоксилат-4-хинолонов и 1-винил-3-карбоксилат-4-хинолонов может быть достигнута путем выбора другого основания в реакции. Полученные продукты могут подвергаться дальнейшим превращениям, что расширяет потенциал применения метода в органическом синтезе [19] (схема 4).

Схема 4



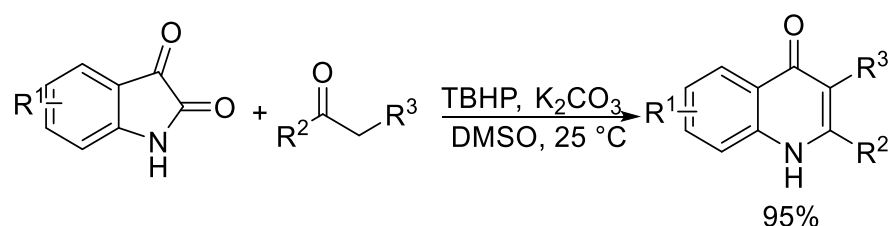
В присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  из изатинов и фторалкиноатов могут быть синтезированы различные фторалкилированные хинолоны с хорошим и отличным выходом при комнатной температуре. Реакция может протекать двумя различными путями, при этом ключевым промежуточным продуктом является аддукт Михаэля или изатоевый ангидрид [20] (схема 5).

Схема 5



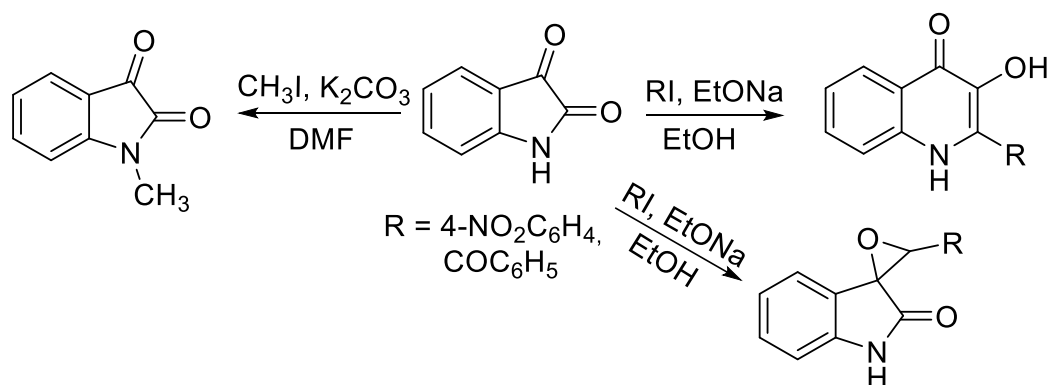
Производные 4-хинолонов могут быть образованы из легкодоступных изатина и 1,3-дикарбонильных соединений путем циклизации, включающей декарбоксилирование в присутствии ТВНР в ДМСО. Этот метод обеспечивает превосходные выходы в мягких условиях для широкого спектра 4-хинолонов и обладает хорошей толерантностью к функциональным группам [21] (схема 6). Более того, синтезированные продукты показали противомаларийную активность против чувствительного к хлорохину штамма *Plasmodium falciparum* 3D7.

Схема 6



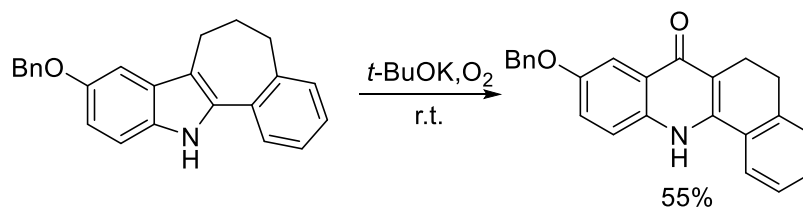
Реакция изатина с различными алкилгалогенидами и щелочными карбонатами в апротонных полярных растворителях в основном приводит к образованию *N*-алкильных производных. Использование алкилирующих агентов, имеющих кислые метиленовые группы, приводит к конкурентному образованию соответствующего эпоксида. Образование протекает значительно лучше в присутствии низкополярных растворителей при низких температурах и сильных основаниях. Эпоксиды, полученные с использованием EtONa/EtOH при 0–5 °С, превращаются в соответствующие 4-хинолиноны при более высоких температурах [22] (схема 7).

Схема 7



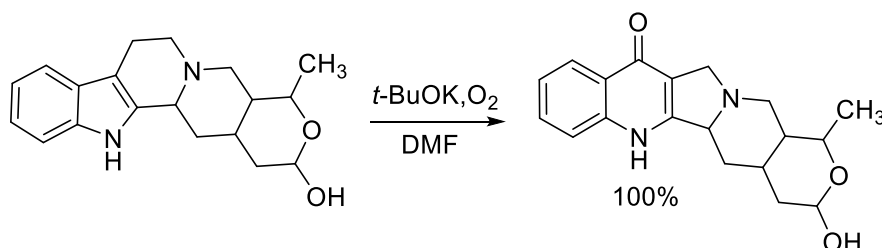
Классическим методом является использование окисления Винтерфельдта в *t*-BuOK и O<sub>2</sub>. Данный метод позволяет провести окислительную рециклизацию производных индола в 4-хинолоны [23] (схема 8)

Схема 8



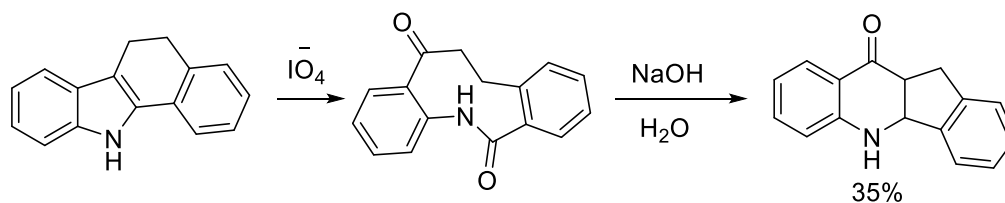
Также, используя окисление идольного кольца по Винтерфельдту (*t*-BuOK и O<sub>2</sub>), можно получать производные 4-хинолонов из β-карболинов [24] (схема 9).

Схема 9



Дигидро-5*H*-дibenзо[*b,g*]азонин-6,13-дионы, полученные окислением 6,11-дигидро-5*H*-бензо[*a*]карбазола периодатом, могут быть использованы для получения 5*H*-индено[1,2-*b*]хинолин-10(11*H*)-она. Это объясняется склонностью азонин-6,13-дионов к циклизации в мягких основных условиях, например, в слабом растворе NaOH [25] (схема 10).

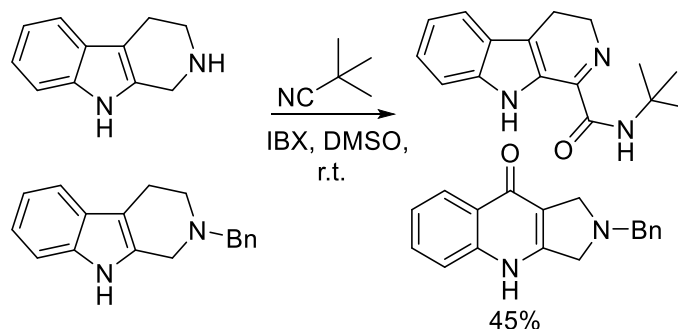
Схема 10



C(1)-Карбоксамиды и 4-хинолоны могут быть получены посредством окислительного присоединения изоцианидов к триптолиам и 1,2,3,4-

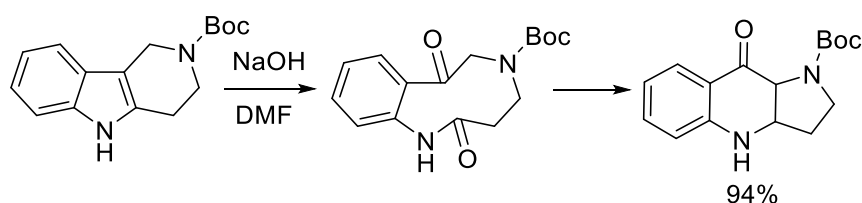
тетрагидроизохинолинам в присутствии IBX. В этой трансформации IBX играет двойную роль: окислителя и кислоты Льюиса, активируя имин и облегчая присоединение изоцианида. Реакция тетрагидро- $\beta$ -карболина приводит к образованию карбоксиамидов, в то время как *N*-замещенный карболин в условиях окисления по Винтерфельдту образует хинолон [26] (схема 11).

Схема 11



Существует другой пример использования замещенных 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболинов в реакциях окисления Винтерфельдта (NaOH, ДМФА, воздух, комнатная температура) для синтеза соответствующих дигидропирроло[3,2-*b*]хинолонов. Электроноакцепторные группы в положении - 2 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина необходимы для окисления Винтерфельдта, что может указывать на образование кетолактамных промежуточных продуктов. *N*-амещенный  $\gamma$ -карболин не может быть превращен в соответствующий хинолон в условиях реакции, что ясно указывает на необходимость предварительного образования *N*-аниона [27] (схема 12).

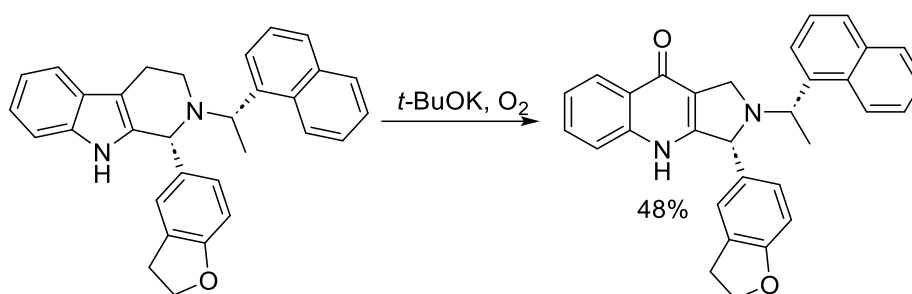
Схема 12



Окисление Винтерфельдта для различных  $\alpha$ -карболинов, где заместитель на азоте пиперидина представляет собой ацильную, бензоильную, Вос- или бензильную группу, протекает достаточно плохо в классических условиях реакции.

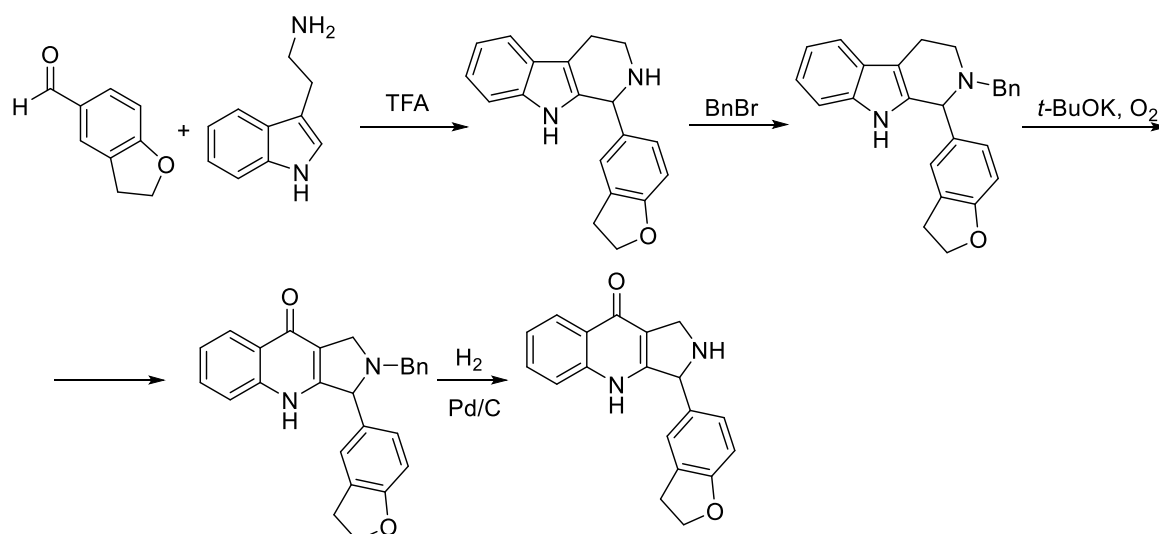
Использование нафтилметиловых хиральных производных в условиях реакции Винтерфельдта позволяет образовывать пирролохинолон из  $\alpha$ -карболина в виде единственного диастереомера при обработке  $t$ -BuOK/O<sub>2</sub> с сохранением хиральности [28] (схема 13).

Схема 13



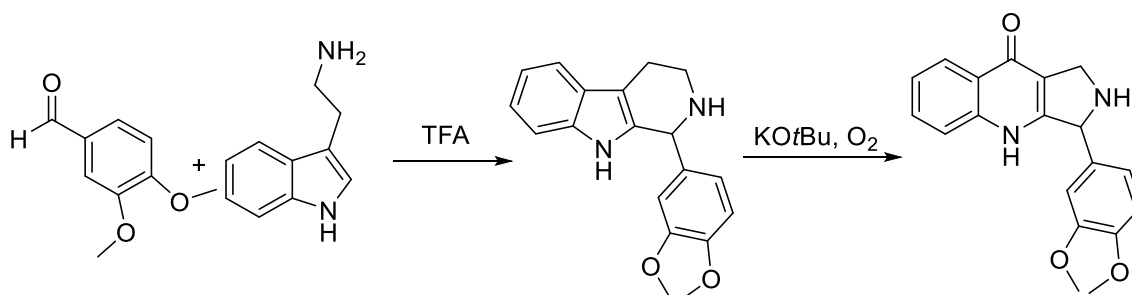
Пирролохинолоны могут быть синтезированы в четырех стадийной последовательности: реакция Пикте-Шпенглера 2,3-дигидробензо[*b*]фуран-5-карбоксальдегида с триптамином с образованием  $\beta$ -карболинов; последующее бензилирование бензилбромидом и перегруппировка посредством окисления Винтерфельдта с образованием защищенных пирролохинолонов; каталитическое гидрирование бензильной группы приводит к образованию пирролохинолонов [29] (схема 14).

Схема 14



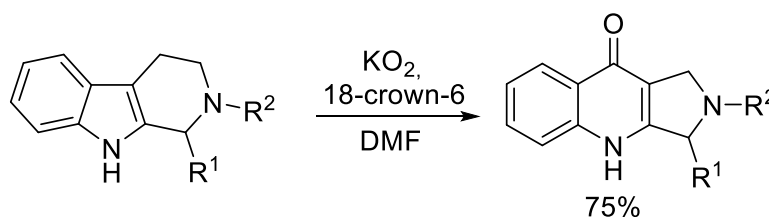
В качестве альтернативы эта последовательность может быть сокращена до двух стадий без использования защитной группы. Реакция Пикте-Шпенглера вератральдегида приводит к образованию  $\beta$ -карболина, который легко окисляется до пирролохинолона [29] (схема 15).

Схема 15



Супероксид калия ( $\text{KO}_2$ ) известен как синтетически полезный кислородный нуклеофил. Окисление индолов до производных хинолона с помощью  $\text{KO}_2$  в ДМФ в присутствии реагента межфазного переноса является мягким и эффективным процессом.  $\text{KO}_2$  также может успешно превращать  $\beta$ -карболины в пирролохинолоны. Супероксид калия имеет рКа 4,8, что аналогично рКа уксусной кислоты ( $\text{KOAc}$ ) (4,75), гораздо более слабого основания, чем  $t$ -BuOK. Показано, что  $\text{KO}_2$  можно использовать во многих случаях, когда условия окисления Винтерфельдта ( $t$ -BuOK /  $\text{O}_2$ ) не приводит к желаемым продуктам окисления. В качестве реагента межфазного переноса может выступать 18-краун-6 эфир. С помощью данного метода можно проводить окисление Винтерфельдта для субстратов, чувствительных к основаниям [30] (схема 16).

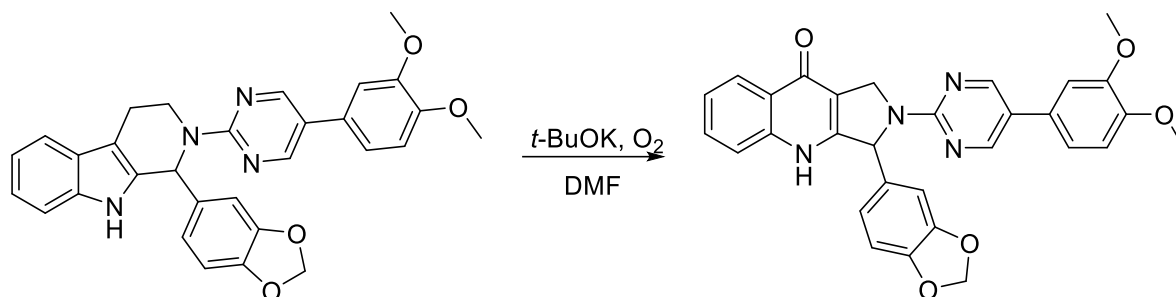
Схема 16



Окисление по Винтерфельдту также позволяет получать соответствующие фурил/тиенилпирролохинолоны из замещенных производных тетрагидро- $\beta$ -

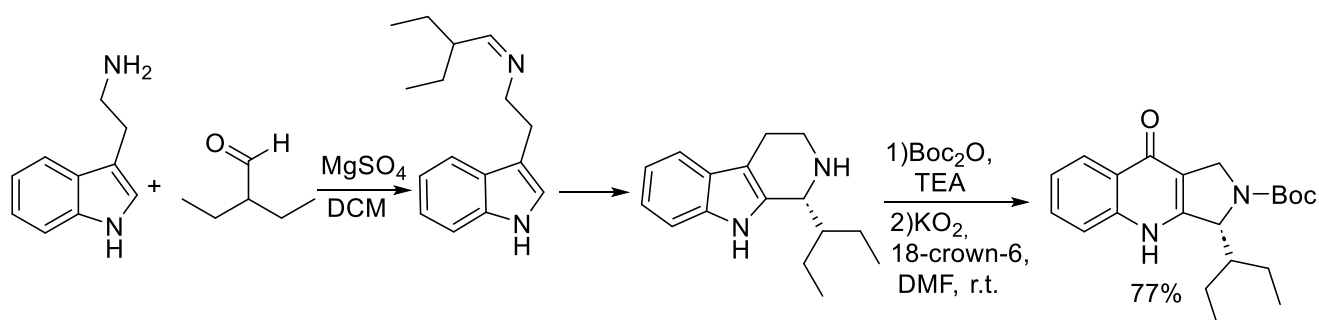
карболинов, которые синтезируются посредством окислительной C–H функционализации *N*-арил-тетрагидро- $\beta$ -карболина с помощью T+BF<sub>4</sub>- различных трифторборатов калия [31] (схема 17).

Схема 17



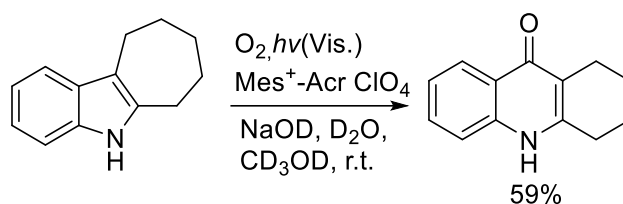
Существует энантиоселективный синтез (S)-хинолактацинов-А, (R)-хинолактацинов-А и (R)-хинолактацинов-В. Ключевой синтетической стадией является асимметричная реакция Пикте-Шпенглера.  $\beta$ -Карболиновые структуры, полученные с помощью реакции Пикте-Шпенглера, и хинолоновый скелет могут быть получены путем окисления Винтерфельдта (K<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 18-краун-6 эфир, ДМФА) [32] (схема 18).

Схема 18



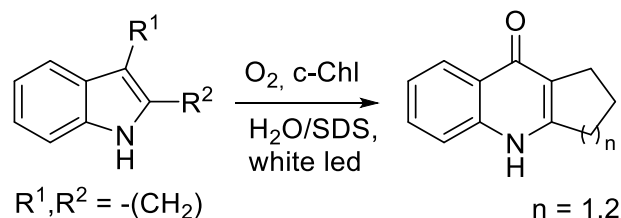
Существуют примеры фотоокисления тетрагидрокарбазолов и циклогепта[*b*]индолов под действием видимого света. Фотоокисление гексагидроциклогепта[*b*]индола в щелочных условиях сопровождается реакцией Виткопа-Винтерфельдта/расщеплением C,C-связей, что приводит к образованию 4-хинолонов [33] (схема 19).

## Схема 19

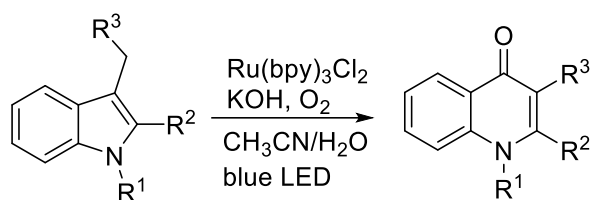


Тандемный фотокаталитический подход с использованием природного пигмента хлорофилла позволяет достигать фотоиндуцированного переноса электронов (PET) и переноса энергии (EnT) в процессе окислительной функционализации индолов. Главным достижением этого метода является автотандемная фотокаталитическая роль хлорофилла, позволяющая осуществлять «зеленое» окисление индолов с использованием молекулярного кислорода в качестве окислителя, воды в качестве реакционной среды и фотохимической энергии из видимой области спектра. Различно замещенные тетрагидрокарбазолы и гексагидроциклогепта[*b*]индолы подвергаются фотоокислительной функционализации с образованием конденсированных хинолонов [34] (схема 20)

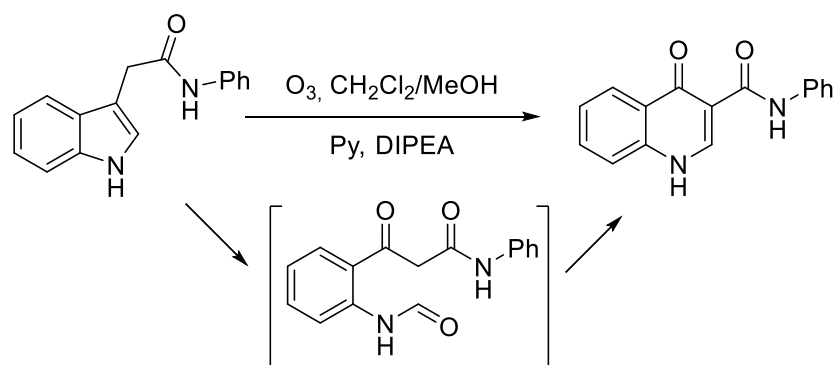
## Схема 20



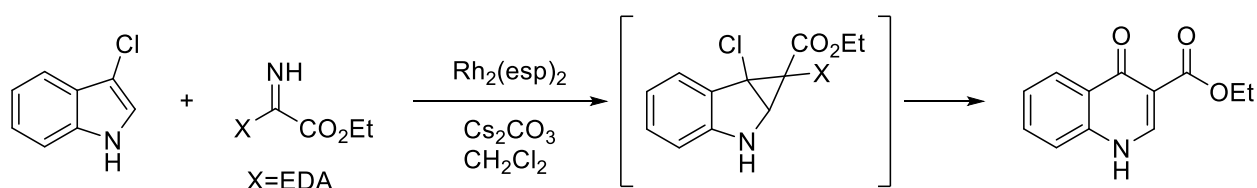
Описан одностадийный синтез 4-хинолонов, начинающийся с индолов. Эта каскадная реакция включает фотокаталитическое аэробное окисление индолов с использованием видимого света и последующую циклизацию Кампса, катализируемую основанием. Преимуществами данного метода являются использование экологически безопасного и недорогого кислорода в качестве единственного окислителя, простота, мягкие условия, а также экономичность стадий и атомов [35] (схема 21).



Существует способ получения амидов 4-хинолон-3- карбоновой кислоты из амидов индол-3-уксусной кислоты путем однократного окислительного расщепления индольного кольца с последующей конденсацией (окисление по типу Виткопа-Винтерфельдта). Эта реакция включает окислительное расщепление двойной связи C2–C3 индольного каркаса (окисление по Виткоп) с последующей конденсацией альдольного типа (циклизация Кампса) с образованием хинолоновой кольцевой системы [36] (**схема 22**)



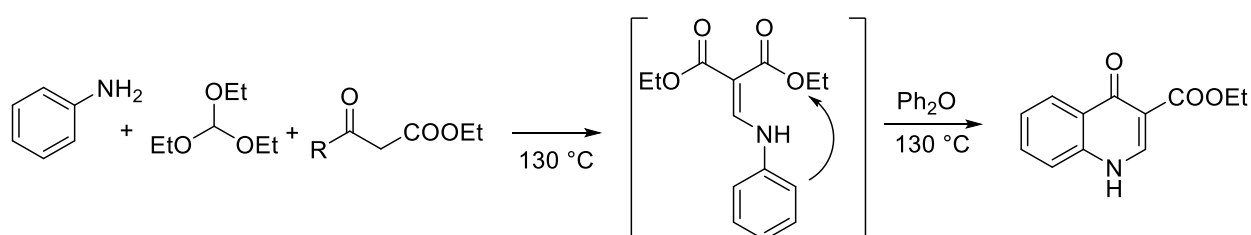
Также существует эффективный способ синтеза двух синтетически универсальных структурных блоков 4-хинолон-3-карбоксилата, образованных путем циклопропанирования-расширения кольца 3-хлориндолов с  $\alpha$ -галогендиазоацетатами в качестве ключевой стадии [37] (**схема 23**).



## 1.2 Аннелирование пиридинового цикла к анилинам

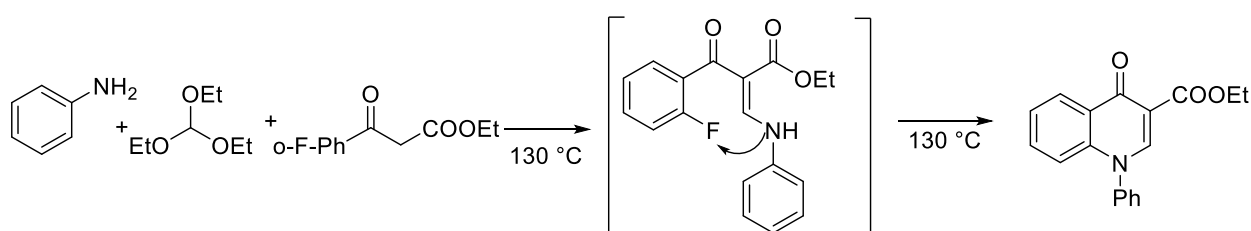
Использование различных анилинов, является основной из стратегий синтеза хинолонов. Так, в результате последовательной реакции конденсации и нуклеофильного ароматического замещения образовывается промежуточный сложный енамино эфир, который подвергается реакции Фриделя–Крафтса, что приводит к образованию 3-замещенных-4-хинолонов, а в качестве побочного продукта образуется только этанол [38] (схема 24).

Схема 24



Протекание данной реакции с использованием этил 3-(2-фторфенил)-3-оксoproпаноата без присутствия катализаторов и растворителей приводит к образованию *N*-фенилзамещенному хинолону путем нуклеофильного ароматического замещения фтора [38] (схема 25).

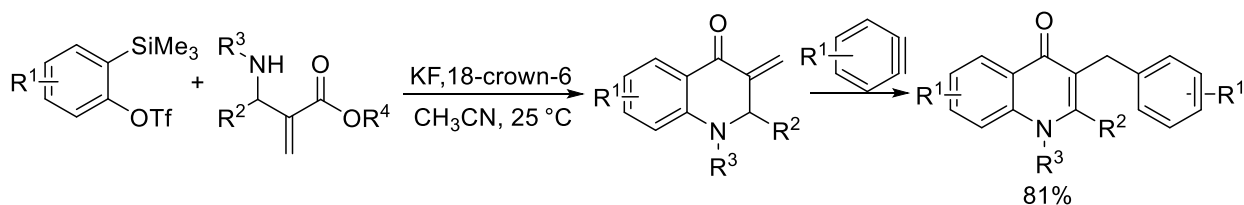
Схема 25



Арины реагируют с аддуктами *аза*-Морита-Бейлиса-Хиллмана посредством каскадной последовательности, включающей процесс внедрения/циклизации/еновой реакции, что приводит к получению 4-хинолонов с высоким выходом и широким спектром субстратов в мягких условиях реакции. По сути, изменение полярности реакционной способности на  $\beta$ -углеродном атоме  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного кетона было достигнуто путем обратной реакции арин-ен с

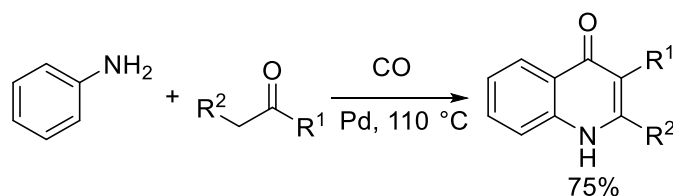
электронным переносом, что приводит к образованию С-арилированного продукта [39] (схема 26).

Схема 26



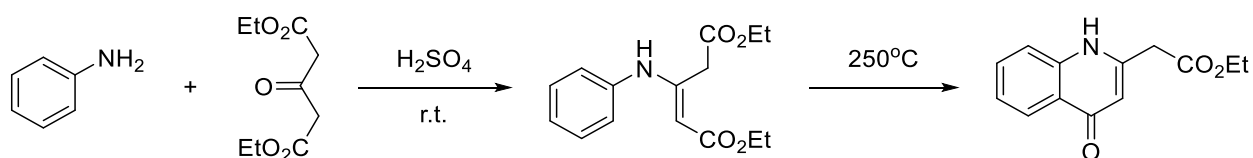
Метод окислительного карбонилирования кетонов, аминов и монооксида углерода, катализируемого палладием, может быть использован для синтеза производных 4-хинолонов [40] (схема 27).

Схема 27



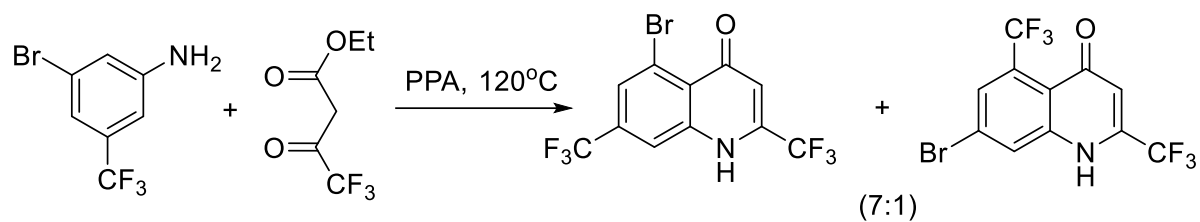
Классическая циклизация Конрада-Лимпах анилина и  $\beta$ -кетоефира является стандартным синтетическим путем получения 4-хинолонов [41] (схема 28).

Схема 28



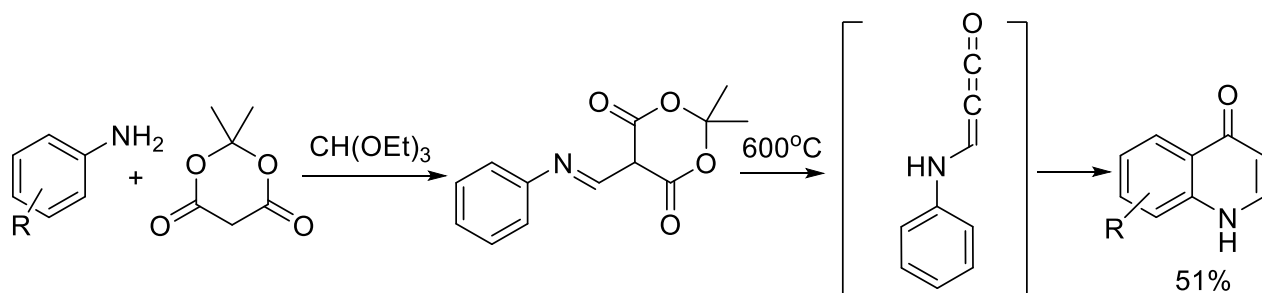
Использование модифицированной реакции Конрада-Лимпах между 3-бром-5-трифторметиланилином и 4,4,4-трифторацетоацетатом в присутствии полифосфорной кислоты (PPA) при 120 °C приводит к образованию смеси региоизомерных хинолонов в соотношении 7:1 [42] (схема 29).

## Схема 29



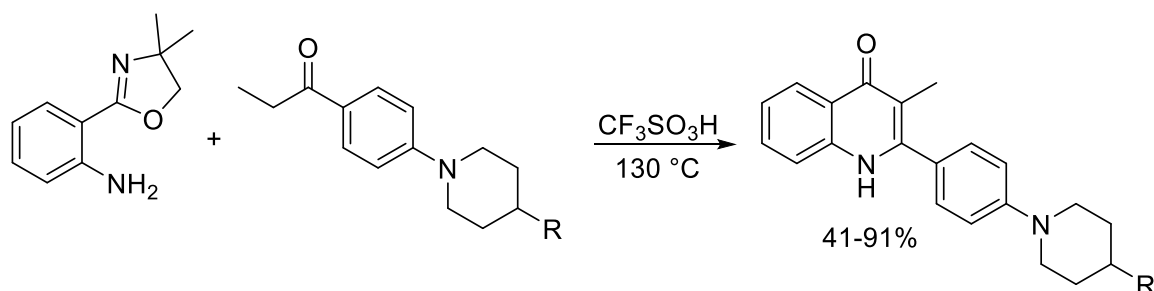
Пиролиз кислоты Мелдрума в газовой фазе приводит к образованию хинолинонов. Влияние заместителя на скорость реакции и природу продуктов пиролиза подтверждает предполагаемую внутримолекулярную реакцию нуклеофильного замещения через первоначально образовавшийся кетенаминовый промежуточный продукт [43] (схема 30).

## Схема 30



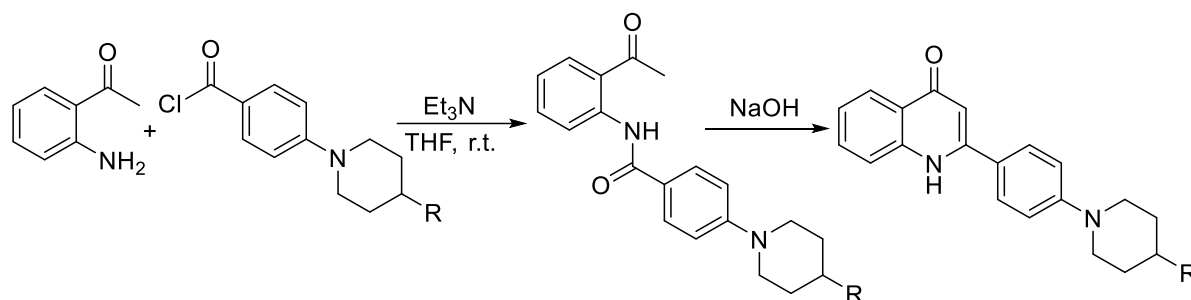
2,3-Дизамещенные производные 4-хинолонов могут быть получены реакцией кетонов с оксазолинами в присутствии трифторметансульфоновой кислоты [44] (схема 31).

## Схема 31



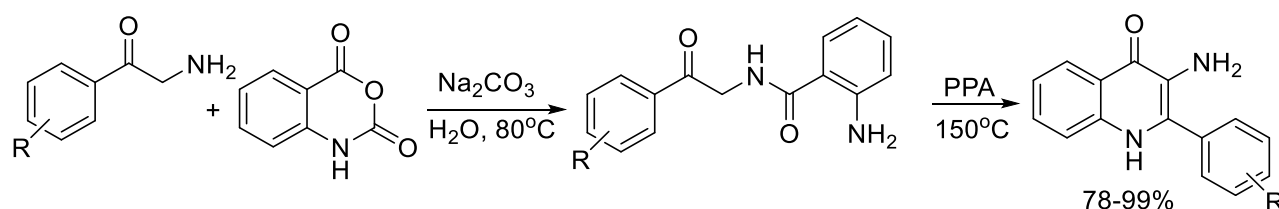
Также аналогичные структуры могут быть получены реакцией 2-аминоацетофенона с хлорангидами в  $\text{Et}_3\text{N}$  с образованием промежуточного амида с последующей внутримолекулярной циклизацией в присутствии более сильного основания [44] (схема 32).

Схема 32

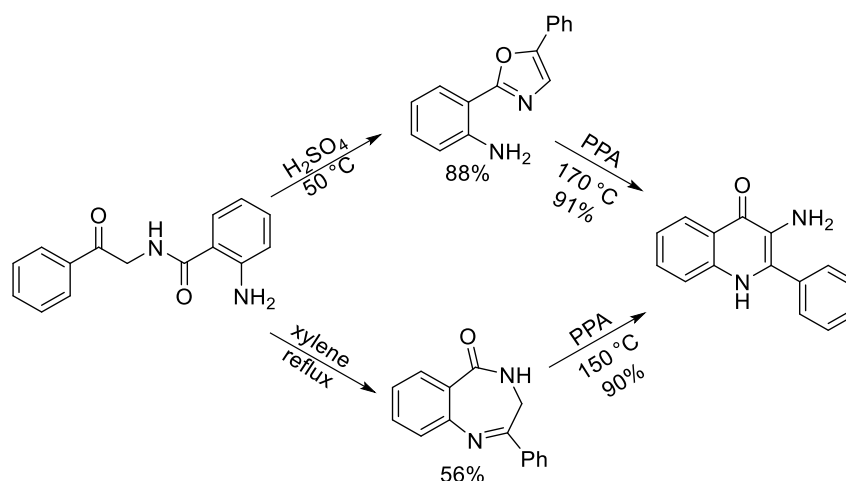


Храдил П. и его группа показали возможность синтеза 3-амино-2-фенил- 4-1(*H*)-хинолона циклизацией промежуточного фенацилантраниламида в присутствии полифосфорной кислоты (PPA) [45] (схема 33).

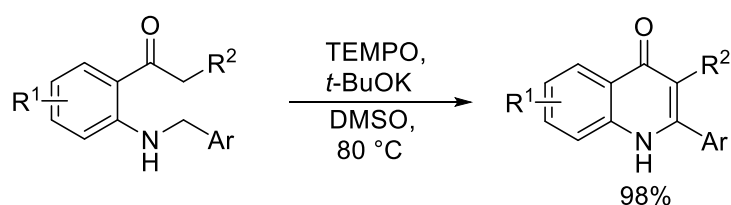
Схема 33



Для большего понимания механизма протекания реакции авторы показали возможность получения 3-амино-2-фенил- 4-1(*H*)-хинолона путем рециклизации диазепинов и оксазолов, также полученных из фенацилантраниламида [45] (схема 34).

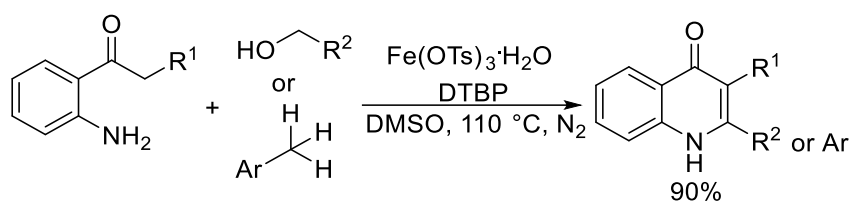


Окислительная внутримолекулярная реакция Манниха без использования металлов может протекать между вторичными аминами и кетонами, обеспечивая простой и прямой доступ к широкому спектру 2-арилхинолин-4(1*H*)-онов, посредством активации  $C(sp_3)-H$  связи/образования связи  $C(sp_3)-C(sp_3)$  из легкодоступных *N*-арилметил-2-аминофенилкетонов, используя TEMPO в качестве окислителя и *t*-BuOK в качестве основания [46] (схема 35).



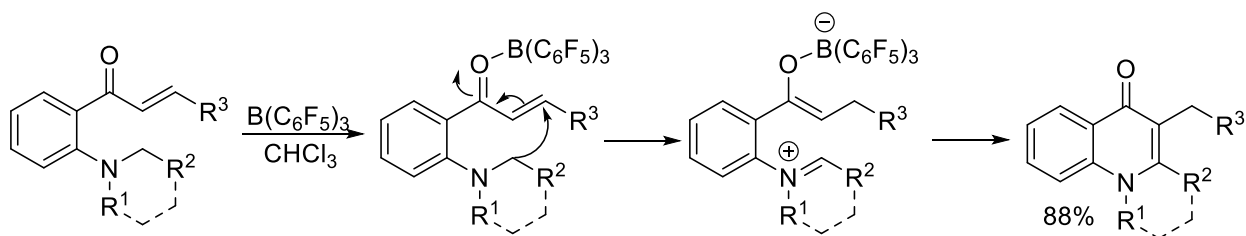
Катализируемое железом (III) окислительное сочетание спирта либо же метиларена с 2-аминофенилкетонем может быть использовано для синтеза 4-хинолона. Спирты и метиларены окисляются до альдегида в присутствии катализатора на основе железа и ди-*трет*-бутилпероксида, с последующим тандемным процессом конденсации с амином/ циклизацией/окислением типа Манниха с образованием 4-хинолонового кольца. Этот метод толерантен к различным типам функциональных групп и обеспечивает прямой подход к синтезу из менее функционализированных субстратов [47] (схема 36).

## Схема 36



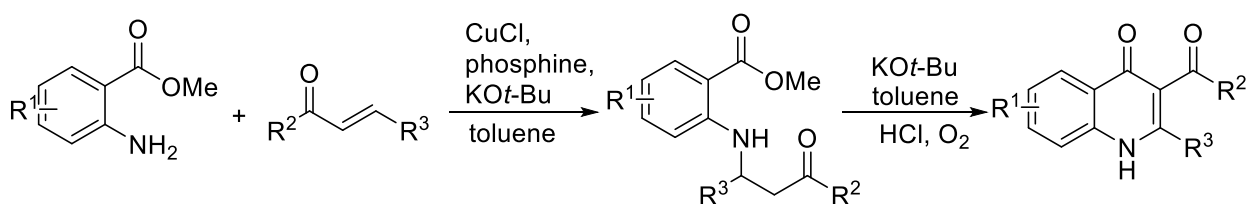
Боран-катализируемый синтез дигидрохинолин-4-онов включает в себя 1,7-гидридный сдвиг при активации кислотой Льюиса аминозамещенных халконов с образованием цвиттерионного иминиевого енолята, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием дигидрохинолин-4-онового производного. Внутримолекулярная окислительно-восстановительная изомеризация достигается посредством миграции гидрид иона к подходящему акцептору. Этот внутримолекулярный перенос может быть индуцирован активацией сильно электродефицитной группы, обычно малонатами, малонитрилами, кетонами, имидами или кислотами Льюиса или Брэнстеда. Реакция протекает с диастереоселективностью до >99:1 (цис:транс) [48] (схема 37).

## Схема 37



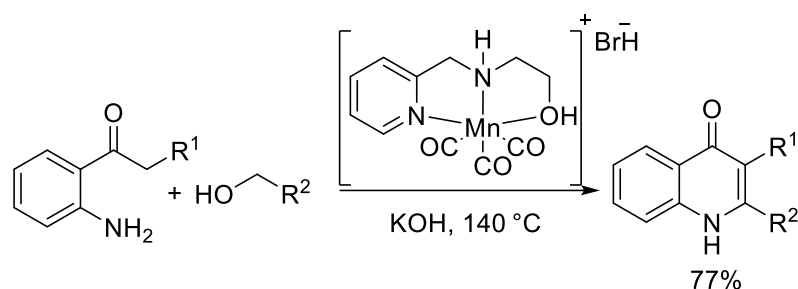
Существует одностадийный метод синтеза производных 3-карбонил-4-хинолона путем Cu-катализируемой *aza*-реакции Михаэля 2-аминобензоатов к  $\beta$ -замещенным  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонам/ циклизации/ окисление [49] (схема 38).

## Схема 38



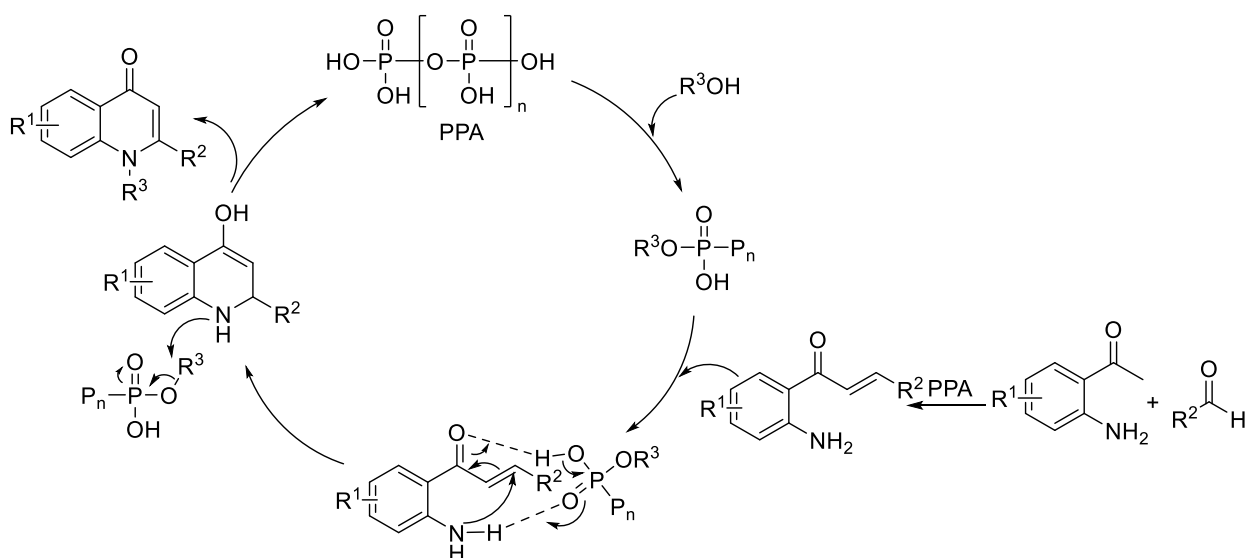
Известен бифункциональный NNO-Mn(I)-катализируемый синтез производных 2-арилхинолин-4(1*H*)-она посредством реакции аннелирования спиртов с различными аминаоацетофенонами. В данном случае *S*-алкилирование предпочтительнее *N*-алкилирования [50] (схема 39).

Схема 39



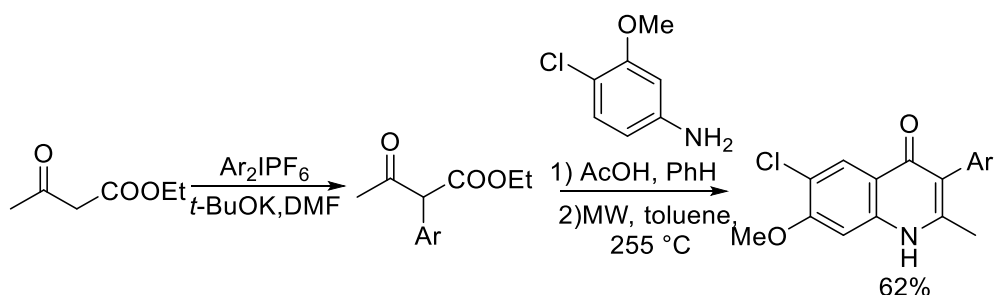
Каталитические реакции с участием водородных связей вызывают большой интерес. Описана трехкомпонентная тандемная реакция с участием водородных связей для эффективного синтеза *N*-алкил-4-хинолонов. В этом методе используется полифосфатный эфир (ПФЭ) в качестве двойного катализатора, участвующего в образовании водородных связей. Метод позволяет получать разнообразные *N*-алкил-4-хинолоны с умеренным или хорошим выходом [51] (схема 40).

Схема 40



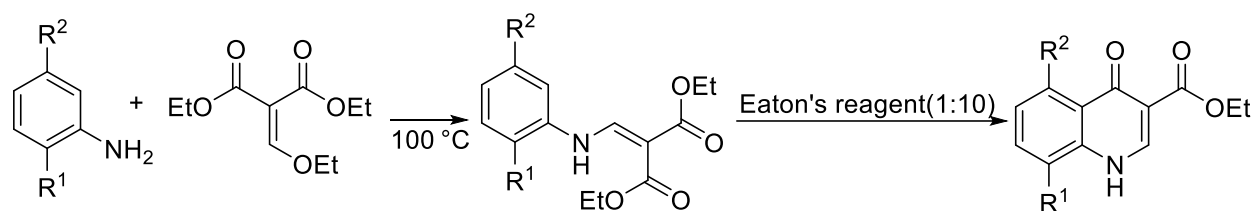
Монастырский А. и его группа показала метод арилирования этилацетоацетата с использованием гипервалентных диарилиодониевых солей в мягких условиях без присутствия металлов. Реакцию можно проводить с использованием симметричных и несимметричных иодониевых солей с различными стерическими и электронными свойствами. Добавление анилинов к образующемуся 2-арилацетоуксусному эфиру способствует образованию производных 4-хинолонов путем модифицированной реакции Конрада–Лимпаха [52] (схема 41).

### Схема 41



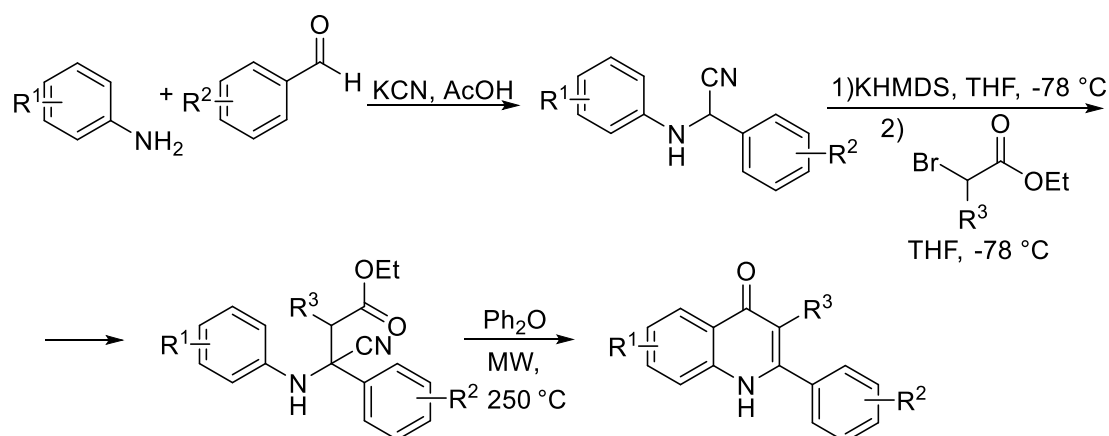
Термическая конденсация различных 2- или 2,5-дизамещенных анилинов с коммерчески доступным диэтилэтоксиметиленмалонатом приводит к образованию (фениламино)метиленмалонатов. Последующая циклизация в хинолоны происходит путем нагревания в присутствии реагента Итона (1:10) [53] (схема 42). Как правило, этот тип циклизации достигается использованием дифенилового эфира в качестве растворителя, что требует высоких температур (более  $200\text{ }^\circ\text{C}$ ). Кроме того, дифениловый эфир трудно удалить при использовании в качестве растворителя, превращаясь в вязкую жидкость или твердое вещество при охлаждении. В сравнении с этим реагент Итона обеспечивает более низкие температуры, легкое удаление (поскольку он смешивается с водой).

## Схема 42

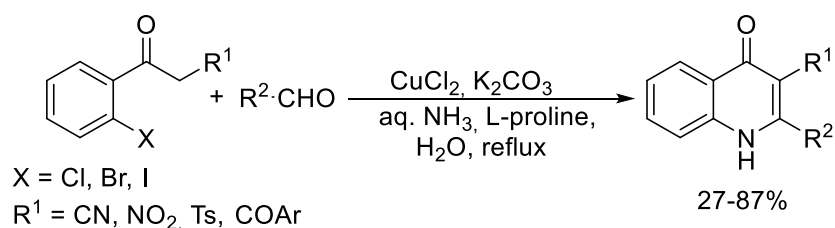


$\alpha$ -Алкилирование депротонированных *N*-арил- $\alpha$ -аминонитрилов с помощью  $\alpha$ -бромэфиров приводит к образованию промежуточных продуктов, которые могут быть циклизованы в 4-хинолоны при микроволновом излучении [54] (схема 43).

## Схема 43



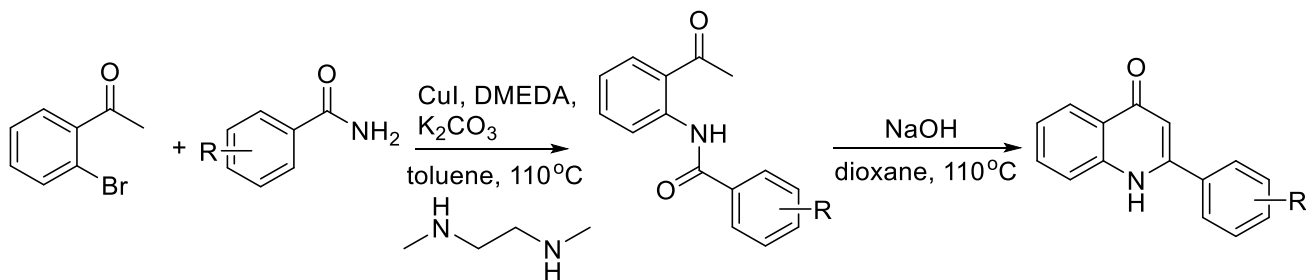
Катализируемый медью трехкомпонентный метод из замещенного 3-(2-галофенил)-3-оксопропана, альдегидов и водного раствора  $\text{NH}_3$  с использованием воды в качестве экологически безопасной реакционной среды, используется для синтеза замещенных производных 4-хинолона. Ключевые особенности этого подхода включают коммерчески доступные исходные материалы, широкую область применения и умеренные или хорошие выходы реакции. Кроме того, реакция с гетероциклическими соединениями, такими как 3-(3-бромтиофен-2-ил)-3-оксопропаненитрил, позволяет получать аналоги тетрагидротиено[3,2-*b*]пиридин-6-карбонитрила [55] (схема 44).



### 1.3 Методы сборки 4-пиридинонового цикла на основе ациланилидов

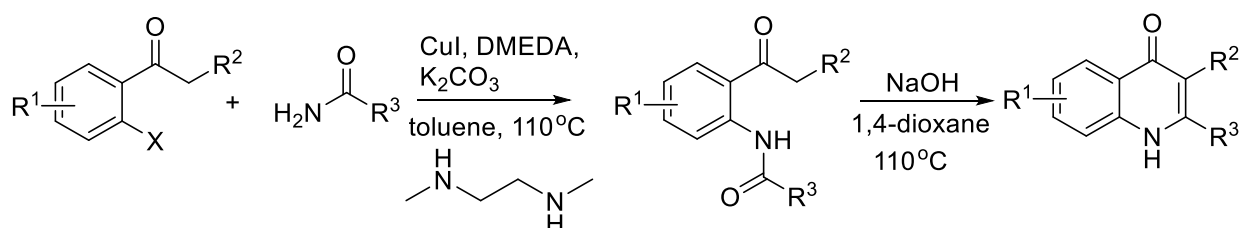
Синтез производных 4-хинолонов может быть осуществлен путем Cu-катализируемого образования C-N-связи между 2'-бромацетофеноном и производными бензамида с последующей циклизацией в присутствии основания [56] (схема 45).

Схема 45



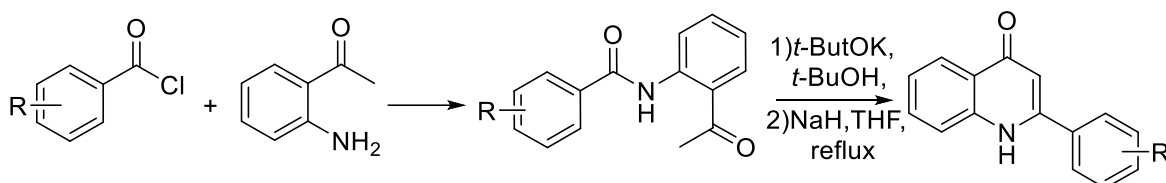
Аналогичный процесс был описан с использованием  $CuI$ , диаминного лиганда и основания в качестве каталитической системы. Реакции амидирования *o*-галофенонов протекают с хорошими выходами для ряда арил-, гетероарил- и виниламидов. Последующая циклизация Кэмпа *N*-(2-кетоарил)амидов приводит к образованию 4-хинолонов [57] (схема 46).

Схема 46



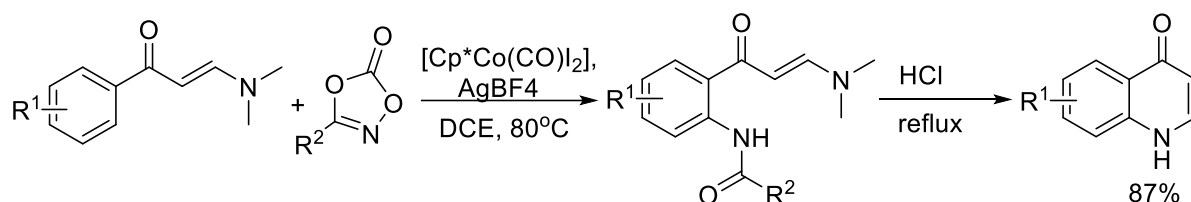
2-Арил-1-метил-2-хинолин-4(1*H*)-оны могут быть эффективно получены в двухстадийной трансформации: образование *N*-(2-ацетиларил)бензамидов из 2-аминоацетофенона и бензоилхлоридов с последующей их циклизацией в 2-арил-1-метилхинолин-4(1*H*)-оны [58] (схема 47).

Схема 47



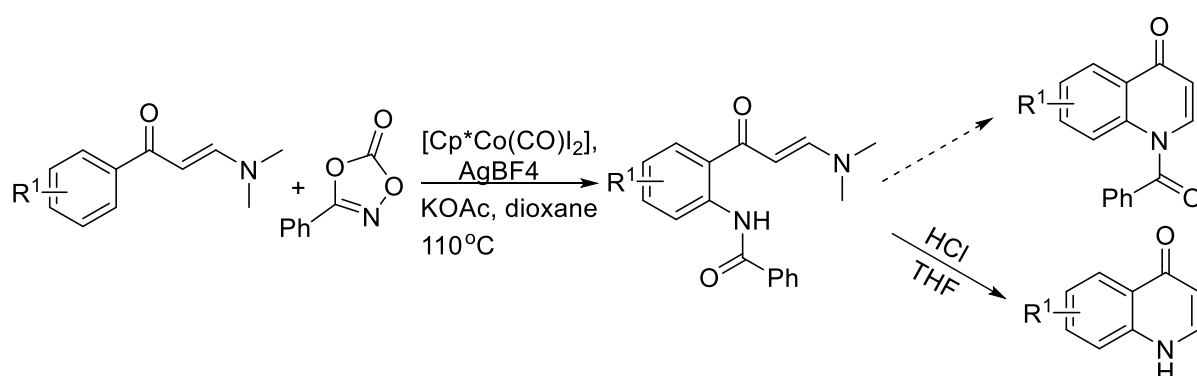
Ши П. и его группа продемонстрировали метод амидирования С–Н-связи, катализируемый Со(III) и направленного енамином. С–Н-связывание с диоксазонами и последующее деацилирование введенной амидной группы позволяют последовательно генерировать хинолоны с различными заместителями посредством С–Н-связывания [59] (схема 48).

Схема 48



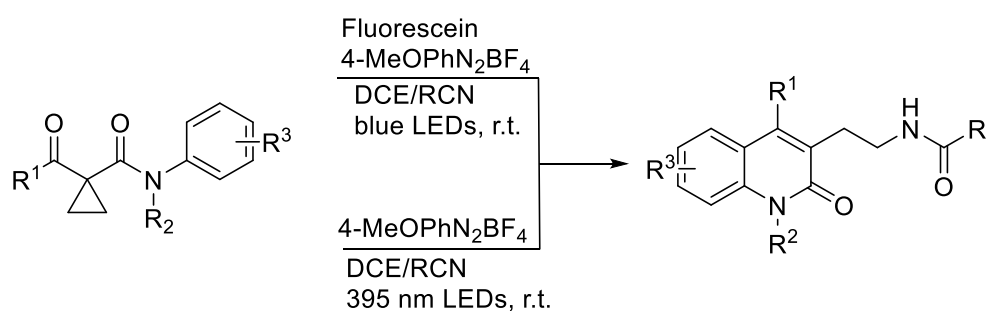
Другая научная группа показала использование катализаторов на основе кобальта(III) и родия(III) в реакции амидирования С–Н-связей ариленаминов. Реакции амидирования протекали при участии слабо координирующей и бифункциональной енаминовой направляющей группы. Электрофильность енаминовой группы дополнительно использована в последующих реакциях гидролиза-циклизации для получения 4-хинолонов и *N*-ацилпроизводных 4-хинолонов [60] (схема 49).

## Схема 49

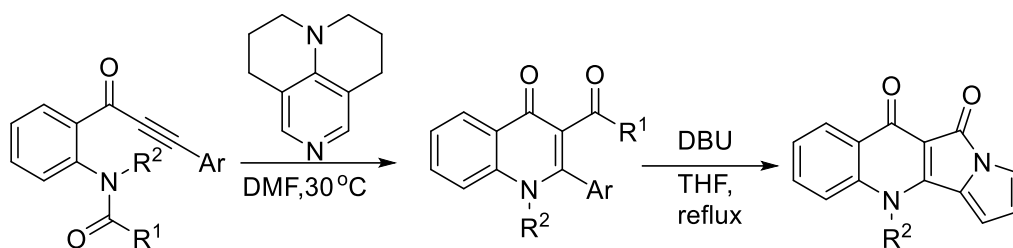


Существует два метода синтеза 3-этиламино-2-хинолонов посредством фотоиндуцированной 1,4-дифункционализации активированных циклопропанов. Реакция включает в себя образование радикального катиона, который из-за напряжения кольца впоследствии подвергается атаке ацетонитрила, инициируя реакцию присоединения типа Риттера, приводя к процессу раскрытия кольца, в результате которого образуется более стабилизированный радикальный промежуточный продукт, который далее претерпевает аннелирование по Конраду-Лимпаху [61] (схема 50).

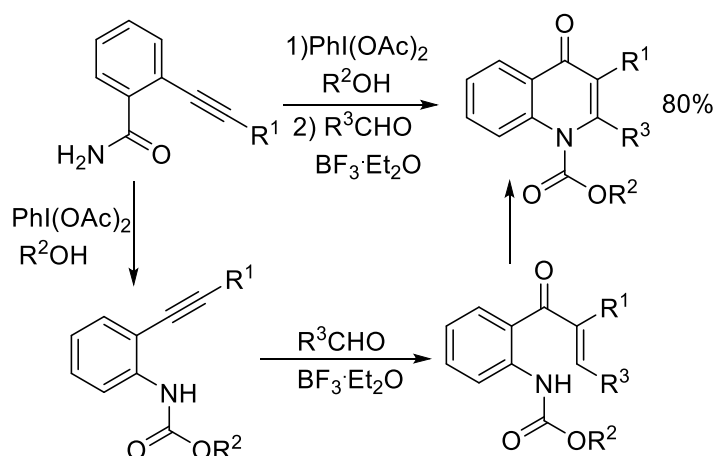
## Схема 50



Синтез пирролил-4-хинолинонового алкалоида, хинолактацида и его аналогов может быть осуществлен с использованием катализируемой 9-азаюлолидином региоселективной тандемной циклизации производных *N,N*-диацил-*o*-алкиноиланилина с переносом ацильной группы. Кроме того, эта органокаталитическая реакция может быть использована для синтеза различных 3-ацил-4-хинолинонов [62] (схема 51).



Транс-2,3-дизамещенные-2,3-дигидро-4-хинолоны могут быть получены посредством тандемной перегруппировки типа Гофмана 2-алкинилбензамидов, нуклеофильного присоединения спиртов к изоцианатным промежуточным соединениям, межмолекулярного [2+2]-циклоприсоединения с углеродными тройными связями и альдегидами, а также внутримолекулярной аминоциклизации азота карбаматов к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонам [63] (схема 52).

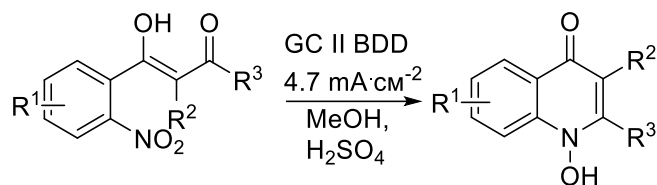


#### 1.4 Синтез 4-хинолонов на основе производных нитробензола

Прензль и его группа показали возможность проведения прямой, высокоселективной реакции, приводящей к образованию к 1-гидроксихинол-4-онам путем восстановления нитрогруппы в 2-нитробензойных кислотах под действием электрического тока. Широкая применимость этого метода была продемонстрирована на 26 примерах с выходом до 93%, что особенно важно для

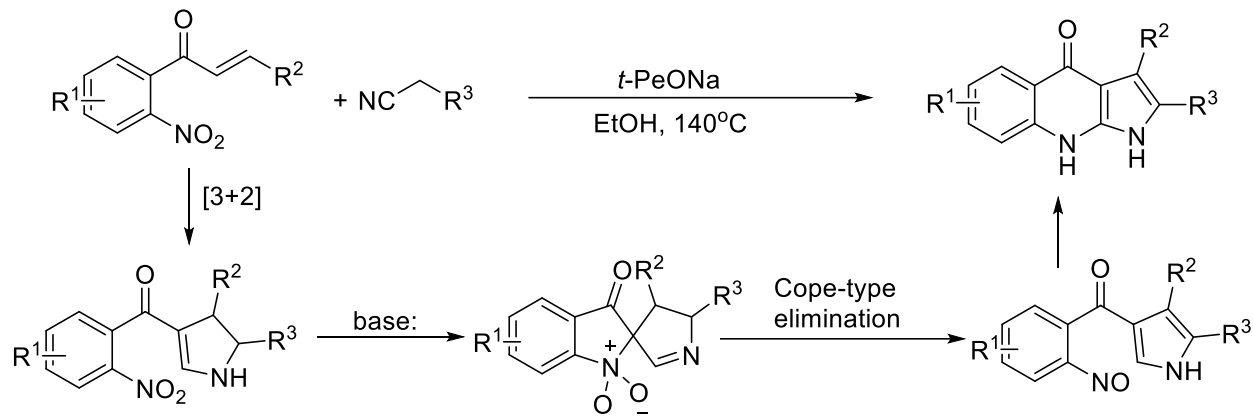
получения природных антибиотиков, например, аурахина С и HQNO [64] (схема 53).

Схема 53

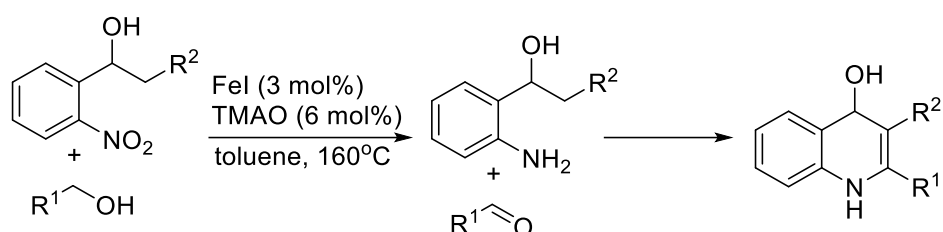


Было показано, что пирроло[2,3-*b*]-хинолоны могут быть получены путем тандема [3 + 2] циклоприсоединение/восстановительная циклизация нитрохалконов с активированными метиленовыми изоцианидами. В этой реакции генерируемый *in situ* дигидропирролин действует как внутренний восстановитель, превращая нитрогруппу в электрофильную нитрозогруппу, которая подвергается последующему образованию связи C–N [65] (схема 54).

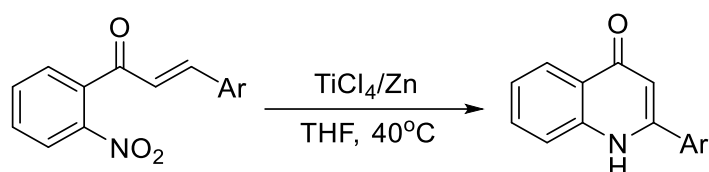
Схема 54



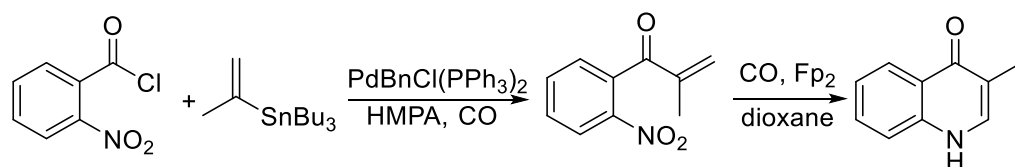
Существует метод синтеза производных 4-хинолонов посредством реакции переноса водорода с последующей конденсацией *o*-нитробензиловых спиртов в одну стадию. Реакция протекает с использованием циклопентадиенового железного комплекса без каких-либо дополнительных окислительно-восстановительных реагентов. После переноса протона между *o*-нитробензиловыми спиртами и первичными спиртами, последующее аннелирование по Фридлиндеру приводит к образованию полизамещенных хинолоновых продуктов с выходом 22–90% [66] (схема 55).



Восстановительная циклизация 2-нитрохалконов, катализируемая  $\text{TiCl}_4/\text{Zn}$ , позволяет осуществлять короткий и простой синтез ряда 2-арилхинолин-4(1*H*)-онов с хорошими выходами. Этот метод обладает преимуществами доступных исходных материалов, одностадийным процессом [67] (схема 56).



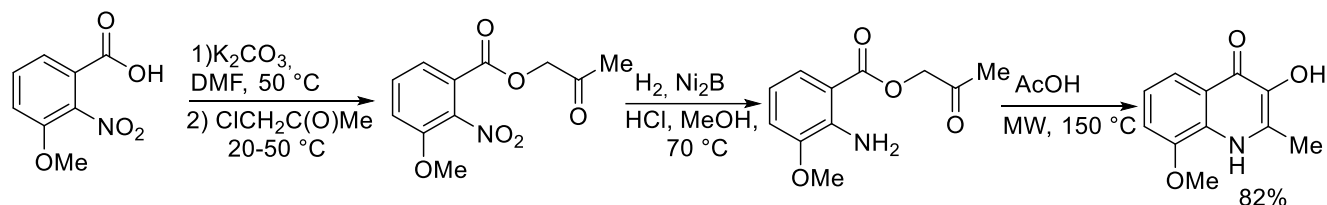
*o*-Нитроеноны, полученные путем реакции Стилле 2-нитробензоилхлорида с трибутил[(1*E*)-1-пропен-1-ил]станнаном под давлением  $\text{CO}_2$  с использованием каталитического количества  $\text{Pd}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{Cl}(\text{PPh}_3)_2$ , могут быть циклизованы путем восстановления с помощью  $\text{CO}$  и  $[\text{CpFe}(\text{CO})_2]_2$  ( $\text{Fp}_2$ ) в качестве катализатора с образованием соответствующих 4-хинолонов [68] (схема 57).



Производные 4-хинолонов могут быть получены путем многостадийного синтеза из нитробензойной кислоты, путем ацетонилирования с помощью хлорацетона с последующим хемоселективным восстановлением нитрогруппы. При нагревании в различных растворителях (TFA, AcOH,  $\text{Ph}_2\text{O}$ ) в условиях обычного и микроволнового нагрева AcOH является наиболее эффективным

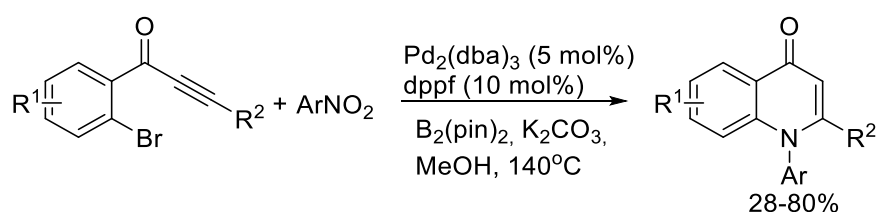
катализатором последовательности циклизации/перегруппировки с помощью микроволнового излучения (60 Вт, 150 °С) [69] (схема 58).

Схема 58



Реакция нитроаренов в качестве заменителей анилина и  $B_2(\text{pin})_2$  в качестве органического восстановителя позволяет получать широкий спектр 4-хинолонов, содержащих различные функциональные группы. Метод представляет собой тандемный процесс, включающий восстановление нитроаренов, *аза*-реакцию Михаэля и внутримолекулярное аминирование Бухвальда-Хартвига. Потенциальная ценность этого метода подчеркивается возможностью введения фрагмента 4-хинолона в биоактивные соединения на поздних стадиях синтеза [70] (схема 59).

Схема 59

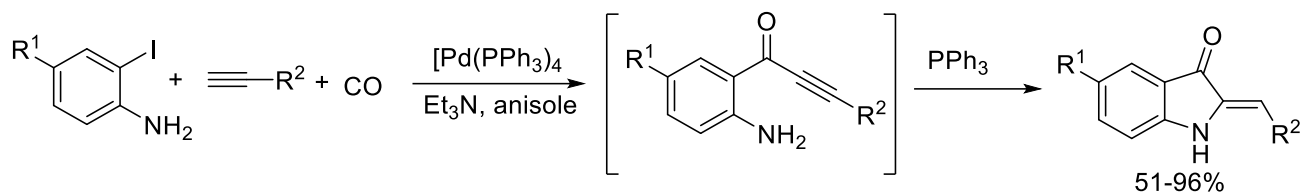


### 1.5 Синтез 4-хинолонов на основе производных ацетилена

Существует селективный одностадийный синтез карбонилсодержащих *N*-гетероциклических соединений с использованием последовательности карбонилирования по Соногашира/циклизации, приводящими к образованию либо индоксильных, либо 4-хинолоновых структур. Селективность по отношению к 5- или 6-членным кольцевым соединениям объясняется ролью различных катализаторов, участвующих в реакции [71]. Так, использование в качестве

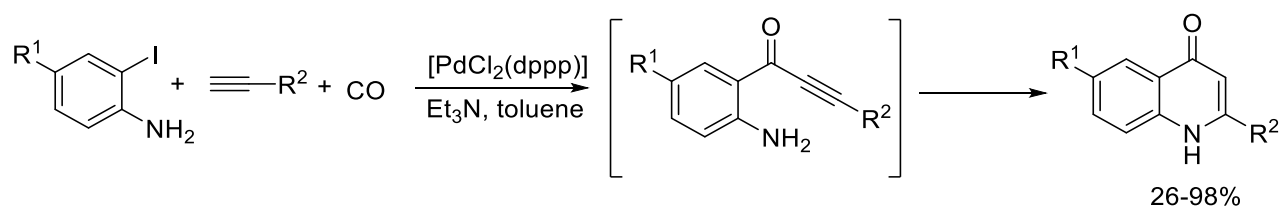
катализатора  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  приводит преимущественно к замыканию 5-тичленного цикла (схема 60).

Схема 60



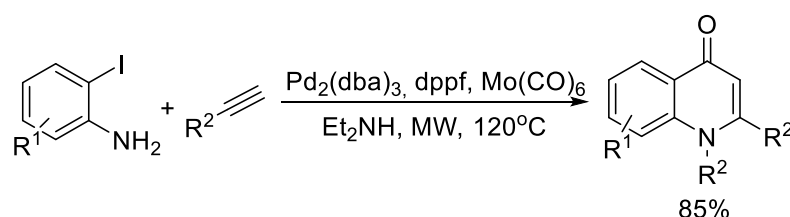
Замена катализатора на  $[\text{PdCl}_2(\text{dppp})]$  приводит преимущественно к замыканию шестичленного цикла, с образованием производных 4-хинолонов [71] (схема 61).

Схема 61



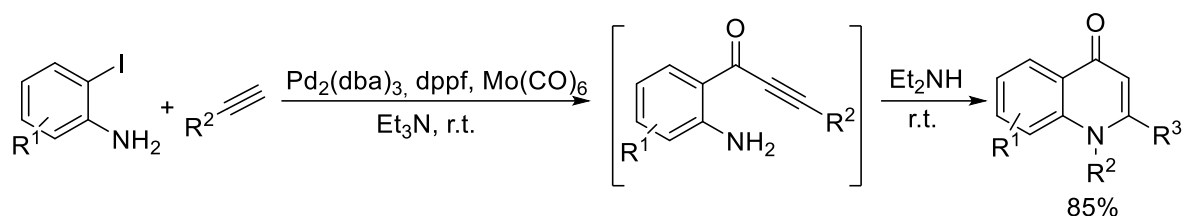
Палладий-катализируемая последовательность реакции карбонилирования по Соногашира/циклизации, протекающая без газообразного  $\text{CO}$ , позволяет получать функционализированные 4-хинолоны из 2-йоданилинов и алкинов с использованием двух различных методов [72]. В обоих методах в качестве твердого источника  $\text{CO}$  использовался гексакарбонил молибдена. Первый метод позволяет получить циклические продукты всего за 20 минут в условиях микроволнового облучения при  $120^\circ\text{C}$  (схема 62).

Схема 62



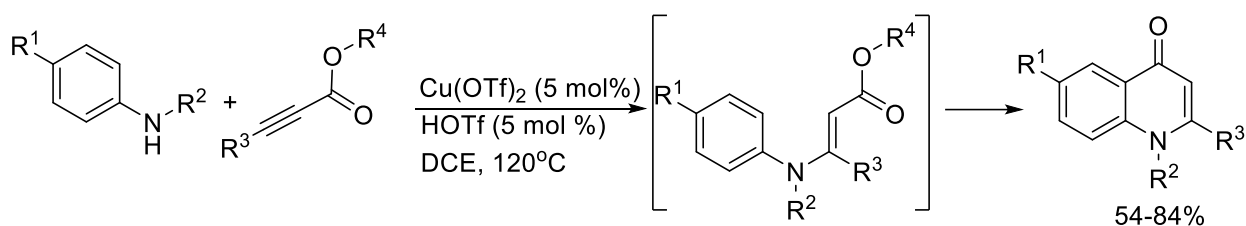
Второй метод представляет собой двухстадийную однореакторную последовательность, протекающую при комнатной температуре, что позволяет использовать чувствительные заместители (например, нитрогруппы и бромидные группы) (схема 63).

Схема 63



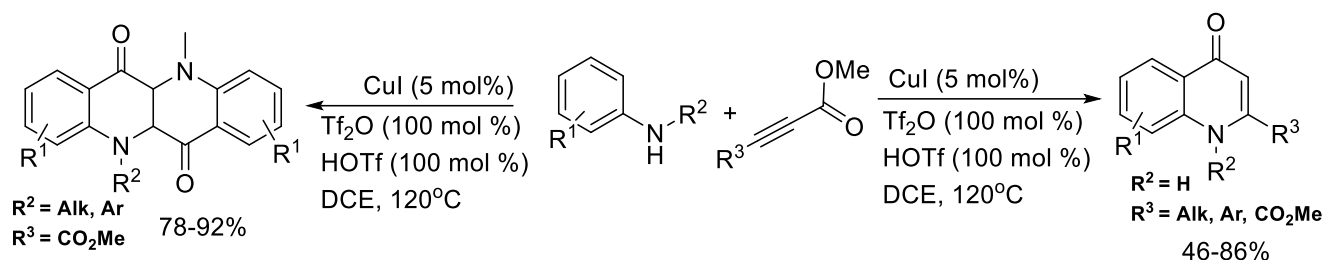
Ксу Х. и его группа показали, что *N*-Алкил- и *N*-арилзамещенные анилины могут быть успешно превращены в соответствующие 4-хинолоны путем медь-катализируемой каскадной реакции. Эта реакция не требует добавления окислителя, характеризуется мягкими условиями, высокой толерантностью к функциональным группам и возможностью синтеза в граммовых масштабах [73] (схема 64).

Схема 64



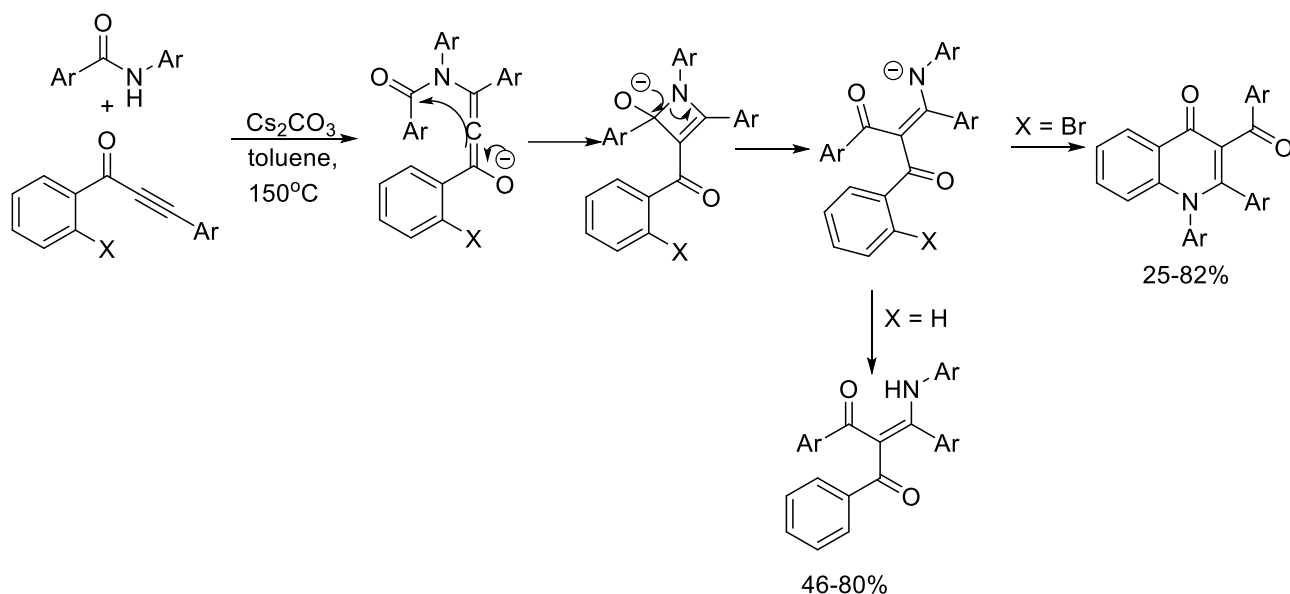
Позже эта же научная группа показала модификацию реакции, включающую метод одностадийного синтеза разнообразных 4-хинолонов из простых и легкодоступных первичных анилинов и алкинов посредством прямой циклизации, катализируемой CuI. Также, продемонстрирован синтез дигидроэпиндолидионов в случаях использования вторичных анилинов в качестве универсальных субстратов [74] (схема 65).

## Схема 65



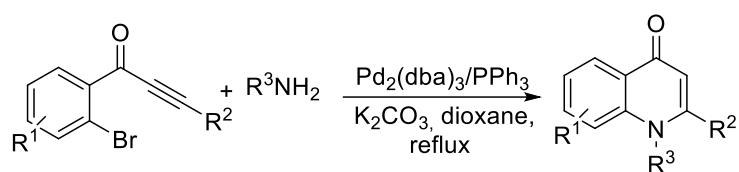
Замещенные производные хинолин-4(1*H*)-онов или енаминонов могут быть получены тандемным процессом без использования переходных металлов. Ключевым этапом этого процесса является катализируемое основанием получение соответствующих продуктов аминацилирования. Хинолин-4(1*H*)-оны селективно образуются через последующий путь *N*-циклизации в случаях ионов, содержащих *o*-бромзамещенное арильное кольцо [75] (схема 66).

## Схема 66



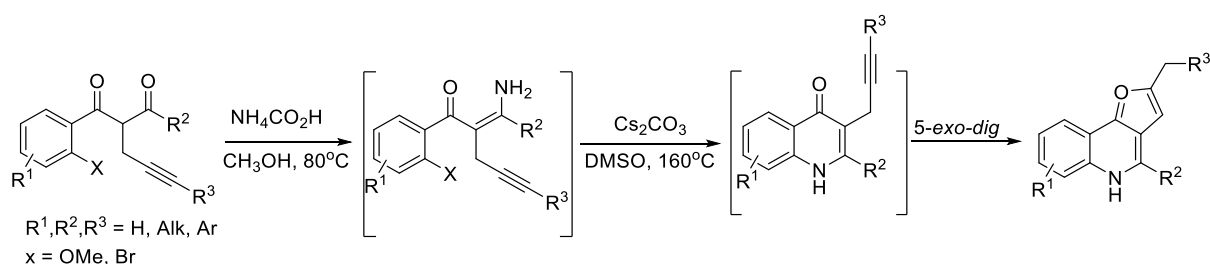
Палладий-катализируемый тандемный метод аминирования позволяет получать замещенные 4-хинолоны с хорошим или отличным выходом из легкодоступных *o*-галогенарилацетиленовых кетонов и первичных аминов путем дойного образования C-N связи [76] (схема 67).

## Схема 67



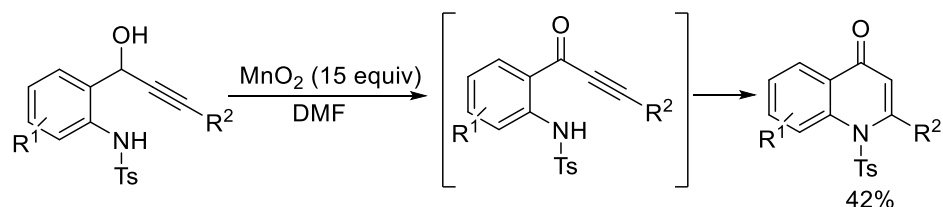
Чанг и его группа показали каталитический метод синтеза фууро[3,2-*c*]хинолона из  $\gamma$ -алкинил-1,3-дикетон $\alpha$  без использования переходных металлов. Последовательные реакции, включающие региоселективную конденсацию с последующей тандемным аннелированием, позволяют получать фууро[3,2-*c*]хинолон [77] (схема 68).

## Схема 68



Обработка легкодоступных *o*-(1-гидрокси-2-алкинил)-*N*-тозиланилидов избытком оксида марганца (IV) в ДМФА способствует последовательному окислению/внутримолекулярному гидроаминированию с образованием 4-хинолонов. Возможно, MnO<sub>2</sub> играет двойную роль: окислителя и кислоты Льюиса для промежуточных ионов [78] (схема 69).

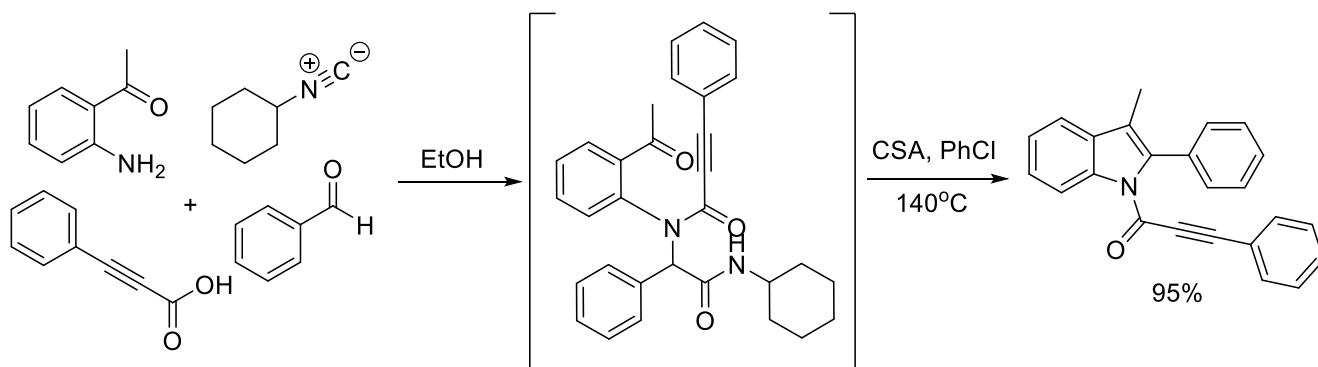
## Схема 69



Использование камфорсульфоновой четырехкомпонентной реакции Уги путем смены растворителей может быть применено для синтеза функционализированных производных индола и 2-хинолона [79]. Реакция аддукта

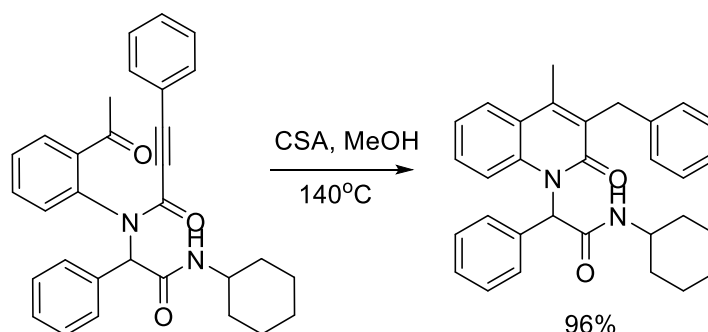
Уги в апротонном растворителе протекает как *5-экзо-триг* циклизация с образованием индола (**схема 70**).

Схема 70



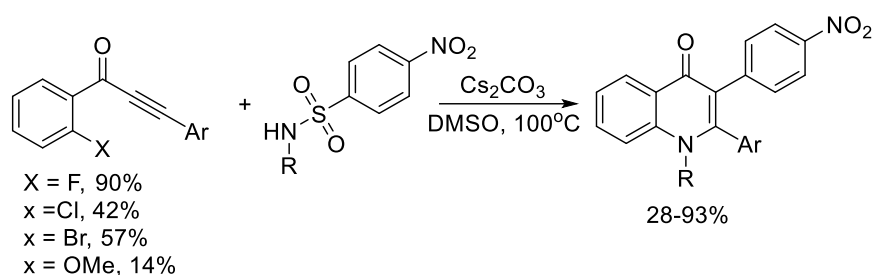
Однако, в протонном растворителе аддукт Уги подвергается реакции метатезиса алкина-карбонила с образованием 2-хинолонового кольца (**схема 71**).

Схема 71



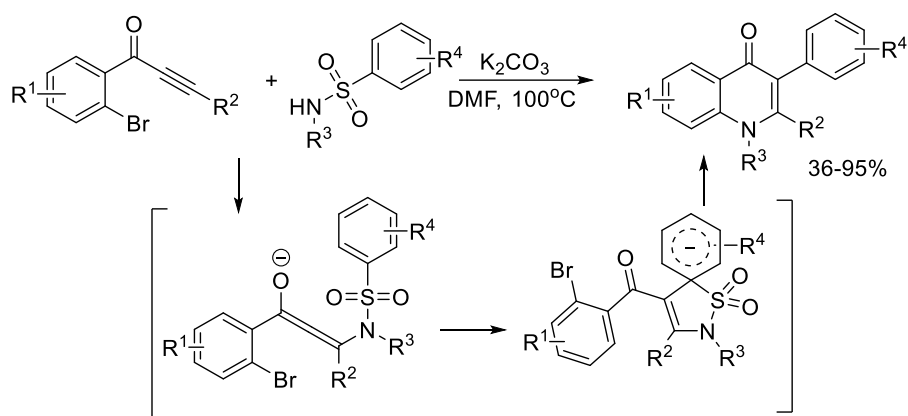
1,2,3-Тризамещенных 4-хинолоны могут быть получены из легкодоступных инонов и сульфонамидов. Образование одной связи C–C и двух связей C–N путем разрыва одной связи N–S, одной связи C–S и одной связи C–X (X = F, Cl, Br, O) достигается в условиях отсутствия переходных металлов. Данный метод включает последовательность реакции присоединения Михаэля/перегруппировки Смайлса/N-арилирования, что открывает путь к возможности синтеза широкого спектра субстратов и толерантности к функциональным группам [80] (**схема 72**).

## Схема 72



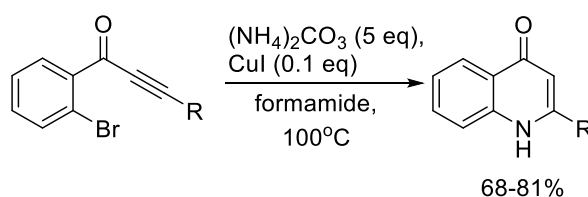
Существует похожий метод синтеза производных 4-хинолона, используя реакцию инонов сульфонамидов в присутствии основания, без использования переходных металлов. Данный метод также включает последовательность реакции присоединения Михаэля/перегруппировки Смайлса [81] (схема 73).

## Схема 73



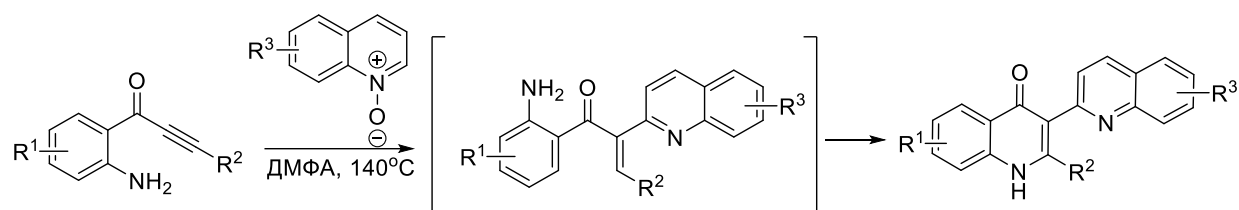
Взаимодействие различных *o*-галогенарилононов с аммиаком в присутствии CuI, включающее тандемную реакцию Михаэля и ArCsp<sub>2</sub>-N-связывание, приводит к образованию 2-замещенных 4-(1*H*)-хинолонов. Карбонат аммония действует как источник аммиака *in situ* и как основание [82] (схема 74).

## Схема 74



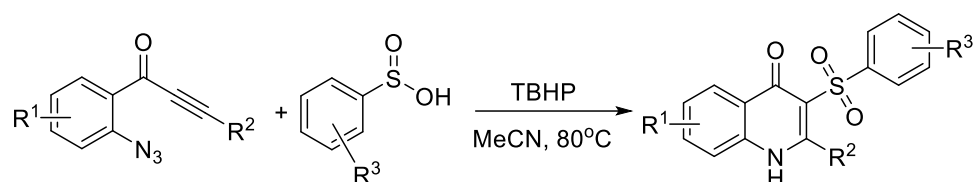
Реакция хинолин-*N*-оксида с электронодефицитным алкином сначала приводит к образованию промежуточного хинолинил- $\beta$ -дикетона, который затем подвергается внутримолекулярной дегидратации, образуя 3-хинолинил-4-хинолоны [83] (схема 75).

Схема 75

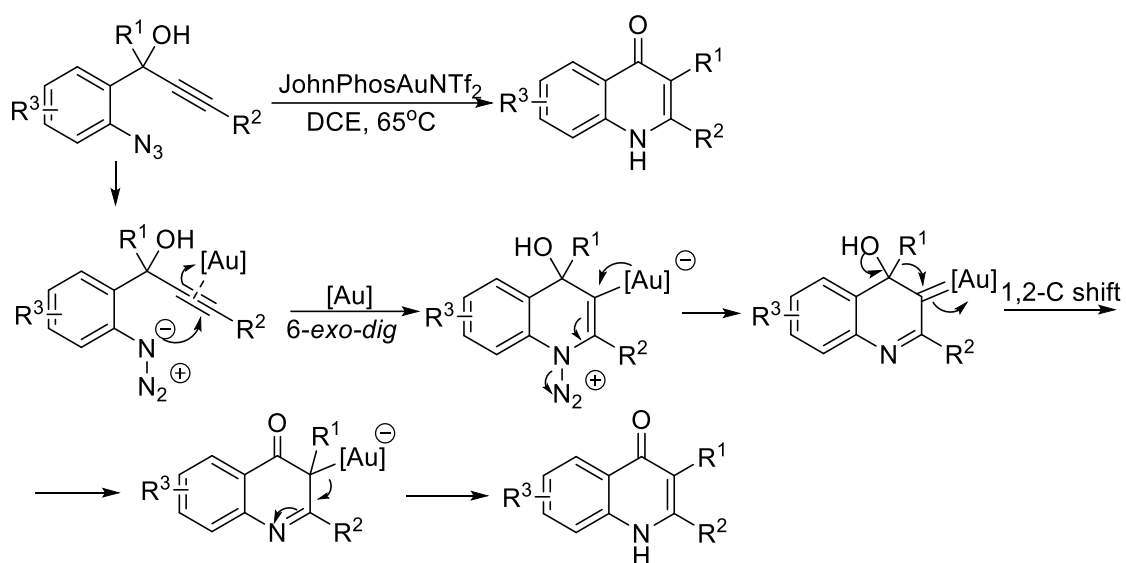


Сульфосодержащие 4-хинолоны могут быть получены одностадийным синтезом с использованием легкодоступных сульфоновых кислот в качестве сульфонилирующих предшественников в реакции с 1-(2-азидоарил)-3-арилпроп-2-ин-1-онами [84] (схема 76). Эта реакция характеризуется мягкими условиями, высокой толерантностью к функциональным группам и возможностью синтеза в граммовых масштабах.

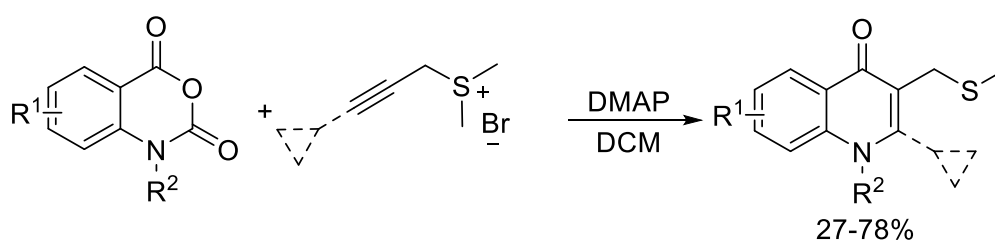
Схема 76



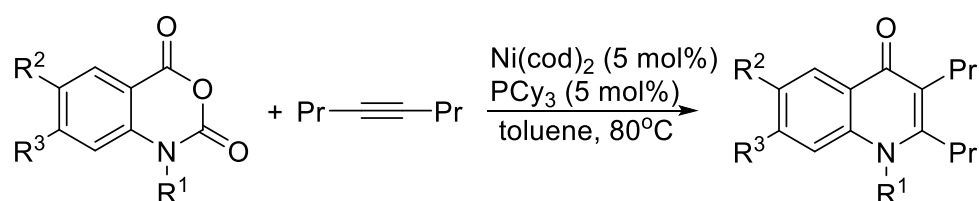
Полизамещенные 4-хинолоны могут быть получены из 1-(2'-азидоарил)пропинолов при катализе золотом. Реакция включает внутримолекулярную нуклеофильную атаку азидной группы на активированные золотом тройные связи по типу *6-эндо-диг* и последующее, с участием золота, отщепление  $N_2$  с образованием  $\alpha$ -имино-золотого карбенового промежуточного соединения, которое инициирует 1,2-миграцию углерода и в конечном итоге превращается в 2,3-дизамещенный 4-хинолон [85] (схема 77).



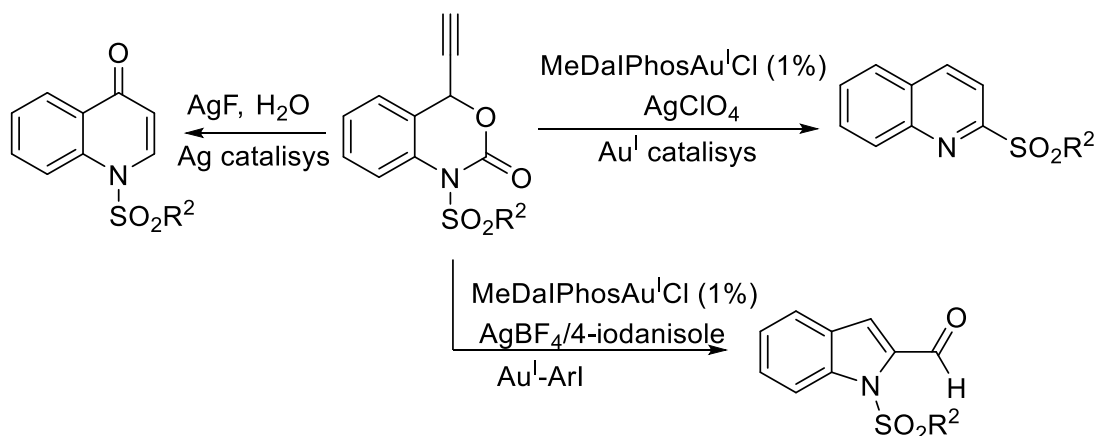
[4 + 2]-Циклоприсоединение проп-2-инилсульфониевых солей с изатоевым ангидридом позволяет получать ряд 4-хинолонов с алкилтио группой. В этом типе реакции проп-2-инилсульфониевая соль служит  $C2$ -синтоном, а сульфид не выступает в качестве уходящей группы, обеспечивая легкий доступ к сероорганическим соединениям [86] (схема 78).



Никель-катализируемая реакция алкинов с изатоевыми ангидридами с образованием хинолонов. Карбаматы подвержены окислительному присоединению комплекса  $\text{Ni}(0)$ , что позволяет осуществлять межмолекулярное присоединение к алкинам посредством декарбоксилирования [87] (схема 79).



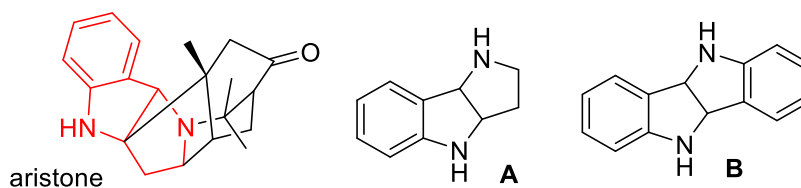
Окислительное присоединение  $\text{Au}^{\text{I}}$  к ароматическому йодиду ( $\text{Ar-I}$ ) может приводить к образованию реакционноспособных катализаторов  $\text{Au}^{\text{III}}$  ( $\text{Ar-Au}^{\text{III}}\text{-I}$ ) *in situ*.  $\text{Ar-Au}^{\text{III}}\text{-I}$  может проявлять иную реакционную способность по сравнению с катализаторами  $\text{Au}^{\text{I}}$  и другими катализаторами на основе переходных металлов. Данный метод представляет собой дивергентный синтез сульфонилхинолинов, формилиндолов и хинолонов из этинилбензоксазинанонов с помощью катализа  $\text{Au}^{\text{I}}$ , катализа  $\text{Au}^{\text{I}}\text{-ArI}$  и катализа серебром [88] (схема 80).



## ГЛАВА 2. Обсуждение результатов

### 2.1. Реакция 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов со щелочью [6]

*Цис*-конденсированное гетероциклическое ядро из 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,2-*b*]индола **4** редко встречается в природных продуктах. Пожалуй, аристон - единственный известный на сегодняшний день алкалоид, обладающий такой интересной структурой (**рисунок 1**). Это соединение выделено из листьев чилийского дерева макуи (*Aristolelia chilensis*) и обладает антипролиферативными, противовоспалительными, антиоксидантными, противомикробными, кардиозащитными и питательными свойствами [89-91]. Кроме того, последние исследования показывают, что аристон обладает очень низким ингибирующим действием. Активность на никотиновые, ацетилхолиновые рецепторы человека значительно выше по сравнению с другими алкалоидами, выделенными из того же растения [92].

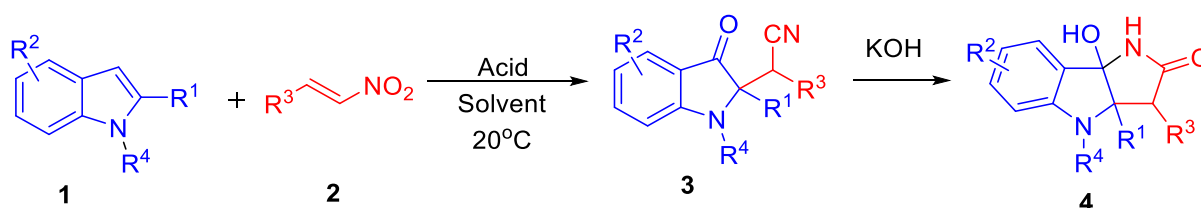


**Рисунок 1** - Представители антимикробных препаратов 4-го поколения на основе фторхинолонов

Ранее, о полном синтезе аристана не сообщалось. О попытках синтеза неприродных соединений, обладающих этим ядром, регулярно сообщалось в последние несколько десятилетий, однако большая часть этих работ относится к сборке *C*<sub>2</sub>-симметричных бисиндолиновых структур **B** [93-99]. С несимметричным трициклическим ядром **A** было разработано несколько синтетических подходов, в том числе циклизация  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных *N,N*-диметилгидразонов с участием кислот Льюиса, с имидами [100], внутримолекулярная двойная циклизация 3,5-диаминопентан-2-онов с помощью ТФУ кислоты [101], каскадное [1 + 4], [2 + 3]-аннелирование проп-2-инилсульфониевых солей [102], и катализируемые золотом каскадные

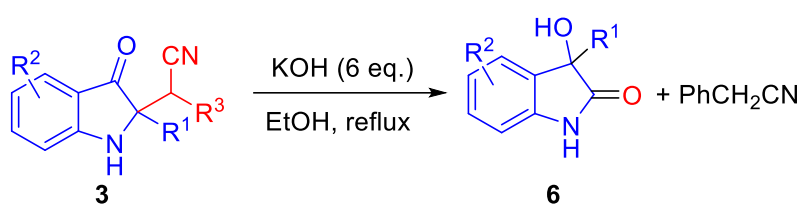
циклизации 2-алкинил-*N*-пропаргиланилинов [103], и это лишь некоторые из них. В ходе выполнения данной диссертационной работы, мы разработали новый подход к синтезу 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,2-*b*]индолов посредством внутримолекулярной циклизации 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с помощью щелочи [6] (схема 81).

Схема 81



Мы предполагали, что нитрильная группа в молекуле потенциально может быть гидролизована и подвергаться последующей 5-экзо-триг-циклизации, включающей нуклеофильную атаку в присутствии оснований первичной амидной функции на кето-группу у С-3 с образованием пирролоиндола. Чтобы проверить эту идею, мы изучили реакцию нитрила с этанольным гидроксидом калия. Неожиданно желаемый продукт не образовался в этих условиях, поскольку реакция пошла по другому пути, включая фрагментацию с образованием 3-гидроксииндолин-2-она **6** и 2-фенилацетонитрила (схема 82).

Схема 82



Была проведена оптимизация условий протекания этой реакции (таблица 1). Первоначальные эксперименты, включающие реакцию соединения **4a** в присутствии 10 мол.% KOH при кипячении с обратным холодильником, привели к образованию следовых количеств соединения **6**. Далее, количество основания постепенно увеличивали до 2, 4 и 6 эквивалентов, что значительно улучшило выход. Время кипячения также исследовали в серии экспериментов, показанных в записях. По-видимому, в течение 1–3 часов выход существенно не меняется. Однако, оптимальное время кипячения составило около 2 часов. При

комнатной температуре реакция не происходит в этаноле и протекает медленно в ДМСО. При 78 °С в ДМСО выход значительно снизился из-за образования смол. Мы также проводили реакцию в этиленгликоле, которая протекала медленнее, чем в этаноле. При повышенных температурах удалось довести реакцию до завершения, хотя и с довольно умеренным выходом.

**Таблица 1** - Оптимизация условий реакции для образования 3-гидроксииндолин-2-она **6a** из **3a**

| №  | Основание (экв.) | Растворитель                      | Температура (Т, °С), время (ч) | Выход % |
|----|------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------|
| 1  | КОН (кат.)       | EtOH                              | 78 (2)                         | следы   |
| 2  | КОН (2)          | EtOH                              | 78 (2)                         | 45      |
| 3  | КОН (4)          | EtOH                              | 78 (2)                         | 58      |
| 4  | КОН (6)          | EtOH                              | 78 (1)                         | 81      |
| 5  | КОН (6)          | EtOH                              | 78 (2)                         | 82      |
| 6  | КОН (6)          | EtOH                              | 78 (3)                         | 79      |
| 7  | КОН (6)          | EtOH                              | 20 (8)                         | -       |
| 8  | КОН (6)          | ДМСО                              | 20 (8)                         | 52      |
| 9  | КОН (6)          | ДМСО                              | 78 (2)                         | 37      |
| 10 | КОН (6)          | (CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> | 200 (0.5)                      | 51      |

Также было показано, что в реакции можно использовать предшественники цианокетон-спиросоединения **5** (таблица 2). Поскольку нитрилы **3** обычно получают путем перегруппировки спироциклического аддукта, которая может быть осуществлена в присутствии кислот и оснований [4], мы решили оценить возможность прямого превращения **5** в продукты **3** или **6**. С этой целью спиран **3** был подвергнут реакции в этанольном растворе триэтиламина (1 экв.) при комнатной температуре. Эти условия ранее были проверены для проведения

перегруппировки спиранов **5** в нитрилы **3** [4]. Действительно, нитрил **3** был получен с хорошим выходом, но последующая фрагментация не происходила. Аналогичные результаты наблюдались в присутствии избытка КОН, образуя **3** в качестве конечного продукта с высоким выходом. В кипящем этаноле спироциклическая система **5** быстро трансформировалась в нитрил **3**, который впоследствии распадался, образуя индолин-2-он **6**. Большой избыток основания оказывал благоприятное влияние, поскольку наблюдаемые выходы были практически такими же, как и в случае прямой реакции с использованием нитрила **3**. Реакцию можно проводить в ДМСО при комнатной температуре или в кипящем этиленгликоле, однако, в этих случаях выходы довольно незначительны.

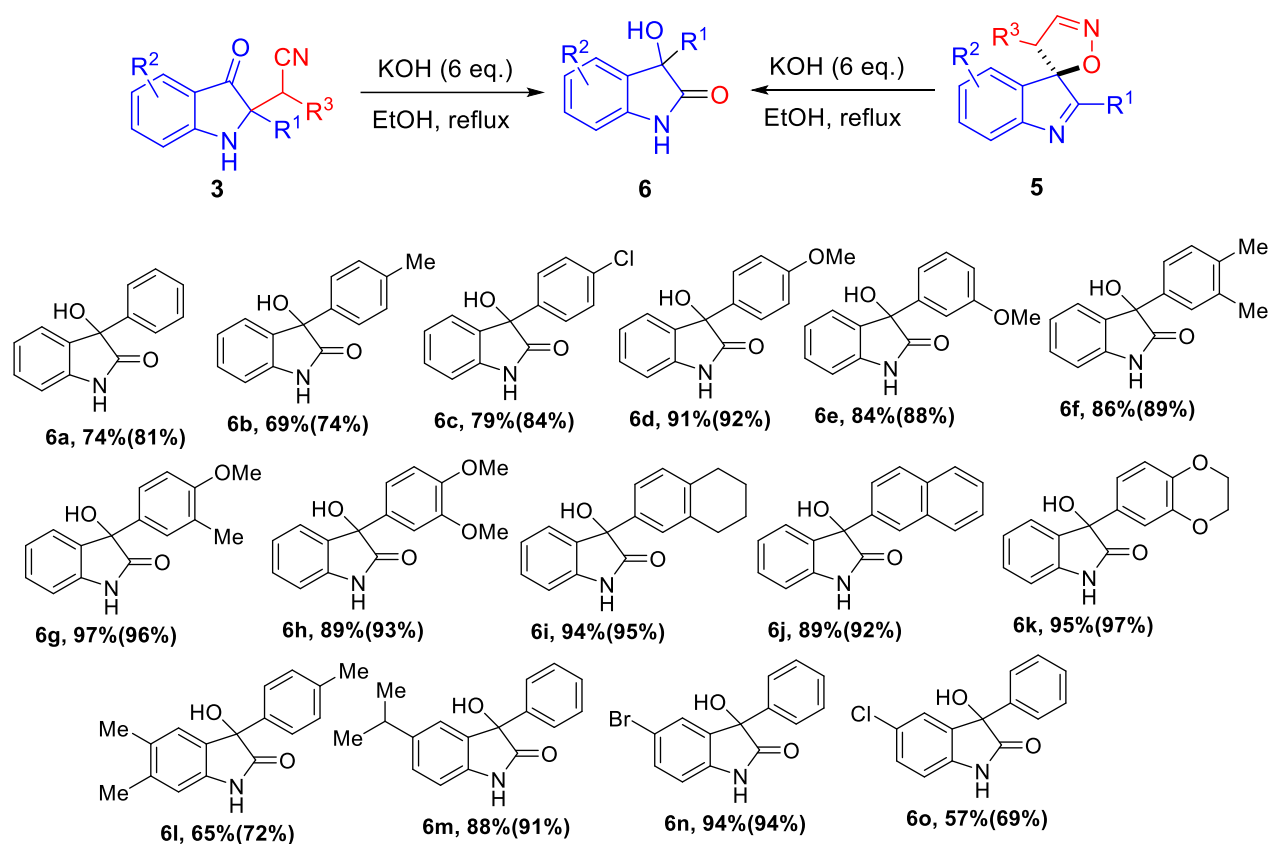
**Таблица 2** - Оптимизация условий реакции для образования 3-гидроксииндолин-2-она **5a** из **3a**

| № | Основание (экв.)  | Растворитель                      | Температура (Т, °С), время (ч) | Выход %       |
|---|-------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------|
| 1 | Et <sub>3</sub> N | EtOH                              | 20 (3)                         | <b>3</b> : 89 |
| 2 | КОН (6)           | EtOH                              | 20 (8)                         | <b>3</b> : 90 |
| 3 | КОН (2)           | EtOH                              | 78 (2)                         | <b>6</b> : 46 |
| 4 | КОН (4)           | EtOH                              | 78 (1)                         | <b>6</b> : 57 |
| 5 | КОН (6)           | EtOH                              | 78 (2)                         | <b>6</b> : 74 |
| 6 | КОН (6)           | ДМСО                              | 20 (8)                         | <b>6</b> : 46 |
| 7 | КОН (6)           | (CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> | 200 (0.5)                      | <b>6</b> : 48 |

Имея в распоряжении оптимизированные условия, мы провели эти превращения в препаративном масштабе (1.00 ммоль) и добились сравнительно высоких выходов соединения **6** в обеих реакциях, начиная либо с нитрила **3**, либо со спироциклического предшественника **5** (схема **83**). Следует отметить, что реакция продемонстрировала хорошую толерантность и совместимость с различными заместителями. Как *n*-, так и *m*-положения в мигрирующей арильной

группе были независимо модифицированы алкильными, галогенидными или алкоксигруппами, что позволило получить соединения **6b–h** с высокими выходами. Кроме того, мы успешно использовали фрагмент тетралина, нафталина или бензодиоксана в качестве мигрирующей группы и получили соответствующие замещенные 3-гидроксииндолин-2-оны **6**. Реакции субстратов, замещенных в положениях С-5 или С-6 индола, также протекали плавно, позволяя получить соответствующие продукты с хорошим выходом.

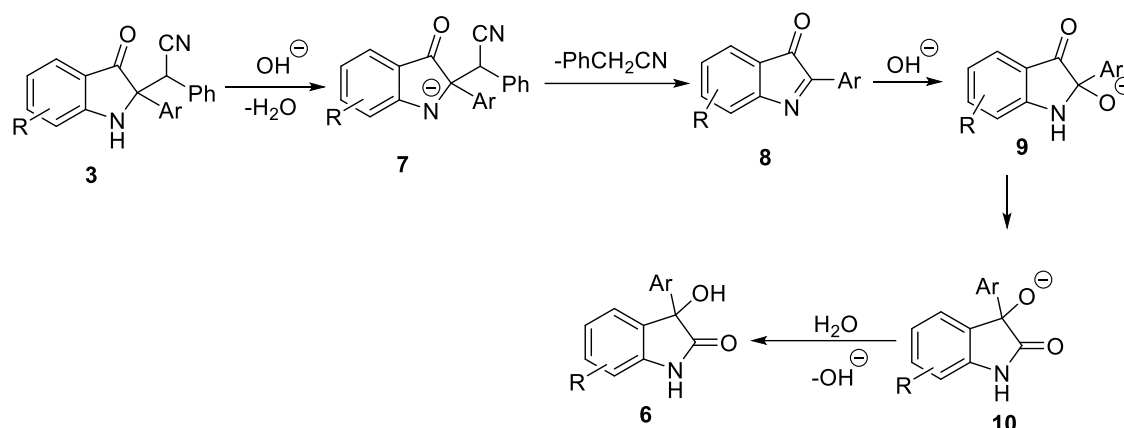
### Схема 83



Реакция, вероятно, включает следующую последовательность стадий, ключевыми из которых являются отщепление бензилцианида и сдвиг арильной группы (схема 84). Реакция начинается с депротонирования кислотной связи N–H с образованием 2- (цианометил)-3-оксоиндолин-1-ид аниона **7**. Образование этого аниона инициирует элиминирование фенилацетонитрила, в результате чего получается промежуточное соединение 3*H*-индол-3-он **8**. Последующая нуклеофильная атака гидроксильной группы на иминовый фрагмент приводит к

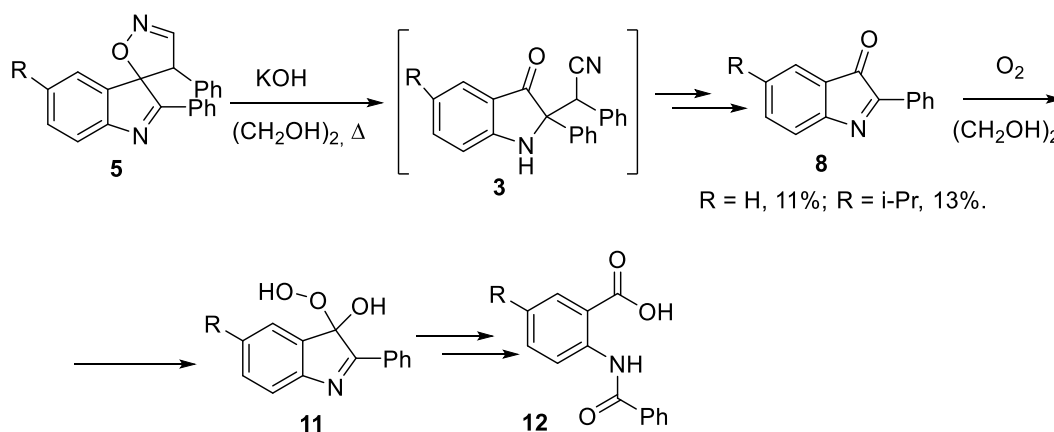
образованию 3-оксоиндолин-2-олата **9**, который подвергается ацилоиновой перегруппировке, сопровождающейся 1,2-миграцией арильного кольца от С-2 к С-3 индолинового ядра, таким образом образуется алкоксид **10**. Наконец, репротонирование приводит к образованию 3-гидроксииндолин-2-она **6**.

### Схема 84



Далее, мы увеличили температуру реакции, используя в качестве растворителя этиленгликоль. В этом случае удалось получить замещенные антралиловые кислоты **12** наряду с основными продуктами, которыми оставались 3-гидроксииндолин-2-оны **6** (схема 85). Их выход составил 48-64%.

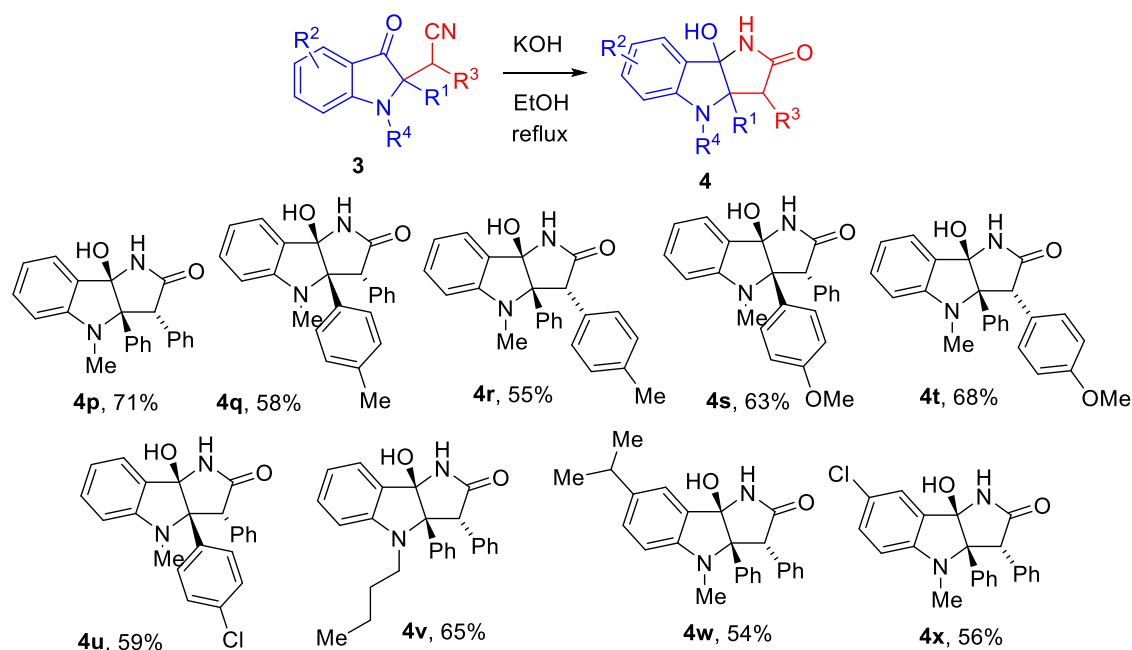
### Схема 85



Что касается синтетического подхода к 1,2,3,3a,4,8b-гексагидропирроло [3,2-*b*]индолиновому ядру А, то, исходя из приведённого выше механизма стало очевидно, что для предотвращения отщепления бензилцианидного фрагмента необходима защита NH индолина. Чтобы проверить это, 2-(1-метил-3-оксо-2-фенилиндоллин-2-ил)-2-фенилацетонитрил (**3p**) ввели в реакцию с KOH в кипящем

этанол. Алкалоидоподобный продукт **4p** образовался в качестве единственного выделяемого продукта, с выходом 71% (схема 86).

## Схема 86



Формирование этого бициклического ядра было однозначно подтверждено с помощью РСА (рисунок 2). Другие аналоги этого соединения также получали из соответствующих исходных соединений с хорошими выходами. Более того, было показано, что атом азота в предшественнике оксоиндолина может быть защищен первичной алкильной группой, такой как *n*-Bu в ходе реакции. Соответствующий продукт циклизации получали с выходом 65%.

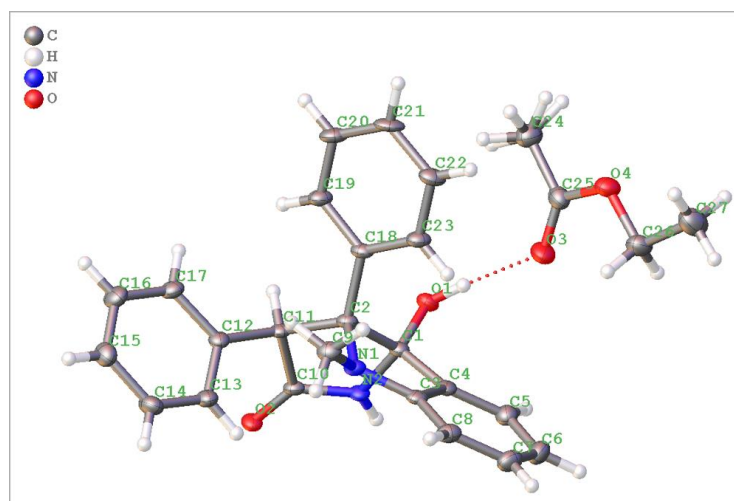
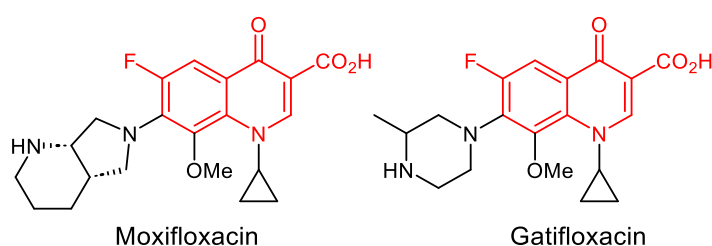


Рисунок 2 – (**5p**) по данным РСА (CCDC №2105352), в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

Таким образом, в ходе выполнения этой части работы создан новый синтетический подход к производным 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,2-*b*]индолам, основанный на внутримолекулярной циклизации легкодоступных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием КОН в спирте. Показано, что 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы, содержащие незащищенный атом азота индолинового фрагмента, и 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] под действием КОН в кипящем спирте подвергаются трансформации, включающей экструзию молекулы фенилацетонитрила с последующим 1,2-арильным сдвигом и образованием 3-гидроксииндолин-2-онов.

## 2.2. Новый метод синтеза *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолонов [7]

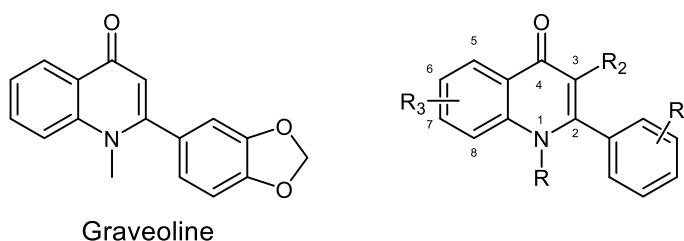
Следующая часть нашей работы посвящена исследованию поведения 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3** в присутствии сильных оснований: алкоголятов, амидов, гидрида натрия и т.д. Ожидалось, что результатом таких превращений будут 4-хинолоны, которые, вероятно, наиболее известны по 3-карбокси-6-фторпроизводным (их обычно называют фторхинолонами). Этот скаффолд является в настоящее время основой почти для трети наиболее известных антибактериальных препаратов широкого спектра действия, применяемых во всем мире, например, [104, 105] (**рисунок 3**):



**Рисунок 3** - Представители антимикробных препаратов 4-го поколения на основе фторхинолонов.

Помимо антимикробных свойств, сами фторхинолоны, а также другие 4-хинолоны, как природные, так и синтетические, обладают широким диапазоном биологической активности. Они обладают противовирусной, антипаразитарной, противогрибковой, нейропротекторной активностью и это лишь некоторые из них

[106-108]. Например, алкалоид грейвелин, полученный из растений, а также некоторые другие замещенные 2-фенил-4-хинолоны (**рисунок 4**) являются многообещающими противораковыми агентами [109-111], работающими по различным механизмам действия (включая апоптотический и аутофагический) во многих опухолях человека.



**Рисунок 4** - Структуры производных гравеолина и 2-фенил-4-хинолона

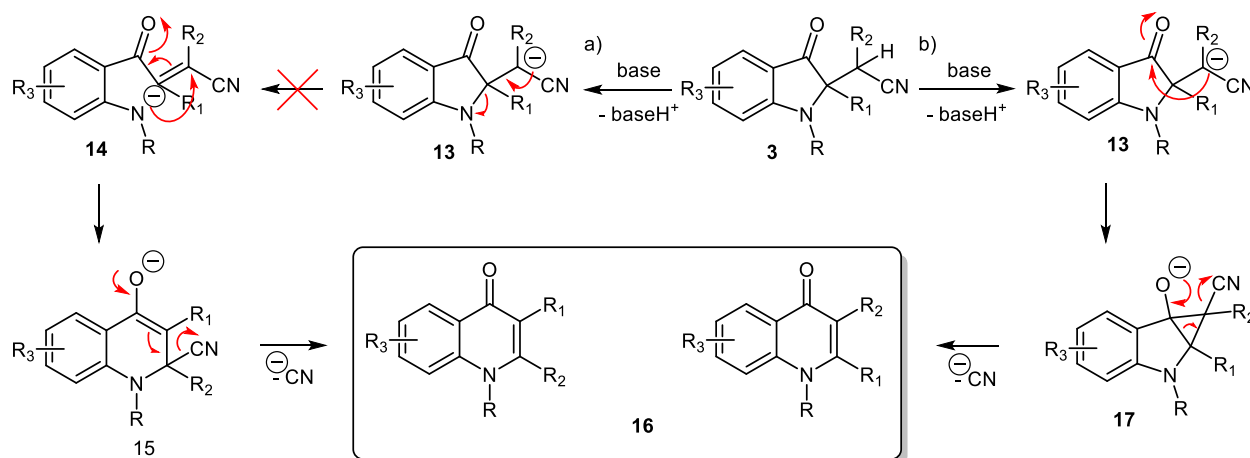
Разрозненные и часто противоречивые накопленные экспериментальные данные [112-114] о соотношении структура-активность (SAR) позволяют предположить, что противоопухолевая активность 2-фенил-4-хинолонов, вероятно, не связана с одной из групп, а определяется комбинацией различных заместителей. Следовательно, разработка новых синтетических методологий позволяющих получить 4-хинолоны, а в частности 2-арилзамещенные производные является важной задачей. В результате выполнения этой части диссертации нам удалось разработать простой метод получения таких соединений с помощью каскада *N*-алкилирования кольца и перегруппировки 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрилов, которые, в свою очередь, весьма доступны из индолов и нитростиролов.

Основным недостатком существующих методов получения 4-хинолонов является ограниченная доступность исходных соединений, что несколько ограничивает их практическое применение. В свою очередь, исходные, которые применяются в разработанном в ходе выполнения этой диссертации методе, являются весьма доступными.

Первоначальная идея (**путь а**) заключалась в том, что в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилах **3** имеется кислый протон у углерода, связанного с нитрильной группой, который будет отрываться основаниями с образованием

стабилизированного карбаниона **13**. Последний в результате последовательного раскрытия и закрытия цикла даст целевой 4-хинолон **16** (схема 87).

Схема 87



Однако, реакция пошла по другому пути: в результате внутримолекулярной атаки аниона в **13** по карбонильной группе и последующего раскрытия циклопропанового производного **17** в изомерный 4-хинолон **16**.

В предыдущем разделе мы показали, что обработка оксоиндолилацетонитрилов **3** 6 экв. гидроксида калия в кипящем этаноле дает пирролоиндолиноны **4** в случае *N*-алкилированных исходных соединений. Помня об этом, мы продолжили поиск запланированной трансформации, надеясь, что менее нуклеофильное основание может сдвинуть направление реакции к целевым 4-хинолонам **16**. Таким образом, для поиска такого основания (таблица 3) в качестве исходного соединения был выбран *N*-метилинданон **3**, а в качестве реакционной среды – диметилсульфоксид (ДМСО), при этом использовались высокие температуры и концентрация основания (микроволновой нагрев, 200 °С, 5 экв.) при коротком фиксированном времени реакции (30 мин). Эти довольно жесткие условия были применены преднамеренно с целью достижения заметной, но не полной конверсии. Метоксид натрия (MeONa) и гидрид натрия (NaNH) действительно оказались подходящими основаниями, обеспечивающим получение целевого хинолона **16a**, который был выделен с выходом 87–90%.

Таблица 3 – Поиск основания для превращения индолинона **3** в 4-хинолон **16a**

| № | Основание              | Выход % |
|---|------------------------|---------|
| 1 | Et <sub>3</sub> N, ДБУ | -       |
| 2 | MeONa                  | 87      |
| 3 | NaN                    | 90      |
| 4 | MeONa (2 экв.)         | 53      |
| 5 | NaN (2 экв.)           | 70      |

Возвращаясь к вероятному механизму этого превращения, понятно, что если арильные заместители в положениях C2 и C3 в хинолоне не будут различаться, то будет невозможно различить пути (a) и (b). Поэтому мы провели рентгеноструктурный анализ дизамещенного фенилнафтильного хинолона (рисунок 5), что дало нам возможность сделать выбор в пользу механизма расширения цикла (b).

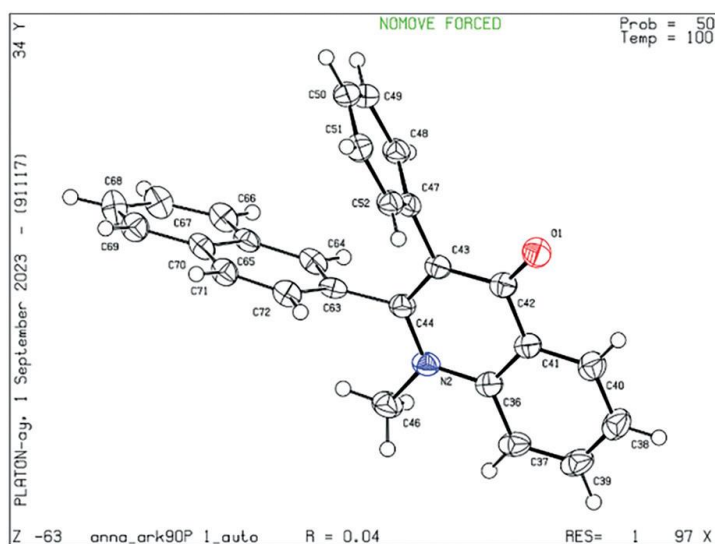
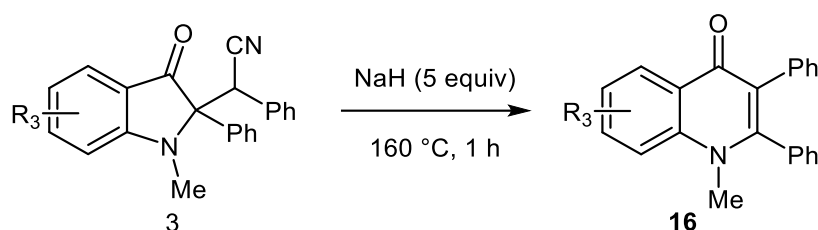


Рисунок 5 - (**16d**) по данным PCA (CCDC 2292334), в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

Имея рабочую методику получения целевых 4-хинолонов **16** (схема **88**), мы сосредоточились на разработке процедуры *N*-алкилирования незамещенных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3**. Хотя *N*-замещенные предшественники могут

быть получены непосредственно из *N*-алкилированных индолов, выход обычно довольно низкий (20-30%) по сравнению с их NH-незамещенными аналогами (50-97%). Поэтому хотелось разработать метод *N*-алкилирования таких веществ.

### Схема 88



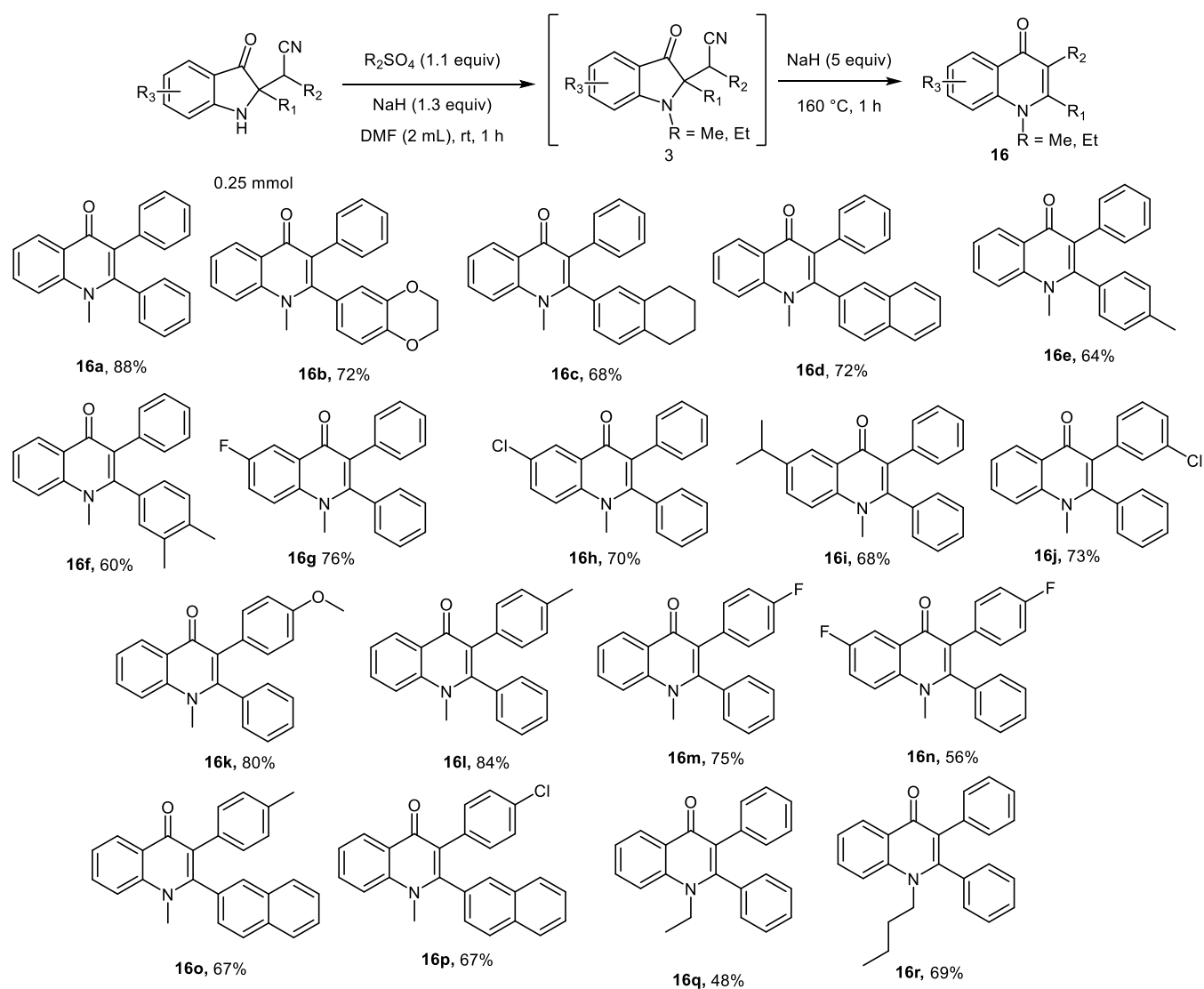
Поиск в литературе показал, что наиболее распространенный подход к получению таких *N*-функционализированных 2,2-дизамещенных индолин-3-онов (также известных как псевдоиндоксилы) представляет собой окислительную деароматизацию соответствующих *N*-2-замещенных индолов и, насколько нам известно, о прямых методах *N*-алкилирования псевдоиндоксидов пока не сообщалось. Оптимизация дала возможность не только получить продукты алкилирования, но и открыла возможность нам перейти от первоначально планируемой как двухстадийной методики к синтезу в одном реакторе. Для этого растворитель был заменен с ДМСО на ДМФ, а температура реакции снижена с 200 до 160 °С, что позволило избежать выделения, очистки с промежуточных продуктов и микроволнового нагрева. Мы также протестировали диэтилсульфат качестве этилирующего агента и обнаружили, что он также работает, хотя, вероятно, по стерическим причинам, выход упал до 48% (таблица 4). В связи с этим, учитывая, что диалкилсульфаты не всегда доступны, мы использовали методики синтеза как путем алкилирования, так и исходя из *N*-замещенных индолов.

**Таблица 4** - Подбор условий реакции для проведения *N*-алкилирования индолинона

| № | Алкилирующий агент              | Основание  | Выход % |
|---|---------------------------------|--|---------|
| 1 | MeI, EtI, <i>n</i> -BuI, BnI    | NaH  | следы   |
| 2 | Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Et <sub>3</sub> N, ДБУ, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | следы   |
| 3 | Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | КОН  | следы   |
| 4 | Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | NaH  | 87      |

В целом, используя описанную здесь процедуру, мы смогли легко получить библиотеку полизамещенных хинолонов, из которых 13 являются новыми с выходом до 88% (схема 89).

**Схема 89**



Таким образом, в ходе выполнения данной части работы была разработана удобная, легко масштабируемая синтетическая последовательность, которая позволяет получить различные неизвестные ранее *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолоны **16**. Кроме того, разработана общая методика прямого *N*-алкилирования 2,2-дизамещенных-3-индолинонов **3**, которые по альтернативной методике были получены с низким выходом из *N*-замещенных индолов.

### 2.3. Исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с карбонильными соединениями в условиях основного катализа [8]

В ходе выполнения этой части работы мы разработали препаративный, одностадийный синтез ряда ранее неизвестных тетрациклических хинолонов, в которых фармакологически значимый индоксильный фрагмент (выделено синим цветом), найденный во многих природных алкалоидах, сочетается с хинолиноновым ядром (выделено красным цветом) (рисунок 6) [115].

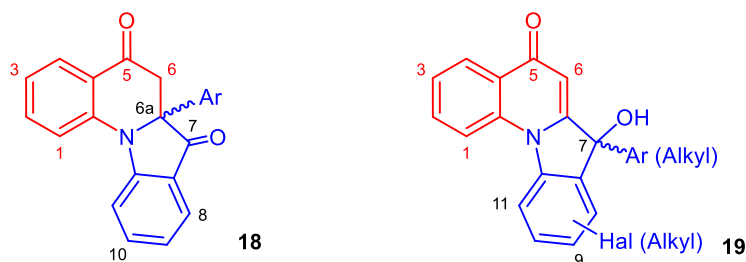
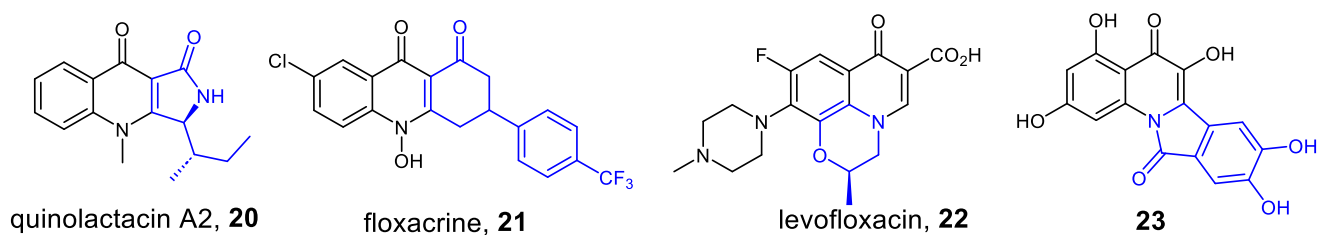


Рисунок 6 - Полученные индоло[1,2-*a*]хинолиноны

Существует множество примеров конденсированных 4-хинолонов [116, 117] как природного происхождения [118-120], так и полученных в лаборатории [121-123]. Например, ранее было показано, что трициклический алкалоид **20**, член семейства хинолактацинов, продуцированных грибами семейства *Penicillium* [119], ингибирует ацетилхолинэстеразу, тогда как флоксакрин **21** проявляет противомаларийную активность. Фторхинолоновый антибиотик третьего поколения **22** является одним из наиболее часто назначаемых антибактериальных препаратов, а соединение **23** демонстрирует противоопухолевые свойства.

В то же время, в литературе описано лишь небольшое число

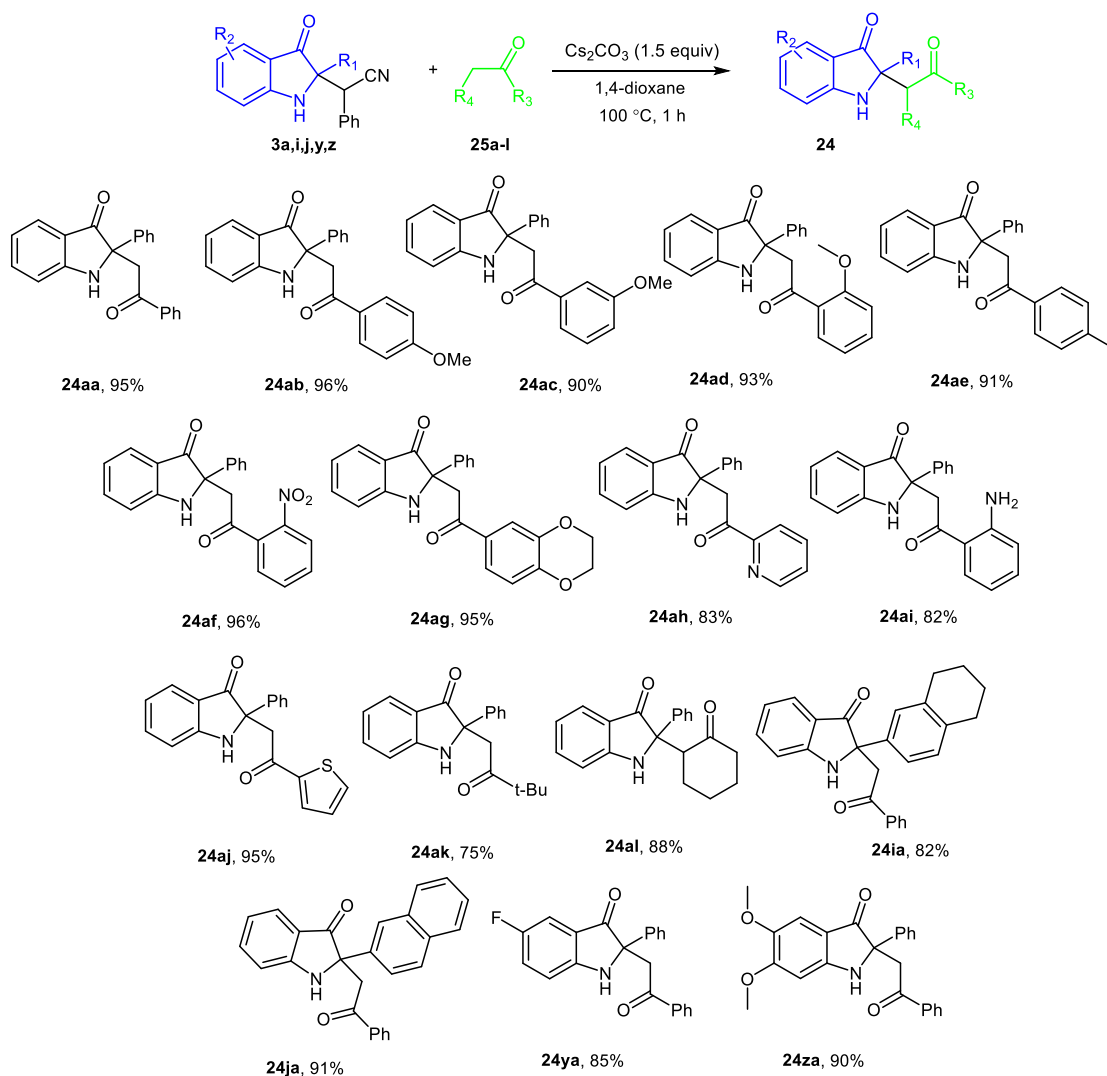
полициклических производных 4-хинолонов [124-127], аннелированных по грани а (как в изоиндоло[2,1-*a*]хинолиноне **23**), что делает такие структуры, в целом, недоступными для проведения широких фармацевтических исследований. Так, например, в отличие от гораздо более распространенных индоло[1,2-*a*]хинолинов, насколько нам известно, в литературе не было до сих пор описано ни одного примера структур, подобных индоло[1,2-*a*]хинолинону-2, и на сегодняшний день известен только один представитель класса таких хинолонов **18** (рисунок 7).



**Рисунок 7** - Биологически активные 4-хинолоны с кольцевым конденсированным соединением.

Опираясь на представленные в разделе 1 данные, мы предположили, что трансформация *N*-незамещенных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3** в 3-гидроксииндолин-2-оны **6** в присутствии KOH, вероятно, происходит через промежуточные соединения **8**, которые, по сути, являются активированными *S*-ацилиминами, известными своей разнообразной реакционной способностью и амбифильными свойствами.

Мы предположили, что при определенной комбинации основание/реагент промежуточные иминиевые соединения **8**, образующиеся *in situ* из ацетонитрилов **3**, могут быть захвачены подходящим нуклеофильным реагентом, что приведет к целевым *S*2-четвертичным индолин-3-онам **24**. Мы выбрали простые кетоны **25** в качестве модельных субстратов поскольку при реакции с ацетонитрилами **3** они, предположительно, могут дать соответствующие индолин-3-оны **24** с  $\beta$ -карбонильной группой в положении *S*2 (схема 90).

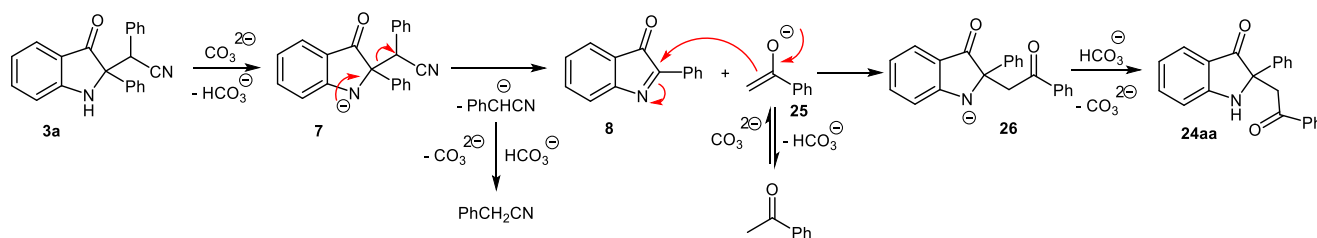


Полученные данные свидетельствуют о синтетической практичности предложенного метода, обеспечивая отличный выход целевого продукта (75-96%) в широком диапазоне исходных реагентов. А учитывая, что нитрилы **3** могут быть легко синтезированы в одну стадию в килограммовых количествах из соответствующих 2-замещенных индолов и нитроалкенов, описанный здесь подход, по нашему мнению, будет весьма ценным дополнением к уже существующим методам получения таких C2-четвертичных индоксилы **24**. Ожидается, последние в нашем случае образуются в виде рацемической смеси, за исключением соединения **24al**, которое было получено как смесь диастереомеров в соотношении примерно 1:1.

Вероятный механизм этого превращения представляется нам относительно простым. Он, по-видимому, протекает, как и в случае гидроксид-иона в роли

нуклеофила, через выброс стабилизированного бензилцианидного аниона **16**, играющего роль хорошей уходящей группы (схема 91).

Схема 91

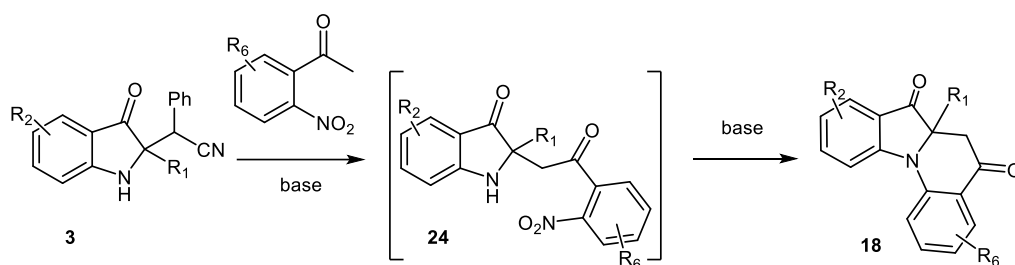


Как отмечалось ранее, C2-дизамещенные индолин-3-оны **24**, содержащие  $\beta$ -карбонильный фрагмент, могут подвергаться дальнейшим полезным синтетическим превращениям. Среди указанных реакций нас особенно заинтересовала последовательность, которая открывает доступ не только к практически неизвестным индоксил-конденсированным 4-хинолинонам, но и, при дальнейшем восстановлении карбонильной группы, к тетрациклическим тетрагидроиндоло[1,2-*a*]хинолинам. Структурное ядро этих соединений обнаружено в большом семействе монотерпеновых индольных алкалоидов растительного происхождения.

Обзор литературы показал, что дигидроиндоло[1,2-*a*]хинолин-5,7-дион, по видимому, является единственным описанным представителем своего класса, поэтому разработка практических подходов к подобным соединениям является критически значимым для поиска новых кандидатов в лекарства среди таких *N*-конденсированных 4-хинолонов. Следует отметить, что примерно в то же время, мы работали над другим проектом, посвященным внутримолекулярной циклизации производных 2'-нитрохалкона через *ipso*-замещение нитрогруппы. Полученный опыт привел нас к гипотезе, что *o*-нитрогруппа может быть более эффективной по сравнению с бромом в искомой реакции аннелирования *o*-замещенного индолинона. Кроме того, *o*-нитроацетофеноны, необходимые для получения соответствующих индолинонов, как правило, более доступны, чем их *Br*-замещенные аналоги. И поскольку мы уже знали, что *o*-нитроиндоксил **24af** может быть получен с выходом, близким к количественному, с самого начала нами было принято решение разработать одностадийное тандемное превращение,

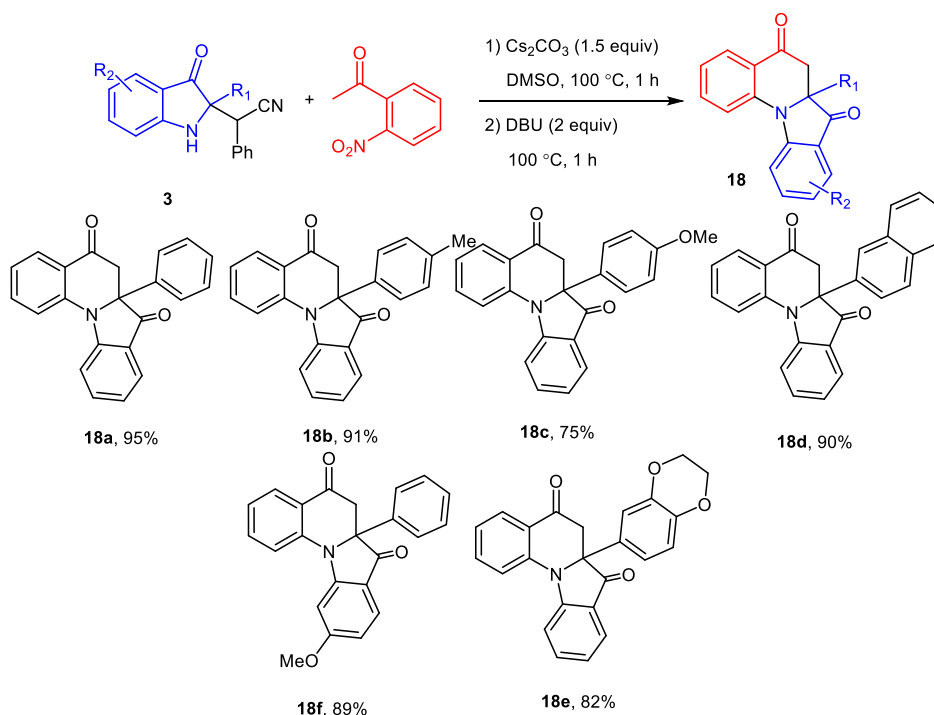
ведущее к целевым тетрациклическим хинолонам **18** (схема 92).

## Схема 92



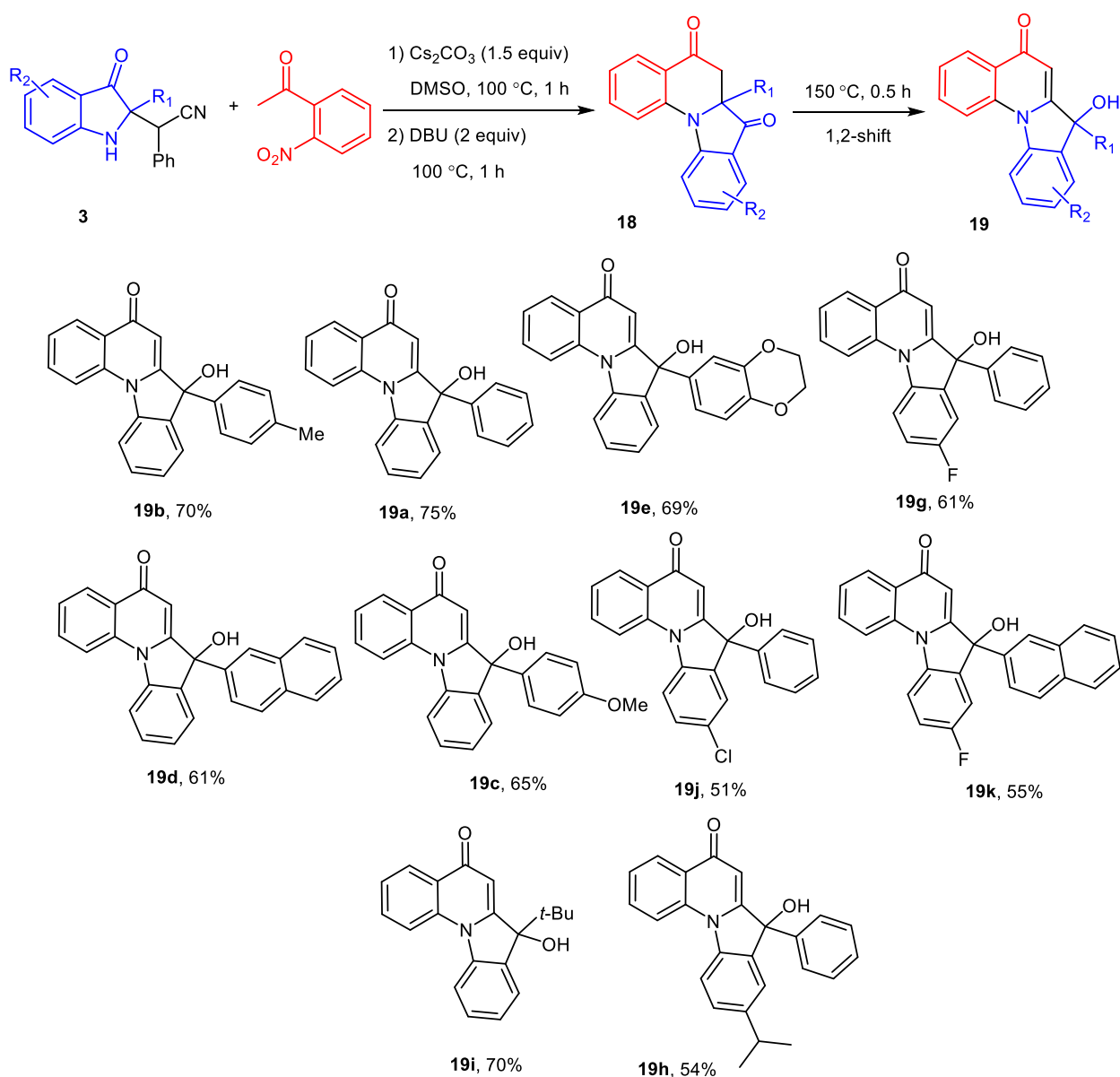
Как отмечалось ранее, оптимальными условиями для внутримолекулярной циклизации  $S_NAr$ , включающей *ipso*-замещение группы  $-NO_2$ , найденными в нашем предыдущей работе, оказалась комбинация ДБУ (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен) (2 экв) и ДМСО в качестве растворителя при 80 °С. Поэтому мы сначала попытались провести предполагаемую реакцию аннелирования в присутствии ДБУ и  $Cs_2CO_3$ , но для удобства в диоксане. Это не сработало, дав только ожидаемый индолинон **24af**, а не целевой хинолон **18af**. Однако, заменив диоксан на ДМСО и последовательно проведя реакцию сначала с 1 экв  $Cs_2CO_3$  при 100 °С в течение 1 часа, а затем добавив 2 экв ДБУ и нагревая при 100 °С в течение еще одного часа, желаемый продукт **18af** был получен с выходом 95%. Была наработана небольшая библиотека веществ **18** (схема 93):

## Схема 93

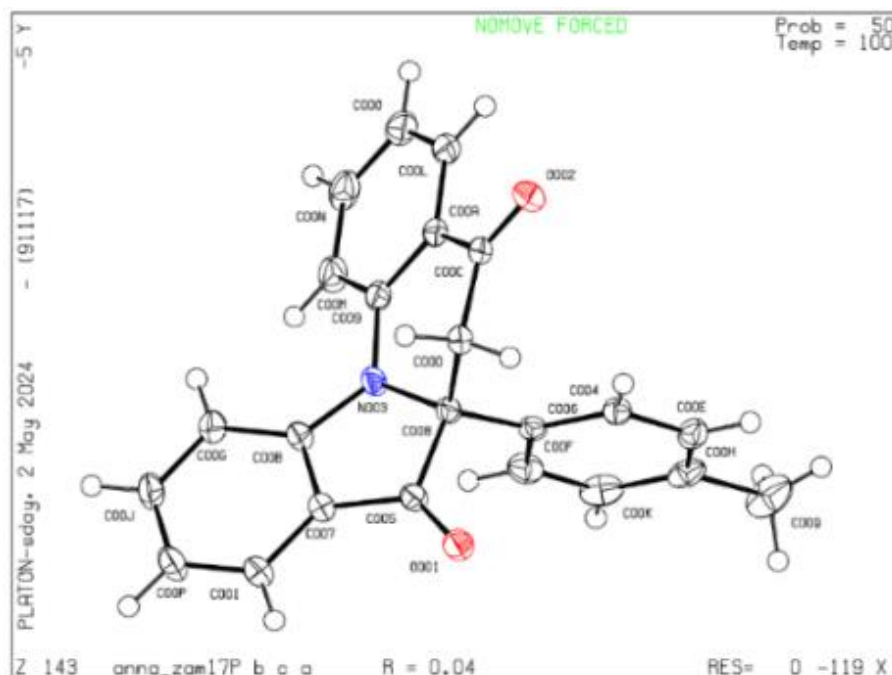


В процессе работы мы случайно сделали еще одно интересное открытие, что при температуре масляной бани выше 150 °С образуются неизвестные ранее соединения **19** как результат 1,2-арильного сдвига. Мы воспользовались этой неожиданной находкой и синтезировали еще одну библиотеку таких индоло[1,2-*a*]хинолинонов **19**. Интересно, что 1,2-сдвиг в случае *трет*-бутильного производного с образованием **19i** произошел при температуре всего лишь 100 °С, что можно объяснить большей подвижностью группы *t*-Bu. Как видно из представленных данных, выходы обоих тетрациклических гетероциклов **18** и **19** весьма высокие 51-95% (схема 94).

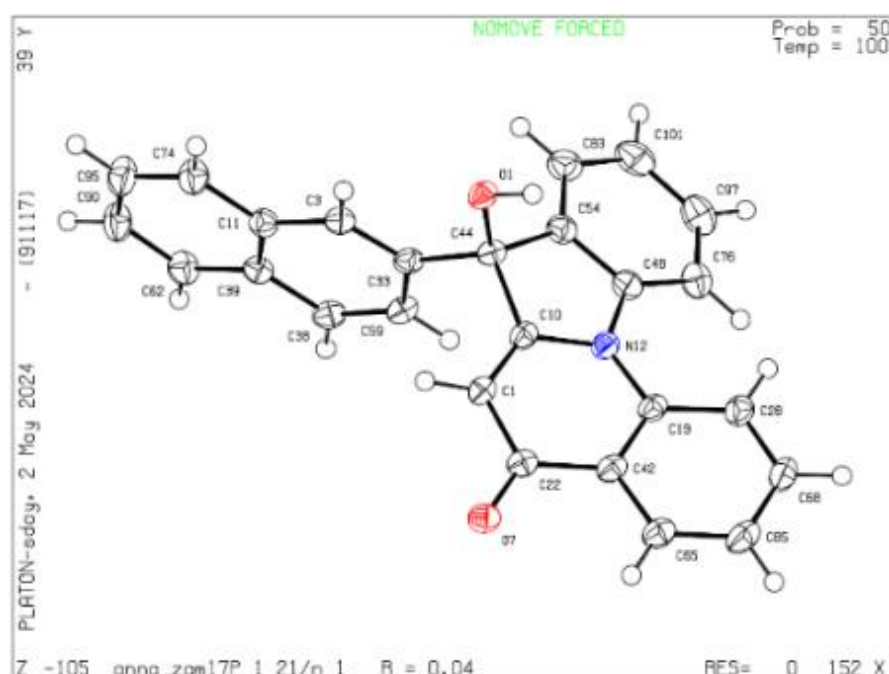
Схема 94



Для соединений **18b** и **19k** строение подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 8, 9).



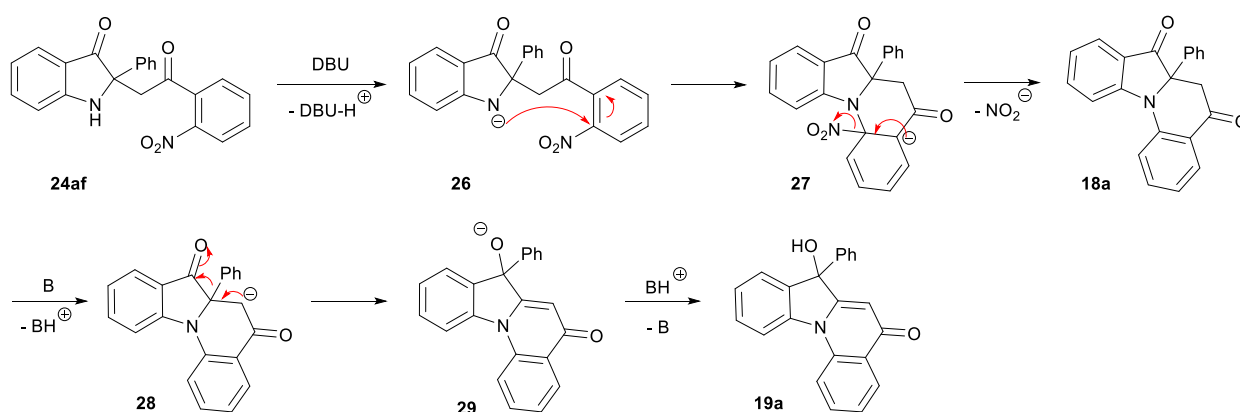
**Рисунок 8** Структура соединения **18b** (CCDC #2352893) по данным РСА, в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.



**Рисунок 9** Структура соединения **19k** (CCDC #2352894) по данным РСА, в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

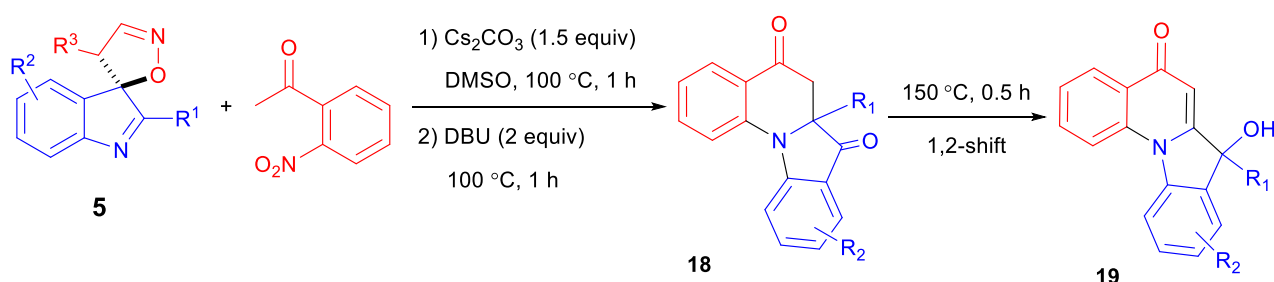
Реакция начинается с *NH*-депротонирования с образованием аниона **26**, за которым следует нуклеофильная атака в *ipso*-положение группы  $-\text{NO}_2$ . По нашему мнению, исходя из наблюдения, что ДМСО-ДБУ пара обеспечивает наилучшие результаты, природа комбинации растворитель-основание, вероятно, влияет на стабильность сигма-комплекса **27** и является, тем самым, важным условием успешного протекания реакции. Далее, отщепление аниона  $\text{NO}_2^-$  запускает процесс реароматизации, приводящей к образованию продукта **18a**. Повышение температуры в условиях четырехкратного избытка оснований, приводит сначала к аниону **28**, который далее в результате 1,2-арильного сдвига превращается в более стабильное промежуточное соединение **29**, а затем в продукт **19a** (схема 95).

Схема 95



Во всех перечисленных превращения вместо 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3** можно использовать их предшественники 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] **5**, которые очень легко с количественным выходом превращаются в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы в условиях реакций (схема 96).

Схема 96



Таким образом, в этой части работы была создана новая эффективная стратегия получения 2-(2-оксо-(арил/алкил)этил)-2-(арил/алкил)индолин-3-онов. Основываясь на этой стратегии, разработана синтетическая последовательность для получения в одну стадию ранее неизвестных тетрациклических *N*-конденсированных индолохинолонов, объединяющих в своем скелете, два весьма перспективных для поиска противоопухолевых препаратов фармакофорных фрагмента.

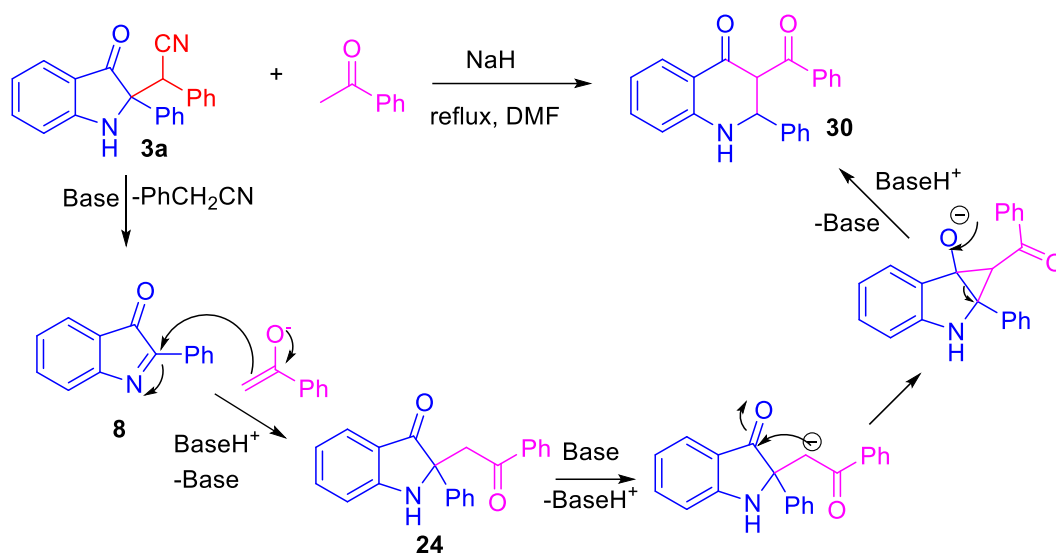
#### 2.4. Новый метод синтеза 2-арилхинолин-4(1*H*)-онов [9]

Заключительная часть нашей работы была посвящена разработке метода синтеза классических хинолонов, используя 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы **3**. Ранее, нами была найдена оригинальная перегруппировка *N*-алкил 2-(2-арил-3-оксоиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрилов в 2,3-диарилзамещенные 4-хинолоны. Эта перегруппировка обсуждалась в разделе 2.2. Она протекает через депротонирование метиленового С-Н протона с последующей атакой по карбонильной группе, с образованием циклопропанового интермедиата, раскрытие которого приводит к расширению пиррольного цикла в 4-пиридоновый.

Не смотря на эффективность перегруппировки, она имела главный недостаток – необходимость введения *N*-алкильного заместителя, что требует не только дополнительной синтетической стадии алкилирования, но и значительно снижает общий выход, а также неприменимо в случае, если необходим 4-хинолон со свободным положением 1. Мы предположили, что замена бензилцианидного фрагмента в молекуле исходного цианокетона **3** на другой, содержащий подвижные С-Н протоны, позволит осуществить подобную перегруппировку, приводящую к хинолонам **30**, замещенным в 3 положении акцепторными группами. Учитывая склонность 2-(2-арил-3-оксоиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрилов терять бензилцианидный фрагмент в основной среде, нами была предпринята попытка присоединения ацетофенона к образующемуся 3*H*-индол-3-ону **8**, с последующей каскадной циклизацией  $\alpha$ -карбонильного углерода

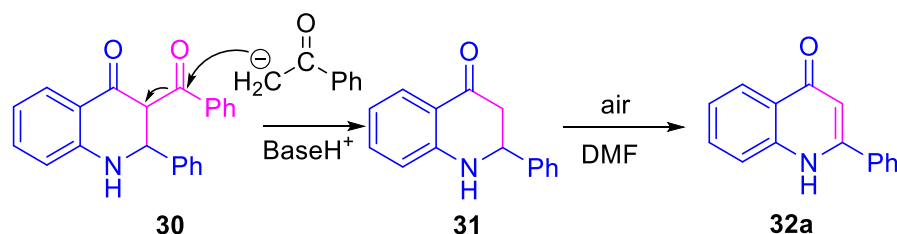
1,4-дикетона по С3-атому индолона. Реакция проводилась в сухом диметилформамиде, в качестве основания был выбран гидрид натрия, так как он успешно показал себя в нашей предыдущих работах (схема 97).

Схема 97



Однако вместо ожидаемого 3-бензоил-2-фенил-2,3-дигидрохинолин-4(1*H*)-она **30**, единственным продуктом, обнаруженным в реакционной смеси выступал 2-фенилхинолин-4(1*H*)-он **32a**. Вероятным механизмом его образования является типичное для 1,3-дикетонных расщепление по типу ретро-Кляйзена, приводящее к 2-фенил-2,3-дигидрохинолин-4(1*H*)-ону **31**, дальнейшее окисление на воздухе которого приводило к 2-фенилхинолин-4(1*H*)-ону **32a** (схема 98).

Схема 98



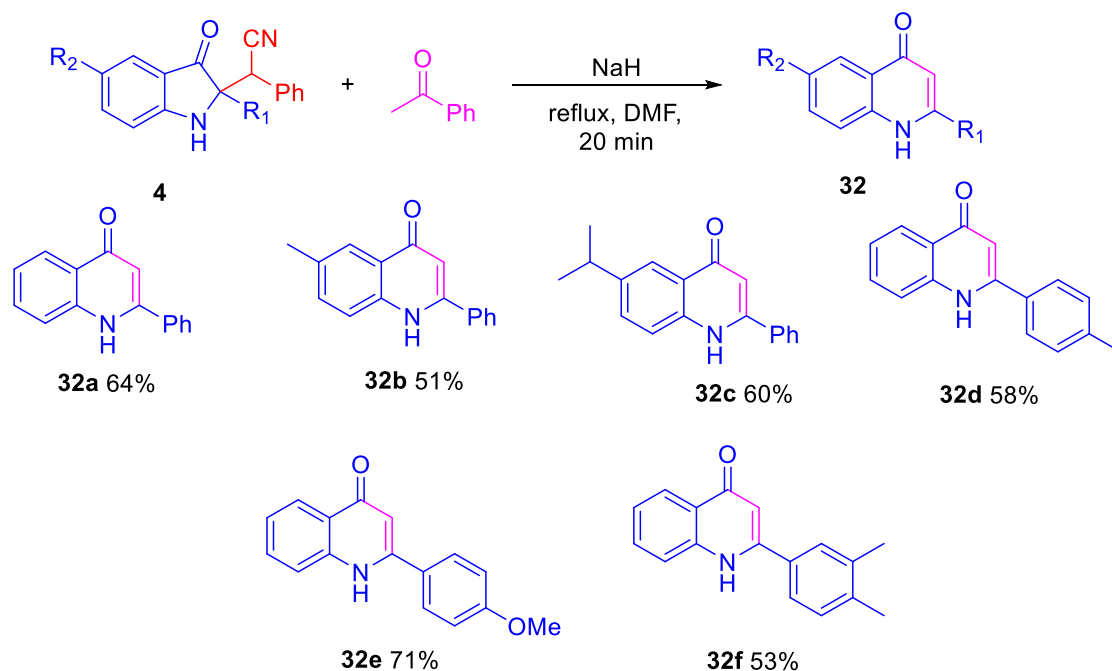
В ходе оптимизации условий реакции, нами были предприняты попытки сохранить бензоильный фрагмент путем окисления 3-бензоил-2-фенил-2,3-дигидрохинолин-4(1*H*)-он **30** до соответствующего 3-бензоил-2-фенил-2,3-хинолин-4(1*H*)-она. В качестве окислителей были опробованы I<sub>2</sub>, MnO<sub>2</sub>, DDQ,

однако данные попытки не приводили к ожидаемому результату и приводили лишь к уменьшению выхода 2-фенилхинолин-4(1*H*)-она **32a**, либо к полному осмолению реакционной смеси. Попытки уменьшить температуру реакции, замена основания и растворителя также оказались неудачными. В растворителях с низкой температурой кипения наблюдалась низкая конверсия 1,4-дикетона, что говорит о том, что для внутримолекулярной циклизации с образованием циклопропанового интермедиата необходима температура близкая к температуре кипения диметилформаида ( $\approx 150^\circ\text{C}$ ) (таблица 5).

**Таблица 5** - Оптимизация условий реакции для получения 3-бензоил-2-фенил-2,3-дигидрохинолин-4(1*H*)-она

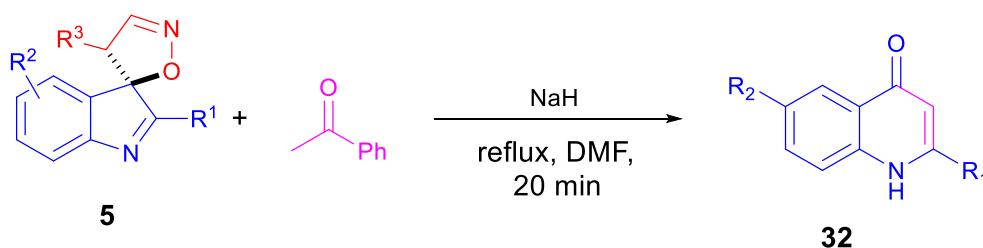
| № | Основание                       | Температура | Растворитель | Выход % |
|---|---------------------------------|-------------|--------------|---------|
| 1 | NaH                             | кипячение   | DMFA         | 64      |
| 2 | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | кипячение   | DMFA         | 49      |
| 3 | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | кипячение   | DMCO         | 40      |
| 4 | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | кипячение   | EtOH         | 10      |
| 5 | NaH                             | 100         | DMFA         | 15      |
| 6 | NaH                             | кипячение   | 1,4-диоксан  | 19      |

Имея на руках оптимальные условия, мы синтезировали небольшой ряд 2-арилхинолин-4(1*H*)-онов **32** с хорошим выходом. Было выявлено, что введение электронодонорных заместителей в структуру исходного 2-(2-арил-3-оксоиндолин-2-ил)-2-фенилацетонитрила **3** не оказывало существенного воздействия на скорость протекания и выход реакции (схема 99).



Как и в большинстве превращений представленных выше, в этом синтезе вместо 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3** можно использовать их предшественники 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] **5**, которые, как уже отмечалось, очень легко с количественным выходом превращаются в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы **3** в условиях основного катализа (схема 100).

## Схема 100



Таким образом, в данной части работы разработан новый метод синтеза 2-арил-4-(1*H*)-хинолонов **32**, основанный на оригинальной перегруппировке фенацилзамещенных индоксидов, генерируемых *in situ* из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3** или их предшественников - 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] **5**.

### ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker Avance III HD (400 МГц для  $^1\text{H}$ , 101 МГц для  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , 376 МГц для  $^{19}\text{F}$ ), растворители  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMCO-}d_6$ , химические сдвиги приведены в м.д. по шкале  $\delta$  относительно ТМС и остаточных сигналов растворителя. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получены на приборе Bruker Maxis, метод ионизации – электроспрей (ESI). ИК-спектры записаны на приборе Shimadzu IRAffinity-1 (НПВО на кристалле селенида цинка). РСА проводили на рентгеновском диффрактометре Agilent SuperNova with AtlasS2. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30.

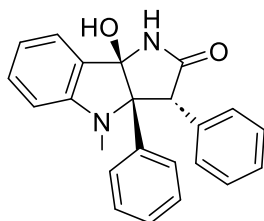
Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли на пластинках ALUGRAM Xtra SIL G/UV254, визуализация – УФ 254 нм. Флэш-хроматография проводилась на силикагеле Kieselgel 60 (0.04-0.063мм) фирмы Macherey-Nagel.

Реакции с использованием микроволнового излучения проводились в виалах G10 или G30 с использованием реактора Anton Paar Monowave 300 (Anton Paar GmbH, Австрия, серийный номер 81552252) в режиме постоянной температуры с контролем температуры с помощью ИК-датчика.

Синтезы исходных индолов **1** [128], получены реакцией Фишера в ПФК из фенилгидразинов и ацетофенонов по описанной методике, а также нитроалкены **2** [129], синтезированы по известным методикам из студенческих практикумов. 4'-*H*-Спиро[индол-3,5'-изоксазолы] **5** методом [1-3, 6-9], 2-(3-оксоиндолин-2-ил)фенилацетонитрилы **3** методом [4,5, 6-9]. Все остальные реагенты и растворители были приобретены у коммерческих поставщиков и использовались в том виде, в каком они были получены.

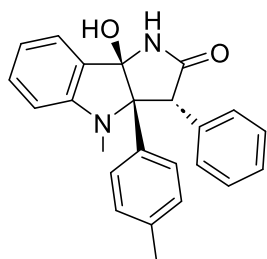
Коммерчески доступные реагенты от фирм Sigma-Aldrich, Acros Organics, Merck, Alfa Aesar использовались без дополнительной очистки.

**Методика 1.** В реакционный сосуд поместили КОН (3,0 ммоль, 6 экв., 168 мг) и EtOH (2 мл). После полного растворения щелочи добавили 3-2-(3-оксо-2-ариллиндоллин-2-ил)-2-арилацетонитрил (**3**) (0,50 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч при кипячении с обратным холодильником (на нагревательной плите). За ходом реакции следили методом ТСХ. По завершению реакции, реакционную смесь вылили в подкисленную воду (30 мл), и суспензию экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические фракции концентрировали в вакууме, а остаточное твердое вещество очищали препаративной колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/гексан (1:1).



**(3R\*,3aR\*,8bR\*)-8b-Гидрокси-4-метил-3,3a-дифенил-3,3a,4,8b-тетрагидропирроло[3,2-b]индол-2(1H)-он (4p).**

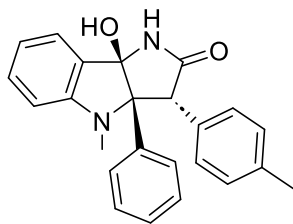
Соединение **4p** получено по методике **1** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 125–127 °С (бензол),  $R_f$  0.43 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 127 мг (0.36 ммоль, 71%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.01 (с, 1H), 7.33–7.26 (м, 9H), 7.22–7.15 (м, 3H), 6.71 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.45 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 6.22 (с, 1H), 4.94 (с, 1H), 1.69 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.4, 151.8, 136.4, 136.1, 131.2 (2C), 129.7, 128.8, 128.3 (2C), 128.0 (2C), 127.8 (2C), 127.5, 127.0, 123.0, 117.0, 105.7, 93.6, 84.6, 51.7, 33.8; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3523, 3242, 3050, 2951, 1680, 1241, 1126, 986, 756; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2$  379.1417, найдено 379.1415.



**(3R\*,3aR\*,8bR\*)-8b-Гидрокси-4-метил-3-фенил-3a-(*n*-толил)-3,3a,4,8b-тетрагидропирроло[3,2-b]индол-2(1H)-он (4q).**

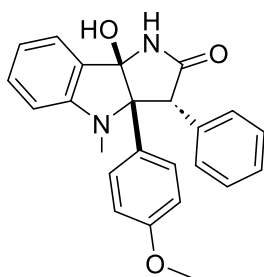
Соединение **4q** получено по методике **1** в виде твердого вещества зеленого цвета, т.пл. 192.6–195.1 °С (бензол/гексан),  $R_f$  0.68 (EtOAc). Выход 107 мг (0.29 ммоль, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35–7.20 (м, 9H), 7.17 (с, 3H), 6.77 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.58 (с, 1H), 6.41 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 4.95 (с, 1H), 2.33 (с, 3H), 1.87 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.0, 152.2, 138.9, 135.0, 131.9, 131.2, 131.1 (2C), 130.0 (2C), 128.6 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 127.3, 122.6, 118.0, 106.2, 94.0, 84.8, 52.9, 33.8, 21.1; FTIR

( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3167, 2921, 1704, 1675, 1655, 1614, 1489, 1470, 1219, 1116, 1089; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $M+Na$ )<sup>+</sup> вычислено  $C_{24}H_{22}N_2NaO_2$  393.1573, найдено 393.1560.



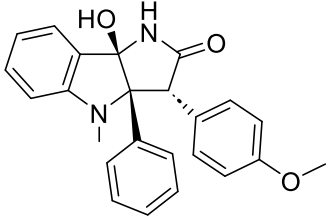
**(3R\*,3aR\*,8bR\*)-8b-Гидрокси-4-метил-3a-фенил-3-(n-толил)-3,3a,4,8b-тетрагидропирроло[3,2-b]индол-2(3H)-он (4r).** Соединение **4r** получено по методике **1** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 87-90 °С (бензол/гексан),  $R_f$  0.37

(EtOAc/гексан, 1:1). Выход 102 мг (0.28 ммоль, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.98 (с, 1H), 7.27 (м, 5H), 7.20 (дд,  $J = 7.9, 2.1$  Гц, 4H), 7.11 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 6.71 (тд,  $J = 7.3, 0.9$  Гц, 1H), 6.45 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 6.20 (с, 1H), 4.89 (с, 1H), 2.28 (с, 3H), 1.72 (с, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  174.0, 152.3, 136.6, 136.5, 133.7, 131.5 (2C), 130.1, 129.3, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.9, 123.4, 117.4, 106.1, 93.9, 84.9, 51.8, 34.3, 21.2; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3585, 3315, 1686, 1614, 1539, 1486, 1361, 1219, 1103, 958; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $M+Na$ )<sup>+</sup> вычислено  $C_{24}H_{22}N_2NaO_2$  393.1562, найдено 393.1573.

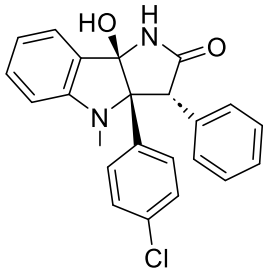


**(3R\*,3aR\*,8bR\*)-8b-Гидрокси-3a-(4-метоксифенил)-4-метил-3-фенил-3,3a,4,8b-тетрагидропирроло[3,2-b]индол-2(1H)-он (4s).** Соединение **4s** получено по методике **1** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 103.3-107.0 °С (бензол/гексан),  $R_f$  0.38 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 122 мг

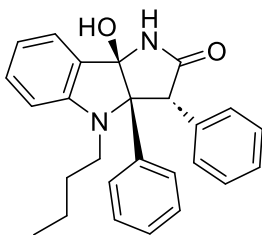
(0.32 ммоль, 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.98 (с, 1H), 7.33–7.27 (м, 5H), 7.21–7.13 (м, 4H), 6.84 (д,  $J = 9.1$  Гц, 2H), 6.69 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.43 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 6.16 (с, 1H), 4.88 (с, 1H), 3.71 (с, 3H), 1.68 (с, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  173.5, 158.5, 151.8, 136.5, 131.2 (2C), 129.7, 129.5 (2C), 128.8, 127.9, 127.8 (2C), 127.0, 123.0, 117.0, 113.3 (2C), 105.7, 93.4, 84.3, 55.0, 51.8, 33.7; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2911, 2848, 2362, 1677, 1504, 1253, 1188, 1104, 1034; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $M+Na$ )<sup>+</sup> вычислено  $C_{24}H_{22}N_2NaO_3$  409.1523, найдено 409.1520.



**(3R\*,3aR\*,8bR\*)-8b-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)-4-метил-3a-фенил-3,3a,4,8b-тетрагидропирроло[3,2-b]индол-2(1H)-он (4t).** Соединение **4t** получено по методике **1** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 71.1-74.5 °С (бензол/гексан),  $R_f$  0.38 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 132 мг (0.34 ммоль, 68%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.95 (с, 1H), 7.33–7.14 (м, 9H), 6.87 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 6.70 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 6.45 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 6.18 (с, 1H), 4.88 (с, 1H), 3.72 (с, 3H), 1.74 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.6, 158.3, 151.7, 136.2, 132.1 (2C), 131.6, 129.7, 128.9, 128.7, 128.3, 128.1, 128.0 (2C), 127.5, 123.0, 117.0, 113.3, 105.7, 93.4, 84.3, 55.0, 50.9, 33.8; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2853, 2366, 1740, 1670, 1513, 1458, 1267, 1113, 1024; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na) $^+$  вычислено  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_3$  409.1523, найдено 409.1524.

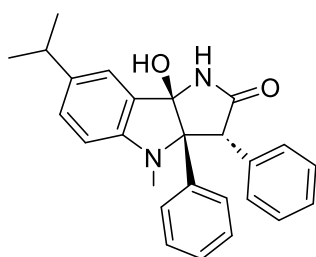


**(3R\*,3aR\*,8bR\*)-3a-(4-Хлорфенил)-8b-гидрокси-4-метил-3-фенил-3,3a,4,8b-тетрагидропирроло[3,2-b]индол-2(1H)-он (4u).** Соединение **4u** получено по методике **1** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 143.4–145.8 °С (бензол/гексан),  $R_f$  0.18 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 115 мг (0.29 ммоль, 59%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43–7.30 (м, 3H), 7.34–7.19 (м, 8H), 6.79 (м,  $J = 7.4$ , 0.9 Гц, 1H), 6.63 (с, 1H), 6.45 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 4.94 (с, 1H), 2.45 (с, 1H), 1.92 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.5, 152.1, 134.8, 134.0, 133.5, 132.4 (2C), 131.4, 129.4 (2C), 129.1, 128.8 (2C), 127.9 (2C), 127.1, 122.6, 118.3, 106.5, 94.2, 84.9, 52.3, 34.2; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2858, 1699, 1670, 1619, 1576, 1561, 1504, 1487, 1419, 1265, 1091; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na) $^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{NaO}_2$  413.1027, найдено 413.1014.



**(3R\*,3aR\*,8bR\*)-4-Бутил-8b-гидрокси-3,3a-дифенил-3,3a,4,8b-тетрагидропирроло[3,2-b]индол-2(1H)-он (4v).** Соединение **4v** получено по методике **1** в виде твердого вещества зеленого цвета, т.пл. 69.6–71.1 °С (бензол/гексан),  $R_f$  0.42 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 129 мг (0.32 ммоль, 65%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (м,  $J = 3.9$ , 3.2 Гц, 5H), 7.33–7.29 (м, 2H), 7.26 (м,  $J = 3.7$  Гц, 5H), 6.78 (т,  $J =$

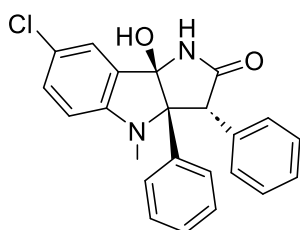
7.4 Гц, 1H), 6.48 (с, 1H), 6.46 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 5.00 (с, 1H), 2.64-2.57 (м, 1H), 2.11 (с, 1H), 1.92-1.88 (м, 1H), 1.01-0.78 (м, 4H), 0.74-0.53 (м, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.7, 152.3, 136.2, 134.3, 131.2, 130.9 (2C), 129.2 (2C), 128.9, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.9, 127.4, 122.8, 118.2, 107.1, 93.7, 86.0, 53.0, 49.7, 30.3, 20.5, 13.7; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2921, 2848, 1737, 1723, 1699, 1687, 1655, 1612, 1564, 1460, 1369, 1265; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_2$  421.1886, найдено 421.1891.



**(3R\*,3aR\*,8bR\*)-8b-Гидрокси-7-изопропил-4-метил-3,3a-дифенил-3,3a,4,8b-тетрагидропирроло[3,2-b]индол-**

**2(1H)-он (4w).** Соединение **4w** получено по методике **1** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 148–150.6 °С (бензол/гексан),  $R_f$  0.29 (EtOAc/ДХМ, 1:5). Выход 104 мг

(0.26 ммоль, 52%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43–7.24 (м, 10H), 7.18 (д,  $J = 1.9$  Гц, 1H), 7.15 (дд,  $J = 8.1, 1.9$  Гц, 1H), 6.46 (с, 1H), 6.36 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 4.97 (с, 1H), 2.93–2.81 (м, 1H), 2.21 (с, 1H), 1.86 (с, 3H), 1.24 (д,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.24 (д,  $J = 6.9$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.8, 150.4, 139.1, 135.2, 134.9, 131.1 (2C), 129.3 (2C), 129.2, 128.9, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 127.9, 127.1, 120.4, 106.1, 94.2, 85.0, 52.82, 34.0, 33.6, 24.54, 24.49; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3744, 3634, 2380, 1737, 1710, 1558, 1542, 1508, 1252; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_2$  421.1886, найдено 421.1883.



**(3R\*,3aR\*,8bR\*)-7-Хлоро-8b-гидрокси-4-метил-3,3a-дифенил-3,3a,4,8b-тетрагидропирроло[3,2-b]индол-**

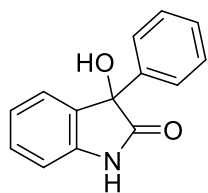
**он (4x).** Соединение **4x** получено по методике **1** в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 167.1–169.7 °С

(бензол/гексан),  $R_f$  0.36 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 109 мг (0.28 ммоль, 56%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.07 (с, 1H), 7.36–7.12 (м, 12H), 6.47 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 6.40 (с, 1H), 4.95 (с, 1H), 1.69 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  173.4, 150.6, 136.1, 135.6, 131.1 (2C), 130.7, 129.3, 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.9 (2C), 127.7, 127.1, 123.0, 120.3, 107.1, 93.0, 85.0, 51.6, 33.8; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2921, 2853, 1701,

1684, 1619, 1561, 1487, 1357, 1265, 1207; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{23}H_{19}ClN_2NaO_2$  413.1027, найдено 413.1015.

**Методика 2.** В реакционный сосуд поместили КОН (3,00 ммоль, 6,00 экв., 168 мг), EtOH (2 мл). После полного растворения щелочи добавили 2,4'-диарил-4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазол] (**5**) (0,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин до образования желтого осадка 2-(3-оксо-2-ариллиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрила (**3**). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Полученный темно-красный раствор вылили в воду (30 мл), образовавшийся осадок отфильтровали, и суспензию экстрагировали этилацетатом (4 × 20 мл). Объединенные органические экстракты были концентрированы в вакууме, а остаток очищен препаративной колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетата и гексана (1:2).

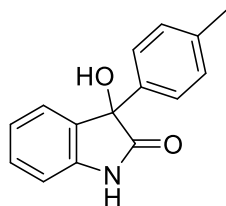
**Методика 3.** В реакционный сосуд поместили КОН (6 экв./3 ммоль) и EtOH (2–2,5 мл). После полного растворения щелочи добавили 2-(3-оксо-2-ариллиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрил (**3**) (0,50 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при кипении с обратным холодильником (на нагревательной плите). За ходом реакции следили методом ТСХ. Полученный темно-красный раствор вылили в воду (30 мл), образовавшийся осадок отфильтровали (он представлял собой в основном продукт расщепления бензилицианида), а суспензию экстрагировали этилацетатом (4 × 20 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме, а остаточный твердый осадок очищали методом препаративной колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и гексана (1:1).



**3-Гидрокси-3-фенилиндолин-2-он (6a).** Соединение **6a** получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 213–215 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.43 (EtOAc/гексан, 2:1). Выход 83 мг (0.37 ммоль, 74%) (**методика 2**), 91 мг (0.40 ммоль, 81%) (**методика 3**).  $^1H$  ЯМР

(400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.41 (с, 1H), 7.33–7.23 (м, 6H), 7.09 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.96 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 6.90 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 6.63 (с, 1H);  $^{13}C$   $\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.5, 142.0, 141.5, 134.2, 129.3, 128.1 (2C), 127.4, 125.4 (2C), 124.8,

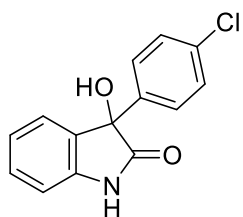
122.1, 109.9, 77.3; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3416, 3211, 3078, 1704, 1617, 1471, 1337, 1183, 1125; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{14}H_{11}NNaO_2$  248.0682, найдено 248.0681.



**3-Гидрокси-3-(*p*-толил)индолин-2-он (6b).** Соединение **6b**

получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 193.4–196.7 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.63 (EtOAc/гексан, 2:1). Выход 83 мг (0.35 ммоль, 69%) (методика 2), 89 мг (0.37 ммоль, 74%) (методика 3).

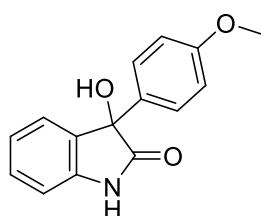
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.35 (с, 1H), 7.24 (т,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.19–7.05 (м, 5H), 6.95 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.88 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 6.54 (с, 1H), 2.26 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  178.6, 141.9, 138.6, 136.6, 133.9, 129.2, 128.6 (2C), 125.4 (2C), 124.8, 122.0, 109.8, 77.2, 20.7; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390, 2387, 1708, 1617, 1508, 1470, 1395, 1337, 1176, 1104; 1077; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{15}H_{13}NNaO_2$  262.0838, найдено 262.0832.



**3-(4-Хлорфенил)-3-гидроксииндолин-2-он (6c).** Соединение **6c**

получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 181.4–183.0 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.47 (EtOAc/гексан, 2:1). Выход 103 мг (0.40 ммоль, 79%) (методика 2), 109 мг (0.42 ммоль, 84%) (методика 3).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.46 (с, 1H), 7.38 (дд,  $J = 8.5, 1.6$  Гц, 2H), 7.29–7.25 (м, 3H), 7.10 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.98 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.91 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 6.74 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  178.1, 142.0, 140.5, 133.2, 132.2, 129.5, 128.2 (2C), 127.4 (2C), 124.8, 122.2, 110.0, 76.9; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3253, 2926, 2848 1723, 1622, 1492, 1390, 1178; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{14}H_{10}ClNNaO_2$  282.0292, найдено 282.0284.

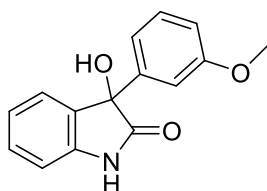


**3-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)индолин-2-он (6d).**

Соединение **6d** получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 186.4–187.9 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.51 (EtOAc/гексан, 2:1). Выход 116 мг (0.45 ммоль, 91%) (методика 2), 117 мг (0.46 ммоль, 92%) (методика 3).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.34 (с, 1H), 7.24 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.18 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 7.11 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 6.97 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.91–6.83 (м, 3H), 6.52 (с, 1H), 3.71 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$

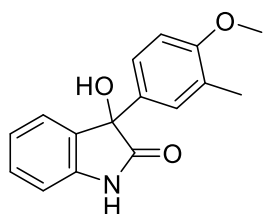
178.7, 158.7, 141.9, 133.8, 133.5, 129.2, 126.8 (2C), 124.8, 122.0, 113.5 (2C), 109.8, 76.9, 55.1; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2048, 1723, 1684, 1508, 1465, 1345, 1255, 1178, 1108, 1079; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{15}H_{13}NNaO_3$  278.0788, найдено 278.0780.



### 3-Гидрокси-3-(3-метоксифенил)индолин-2-он (6e).

Соединение **6e** получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 176.5–178.6 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.38 (EtOAc/гексан, 2:1).

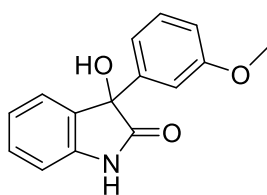
Выход 107 мг (0.42 ммоль, 84%) (методика 2), 112 мг (0.44 ммоль, 88%) (методика 3).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.40 (с, 1H), 7.24 (тд,  $J = 7.7, 1.3$  Гц, 1H), 7.20 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.12–7.07 (м, 1H), 7.00–6.93 (м, 2H), 6.90 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 6.86–6.81 (м, 1H), 6.70 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 6.64 (с, 1H), 3.72 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  178.3, 159.1, 143.2, 141.9, 133.7, 129.3, 129.2, 124.8, 122.1, 117.6, 112.5, 111.6, 109.9, 77.2, 55.0; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2371, 1704, 1614, 1470, 1287, 1159, 1043; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{15}H_{13}NNaO_3$  278.0788, найдено 278.0781.



### 3-Гидрокси-3-(4-метокси-3-метилфенил)индолин-2-он (6g).

Соединение **6g** получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 195.1–196.5 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.54 (EtOAc/гексан, 2:1).

Выход 131 мг (0.49 ммоль, 97%) (методика 2), 129 мг (0.48 ммоль, 96%) (методика 3).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.32 (с, 1H), 7.23 (тд,  $J = 7.7, 1.4$  Гц, 1H), 7.12–7.00 (м, 3H), 6.96 (тд,  $J = 7.5, 1.1$  Гц, 1H), 6.90–6.82 (м, 2H), 6.47 (с, 1H), 3.74 (с, 3H), 2.09 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  178.7, 156.7, 141.9, 133.9, 133.0, 129.1, 127.6, 125.0, 124.8, 124.2, 122.0, 109.8, 109.7, 76.9, 55.3, 16.2; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3321, 2921, 1773, 1759, 1617, 1508, 1472, 1375; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{16}H_{15}NNaO_3$  292.0944, найдено 292.0939.

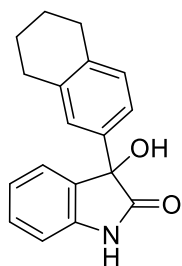


### 3-(3,4-Диметоксифенил)-3-гидроксииндолин-2-он (6h).

Соединение **6h** получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 192.8–195.4 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.38 (EtOAc/гексан, 2:1).

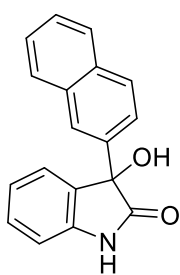
Выход 107 мг (0.42 ммоль, 84%) (методика 2), 131 мг (0.46 ммоль, 93%) (методика 3).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.35 (с, 1H), 7.24 (тд,  $J$

= 7.7, 1.3 Гц, 1H), 7.14 (дд,  $J = 7.5$ , 1.3 Гц, 1H), 7.10 (д,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 6.97 (тд,  $J = 7.5$ , 1.1 Гц, 1H), 6.88 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 6.84 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 6.59–6.52 (м, 2H), 3.71 (д,  $J = 7.7$  Гц, 6H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.6, 148.4, 148.3, 141.9, 134.0, 133.6, 129.2, 124.8, 122.0, 117.7, 111.4, 109.8, 109.7, 77.0, 55.6, 55.5; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3321, 2959, 1716, 1624, 1511, 1472, 1234, 1149, 1022; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na) $^+$  вычислено  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$  308.0893, найдено 308.0884.



**3-Гидрокси-3-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)индолин-2-он**

**(6i).** Соединение **6i** получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 190.2–191.1 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.59 (EtOAc/гексан, 2:1). Выход 131 мг (0.47 ммоль, 94%) (методика 2), 132 мг (0.47 ммоль, 95%) (методика 3).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.33 (с, 1H), 7.23 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.07 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.00–6.84 (м, 5H), 6.48 (с, 1H), 2.65 (с, 4H), 1.69 (с, 4H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.6, 141.9, 138.6, 136.1, 135.8, 134.0, 129.1, 128.6, 125.8, 124.7, 122.6, 122.0, 109.7, 77.1, 29.0, 28.5, 22.8, 22.7; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3306, 2921, 2848, 2352, 1704, 1465, 1253, 1171; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na) $^+$  вычислено  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$  302.1151, найдено 302.1145.

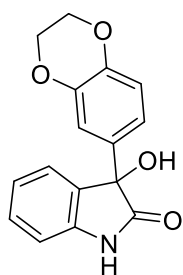


**3-Гидрокси-3-(нафталин-2-ил)индолин-2-он (6j).** Соединение **6j**

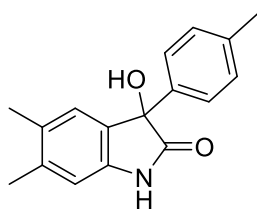
получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 203.5–208.9 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.56 (EtOAc/гексан, 2:1). Выход 123 мг (0.45 ммоль, 89%) (методика 2), 127 мг (0.46 ммоль, 92%) (методика 3).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.51 (с, 1H), 7.93–7.80 (м, 4H),

7.52–7.47 (м, 2H), 7.32 (дд,  $J = 8.6$ , 1.9 Гц, 1H), 7.27 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.13 (д,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 6.96 (кв,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 6.80 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.4, 142.0, 139.0, 133.7, 132.6, 132.3, 129.4, 128.0, 127.8, 127.4, 126.3, 126.1, 124.9, 123.9, 123.8, 122.2, 110.0, 77.5; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3258, 1720, 1687, 1614, 1513, 1475, 1301, 1251, 1181, 1120, 1014; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na) $^+$  вычислено  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$  298.0838, найдено 298.0839.

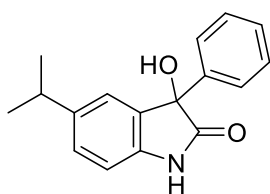


**3-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксан-6-ил)-3-гидроксииндолин-2-он (6к).** Соединение **6к** получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 203.5–208.9 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.4 (EtOAc/гексан, 2:1). Выход 135 мг (0.48 ммоль, 95%) (методика 2), 137 мг (0.48 ммоль, 97%) (методика 3).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.32 (с, 1H), 7.24 (тд,  $J = 7.7$ , 1.4 Гц, 1H), 7.10 (дд,  $J = 7.3$ , 1.3 Гц, 1H), 6.96 (тд,  $J = 7.5$ , 1.0 Гц, 1H), 6.87 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 6.79 (д,  $J = 2.2$  Гц, 1H), 6.76 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 6.62 (дд,  $J = 8.4$ , 2.1 Гц, 1H), 6.51 (с, 1H), 4.20 (с, 4H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  178.4, 142.9, 142.8, 141.9, 134.5, 133.5, 129.5, 124.8, 122.0, 118.3, 116.6, 114.5, 109.8, 76.8, 64.1 (2C); FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3649, 2960, 2347, 1754, 1713, 1506, 1296, 1245, 1178, 1070; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NNaO}_4$  306.0737, найдено 306.0730.



**3-Гидрокси-5,6-диметил-3-(*p*-толил)индолин-2-он (6л).**

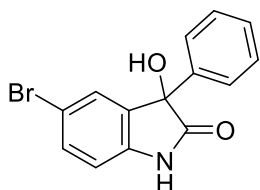
Соединение **6л** получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 245.1–246.5 °С (бензол/гексан),  $R_f$  0.3 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 96 мг (0.36 ммоль, 72%) (методика 2), 113 мг (0.42 ммоль, 85%) (методика 3).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.20 (с, 1H), 7.11 (кв,  $J = 8.4$  Гц, 4H), 6.83 (с, 1H), 6.68 (с, 1H), 6.42 (с, 1H), 2.25 (с, 3H), 2.20 (с, 3H), 2.11 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  178.8, 139.8, 139.0, 137.0, 136.4, 131.3, 129.3, 128.5 (2C), 125.7, 125.4 (2C), 111.0, 77.2, 20.7, 19.8, 19.0; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3277, 1723, 1636, 1559, 1504, 1475, 1342, 1183, 1108; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$  290.1151, найдено 290.1151.



**3-Гидрокси-5-изопропил-3-фенилindoлин-2-он (6м).**

Соединение **6м** получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 202.6–205.7 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.53 (EtOAc/гексан, 2:1). Выход 117 мг (0.44 ммоль, 88%) (методика 2), 122 мг (0.46 ммоль, 91%) (методика 3).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.30 (с, 1H), 7.31–7.26 (м, 5H), 7.12 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 6.97 (с, 1H), 6.82 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 6.57 (с, 1H), 2.81 (кв,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 1.13 (т,  $J = 7.0$  Гц, 6H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  178.6, 142.3, 141.7, 139.8, 133.8; 128.1 (2C), 127.3, 126.8,

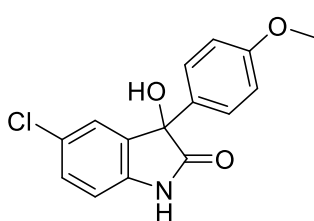
125.4 (2C), 122.7, 109.6, 77.5, 33.1, 24.3, 24.0; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3416, 2954, 2037, 1701, 1508, 1354, 1241, 1169, 1053; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{17}H_{17}NNaO_2$  290.1151, найдено 290.1142.



**5-Бром-3-гидрокси-3-фенилиндолин-2-он (6n).** Соединение

**6n** получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 252.9–255.5 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.62 (EtOAc/гексан, 2:1).

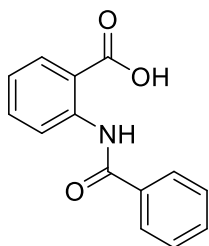
Выход 143 мг (0.47 ммоль, 94%) (методика 2), 143 мг (0.47 ммоль, 94%) (методика 3).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.57 (с, 1H), 7.44 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.35–7.26 (м, 5H), 7.20 (с, 1H), 6.87 (дд,  $J = 8.3, 2.4$  Гц, 1H), 6.79 (д,  $J = 2.5$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  178.0, 141.3, 140.8, 136.1, 132.0, 128.3 (2C), 127.7, 127.4, 125.3 (2C), 113.7, 112.0, 77.3; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3383, 2362, 1701, 1482, 1332, 1178, 1070; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{14}H_{10}BrNNaO_2$  325.9787, найдено 325.9780.



**5-Хлор-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)индолин-2-он (6o).**

Соединение **6o** получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 202.6–203.9 °С (бензол/гексан),  $R_f$  0.29

(EtOAc/гексан, 1:1). Выход 82 мг (0.28 ммоль, 57%) (методика 2), 100 мг (0.345 ммоль, 69%) (методика 3).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.50 (с, 1H), 7.29 (дд,  $J = 8.3, 2.2$  Гц, 1H), 7.23–7.15 (м, 2H), 7.10 (д,  $J = 2.2$  Гц, 1H), 6.93–6.84 (м, 3H), 6.68 (с, 1H), 3.72 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  178.3, 158.8, 140.8, 135.77, 132.7, 129.0, 126.7 (2C), 125.9, 124.7, 113.6 (2C), 111.4, 77.0, 55.1; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 2863, 1740, 1720, 1704, 1687, 1651, 1559, 1508, 1472, 1460, 1260; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{15}H_{12}ClNNaO_3$  312.0398, найдено 312.0392.



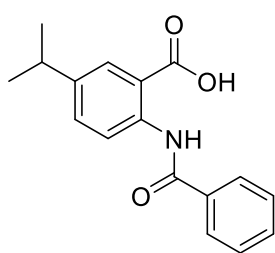
**2-Бензамидобензойная кислота (12a).** Это соединение было

получено в качестве побочного продукта в реакции 2,4'-дифенил-4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазола] **5a** (163 мг, 0,50 ммоль),

проведенной в условиях, описанных в методике 2 с

использованием кипящего этиленгликоля в качестве растворителя. Соединение **12a** получено в виде твердого бесцветного вещества,  $R_f$  0.39 (EtOAc/гексан + AcOH,

30:30:1). Выход 13 мг (0.051 ммоль, 11%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.86 (с, 1H), 8.97 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 8.18 (д,  $J = 9.7$  Гц, 1H), 8.03 (д,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 7.72–7.63 (м, 1H), 7.61–7.47 (м, 3H), 7.18 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.7, 166.1, 142.5, 136.0, 135.0, 132.3, 132.1, 129.0 (2C), 127.6 (2C), 123.0, 120.7, 114.2; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2839, 2366, 1687, 1643, 1530, 1451, 1405, 1311, 1226, 1166; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NNaO}_3$  264.0631, найдено 264.0629.

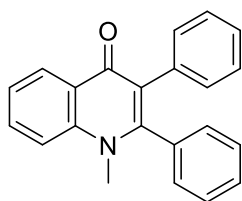


**2-Бензамидо-5-изопропилбензойная кислота (12m).** Это соединение было получено в качестве побочного продукта в реакции 5-изопропил-2,4'-дифенил-4'*H*-спиро-[индол-3,5'-изоксазола] **5m** (184 мг, 0,50 ммоль), проведенной в условиях, описанных в методике **2** с использованием кипящего

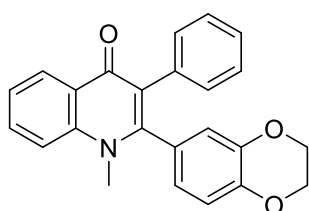
этиленгликоля в качестве растворителя. Соединение **12m** получено в виде твердого бесцветного вещества, т.пл. 126.9–129.9 °С (дихлорметан),  $R_f$  0.32 (EtOAc/гексан + AcOH, 30:30:1). Выход 18 мг (0.06 ммоль, 13%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.76 (с, 1H), 8.87 (д,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 8.05–7.99 (с, 3H), 7.58–7.48 (м, 4H), 2.95 (м,  $J = 6.9$  Гц, 1H), 1.28 (д,  $J = 6.9$  Гц, 6H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.7, 166.0, 143.7, 140.3, 135.1, 134.2, 132.1, 129.6, 129.0 (2C), 127.5 (2C), 121.0, 114.5, 33.6, 24.0 (2C); FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2911, 2844, 2371, 1658, 1588, 1513, 1400, 1234, 1070; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$  306.1101, найдено 306.1097.

**Методика 4.** В круглодонную колбу объемом 10 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 2-(3-оксо-2-арилиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрил **3** (0,25 ммоль), безводный ДМФА (2 мл) и  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (35 мг, 0,026 мл, 0,275 ммоль, 1,1 экв.). Затем порциями добавили NaH (13 мг, 0,33 ммоль, 60% в минеральном масле, 1,3 экв.), и полученную темно-красную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции добавили еще одну порцию NaH (50 мг, 5 экв.) и смесь кипятили с обратным холодильником еще час. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), подкисляли уксусной кислотой и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Объединенные

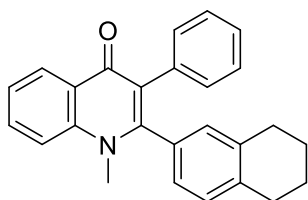
органические фракции концентрировали на роторном испарителе, а остаточный твердый осадок очищали методом препаративной колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и гексана (1:2). В случае *N*-этилхинолона **16q** в качестве алкилирующего агента использовали диэтилсульфат при тех же условиях, а *N*-бутилпроизводное **16r** получали из соответствующего *N*-бутил индолинона.



**1-Метил-2,3-дифенилхинолин-4(1*H*)-он (16a).** Соединение **16a** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 234–238 °С (EtOH),  $R_f$  0.29 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 68 мг (0.22 ммоль, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (дд,  $J = 8.0$ , 1.4 Гц, 1 H), 7.74–7.68 (м, 1 H), 7.57 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1 H), 7.42 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1 H), 7.29–7.25 (м, 3 H), 7.16–7.12 (м, 2 H), 7.12–7.07 (м, 2 H), 7.06–7.00 (м, 3 H), 3.53 (с, 3 H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.2, 152.2, 141.4, 135.8, 135.0, 132.3, 131.4 (2C), 129.6 (2C), 128.8, 128.4 (2C), 127.5 (2C), 127.3, 126.6, 126.1, 124.2, 123.6, 115.9, 37.7; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3099, 3093, 3087, 3080, 1658, 1585, 1576, 1556, 1463, 1389, 1323, 753; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NONa}$  334.1202, найдено 334.1207.

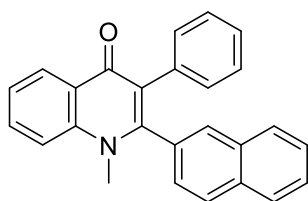


**2-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1-метил-3-фенилхинолин-4(1*H*)-он (16b).** Соединение **16b** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 234–238 °С (EtOH),  $R_f$  0.29 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 68 мг (0.22 ммоль, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (дд,  $J = 8.1$ , 1.5 Гц, 1 H), 7.71 (м,  $J = 8.6$ , 7.0, 1.7 Гц, 1 H), 7.56 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1 H), 7.45–7.39 (м, 1 H), 7.18–7.13 (м, 2 H), 7.10–7.04 (м, 3 H), 6.74 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1 H), 6.67 (д,  $J = 2.0$  Гц, 1 H), 6.59 (дд,  $J = 8.3$ , 2.1 Гц, 1 H), 4.23–4.19 (м, 4 H), 3.57 (с, 3 H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.4, 151.8, 143.9, 143.4, 141.5, 136.0, 132.4, 131.4 (2C), 128.1, 127.6 (2C), 127.5, 126.6, 126.2, 124.5, 123.7, 123.0, 118.7, 117.3, 116.0, 64.4, 64.3, 37.8; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3087, 3082, 1658, 1578, 1568, 1495, 1488, 1463, 1443, 1417, 1389, 1303; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$  392.1257, найдено 392.1252.



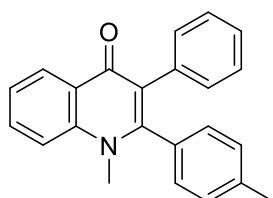
**1-Метил-3-фенил-2-(5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)хинолин-4(1H)-он (16c).** Соединение **16c** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 202–204 °С (EtOH),  $R_f$  0.31 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 62 мг

(0.17 ммоль, 68%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.27 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1 H), 7.79 (д,  $J = 3.2$  Гц, 2 H), 7.48–7.41 (м, 1 H), 7.12–7.08 (м, 2 H), 7.06–7.02 (м, 1 H), 7.00–6.95 (м, 4 H), 6.93 (с, 1 H), 3.47 (с, 3 H), 2.71–2.61 (м, 3 H), 2.51–2.43 (м, 1 H), 1.72–1.61 (м, 4 H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174.8, 152.3, 141.2, 137.0, 136.6, 136.4, 132.3, 131.9, 131.4 (2C), 130.0, 128.7, 127.1 (2C), 126.6, 125.9, 125.9, 125.8, 123.4, 123.1, 117.3, 37.6, 28.6, 28.5, 22.5 (2C); FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3049, 2938, 1620, 1586, 1488, 1431, 1276, 1067, 1029, 759; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na) $^+$  вычислено  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NONa}$  388.1672, найдено 388.1673.



**1-Метил-2-(нафтален-2-ил)-3-фенилхинолин-4(1H)-он (16d).** Соединение **16d** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 250–251 °С (EtOH),  $R_f$  0.26 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 65 мг (0.18 ммоль, 72%).  $^1\text{H}$

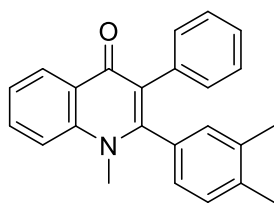
ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (дд,  $J = 8.1, 1.5$  Гц, 1 H), 7.82–7.71 (м, 4 H), 7.64 (с, 1 H), 7.59 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1 H), 7.53–7.43 (м, 3 H), 7.28–7.25 (м, 1 H), 7.10–7.01 (м, 4 H), 6.99–6.91 (м, 1 H), 3.55 (с, 3 H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.4, 152.2, 141.6, 135.8, 132.8, 132.6, 132.5, 132.4, 131.4 (2C), 129.4, 128.28, 128.27, 127.9, 127.6 (2C), 127.5, 127.2, 126.9, 126.74, 126.68, 126.3, 124.7, 123.8, 115.9, 37.9; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3101, 3094, 3088, 3084, 3082, 1658, 1577, 1555, 1463, 1391, 1322; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na) $^+$  вычислено  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NONa}$  384.1359, найдено 384.1357.



**1-Метил-3-фенил-2-(*p*-толил)хинолин-4(1H)-он (16e).**

Соединение **16e** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 228–229 °С (EtOH),  $R_f$  0.36 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 52 мг (0.16 ммоль, 64%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1 H), 7.85–7.77 (м, 2 H), 7.50–7.41 (м, 1 H), 7.14 (кв,  $J = 7.2, 6.1$  Гц, 4 H), 7.11–7.07 (м, 2 H), 7.06–7.00 (м, 1 H), 6.97 (д,  $J = 7.1$  Гц, 2 H), 3.47 (с, 3 H), 2.25 (с, 3 H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174.7,

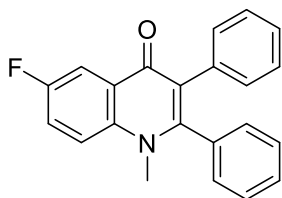
152.3, 141.2, 137.9, 136.6, 132.4, 132.0, 131.4 (2C), 129.5 (2C), 128.8 (2C), 127.1 (2C), 125.92, 125.87, 125.8, 123.5, 123.1, 117.3, 37.5, 20.9; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3056, 2998, 1773, 1757, 1250, 1049, 759; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{23}H_{19}NONa$  348.1359, найдено 348.1364.



**2-(3,4-Диметилфенил)-1-метил-3-фенилхинолин-4(1H)-он**

**(16f).** Соединение **16f** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 230–231 °C (EtOH),  $R_f$  0.37 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 51 мг (0.15 ммоль, 60%).  $^1H$  ЯМР

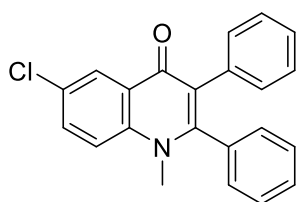
(400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.28 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1 H), 7.79 (д,  $J = 2.7$  Гц, 2 H), 7.50–7.41 (м, 1 H), 7.14–7.03 (м, 5 H), 7.00–6.93 (м, 3 H), 3.46 (с, 3 H), 2.16 (с, 3 H), 2.12 (с, 3 H);  $^{13}C$   $\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  174.7, 152.3, 141.1, 136.7, 136.6, 136.1 (2C), 132.3, 131.4 (2C), 130.4, 129.2, 127.1 (2C), 127.0, 125.88, 125.85, 125.8, 123.4, 123.1, 117.2, 37.5, 19.3, 19.2; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3074, 2990, 1772, 1614, 1587, 1319, 1069, 893, 763; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{24}H_{21}NONa$  362.1515, найдено 362.1519.



**6-Фтор-1-метил-2,3-дифенилхинолин-4(1H)-он** **(16g).**

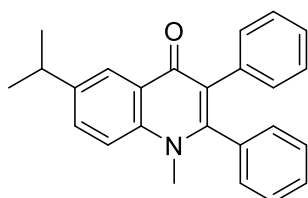
Соединение **16g** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 227–230 °C (EtOH),  $R_f$  0.5 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 63 мг (0.19 ммоль, 76%).  $^1H$  ЯМР

(400 МГц,  $DMSO-d_6$ ) 7.96–7.88 (м, 2 H), 7.76–7.70 (м, 1 H), 7.32–7.26 (м, 5 H), 7.11–7.06 (м, 2 H), 7.04–6.99 (м, 1 H), 6.99 6.94 (м, 2 H), 3.50 (с, 3 H);  $^{13}C$   $\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  173.84 (д,  $J = 2.4$  Hz), 158.59 (д,  $J = 242.8$  Hz), 152.40, 137.88, 136.20, 134.63, 131.37 (2C), 129.52 (2C), 128.71, 128.17 (2C), 127.25 (д,  $J = 6.4$  Hz), 127.11 (2C), 125.90, 122.48, 120.74 (д,  $J = 24.7$  Hz), 120.50 (д,  $J = 7.9$  Hz), 109.81 (д,  $J = 22.2$  Hz), 37.93;  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = -118.31$ ; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3094, 3088, 1762, 1662, 1574, 1466, 1326, 1251, 775, 725; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{22}H_{16}FNONa$  352.1108, найдено 352.1112.



**6-Хлор-1-метил-2,3-дифенилхинолин-4(1H)-он (16h).**

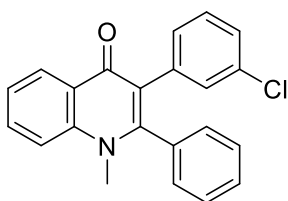
Соединение **16h** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 260–263 °С (EtOH),  $R_f$  0.59 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 60 мг (0.17 ммоль, 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (д,  $J = 2.4$  Гц, 1 H), 7.92–7.84 (м, 2 H), 7.29 (д,  $J = 4.2$  Гц, 5 H), 7.09 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2 H), 7.05–7.01 (м, 1 H), 6.96 (д,  $J = 6.9$  Гц, 2 H), 3.48 (с, 3 H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.6, 152.6, 139.8, 136.1, 134.5, 132.2, 131.3 (2C), 129.5 (2C), 128.8, 128.4, 128.2 (2C), 127.2 (2C), 127.0, 126.0, 124.6, 123.4, 120.1, 37.8; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3100, 3082, 1662, 1571, 1455, 1422, 1323, 1208, 760, 692; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}\text{ONa}$  368.0813, найдено 368.0812.



**6-Изопропил-1-метил-2,3-дифенилхинолин-4(1H)-он (16i).**

Соединение **16i** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 233–234 °С (EtOH),  $R_f$  0.59 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 60 мг (0.17 ммоль, 68%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.13 (д,  $J = 1.8$  Гц, 1 H), 7.79–7.71 (м, 2 H), 7.32–7.25 (м, 5 H), 7.08 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2 H), 7.02 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1 H), 6.96 (д,  $J = 6.9$  Гц, 2 H), 3.47 (с, 3 H), 3.13–3.05 (м, 1 H), 1.29 (д,  $J = 6.9$  Гц, 6 H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174.6, 151.8, 143.7, 139.5, 136.6, 134.9, 131.5 (2C), 131.3, 129.6 (2C), 128.6, 128.2 (2C), 127.1 (2C), 125.9, 125.7, 122.8, 122.3, 117.4, 37.5, 33.0, 24.0 (2C); FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3093, 3034, 1731, 1662, 1575, 1482, 1390, 1372, 1068, 726; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NONa}$  376.1672, найдено 376.1675.

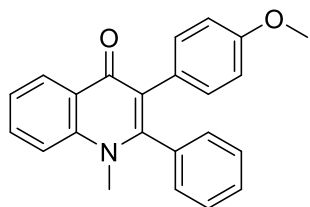
**3-**



**(3-Хлорфенил)-1-метил-2-фенилхинолин-4(1H)-он (16j).**

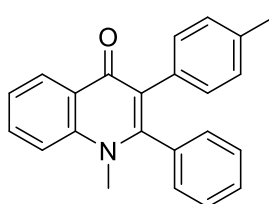
Соединение **16j** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 185–187 °С (EtOH),  $R_f$  0.35 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 63 мг (0.183 ммоль, 73%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (дд,  $J = 8.1, 1.5$  Гц, 1 H), 7.77–7.73 (м, 1 H), 7.59 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1 H), 7.48–7.44 (м, 1 H), 7.34–7.29 (м, 3 H), 7.18–7.13 (м, 2 H), 7.06–7.01 (м, 3 H), 6.93–6.89 (м, 1 H), 3.57 (с, 3 H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.0, 152.6, 141.4, 137.7, 134.6, 133.3, 132.7, 131.6, 129.8, 129.5 (2C), 129.2,

128.8, 128.7 (2C), 127.5, 126.6, 126.5, 124.1, 123.0, 116.0, 37.9; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3105, 3072, 1669, 1588, 1471, 1412, 1353, 1223, 785, 681; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{Na}$  368.0813, найдено 368.0817.



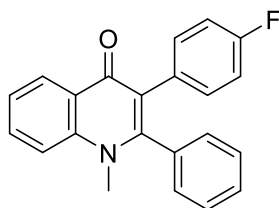
**3-(4-Метоксифенил)-1-метил-2-фенилхинолин-4(1H)-он (16k).** Соединение **16k** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 221–223 °С (EtOH),  $R_f$  0.21 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 68 мг (0.20 ммоль, 80%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (дд,  $J = 8.1, 1.5$  Гц, 1 H), 7.76–7.60 (м, 1 H), 7.59 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1 H), 7.45 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1 H), 7.32–7.27 (м, 3 H), 7.17–7.13 (м, 2 H), 6.96–6.92 (м, 2 H), 6.67–6.63 (м, 2 H), 3.70 (с, 3 H), 3.56 (с, 3 H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.4, 157.9, 152.5, 141.4, 135.2, 132.5 (3C), 129.7 (2 C), 128.9, 128.6 (2C), 127.9, 127.6, 126.4, 123.9, 123.9, 115.9, 113.2 (2C), 55.2, 38.0; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3094, 1657, 1606, 1577, 1484, 1464, 1323, 1247, 1193, 1065; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$  364.1308, найдено 364.1311.



**1-Метил-2-фенил-3-(*p*-толил)хинолин-4(1H)-он (16l).**

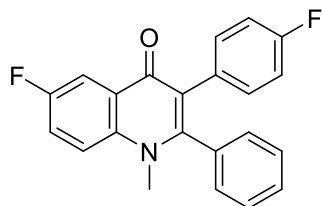
Соединение **16l** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 215–217 °С (EtOH),  $R_f$  0.29 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 68 мг (0.21 ммоль, 84%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.30 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1 H), 7.78 (д,  $J = 3.4$  Гц, 2 H), 7.47–7.41 (м, 1 H), 7.37–7.20 (м, 5 H), 7.14–6.97 (м, 1 H), 6.88–6.85 (м, 3 H), 3.44 (с, 3 H), 2.16 (с, 3 H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  174.8, 152.0, 141.1, 135.0, 134.6, 133.4 (2 C), 132.3, 131.3 (2 C), 129.5 (2 C), 128.6, 128.2 (2 C), 127.7 (2 C), 125.9, 123.4, 122.9, 117.2, 37.5, 20.7; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3093, 3079, 657, 1584, 1574, 1464, 1443, 1388, 1325, 1246, 730; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NONa}$  348.1359, найдено 348.1357.



**3-(4-Фторфенил)-1-метил-2-фенилхинолин-4(1H)-он (16m).** Соединение **16m** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 252–253 °С (EtOH),  $R_f$  0.29 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 62 мг (0.188 ммоль, 75%).  $^1\text{H}$

ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (дд,  $J = 8.1, 1.5$  Гц, 1 H), 7.75–7.73 (м, 1 H), 7.58 (д,  $J$

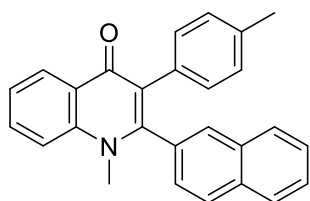
= 8.6 Гц, 1 H), 7.47–7.42 (м, 1 H), 7.32–7.27 (м, 3 H), 7.16–7.12 (м, 2 H), 7.02–6.97 (м, 2 H), 6.83–6.76 (м, 2 H), 3.55 (с, 3 H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.3, 161.3 (д,  $J = 244.7$  Hz), 152.5, 141.4, 134.9, 133.0 (2C, д,  $J = 8.0$  Hz), 132.5, 131.7 (д,  $J = 3.4$  Hz), 129.6 (2C), 129.0, 128.6 (2C), 127.4, 126.6, 123.9, 123.3, 116.0, 114.5 (2C, д,  $J = 21.3$  Hz), 37.8;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -116.47$ ; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3100, 3095, 1659, 1576, 1483, 1463, 1324, 1228, 1169, 808; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FNO}$ Na 352.1108, найдено 352.1109.



### 6-Фтор-3-(4-фторфенил)-1-метил-2-фенилхинолин-4(1H)он (16n).

Соединение **16n** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 245–247 °С (EtOH),  $R_f$  0.5 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 49 мг (0.14 ммоль, 56%).  $^1\text{H}$

ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.93 (тд,  $J = 9.4, 8.9, 3.7$  Гц, 2 H), 7.76–7.71 (м, 1 H), 7.34–7.27 (м, 5 H), 7.01–6.96 (м, 2 H), 6.94–6.88 (м, 2 H), 3.51 (с, 3 H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  173.8 (д,  $J = 2.4$  Hz), 160.5 (д,  $J = 242.5$  Hz), 158.6 (д,  $J = 242.9$  Hz), 157.4, 152.6, 137.9, 134.6, 133.2 (2C) (д,  $J = 8.0$  Hz), 132.5 (д,  $J = 3.2$  Hz), 129.5 (2C), 128.8, 128.3 (2C), 127.2 (д,  $J = 6.5$  Hz), 121.4, 120.8 (д,  $J = 24.7$  Hz), 120.6 (д,  $J = 7.9$  Hz), 114.0 (д,  $J = 21.1$  Hz), 109.81 (д,  $J = 22.2$  Hz), 37.97;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = -116.53, -118.10$ .; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3113, 3083, 1721, 1662, 1578, 1471, 1432, 1327, 1251, 963, 734; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}$ Na 370.1014, найдено 370.1012.

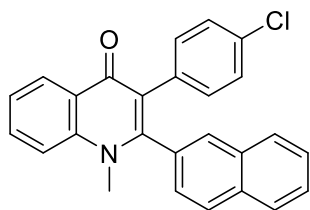


### 1-Метил-2-(нафтаден-2-ил)-3-(*p*-толил)хинолин-4(1H)он (16o).

Соединение **16o** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 244–245 °С (EtOH),  $R_f$  0.29 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 60 мг (0.16 ммоль, 64%).  $^1\text{H}$

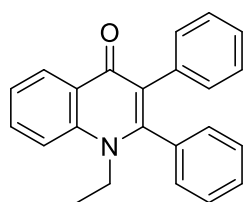
ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (дд,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (м, 3H), 7.75 – 7.72 (м, 1H), 7.65 (с, 1H), 7.59 (д,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (м, 2H), 7.47 – 7.43 (м, 1H), 7.29 – 7.26 (м, 1H), 6.96 (д,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.84 (д,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.54 (с, 3H), 2.11 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.4, 152.2, 141.6, 135.8 (2C), 132.9, 132.7, 132.6, 132.5, 131.2 (2C), 129.4, 128.5 (2C), 128.4, 128.3, 127.9, 127.7, 127.1, 126.9, 126.8, 126.5, 124.6, 123.8, 115.9, 38.0, 21.2; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3088, 3056, 1690,

1685, 1597, 1573, 1464, 1390, 1326, 1246; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{27}H_{21}NONa$  398.1515, найдено 398.1516.



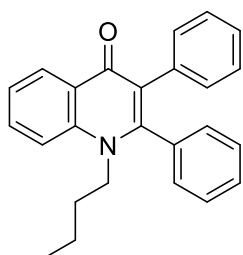
**3-(4-Хлорфенил)-1-метил-2-(нафтален-2-ил)хинолин-4(1H)он (16p).** Соединение **16p** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 261–263 °С (EtOH),  $R_f$  0.32 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 66 мг (0.167 ммоль, 67%).  $^1H$

ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.61 (дд,  $J = 8.1, 1.5$  Гц, 1 H), 7.85–7.81 (м, 1 H), 7.80 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1 H), 7.78–7.74 (м, 2 H), 7.64 (с, 1 H), 7.60 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1 H), 7.55–7.51 (м, 2 H), 7.49–7.45 (м, 1 H), 7.26–7.24 (м, 1 H), 7.01 (с, 4 H), 3.56 (с, 3 H);  $^{13}C$   $\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  176.1, 152.3, 141.6, 134.3, 132.9, 132.8 (2C), 132.7, 132.7, 132.1 (2C), 129.4, 128.6, 128.3, 128.0, 127.9 (2C), 127.6, 127.4, 127.1, 126.6, 126.5, 124.1, 123.4, 116.0, 38.0; FTIR ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3074, 3041, 1683, 1652, 1545, 1531, 1421, 1375, 1322, 1231, 853; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{26}H_{18}ClNONa$  418.0969, найдено 418.0964.



**1-Этил-2,3-дифенилхинолин-4(1H)-он (16q).** Соединение **16q** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 275–276 °С (EtOH),  $R_f$  0.35 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 39 мг (0.12 ммоль, 48%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.64 (д,  $J = 8.1$  Гц,

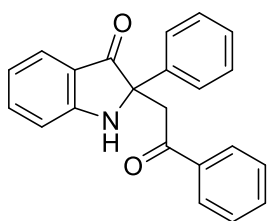
1 H), 7.73 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1 H), 7.62 (д,  $J = 8.7$  Гц, 1 H), 7.44 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1 H), 7.30–7.26 (м, 3 H), 7.20–7.17 (м, 2 H), 7.12–7.08 (м, 2 H), 7.05–7.00 (м, 3 H), 4.09 (кв,  $J = 6.9$  Гц, 2 H), 1.30 (т,  $J = 6.8$  Гц, 3 H);  $^{13}C$   $\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  176.0, 152.2, 139.9, 135.8, 134.8, 132.5, 131.3 (2C), 129.3 (2C), 128.8, 128.4 (2C), 127.9, 127.6 (2C), 126.9, 126.3, 124.7, 123.8, 116.2, 43.9, 14.5; FTIR ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3091, 3082, 1656, 1587, 1561, 1522, 1463, 1379, 1333, 783; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{23}H_{19}NONa$  348.1359, найдено 348.1364.



**1-Бутил-2,3-дифенилхинолин-4(1H)-он (16r).** Соединение **16r** получено по методике **4** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 122–125 °С (EtOH),  $R_f$  0.44 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 61 мг (0.17 ммоль, 69%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.30 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1 H), 7.86 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1 H), 7.80 (т,  $J = 7.6$

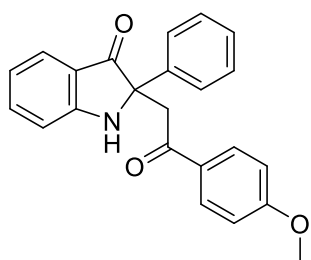
Гц, 1 Н), 7.44 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1 Н), 7.34–7.27 (м, 5 Н), 7.10–7.04 (м, 2 Н), 7.03–6.96 (м, 3 Н), 4.00–3.86 (м, 2 Н), 1.65–1.55 (м, 2 Н), 1.13–1.03 (м, 2 Н), 0.63 (т,  $J = 7.3$  Гц, 3 Н);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  174.6, 151.9, 139.9, 136.5, 134.5, 132.4, 131.4 (2С), 129.4 (2С), 128.5, 128.0 (2С), 127.0 (2С), 126.2, 126.2, 125.8, 123.4, 123.4, 117.3, 47.8, 30.1, 19.0, 13.1; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3049, 2958, 1970, 1713, 1620, 1586, 1421, 1292, 922, 880; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NONa}$  376.1672, найдено 376.1671.

**Методика 5.** В круглодонную колбу объемом 10 мл поместили исходный 2-(3-оксо-2-арилиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрил **3** (1,0 ммоль), соответствующий метилкетон **25** (1,0 ммоль) и 2 мл 1,4-диоксана. Затем добавили  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (489 мг, 1,5 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (4 × 25 мл). Объединенные органические фракции высушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали на роторном испарителе, а остаточный твердый осадок очищали методом препаративной колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и гексана



**2-(2-Оксо-2-фенилэтил)-2-фенилиндолин-3-он (24aa).**

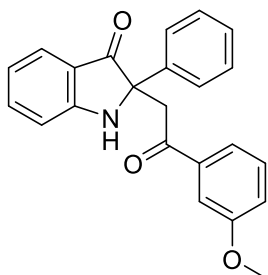
Соединение **24aa** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 186–187 °С,  $R_f$  0.38 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 311 мг (0.95 ммоль, 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.00–7.91(м, 3Н), 7.63 (т,  $J=7.3$  Гц, 1Н), 7.56(д,  $J=7.5$  Гц, 2Н), 7.53–7.44 (м, 3Н), 7.41 (д,  $J=7.6$  Гц, 1Н), 7.32 (т,  $J=7.5$  Гц, 2Н), 7.28–7.21 (м, 1Н), 7.03 (д,  $J=8.2$  Гц, 1Н), 6.72 (т,  $J=7.3$  Гц, 1Н), 4.22 (д,  $J=18.1$  Гц, 1Н), 3.75 (д,  $J=18.1$  Гц, 1Н);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  200.7, 196.3, 161.2, 139.3, 137.0, 136.4, 133.5, 128.8 (2С), 128.4 (2С), 128.1 (2С), 127.3, 125.5 (2С), 124.4, 118.3, 117.4, 111.9, 68.8, 45.7; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3246, 1682, 1617, 1483, 1221, 1059, 756, 691; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$  350.1151, найдено 350.1154.



**2-(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил)-2-фенилиндолин-3-он**

**(24ab).** Соединение **24ab** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 208–210 °С,  $R_f$  0.27 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 343 мг (0.96 ммоль, 96%).

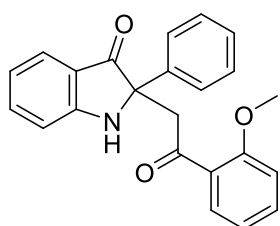
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94 (д,  $J = 8.6$  Гц, 3H), 7.54 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.46 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.40 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.31 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 7.24 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.02 (дд,  $J = 8.5, 3.2$  Гц, 3H), 6.71 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 4.16 (д,  $J = 17.9$  Гц, 1H), 3.82 (с, 3H), 3.66 (д,  $J = 17.9$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  200.7, 194.6, 163.3, 161.1, 139.4, 137.0, 130.5 (2C), 129.4, 128.4 (2C), 127.2, 125.5 (2C), 124.3, 118.2, 117.3, 113.9 (2C), 111.9, 68.9, 55.6, 45.3; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3327, 1684, 1557, 1487, 1249, 1171, 821, 754, 702; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na) $^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$  380.1257, найдено 380.1252.



**2-(2-(3-Метоксифенил)-2-оксоэтил)-2-фенилиндолин-3-он**

**(24ac).** Соединение **24ac** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 138–140 °С,  $R_f$  0.32 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 321 мг (0.90 ммоль, 90%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.92 (с, 1H), 7.59–7.51 (м, 3H), 7.49–7.38 (м, 4H), 7.32 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.25 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.20 (дд,  $J = 8.1, 2.0$  Гц, 1H), 7.01 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 6.71 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 4.18 (д,  $J = 18.2$  Гц, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.76 (д,  $J = 18.2$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  200.6, 196.1, 161.2, 159.4, 139.3, 137.7, 137.0, 129.9, 128.4 (2C), 127.2, 125.5 (2C), 124.3, 120.7, 119.7, 118.3, 117.4, 112.3, 111.9, 68.8, 55.3, 45.8; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3373, 1701, 1682, 1613, 1494, 1322, 1008, 750; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na) $^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$  380.1257, найдено 380.1259.

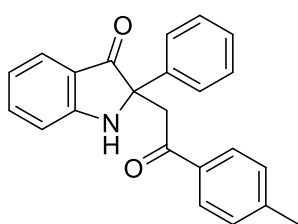


**2-(2-(3-Метоксифенил)-2-оксоэтил)-2-фенилиндолин-3-он**

**(24ad).** Соединение **24ad** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 131–133 °С,  $R_f$  0.27 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 321 мг (0.93 ммоль, 93%).

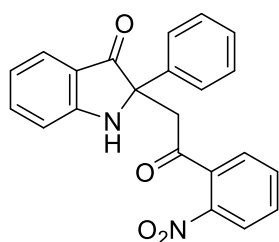
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (с, 1H), 7.53 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.47 (дд,  $J = 13.1, 7.8$  Гц, 4H), 7.37 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.31 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 7.23 (т,

$J = 7.2$  Гц, 1H), 7.16 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.02 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 6.98 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.70 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 4.09 (д,  $J = 18.1$  Гц, 1H), 3.88 (с, 3H), 3.57 (д,  $J = 18.1$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  200.4, 197.4, 161.1, 158.4, 139.3 (2C), 137.0, 134.1, 129.5, 128.4 (2C), 127.1, 125.3 (2C), 124.3, 120.5, 118.0, 117.3, 112.5, 111.8, 69.0, 55.8, 50.6; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3231, 1682, 1556, 1489, 1322, 1242, 1177, 1012, 763; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$  380.1257, найдено 380.1259.



**2-(2-Оксо-2-(*p*-толил)этил)-2-фенилиндолин-3-он (24ae).**

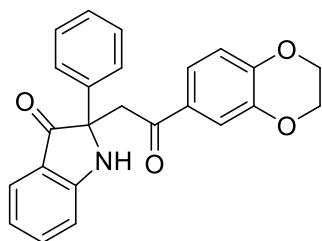
Соединение **24ae** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 190–191 °С,  $R_f$  0.43 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 310 мг (0.91 ммоль, 91%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.94 (с, 1H), 7.85 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 7.53 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.46 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.39 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.31 (т,  $J = 7.6$  Гц, 4H), 7.24 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.02 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 6.71 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 4.17 (д,  $J = 18.1$  Гц, 1H), 3.69 (д,  $J = 18.0$  Гц, 1H), 2.36 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  200.7, 195.8, 161.2, 143.9, 139.3, 137.0, 133.9, 129.3 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 127.2, 125.5 (2C), 124.4, 118.2, 117.4, 111.9, 68.8, 45.6, 21.2; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3399, 1686, 1621, 1561, 1490, 1326, 1180, 1048, 895, 756; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$  364.1308, найдено 364.1311.



**2-(2-(2-Нитрофенил)-2-оксоэтил)-2-фенилиндолин-3-он (24af).**

Соединение **24af** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 160–161 °С,  $R_f$  0.19 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 357 мг (0.96 ммоль, 96%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.04 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.84–7.77 (м, 1H), 7.77–7.69 (м, 2H), 7.56–7.45 (м, 3H), 7.39–7.29 (м, 3H), 7.26 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.06 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 6.72 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 3.96 (д,  $J = 17.8$  Гц, 1H), 3.75 (д,  $J = 17.8$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  199.9, 197.9, 161.3, 146.3, 138.6, 137.3, 134.7, 133.9, 132.0, 128.7, 128.5 (2C), 127.4, 125.4 (2C), 124.5, 124.2, 117.8, 117.6, 112.0, 68.7, 48.4; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3396, 1686, 1523, 1490, 1345, 1221, 1045, 903, 742;

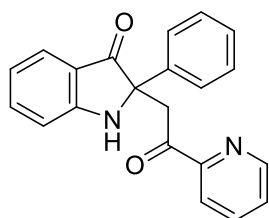
HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{22}H_{16}N_2NaO_4$  395.1002, найдено 395.1001.



**2-(2-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-оксоэтил)-2-фенилиндолин-3-он (24ag).** Соединение

**24ag** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 160–162 °С,  $R_f$  0.16

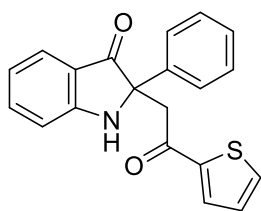
(EtOAc/гексан, 1:4). Выход 366 мг (0.95 ммоль, 95%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.92 (с, 1H), 7.53 (д,  $J = 7.7$  Гц, 2H), 7.51–7.41 (м, 3H), 7.39 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.31 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 7.24 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.02 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 6.94 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 6.71 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 4.35–4.23 (м, 4H), 4.12 (д,  $J = 18.0$  Гц, 1H), 3.64 (д,  $J = 18.0$  Гц, 1H);  $^{13}C$  { $^1H$ } ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  200.6, 194.6, 161.2, 148.1, 143.2, 139.3, 137.0, 130.1, 128.4 (2C), 127.2, 125.5 (2C), 124.4, 122.2, 118.2, 117.4, 117.12, 117.07, 111.9, 68.9, 64.6, 63.9, 45.3; FTIR ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3269, 1684, 1619, 1494, 1329, 1295, 1069, 750; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{24}H_{19}NNaO_4$  408.1206, найдено 408.1201.



**22-(2-Оксо-2-(пиридин-2-ил)этил)-2-фенилиндолин-3-он (24ah).** Соединение **24ah** получено по методике **5** в виде

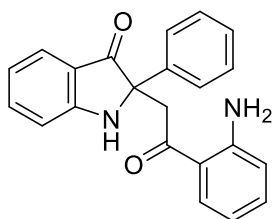
твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 150–151 °С,  $R_f$  0.16 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 272 мг (0.83 ммоль, 83%).  $^1H$

ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.74 (д,  $J = 4.1$  Гц, 1H), 7.97 (д,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 7.86 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.71–7.64 (м, 1H), 7.50 (дд,  $J = 13.5, 7.9$  Гц, 3H), 7.41 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.32 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 7.25 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.00 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 6.72 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 4.60 (д,  $J = 18.1$  Гц, 1H), 3.64 (д,  $J = 18.1$  Гц, 1H);  $^{13}C$  { $^1H$ } ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  200.7, 197.6, 161.2, 152.5, 149.3, 139.2, 137.7, 137.1, 128.5 (2C), 128.1, 127.3, 125.4 (2C), 124.4, 121.3, 118.2, 117.5, 111.9, 68.7, 44.6; FTIR ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3373, 1697, 1682, 1617, 1557, 1490, 1328, 1001, 765; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{21}H_{16}N_2NaO_2$  351.1104, найдено 351.1106.



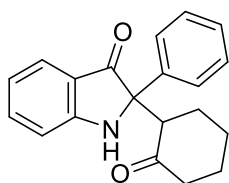
### 22-(2-Оксо-2-(пиридин-2-ил)этил)-2-фенилиндолин-3-он

**(24aj).** Соединение **24aj** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 206–207 °С,  $R_f$  0.35 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 317 мг (0.95 ммоль, 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.05 (д,  $J = 3.7$  Гц, 1H), 7.99 (д,  $J = 4.9$  Гц, 1H), 7.96 (с, 1H), 7.54 (д,  $J = 7.7$  Гц, 2H), 7.46 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.39 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.32 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 7.28–7.21 (м, 2H), 7.01 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 6.71 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 4.13 (д,  $J = 17.5$  Гц, 1H), 3.69 (д,  $J = 17.5$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  200.3, 189.3, 161.2, 143.5, 139.1, 137.1, 135.3, 134.1, 128.9, 128.5 (2C), 127.3, 125.5 (2C), 124.4, 118.2, 117.5, 111.9, 68.8, 45.9; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3317, 1680, 1490, 1251, 1048, 953, 863, 752; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2\text{S}$  356.0716, найдено 356.0717.



### 22-(2-Оксо-2-(пиридин-2-ил)этил)-2-фенилиндолин-3-он

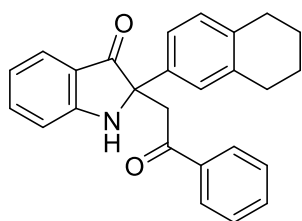
**(24ai).** Соединение **24ai** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 155–157 °С,  $R_f$  0.45 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 280 мг (0.82 ммоль, 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.89 (с, 1H), 7.81 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.52 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.45 (т,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.38 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.31 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 7.23 (т,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.04 (с, 2H), 7.02 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 6.70 (т,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 6.52 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 4.12 (д,  $J = 17.8$  Гц, 1H), 3.62 (д,  $J = 17.7$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  200.8, 197.8, 161.1, 151.1, 139.5, 136.9, 134.3, 131.5, 128.4 (2C), 127.1, 125.5 (2C), 124.4, 118.3, 117.3, 116.9, 116.3, 114.5, 111.9, 69.0, 46.0; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3327, 1671, 1568, 1424, 1249, 1127, 1019, 924, 851; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2$  365.1260, найдено 365.1257.



### 2-(3,3-Диметил-2-оксобутил)-2-фенилиндолин-3-он (24al).

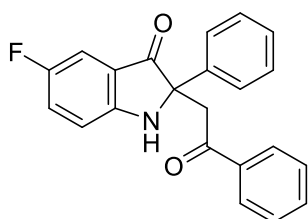
Соединение **24al** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 204–205 °С,  $R_f$  0.37 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 268 мг (0.88 ммоль, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.80 (с, 1H), 7.5(д,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 7.41 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.31 (д,  $J = 7.0$  Гц, 3H), 7.26 (д,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 6.95 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 6.67 (т,  $J = 7.1$  Гц,

1H), 3.60 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 2.39 (дт,  $J = 13.1, 6.6$  Гц, 1H), 2.14 (д,  $J = 14.1$  Гц, 1H), 1.95 (с, 1H), 1.73 (с, 1H), 1.54 (дд,  $J = 35.2, 8.5$  Гц, 4H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  207.4, 200.4, 160.4, 138.3, 135.9, 128.5 (2C), 127.4, 125.7 (2C), 123.9, 119.9, 117.1, 111.5, 71.7, 57.8, 41.4, 27.9, 26.1, 24.1; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3361, 1699, 1682, 1617, 1489, 1322, 954, 750; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$  328.1308, найдено 328.1311.



**2-(2-Оксо-2-фенилэтил)-2-(5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)индолин-3-он (24ba).** Соединение **24ba** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 152–153 °С,  $R_f$  0.49 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 312 мг

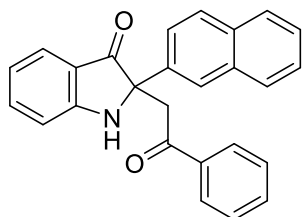
(0.82 ммоль, 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.86 (с, 1H), 7.62 (т,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 7.53–7.42 (м, 3H), 7.39 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.26–7.20 (м, 2H), 7.03–6.94 (м, 2H), 6.70 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 4.15 (д,  $J = 18.1$  Гц, 1H), 3.69 (д,  $J = 18.0$  Гц, 1H), 2.64 (с, 4H), 1.67 (с, 4H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  200.8, 196.3, 161.1, 136.9, 136.5, 136.4, 136.2, 135.3, 133.4, 129.0, 128.7 (2C), 128.1 (2C), 125.8, 124.3, 122.7, 118.4, 117.3, 111.9, 68.6, 45.8, 29.1, 28.4, 22.8, 22.7; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3331, 3070, 1772, 1699, 1684, 1559, 1510, 1054, 828; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NNaO}_2$  404.1621, найдено 404.1624.



**5-Фтор-2-(2-оксо-2-фенилэтил)-2-фенилиндолин-3-он (24ca).** Соединение **24ca** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 154–155 °С,  $R_f$  0.37 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 293 мг (0.85 ммоль, 85%).  $^1\text{H}$

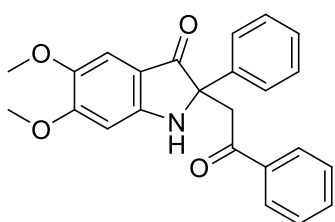
ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.87 (с, 1H), 7.64 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.52 (дт,  $J = 15.4, 7.6$  Гц, 4H), 7.38 (тд,  $J = 9.1, 2.7$  Гц, 1H), 7.33 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.26 (т,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 7.18 (дд,  $J = 7.6, 2.4$  Гц, 1H), 7.04 (дд,  $J = 8.9, 3.9$  Гц, 1H), 4.21 (д,  $J = 18.1$  Гц, 1H), 3.81 (д,  $J = 18.1$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  200.5, 196.2, 158.1, 155.1 (д,  $J = 235.1$  Hz), 138.9, 136.2, 133.4, 124.9 (д,  $J = 25.4$  Hz), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 127.3, 125.5 (2C), 118.4 (д,  $J = 7.4$  Hz), 113.2 (д,  $J = 7.6$  Hz), 108.9 (д,  $J = 22.2$  Hz), 69.8, 45.9;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -

127.07; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3399, 1684, 1563, 1489, 1247, 1196, 1048, 878, 823; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{22}H_{16}FNNaO_2$  368.1057, найдено 368.1058.



**2-(Нафтаден-2-ил)-2-(2-оксо-2-фенилэтил)индолин-3-он (24da).** Соединение **24da** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 214–216 °С,  $R_f$  0.34 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 343 мг (0.91 ммоль, 91%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.09 (с, 2H), 7.98 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.87 (д,  $J = 8.6$  Гц, 3H), 7.73–7.66 (м, 1H), 7.63 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.56–7.44 (м, 5H), 7.42 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.08 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 6.74 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 4.34 (д,  $J = 18.2$  Гц, 1H), 3.87 (д,  $J = 18.2$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  200.6, 196.4, 161.3, 137.1, 136.9, 136.4, 133.5, 132.8, 132.2, 128.8 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 127.9, 127.4, 126.3, 126.0, 124.4, 124.1, 123.9, 118.3, 117.5, 112.1, 68.9, 45.7; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3386, 1701, 1680, 1619, 1489, 1324, 1102, 1056, 756; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{26}H_{19}NNaO_2$  400.1308, найдено 400.1306.

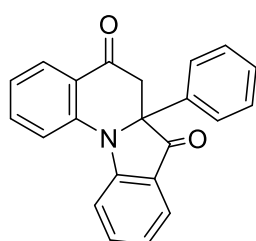


**5,6-Диметокси-2-(2-оксо-2-фенилэтил)-2-фенил-индолин-3-он (24ea).** Соединение **24ea** получено по методике **5** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т.пл. 218–219 °С,  $R_f$  0.12 (EtOAc/гексан, 1:3). Выход

348 мг (0.90 ммоль, 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.95 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.69 (с, 1H), 7.62 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.50 (т,  $J = 7.8$  Гц, 4H), 7.29 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.22 (т,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 6.82 (с, 1H), 6.62 (с, 1H), 4.21 (д,  $J = 18.0$  Гц, 1H), 3.85 (с, 3H), 3.68 (с, 3H), 3.57 (д,  $J = 18.0$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  198.2, 196.6, 159.0, 158.2, 143.1, 139.9, 136.6, 133.4, 128.8 (2C), 128.3 (2C), 128.0 (2C), 127.0, 125.4(2C), 108.7, 104.7, 94.4, 69.4, 55.8, 55.8, 45.1; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3346, 1667, 1623, 1559, 1492, 1246, 1217, 1048, 851; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{24}H_{21}NNaO_4$  410.1363, найдено 410.1360.

**Методика 6.** В круглодонную колбу объемом 10 мл поместили исходный 2-(3-оксо-2-арилиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрил **3** (1,0 ммоль), соответствующий ацетофенон **25f** (1,0 ммоль) и 2 мл ДМСО. Затем добавили  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (489 мг, 1,5 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После

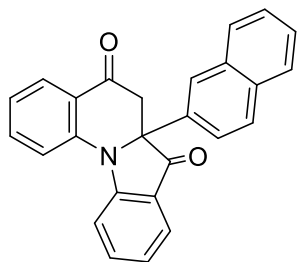
этого добавили ДБУ (2,0 ммоль, 304 мг), и реакционную смесь перемешивали еще один час. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (4 × 25 мл). Объединенные органические фракции высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали на роторном испарителе, и остаточный твердый осадок очищали методом препаративной колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и гексана



**6a-Фенил-6,6a-дигидроиндоло[1,2-a]хинолин-5,7-дион**

**(18af)**. Соединение **18af** получено по методике **6** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 246–247 °С, R<sub>f</sub> 0.32 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 309 мг (0.95 ммоль, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР

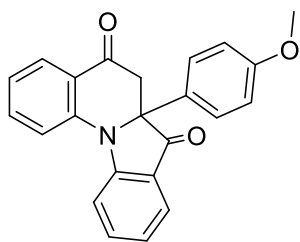
(400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.00 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.94 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H), 7.85–7.78 (м, 1H), 7.78–7.70 (м, 3H), 7.35 (д, *J* = 7.0 Гц, 2H), 7.33–7.25 (м, 3H), 7.13 (кв, *J* = 7.6 Гц, 2H), 3.55 (д, *J* = 16.5 Гц, 1H), 3.43 (д, *J* = 16.6 Гц, 1H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 197.4, 191.1, 154.3, 141.7, 138.5, 136.1, 134.8, 129.1 (2C), 128.4, 127.3, 126.3 (2C), 125.8, 122.8, 122.7, 121.5, 120.3, 120.2, 111.0, 72.5, 43.2; FTIR (ν<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>): 3300, 2952, 1657, 1598, 1513, 1402, 1261, 1133, 1025; HRMS (ESI TOF) *m/z*: (M+Na)<sup>+</sup> вычислено C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>2</sub> 348.0995, найдено 348.0997.



**6a-(Нафталин-2-ил)-6,6a-дигидроиндоло[1,2-a]-хинолин-5,7-дион (18df)**

Соединение **18df** получено по методике **6** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 258–261 °С, R<sub>f</sub> 0.29 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 337 мг (0.90 ммоль, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР

(400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.04 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H), 8.01–7.94 (м, 2H), 7.91–7.78 (м, 4H), 7.74 (т, *J* = 9.3 Гц, 3H), 7.52–7.44 (м, 2H), 7.42–7.35 (м, 1H), 7.16 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.09 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H), 3.73 (д, *J* = 16.6 Гц, 1H), 3.51 (д, *J* = 16.7 Гц, 1H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 197.5, 191.2, 154.5, 141.6, 138.6, 136.0, 132.8, 132.5, 132.4, 129.0, 128.0, 127.4, 127.3, 126.8, 126.7, 126.2, 125.8, 123.3, 122.9, 122.8, 121.5, 120.5, 120.3, 111.1, 72.8, 43.0; FTIR (ν<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>): 3229, 1699, 1686, 1617, 1490, 1318, 1288, 1244, 811, 748; HRMS (ESI TOF) *m/z*: (M+Na)<sup>+</sup> вычислено C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>2</sub> 398.1151, найдено 398.1147.

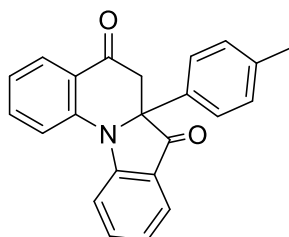


**6a-(4-Метоксифенил)-6,6a-дигидроиндоло[1,2-а]-хинолин-5,7-дион (18ff).** Соединение **18ff** получено по

методике **6** в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл.

231–234 °С,  $R_f$  0.27 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 266 мг

(0.75 ммоль, 75%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.92 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.80 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.74 (т,  $J = 9.2$  Гц, 3H), 7.23 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 7.13 (кв,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 6.84 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 3.65 (с, 3H), 3.48 (д,  $J = 16.5$  Гц, 1H), 3.39 (д,  $J = 16.5$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  197.8, 191.2, 159.3, 154.2, 141.6, 138.5, 136.0, 127.6 (2C), 127.3, 126.3, 125.8, 122.9, 122.6, 121.4, 120.3, 120.3, 114.5 (2C), 111.0, 72.2, 55.1, 43.1; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3316, 2909, 1696, 1558, 1479, 1431, 1349, 1298, 971, 799; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$  378.1101, найдено 378.1104.

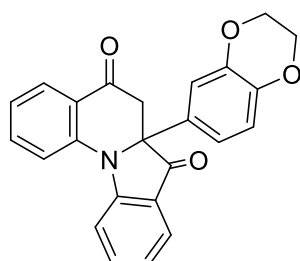


**6a-(*n*-Толил)-6,6a-дигидроиндоло[1,2-а]хинолин-5,7-дион (18gf).** Соединение **18gf** получено по методике **6** в виде

твердого вещества желтого цвета, т.пл. 224–226 °С,  $R_f$  0.38

(EtOAc/гексан, 1:4). Выход 308 мг (0.91 ммоль, 91%).  $^1\text{H}$  ЯМР

(400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.93 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.81 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.77–7.68 (м, 3H), 7.21 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 7.16–7.06 (м, 4H), 3.50 (д,  $J = 16.5$  Гц, 1H), 3.39 (д,  $J = 16.6$  Гц, 1H), 2.18 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  197.6, 191.2, 154.2, 141.7, 138.5, 137.9, 136.0, 131.8, 129.7 (2C), 127.3, 126.2 (2C), 125.8, 122.9, 122.6, 121.4, 120.3, 120.3, 111.0, 72.4, 43.1, 20.5; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3396, 1699, 1563, 1475, 1460, 1362, 1246, 928, 744; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$  362.1151, найдено 362.1149.



**6a-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-6,6a-**

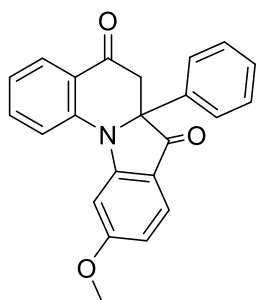
**дигидроиндоло[1,2-а]хинолин-5,7-дион (18hf).** Соединение **18hf** получено по методике **6** в виде твердого вещества

желтого цвета, т.пл. 266–269 °С,  $R_f$  0.19 (EtOAc/гексан, 1:4).

Выход 314 мг (0.82 ммоль, 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  7.98 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.91 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.83–7.69 (м, 4H), 7.13 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 6.77 (с, 3H), 4.15 (с, 4H), 3.45 (д,  $J = 16.6$  Гц, 1H), 3.35 (д,  $J = 16.4$  Гц,

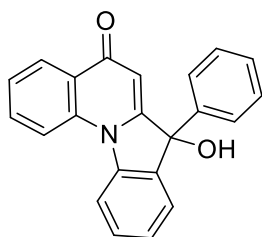
1H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  197.5, 191.2, 154.1, 143.7, 141.7, 138.5, 136.1, 127.4, 127.4, 125.8, 122.9 (2C), 122.7, 121.4, 120.3, 120.3, 119.1, 117.7, 115.0, 111.0, 72.0, 64.0, 64.0, 43.0; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3354, 17724, 1701, 1686, 1561, 1506, 1469, 1364, 1244, 1069, 759; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$  406.1050, найдено 406.1047.



**10-Метокси-6а-фенил-6,6а-дигидроиндоло[1,2-а]-хинолин-5,7-дион (18hf).** Соединение **18hf** получено по методике **6**

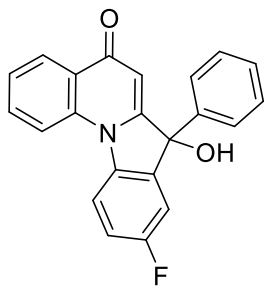
в виде твердого вещества желтого цвета, т.пл. 118–120 °С,  $R_f$  0.21 (EtOAc/гексан, 1:4). Выход 316 мг (0.89 ммоль, 89%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.75 (т,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 7.64 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 7.33–7.24 (м, 6H), 7.13 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.76–6.70 (м, 1H), 3.98 (с, 3H), 3.52 (д,  $J = 16.6$  Гц, 1H), 3.40 (д,  $J = 16.6$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  195.0, 191.3, 168.0, 156.3, 141.5, 136.2, 135.2, 129.0 (2C), 128.3, 127.4, 127.3, 126.2 (2C), 123.0, 122.9, 120.5, 113.4, 110.3, 94.4, 73.2, 56.1, 43.4; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 1774, 1701, 1686, 1561, 1508, 1358, 1249, 1115, 730; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$  378.1101, найдено 378.1102.

**Методика 7.** В круглодонную колбу объемом 10 мл поместили исходный 2-(3-оксо-2-арилиндолин-2-ил)-2-арилацетонитрил **3** (1.0 ммоль), соответствующий ацетофенон **25f** (1.0 ммоль) и 2 мл ДМСО. Затем добавили  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (489 мг, 1.5 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После этого добавили ДБУ (2.0 ммоль, 304 мг), и реакцию смесь перемешивали еще один час. Температуру реакции повысили до 150 °С, и реакцию смесь перемешивали еще 30 минут. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (4 × 25 мл). Объединенные органические фракции высушивали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали на роторном испарителе, и остаточный твердый осадок очищали методом препаративной колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесь этилацетата и гексана.



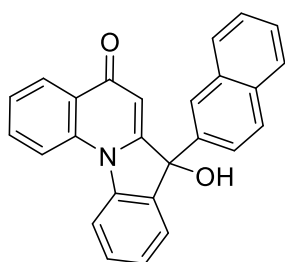
**7-Гидрокси-7-фенилиндоло[1,2-а]хинолин-5(7H)-он (19af).**

Соединение **19af** получено по методике **7** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 276-277 °С,  $R_f$  0.51 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 244 мг (0.75 ммоль, 75%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (д,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 8.30 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 8.26 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.90 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.59–7.49 (м, 2H), 7.40 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.37–7.26 (м, 6H), 7.14 (с, 1H), 6.15 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.7, 162.2, 143.2, 141.2, 138.0, 137.6, 133.1, 130.1, 128.5 (2C), 127.8, 126.4, 126.0, 125.6, 125.4, 125.1 (2C), 124.4, 117.1, 114.1, 107.1, 79.5; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3396, 1701, 1636, 1573, 1559, 1466, 1293, 1102, 1068, 752; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$  348.0995, найдено 348.0991.



**9-Фтор-7-гидрокси-7-фенилиндоло[1,2-а]хинолин-5(7H)-он (19cf).**

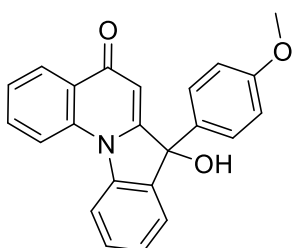
Соединение **19cf** получено по методике **7** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 302-303 °С,  $R_f$  0.52 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 209 мг (0.61 ммоль, 61%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 8.33 (дд,  $J = 8.7$ , 3.2 Гц, 1H), 8.26 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.89 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.53 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.40–7.25 (м, 8H), 6.17 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.6, 162.2, 159.6 (д,  $J = 243.6$  Hz), 142.7, 140.5 (д,  $J = 7.8$  Hz), 137.5, 137.3, 133.1, 128.6 (2C), 128.0, 126.4, 126.0, 125.1 (2C), 124.5, 116.8, 116.4 (д,  $J = 23.5$  Hz), 115.6 (д,  $J = 8.2$  Hz), 112.78 (д,  $J = 24.4$  Hz), 107.3, 79.3;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  - 117.03; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3346, 1873, 1732, 1699, 1684, 1556, 1471, 1184, 876; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FNNaO}_2$  366.0901, найдено 366.0902.



**7-Гидрокси-7-(нафтален-2-ил)индоло[1,2-а]-хинолин-5(7H)-он (19df).**

Соединение **19df** получено по методике **7** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 276–278 °С,  $R_f$  0.51 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 229 мг (0.61 ммоль, 61%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.66 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 8.35 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 8.28 (д,  $J = 6.9$  Гц, 1H), 8.10 (с, 1H), 7.98–7.89 (м, 2H), 7.88–7.84 (м, 1H), 7.82 (д,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 7.60–7.49 (м, 4H), 7.42 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.32–7.25 (м, 3H), 6.20

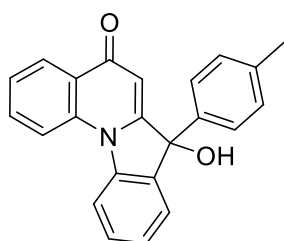
(с, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.8, 162.0, 141.4, 140.5, 137.9, 137.7, 133.1, 132.6, 132.4, 130.2, 128.2 (2C), 127.5, 126.47, 126.46, 126.4, 126.1, 125.7, 125.5, 124.5, 123.6, 123.6, 117.1, 114.3, 107.3, 79.6; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3105, 1867, 1735, 1686, 1557, 1506, 1244, 1186, 863; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na) $^+$  вычислено  $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$  398.1151, найдено 398.1153.



**7-Гидрокси-7-(4-метоксифенил)индоло[1,2-*a*]-хинолин-5(7H)-он (19ff).** Соединение **19ff** получено по методике **7** в

виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 295-297 °С,  $R_f$  0.46 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 231 мг (0.65 ммоль, 65%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 8.27 (т,  $J = 8.0$

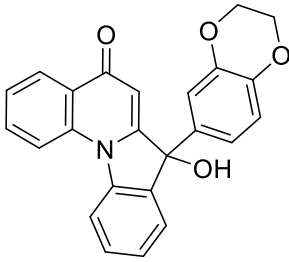
Гц, 2H), 7.88 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.58–7.49 (м, 2H), 7.40 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.33–7.24 (м, 3H), 7.06 (с, 1H), 6.88 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H), 6.17 (с, 1H), 3.71 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.7, 162.4, 158.8, 141.2, 138.2, 137.6, 135.2, 133.1, 130.0, 126.5 (3C), 126.1, 125.6, 125.4, 124.4, 117.0, 114.1, 113.8 (2C), 107.0, 79.2, 55.1; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3269, 1739, 1685, 1534, 1498, 1329, 1224, 1039, 861; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na) $^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$  378.1101, найдено 378.1104.



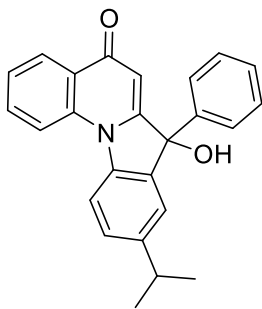
**7-Гидрокси-7-(*n*-толил)индоло[1,2-*a*]хинолин-5(7H)-он (19gf).** Соединение **19gf** получено по методике **7** в виде

твердого вещества серого цвета, т.пл. 268-272 °С,  $R_f$  0.25 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 237 мг (0.70 ммоль, 70%).  $^1\text{H}$

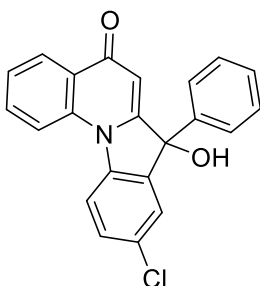
ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 8.28 (дд,  $J = 11.4, 8.4$  Гц, 2H), 7.89 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.53 (кв,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.38 (д,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 7.29 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.23 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.13 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.07 (с, 1H), 6.14 (с, 1H), 2.25 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.7, 162.3, 141.2, 140.4, 138.2, 137.6, 137.0, 133.1, 130.0, 129.0 (2C), 126.4, 126.1, 125.6, 125.4, 125.1 (2C), 124.4, 117.0, 114.1, 107.1, 79.4, 20.6; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3392, 1680, 1636, 1556, 1490, 1468, 1301, 1102, 1069, 748; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na) $^+$  вычислено  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$  362.1151, найдено 362.1148.



**7-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-7-гидроксииндоло[1,2-*a*]хинолин-5(7*H*)-он (19hf).** Соединение **19hf** получено по методике **7** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 270-271 °С,  $R_f$  0.17 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 264 мг (0.69 ммоль, 69%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.60 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 8.26 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.88 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.58–7.49 (м, 2H), 7.41 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.30 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.05 (с, 1H), 6.86 (д,  $J = 1.9$  Гц, 1H), 6.78 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 6.70 (дд,  $J = 8.5, 2.0$  Гц, 1H), 6.16 (с, 1H), 4.20 (с, 4H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  176.7, 162.2, 143.1, 143.0, 141.2, 138.0, 137.6, 136.3, 133.1, 130.1, 126.4, 126.1, 125.5, 125.4, 124.4, 118.1, 117.1, 117.0, 114.1, 113.9, 107.0, 79.1, 64.08, 64.05; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3388, 1682, 1638, 1559, 1506, 1284, 1108, 1062, 893; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$  406.1050, найдено 406.1046.

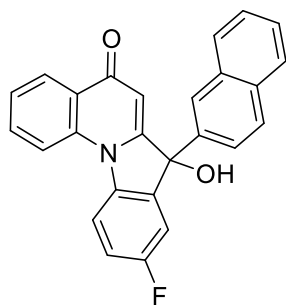


**7-Гидрокси-9-изопропил-7-фенилиндоло[1,2-*a*]-хинолин-5(7*H*)-он (19kf).** Соединение **19kf** получено по методике **7** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 148-151 °С,  $R_f$  0.37 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 198 мг (0.54 ммоль, 54%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.59 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 8.28–8.24 (м, 1H), 8.21 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.91–7.86 (м, 1H), 7.51 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.43–7.40 (м, 1H), 7.38–7.30 (м, 5H), 7.27 (с, 1H), 7.14 (с, 1H), 6.15 (с, 1H), 2.98–2.89 (м, 1H), 1.17 (дд,  $J = 9.0, 7.0$  Гц, 6H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  176.7, 162.4, 145.9, 143.4, 139.4, 138.2, 137.5, 133.0, 128.5 (2C), 127.8, 127.7, 126.4, 126.0, 125.1 (2C), 124.3, 123.3, 117.0, 114.0, 107.0, 79.6, 32.9, 24.0, 23.7; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350, 1734, 1697, 1607, 1559, 1477, 1374, 1142, 1121, 934; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$  390.1465, найдено 390.1463.



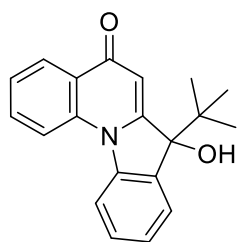
**9-Хлор-7-гидрокси-7-фенилиндоло[1,2-*a*]хинолин-5(7*H*)-он (19mf).** Соединение **19mf** получено по методике **7** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 302-304 °С,  $R_f$  0.37 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 183 мг (0.51 ммоль, 51%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.55 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 8.29 (дд,  $J = 22.0,$

7.1 Гц, 2H), 7.89 (с, 1H), 7.61–7.52 (м, 2H), 7.41–7.26 (м, 7H), 6.17 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.7, 161.9, 142.6, 140.3, 140.0, 137.3, 133.2, 129.8, 129.3, 128.6 (2C), 128.0, 126.5, 126.0, 125.3, 125.1 (2C), 124.6, 117.0, 115.7, 107.3, 79.3; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3403, 3120, 1699, 1684, 1636, 1512, 1469, 1248, 1182, 746; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_2$  382.0605, найдено 382.0609.



**9-Фтор-7-гидрокси-7-(нафтален-2-ил)индоло[1,2-*a*]хинолин-5(7*H*)-он (19nf).** Соединение **19nf** получено по методике **7** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 305–308 °С,  $R_f$  0.51 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 216 мг (0.55 ммоль, 55%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 8.37 (дд,  $J = 8.9, 3.6$  Гц, 1H), 8.27 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 8.10 (с,

1H), 7.98–7.81 (м, 4H), 7.57–7.48 (м, 3H), 7.46–7.36 (м, 2H), 7.34–7.26 (м, 2H), 6.21 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.6, 162.1, 159.6 (д,  $J = 243.7$  Hz), 140.5 (д,  $J = 7.7$  Hz), 139.9, 137.6 (д,  $J = 1.8$  Hz) 137.4, 133.2, 132.6, 132.5, 128.4, 128.3, 127.5, 126.5, 126.5 (2C), 126.0, 124.5, 123.7, 123.5, 116.9, 116.5 (д,  $J = 23.2$  Hz), 115.7 (д,  $J = 8.3$  Hz), 112.9 (д,  $J = 24.5$  Hz), 107.5, 79.4;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  - 117.00; FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3281, 11696, 1665, 1515, 1268, 1139, 1025, 838; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{FNNaO}_2$  416.1057, найдено 416.1055.

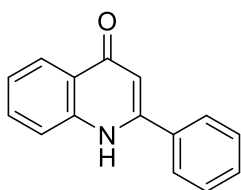


**7-(Трет-бутил)-7-гидроксииндоло[1,2-*a*]хинолин-**

**5(7*H*)-он (19lf).** Соединение **19lf** получено по методике **7** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 244–245 °С,  $R_f$  0.28 (EtOAc/гексан, 1:1). Выход 213 мг (0.70 ммоль, 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400

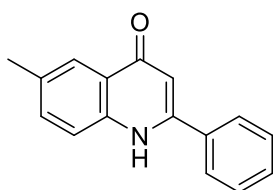
МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.43 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 8.25 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 8.08 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.84 (t,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.60 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.53–7.45 (м, 2H), 7.28 (t,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 0.92 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.0, 162.5, 141.8, 137.1, 135.8, 132.8, 129.5, 126.4, 126.3, 126.0, 124.3, 123.9, 117.5, 112.3, 108.5, 83.5, 38.7, 24.0 (3C); FTIR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3388, 1871, 1735, 1699, 1636, 1515, 1456, 1295, 1240, 851; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$  вычислено  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$  328.1308, найдено 328.1312.

**Методика 8.** 2-(3-Оксо-2-ариндолин-2-ил)-2-арилацетонитрил **3** (1,0 ммоль), ацетофенон (1,1 ммоль, 132 мг) и ДМФА (2 мл) были помещены в круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником. NaN (60% дисперсия в минеральном масле; 80 мг, 2 ммоль) добавляли к реакционной смеси небольшими порциями при перемешивании при комнатной температуре. После завершения добавления NaN смесь нагревали до кипения и выдерживали при этой температуре в течение 20 мин. После охлаждения смесь выливали в воду и подкисляли небольшим количеством водного раствора HCl. Полученную смесь затем экстрагировали этилацетатом (3×25 мл), объединенные органические фракции промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органический слой концентрировали под пониженным давлением на роторном испарителе и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат–гексан, 3:1).



**2-Фенилхинолин-4(1H)-он (32a).** Соединение **32a** получено по методике **8** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 239-240 °С,  $R_f$  0.17 (EtOAc/гексан, 4:1). Выход 141 мг (0.64 ммоль, 64%).

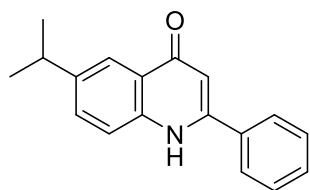
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.77 (с, 1H), 8.11 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.81–7.85 (м, 2H), 7.78 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.65–7.70 (м, 1H), 7.56–7.60 (м, 3H), 7.34 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 6.35 (с, 1H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 177.1, 150.1, 140.6, 134.3, 131.9, 130.6, 129.1 (2C), 127.5 (2C), 124.9, 124.8, 123.4, 118.8, 107.4; FTIR ( $\nu_{max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3070, 2975, 2827, 1644, 1536, 1508, 1354, 1264, 1139, 845; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ : (M+Na)<sup>+</sup> вычислено C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NO 222.0913, найдено 222.0910.



**6-Метил-2-фенилхинолин-4(1H)-он (32b).** Соединение **32b**

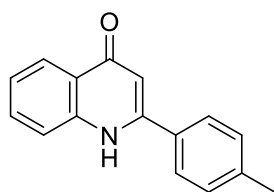
получено по методике **8** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 290-291 °С,  $R_f$  0.22 (EtOAc/гексан, 4:1). Выход 120 мг (0.51 ммоль, 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.68 (с, 1H), 7.89 (с, 1H), 7.85–7.80 (м, 2H), 7.67 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.60–7.56 (м, 3H), 7.50 (дд,  $J = 8.5, 1.8$  Гц, 1H), 6.30 (с, 1H), 2.42 (с, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 176.8, 149.6, 138.6, 134.3, 133.3, 132.6, 130.4 (2C), 129.1 (2C), 127.4, 124.6, 124.0, 118.7,

107.1, 20.8; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929, 1917, 1742, 1731, 1657, 1540, 1503; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}$  236.1070, найдено 236.1070.



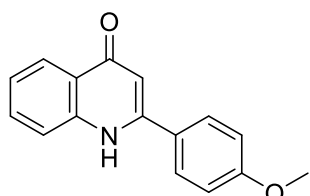
**6-Изопропил-2-фенилхинолин-4(1H)-он (32c).** Соединение

**32c** получено по методике **8** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 278-279 °С,  $R_f$  0.28 (EtOAc/гексан, 4:1). Выход 158 мг (0.60 ммоль, 60%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.74 (с, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.83 (с, 2H), 7.72 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.57 (с, 4H), 6.34 (с, 1H), 3.05–2.95 (м, 1H), 1.24 (д,  $J = 6.4$  Гц, 6H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  177.0, 149.7, 143.5, 139.0, 134.3, 131.0, 130.4 (2C), 129.0 (2C), 127.4, 124.8, 121.1, 118.9, 107.0, 33.2 (2C), 23.9; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2968, 1638, 1593, 1579, 1542, 1496, 1256, 1141, 832; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}$  264.1383, найдено 264.1384.



**2-(4-Метилфенил)хинолин-4(1H)-он (32d).** Соединение **32d**

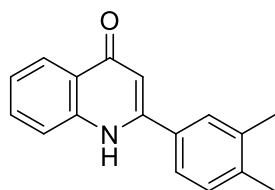
получено по методике **8** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 263-264 °С,  $R_f$  0.17 (EtOAc/гексан, 4:1). Выход 136 мг (0.58 ммоль, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.67 (с, 1H), 8.09 (дд,  $J = 8.1, 1.2$  Гц, 1H), 7.77 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.74 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 7.69–7.64 (м, 1H), 7.39 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.33 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.33 (с, 1H), 2.40 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  177.0, 150.0, 140.6, 140.4, 131.8, 131.3 (2C); 129.6 (2C); 127.3, 124.9, 124.8, 123.3, 118.7, 107.0, 21.0; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3063, 2894, 2802, 1632, 1593, 1578, 1539, 1498, 1470, 1443, 1249, 1143, 1020, 811; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}$  264.1383, найдено 264.1384.



**2-(4-Метоксифенил)хинолин-4(1H)-он (32e).** Соединение

**32e** получено по методике **8** в виде твердого вещества серого цвета, т.пл. 284-285 °С,  $R_f$  0.14 (EtOAc/гексан, 4:1). Выход 178 мг (0.71 ммоль, 71%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.62 (с, 1H), 8.08 (дд,  $J = 8.1$  Гц, 1.3, 1H), 7.81 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 7.77 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.67–7.63 (м, 1H), 7.32 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.13 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H), 6.31 (с, 1H), 3.84 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  176.9, 161.1, 149.7, 140.5 (2C), 131.7, 128.9, 126.3, 124.8, 124.7, 123.2, 118.7, (2C), 114.4, 106.5, 55.5; FTIR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):

2918, 2855, 1872, 1689, 1650, 1615, 1574, 1539, 1249, 1025; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{16}H_{14}NO_2$  252.1019, найдено 252.1015.



**2-(3,4-Диметилфенил)хинолин-4(1H)-он (32f).** Соединение **32f** получено по методике **8** в виде твердого вещества коричневого цвета, т.пл. 233-234 °С,  $R_f$  0.25 (EtOAc/гексан, 4:1). Выход 132 мг (0.53 ммоль, 53%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.65 (с, 1H), 8.09 (дд,  $J = 8.1, 1.2$  Гц, 1H), 7.77 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.64–7.69 (м, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.56 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.33 (т,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 6.32 (с, 1H), 2.33 (с, 3H), 2.30 (с, 3H);  $^{13}C$  { $^1H$ } ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  177.0, 150.1, 140.6, 139.2, 137.1, 131.8, 131.6, 130.1, 128.2 (2C) 124.9, 124.8, 123.2, 118.7, 106.9, 19.5, 19.4; FTIR ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3258, 2918, 2855, 1634, 1597, 1583, 1544, 1495, 1470, 1435, 1360, 1258, 1140, 1021; HRMS (ESI TOF)  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  вычислено  $C_{17}H_{16}NO$  250.1226, найдено 250.1225.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ВЫВОДЫ)

1. Исследованы трансформации 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием оснований. Показано, что направление реакций зависит от наличия (отсутствия) заместителя на атоме азота N-1. При отсутствии заместителя происходит элиминирование бензилцианидного заместителя с образованием 3*H*-индол-3-онов, которые вступают в последующие реакции с имеющимся в реакционной смеси нуклеофилом. При наличии заместителя реализуется нуклеофильная атака, которая приводит к внутримолекулярной циклизации.

2. Создан новый синтетический подход к производным 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,2-*b*]индолам, основанный на внутримолекулярной циклизации легкодоступных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием КОН в спирте.

3. Показано, что 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы, содержащие незащищенный атом азота индолинового фрагмента, и 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] под действием КОН в кипящем спирте подвергаются трансформации, включающей экструзию молекулы фенилацетонитрила с последующим 1,2-арильным сдвигом и образованием 3-гидроксииндолин-2-онов.

4. Разработана удобная синтетическая последовательность, которая позволяет получить различные неизвестные ранее *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолоны путем расширения цикла в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилах. Разработана общая методика прямого *N*-алкилирования последних в условиях их перегруппировки в хинолоны.

5. Найдена новая эффективная стратегия получения 2-(2-оксо(арил/алкил)этил)-2-(арил/алкил)индолин-3-онов. Основываясь на этой стратегии, разработана синтетическая последовательность для получения в одну стадию ранее неизвестных тетрациклических *N*-конденсированных индолохинолонов, объединяющих в своем скелете два весьма перспективных для поиска противоопухолевых препаратов фармакофорных фрагмента.

6. Найден новый метод синтеза 2-арил-4-(1*H*)-хинолонов, основанный на оригинальной перегруппировке фенацилзамещенных индоксидов, генерируемых *in situ* из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aksenov, A. V. Nitrostyrenes as 1,4-CCNO-dipoles: Diastereoselective formal [4+ 1] cycloaddition of indoles / A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, V.F. Khamraev, M. Rubin // *Chemical Communications*. – 2018. – V. 54. – №. 94. – pp. 13260-13263.
2. Aksenov, A.V. Synthesis of Spiro [indole-3, 5'-isoxazoles] with Anticancer Activity via a Formal [4+ 1]-Spirocyclization of Nitroalkenes to Indoles / A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, N.A. Arutiunov, N.A. Aksenov, E.V. Aleksandrova, Z. Zhao, L. Du, A. Kornienko and M. Rubin // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 84. – №. 11. – pp. 7123-7137.
3. Aksenov, A.V. Preparation of spiro [indole-3,5'-isoxazoles] via Grignard conjugate addition/spirocyclization sequence / A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, N.A. Aksenov, A.A. Skomorokhov, E.V. Aleksandrova, M. Rubin // *RSC Advances*. – 2021. – V. 11. – №. 3. – pp. 1783-1793.
4. Aksenov, A.V. Preparation of Stereodefined 2-(3-Oxoindolin-2-yl)-2-Arylacetonitriles via One-Pot Reaction of Indoles with Nitroalkenes / A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, N.A. Aksenov, E.V. Aleksandrova, M. Rubin // *The Journal of organic chemistry* – 2019. – V. 84. – №. 19. – pp. 12420-12429.
5. Aksenov, A.V. Direct Conversion of 3-(2-Nitroethyl)-1H-Indoles into 2-(1H-Indol-2-yl) Acetonitriles / A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, E.V. Aleksandrova, D.A. Aksenov, I.Y. Grishin, E.A. Sorokina, A. Wenger and M. Rubin // *Molecules*. – 2021. – V. 26. №. 20. – P. 6132.
6. Aksenov, A.V. Synthetic Studies toward 1,2,3,3a,4,8b-Hexahydropyrrolo[3, 2-b]indole Core. Unusual Fragmentation with 1,2-Aryl Shift / A.V. Aksenov, E.V. Aleksandrova, D.A. Aksenov, A.A. Aksenova, N.A. Aksenov, M.A. Nobi, M. Rubin // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – V. 87. – №.2. – pp. 1434-1444
7. Aksenov, A.V. Novel Two-Step Synthesis of N-Alkylated 2, 3-Diaryl-4-quinolones / A.V. Aksenov, N.A. Arutiunov, A.M. Zatsepilina, A.A. Aksenova, E.V.

Aleksandrova, N.A. Aksenov, A.V. Leontiev and D.A Aksenov // *Synthesis*. – 2024. – V. 56. – №. 03. – pp. 435-444.

8. Arutiunov, N.A. One-Pot Synthesis of N-Fused Quinolone-4 Tetracyclic Scaffolds from 2, 2-Disubstituted Indolin-3-ones / N.A. Arutiunov, A.M. Zatsepilina, A.A. Aksenova, N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, A.V. Leontiev, A.V. Aksenov // *ACS Omega*. – 2024. – V. 9. – №. 45 – pp. 45501-45517.

9. Arutiunov, N.A. A novel method for the synthesis of 2-arylquinolin-4 (1 H)-ones / N.A. Arutiunov, A.M. Zatsepilina, A.A. Aksenova, D.A. Aksenov, A.V. Aksenov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2024. – V. 60. – №. 5. – pp. 275-279.

10. Mitsos, C. Reactions of N-Hydroxysuccinimide Esters of Antranilic Acids with Anions of  $\beta$ -Keto Esters. A New Route to 4-Oxo-3-quinolinecarboxylic Acid Derivatives / C. Mitsos, A. Zografos, O. Igglessi-Markopoulou // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2000. – V. 48. – №. 2. – pp. 211-214.

11. Beney, C. A convenient method for the synthesis of 3, 5, 7-trimethoxy-2-phenyl-4-quinolones / C. Beney, M. Hadjeri, A.M. Mariotte & A. Boumendjel // *Tetrahedron Letters*. – 2000. – V. 41. – №. 36. – pp. 7037-7039.

12. Hadjeri, M. Antimitotic activity of 5-hydroxy-7-methoxy-2-phenyl-4-quinolones / M. Hadjeri, E.L. Peiller, C. Beney, N. Deka, M.A. Lawson, C. Dumontet & A. Boumendjel // *Journal of medicinal chemistry*. – 2004. – V. 47. – №. 20. – pp. 4964-4970.

13. Xia, Y. Antitumor agents. 211. Fluorinated 2-phenyl-4-quinolone derivatives as antimitotic antitumor agents / Y. Xia, Z.Y. Yang, P. Xia, T. Hackl, E. Hamel, A. Mauger, K.H. Lee // *Journal of medicinal chemistry*. – 2001. – V. 44. – №. 23. – pp. 3932-3936.

14. Mphahlele, M.J. Tautomeric 2-arylquinolin-4(1H)-one derivatives-spectroscopic, X-ray and quantum chemical structural studies / M.J. Mphahlele, A.M. El-Nahas // *Journal of molecular structure*. – 2004. – V. 688. – №. 1-3. – pp. 129-136.

15. Wang, M.X. Novel and convenient synthesis of polyfunctionalized quinolines, quinolones and their annulation reactions / M.X. Wang, Y. Liu, Z.T. Huang // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – V. 42. – №. 13. – pp. 2553-2555.

16. DoganKoruznjak, J. Synthesis, photochemical synthesis and antitumor evaluation of novel derivatives of thieno [3', 2': 4, 5] thieno [2, 3-c] quinolones / J. DoganKoruznjak, N. Slade, B. Zamola, K. Pavelic & G. Karminski-Zamola // *Chemical and pharmaceutical bulletin.* – 2002. – V. 50. – №. 5. – pp. 656-660.
17. Strumberg, D. Importance of the fourth alpha-helix within the CAP homology domain of type II topoisomerase for DNA cleavage site recognition and quinolone action / D. Strumberg, J.L. Nitiss, J. Dong, J. Walker, M.C. Nicklaus, K.W. Kohn, Y. Pommier // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2002. – V. 46. – №. 9. – pp. 2735-2746.
18. Shao, Y. The Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-catalyzed Reaction of 2-oxindoles with enones for the preparation of Indolin-3-ones and their Further Transformation / Y. Shao, Y. Zeng, J.Y. Ji, X.Q. Sun, H.T. Yang, C.B. Miao // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2016. – V. 81. - № 24. – pp. 12443-12450.
19. Jiang, S.F. Switchable access to 3-Carboxylate-4-quinolones and 1-Vinyl-3-carboxylate-4-quinolones via oxidative Cyclization of isatins and Alkynes / S.F. Jiang, C. Xu, Z.W. Zhou, Q. Zhang, X.H. Wen, F.C. Jia, A.X. Wu // *Organic Letters.* – 2018. – V. 20. – №. 14. – pp. 4231-4234.
20. Wu, J. Facile synthesis of fluoroalkylated quinolones using fluoroalk-2-ynoates as fluorinated building blocks / J. Wu, H. Zhang, X. Ding, X. Tan, H.C. Shen, J. Chen, W. He, H. Deng, L. Song, W. Cao // *Journal of Fluorine Chemistry.* – 2019. – V. 220. – pp. 54-60.
21. Ma, Y. Eco-friendly decarboxylative cyclization in water: practical access to the anti-malarial 4-quinolones / Y. Ma, Y. Zhu, D. Zhang, Y. Meng, T. Tang, K. Wang, J. Ma, J. Wang, P. Sun // *Green Chemistry.* – 2019. – V. 21. – №. 3. – pp. 478-482.
22. Shmidt, M.S. Reaction of isatin with alkylating agents with acidic methylenes / M.S. Shmidt, I.A. Perillo, M. González, M.M. Blanco // *Tetrahedron Letters.* – 2012. – V. 53. – №. 20. – pp. 2514-2517.
23. Zhang, X. Discovery of indole-containing tetracycles as a new scaffold for androgen receptor ligands / X. Zhang, X. Li, G.F. Allan, A. Musto, S.G. Lundeen, Z. Sui // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2006. – V. 16. – №. 12. – pp. 3233-3237.

24. Dumas, C. Partial synthesis of camptothecin analogs. part 1: pyrroloquinolone and pyrroloquinoline derivatives / C. Dumas, C. Kan-Fan, J.F. Carniaux, J. Royer, H.P. Husson // *Tetrahedron Letters*. – 1999. – V. 40. – №. 47. – pp. 8211-8214.
25. Afsah, E.M. Synthesis and some reactions of functionalized 11,12-dihydro-5H-dibenzo[b,g]azonines / E.M. Afsah, A.A. Fadda, S. Bondock, M.M. Hammouda // *Zeitschrift für Naturforschung B*. – 2015. – V. 70. – №. 6. – pp. 385-391.
26. Ambule, M.D. IBX-mediated oxidative addition of isocyanides to cyclic secondary amines: total syntheses of alangiobussine and alangiobussinine / M.D. Ambule, S. Tripathi, A. Ghoshal, A.K. Srivastava // *Chemical Communications*. – 2019. – V. 55. – №. 73. – pp. 10872-10875.
27. Sheng, R. Mild and efficient Winterfeldt oxidation of 1,2,3,4-Tetrahydro- $\gamma$ -carbolines for the synthesis of Dihydropyrrolo[3,2-b]-quinolones and Pyrrolo[3,2-b]quinolones / R. Sheng, J. Zhu, Y. Hu // *Molecules*. – 2012. – V. 17. – №. 2. – pp. 1177-1190.
28. Jiang, W. Synthesis of optically pure pyrroloquinolones via Pictet–spengler and winterfeldt reactions / W. Jiang, Z. Sui, X. Chen // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – V. 43. – №. 49. – pp. 8941-8945.
29. Jiang, W. Furoyl and benzofuroyl Pyrroloquinolones as potent and selective PDE5 inhibitors for treatment of erectile Dysfunction / W. Jiang, Z. Sui, M.J. Macielag, S.P. Walsh, J.J. Fiordeliso, J.C. Lanter, J. Guan, Y. Qiu, P. Kraft, S. Bhattacharjee, E. Craig, D. Haynes-Johnson, T.M. John, J. Clancy // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2003. – V. 46. – №. 3. – pp. 441-444.
30. Jiang, W. Potassium superoxide as an alternative Reagent for winterfeldt Oxidation of  $\beta$ -Carbolines / W. Jiang, X. Zhang, Z. Sui // *Organic Letters*. – 2003. – V. 5. – №. 1. – pp. 43-46.
31. Zheng, H. Design and synthesis of furyl/thineyl pyrroloquinolones based on natural alkaloid perlolyrine, lead to the discovery of potent and selective PDE5 inhibitors / H. Zheng, L. Li, B. Sun, Y. Gao, W. Song, X. Zhao, Y. Gao, Z. Xie, N. Zhang, J. Ji, H.

Yuan, H. Lou // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – V. 150. – pp. 30-38.

32. Zhu, J. Total synthesis of quinolactacin-H from marine-derived *Penicillium* sp. ENP701 and biological activities / J. Zhu, Y. Lu, J. Chen, J. Chen, H. Zhang, X. Bao, X. Ye, H. Wang // *RSC Advances*. – 2020. – V. 10. – №. 41. – pp. 24251-24254.

33. Frahm, M. Visible-light Cascade photooxygenation of tetrahydrocarbazoles and Cyclohepta[b]indoles: access to C,N-diacyliminium Ions / M. Frahm, T. von Drathen, L.M. Gronbach, A. Voss, F. Lorenz, J. Bresien, A. Villinger, F. Hoffmann, M. Brasholz // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2020. – V. 59. – №. 30. – pp. 12450-12454.

34. Banu, S. Auto-tandem PET and EnT photocatalysis by crude chlorophyll under visible light towards the oxidative functionalization of indoles / S. Banu, S. Choudhari, G. Patel, P.P. Yadav // *Green Chemistry*. – 2021. – V. 23. – №. 8. – pp. 3039-3047.

35. Ji, X. Visible Light-induced Aerobic oxidation of Indoles: One-pot Formation of 4-quinolones at room Temperature / X. Ji, D. Li, Z. Wang, M. Tan, H. Huang, G.J. Deng // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – V. 7. – №. 4. – pp. 711-714.

36. Vasudevan, N. Breaking and making of Rings: A method for the preparation of 4-Quinolone-3-carboxylic acid Amides and the expensive Drug Ivacaftor / N. Vasudevan, G.R. Jachak, D.S. Reddy // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V. 2015. – №. 34. – pp. 7433-7437.

37. Peeters, S. Cyclopropanation–ring expansion of 3-chloroindoles with  $\alpha$ -halodiazooacetates: novel synthesis of 4-quinolone-3-carboxylic acid and norfloxacin / S. Peeters, L.N. Berntsen, P. Rongved, T. Bonge-Hansen // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 15. – pp. 2156-2160.

38. Bai, H. Three-component One-pot Approach to highly Efficient and sustainable Synthesis of the functionalized Quinolones via Linear/branched Domino Protocols, key Synthetic methods for the floxacins of quinolone Drugs / H. Bai, F. Liu, X. Wang, P. Wang, C. Huang // *ACS Omega*. – 2018. – V. 3. – №. 9. – pp. 11233-11251.

39. Santhosh Reddy, R. Transition-Metal-free Cascade synthesis of 4-Quinolones: umpolung of Michael Acceptors via ene Reaction with Arynes / R. Santhosh Reddy, C. Lagishetti, I.N.C. Kiran, H. You, Y. He // *Organic Letters*. – 2016. – V. 18. – №. 15. – pp. 3818-3821.
40. Wu, J. From Ketones, Amines, and carbon Monoxide to 4-Quinolones: Palladium-catalyzed Oxidative Carbonylation / J. Wu, Y. Zhou, T. Wu, Y. Zhou, C.W. Chiang, A. Lei // *Organic Letters*. – 2017. – V. 19. – №. 23. – pp. 6432-6435.
41. Shilabin, A.G. 4-Quinolones as noncovalent Inhibitors of high Molecular mass Penicillin-binding Proteins / A.G. Shilabin, L. Dzhekieva, P. Misra, B. Jayaram, R.F. Pratt // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – V. 3. – №. 7. – pp. 592-595.
42. Jachak, G.R. Gram scale Synthesis of Membrane-active Antibacterial 4-quinolone Lead Compound / G.R. Jachak, M.O. Orimoloye, C.C. Aldrich // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – V. 88. – №. 9. – pp. 6209-6217.
43. Al-Awadi, N. Gas-phase Pyrolysis in organic Synthesis: rapid Green synthesis of 4-Quinolones / N. Al-Awadi, I. Abdelhamid, I. Abdelhamid, A. Al-Etaibi, M. Elngadi // *Synlett*. – 2007. – V. 2007. – №. 14. – pp. 2205-2208.
44. Hong, W.D. Rational Design, Synthesis, and biological Evaluation of heterocyclic Quinolones targeting the respiratory Chain of mycobacterium tuberculosis / W.D. Hong, P.D. Gibbons, S.C. Leung, R. Amewu, P.A. Stocks, A. Stachulski, P. Horta, M.L.S. Cristiano, A.E. Shone, D. Moss, A. Ardrey, R. Sharma, A.J. Warman, P.T.P. Bedingfield, N.E. Fisher, G. Aljayyussi, S. Mead, M. Caws, N.G. Berry, S.A. Ward, G.A. Biagini, P.M. O'Neill, G.L. Nixon // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – V. 60. – №. 9. – pp. 3703-3726.
45. Hradil, P. Some new Routes for the preparation of 3-Amino-2-phenyl-4(1H)-quinolinones from Anthranilamides / P. Hradil, M. Grepl, J. Hlaváč, M. Soral, M. Maloň, V. Bertolasi // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – V. 71. – №. 2. – pp. 819-822.
46. Hu, W. Direct synthesis of 2-Aryl-4-quinolones via Transition-Metal-free Intramolecular oxidative C(sp<sup>3</sup>)-H/C(sp<sup>3</sup>)-H Coupling / W. Hu, J.P. Lin, L.R. Song, Y.Q. Long // *Organic Letters*. – 2015. – V. 17. – №. 5. – pp. 1268-1271.

47. Lee, S.B. One-pot Synthesis of 4-quinolone via Iron-catalyzed Oxidative coupling of alcohol and methyl Arene / S.B. Lee, Y. Jang, J. Ahn, S. Chun, D.C. Oh, S. Hong // *Organic Letters*. – 2020. – V. 22. – №. 21. – pp. 8382-8386.
48. Wicker, G. Diastereoselective synthesis of Dihydro-quinolin-4-ones by a Borane-catalyzed Redox-neutral endo-1,7-hydride Shift / G. Wicker, R. Schoch, J. Paradies // *Organic Letters*. – 2021. – V. 23. – №. 9. – pp. 3626-3630.
49. Kang, S. Copper-catalyzed Aza-michael Addition of 2-aminobenzoate to  $\beta$ -substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated Ketones: One-pot Synthesis of 3-Carbonyl-2-substituted Quinolin-4(1H)-ones / S. Kang, S. Park, K. Kim, C. Song, Y. Lee // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – V. 83. – №. 5. – pp. 2694-2705.
50. Pal, D. Manganese Complex-catalyzed (De)hydrogenative cyclization toward the selective Synthesis of 2-substituted and 2,3-disubstituted 4-Quinolones / D. Pal, B. Sardar, A. Mondal, K. Mohar, R. Sarmah, H.J. Phukan, R.B. Bera, D. Srimani // *Organic Letters*. – 2025. – V. 27. – №. 23. – pp. 6132-6137.
51. Liu, H. Hydrogen bond Assisted Three-component Tandem reactions to access *N*-Alkyl-4-Quinolones / H. Liu, H. Liu, E. Wang, L. Li, Z. Luo, J. Cao, J. Chen, L. Yang, X. Yang // *Molecules*. – 2023. – V. 28. – №. 5. – P. 2304.
52. Monastyrskiy, A. Metal-free Arylation of ethyl Acetoacetate with hypervalent Diaryliodonium Salts: an Immediate access to diverse 3-Aryl-4(1H)-Quinolones / A. Monastyrskiy, N.K. Namelikonda, R. Manetsch // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V. 80. – №. 5. – pp. 2513-2520.
53. Mistry, S.N. Synthesis and pharmacological Profiling of analogues of benzyl Quinolone carboxylic Acid (BQCA) as allosteric Modulators of the M1 muscarinic Receptor / S.N. Mistry, C. Valant, P.M. Sexton, B. Capuano, A. Christopoulos, P.J. Scammells // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 56. – №. 12. – pp. 5151-5172.
54. Romek, A. Microwave-assisted Synthesis of polysubstituted 4-quinolones from deprotonated  $\alpha$ -Aminonitriles / A. Romek, T. Opatz // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – V. 2010. – №. 30. – pp. 5841-5849.
55. Gore, B.S. Copper-catalyzed Synthesis of substituted 4-quinolones using water as a benign Reaction Media: application for the construction of oxolinic Acid and

BQCA / B.S. Gore, C.C. Lee, J. Lee, J.J. Wang // *Advanced Synthesis & Catalysis*. - 2019. - V. 361. - №. 14. - pp. 3373-3386.

56. Nahide, P.D. Mild, rapid and efficient metal-free synthesis of 2-aryl-4-aryloxyquinolines via direct Csp<sup>2</sup>O bond formation by using diaryliodonium salts / P.D. Nahide, C.R. Solorio-Alvarado // *Tetrahedron Letters*. - 2017. - V. 58. - №. 4. - pp. 279-284.

57. Jones, C.P. Sequential Cu-catalyzed Amidation-Base-mediated Camps Cyclization: A Two-step Synthesis of 2-Aryl-4-quinolones from *o*-Halophenones / C.P. Jones, K.W. Anderson, S.L. Buchwald // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2007. - V. 72. - №. 21. - pp. 7968-7973.

58. Rocha, D.H.A. Synthesis and cyclisation studies of (E)-2-aryl-1-methyl-3-styrylquinolin-4(1H)-ones / D.H.A. Rocha, D.C.G.A. Pinto, A.M.S. Silva // *Tetrahedron*. - 2015. - V. 71. - №. 40. - pp. 7717-7721.

59. Shi, P. Co(III)-catalyzed Enaminone-directed C–H amidation for quinolone Synthesis / P. Shi, L. Wang, K. Chen, J. Wang, J. Zhu // *Organic Letters*. - 2017. - V. 19. - №. 9. - pp. 2418–2421.

60. Wang, F. Cobalt(III)- and Rhodium(III)-catalyzed C–H amidation and synthesis of 4-Quinolones: C–H activation Assisted by weakly Coordinating and functionalizable Enaminone / F. Wang, L. Jin, L. Kong, X. Li // *Organic Letters*. - 2017. - V. 19. - №. 7. - pp. 1812-1815.

61. Fu, T. Light-induced 1,4-difunctionalization of doubly Activated cyclopropanes for the synthesis of 3-Ethylacylamino-2-quinolones / T. Fu, X. Ji, S. Lv, R. He, L. Shi, W.M. Shi, D. Liang // *Organic Letters*. - 2025. - V. 27. - №. 28. - pp. 7494-7500.

62. Saito, K. Facile synthesis of pyrrolyl 4-quinolinone Alkaloid quinolactacide by 9-AJ-catalyzed Tandem acyl Transfer–cyclization of *o*-alkynoylaniline Derivatives / K. Saito, M. Yoshida, H. Uekusa, T. Doi // *ACS Omega*. - 2017. - V. 2. - №. 8. - pp. 4370-4381.

63. Okamoto, N. One-pot Approach to 2,3-Disubstituted-2,3-dihydro-4-quinolones from 2-Alkynylbenzamides / N. Okamoto, K. Takeda, M. Ishikura, R. Yanada // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – V. 76. – №. 21. – pp. 9139-9143.

64. Prenzel, T. Highly selective Electrosynthesis of 1H-1-Hydroxyquinol-4-ones—synthetic Access to versatile Natural Antibiotics / T. Prenzel, N. Schwarz, J. Hammes, F. Krähe, S. Pschierer, J. Winter, M.J. Gálvez-Vázquez, D. Schollmeyer, S.R. Waldvogel // *Organic Process Research & Development*. – 2024. – V. 28. – №. 10. – pp. 3922-3928.

65. Lin, Z. Tandem synthesis of Pyrrolo[2,3-*b*]quinolones via Cadogen-type Reaction / Z. Lin, Z. Hu, X. Zhang, J. Dong, J.B. Liu, D.Z. Chen, X. Xu // *Organic Letters*. – 2017. – V. 19. – №. 19. – pp. 5284-5287.

66. Chun, S. Iron-catalyzed Transfer Hydrogenation: divergent Synthesis of quinolines and quinolones from *o*-nitrobenzyl Alcohols / S. Chun, R. Reddy Putta, J. Hong, S.H. Choi, D.C. Oh, S. Hong // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2023. – V. 365. – №. 19. – pp. 3367-3374.

67. Sun, F. An efficient one-step synthesis of 2-arylquinolin-4(1H)-ones with the aid of a low-valent titanium reagent / F. Sun, X. Zhao, D. Shi // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – V. 52. – №. 43. – pp. 5633-5635.

68. O'Dell, D.K. Unexpected products from the  $\text{Fp}_2$ -catalyzed reductive cyclization of nitroaromatics bearing pendant unsaturation / D.K. O'Dell, K.M. Nicholas // *Tetrahedron*. – 2003. – V. 59. – №. 6. – pp. 747-754.

69. Arroyo Aguilar, A.A. Total synthesis of waltherione F, a nonrutaceous 3-Methoxy-4-quinolone, isolated from *waltheria indica* L. F. / A.A. Arroyo Aguilar, S.J. Bolívar Avila, T.S. Kaufman, E.L. Larghi // *Organic Letters*. – 2018. – V. 20. – №. 16. – pp. 5058-5061.

70. Dong, N. Harnessing nitroarenes in streamlined Synthesis of 4-quinolones via reductive C–N Coupling / N. Dong, X.T. Zhang, Q. Tang, J.X. Qian, Q.Q. Luo, L. Cheng, T. Cao, X.W. Liu // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2025. – V. 367. – №. 12. – e202500393.

71. Genelot, M. Optimised procedures for the one-pot selective syntheses of indoxyls and 4-quinolones by a carbonylative Sonogashira/cyclisation sequence / M. Genelot, A. Bendjeriou, V. Dufaud, L. Djakovitch // *Applied Catalysis A: General*. – 2009. – V. 369. – №. 1-2. – pp. 125-132.
72. Åkerbladh, L. Synthesis of 4-quinolones via a carbonylative Sonogashira Cross-coupling Using molybdenum Hexacarbonyl as a CO Source / L. Åkerbladh, P. Nordeman, M. Wejdemar, L.R. Odell, M. Larhed // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V. 80. – №. 3. – pp. 1464-1471.
73. Xu, X. Direct synthesis of 4-quinolones via Copper-catalyzed Anilines and Alkynes / X. Xu, X. Zhang // *Organic Letters*. – 2017. – V. 19. – №. 18. – pp. 4984-4987.
74. Xu, X. Divergent synthesis of quinolones and dihydroepindolidiones via Cu(I)-catalyzed Cyclization of anilines with Alkynes / X. Xu, R. Sun, S. Zhang, X. Zhang, W. Yi // *Organic Letters*. – 2018. – V. 20. – №. 7. – pp. 1893-1897.
75. Zheng, Z. Transition-Metal-free Aminoacylation of ynones with Amides: synthesis of 3-Carbonyl-4-quinolinones or functionalized Enaminones / Z. Zheng, Q. Tao, Y. Ao, M. Xu, Y. Li // *Organic Letters*. – 2018. – V. 20. – №. 13. – pp. 3907-3910.
76. Zhao, T. Palladium-catalyzed Tandem amination Reaction for the synthesis of 4-Quinolones / T. Zhao, B. Xu // *Organic Letters*. – 2010. – V. 12. – №. 2. – pp. 212-215.
77. Chang, M.Y. Divergent synthesis of heterotricyclic Compounds from  $\gamma$ -Alkynyl-1,3-diketones via Base-mediated Tandem Annulations / M.Y. Chang, Y.G. Lin, F.Y. Jen, Y.E. Liang, H. Ho, W.T. Li // *Organic Letters*. – 2025. – V. 27. – №. 26. – pp. 7182-7187.
78. Ueda, J. Oxidative cyclization of o-(1-Hydroxy-2-alkynyl)-N-tosylanilides for the synthesis of 4-Quinolones / J. Ueda, Y. Enomoto, M. Seki, T. Konishi, M. Ogasawara, K. Yoshida // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – V. 85. – №. 10. – pp. 6420-6428.
79. Murugan, S.P. Camphorsulfonic Acid-mediated One-pot Tandem consecutive via the Ugi Four-component Reaction for the synthesis of functionalized Indole and 2-quinolone Derivatives by switching Solvents / S.P. Murugan, H.J. Zhong,

C.Y. Wu, H.W. Pan, C. Chen, G.H. Lee // ACS Omega. – 2022. – V. 7. – №. 7. – pp. 5713-5729.

80. Liu, J. Base-promoted Michael Addition/smiles Rearrangement/ N-arylation Cascade: One-step Synthesis of 1,2,3-trisubstituted 4-quinolones from ynones and Sulfonamides / J. Liu, D. Ba, W. Lv, Y. Chen, Z. Zhao, G. Cheng // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2020. – V. 362. – №. 1. – pp. 213-223.

81. Xie, C. A cascade Reaction of michael Addition and Truce-smiles Rearrangement to synthesize Trisubstituted 4-quinolone Derivatives / C. Xie, D. Yang, X. Wang, C. Ma // The Journal of Organic Chemistry. – 2020. – V. 85. – №. 23. – pp. 4937-14944.

82. Singh, S. Access to 2-Alkyl/Aryl-4-(1*H*)-quinolones via orthogonal “NH<sub>3</sub>” insertion into *o*-haloaryl Ynones: total Synthesis of bioactive Pseudanes, Graveoline, Graveoline, and waltherione F / S. Singh, S. Nerella, S. Pabbaraja, G. Mehta // Organic Letters. – 2020. – V. 22. – №. 4. – pp. 1575-1579.

83. Zhang, S. Metal-free Synthesis of 3-(Iso)quinolinyl 4-chromenones and 3-(Iso)quinolinyl 4-quinolones from (Iso)quinoline N-oxides and Ynones / S. Zhang, C. Wu, Z. Zhang, T. Wang // Organic Letters. – 2019. – V. 21. – №. 24. – pp. 9995-9998.

84. Zhou, N. Metal-free Radical oxidative Cyclization of *o*-azidoaryl Acetylenic ketones with sulfinic Acids to Access Sulfone-containing 4-Quinolones / N. Zhou, Z. Yan, H. Zhang, Z. Wu, C. Zhu // The Journal of Organic Chemistry. – 2016. – V. 81. – №. 24. – pp. 12181-12188.

85. Wu, X. Gold-catalyzed cyclization of 1-(2'-azidoaryl) propynols: synthesis of polysubstituted 4-quinolones / X. Wu, L.L. Zheng, L.P. Zhao, C.F. Zhu, Y.G. Li // Chemical Communications. – 2019. – V. 55. – №. 98. – pp. 14769-14772.

86. Chen, Q. [4 + 2]-Annulation of Prop-2-ynylsulfonium salts and isatoic Anhydrides: access to 3-Methylthio-4-quinolones / Q. Chen, Y. Pan, T. Yue, W. Yang, H. Liu, J. Zheng // Organic Letters. – 2020. – V. 22. – №. 15. – pp. 6096-6100.

87. Yoshino, Y. Nickel-catalyzed Decarboxylative carboamination of alkynes with isatoic Anhydrides / Y. Yoshino, T. Kurahashi, S. Matsubara // Journal of the American Chemical Society. – 2009. – V. 131. – №. 22. – pp. 7494-7495.

88. Chen, G. Divergent synthesis of sulfonyl Quinolines, formyl Indoles, and quinolones from ethynyl Benzoxazinanes via AuI Catalysis, AuI-ArI Co-Catalysis, and silver Catalysis / G. Chen, B. Xu // *ACS Catalysis*. - 2022. - V. 12. - №. 12. - pp. 7134-7141.
89. Cespedes, C. L. Inhibition on cholinesterase and tyrosinase by alkaloids and phenolics from *Aristolelia chilensis* leaves / C.L. Cespedes, C. Balbontin, J.G. Avila, M. Dominguez, J. Alarcon, C. Paz, V. Burgos, L. Ortiz, I. Penaloza-Castro, D.S. Seigler, I. Kubo // *Food Chem. Toxicol.* - 2017. - V. 109. - pp. 984-995.
90. Munoz, O. Chemical study and anti-inflammatory, analgesic and antioxidant activities of the leaves of *Aristolelia chilensis* / O. Munoz, P. Christen, S. Cretton, N. Backhouse, V. Torres, O. Correa, E. Costa, H. Miranda, C. Delporte // *Stuntz, Elaeocarpaceae. J. Pharm. Pharmacol.* - 2011. - V. 63. - pp. 849-859.
91. Paz, C. 8-Oxohobartine a new indole alkaloid from *Aristolelia chilensis* / C. Paz, J. Becerra, M. Silva, J. Cabrera-Pardo, V. Burgos, M. Heydenreich, B. Schmidt // *Stuntz. Rec. Nat. Prod.* - 2016. - V. 10. - №. 68. - P. 73.
92. Arias, H. R. Alkaloids Purified from *Aristolelia chilensis* Inhibit the Human  $\alpha 3\beta 4$  Nicotinic Acetylcholine Receptor with Higher Potencies Compared with the Human  $\alpha 4\beta 2$  and  $\alpha 7$  Subtypes / H.R. Arias, M.O. Ortells, D. Feuerbach, V. Burgos, C. Paz // *J. Nat. Prod.* - 2019. - V. 82. - pp. 1953-1960.
93. Bovenkerk, M. Synthesis of Isoindoles by One-Electron Reductions of Dibenzo[1,4]diazocines / M. Bovenkerk, B. Esser // *Eur. J. Org. Chem.* - 2015. - V. 2015. - №. 4. - pp. 775-785.
94. Eisch, J.J. 6,12-Diphenyldibenzo[b,f][1,5]diazocine as an Electron-Capture Agent: Efficient Mechanistic Probe for SET Processes and Reagent for the Oxidative Dimerization of Benzylic Organometallics / J.J. Eisch, K. Yu, A.L. Rheingold // *Eur. J. Org. Chem.* - 2012. - V. 2012. - pp. 3165-3171.
95. Eisch, J.J. Steric Factors in the Single Electron Transfer Carbolithiation and Transannular Reduction of 6,12-Diphenyldibenzo[b,f]-[1,5]-diazocine by Organolithium Reagents / J.J. Eisch, K. Yu, A.L. Rheingold // *Eur. J. Org. Chem.* - 2014. - V. 2014. - pp. 818-832.

96. Kim, H.J. Intramolecular Oxidative Diamination and Aminohydroxylation of Olefins under Metal-Free Conditions / H.J. Kim, S.H. Cho, S. Chang // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – pp. 1424-1427.
97. Kovach, J. Bisindolines from the reaction of 3,5-dimethoxyaniline with vicinal diones / J. Kovach, W.W. Brennessel, W.D. Jones // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – pp. 1401-1411.
98. Muniz, K. Advancing palladium-catalyzed C-N bond formation: bisindoline construction from successive amide transfer to internal alkenes / K. Muniz // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – pp. 14542-14543.
99. Von Angerer, E. Thermolysis of ortho-chloro-substituted 1,2-diarylethylenediamines / E. Von Angerer, A.K. Taneja, R. Ringshandl, H. Schoenenberger // *Liebigs Ann. Chem.* – 1980. – V. 1980. – pp. 409-415.
100. Sridharan, V. New Types of Reactivity of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated N,N-Dimethylhydrazones: Chemodivergent Diastereoselective Synthesis of Functionalized Tetrahydroquinolines and Hexahydropyrrolo[3,2-b]indoles / V. Sridharan, P. Ribelles, V. Estevez, M. Villacampa, M.T. Ramos, P.T. Perumal // *Chem. - Eur. J.* – 2012. – V. 18. – pp. 5056-5063.
101. Schmidt, E.Y. Multimolecular Self-Organization of 1-Acetyl-1,3-bis(haloarylamines) in KOH/DMSO System: From Acetylene Gas and o-Halo Arylamines toward a Higher Molecular Complexity and Diversity / E.Y. Schmidt // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – pp. 4743-4748.
102. Jia, P. Sequential [1 + 4]- and [2 + 3]-Annulation of Prop-2-ynylsulfonium Salts: Access to Hexahydropyrrolo[3,2-b]indoles / P. Jia, Q. Zhang, Q. Ou, Y. Huang // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – pp. 4664-4667.
103. Tokimizu, Y. Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of 2-Alkynyl-N-Propargylanilines by Rearrangement of a Propargyl Group / Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – pp. 7862-7866.
104. Bisacchi, G.S. Origins of the quinolone class of antibacterials: an expanded “discovery story” miniperspective / G.S. Bisacchi // *Journal of medicinal chemistry.* – 2015. – V. 58. -№. 12. – pp. 4874-4882.

105. Suaifan, G.A. Erratum to “Fluoroquinolones structural and medicinal developments (2013–2018): Where are we now?” / G.A. Suaifan, A.A. Mohammed // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2019. – V. 27. - №. 21. – P. 115072.
106. Dhiman, P. Recent advances in the synthetic and medicinal perspective of quinolones: A review / P. Dhiman, N. Arora, P.V. Thanikachalam, V. Monga // *Bioorganic chemistry*. – 2019. – V .92. – P. 103291.
107. Dube, P.S. Quinolone: a versatile therapeutic compound class / P.S. Dube, L.J. Legoabe, R.M. Beteck // *Molecular Diversity*. – 2023. – V .27. №. 3. – pp. 1501-1526.
108. Li, L. Antitumor agents 155. Synthesis and biological evaluation of 3',6,7-substituted 2-phenyl-4-quinolones as antimicrotubule agents / L. Li, H.K. Wang, S.C. Kuo, T.S. Wu, A. Mauger, C.M. Lin, E. Hamel and K.H. Lee // *Journal of medicinal chemistry*. – 1994. – V. 37. – №. 20. – pp. 3400-3407.
109. Hamel, E. Antitumor 2,3-dihydro-2-(aryl)-4(1H)-quinazolinone derivatives: Interactions with tubulin / E. Hamel, C.M. Lin, J. Plowman, H.K. Wang, K.H. Lee & K.D. Paull // *Biochemical pharmacology*. – 1996. – V. 51. – №. 1. – pp. 53-59.
110. Kuo, S.C. Synthesis and cytotoxicity of 1,6,7,8-substituted 2-(4'-substituted phenyl)-4-quinolones and related compounds: identification as antimitotic agents interacting with tubulin. / S.C. Kuo, H.Z. Lee, J.P. Juang, Y.T. Lin, T.S. Wu, J.J. Chang, D. Lednicer, K.D. Paull and C.M. Lin // *Journal of medicinal chemistry*. – 1993. – V. 36. – №. 9. – pp. 1146-1156.
111. Dine, I. Recent advances in the synthesis of pharmaceutically active 4-quinolone and its analogues: a review / I. Dine, E. Mulugeta, Y. Melaku, & M. Belete // *RSC advances*. – 2023. – V. 13. – №. 13. – pp. 8657-8682.
112. Shen, L. CVM-1118 (foslinanib), a 2-phenyl-4-quinolone derivative, promotes apoptosis and inhibits vasculogenic mimicry via targeting TRAP1 / L. Shen, Y.L. Chen, C.C. Huang, Y.C. Shyu, R.E. Seftor, E.A. Seftor, M.J. Hendrix, D.S. Chien and Y.W. Chu // *Pathology and Oncology Research*. – 2023. – V. 29. – P. 1611038.
113. Nakamura, S. Cancer preventive agents, Part 2: Synthesis and evaluation of 2-phenyl-4-quinolone and 9-oxo-9,10-dihydroacridine derivatives as novel antitumor

promoters / S. Nakamura, M. Kozuka, K.F. Bastow, H. Tokuda, H. Nishino, M. Suzuki, J. Tatsuzaki, S.L.M. Natschke, S.C. Kuo and K.H. Lee // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2005. – V. 13. – №. 14. – pp. 4396-4401.

114. Lai, Y.Y. Synthesis and biological relationships of 3',6-substituted 2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives as antimitotic agents / Y.Y. Lai, L.J. Huang, K.H. Lee, Z. Xiao, K.F. Bastow, T. Yamori & S.C. Kuo // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2005. – V. 13. – №. 1. – pp. 265-275.

115. Dhote, P.S. Total synthesis of the pseudoindoxyl class of natural products / P.S. Dhote, P. Patel, K. Vanka, C.V. Ramana // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2021. – V. 19. – №. 37. – pp. 7970-7994.

116. Singh, G. Recent Developments in the Synthetic Strategies of 4-Quinolones and Its Derivatives / G. Singh, V. Devi, V. Monga // *ChemistrySelect*. – 2020. – V. 5. – №. 44. – pp. 14100-14129.

117. Mekheimer, R.A. Advancements in the synthesis of fused tetracyclic quinoline derivatives / R.A. Mekheimer, M.A. Al-Sheikh, H.Y. Medrasi, K.U. Sadek // *RSC advances*. – 2020. – V. 10. – №. 34. – pp. 19867-19935.

118. Shimoi, R. Total Synthesis of Waltherione A, a Quinolone Alkaloid Fused with Oxabicyclo [3.2. 1] Octane. / R. Shimoi, Y. Saito, Y. Miura, K. Nakagawa-Goto // *Organic Letters*. – 2023. – V. 25. – №. 25. – pp. 4755-4758.

119. da Silva, G. Bioactive quinolactacins and structurally related pyrroloquinolones / G. da Silva, R. Moreira, A.M. Silva // *Studies in Natural Products Chemistry*. – 2019. – V. 62. – pp. 433-453.

120. Gao, H. Unusual pyrrolyl 4-quinolinone alkaloids from the marine-derived fungus *Penicillium* sp. ghq208 / H. Gao, L. Zhang, T. Zhu, Q. Gu, D. Li // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2012. – V. 60. - №. 11. – pp. 1458-1460.

121. Khalifa, M.M. Synthesis of Ring-Fused, N-Substituted 4-Quinolones Using pKa-Guided, Base Promoted Annulations with Isatoic Anhydrides: Total Synthesis of Penicinetam / M.M. Khalifa, S.C. Philkhana, J.E. Golden // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85. – pp. 464–481.

122. Tsoung, J. Synthesis of Fused Pyrimidinone and Quinolone Derivatives in an Automated High-Temperature and High-Pressure Flow Reactor / J. Tsoung, A.R. Bogdan, S. Kantor, Y. Wang, M. Charaschanya, S.W. Djuric // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – pp. 1073-1084.

123. Wang, M. Base Promoted Synthesis of 4-Quinolones Fused with Medium-Sized Rings / M. Wang, J. Ma, J. Wang, W. Lu, B. Pan // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2023. – V. 26. - №. 46. – e202300519.

124. Sui, Z. Synthesis and inhibitory activity of novel tri-and tetracyclic quinolines against topoisomerases / Z. Sui, J. Altom, V.N. Nguyen, J. Fernandez, J.I. Bernstein, J.J. Hiliard, J.F. Barrett, B.L. Podlogar, K.A. Ohemeng // *Bioorganic & medicinal chemistry.* – 1998. – V. 6. - №. 6. – pp. 735-742.

125. Li, X. Tunable Synthesis of Quinolinone Fused Isoquinolines through Sequential One-Pot Nucleophilic Addition and Palladium-Catalyzed Intramolecular C–H Alkenylation / X. Li, Y. Bian, X. Chen, H. Zhang, W. Wang, S. Ren, X. Yang, C. Lu, C. Chen, J. Peng // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – pp. 321-332.

126. Halim, R. Scaffold Divergent Synthesis of Ring-Fused Indoles, Quinolines, and Quinolones via Iodonium-Induced Reaction Cascades / R. Halim, L. Aurelio, P.J. Scammells, B.L. Flynn // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – pp. 4708-4718.

127. Cincinelli, R. 4-Quinolone Fused Heterocyclic Ring Systems by Intramolecular Reactions of 4-Quinolone-2-Carboxamides / R. Cincinelli, L. Musso, G. Beretta, S. Dallavalle // *Tetrahedron.* – 2014. – V. 70. – pp. 9797-9804

128. Bazile, Y. Synthèse de Derivés O-Substitués du (Dihydroxy-3',4'-phenyl)-2-Indole par Utilisation de Groupes Protecteurs Sulfonyles / Y. Bazile, P. De Cointet, C. Pigerol // *J. Heterocycl. Chem.* – 1978. – V. 15 – pp. 859-864.

129. Sivcev, V.P. Unusual Transformations of Aliphatic Nitro Compounds in a Flow Reactor in High-Pressure Isopropanol on Alumina. Part 2. Formation of Esters / V.P. Sivcev, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, V.I. Anikeev // *J. Supercrit. Fluids.* – 2016. – V. 107. – pp. 179-181.